2. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongre Programı

21 MART 2014 Cuma			
08.00-10.00	KAYIT		
9:40-11.00	AÇILIŞ KONUŞMALARI VE PLAKET TÖRENİ (SULTAN SALON)		
9:40-9:45	Ramazan ALTUNDAŞ	Kongre Başkanı	
9:45-10:00	Çetin GÜLER	Kimyagerler Derneği Genel Başkanı	
10:00-10:30	Saim KERMAN	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı	Ülkemizde İlaç Politikaları
10:30-11:00	PLAKET TÖRENİ		
11.00-11.30	ÇAY-KAHVE ARASI		
11.30-12:20	I. OTURUM (SULTAN SALON)		
OTURUM BAŞKANI	Emin BALCI		
11:30-12:00	Bülent ATABAY	ATABAY	
12:00-12:20	Tunç KÖKSAL	İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası Genel Sekreter Yardımcısı	İlaç Araştırmalarında karşılaşılan zorluklar ve çözüm önerileri
12:30-14.00	ÖĞLE YEMEĞİ		
14:00-15:30	II. OTURUM (SULTAN SALON)		
OTURUM BAŞKANI	Özden Özel GÜVEN		

14.00-14.30	Fethi ŞAHİN	Onko İlaç	Yerli İlaç Sanayiinde Ar-Ge Faaliyetleri
14:30-15.00	Murat ACEMOĞLU	Novartis Pharma AG Basel, Switzerland	First Total Synthesis of Nostopeptin BN920, a Protease-inhibitor
15.00-15:30	Metin BALCI	ODTÜ	Pirol Kondenze Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Tasarımı ve Alkin Siklizasyonu ile Sentezi
15:30-16:00	ÇAY-KAHVE ARASI		
16:00-18:00	III. OTURUM (SULTAN SALON)		
OTURUM BAŞKANI	Mustafa Yavuz ERGÜN		
16:00-16:20	Tayfun OLTULU	Zentiva	Zentiva Sağlık Ürünlerinde yürütülen AR-GE faaliyetleri ve faydalanılan AR-GE teşvikleri
16:20-16:40	Şenay HAMARAT ŞANLIER	Ege Üniversitesi	İlaç Taşınım Sistemi Olarak Nanopartiküller: Boyut Küçük, Avantaj Büyük
16.40-17:00	Ayhan ÇELİK	GYTE	Enzim Prodrug Terapi: Nitroredüktazlar ile ilaç öncü bileşiklerin aktivasyonu
17:00-17:20	Serap AKGÜR	Ege Üniversitesi	Toksikoloji ve Kimyager
17:20-17:40	Hacer COŞKUN ÇETİNTAŞ	Sağlık Bakanlığı	İlaç Ruhsatlandırma Süreçleri
17:40-18:00	Eda YALÇIN	Sağlık Bakanlığı	İlaç Yatırım Teşvik Sistemleri
18:30	AKŞAM YEMEĞİ		
19:30-21:00	POSTER SUNUMLARI (SULTAN SALON)		
21:00	AÇILIŞ KOKTEYLİ		

22 MART 2014 Cumartesi			
9:00-11:00	VI. OTURUM (SULTAN SALON)		
OTURUM BAŞKANI	Ahmet DEMİRBAŞ		
09.00-09.30	Rana SANYAL	Boğaziçi Üniversitesi	İlaç Etken Maddelerini Makromoleküler Taşıyıcılara Yüklemek: Kazandıklarımız - Kaybettiklerimiz
09.30-10:00	Tuncel ÖZDEN	Üsküdar Üniversitesi	İlaç AR-GE Çalışmaları
10:00-10:30	Engin Umut AKKAYA	Bilkent Üniversitesi	Beta-Amiloid Plakların Görüntülenmesi İçin Yeni Floresan Bileşikler
10:30-11:00	ÇAY-KAHVE ARASI		
11:00-12:30	V. OTURUM (SULTAN SALON)		
OTURUM BAŞKANI	Kadriye BENKLİ		
11:00-11:20	Ömer REİS	Ulkar Kimya	API Üretimi ve Proses Kimyası: Buzdağının Görmediğimiz Kısmı
11:20-11:40	Kader ÇÖMLEKÇİ	Onko İlaç	ArGe ve İlaç Geliştirme
11:40-12:00	Anatoli DİMİGLO	GYTE	Yeni ilaç tasarımında 3D Elektron-Topolojik yaklaşımlar
12:00-12:15	Elif AYNACI	Bozok Üniversitesi	Yeni Asetilkolinesteraz İnhibitörlerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve İnhibisyon Özelliklerinin İncelenmesi
12:15-12:30	Serpil DEMİRCİ	Karadeniz Teknik Üniversitesi	Tiyomorfolinden Başlayarak Bazı Yeni Beta Laktam ve Florokinolon Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi
12:30-14:00	ÖĞLE YEMEĞİ		

14:00-16:00	**VI. OTURUM (SULTAN SALON)**		
OTURUM BAŞKANI	**Hamdullah KILIÇ**		
14:00-14:15	**Serdar DURDAĞI**	**Bahçeşehir Üniversitesi**	**hERG İyon Kanalı Açıcılarının Tasarımı için Genel FarmakoforModellerin Geliştirilmesi ve Validasyon Çalışmaları**
14:15-14:30	**Sinan BAŞÇEKEN**	**ODTÜ**	**Pirazolo-pirolo-pirazin" Sistemlerin AuCl3Katalizörlüğünde Siklizasyon Yöntemi ile Tasarımı**
14:30-14:45	**Halil HOŞGÖREN**	**Dicle Üniversitesi**	**NSAID lerin Biyouyumlu Yeni Prodrug Formlarının Sentezi**
14:45-15:00	**İsmail AKÇOK**	**İYTE**	**Değişik Halka Büyüklüğüne Sahip α,β Doymamış Laktonların Sentezi ve Yapı-Sitotoksik Aktivite İlişkilerinin İncelenmesi**
15:00-15:15	**Aytekin KÖSE**	**Atatürk Üniversitesi**	**Sitagliptinin (JanuviaTM) Yapısını Oluşturan β-Amino Asitin Alternatif Bir Yöntemle Sentezi**
15:15-15:30	**Muharrem AKCAN**	**Dumlupınar Üniversitesi**	**Peptid Bazlı İlaçların Tasarım ve Sentezi**
15:30-16:00	**ÇAY-KAHVE ARASI**		
16:00-18:00	**VII. OTURUM (SULTAN SALON)**		
OTURUM BAŞKANI	**Halil HOŞGÖREN**		
16:00-16:15	**Nurettin MENGEŞ**	**ODTÜ**	**Pirol Halkasına Sahip İndolizin İskeletinin Allen Dimerizasyonu Üzerinden Sentezi**
16:15-16:30	**Emin SARIPINAR**	**Erciyes Üniversitesi**	**Karbohidrazit Türevlerinin Elektron Konformasyonal-Genetik Algoritma Metodu (EC-GA) İle 4D-QSAR Analizi**
16:30-16:45	**Kezban ÖZCAN**	**Gaziosmanpaşa Üniversitesi**	**(3aS,4S,4aR,7aS,8S,8aS)-6-(4-(1-asetil-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-3-metil-4,4a,8,8a-tetrahidro-3aH-4,8-metanoisoksazol[4,5-f]isoindol-5,7(6H,7aH)-dion Türevlerinin**

			Sentezi ve Anti-kanser Aktivite Uygulamaları
16:45-17:00	**Mahmut ÖZBEK**	**World Medicine İlaç San.**	**Neden Biyoteknoloji?**
17.00-19.00	**POSTER SUNUMLARI (SULTAN SALON)**		
	WORKSHOP (JADE SALON)		
17:00-17:30	**Nurşah Ömeroğlu Çetinkaya**	**Sanofi**	**Sanofi AR-GE Çağrısı**
	WORKSHOP (JADE SALON)		
17:30-18:30	**Aslıhan Serdaroğlu** **Pelin Pilevne Özüdoğru**	**Metler Toledo**	**İlaç Keşfi Çalışmalarında METTLER TOLEDO EasyMax Organik Sentez Ünitesi ve Quantos Otomatik Dozajlama Sistemleri Çözüm ve Uygulamaları**
19.00	**AKŞAM YEMEĞİ**		
	SEKTÖREL TOPLANTI (JADE SALON)		
21:00	**Kimyagerler Derneği Yönetim Kurulu,İlaç Endüstrisi İşverenleri Sendikası,Sektör Temsilcileri ve çalışanaları**		**Endüstrinin Talepleri**

23 MART 2014 Pazar			
9:00-11:30	**VIII. OTURUM (SULTAN SALON)**		
OTURUM BAŞKANI	**Sabri ULUKANLI – Aydın DEMİRCAN**		
09:00-09:15	**Cevher ALTUĞ**	**Abant İzzet Baysal Üniversitesi**	**A Green Synthesis and Anti-Cancer Studies of New 3-Aryl-4-Phenylsulfonyl-5-Amino/5-Amido Isoxazoles**
09:15-09:30	**Yücel KADIOĞLU**	**Atatürk Üniversitesi**	**Atipik Antipsikotik Bir İlaç Olan Olanzapinin Plazmadan Spektrofotometre Yöntemi İle Analizi**
09:30-9:45	**Lokman TORUN**	**Yıldız Teknik Üniversitesi**	**Yeni Okzatropenler: Sentezlenmeleri Ve Biyolojik Özellikleri**
9:45-10:00	**Tuğşen AYDEMİR**	**Balıkesir Üniversitesi**	**SP-PMMA'ya Yüklenmiş Kemoterapatik Ajan Cisplatin'in Salınım Mekanizmasının Belirlenmesi**
10:00-10:15	**Tuğba TAŞKIN TOK**	**Gaziantep Üniversitesi**	**Ligand ve Parça Bazlı Anti-kanser İlaç Tasarımı**
10:15-10:30	**Dilara YILMAZ**	**İstanbul Üniversitesi**	**Farklı Yapılı İlaçların Çok Tabakalı Fonksiyonel İnce Film Oluşumunda Kullanılabilirliğinin İncelenmesi ve Desorpsiyon Çalışmaları**
10:30-10:45	**F. Funda KAYA DEMİRSOY**	**Ankara Üniversitesi**	**Kanser Hücre-Nanolipopleks Etkileşmelerinin Boyut Analizi ve Z-Potansiyel Ölçümleriyle Karakterizasyonu**
10:45-11:00	**Tuğçe GÖZAÇAN**	**Marmara Ecza ve Kimyevi Maddeler San. Tic. A.Ş.**	**İlaç Aktif ve Yardımcı Hammaddelerinin İthalatı, Depolanması ve Satışı**
11.00-11.30	**ÇAY-KAHVE ARASI**		
11:30-12:30 (SULTAN SALON)	**Değerlendirme Oturumu-Poster Ödüllleri**		
	KAPANIŞ		

ÖNSÖZ

28-30 Mart 2014 tarihleri arasında Antalya, Akka Antedon Otel'de **2. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi** gerçekleştirilmiştir.
İlaç, canlı hücre üzerinde yaptığı etki ile bir hastalığın teşhisi, iyileştirilmesi veya semptomlarının azaltılması amacıyla tedavisini veya bu hastalıktan korunmayı mümkün kılan, canlılara değişik uygulama yöntemleri ile verilen doğal, yarı sentetik veya sentetik kimyasal maddelerdir. İlaç, özelliği gereği kimya sanayisi ile yakından ilgilidir. Ana teması "**İlaç Ar-Ge Faaliyetlerinde Temel Araştırmaların Önemi**" olan kongrede, sağlık ve ilaç alanında çalışan **kamu ve özel sektör uzman ve temsilcilerini, bu alana yönelik** araştırmalar yapan **bilim insanlarını, sağlık ve ilaç alanı üreticilerini, sektör temsilcilerini, yasa ve yönetmelik uygulayıcılarını** bir araya getirerek karşılıklı bilgi alışverişi yapmalarını sağlamıştır. Ayrıca, ilaç hammadde tedarikçileri, sektöre hizmet veren, ekipman ve bilişim hizmetleri sunan kişi ve kurumların da sergiye katılmalarını sağlamıştır.
Kongreye kamu kesiminden 25 özel sektörden 60 ve üniversitelerden öğretim üyesi ve öğrenci olarak 335 kişi olmak üzere toplam 420 kişi katılmıştır.

Kongrede temel araştırmalar ile onay ve pazar sonrası denetim konuları ağırlıklı olarak ele alınmıştır. Kongrenin amaçlarından biri de **yeni molekül keşfine yönelik** temel araştırma faaliyetleri ele alınırken, Ar-Ge faaliyetleri için yeterli bir alt yapıya sahip olan üniversitelerimizdeki değerli bilim insanlarımız ve ülkemizin genç, dinamik ve donanımlı beyin gücünün sektör temsilcilerini bir araya getirerek fikir ve birikimlerini paylaşmak, ürün alışverişinde bulunmaları için ortam hazırlamıştır. Ayrıca, sektör temsilcileri ve araştırmacılar, kongreye katılan uzman bürokratlara sorunlarını doğrudan aktarma olanağı bulmuştur.

Kongreye 20 çağrılı konuşmacı davet edilmiş ve 20 sözel sunum yapılmıştır. Ayrıca kongre süresince askıda kalan 169 poster sergilenmiştir. Kongrede sergilenen posterler arasında ilk üç dereceye giren posterlere ödül verilmiştir.

Prof. Dr. Çetin GÜLER
Genel Koordinatör

Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ
Kongre Başkanı

Davetli Konuşmacı Listesi

Davetli Konuşmacı No	Adı-soyadı	Konuşmanın Başlığı
D001	Mustafa Fethi Şahin	Yerli İlaç Sanayiinde Ar-Ge Faaliyetleri
D002	Murat Acemoglu	First Total Synthesis of Nostopeptin BN920, a Protease-inhibitor
D003	Metin Balcı	Pirol Kondenze Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Tasarımı ve Alkin Siklizasyonu ile Sentezi
D004	Tayfun Oltulu	Zentiva Sağlık Ürünlerinde Yürütülen AR-GE Faaliyetleri Ve Faydalanılan AR-GE Teşvikleri
D005	Şenay Hamarat Şanlıer	İlaç Taşınım Sistemi Olarak Nanopartiküller: Boyut Küçük, Avantaj Büyük
D006	Ayhan Çelik	Enzim Prodrug Terapi: Nitroredüktazlar ile İlaç Öncü Bileşiklerin Aktivasyonu
D007	Serap Annette Akgür	Kimyanın Önemli Bir Penceresi: Toksikoloji
D008	Hacer Coşkun Çetintaş	İlaç Ruhsatlandırma Süreçleri
D009	Eda YALÇIN	İlaç Yatırım Teşvik Sistemleri
D010	Rana Sanyal	İlaç Etken Maddelerini Makromoleküler Taşıyıcılara Yüklemek: Kazandıklarımız - Kaybettiklerimiz
D011	Tuncel Özden	İlaç AR-GE Çalışmaları
D012	Engin Umut Akkaya	Beta-Amiloid Plakların Görüntülenmesi İçin Yeni Floresan Bileşikler
D013	Ömer Reis	API Üretimi ve Proses Kimyası: Buzdağının Görmediğimiz Kısmı
D014	Kader Çömlekçi	ARGE ve İlaç Geliştirme
D015	Anatoli Dimiglo	Yeni İlaç Tasarımında 3D Elektron-Topolojik Yaklaşımlar

Sözel Sunum Listesi

Sözel Sunum No	Adı-soyadı	Konuşmanın Başlığı
S001	Elif Aynacı	Yeni Asetilkolinesteraz İnhibitörlerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve İnhibisyon Özelliklerinin İncelenmesi
S002	Serpil Demirci	Tiyomorfolinden Başlayarak Bazı Yeni Beta Laktam ve Florokinolon Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi
S003	Serdar Durdağı	hERG İyon Kanalı Açıcılarının Tasarımı için Genel Farmakofor Modellerin Geliştirilmesi ve Validasyon Çalışmaları
S004	Sinan Başçeken	Pirazolo-pirolo-pirazin" Sistemlerin AuCl3 Katalizörlüğünde Siklizasyon Yöntemi ile Tasarımı
S005	Halil Hoşgören	NSAID lerin Biyouyumlu Yeni Prodrug Formlarının Sentezi
S006	İsmail Akçok	Değişik Halka Büyüklüğüne Sahip α,β Doymamış Laktonların Sentezi ve Yapı-Sitotoksik Aktivite İlişkilerinin İncelenmesi
S007	Aytekin Köse	Sitagliptinin (JanuviaTM) Yapısını Oluşturan β-Amino Asitin Alternatif Bir Yöntemle Sentezi
S008	Muharrem Akcan	Peptid Bazlı İlaçların Tasarım ve Sentezi
S009	Nurettin Mengeş	Pirol Halkasına Sahip İndolizin İskeletinin Allen Dimerizasyonu Üzerinden Sentezi
S010	Emin Sarıpınar	Karbohidrazit Türevlerinin Elektron Konformasyonal-Genetik Algoritma Metodu (EC-GA) İle 4D-QSAR Analizi
S011	Kezban Özcan	(3aS,4S,4aR,7aS,8S,8aS)-6-(4-(1-asetil-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-3-metil-4,4a,8,8a-tetrahidro-3aH-4,8-metanoisoksazol[4,5-f]isoindol-5,7(6H,7aH)-dion Türevlerinin Sentezi ve Anti-kanser Aktivite Uygulamaları
S012	Mahmut Özbek	Neden Biyoteknoloji?
S013	Cevher Altuğ	A Green Synthesis and Anti-Cancer Studies of New 3-Aryl-4-Phenylsulfonyl-5-Amino/5-Amido Isoxazoles
S014	Yücel Kadıoğlu	Atipik Antipsikotik Bir İlaç Olan Olanzapinin Plazmadan Spektrofotometre Yöntemi İle Analizi
S015	Lokman Torun	Yeni Okzatropenler: Sentezlenmeleri Ve Biyolojik Özellikleri
S016	Tuğşen Aydemir	SP-PMMA'ya Yüklenmiş Kemoterapatik Ajan Cisplatin'in Salınım Mekanizmasının Belirlenmesi
S017	Tuğba Taşkın Tok	Ligand ve Parça Bazlı Anti-kanser İlaç Tasarımı
S018	Dilara Yılmaz	Farklı Yapılı İlaçların Çok Tabakalı Fonksiyonel İnce Film Oluşumunda Kullanılabilirliğinin İncelenmesi ve Desorpsiyon Çalışmaları
S019	F. Funda Kaya Demirsoy	Kanser Hücre-Nanolipopleks Etkileşmelerinin Boyut Analizi ve Z-Potansiyel Ölçümleriyle Karakterizasyonu
S020	Tuğçe Gözaçan	İlaç Üretiminde Kullanılan Aktif ve Yardımcı Hammaddelerin Depolanması

Poster Sunum Listesi

Poster No	Adı-soyadı	Çalışmanın Başlığı
P001	Gizem Tatar	Coronavirüs'ün (CoV) Yapısal Proteinlerinin Homoloji Modellenmesi ve Etkileşim Mekanizmalarının Aydınlatılması
P002	Özal Mutlu	*Fusobacterium nucleatum* Enolaz Enziminin Moleküler Modelinin Oluşturulması
P003	Barış Kurt	Yeni Ligand ve Komplekslerin DNA Etkileşimlerinin Moleküler Modellemesi
P051	Sibel Gülle	Pirido[3,2-*c*]karbazol İskeletinin Sentezi
P052	Yavuz Ergün	Oksijenlenmiş Karbazol Türevlerinin Sentezi
P053	Emel Yıldız	Rodanin-N-Asetik Asit Ligandının Metal Komplekslerinin Sentezi ve Farmakolojik Özelliklerinin İncelenmesi
P054	Hacali Necefoğlu	Co(II), Ni(II) ve Cu(II) 4-Etilbenzoatların B3 Vitamini ve Kordiamin ile Komplekslerinin Sentezi, Spektroskopik ve Termik Özellikleri ve Yapıları
P055	Büşra Öztürk	Siklooktan β−Aminoasit Sentezi
P056	Beyza Ispartaloğlu	Benzensülfonamit Grubu Bağlı 1,2,3-Triazol Halkası İçeren D-Galaktopiranoz Türevlerinin Sentezi
P057	Oktay Talaz	Fischer İndole Sentezi ile Yeni Bisindol Alkolitlerin Sentezi ve İnsan Karbonic Anhidrazı İzoform I ve II ile Yapı Aktivite İlişkisi
P058	Serdal Kaya	N-SübstitüeİndolTürevlerinin Elektrofilik Halkalaşma Reaksiyonları
P059	Yılmaz Leba	Polihidroksilakton Türevlerinin Keten Katılmalar Üzerinden Sentezi
P060	Ayşe Tan	1,2,3-Triazol Yapısı İçeren Yeni Norkantarimit Türevlerinin Sentezi
P061	Aydın Demircan	1,2,4-Triazin *N*-Oksitlerin Ve Heterosiklik Yapıların Furan ve Benzen Çekirdekli Bileşiklerden Sentezi
P062	Emel Pelit	İyonik Sıvı Ortamında Ultrasonik Destekli Mannich Reaksiyonu
P063	Sultan Taşkaya	Pirol Halkasına Kondenze Oksazin Türevlerinin Sentezi
P064	Ali Fatih Şeybek	İndol Halkasına Kondenze Pirazin ve Oksazin Bileşiklerinin Sentezlenmesi
P065	Özlem Sarı	Azaindolizin Türevlerinin Sentezi ve Reaksiyon Mekanizmasının DFT Yöntemi ile Modellenmesi

P066	Emre Hoplamaz	Benzonaftiridin Türevlerinin Sentezi İçin Yeni Yöntemleri Geliştirilmesi
P067	Emrah Kavak	Elektrofilik Halkalaşma Tepkimesi ile Naftafuran-4,9-Dion Sentezi
P068	Cengiz Zobi	Benzo[*f*]indol-4,9-dion Sentezi İçin Yeni ve Uygulanabilir Metotların Geliştirilmesi
P069	Dursun Ergüntürk	6,6-Dimetil-3-aril-3',4',6,7-tetrahidro-1'H,3H-spiro[benzofuran-2,2'-naftalen]-1',4(5H)-dion Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu
P070	Betül Şahin	Antitumör Aktivite Gösterebilecek Yeni Bir Sınıf 2-Substitüe Benzotiyazolerin Sentezi ve Aktivitelerinin İncelenmesi
P071	Belma Gürbüzlü	Yeni 7-Aril-5,6,6a,7-tetrahidrobenzo[b]nafto[1,2-e][1,4]tiyoazepinlerin Sentezive Karakterizasyonu
P072	Nevin Turan	2-Amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-3-karbonitril İçeren Ligand ve Komplekslerin [Metal: Fe(II) ve Zn(II)] Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi
P073	İrfan Koca	Muhtemel Biyolojik Aktif Yeni Pirazol Türevi Bileşikler
P074	Abdullah Biçer	Zeolite Tutuklu Osmiyum ve Rutenyum Geçiş Metal Nanokümeleriyle Yeni Bir Yöntemle Alkenlerden Visinal*cis*-diollerin Sentezi
P075	Uğur Başak Öztürk	Pirol Halkası İçeren Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi
P076	Tuğba Güngör	Nitroredüktaz Esaslı Kanser Tedavisinde Kullanılabilecek Çeşitli Bis(2,4-dinitrofenil)daimin Türevlerinin Sentezi
P077	Diğdem Dalmızrak	Yeni Bir Yöntemle Alkenlerden Visinal c*is*-1,2-Diollerin Sentezi
P078	Kıvılcım Şendil	Ultrasonik Şartlar ve Su içerisinde Kiral Aminoasitlerden Kiral Schiff Bazı Sentezleri
P079	Mustafa Kazancıoğlu	4-Aminotetrahidrokinolin Türevlerinin Sentezi
P080	EmreYılmaz	PİFA/TMSX Kullanılarak Yeni Bir Yöntemle Alkenlerden *trans*-Halohidrinlerin Sentezi
P081	Özden Özel Güven	İndazol ve Furil Halkası Bulunduran Ekonazol Benzeri Eter Yapılarının Sentezi
P082	Alper Yıldırım	Biyolojik Aktiviteye Sahip Sülfonamit Türevlerinin Sentezi
P083	İshak Bildirici	3,4-Disübstitüe-5-Fenil-1-(2,5-Dimetilfenil)-PirazollerinYeniTürevlerininSentezleri

P084	Naki Çolak	Synthesis, Characterization and Theoritical Calculation of 2-(2-hydroxy-4-methoxybenzylideneamino)-6-methyl (and ethyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo [β]thiophene-3-carbonitriles as Potent Bioactive Molecules
P085	Naki Çolak	HeterocylicThiophenes Containing Azo Group: New Class of Drugs for Treating Fungal Infections
P086	Elif Akın Kazancıoğlu	Tetrahidrokinolin Türevlerinin Sentezi İçin Yeni Bir Yöntem
P087	Meltem Tan	Yeni 4-Açil-2,3-furandion Türevlerinin Sentezi
P088	Özgür Yılmaz	Oksonorbornadien Türevlerinden γ-Bütirolakton Sentezi
P089	Selbi Keskin	Kromenopiridin, Benzokromenopiridin ve Kromenopiridinon Türevlerinin Sentezleri İçin Yeni Yöntemlerin Geliştirilmesi
P090	Osman Nuri Aslan	Yeni 2-İsoindol-4-Aril Tiyazol Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu
P091	Mustafa Zengin	Siklohegzenil Grubu içeren β-laktam Türevlerinin Sentezi
P092	Hayriye Genç	Piperonylamine İçeren Yeni Monokloro-β-laktam Türevlerinin Sentezi
P150	Esra Dilek	İnsan Serumundan PON-1 Enziminin Saflaştırılması ve Naproksen Türevi Bakır Komplekslerin Enzim Aktivitesi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi
P151	Esra Dilek	[Cu(2,5-Hpydc)(2-ampy)(H_2O)].H_2O ve [Cu(2,5-Hpydc)(2-aepy)(H_2O)].H_2O Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve İnsan Serum PON1 Enzim Aktivitesi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi
P200	Can Emre Yetgin	Kloraloz Türevi Semikarbazonların Sentezi, Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Belirlenmesi
P201	Aydın Tavman	2-(1*H*-Benzimidazol-2-il)-benzen-1,4-diol'ün Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) Komplekslerinin Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi
P202	Senem Akkoç	N-Heterosiklik Karben Öncülleri ile Gümüş Komplekslerinin Sentezi Karakterizasyonu ve Antibakteriyel Özellikleri
P203	Arif Mermer	Florokinolon Veya *β*-Laktam Halkası İçeren Piperazin Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi
P204	Serap Başoğlu	Florokinolon ve *β*-Laktam Türevlerinin Mannich Reaksiyonu ile Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi
P205	Yıldız Uygun	Florokinolon Veya *β*-Laktam Halkası İçeren Yeni Hibrit Moleküllerin Sentezi Ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi

P206	Neslihan Demirbaş	*B*-Laktam ve Florokinolon Yapılarının 1,2,4-Oxadiazol-Piperazin İle Birleştirilmesi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi
P207	Neslihan Demirbaş	Piperazinden Türeyen Yeni Florokinolon Ve *β*-Laktam Türevlerinin Sentezi Ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi
P208	Adem Çınarlı	2-(5-H/Me/F/Cl/NO_2-1*H*-benzimidazol-2-il)-benzen-1,4-diol'lerin Spektral Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi
P209	Demet Gürbüz	4-Kloro-2-aminofenol ile Bazı OH/CH_3-Sübstitüe Salisilaldehitlerden Türeyen Schiff Bazlarının Karakterizasyonuve Antimikrobiyal Aktiviteleri
P210	Süleyman Tanyolaç	4-Kloro-2-aminofenol ile Bazı Cl/Br/NO_2-Sübstitüe Salisilaldehitlerden Türeyen Schiff Bazlarının Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Aktiviteleri
P211	Serpil Demirci	Mikrodalga Yöntemi İle Bazı Yeni Tiyomorfolin Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi
P212	Nuran Kahriman	Yeni 2,4,6-Trisübstitüe Primidin Bileşikleri ve *N*"- Alkil Türevlerinin Sentezi ve Antibakteriyal Aktivitelerinin İncelenmesi
P213	RonakHaj Ersan	Bazı Benzimidazol ve İndol Türevlerinin Konvansiyonal ve Mikrodalga Yardımıyla Sentezleri ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Araştırılması
P214	Can EmreYetgin	Kloraloz Türevi Tiyosemikarbazonların Sentezi, Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Belirlenmesi
P215	Ebru Aktan	Bütan Sülfonil Hidrazitile Cu(II) Kompleksinin Sentezi, Antibakteriyel Aktiviteleri ve Teorik Hesaplamaları
P216	Belma Zengin	Bazı Tiyazolidin-4-Karboksilik Asit Türevlerinin Sentezi ve Karbonik Anhidraz Enzimi Üzerine Biyolojik Aktivitesi
P217	Barış Kurt	Yeni Pirazol-3-Karboksi Amit Türevlerinin Sentezlenmesi ve Antibakteriyel Etkilerinin İncelenmesi
P218	Engin Yılmaz	Yeni Hidrazid Hidrazon Türevlerinin Sentezi Karakterizasyonu Antimikrobiyal Etkinlikleri ve Doking Çalışmaları
P219	Şevket Hakan Üngören	Yeni Hidantoin Türevlerinin Sentezi ve Anti Bakteriyel Özelliklerinin Araştırılması
P220	Hayrettin Dinç	Bis-AkridinLigantlarının Sentezi, Yapısal Karakterizasyonu, Antimikrobiyal Aktiviteleri ve DNA ile Etkileşimlerinin İncelenmesi
P221	Kezban Özcan	(3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-sinnamoilfenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1,3(2H)-dion Türevlerinin Halojenlenme Reaksiyonları ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi

P222	Kezban Özcan	Yeni Bir Tür Karbotiyoamit Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi
P223	M. Burcu Gürdere	(3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-sinnamoilfenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1,3(2H)-dion Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivite Uygulamaları
P224	Neşe DÜRÜ	(3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-(3-Aril-3-(feniltiyo)propanoil)fenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1,3(2H)-dion Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivite Uygulamaları
P225	Bahtiyar Sarıboğa	Oxime Türevi Maddelerin Antimikrobiyal Aktivitesinin Yan Gruplara Bağlı Olarak Değişimlerinin İncelenmesi
P226	Pınar Kalın	Potansiyel İnsan Eritrosit Karbonik Anhidraz İzoenzimleri (hCA-I ve II) İnhibitörü Olarak Bazı Sülfamit Türevleri
P227	Ekrem Adıgüzel	İki Yeni Dihidroksamik Asit ve Metal Komplekslerinin Sentezi ve Üreaz İnhibisyon Aktivitelerinin İncelenmesi
P228	Gonca Tosun	*Dicranum majus*, *Dicranum polysetum*ve*Dicranum scoparium* Yosunlarının Uçucu Yağ Bileşenleri ve Uçucu yağ, hekzan ve metanolik ekstrelerin Antimikrobiyal Aktivite Testleri
P229	Esra Tokay	*Lamiumpurpureum*var. *purpureum*L. Türünün Farklı Ekstrelerinin Antimikrobiyal ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi ve Aktivitede Rol Oynayan Fenoliklerin Belirlenmesi
P230	Muharrem Kaya	Glokom Tedavisinde Kullanılabilecek 4-Aminobenzensülfonamit Esaslı Yeni Sülfonamit Bileşiklerin Sentezi ve Karbonik Anhidraz Aktivitelerinin İncelenmesi
P231	Hacer Bayrak	Farklı Farmakofor Gruplar İçeren Hibrit Bileşiklerin Sentezi Ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi
P232	Kübra Erkan	Resveratrolün Klinik *Candida* Türleri üzerine Antibiyofilm Etkisinin Araştırılması
P233	Demet Erdönmez	*Vacciniummyrtillus L.*(YabanMersini) Meyve Ekstresinin “Quorum Sensing” Haberleşme Sistemine Etkisinin Araştırılması
P234	Taner Gökçen	Karbonik Anhidraz İnhibitörü Olarak Bazı Sülfonamit Türevleri
P235	Abdulselam Ertaş	Phenolic Profile by LC-MS of*Onopordumpolycephalum* BOISS.and*Onopordumcarduchorum* BORNM. ET BEAUVERD
P236	Abdulselam Ertaş	Phytochemical Investigation of *Lycopsisorientalis* with Biological Activity
P300	GünseliTurgutCin	Akciğer Kanseri Tedavisinde Yeni Bir Umut Işığı; Ferrosen Grubu İçeren *N*-Asetil-2-Pirazolinler

P301	Burcu Saygıdeğer Demir	Yeni Metal Fosfin Komplekslerinin A549 ve K562 Kanser Hücre Hatlarında Antioksidan Enzim İnhibitörü Rolü
P302	Nuraniye Eruygur	Lipopleks Termodinamiği: DNA-Mg^{2+}-Nötral Lipid Etkileşme Enerjetiğinin Diferansiyel Termal Analiz, Diferansiyel Taramalı Kalorimetreve İzotermal Titrasyon Kalorimetresi İle Belirlenmesi
P303	Serap Sunar	HUVEC Kanser Hattı Üzerine LikenTotal Ekstresinin Antikanser Etkisinin Belirlenmesi
P304	Serap Sunar	Liken Total Ekstresinin Antikanser Etkisinin Araştırılması
P305	Murat Çakıcı	Optikçe Saf Kinazolin ve Kinazolinon Alkollerin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi
P306	Mehmet Gümüş	Meme Kanseri Tedavisinde İlaç Potansiyeline Sahip Yeni Diazepin Türevi Bileşikler
P307	Muhammet Yıldırım	Yeni 8-Nitrotiyazolo[3,2-*c*]pirimidin Türevleri: Mikrodalga Desteğiyle Etkili Şekilde Sentezi ve Antikanser Aktivitelerinin Değerlendirilmesi
P308	Mustafa Anar	LDH Ve WST-1 Metotları İle *Lobariapulmanaria*Ve*Usnealongissima* Liken Türlerinin Sitotoksik Ve Antisitotoksik Etkilerinin Belirlenmesi
P309	Mustafa Anar	*Vulpicidapinastri*(Scop.) J.-E.Mattsson&M.J.Lailikeninin total özütünün antikanser etkisinin HUVEC Kanser hattında Real Time Cellular Anlysis Metoduyla Araştırılması
P310	BircanÇeken	İndol Karboksilik Asit Türevi Sentezi ve DNA Kesim Çalışmaları
P311	Merve Çınar	Biyoaktif Kinolinlerin SentezindeYeni Metodlar ve Kinolin Türevlerinin Antikanser Aktiviteleri/Etki Mekanizmaları
P312	Derya Mete	6-Bisikloaril Sübstitüeli5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on'ların Apoptotik Özelliklerinin İncelenmesi
P313	Serdar Burmaoglu	Biyo-uyumlu Dendrimer Sentezi ve Kanserli Hücreler Üzerindeki Uygulaması
P314	Yıldız Bal	ZeytinYaprağı Ekstraktı Enkapsüle Edilmiş Kalsiyum-Aljinat-Kitosan Mikroparçacıklarının Akciğer Kanseri Hücrelerindeki Etkinliğinin Araştırılması
P315	Burcu Özdamar	Kitosan Nanoparçacıklarına İmmobilize Edilmiş ZeytinYaprağı Ekstraktının Akciğer Kanseri Hücrelerindeki Etkinliğinin Araştırılması
P316	Ümmühan Özdemir Özmen	Aromatik Propansulfonilhidrazon Türevlerinin Sentezi ve Meme Kanseri Hücre Kültürleri Üzerine Antikanserojen Özelliklerinin İncelenmesi
P317	Sedat Yaşar	Palladyum(II)-*N*-heterosiklik Karben Komplekslerinin Sentezi Karakterizasyonu ve Antiproliferatif Aktivitelerinin İncelenmesi

P318	Gülden Yetiş	İlaç-öncü Bileşiklerin Aktivasyonunda Bakteriyel Nitroredüktazlar
P319	Güneş Özen	Resveratrol ve Sirtinolün p53 (+/+) ve p53 (-/-) Kolon Kanser Hücreleri Üzerindeki Apoptotik Etkilerinin İncelenmesi
P320	Nefise Özlen Şahin	Kızılcık Bitkisi Ekstresi İçeren Sert Kapsüllerin Antioksidan ve Antitümör Etkilerinin İncelenmesi
P321	Ecem Fatma Karaman	Biyoteknolojik İlaçlar ve Monoklonal Antikorlar
P322	İsmail Akçok	Yeni 6-metil-6-aryl-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on TürevlerininSentezveAntiproliferatifAktivitelerininİncelenmesi
P323	Mustafa Çeşme	Antienflamatuar İlaç Etken Madde Piroksikam'ın Pt(II) Kompleksinin Antikanser Aktivitesi
P324	Mustafa Çeşme	Synthesis of Zinc(II) Complex of Pemetrexed Anticancer Drug: The Interaction with DNA and Investigation of Anticancer Properties
P400	Seda Fandaklı	Mikrodalga Yöntemiyle Pirimidin Türevi Bileşiklerin Kalkonlardan Sentezi Anti-Lipaz Ve Anti-Alfa Glukozidaz Aktiviteleri
P450	Burçe Çifçi	Kojik Asit-Peptit Konjugatlarının Sentezi ve Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü Olarak Kullanılması
P500	Leyla Polat Köse	Havlıcan (*Alpiniaofficinarum*) Bitkisinin Antioksidan Özellikleri
P501	Mehmet Ay	Yaban Eriği (*Prunus spinosa* L.*)* Meyvesi Özütlerinin Antioksidan Kapasitelerinin Belirlenmesi
P502	Melek Gül	İzoksazol Türevli Alfa-Pinen Bileşiklerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Biyolojik Önemi
P503	Sezer Dinç	İlaç Olarak Kullanılan Bazı Bitki Türlerinin Fenolik Madde Miktarlarının Antioksidan Aktivite ile İlişkisi
P504	Veysel Güzel	Aromatik Amin-Bazlı ilaçlardan Oluşan Fenil Radikallerinin Meydana Getirdiği DNA Hasarı Üzerine*Menthalongifolia*Bitkisinin Koruyucu Etkisinin Araştırılması: Bir Model Çalışma
P505	Sevil Emen	***Achilleamillefolium*** Bitkisinin Antioksidant, Radikal Söndürücü ve Protein Oksidasyonunu Önleme Aktivitesinin Araştırılması
P506	Ali Keskin	Biyolojik Aktiviteye Sahip Kiral Alisiklik Beta-Amino Asitlerin Sentezi
P650	Bilgesu Onur Sucu	Antidepresan İlaç Olan Tandospironun Daha Aktif Analoglarının Sentezlenmesi
P651	Ramazan Kalın	Asetilkolinesteraz (AChE) Enzim Aktivitesi Üzerine Essitalopram ve Mirtazapin Moleküllerin in *In Vitro* Etkisi

P652	Mehmet Sefa Koçak	*Stachysiberica BIEB. subsp. iberica BIEB. var. densipilosa*BHATTACHARJEE Bitkisinin Alzheimer, Diyabet II Hastalıklarının Tedavilerinde Kullanılabilirliğinin *in vitro* Olarak Araştırılması
P653	Elif Dilek	*Clinopodiumvulgare* L. subsp. *vulgare* L. Bitkisinin Fitokimyasal Açıdan Değerlendirilmesi: Bazı Hastalıkların Tedavisine Yönelik Alternatif Doğal Bir Ürün Araştırması
P654	Hamdi Temel	A Detailed Study on Three Endemic *Astragalus* Species
P655	Enes Alpay	*Solanumnigrum*L. (*Solanaceae*) Türünün Antikolinesteraz Aktivitesinin Tayini
P656	Nihal Zorlu	Kırk SekizFarklı*Salvia* Türünün Antioksidan, Antikolinesteraz, Antimikrobiyal Aktiviteleri ve Uçucu Organik Bileşiklerinin İncelenmesi
P657	Mehmet Boğa	Antioxidant, Anticholinesterase and Antimicrobial Activities of Three Wild Growing *Centaurea* species in Anatolia
P658	Neslihan Genişel	Phenolic Profile, Fatty Acid and Essential Oil composition and Antioxidant, Antialzheimer Activity of *Verbascumflavidum*Extracts
P659	Meryem Şeyda Kaya	Chemical Profile and Biological Activities of *Tragopogonlatifolius*var. *angustifolius*Boiss.
P660	Meryem Şeyda Kaya	Investigations on *Trifoliumangustifolium* var. *angustifolium* L.
P700	Duygu Kırkık	Antikor Bazlı İlaçların Geliştirilmesinde *İn Vivo* Farmokoloji ve Toksikoloji Çalışmalarının Dünyada Kabul Edilebilirliği
P701	Habibe Yılmaz	Texas Red İşaretli Cisplatin İçeren Manyetik Nanopartiküllerin Sıçanlarda IVIS Spect ile Görüntülenmesi Çalışmaları
P702	Habibe Yılmaz	Styrax OfficinalisL.'den İzole Edilen Benzofuranglukozid Karışımının Radyoizotop İşaretlemesi ve Sıçanlarda Biyodağılım Çalışmaları
P703	Ayça Aktaş	İlaç Adayı Moleküllerin Geliştirilmesinde Toksik Etkileri Belirleme Yöntemleri ve Önemi
P750	Dolunay Şakar	Poli(maleikanhidrit-*ko*-vinilasetat)-Noradrenalin Polimer-İlaç Çiftinin Stabilitesinin İncelenmesi
P751	Mehmet Çolak	İbuprofen'in Supramoleküler Jel yapısı içine Sokulması ve Kontrollü Salımı
P752	Fatih Algı	İlaç Salınım Sistemleri İçin Yeni Bir Fotokromun Sentezi Ve Özellikleri
P753	Mehmet Onur	İlaç Salım Sistemleri İçin Yeni Poli(izopropilGlikolid)-PEG Diblok ve

	Arıcan	Triblok Kopolimerlerinin Sentezleri ve Özellikleri
P754	Gözde Eşan	Metal İyonuile Kontrol Edilebilen Kendiliğinden Yapılanarak Hidrojelleşen Peptitler ve Biyonanoyapılarının İncelenmesi
P755	Güliz Ak	Akciğer Kanseri Tedavisine Yönelik Yeni Bir İlaç Taşıyıcı Sistem: Pemetrexed Yüklü Nanopartiküller
P756	İhsanBaşaran	Antibakteriyel Biyopolimer Matriks Hazırlanması
P757	Olcay Mert	PEG Bazlı Poliester Polimerleri ve İlaç Salım Sistemlerinde Uygulamaları
P758	Öznur Yolaçan	Çok Tabakalı Fonksiyonel İnce Film Oluşumunun ve Ibuprofen (IBF) ile Etkileşiminin QCM-D Tekniğiyle Takibi
P759	Kemal Çetin	5-Florourasil İçeren Moleküler Baskılanmış Kriyojel Disklerin Salım Kinetiğinin İncelenmesi
P800	Selçuk Kaban	Doğrusal Taramalı Voltametri Yöntemi ile Atorvastatin Etkin Maddesinin Farmasötik Preparatlarda Miktar Tayini
P801	Selçuk Kaban	Diklofenak Etkin Maddesinin Farmasötik Preparatlarda Diferansiyel Puls Voltametri Yöntemi ile Miktar Tayini
P802	Tuğba Dinç	Adefovir'inLC-MS/MS Yöntemi İle İnsan Plazmasında Biyoanalitik Yöntem Validasyonu ve Biyoeşdeğerlik Çalışmalarına Uygulanması
P803	Gülşah S. Kanberoğlu	Bütünüyle-Katı-Hal-Kontakt PVC-Membran Tamoksifen-Seçici Sensör ve Durgun Ortamdaki Potansiyometrik Performans Özellikleri
P804	Cihan Topcu	Potansiyometrik PVC-MembranTamoksifen-Seçici Elektrodun Akış Enjeksiyon Analizinde Dedektör Olarak Kullanımı
P805	Fatih Çoldur	İzoniazid-Seçici Potansiyometrik Sensör ve Performans Özellikleri
P806	Sedat Sel	Bazı Sülfonil Üre Grubu Herbisit Etken Maddelerinin Elektrokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi ve Enzim İnhibisyon Mekanizmasının Kare Dalga Voltametrisiyle Belirlenmesi
P807	Mehmet Ay	Nitroredüktaz Esaslı Kanser Tedavisinde Kullanılabilecek Bazı Nitro Aromatik Amid İlaç-Öncü Bileşiklerin Elektrokimyasal İncelenmesi
P808	Melike Güngör	Madde Kullanımına Bağlı Denetimli Serbestlik Olgularının İlaç Bilgi Formu Verileri ile Toksikolojik Analiz Sonuçlarının Karşılaştırılması
P809	Selin Demir	Yasadışı Madde Analizinde İdrar Kreatininin ve İdrar Bütünlük Testlerinin Değerlendirilmesinin Önemi
P810	Seda Damla Hatipoğlu	Bitkilerin Gösterdiği Halusinatif Etkiler ve Bunların Adli Olaylardaki Analizi
P811	Burcu Engin	Vitaminlerde Miktar TayiniYönteminin Mikrobilojik Metotlardan

		HPLC ve UPLC ye Taşınması
P812	Sibel Yılmaz	Monax Tablet Assay Çalışmalarında UPLC Metodu Kullanımı
P813	Rukiye Döğer	İdrarda Amfetamin Analizinde Kullanılan Farklı Türevlendirici Ajanların Karşılaştırılması
P814	Birsen Celayir	İlaç Sektöründe FT-IR, NIR ve Raman Spektroskopisi'nin Karşılaştırmalı Uygulama Alanları
P815	Bürge Aşçı	İlaç Etken Maddelerinin HPLC ile Birarada Analizi İçin Deneysel Tasarım
P816	Esen Bakhautdin	Yerli Biyobenzer İlaçların Geliştirilmesi ve Üretilmesinde Karakterizasyon ve Karşılaştırılabilirlik Çalışmalarının Önemi
P817	Ayla Balaban Gündüzalp	AlkilSülfonamit Bileşiğinin Karbonik Anhidraz I (CAI) Enzimine Karşı İnhibisyon Etkisinin Elektrokimyasal Yöntemlerle İncelenmesi
P818	Derya Kılıçaslan	Amisülpirid'in DNA ile Etkileşimi ve Bu Etkileşime Metal Etkisi
P819	Harun Muslu	Metal Bazlı Yeni İlaç Tasarımları: Tenoksikam İlaç Etken Maddesinin Zn(II) Metali ile Etkileşimi ve Elektrokimyasal olarak DNA üzerine Etkisi
P820	Harun Muslu	Metal Bazlı Yeni İlaç Tasarımları: Meloksikam İlaç Etken Maddesinin Cu(II) Metali ile Etkileşimi ve Elektrokimyasal olarak DNA üzerine Etkisi
P821	Özge Eren	Siprofloksazin 'in Zn(II) Geçiş Metal Kompleksinin DNA ileEtkileşimi ve DNA Bağlanma Sabitinin Hesaplanması

Workshop Listesi

Workshop No	Adı-soyadı	Konuşmanın Başlığı
W001	Nurşah Ömeroğlu Çetinkaya	Sanofi Ar-Ge Çağrısı
W002	Aslıhan SERDAROĞLU Pelin PİLEVNE ÖZÜDOĞRU	İlaç Keşfi Çalışmalarında METTLER TOLEDO EasyMax Organik Sentez Ünitesi ve Quantos Otomatik Dozajlama Sistemleri Çözüm ve Uygulamaları

DAVETLİ KONUŞMACI ÖZETLERİ

D001

Yerli İlaç Sanayiinde Ar-Ge Faaliyetleri

Prof. Dr. Mustafa Fethi Şahin

Onko İlaç Ar-Ge Direktörü

mufetsahin@gmail.com

Türk ilaç sanayiinde Ar-Ge çalışmalarına yöneliş 1995 yılında ilaçta patenti kabul etmemizi takiben 2000 yılından itibaren başlamıştır. Daha sonra Sağlık Bakanlığının ithal ilaçlar GMP teftişini zorunlu hale getirmesi ile ülkemizde ilaç Ar-Ge'si faaliyetleri ve ilaç üretimi hız kazanmıştır.

İlaç Ar-Ge si anlamında ülkemizde yapılan jenerik ilaç ar-ge'sidir. Her ne kadar geçen yıl TUBİTAK Biosimilar ilaç Ar-Ge sini teşvik amacıyla özel çağrı açtıysa da önemli bir gelişmenin olacağı şüphe götürmektedir.

Bunun en önemli nedeni ilaç sanayiinin henüz ar-ge anlayışına sahip olmaması olarak açıklanabilir. Birkaç ilaç firması dışında ilaç sanayii, ilaç Ar-Ge sini bilmeyen kişilerin elindedir. Bunu n ana nedeni ise ulusal olarak Ar-Ge zihniyetinin ve Ar-Ge ikliminin gelişmemiş olmasıdır. Bu konuda bazı sektörleri bu iddiamın dışında tutmak isterim.

Devletin ilaç sanayiinde Ar-Ge yi teşvik etmesi kendi içinde çelişki yumağı oluşturmuştur. Sağlık harcamalarında tasarrufa gitme ve bazı nedenlerle ilaç fiyatlarında devletin aşırı baskısı söz konusudur. Böylece sanayi araştırma geliştirmeye yatırım yapmakta gönülsüzdür. Bu politikanın tekrar gözden geçirilmesi gerekir.

Sektörde 5 firma Ar-Ge Merkezi kurmuştur. Bu merkezler dışında irili ufaklı ar-ge departmanları mevcuttur. Toplam ar-ge elemanı sayısını 800 civarında belirtmek yanlış olamayacaktır.

Çok uluslu ilaç şirketleri ise Türkiye'de ialç argesi olarak klinik ilaç çalışmasını ileri sürmekte ve henüz herhangi bir şekilde tenel ilaç ar-ge'si yatırımına yanaşmamaktadır. Bu çekingenliğin nedeninin araştırılması ve bizim açımızdan yapılması gerekenlerin yapılması ve çok uluslu büyük ilaç şirketlerinin temel ilaç ar-ge'si yönünde önlerinin açılması sağlanmalıdır.

İlaç sanayiinde ar-ge faaliyetleri jenerik ilaç ar-ge'si olarak devam etmektedir.

Jenerik ilaç ar-ge si kapsamında yapılanları formulasyon ve analitik yöntem geliştirilmesine ek olarak biyoeşdeğerlik çalışması olarak belirtebiliriz.

Kongrede bu konular detaylı olarak tartışılacaktır

D002

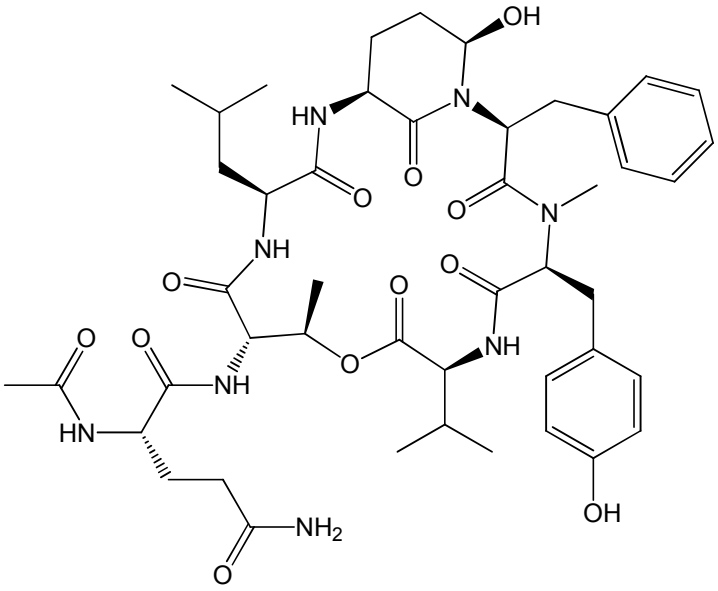
First Total Synthesis of Nostopeptin BN920, a Protease-inhibitor

Murat Acemoglu

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

murat.acemoglu@novartis.com

Nostopeptin BN920 is a modified cyclodepsipeptide, isolated from a water bloom of cyanobacterium Nostoc sp.[1] The first total synthesis of this natural product, which is a chymotrypsin-inhibitor, was achieved by solid phase peptide synthesis and subsequent solution phase chemistry. The results of these investigations will be briefly discussed.



Nostopeptin BN920

References:

1. Ploutno, A.; Carmeli, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9949.

D003

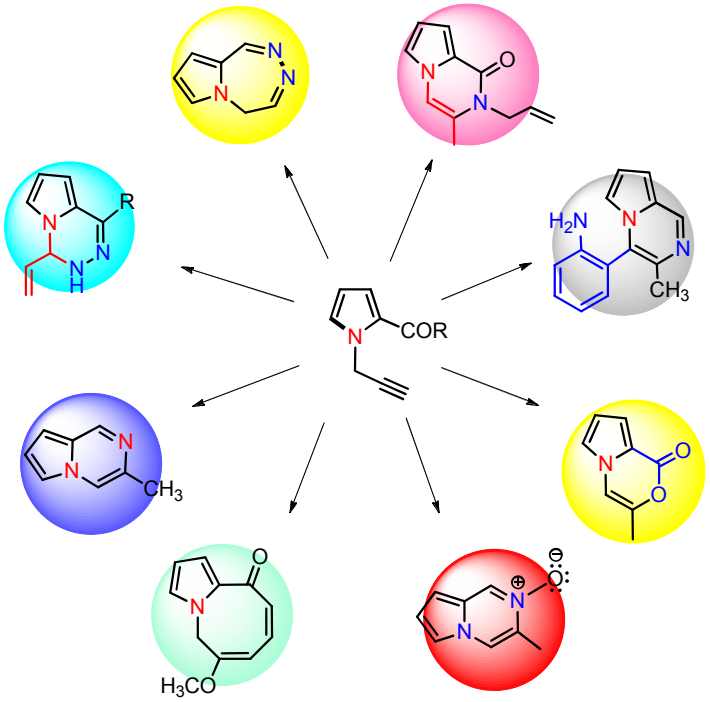
Pirol Kondenze Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Tasarımı ve Alkin Siklizasyonu ile Sentezi

Metin Balcı

Orta Doğu Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü 06800 Ankara

mbalci@metu.edu.tr

Heterosiklik bileşiklerden pirol, piridin, pirazin, indolizin, azepin, benzodiazepinon v.s gibi bileşikler önemli biyolojik aktivite gösterdikleri gibi bu bileşiklerin önemli bir kısmı piyasada ilaç olarak bulunmaktadır. Bu nedenle bu yapı iskeletlerini oluşturan bileşiklerin sentezi ve yeni sentetik yöntemlerin geliştirilmesi her zaman için organik kimyanın en önemli araştırma sahalarından birisi olmakla beraber, olmaya da devam etmektedir.



Çalışmamız, pirol kondenze yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi üzerine yoğunlaştırılmıştır. Genel olarak pirol karbaldehitin azot atomuna bir propargil grubunun takılması ile oluşan bileşik çıkış bileşiği olarak alınarak, alkin grubu metal katalizörlüğünde veya nükleofillerle halkalaştırılmıştır. Sonuç olarak, iskelet yapısına literatürde rastlanmayan bir dizi yeni bileşik sentezlenmiş ve yeni sentetik yöntemler geliştirilmiştir.[1,2]

Kaynaklar:

1. Mengeş, N.; Sarı, Ö.; Abdullayev, Y.; Erdem, S. S.; Balci, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5184-5195, 2013
2. Mengeş, N.; Balci, M. *Synlett*, 2014, baskıda

D004

Zentiva Sağlık Ürünlerinde Yürütülen AR-GE Faaliyetleri Ve Faydalanılan AR-GE Teşvikleri

Dr.Tayfun Oltulu

Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş. 39780 Küçükkarıştıran Lüleburgaz/Türkiye

Ar-Ge Merkezi Belgesini 25 Haziran 2009 tarihinde almaya hak kazanan Zentiva Sağlık Ürünleri (ZSÜ) Ar-Ge Merkezi faaliyetlerini Lüleburgaz tesislerinde 70'e yakın çalışanı ile sürdürmekte olup hedeflenen pazarlarda eşdeğer ilaçları ilk üreten şirketler arasında yer almayı amaçlamakta, Merkezi faaliyetleri ile hızla gelişen ve değişen küresel dinamiklere daha iyi adapte olabilmekte ve bilimsel faaliyetlerimizi bu çercevede yürütülebilmektedir. Yeni jenerik ilaçların geliştirilmesine, mevcut jenerik ilaçların iyileştirilmesine ve farklı dozaj formları ile kombinasyon ürünlerinin formüle edilmesine yönelik başta Osteoporoz, Diyabet, Hipertansiyon, Şizofreni, Migren, Astım, Obezite ve HIV tedavisinde kullanılan katı, likit ve yarı-katı eşdeğer ilaç araştırmaları yürüten Kuruluşumuzda tersine mühendislik yaklaşımını da içine alan entegre Ar-Ge yaklaşımı uygulanmaktadır.

Ar-Ge Merkezi'nde hem Türkiye hem de yurtdışı için ürün geliştirmekte ve firmamızın ihraacat kapasitesine önemli katkı sağlanmaktadır. 2012 yılında ZSÜ'de Zentiva ve Sanofi grubuna ait 89 molekül, 167 dozaj formunda 429 farklı ambalaj üretimi gerçekleştirilmiştir. Bu ürünlerden 43'ü (22 yeni molekül) Ar-Ge Merkezi tarafından yapılmış ve pazara sunulmuştur. Yıllık 450 milyon kutu ilaç üretim kapasiteli Lüleburgaz'daki kompleksimizde üretilen ürünler Türkiye pazarının yanı sıra, Avrupa, Asya, Avustralya, Afrika ve Güney Amerika'da bulunan 46 ülkeye ihracat edilmektedir. Türkiye İhracatçılar Meclisi (TIM) tarafından son üç yılda üst üste Türkiye'nin en büyük 3 ihracatçısı arasında gösterilen kuruluşumuz 2012 yılında gerçekleştirdiği 44 milyon USD satış hacmi ile Eczacılık alanında Türkiye'nin 3. büyük ihracatçısı olmuş ve ödüle layık görülmüştür.

ZSÜ Ar-Ge Merkezi Formülasyon, Analitik, Patent, Klinik Araştırmalar ve Proje Yönetimi birimlerinden oluşmaktadır. Formülasyon, Analitik Geliştirme Laboratuvarları ve GMP Pilot Üretim Alanlarında 400'ün üzerinde cihaz ve ekipman ile Ar-Ge faaliyetleri sürdürülmektedir. Ciro bazında 2010 yılında toplam cironun % 3.5'i, 2013 yılında ise toplam cironun % 5.02'si Ar-Ge harcamalarına ayrılmıştır. Yeni ürün geliştirme çalışmaları sırasında Fikri ve Sınai Haklar kapsamında 14 adet patent ile 7 adet faydalı model belgesi alınmıştır.Misyonu, ürün portföyünü genişleterek girilmesi düşünülen pazarlardaki ilk eşdeğer ilaç şirketleri arasında yer alabilmek amacıyla yüksek kalitede ve hasta refahına uygun eşdeğer ilaç geliştirmek olan kuruluşumuzda 2009 yılında 3 yeni molekül (3 ürün) pazara sunulurken 2012 yılında 12 yeni molekül (23 ürün), 2013 yılında 6 molekül (7 ürün) pazara sunulmuştur. 2014 yılında 8 molekül (15 ürün) ve 2015 yılında ise 13 yeni molekülün (35 ürün) Türkiye ve Avrupa pazarına verilmesi hedeflenmektedir. ZSÜ Ar-Ge personel sayısı sürekli artmaka mevcut personelin kendini geliştirmesi amacı ile Yüksek Lisans/Doktora çalışmaları yapmaları teşvik edilmektedir.

D005

İlaç Taşınım Sistemi Olarak Nanopartiküller: Boyut Küçük, Avantaj Büyük

Şenay HAMARAT ŞANLIER

Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Bölümü, Bornova-İzmir
Ege Üniversitesi İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Uygulama ve Araştırma Merkezi(ARGEFAR) Bornova-İzmir

senay.sanlier@ege.edu.tr

Nanopartiküller, ilaç dizaynı, ilaç, gen ve antijenlerin taşınımı, diagnostik, biyouyumlu materyallerin üretimi gibi birçok alanda tıpta kullanılabilen boyutu küçük avantajı büyük partiküllerdir. İlk kez 1959 yılında R.Feynman' ın, maddenin atomik katmanda işlenebilirliğini belirtmesinin ardından 1974 yılında Taniguchi "Nanoteknoloji" ifadesini kullanmıştır. "Buckyballs yada Fullerenes" olarak bilinen ilk nanoüretimi ile R. Sanalley 1996 yılında Kimya Nobel ödülünü kazanmıştır.1991 yılında S. Iijina'nın karbon nanotüpleri keşfiyle birlikte 2000'li yıllardan sonra nanopartikül çalışmaları hızlanmış ve günümüzde birçok alanda kullanılır hale gelmiştir. Naopartikülerin kullanım alanlarından biri, ilaç taşınım sistemi olarak kullanılabilirliğidir. İlaç taşınım sistemleri olarak nanopartikülleri, büyüklükleri 10-1000 nm arasında değişen çözünmüş, hapsedilmiş veya yüzeye modifiye edilmiş etken maddeyi kontrollü olarak salan partiküller olarak tanımlayabiliriz. Kullanılan materyale ve üretim yöntemine bağlı olarak şekil ve büyüklükleri değişen partiküller farklı özellik kazanmaktadırlar. Lipozomlar, katı lipid partikülleri, misel küreler, dendrimerler, hidrojeller, konjugatlar vb. bu konuda araştırılan sistemlerdir. TÜBİTAK Vizyon 2023 kapsamında, ilaç çalışma grubu dünyada beklenen gelişmeleri göz önüne alarak Türkiye' nin ilaç alanında ulaşması gereken hedeflerini belirlemiş ve "sağlık ve ilaç paneli raporu" sunmuştur. 2023 hedeflerinden biri "hedeflendirilmiş mikro/nanopartiküler sistemlerin geliştirilmesi" olarak ifade edilmiştir. Nanopartiküler ilaç sistemlerinin geliştirilmesi için tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yürütülecek projelerde artış beklenmektedir. Terapötik nanopartikül teknolojisi ilaç geliştirme prosesinde devrim yaratacak ve ilaç endüstrisini değiştirebilecek güçlü bir potansiyele sahiptir. Günümüzde, FDA onaylı nanopartiküler ilaçlar günden güne artış göstermekte ve onay almak için faz çalışmaları birçok uygulamada devam etmektedir.

Kaynaklar:

1) Nazir, S.Kalin, et all., *Nanomedicine:Nanotechnology, Biology and Medicine*, **2014**, *10*, 19-34.
2) Biswas, S., Torchilin, V.P., *Adv.Drug.Deliv.Rev*., **2013**, http://dx.doi.org/10.1016/ j.addr.2013.11.04.
3) TÜBİTAK Vizyon 2023, Sağlık ve İlaç Paneli Sonuç Raporu, **2003**.
4) Chakraborty, C. et all., *Fronties in Bioscience*, **2013**, *18*, 1030-1050.

D006

Enzim Prodrug Terapi: Nitroredüktazlar ile İlaç Öncü Bileşiklerin Aktivasyonu

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

[a]*Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Kimya (Biyokimya) Bölümü, Gebze, Kocaeli*
[b]*Çanakkale 18 Mart Üniversitesi, Kimya (Organik Kimya) Bölümü, Çanakkale*

ayhancelik@gyte.edu.tr

Antikanser ilaçlar kullanılarak, kanser hücrelerini yok etmek veya bu hücrelerin büyümesini kontrol altına almak için uygulanan tedavi yöntemi genellikle 'kemoterapi' olarak ifade edilmektedir. Bu tedavi yöntemi, tek başına kullanılabileceği gibi, cerrahi ve/veya radyoterapi ile birlikte de hasta ve hastalığın durumuna göre kullanılabilir. Bu tedavi yöntemin en problemli yönü, sağlıklı hücrelere vermiş olduğu zarardır. Son yıllarda, bu tedavi yöntemi içerisinde ve/veya paralelinde, yan etkileri en aza indirecek şekilde, enzimatik ilaçöncü (prodrug) bileşiklerin aktivasyon çalışmalarına olan ilgi artmıştır. Kanser tedavileri için geliştirilen ilaç öncü (prodrug) bileşiklerin aktif ilaçlara (drug) dönüştürülmesinde oksidoredüktaz sınıfı enzimler kullanılmaktadır. Bu enzimlerden olan nitroreduktazlar, bileşiklerdeki nitro grubunun ($-NO_2$), sırasıyla nitroso (-NO) ve hidroksilamin (-NH-OH) üzerinden amin ($-NH_2$) grubuna dönüşümünü katalizlerler. Hastalıklı hücre içerisinde aktif hale gelen bileşik, sitotoksik DNA çapraz bağlayıcı ajan olarak ifade edilmektedir ve DNA'ya bağlanarak tümor oluşumunu engellemektedir. Bu alanda en iyi bilinen ve klinik çalışma aşamasına gelmiş olan örnek, *E*.coli'den elde edilen NTR ile CB1954 (5-aziridinyl-2,4-dinitrobenzamid) kombinasyonudur.[1,2]

Ancak, *E.coli* NTR'nın kullanımında pek çok sınırlamalar söz konusudur; kararlılığının az olması ve biyokonjuge sistemlerde etkinliğinin düşük olmasıdır. Tüm bu sınırlandırmaların aşılması ve daha etkili NTR/ilaç öncü sistemlerin geliştirilmesine gerek duyulmaktadır. Bu gerekliliği karşılamak için; (1) etkin ve kararlı yeni bakteriyel NTR'ların elde edilmiştir; termofilik ve mezofilik kaynaklı iki yeni NTR'ın klonlaması, rekombinant enzim ekspresyonu ve karekterizasyonu yapılmıştır[3] (2) yeni ilaç öncü maddelerin sentezlenmesi ve enzim aktivite çalışmaları yapılmıştır. Tüm bu çalışmalar sonucunda, kanser tedavilerinde kullanılabilecek yeni enzimlerin (NTR) ve potansiyel ilaç öncü bileşiklerin tanımlanması yapılmış olup, ilgili kombinasyonun kullanıldığı kanser hücre hattı deney sonuçları bu yöndeki çalışmalara devam etmede cesaret verici niteliktedir.

Kaynaklar:

1) Palmer, D.H. *et al. Journal of Clinical Oncology* **22**, 1546-1552 (2004).
2) Vass, SO; Jarrom, D; Wilson, WR; Hyde, EI ve Searle, PF, *British Journal of Cancer* (2009) 100, 1903 – 1911
3) Çelik A., Yetiş G., *Bioorganic & Medicinal Chemistry,* 20, 3540–3550, 2012.

D007

Kimyanın Önemli Bir Penceresi: Toksikoloji

Doç. Dr. Serap Annette Akgür

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

serap.akgur@gmail.com

Toksikoloji kısaca zehir bilimidir. İlaçlar da içinde olmak üzere kimyasal, biyolojik ve fiziksel etkenlerin canlılardaki istenmeyen etkilerini inceleyen, bu etkilerin önlenmesini ve azaltılmasını kapsayan çok disiplinli bir bilim dalıdır. Ksenobiyotiklerin biyolojik sistemde oluşturduğu olumsuzluklar (toksik etki), bir kimyasal maddenin veya fiziksel etkenin zarar verme kapasitesi olarak tanımlanır. Bir ksenobiyotiğin toksik etki oluşturmasına "Toksisite" denir. Toksisite oluşturan tüm bu ksenobiyotikler "Toksik Madde" olarak adlandırılır[1]. İlaçlar ve kimyasalların sayısını hızla artması ve bu maddelerin doza bağımlı olarak toksik etki oluşturabilmesi gerçeği zehirlenmelerdeki etken profilinin büyük bir çeşitlilik göstermesini kaçınılmaz yapmıştır. Toksikolojinin özelleşmiş iki alanı olan Adli Toksikoloji ve Analitik Toksikoloji kimya alanı için özellikle önemlidir. Adli Toksikoloji; Toksikolojinin yasal amaçlarla kullanımıdır ve kimyasal maddelerin zararlı etkilerinin tıbbi ve yasal yönleri ile ilgilenir. Analitik Toksikoloji; Toksik maddelerin kalitatif ve kantitatif analizi için analitik kimya ve genel toksikoloji amaçlarının ve yöntemlerinin birlikte uygulanmasıdır[2,3]. Adli/Klinik toksikolojide, alınan/maruz kalınan ilaç/kimyasal maddenin tipine, maruziyet zamanına, maruz kalan kişinin sağ ya da ölü oluşuna göre farklı biyolojik örneklerde söz konusu etken ve/veya miktarı araştırılır. Son yıllara kadar tam idrar, kan, serum ve plazma gibi geleneksel biyolojik materyallerde toksikolojik analiz yapılırken bugün saç, ter, oral sıvı gibi alternatif matrikslerde toksikolojik analiz önemli gelişmeler göstermiştir[3,4]. Kronik kullanılan maddelerin analizinde kullanılan saç örneği, bugün gelişen analitik teknolojiler ile tek doz kullanılan maddelerin dahi analizinin yapılabilmesine olanak vermektedir [2,3].

Bu hızlı endüstriyel/teknolojik gelişim çağında; birçok alanda önemli bir yeri olan kimya alanında, halk sağlığı ve çevre kalitesinin artırılmasına yönelik olarak toksikolojik farkındalığın artırılması ve kurumsal işbirlikleri içinde yeni gelişimlerin sağlanması çok önemlidir.

Kaynaklar

1. Eaton, D.L. and Klaassen, C.D. (2001). Principles of Toxicology. In: Klaassen C.D.(ed), Casarett and Doull's Toxicology: the basics science of poisons (pp. 11-34), 6th Edition, McGraw-Hill, USA.
2. Kayaalp, S.O, Akıcı A. (2013) İlaçların Toksik Tesirleri ve Toksikolojinin Temel Kavramları. İçinde: Kayalap S.O. (Ed), Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (s.114-122). 13. Baskı, Ankara, Ertem Basım Lt Hacettepe-Taş Kitapçılık.
3. Sue Jickells (Editor), Adam Negrusz (Editor), Pharmaceutical press, Clarke's Analytical Forensic Toxicology (Paperback) Sue Jickells (Editor), Adam Negrusz (Editor), 2008.

D010

İlaç Etken Maddelerini Makromoleküler Taşıyıcılara Yüklemek: Kazandıklarımız - Kaybettiklerimiz

Rana Sanyal[a,b]

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

rana.sanyal@boun.edu.tr

İlaç etken maddesinin büyük bir yapının içerisine hapsedilmesi etken maddenin pekçok özelliklerini değiştirir. Biyoyararlanım için en önemli özelliklerden olan suda çözünme gibi fiziksel özellikler tamamen taşıyıcının karakterini yansıtır. Bu durum, hidrofobik ilaçların hidrofilik taşıyıcılara yüklenmesiyle lehte kullanılabilir. Makromoleküler yapının birden daha fazla ilaç etken maddesi taşıyabilmesi lokal olarak ilaç konsantrasyonunun artmasına imkan verir, ki bu da arzu edilen bir özelliktir. Yine makromoleküler yapının boyutu ve yapısal özellikleri ilaç etken maddesinin istenilen organ ya da dokuda birikmesini sağlayabilir.[1] Ancak bu pozitif yönlerinin yanısıra ilaç taşıyıcı sistemlerin saflaştırılması ve karakterizasyonundaki problemler, ilaç etken maddesinin kovalent olarak bağlandığı durumlardaki aktivite kayıpları, yüksek ölçekte aynı özelliklerde hazırlanmalarındaki zorluklar bu sistemlerin önündeki en büyük engellerdir. Laboratuvarımızda kanser hedefleyici sistemler olarak hazırlanmış olan hidrofilik ve amfifilik ilaç taşıyıcılar özelinde karakterizasyonlar, *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar ile karşılaştırmalarla makromoleküler yapıların sağladıkları kazanımlara ve problemlere örnekler verilecektir.

Kaynaklar:

1) Maeda, H., Wu, J., Sawa, T., Matsumura, Y., Hori, K. *J Control Release* **2000** *65*, 271-284.

D011

İlaç AR-GE Çalışmaları

Prof. Dr. Tuncel ÖZDEN

Üsküdar Üniversitesi , Sağlık Bilimleri Fakültesi , Altunizade / İstanbul

tuncel.ozden@uskudar.edu.tr

İlaç sektörü, beşeri ve veteriner hekimlikte tedavi edici, koruyucu ve tanı amaçlı olarak kullanılan sentetik, bitkisel, hayvansal ve biyolojik kaynaklı kimyasal maddeleri, beşeri tıbbi ürünler teknolojisi ve İyi İmalat Uygulamaları / İyi Laboratuvar Uygulamaları (GMP / GLP) na uygun olarak üreterek tedaviye sunan bir sanayi dalıdır. Dolayısıyla ilaç sektörü ileri teknoloji ürünlerinin üretiminde dünyada rekabetin yoğun olarak yaşandığı ve ülkelerin ekonomileri için istihdam ve üretim bakımından önemli anahtar sektörlerden biridir. Aynı zamanda, günümüzde en yüksek araştırma-geliştirme potansiyeline ve bütçesine sahip global endüstridir. Artan spesifik ve ölümcül hastalıklarla mücadelede yeni ilaçların keşfi, uzayan yaşam süresinin kaliteli bir yaşama döndürülebilmesi, global ekonomide sınırları aşan yoğun rekabet koşulları, artan devlet müdahalesi ve denetimi ilaç endüstrisinin diğer endüstrilerden farklılaşmasına neden olmaktadır. Yeni ilaç üretim maliyetlerinin oldukça yüksek olması, Ar-Ge çalışmalarının önemini ortaya koymaktadır. Dolayısı ile ilaç sektöründe buluşun, yeni ürün geliştirmenin, patentin ve tüm bunlar için yapılan Ar-Ge yatırımlarının önemi büyüktür ve dünyada yapılan toplam Ar-Ge harcamalarında ilk sırada yer almaktadır. Türkiye'deki ilaç Ar-Ge araştırmaları yeni bir molekül bulmak, yeni bir ilaç geliştirmek yönünde yeterli mali destek sağlanamadığından arzu edilen şekilde yapılamamaktadır. Türkiye'deki ilaç Ar-Ge araştırmaları daha önce bulunmuş patent ve veri koruma süresi bitmiş moleküllerin farklı kombinasyonlarını, dozaj formlarını ya da eşdeğerini geliştirmek yoluyla yapılmaktadır. Bu durum da ilaç üretiminin toplam getirisinin, yeni ilaç Ar-Ge araştırmaları için yeterli olmadığı gerçeğini ortaya koymaktadır. Bugün itibariyle ülkemizde, Faz 0 ve Faz 1 çalışmaları da bir iki örnek dışında yapılamamaktadır.

Türkiye'deki ilaç Ar-Ge araştırmaları yeterli mali destek sağlanamadığı için ulusal ilaç firmalarının kendi olanakları ve projeleri ile jenerik/eşdeğer ilaç üretim çalışmalarını yürüttüğü gözlenmektedir. Ulusal ilaç sektörünün devamı ve global sektörde yer alabilmesi açısından Ar-Ge faaliyetlerinin önemi dikkate alındığında, yeni ilaç üretiminin sağlanmasına yönelik olarak kamu-üniversite-sektör birlikteliğinin sağlanıp, Ar-Ge çalışmalarının yapılabilmesi ve dünya ile rekabet edebilecek ürünlerin üretilebilmesi için gerekli altyapının oluşturulup sanayinin hizmetine sunulması gerekmektedir**.** Ancak, bugün itibariyle üniversitelerde görevli bilim adamlarının yeni ilaç etkin maddesi geliştirme amaçlı çalışmalarına ulusal ilaç firmaları tarafından bir katkı yapılması beklenmemeli, üniversite – sanayi işbirliği düşünülüyorsa özellikle ulusal ilaç sanayiinin ihtiyaçları belirlenmeli ve akademik Ar-Ge çalışmaları bu yöne kanalize edilmelidir. İlaç sanayiinde Ar-Ge, Kalite Kontrol, Patent ve Ruhsatlandırma birimlerinde çalışan kişilerin büyük miktarının kimya kökenli olduğu düşünülürse, akademisyenlerin lisans ve lisansüstü seviyede ilaç firmalarının personel ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde eğitim vermeleri de gerekmektedir.

D012

Beta-Amiloid Plakların Görüntülenmesi İçin Yeni Floresan Bileşikler

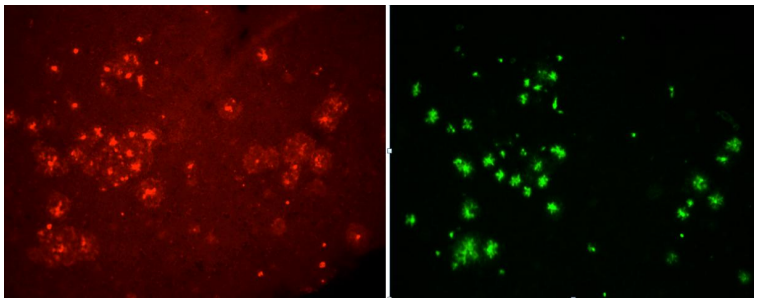
Engin U. Akkaya

Kimya Bölümü ve UNAM-Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi,
Bilkent Üniversitesi, 06800 Ankara.

eua@fen.bilkent.edu.tr

Alzheimer hastalığı yaşlı nüfusun önemli bir kesimini etkileyen ağır bir demans türüdür. Tedavisine yönelik olarak çok sayıda ilaç firması büyük yatırımlarla çalışmalar yürütmektedir, ancak hala hastalığın etkilerini geri çevirebilen somut bir tedavi metodolojisi yoktur. Bunun nedenlerinden en önemlisi, hastalığın ortaya çıkışı ve ilerlemesinin mekanizmasının tam olarak anlaşılamamış olmasıdır. Alzheimer hastalarının beyinlerinde post mortem incelemeler beta-amiloid plak ve yumakların oluştuğunu göstermiştir ve bu oluşumların Alzheimer hastalığı ile bağlantılı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Yakın dönemde elde edilen bilgiler bu neden-sonuç ilişkisinin yeniden sorgulanmasına yol açsada, beta-amiloid plakların oluşumunun erken bir dönemde saptanabiliyor olması önem arz etmektedir. Bu amaca yönelik olarak floresan ya da PET (pozitron emisyon tomografisi) problarının geliştirilmesi önemlidir.

Çalışmalarımızda sıklıkla kullandığımız bazı Bodipy türü boyarmaddelerin[1,2] beta-amiloid plaklara afinitesi olacağını öngördük. Uygun türevlendirmeler sonrası Tg2576 transgenik farelerin beyin kesitleriyle yapılan çalışmalar dimetilaminostiril sübstitüenli türevlerin bazılarının yüksek (nanomolar) afiniteyle amiloid plaklara bağlandığını göstermiştir. Diagnostik bir araç olarak prob geliştirme çalışmalarımız diğer araştırmacıların katkılarıyla karşılaştırmalı olarak tartışılacaktır.



Şekil 1. Bodipy beta-amiloid probu (sol), ve tiyoflavin S (sağ) ile boyanmış beyin kesitleri.

Kaynaklar:

1) Erbaş-Çakmak, S.; Akkaya, E. U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11364.
2) Erbaş-Çakmak, S.; Bozdemir, O. A.; Çakmak, Y. Akkaya, E. U. *Chemical Sci.* **2013**, *4*, 858.

D013

API Üretimi ve Proses Kimyası: Buzdağının Görmediğimiz Kısmı

Ömer REİS

Ulkar Kimya Sanayi ve Ticaret A.Ş.
ÇOSB G.O.Paşa Mah. Fatih Blv. No:9 Çerkezköy 59500 Tekirdağ/Türkiye

omer.reis@ulkarkimya.com.tr

Ülkemizde İlaç Ar-Ge'si denilince akla ilk olarak bitmiş ürün geliştirme amaçlı yapılan formülasyon çalışmaları gelmektedir. Oysa bu geliştirme çalışmalarını teknik, maliyet ve patent korumaları açısından en çok etkileyen şey ilaç aktif maddesinin (API) kalitesi ve fiziksel özellikleridir. Bir API'nin bitmiş ürün geliştirme açısından tüm kritik fiziksel ve kalite özellikleri API üretim sürecinde belirlenir.

Proses kimyası bir API'nin ticari ölçekte üretimini mümkün kılan tüm faaliyetleri kapsıyan, bilim-iş-lojistik gibi farklı açıları bütünsel olarak ele alan bir disiplindir. Dolayısıyla API üretimi ve proses kimyası yalnız stratejik ve ekonomik açıdan değil, ilaç ürünü geliştirme çalışmalarını tamamlayıcı rolü açısından da çok önemlidir.

D014

ARGE ve İlaç Geliştirme

Kader Çömlekçi

Onko Koçsel

kcomlekci@onkokocsel.com

ARGE ‘de yapılan ilaç geliştirme çalışmaları ve “Yeni Ürün” olarak adlandırılan bir İlaç Geliştirme projesinin tüm süreçleri ve süreçteki alt basamakları ARGE çalışanları tarafından dikkatlice ve titizlikle bilinçli bir şekilde yönetilmelidir. ARGE çalışmalarında Yeni Ürün Proje Onayı safhasından başlayarak, Zamanlama Planlamasının yapılması ve Yeni Ürünün Fizibilitesi ve Yasal Gerekliliklerinin araştırılıp karar verilmesi, Proje onayından sonra Proje ekibi ve takip toplantılarının yapılması, Literatür Araştırması ile Patent incelemesi tüm detaylarıyla gerçekleştirilmelidir. Referans Ürün seçimi ve uygun API kaynağına karar verilmesiyle birlikte Ön Formülasyon çalışmalarında yapılması gerekenler tüm çalışmalara başlanmalıdır. Önemli girdilerin sağlandığı bu ön süreçlerin ardından İlaç ARGE çalışmalarının temel basamaklardan Formülasyon Geliştirme, Laboratuar çalışmaları, Deneme ve Pilot Üretim Çalışmaları ile Analitik Metot Geliştirme ve Validasyon çalışmaları çok kapsamlı bir şekilde devam etmektedir. Bir ilacın doğru formülasyon ve üretim yöntemi ile geliştirildiğinin ve etkin olabileceğinin en önemli göstergesi olan Stabilite çalışmaları ve BE/BY çalışmaları da olumlu yönde sonuç vererek başarı ile tamamlandıktan sonra, en son ARGE ‘de gerçekleştirilen tüm bu teknik çalışmaların kısım kısım özetleri, değerlendirme raporları, tüm fiili dataları ile birlikte derlenerek otoritelere sunulmak üzere Ruhsat Dosyası ’nın ilgili kısımları hazırlanarak bu çalışmalar da ARGE tarafında takibi yürütülen çalışmalardır.

D015

Yeni İlaç Tasarımında 3D Elektron-Topolojik Yaklaşımlar

Anatoli Dimoglo, Natali Svet-Dimoglo

Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Mühendislik Fakültesi, Çayırova, Kocaeli, 41400

dimoglo@gyte.edu.tr

Modern kimyada, kimyasal bileşiklerin biyolojik aktivitesinin belirlenmesi ve belirlenen aktiviteyle yeni bileşiklerin dizaynedilmesindeki problemler önem arz etmektedir. Son yıllarda kimyasal bileşiklerin yapılarını ve özelliklerini inceleyen ayrı bir bilim dalı hızla gelişmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda, kimyasal bileşiklerin molekül yapısı ve biyolojik aktivitesi arasındaki ilişkiler ele alınmıştır. (REF verilebilir)

Moleküle aktivite kazandıran kısım nedir, bu kısımda hangi atomlar bulunmaktadır, bu atomların yükleri ve aralarındaki mesafeler ne kadardır, bu kısımdaki her bir atomun aktiviteye katkısı ne kadardır? Bu gibi sorular, moleküler modelleme ve SAR metotların cevaplandırmaya çalıştığı sorulardan bazılarıdır. Moleküllerin biyolojik aktivitesi ve etkileşimlerinin nasıl olduğu detaylı olarak bilinmemesine rağmen, bir bileşik serisi üzerinde daha önceden deneysel olarak elde edilen aktivite verilerinden yola çıkılarak, yapılan hesaplamalar sonucunda moleküllerin teorik aktiviteleri belirlenebilir.

Moleküllerin biyolojik aktivite göstermelerine neden olan en önemli özelliklerini belirlemek ilaç etken madde tasarımı metodunun amaçlarından biridir. Bu özellikler moleküllerin konfirmasyonlarının ve elektronik yapıların belirlenmesi ve uygun bir şekilde tarif edilmesiyle belirlenir. Bu aşamada, molekül konfirmasyonu birleştirilerek tarif edilen yapılar Üç Boyutlu Elektron Topolojik (3D-ETM) yöntemi ile açıklanır. Bu yöntemde, incelenen seri içerisindeki bileşikler farklı kimyasal ve fonksiyonel yapıda olabilmektedir. Bunun yanı sıra, hesaplamalar da bileşiklerin konfirmasyon ve elektronik özellikleri de dikkate alınır. Bu çalışmada ayrıca, yeni geliştirdiğimiz bir yöntem olan Elektron Topolojik ve Neural Network[2] yaklaşımları ile ilgili çalışmalarımız sunulacaktır. Elektron topolojik (3D-ETM) metotla yapı-özellik ilişkisi incelenirken kullanılan bilgisayar işlemleri aşağıdaki sırayla gerçekleştirilmektedir.

1. Konfirmasyon analizi (moleküler mekanik ve kuantum mekanik yöntemleri kullanılır);
2. Elektronik yapı tayini (AM1, PM3 ve *ab initio* - Hartri-Fock, DFT yöntemleri kullanılır);
3. Uygun elektron-topolojik matrislerinin (ETMC) oluşturulması (veri tabanı oluşturulması);
4. Aktiviteye sebep olan elektron-topolojik alt matrisinin (ETSA) belirlenmesi (desen tanıma, sinir ağlar, bulanık mantık, genetik algoritmalar vs);
5. Farmakofor ve antifarmakofor tayini ve docking çalışması.

Yorumlardan elde edilen sonuçlara göre, temelinde minimum yan etkisi olan etkili ve seçici aktif moleküler üzerinde prognoz sistemi oluşturulmaktadır.

Kaynaklar:

1. Shvets N., Dimoglo A. In book "Molecular modeling and prediction of bioactivity" Ed. by K. Gundertofte and F.S. Jorgensen, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 1999.
2. A. Dimoglo, V. Kovalishyn, N. Shvets, V. Ahsen, Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 2005, 5, N10, 879-892.

SÖZEL SUNUM ÖZETLERİ

Yeni Asetilkolinesteraz İnhibitörlerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve İnhibisyon Özelliklerinin İncelenmesi

Elif Aynacı[a,b], Fatma Arslan[b], Nurşen Sarı[b], Ahmet Yaşar[b]

[a] *Bozok Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 66900, Yozgat, Türkiye*
[b] *Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 06500, Ankara, Türkiye*

elif.aynaci@bozok.edu.tr

Alzheimer, beyinin bazı bölgelerindeki hücrelerin yavaş yavaş kaybolması sonucu hafıza, konuşma, insanları tanıma gibi pratiklerin zayıfladığı ve davranış bozukluklarının görülebildiği bir ileri yaş beyin hastalığıdır. Alzheimer hastalığının (AH) ortaya çıkmasında genetik faktörler, anormal proteinler (amiloid plaklar) veya otoimmün reaksiyonlar gibi pek çok farklı nedenin olabileceği düşünülmektedir[1]. Bu nedenlerden bir tanesi ise *kolinerjik hipotez* olarak tanımlanan kolinerjik sistemdeki değişimlerdir. Bu hipoteze göre AH, bir nörotransmitter olan asetilkolinin (ACh) azalması sonucu meydana gelmektedir. En önemli kolinerjik fonksiyon temelli AH tedavilerinden biri, düşük seyreden ACh seviyesini asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörleri ile kontrol etmektir[2,3]. AChE (E.C 3.1.1.7), ACh' i kolin ve asetik asite hidrolizleyen bir tür hidrolazdır. AChE inhibitörleri ile ACh seviyesinin artırılması, AH tedavisinde etkili bir stratejidir. Takrin, donepezil, rivastigmin, fizostigmin, galantamin gibi pek çok inhibitör AH tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır[1,4].

Bu çalışmada, ilk olarak takrinin (9-amino-1,2,3,4-tetrahidroakridin) farklı aldehitler ile (5-florsalisilaldehit, 5-bromsalisilaldehit ve 2-hidroksi-5-metilbenzaldehit) meydana getirdiği yeni Schiff bazı türevleri sentezlendi. Bu türevlerin ^{13}C-NMR, ^{1}H-NMR, IR v.b yöntemler kullanılarak karakterizasyonu yapıldı. Daha sonra sentezlenen bileşiklerin AChE enzimi üzerine inhibisyon etkisi belirlendi. İnhibisyon çalışmaları spektrofotometrik olarak Ellman yöntemi ile yapıldı. İnhibisyon çalışması sonrasında sentezlenen bileşiklerin IC_{50} ve K_i değerleri belirlendi. Bu değerlerden yeni sentezlenen bileşiklerin AChE enzimini tersinir olarak inhibe ettiği görüldü. AH tedavisinde kullanılan takrin ile karşılaştırıldığında sentezlenen bileşiklerin AChE enzimi üzerine inhisyon etkisinin daha fazla olduğu belirlendi.

Kaynaklar:

1) Çalış, Ü., Alzheimer Tedavisinde Kullanılan İlaçlar, Farmasötik Kimya, Cilt I, Irmak Matbaası, Ankara, 2000.
2) Rizzo, S.; Riviere, C.; Piazzi, L.; Bisi, A.; Gobbi, S.; Bartolini, M.; Andrisano, V.; Morroni, F.; Tarozzi, A.; Monti, J.P.; Rampa, A. *J. Med. Chem*. **2008**, *51*(10), 2883.
3) Francis, P.T.; Palmer, A.M.; Snape, M.; Wilcock, G.K. *J.Neurol. Neurosur. Ps*. **1999,** *66,* 137.
4) Pohanka, M. *Biomed. Pap.* ***2011***, *155*(3), 219.

Tiyomorfolinden Başlayarak Bazı Yeni Beta Laktam ve Florokinolon Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi

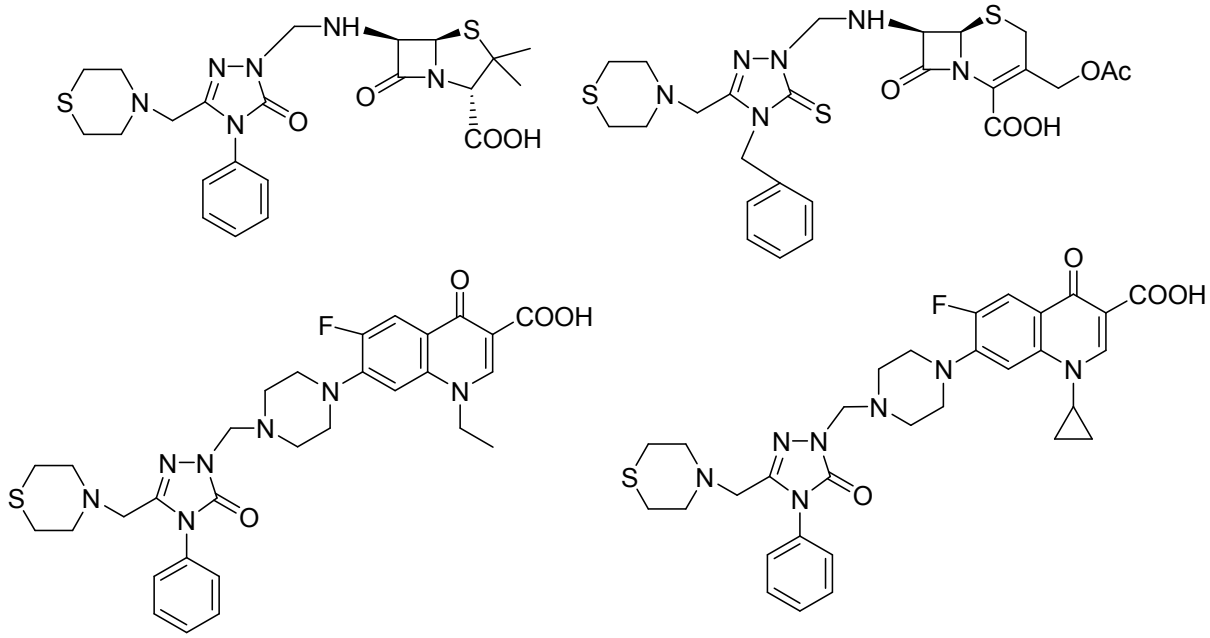
Serpil Demirci, Serap Başoğlu, Yıldız Uygun, Meltem Menteşe, Neslihan Demirbaş, Ahmet Demirbaş

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı TRABZON

akkusserpil@yahoo.com

Son yıllarda mikrobial hastalıkları ölümcül hale getiren direnç gelişimi ile mücadele edebilmek için değişik yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bunlar arasında değişik yapı ve etki mekanizmalarına sahip farmakofor grupları tek bir molekülde içeren hibrit moleküllerin sentezi, giderek artan bir ilgi görmeye başlamış, bu bağlamda, sentetik organik kimya, ilaç dizayn ve sentezi çalışmalarının vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir.[1] β- Laktam grubu antibiyotikler olan penisilin ve sefalosporinlerin terapötik etkinliği eski yıllardan beri iyi bilinmektedir.[2] Florokinolon grubu antibakteriyel ilaçlar olan norfloksazin ve siprofloksazin çeşitli enfeksiyonların tedavisinde halen ilaç olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada ise, tiyomorfolinden başlanarak bazı yeni 1,3-tiyazol, 1,3-tiyazolidinon türevleri ve imin bileşikleri ile norfloksazin, siprofloksazin, penisilin ve sefalosporin türevleri, yeni antimikrobial bileşikler olarak elde edilmiş, yapıları aydınlatılıp biyolojik özellikleri incelenmiştir.



Kaynaklar:

1) Serpil Demirci, Ahmet Demirbas, Serdar Ulker, Sengul Alpay-Karaoglu, Neslihan Demirbas, Arch. Pharm. Chem. Life Sci. , **2013,** 346, 1–21
2) Serpil Demirci, Serap Basoglu, Arif Bozdereci, Neslihan Demirbas, Med Chem Res **2013,** 22:4930–4945 .

Bilgilendirme: Bu çalışma 111T427 nolu TUBİTAK projesi tarafından desteklenmiştir.

hERG İyon Kanalı Açıcılarının Tasarımı için Genel Farmakofor Modellerin Geliştirilmesi ve Validasyon Çalışmaları

Serdar Durdagi[a,b], Matthew Patterson[b], Sergei Y. Noskov[b]

[a]Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, İstanbul, Türkiye; [b]Biological Sciences, Institute for Biocomplexity and Informatics, University of Calgary, Calgary, AB, Canada.

serdar.durdagi@bahcesehir.edu.tr

Farklı moleküllerin iyon kanallarını bloke etmesi sonucu ortaya çıkan bir durum olan uzun QT sendromu (LQTS) ciddi kardiyovasküler problemleri tetikleyip ani ölümlere neden olabilir. Bu nedenle bu probleme neden olan iyon kanalı-ilaç etkileşimlerinin moleküler düzeyde incelenmesi gerekmektedir. Bu soruna neden olan potasyum kanallarından *human ether-a-go-go related gene*-hERG iyon kanalının ne yazık ki X-ışını yapısı henüz açıklanamamıştır. Dolayısıyla bu iyon kanalının üç boyutlu protein yapı modellerinin ve farmakofor modellerin ilaç tasarımında ve ilaç-protein etkileşimlerinde kullanılmaları gerekmektedir. Bu amaçla yayınlanmış (Proteins 2010; Curr. Med. Chem. 2010; J. Chem. Inf. Model. 2011 ve 2012; J. Pharmacol. Exp. Therap. 2012)[1-5] çalışmalarımızda potasyum kanal açıcılarının potansiyel bağlanma bölgelerini hERG potasyum kanalının S1-S6 trans membran yüzeylerinde simülasyon ve deneysel çalışmalar ile araştırdık. Yeni hERG kanal açıcılarının dizaynı anti aritmik ilaç tasarımına farklı ivmeler kazandırabilir. PHASE programı kullanılarak 38 potasyum kanalı açıcısının yapı-aktivite korelasyonları incelendi. Geliştirilen 5 noktalı AAHHR (A: hidrojen bağı alıcısı, D: hidrojen bağı vericisi, H: hidrofobik, R: aromatik) farmakofor modeli istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar verdi. Ligand-bazlı geliştirilen bu model daha önce geliştirdiğimiz reseptör-bazlı homoloji modelleri ile örtüştürüldüğünde birbirileri ile uyumlu oldukları gözlemlendi.

Kaynaklar:

1) Durdagi, S.; Subbotina, J.; Lees-Miller, J.; Guo, J.; Duff, H. J.; Noskov, S. Y. *Current Medicinal Chemistry,***2010**, *17*, 3514.
2) Durdagi, S.; Duff, H. J.; Noskov, S. Y. J *Chem. Inf. Model,***2011**, *51*, 463.
3) Durdagi, S.; Guo, J. Q.; Lees-Miller, J. P.; Noskov, S. Y.; Duff, H. J. *J Pharmacol. Exp. Ther.***2012**,*342*, 441.
4) Durdagi, S.; Deshpande, S.; Duff, H. J.; Noskov, S. Y. *J Chem Inf Model,***2012**, *52*, 2760.
5) Subbotina, J.; Yarov-Yarovoy, V.; Lees-Miller, J.; Durdagi, S.; Guo, J. Q.; Duff, H. J.; Noskov, S.Y., *Proteins,***2010**, *78*, 2922.

Pirazolo-pirolo-pirazin" Sistemlerin $AuCl_3$KatalizörlüğündeSiklizasyon Yöntemi ile Tasarımı

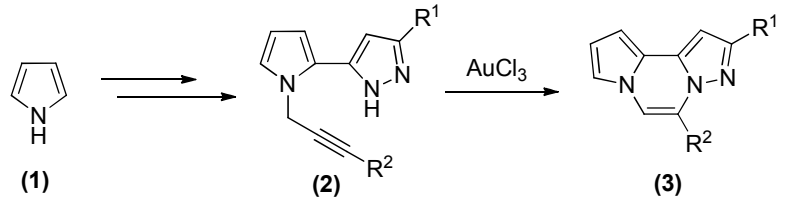
Sinan BAŞÇEKEN[a,b], Metin BALCI[a]

[a]*Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, Ankara*

[b]*Hitit Üniversitesi, Kimya Bölümü, Çorum*

sinanbasceken@hitit.edu.tr

Pirol (**1**) ve diğer kenetlenmiş heterosiklik bileşikler ilaç endüstrisinin çok önemli yapı taşlarındandır. Bu nedenle, sentezleri her zaman bilim camiasının ilgisini çekmiş ve araştırmacıları bu sahaya yöneltmiştir.Azot atomu içeren polisiklik heterosiklik bileşiklerin sentezi için uygun yöntemlerin geliştirilebilmesi ve bu yöntemlerin başka sistemlere aktarılması konusundagünümüzde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bunlardan biri de alkin siklizasyon yöntemidir. Alkin siklizasyonu nükleofilik, elektrofilik ve radikalik olarak yapılabilmektedir.[1]Bu çalışmada ise daha çok elektrofil destekli nükleofilik siklizasyon yöntemi üzerinde durulmaktadır. Aromatik heterosiklik bir halkaya bağlı alkin grubu (**2**) ile amin grubu uygulanacak olan sentetik yöntemin kilit fonksiyonel gruplarıdır. Bu gruplar altın tuzları ($AuCl_3$) katalizörlüğünde siklizasyona uğrayarak yeni "pirazolo-pirolo-pirazin" türevi heterosiklik bileşiklerin (**3**)tasarımına olanak sağlamaktadır.



(1) **(2)** **(3)**

İlk kademede pirolden propargil asit sentezi yapılmaktadır. İkinci kademede ise bu asit, klorürüne dönüştürülerek reaktif hale getirilmektedir. Böylece karbonil grubuna nükleofilik saldırı kolaylaşmaktadır. Daha sonra Lewis-asit katalizörlüğünde asetilen içeren bileşikler asit klorüre takılmaktadır. Üçüncü kademede uygulanan yöntem "Sonogashira Kenetlenme"tepkimesidir.[2]Bu tepkimede aril halojenürler palladyum veya bakır katalizörler eşliğinde karbon-karbon kenetlenmesi sonucunda arilasetilen bileşiklerine dönüşmektedir. İlk halka dördüncü kademede hidrazin ile azot atmosferi altında ile kapatılmaktadır. Beşinci ve son kademede ise ikinci halka kapanması altın tuzuile yapılmaktadır. Bu yöntemle çok sayıda "pirazolo-pirolo-pirazin" türevi heterosiklik bileşikler yüksek verimlerle sentezlenebilmektedir.Burada geliştirilen yöntem, yalnız belli bileşiklerin sentezine yönelik değildir. Bir dizi heterosiklik bileşiğin sentezine de uygulanabilecektir. Çalışmanın kapsamı oldukça geniştir. Çünkü değişken parametre sayısı oldukça fazladır. Bu parametreler kombine edildiği zaman, kapsamının ne kadar geniş ve ileriye dönük olduğu hemen anlaşılmaktadır.

Kaynaklar:

1) Gilmore, K.; Alabugin, I. V. *Chem. Rev.***2011**, *111*, 6513.

2) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.***1975**, *16*, 4467.

NSAID lerin Biyouyumlu Yeni Prodrug Formlarının Sentezi

Mehmet ÇOLAK[a], Halil HOSGÖREN[a]

[a]Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Diyarbakır

hosgoren@dicle.edu.tr

Klasik metotlara göre topikal olarak ilaç verilmesi, birçok avantaja sahiptir. Bunlar, ilacın bağırsak ve karaciğerdeki ilk geçiş noktasındaki metabolize olmasının önlenmesi; oral yoldan ilaç verilmesinde söz konusu olan metabolizma ve absoprsiyon hızındaki değişikliklerin önlenmesinde; biyolojik yarı ömrü kısa olan ilaçların verilmesindeki risklerin önlenmesinde; son olarak farmasötik olarak aktif ve inaktif ilaç katkı maddelerinden oluşan gastrointestinal iritasyonların elimine edilmesidir. İlaçların topikal uygulanmasında karşılaşılan derinin bariyer özelliğinin aşılmasında, birçok kimyasal ve fiziksel yaklaşımlar kullanılmaktadır. Bu amaçla da yağ asitleri gibi penetrasyonu arttırıcı malzemeler kullanılır.

Hidrojen bağı, donör-akseptör etkileşimi, metal iyon koordinasyonu ve asit-baz etkileşimleri ile oluşan iki bileşenli jelatörler, mikroskopik ve makroskopik özellikleri hassas olarak ayarlanabilen; yeni yumuşak malzemelerdir. N^{ϵ}-Lauroil-L-lizinin etil esterini baz bileşeni; yağ asitlerini ise asit bileşeni olarak kullanılmasıyla Hanabusa ve gurubu tarafından organojelatörlerin tuz formundaki ilk örnekleri gösterilmiştir.[1]

Çalışmamızda, NSAID lerin asit bileşeni ve ilaç aktif maddesi; N^{ϵ}-alkanoil-L-lizin etil esterlerinin baz bileşeni ve geçiş arttırıcı olarak dizayn edildiği, yeni prodrug formları sentezlenmiştir. NSAID lerin prodrug formlarının tasarımında, L-Lizin amino asidi ve yağ asitlerinin kullanılmış olması; malzemeyi biyouyumlu, kontrollü ilaç salımına elverişli hale getirmiştir. Ayrıca malzemenin iki bileşenli supramoleküler yapısının jelleşme potansiyelini yüksek olması, NSAID lerin bu yeni prodrug formunun topikal uygulama potaniyeli de vardır.

Kaynaklar:

1) Masahiro Suzuki and Kenji Hanabusa, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 6297.

Değişik Halka Büyüklüğüne Sahip α,β Doymamış Laktonların Sentezi ve Yapı-Sitotoksik Aktivite İlişkilerinin İncelenmesi

İsmail Akçok[a],Derya Mete[a],Murat Delman[b] Ali Çağır[a*]

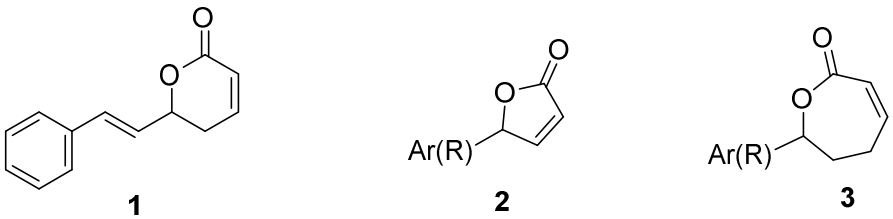
[a] *İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü*
[b] *İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Biyoteknoloji ve Biyomühendislik Bölümü*

ismailakcok@iyte.edu.tr

Birçok biyolojikçe aktif doğal ürününyapısında α,β-doymamış laktonhalkası bulundurduğu bilinmektedir.[1,2] Sahip oldukları potansiyel biyolojik aktivite nedeniylede araştırmacıların ilgisini üzerine toplamaktadırlar. Bir doğal ürün olan goniothalamin en iyi bilinen α,β-doymamış-δ-lakton yapılarından bir tanesidir ve birçok kanser hücre hattında apoptozu tetiklediği rapor edilmiştir. Yapısındaki α,β-doymamış karbonil sayesinde Michael akseptör özelliğine sahiptirler ve sistein gibi biyolojik nükleofillerle etkileşerek aktivite gösterirler.[3,4]

Doğada sıkça rastlanan bir diğer lakton da beş üyeli α,β-doymamış lakton olan bütenolidlerdir veçeşitli biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerin yapılarında bulunurlar. Fakat yedi üyeli α,β-doymamış lakton (6,7-dihidro-*5H*-oksepin-2-on) yapısı içeren bileşiklerin biyolojik aktivitesi hakkında kısıtlı bilgiler vardır.

Bu çalışmada yeni beş, altı ve yedi üyeli α,β-doymamış laktonların sentezleri gerçekleştirilmiş ve kolon, meme ve prostat kanser hücre hatları üzerindeki antiproliferatif etkileri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar α,β-doymamış laktonlarda halka büyüklüğü ile sitotoksik aktivite arasındaki ilişkiyi açığa çıkarması bakımından önemli sonuçlar vermektedir.



Şekil : Goniothalamin(**1**), butenolid(**2**) ve 6,7-dihidro-*5H*-oksepin-2-on(**3**) bileşiklerinin genel yapıları

Teşekkür: Bu çalışma TÜBİTAK tarafından desteklenmektedir. (Proje No: 110T782)

Kaynaklar:

1) de Fatima, A.; Kohn, L. K.; Antonio, M. A.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorganic & medicinal chemistry***2005**, *13*, 2927.
2) Martins, C. V. B.; de Resende, M. A.; da Silva, D. L.; Magalhaes, T. F. F.; Modolo, L. V.; Pilli, R. A.; de Fatima, A. *J Appl Microbiol***2009**, *107*, 1279.
3) Schultz, T. W.; Yarbrough, J. W. *SAR and QSAR in environmental research***2004**, *15*, 139.
4) Schultz, T. W.; Yarbrough, J. W.; Hunter, R. S.; Aptula, A. O. *Chemical research in toxicology***2007**, *20*, 1359.

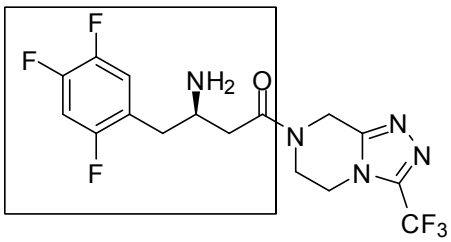
Sitagliptinin (Januvia^{TM}) Yapısını Oluşturan β-Amino Asitin Alternatif Bir Yöntemle Sentezi

Aytekin KÖSE, Özlem GÜNDOĞDU, Derya AKTAŞ, Meryem FISTIKÇI EŞSİZ, Hasan SEÇEN, Ramazan ALTUNDAŞ, Yunus KARA

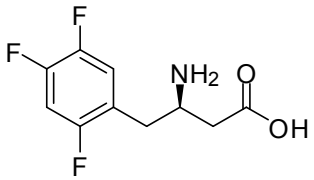
Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 25240 Erzurum

aytekinkose@atauni.edu.tr

Bir β-aminoasit türevi olan Sitagliptin (Januvia^{TM}) (**1**), DPP-4 (dipeptidil peptidaz-4) inhibitörüdür ve tip II diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. Sitagliptin, insülin salınımını desteklediği için 2006'da tip II diyabet hastaları için ilaç olarak kullanımı tasdik edilmiştir.



1



2

Bu çalışmada sitagliptin'in ana bileşenini oluşturan (*R*)-3-amino-4-(2,4,5-triflorofenil) bütanoik asitin (**2**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Senteze, ticari bir bileşik olan L-Serin'den çıkılarak başlanılmış ve L-Serin ilgili reaksiyonlar ile aziridin bileşiğine dönüştürülmüştür. Daha sonra aziridin halkasının 2,4,5-triflorobrommagnezyum bromür ile açılma reaksiyonu gerçekleştirilmiş ve alifatik zincir bir karbon uzatılarak ilgili nitril bileşiği sentezlenmiştir. Nitril bileşiğinin de hidrolizi sonucu sitagliptinin yapısını oluşturan β-amino asit yeni bir yöntemle elde edilmiştir.

Kaynaklar

1) Hansen, K. B.; Balsells, J.; Dreher, S.; Hsiao, Y.; Kubryk, M.; Palucki, M.; Rivera, N.; Steinhuebel, D.; Armstrong III, J. D.; Askin, D.; Grabowski, E. J. J. *Org. Proc. Res. Dev*. **2005**, 9, 634-639.

Peptid Bazlı İlaçların Tasarım ve Sentezi

Muharrem Akcan[a,b], Mark R. Stroud[c], Stacey J. Hansen[c], Richard J. Clark[b], Norelle L. Daly[b], David J. Craik[b], James M. Olson[c,d]

[a] *Dumlupınar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyokimya Bölümü, Kütahya, Türkiye*
[b] *Institute for Molecular Bioscience, The University of Queensland, Brisbane, QLD 4072, Australia*
[c] *Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA 98109, USA*
[d] *Department of Pediatrics, University of Washington and Seattle Children's Hospital, Seattle, WA 98105, USA*

muharrem.akcan@dpu.edu.tr

Son yıllarda, peptidlerin ilaç araştırma ve geliştirme çalışmalarında önemigiderek artmaktadır. Yüksek çözünürlüğe ve yüksek seçiciliğe sahip olmaları nedeniyle ilaç araştırmalarında mükemmel aday moleküller olarak kabul edilmektedirler. Ancak, peptidlerin yüksek üretim maliyetleri, düşük sistematik kararlılıkları ve düşük oral biyoyararlanımları ilaç olarak kullanımlarını sınırlamaktadır.Siklotidler,bitkilerden elde edilenhalka yapıdadisülfit zengin peptidlerdir.[1]Sahip oldukları döngüsel sistin düğüm motifisayesindetermal, kimyasal ve enzimatik bozunmalara karşı yüksek direnç göstermektedirler. Bu özelliklerinden dolayı da,daha kararlı ilaç adaylarının elde edilmesindekullanım potansiyeline sahiptirler. Bu sunumda, siklotidlerin yapısal ve biyolojik özellikleri ilekanser hücrelerini görüntülemek için geliştirilen biyokonjuge bir molekülün enzimatik direncininsiklotidler gibi halkalaştırma yolu ile arttırılması çalışmaları anlatılacaktır. Bu biyokonjuge molekül (tümör boyası), akrep zehrinden elde edilen klorotoksin adlı lineer bir peptid ile floresan bir bileşiğin konjugasyonu ile elde edilmiştir.[2]Peptid, katı faz peptid sentez yöntemi ile sentezlendi ve yerel kimyasal bağlama yöntemi ile de halkalaştırıldı.[3]Yapılan fare deneylerinde halkalaştırılmış peptidinlineer klorotoksin ile eşdeğer fonksiyonelliğe sahip olduğu ve Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR)analizleri ile de üç boyutlu yapısının korunduğu görüldü. Peptidlerin enzimatik dirençleri ise insan kan serumunda 37 ºC de 24 saat boyunca analiz edildi ve halkalı peptidin lineer versiyonuna göre %20 oranında daha fazla kararlılığa sahipolduğu tespit edildi. Çalışma sonundailaç araştırma ve geliştirme çalışmalarında yüksek kararlılığa sahip ilaç adaylarının tasarımı ve geliştirilmesine temel olabilecek sonuçlar elde edilmiştir.

Kaynaklar:

1)Craik, D. J., Seamless proteins tie up their loose ends. **Science**, 2006, **311**, 1563-1564.

2)Veiseh, M., Gabikian, P., Bahrami, S. B., Veiseh, O., Zhang, M., Hackman, R. C., Ravanpay, A. C., Stroud, M. R., Kusuma, Y., Hansen, S. J., Kwok, D., Munoz, N. M., Sze, R. W., Grady, W. M., Greenberg, N. M., Ellenbogen, R. G., and Olson, J. M. Tumor paint: A Chlorotoxin : Cy5.5 bioconjugate for intraoperative visualization of cancer foci, *Cancer Research,*2007, 67, 6882-6888.

3)Dawson, P. E., Muir, T. W., Clark-Lewis, I., and Kent, S. B. Synthesis of protein by native chemical ligation. *Science,* 1994, 266, 776-779.

4)MuharremAkcan and David J. Craik, Peptide synthesis and applications; Chapter 6: Synthesis of disulfide-rich cyclic peptides, Humana Press, Pages 89-101, July 2013.

5) Akcan M, Stroud MR, Hansen SJ, Clark RJ, Daly NL, Craik DJ, et al: Chemical re-engineering of chlorotoxinimprovesbioconjugationpropertiesfor tumor imaging and targeted therapy. *J Med Chem.*,2011, 54, 782–787.

Pirol Halkasına Sahip İndolizin İskeletinin Allen Dimerizasyonu Üzerinden Sentezi

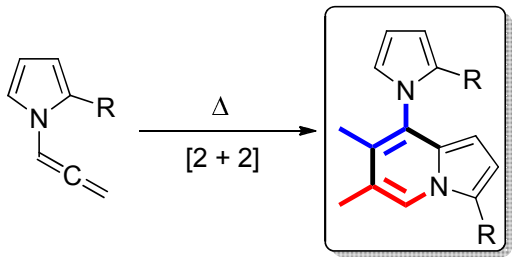
Nurettin Menges[a,b], Metin Balcı[a]

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

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

nurettinmenges@gmail.com

İndolizin iskeleti oldukça önemli ve gerek doğada gerekse memeli hayvanların organizmalarında bulunan ilgi çekici bir heterosiklik sistemdir.[1] İndolizin, yapı olarak indol halkasının izomeridir. Bu sebeple kısa ve etkili yöntemlerle indolizin halkasının sentezi kimyacılar için önemlidir. Bu iskelet için birden fazla sentez metodu bulunmasına rağmen, katalizörsüz, kısa, atom-ekonomik ve ucuz bir sentez yöntemine ihtiyaç duyulmaktadır. Allen dimerizasyonu ([2+2] katılma) Woodward-Hoffmann kurallarına göre termal koşullarda izinli bir prosestir. Bu bilgiler doğrultusunda, pirol halkasının azot atomuna doğrudan bağlı bir allen yapısının dimerizasyonu baz alınarak indolizin halkasının sentezine karar verildi. Reaksiyonun optimal şartları belirlendikten sonra, pirol halkası içeren indolizin iskeletinin farklı türevleri sentezlendi (Şema 1). Bunun için pirol halkasına bağlı propargil grubu bazik ortamda allene dönüştürüldü. Allen türevleri ısıtılarak hedef moleküllere ulaşıldı.[2]



Şema 1. İndolizin iskeletinin elde reaksiyonu

Bu yöntemle tek kademede ve uygun verimlerle hedef moleküller elde edildi. Bu yöntemdeki önemli noktalardan birisi literatürdeki örneklerin aksine katalizör kullanılmadan sentezin gerçekleştirilmesidir. Diğer bir önemli nokta ise sentezlenen moleküllerde heterosiklik bir halka olan pirolün bulunmasıdır. Bileşiklerin yapı analizi için ^{1}H- ve ^{13}C-NMR (1D ve 2D) ölçümlerinin yanı sıra, GC-MS, LC-MS kullanıldı.

Kaynaklar:

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

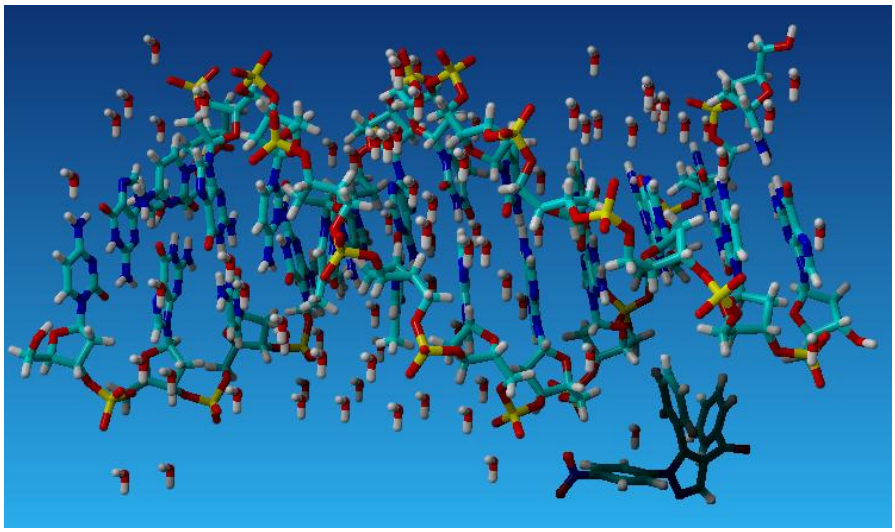
2. Menges, N.; Sari, O.; Abdullayev, Y.; Erdem, S. S.; Balci, M. J.; *Org. Chem.,* **2013,** *78*, 5184-5195.

Karbohidrazit Türevlerinin Elektron Konformasyonal-Genetik Algoritma Metodu (EC-GA) İle 4D-QSAR Analizi

Emin SARIPINAR[a], İlhan Özer İLHAN[a], Fatma ÖZTÜRK KÜP[b], Semiha KÖPRÜ[a], Mehmet ÇADIR[a], Fatih DUMAN[b]

[a]*Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Kayseri, 38039, Türkiye*
[b]*Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Kayseri, 38039, Türkiye*
emin@erciyes.edu.tr

Sentezini gerçekleştirdiğimiz bazı pirazol-3-karboksilli asit klorürlerinin[1] çeşitli hidrazit, üre ve hidrazinlerle reaksiyonları sonucunda sırasıyla 1*H*-pirazol-3-karbohidrazid, 1*H*-pirazol-3-karbonil-N'-üre ve 1*H*-pirazol-3-hidrazid türevli bileşikler sentezlenerek sitotoksik LC50 aktiviteleri ile Elektron Konformasyonal-Genetik Algoritma (EC-GA; EMRE)[2] metodu ile 4D-QSAR çalışması yapılmıştır. Serideki 19 bileşiğe ait 411 konformerin PM3 kuantum kimyasal hesaplamaları ile optimizasyonları gerçekleştirilmiştir. Konformerlerin üç boyutlu elektron konformasyonel uygunluk matrisleri (ECMC) belirli tolerans değerlerinde karşılaştırılarak biyolojik aktivitesinden sorumlu farmakofor grubu belirlenmiştir. Aktiviteyi artıran yada azaltan parametre setini bulmak için bileşik serisi 12 bileşik eğitim ve 6 bileşik test seti olarak serisi ikiye bölünerek 4D-QSAR modelleri geliştirilmiştir. Modellerin geçerliliğini ve güvenirliğini doğrulamak için LOO çapraz doğrulama ve istatiksel analizleri yapılmıştır. Pirazol karboksilli asit 1BNA (DNA) zinciri ile bağlanma enerjisin 1.75 kcal/mol olduğu belirlenmiştir.



Kaynaklar:

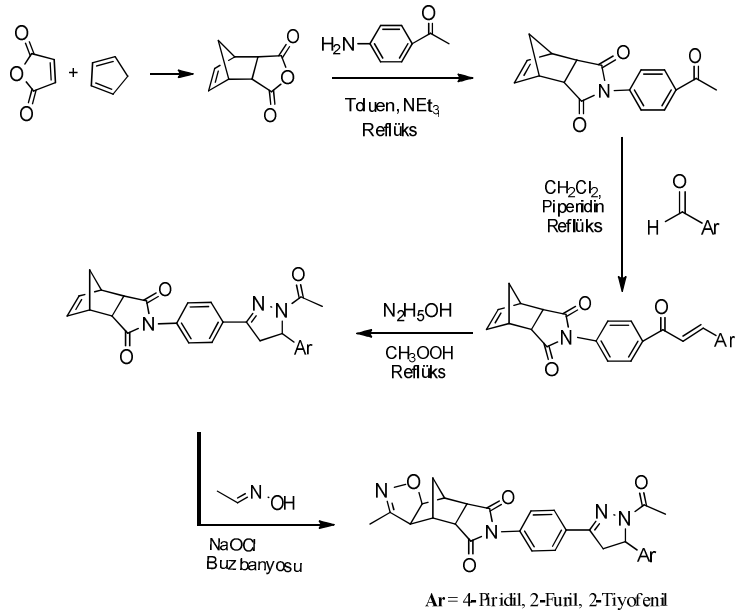
(1) İlhan, İ. Ö.; Zühal, S.; Önal, Z. Sarıpınar, E., Synthesis and Reactıons of Some 1*H*-Pyrazole-3 Carboxylıc Acid Chloride, *H. Commun*., **2009**, *15*, 279-284.
(2) Sarıpınar, E., Geçen, N., Sahin, K., Yanmaz, E., *E. J. of Med. Chem*, 2010, **45**, 4157-4168.

(3aS,4S,4aR,7aS,8S,8aS)-6-(4-(1-asetil-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-3-metil-4,4a,8,8a-tetrahidro-3aH-4,8-metanoisoksazol[4,5-f]isoindol-5,7(6H,7aH)-dionTürevlerinin Sentezi ve Anti-kanser Aktivite Uygulamaları

Kezban ÖZCAN, Osman Nuri ASLAN,FatihERTÜRK, M. Burcu GÜRDERE, Yakup BUDAK,Mustafa CEYLAN

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 60250, TOKAT

kezbanozcann060@gmail.com



Kalkonlar, değişik biyolojik aktivite gösteren beş, altı ve yedi üyeli heterohalkalı bileşiklerin sentezi için çok uygun ara bileşiklerdir. Pirazol ve isoksazol ve isoindol türevleri onların sentetik olarak çok yönlülükleri ve etkili biyolojik aktivitelerinden dolayı heterohalkalı bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturmaktadırlar. Pirazolinler, antimikrobiyal[1], antifungal[2], antitümör[3], antiamoebic[4], antibakteriyal[5]gibi çok sayıda biyolojik aktivite gösterirler. İsoksazol türevleri ise azot ve oksijen atomu içeren beş üyelihetero halkalı bileşiklerin tek örnekleridir ve antiviral[6], ve antikanser[7] gibi geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahiptirler.Bu çalışmada, yeni kalkon, isoksazol, isoindol ve pirazoltürevlerisentezlenerek anti-kanser aktiviteleri test edilmiştir.

Kaynaklar

1. K. Ramalingham, G. X. Thyvekikakath, K. D. Berlin, R. W. Chesnut, R. A. Brown, N. N. Durham, A. E. Ealick, and H. D. Vender, *J.,Med. Chem.*,**1977,** 20, 847.
2. S. S. Korgaokar, P. H Patil, M. J. Shah, and H. H. Parekh, *Indian J. Pharm. Sci.*,**1996,** 58, 222.
3. E. C. Taylor and H. H. Patel, *Tetrahedron*, **1992,** 48, 8089.
4. A. Budakoti, M. Abid, and A. Azam, *Eur. J. Med. Chem.*,**2006,** 41, 63.
5. G. T. Zitouni, A. Ozdemir, and K. Guven, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **2005,** 338, 96.
6. D. Binder, F. Rovenszky, and H. P. Ferber, US Pat. 4841065; *ChemAbstr.*,**1985,** 103, 196028.
7. Chang-Ming Sun, Lee-Gin Lin, Hsi-JungYu, Chih-YuCheng, Ya-ChuanTsai, Chi-WeiChu, Yi-Hui Din, Yat-PangChau, andMing-Jaw Don, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*,**2007,** 17, 1078.

Neden Biyoteknoloji?

Mahmut Özbek

World Medicine İlaç San. Tic. A.Ş.

mahmut.ozbek@worldmedicine.com.tr

Teknolojik gelişmelerin en göze çarpıcı olanı biyoteknolojidir. Biyoteknoloji genelde "insanın yararlanabileceği, ürün ve hizmetlerin mikroorganizmalar, mikrobiyal parçacıklar ve diğer biylolojik materyaller kullanarak endüstriyel işlem yoluyla sağlanması" olarak tanımlanmaktadır. 1970 yıllarından başlayan süreç içerisinde biyolojik gelişmelerden yararlanan biyoteknoloji; eczacılık, tıp, ziraat vs. gibi bilim dallarında devrim sayılacak büyük gelişmeler göstermiştir.

Bioteknolojik gelişmelerle bugün antibiyotikler, interferon, aşılar gibi tıpta yoğun kullanılan preparatlar kolaylıkla ve daha ucuza elde edilebilmektedir. Bugün birçok hormonun yanısıra insülün gibi maddeler de insanlık hizmetine sunulmuştur. Nüfus artışı, yaşlanma, kaynakların yetersizliği gibi faktörlerin etkisiyle artan ihtiyaçlara cevap olarak kullanımı birçok alanda hızla yaygınlaşan biyoteknoloji uygulamaları, dünyada büyüyen bir **biyoekonomi** oluşturmuştur. Bu büyümenin farkında olan ve yol haritalarını buna göre şekillendiren gerek gelişmiş gerekse bazı gelişmekte olan ülkelerde, biyoteknolojinin ekonomiye etkisi hissedilebilir derecede artmaktadır.

Türkiye 2023 hedeflerine yönelik strateji ve yol haritası tasarlanırken küresel eğilimler ile birlikte biyoekonomide küresel bir oyuncu olabileceği niş alanların yaratılması kritik öneme sahiptir. Yol haritaları, teşvik programları ve işbirliklerinin de bu alanlara göre tasarlanması ve yasal düzenlemelerin yapılandırılması 2023 hedeflerinin gerçekleştirilebilmesi açısından da anlamlı olacaktır.

Dünyada biyoteknolojik ürünlerin yıllık satışları 110.000.000.000 $ üzerindedir ve 2016 yılında 200.000.000.000 $'ın üzerine çıkması beklenmektedir. (IMS Health) Türkiye'de ise bu rakamın 2013 sonu itibariyle 1.500.000.000 $'ı aşması tahmin edilmektedir. (IMS Health) Türkiye'de konvansiyonel ilaçlarda 105 yıllık bir know-how birikimi ve bu know-how uygulayan bir çok ilaç firması bulunmaktadır. Ancak henüz ülkemizde Biyoteknoloji alanında yürütülmekte olan herhangi bir Ar-Ge faaliyeti olmadığı gözlenmektedir. Türkiye'in 2023'te dahil olmak istediği dünyanın ilk 10 ekonomisinde biyoteknolojinin durumuna baktığımızda, ilaç ve biyomedikal sektörleri önemli ileri teknoloji sektörlerinden olduğu fakat Türkiye'nin bu sektörlerin toplam ihracatından aldığı payın ancak binde 1'e ulaşabildiği görülmektedir. Ayrıca Türkiye'nin biyoteknoloji, ilaç ve biyomedikal patent sayılarındaki (USPTO) yetersizlik dikkat çekicidir .

A Green Synthesis and Anti-Cancer Studies of New 3-Aryl-4-Phenylsulfonyl-5-Amino/5-Amido Isoxazoles

Cevher Altuğ[a], Muhammet Büyükbayram[a], Özge Kavas[a], Muhsine Zeynep Yavuz[b]

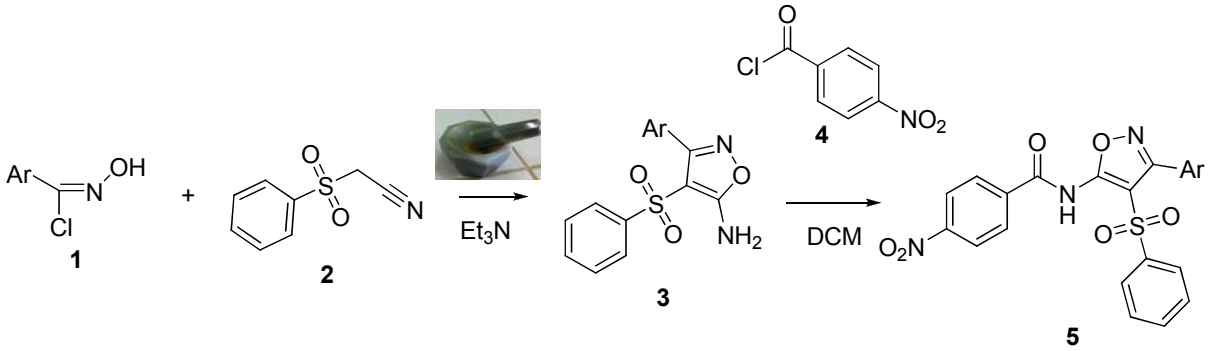
[a] *Department of Chemistry, Abant İzzet Baysal University, TR-14280 Bolu, Turkey*

[b] *Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Abant İzzet Baysal University, TR-14280, Bolu, Turkey*

altug_c@ibu.edu.tr

Heterocyclic molecules play a significant role in life process. They are being used in a wide range of applications from industrial service to all living things.[1] Therefore, synthesising heterocyclic molecules with an environmentally friendly way is very important. Green chemistry is a method related with minimizing environmental pollution by designing new processes to increase atom economy and decreasing the use of solvent, reaction time, and number of steps in reactions.[2] Many isoxazole containing heterocyclic motifs exhibit a broad range of biological activities and uses in industry.[3] Thus, it is critical to develop new routes to synthesis these heterocyclic molecules. Among them, isoxazoles, particularly 5-amino and 5-amido isoxazoles are a potential antioxidant, anti-inflammator, antibacterial, fungicidal, antiprotozoal, and have cytotoxic activities and suppressive effects against influenza viruses A (H3N2) and B.[4]

Herein, we describe the development of a method for synthesis of 5-aminoisoxazoles starting from hydroximoyl chlorides and phenylsulfonylacetonitrile under green chemistry routes. Then, 5-aminoisoxazoles converted to 5-amidoisoxazoles by using 4-nitro benzoyl chloride. MTT study was performed to investigate anti-tumor activities of these heterocyclic compounds to some cancer cell lines (C3a, L929, T98g and Mcf-7) and compounds 3a, 3c, 3e and 3h showed noticeable cytotoxic property against four cancer cell lines.



References:

(1) In *Handbook of Heterocyclic Chemistry (Third Edition)*; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Joule, J. A.; Zhdankin, V. V, Eds.; Elsevier: Amsterdam, 2010.
(2) Nuchter, M.; Ondruschka, B.; Bonrath, W.; Gum, A. *Green Chem.* **2004**, *6*, 128.
(3) Orru, R. V. A.; de Greef, M. *Synthesis-Stuttgart* **2003**, 1471.
(4) Selvam, C.; Jachak, S. M.; Thilagavathi, R.; Chakraborti, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1793; Bjorkman, R.; Hallman, K. M.; Hedner, J.; Hedner, T.; Henning, M. *J. Clin. Pharmacol.* **1996**, *36*, S20; Kang, Y. K.; Shin, K. J.; Yoo, K. H.; Seo, K. J.; Hong, C. Y.; Lee, C. S.; Park, S. Y.; Kim, D. J.; Park, S. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 95; Dannhardt, G.; Obergrusberger, I. *Arch. Pharm. (Weinheim).* **1989**, *322*, 513; Sperandeo, N. R.; Brun, R. *ChemBioChem* **2003**, *4*, 69.

Atipik Antipsikotik Bir İlaç Olan Olanzapinin Plazmadan Spektrofotometre Yöntemi İle Analizi

Mevlüt ALBAYRAK, Onur ŞENOL, M. Emrah YAMAN, Yücel KADIOĞLU
Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, 25240, Erzurum
onursenol@atauni.edu.tr

Olanzapin; başta şizofreni olmak üzere şizoaffektif bozukluğun akut alevlenmesinde ve sürdürüm sağaltımında, bipolar bozukluğun manik atağında ve akut sürdürüm sağaltımında, demansta görülen psikotik belirtilerde, Tourette sendromunda ve seçici seratonin geri alım inhibitörleri ile birlikte travma sonrası stres bozukluğunda, otizmde ve anoreksiya nevroza hastalarında kilo artışı sağlamada etkili olduğu belirtilen atipik antipiskotik bir ilaçtır[1]. Kaba formülü $C_{17}H_{20}N_4S$ olan olanzapinin kimyasal adı 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno(2,3-b)(1,5) benzodiazepin olup molekül ağırlığı 312,4 g/mol dür[2]. Olanzapinin piyasada tablet ve son zamanlarda çıkan enjeksiyon formu bulunmaktadır. Ağızdan alımı takiben iyi emilir ancak alınan dozun yaklaşık %40'ı sistemik dolaşıma ulaşmadan önce metabolize edilir. Ağızdan alımdan yaklaşık 6 saat sonra en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşır ve atılım yarılanma ömrü 20 ile 54 saat arasında değişir[3].

Olanzapinin plazmada miktarını belirlemek için geliştirilen yöntemde öncelikli olarak 10 mg olanzapin 100 mL etanolde çözülerek 100 µg/mL'lik stok çözelti hazırlandı. Bu stok çözeltiden 1-30 µg/mL'lik derişim aralığında standart çalışma çözeltileri, plazma çalışmasında ise 0,5 mL boş plazmaya standart çalışma çözeltileri spike edilip, karıştırıldı ve önceden belirlenen ekstraksiyon prosesi uygulanarak ekstrakte edilerek 2-30 µg/mL'lik derişim aralığında plazma çalışma çözeltileri hazırlandı.

Ekstraksiyon prosesi: 0,5 mL boş insan plazmasına istenen derişimi elde edecek miktarda olanzapin standart çalışma çözeltisi eklenerek 2 dakika karıştırıldı. 5 mL dietil eter-diizopropil eter (50-50, h/h) karışımı eklenerek 5 dakika karıştırıldı. 4000 rpm de 7 dakika santrifüjlendi. Organik faz alındı, oda koşullarında azot gazı altında uçuruldu. Elde edilen kalıntı5 mL etanolde çözüldü ve süzüldü. Elde edilen çözelti kuvartz küvetlere koyularak 270 nm dalga boyunda spektrumları alındı.

Standart çözeltiler ve plazma çözeltileri için kalibrasyon eğrileri türetildi. Geliştirilen UV-Görünür Bölge Spektrofotometri yöntemi doğrusallık, doğruluk, kesinlik, geri kazanım LOQ ve LOD parametreleri açısından değerlendirilerek valide edildi. Elde edilen sonuçlara göre yöntemin doğru, kesin ve tekrarlanabilir olduğu ve plazmadan ekstraksiyon geri kazanımının %90'ın üzerinde olduğu görülmüştür. Bu bilgiler ışığında yöntemin insan plazmasında olanzapinin etkin maddesinin miktarının belirlenmesine yönelik rutin klinik çalışmalarda kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1-Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı, İkinci Baskı, Ankara: HYB Basım Yayın, 2007: 184, 266, 648, 654.

2- http://en.wikipedia.org/wiki/Olanzapine (Erişim Tarihi: 16.12.2013)

3-Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Çeviri: Süzer Ö. Goodman&Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2009: 461, 465, 476, 491,492.

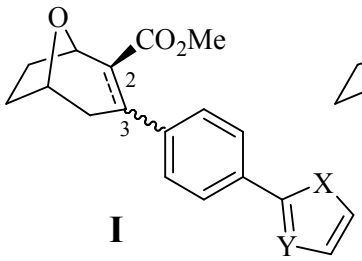
Yeni Okzatropenler: Sentezlenmeleri Ve Biyolojik Özellikleri

Lokman Torun

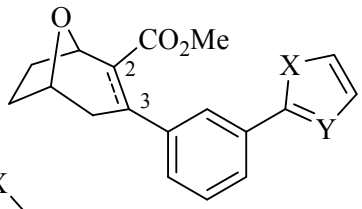
Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Davutpaşa Kampüsü 34220 Esenler İstanbul

ltorun@yildiz.edu.tr

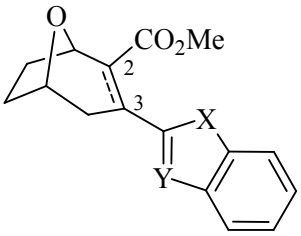
Biarilokzatropenlerin serileri incelenerek, karbon 2 ve karbon 3 arasında çift bağ içeren yedi üyeli yapılar paladyum katalizörü eşliğinde çapraz bağlama reaksiyonları ile % 72-93 verimle sentezlendi (20 örnek). Karbon 3'e bağlı heteroaril gurupları içeren biyoaktif 2-karbometoksi-3-biaril-8-okzabisiklo[3.2.1]oktenler samarium iyodür ile indirgenerek 2□-karbometoksi-3-biaril-8-okzabisiklo[3.2.1]octan diasteromerleri ve 2□- karbometoksi-3-biaril-8-okzabisiklo[3.2.1]octan diasteromerleri (22 örnek) sentezlendi. Bu seriler arasında benzotiyofen sübstitüye edilmiş olan diasteromerler WIN 35,438i inhibe etmede olağanüstü aktivite gösterdiği gözlenmiştir. Bunun yanı sıra DAT seçiciliği de SERTe kıyasla 177 kat daha fazladır.



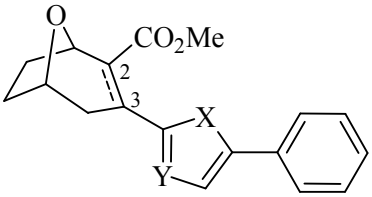
I



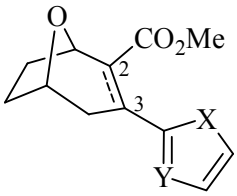
II



III



IV



V

Kaynaklar:

1) Torun, L.; Liu, S. L.; Madras, B. K.; Meltzer, P. C. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 599.
2) Torun, L.; Madras, B. K.; Meltzer, P. C. Bioorganic & Medicinal Chemistry 20 (2012) 2762–2772

SP-PMMA'ya Yüklenmiş Kemoterapatik Ajan Cisplatin'in Salınım Mekanizmasının Belirlenmesi

Tuğşen AYDEMİR[a], Hatice YILDIRIM[a], Seda BEYAZ[b], Hakan KÖÇKAR[c], Feray KÖÇKAR[a]

Balıkesir Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi,
[a]Biyoloji Bölümü, [b]Kimya Bölümü, [c]Fizik Bölümü,
BALIKESİR

tugsen@hotmail.com

PMMA implant materyallerde sıklıkla kullanılan pH duyarlı bir polimerdir. Bu çalışmada emülgatörsüz emülsiyon polimerizasyonu ile hazırlanmış PMMA lateks kullanılmıştır. Bu amaçla PMMA lateksin sentezi sırasında manyetitlerin içine yüklendiği yeni bir metot kullanılarak süperparamanyetik lateksler (SP-PMMA) elde edilmiş ve karakterizasyonları yapılmıştır[1-2]. Biyouyumlu olduğu belirlenen polimerlerin; testis kanseri, yumurtalık kanseri, lenfoma ile beyin tümörü gibi birçok farklı tipte kanserin tedavisinde kullanılan kemoterapi ilacı Cisplatin ile yüklenmesi yapılmış ve yükleme oranları %30 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca ilaç yüklü SP-PMMA' ların insan karaciğer kanser hücreleri (Hep3B) üzerindeki etkileri MTT sitotoksite metodu ile belirlenmiştir. İlaç yüklü polimerlerin Hep3B hücreleri üzerinde sitotoksik etkileri olduğu sonucu ile birlikte ilaç salınım çalışmaları PBS içerisinde 37˚C'de belirli zaman aralıklarında salınım çözeltisinin absorbansı ölçülerek gerçekleştirilmiştir. Elde edilen r^2 0,9937 değeri, salınım modelinin zero order salınım modeli olduğunu işaret etmekteir. Salınım mekanizmasının ise Korsmeyer-Peppas modelinden elde edilen difüsyon katsayı (n) değeri olan 0,77'ye karşılık gelen difüzyon ve erozyon etkili (non-fickian diffision) mekanizma olduğu belirlenmiştir. Çalışmada elde edilen sonuçlar SP-PMMA'nın Cisplatin için uygun bir ilaç taşıma sistemi olabileceğine karar verilmiştir.

Kaynaklar:

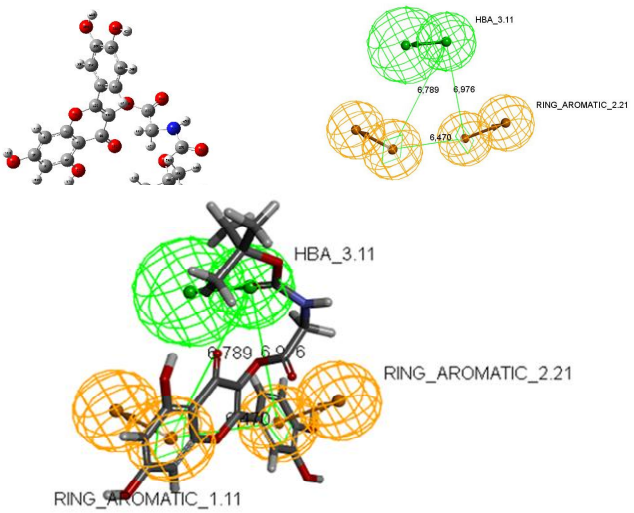
1. A Novel Magnetic Nanoparticle Drug Carrier for Enhanced Cancer Chemotherapy
2. Beyaz S., Tanrısever T., Köçkar H., Bütün V. *Journal of Applied Polymer Science* Volume 121, Issue 4, p 2264–2272, (2011)

Ligand ve Parça Bazlı Anti-kanser İlaç Tasarımı

Tuğba Taşkın Tok[a], Esin Akı Yalçın[b]

[a] *Gaziantep University, Fac. of Arts and Sci., Chemistry Dept, 27310 Gaziantep, Turkey.*
[b] *Ankara University, Fac. of Pharmacy, Pharm. Chemistry Dept, 06100 Ankara, Turkey.*

ttaskin@gantep.edu.tr



Bilgisayar destekli ilaç tasarımı[1] son yirmi yıldır en çok tercih edilen alanlardan biridir. Özellikle, çağımızın en sık rastlanılan hastalıklarından biri olan kanser üzerine yapılan çalışmalarda bu alan çok kullanılmaktadır. Çalışmalardaki asıl hedef bilinen ilaçlardaki topoloji ve etkileşim enerji değerleri göz önünde bulundurularak bağlanma enerjileri en düşük olacak şekilde yeni ilaçlar keşfetmektir. Bunu da makro moleküllerden ziyade, bilinen ilaçlardan ve parçalarından[2] yararlanarak yeni ilaçlar tasarlamak, daha çok olasılığı ve verimliliği sağlamaktadır.

Çalışmamızda doğal ürün olarak bilinen *Flavanoid* temelli anti-kanser ilaçlarından[3] yola çıkarak, farmakodinamik ve farmakokinetik fazda istenilen etkiye sahip olan yeni ilaç dizayn etmektir.

Kaynaklar:

1) Akı E. "İlaç Etken Maddesi Araştırma Ve Geliştirme Yöntemleri",**2013**.
2) Erlanson, D., McDowell, R., O'Brien, T., et al.: Fragment-based drug discovery. *Journal of medicinal chemistry* **2004**, 47(14), 3463-3482.
3) Chahar, M. K., Sharma, N., Dobhal, M. P., Joshi, Y.C., *Pharmacognosy Reviews,* **2011**, 5, 9, 1-12.

S018

Farklı Yapılı İlaçların Çok Tabakalı Fonksiyonel İnce Film Oluşumunda Kullanılabilirliğinin İncelenmesi ve Desorpsiyon Çalışmaları

Dilara Yılmaz, Öznur Yolaçan, Hüseyin Deligöz

İstanbul Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü,

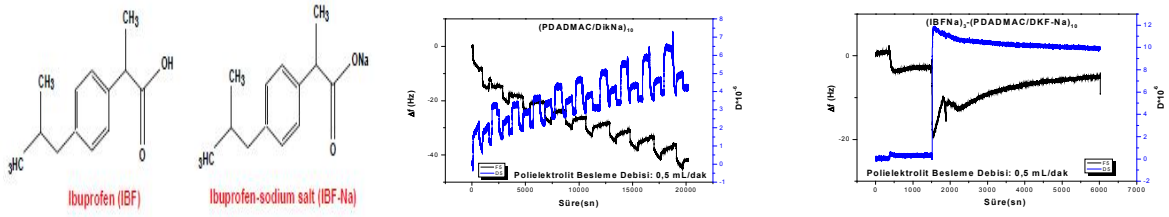
34320 Avcılar-İstanbul, TÜRKİYE

dilarayilmaz77@gmail.com , hdeligoz@istanbul.edu.tr

Kontrol edilebilir özellikte ilaç salım ve ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi son yıllarda oldukça önem kazanmıştır. Günümüzde fonksiyonel ince film teknolojisinin gelişmesine bağlı olarak biyoteknoloji, enerji ve membran teknolojileri gibi farklı alanlarda önemli gelişmeler yaşanmaktadır. Fonksiyonel ince filmlerin ilaç salım uygulamalarında kullanımlarının son yıllarda büyük ilgi çekmesi, yeni ve alternatif yaklaşımların araştırılmasına neden olmaktadır. Bu alternatif yöntemler içerisinde çok tabakalı kaplama (Layer-by-Layer/LbL) tekniği ilgi çekmekte ve üzerinde birçok araştırma gerçekleştirilmektedir. [1-2]

Bu projede, çok tabakalı filmin içerisinde daha yüksek ilaç adsorpsiyonu sağlamak üzere üç farklı yapıdaki ilacın, polielektrolitlerle elektrostatik etkileşimine bağlı olarak ince film oluşumunun incelenmesi ve karakterizasyonu ile farklı pH koşullarında desorpsiyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda, üç farklı ilaç yapısı olarak sırasıyla Diklofenak Sodyum Tuzu (DKF-Na), Ibuprofen Sodyum Tuzu (IBF-Na), Gentamisin Sülfat Tuzu ve bu ilaçların yük durumuna bağlı olarak katyonik polielektrolit olarak polialilaminhidroklorit (PAH), polidialildimetilamonyumklorid (PDADMAC), lineer polietilenimin (PEI), anyonik çözeltiler olarak ise polistirensülfonik asit sodyum tuzu (PSS), poliakrilik asit (PAA) kullanılmıştır. İlaç içeren fonksiyonel on çift tabakalı filmlerin oluşumunun ve farklı pH koşullarında (pH=2; 5,5; 11) ilaç desorpsiyonunun incelenmesinde kuartz kristal mikrobalans-dissipasyon (QCM-D) yöntemi kullanılmıştır. Bununla birlikte, ilacın LbL tabakası olarak yüzeye adsorpsiyonu kullanılan polielektrolit çözeltilerinin pH değerine ve ilacın kimyasal yapısına yapısına bağlı olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca çok tabaka içerisindeki ilaç miktarının tespiti için UV-vis analizi ve yüzey morfolojilerini tespit etmek amacıyla Yüzey Temas Açısı ile Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) analizleri gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen sonuçlardan kullanılan ilacın kimyasal yapısına bağlı olarak QCM-D sensörü üzerindeki adsorpsiyonun kontrol edilebilir olduğu ve ilacın polaritesindeki artışa bağlı olarak adsorplanan miktarın belirgin biçimde arttığı gözlenmiştir. Örneğin $(DKF\text{-}Na/PDADMAC)_{10}$ filmi yüzeyde 158.2 ng adsorplanırken $(IBF\text{-}Na/PDADMAC)_{10}$ filmi 52.7 ng adsorpsiyon göstermiştir. İlaç adsorpsiyon değerlerinden LbL tabakasındaki adsorplanan ilaç miktarının ilaç yapısındaki tasarımlara ve polimerik ilaçların kullanımına bağlı olarak geliştirilebileceği sonucuna ulaşılmıştır. İlaç içeren LbL fonksiyonel filmlerin denenen pH aralıklarında önemli bir degradasyonu saptanmamıştır.



Bu çalışma TÜBİTAK'ın 112M290 numaralı projesi ile desteklenmektedir.

Kaynaklar:

1) Schoeler, B.; Kumaraswamy, G.; Caruso, F.; 2002, Investigation of the Influence of Polyelectrolyte Charge Density on the Growth of Multilayer Thin Films Prepared by the Layer-by-Layer Technique, *Macromolecules*, *35,* 889-897.

2) Sukhorukov, G. B.; Antipov A. A.; Voigt A.; Donath E.; Möhwald H.; 2001, pH-Controlled Macromolecule Encapsulation in and Release from Polyelectrolyte Multilayer Nanocapsules, *Macromolecular Rapid Communications,* 22, 44-46.

Kanser Hücre-Nanolipopleks Etkileşmelerinin Boyut Analizi ve Z-Potansiyel Ölçümleriyle Karakterizasyonu

F. Funda Kaya Demirsoy[1], Nuraniye Eruygur[2] ve Erhan Süleymanoğlu[3]

[1]Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Merkez Laboratuvarı, Tandoğan, Ankara, [2]Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Hipodrom, 06330-Ankara, [3]Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Hipodrom, 06330-Ankara

ffundakaya@gmail.com

Günümüze kadar terapötik nükleik asit tasarımları olarak katyonik polimerler (polipleksler), katyonik lipozomlar (lipopleksler) ve pozitif yük taşıyan dendrimerler gibi çok sayıda viral olmayan hücresel tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir. Bu tür viral olmayan gen aktarım sistemleri kolay hazırlanmaları, uyumlu immünogenetik özellikleri ve düşük sitotoksisite profilleri bakımından klinik olarak araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Araştırmaların çoğu klinik olarak deneme aşamasına gelmiş olmalarına karşın, *in vitro* transfeksiyon aktivitelerinin iyileştirilmesine büyük ihtiyaç vardır. Viral olmayan taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi ile yüksek ve uzun süreli etkili bir gen ifadesinin elde edilmesi hedeflenmektedir. Bu doğrultuda genozomların fizikokimyasal özellikleri ile transfeksiyon etkinlikleri arasındaki bağlantıların ayrıntılı bir şekilde karakterizasyonlarının yapılmasını gerektirmektedir. Bu çalışma da dahil olmak üzere, birçok araştırma, genozomların bu tür fizikokimyasal özelliklerinin hücre yüzeyi üzerinde dağılımları, hücresel bölümlerle etkileşmeleri, hedef hücreler üzerine adsorbsiyonları ve hücre içi trafikleri gibi olaylarda önemli rol oynadıklarını ortaya çıkarmıştır. Katyonik taşıyıcı/plazmit DNA bileşiklerinin oluşumu pozitif yüklü taşıyıcı sistemin katyonik yükü ile plazmit DNA'dan kaynaklanan negatif yük arasında meydana gelen elektrostatik etkileşmeler sayesinde gerçekleştiğinden, bunlar arasında oluşan farklı oranlarda nanoparçacıkların, meydana gelen supramoleküler yapıların parçacık boyutu ve z-potansiyel gibi biyofiziksel özellikleri üzerinde belirgin etkileri bulunmaktadır[1].

Genozomların hücre içi geçişleri, taşıyıcı sistemlerin yüksek pozitif yükü ile hücre zarının negatif yükü arasında oluşan etkileşmelerden kaynaklanan özgün olmayan bir mekanizma olduğundan, katyonik taşıyıcı/plazmit DNA bileşiklerinin z-potansiyeli ölçümleri transfeksiyonlarda büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, *in vitro* ortamda bu bileşiklerin katyonik yükü, hedef olmayan başka hücrelerle ve negatif yük taşıyan diğer hücresel yapılarla etkileşmelerinin moleküler mekanizmalarını tayin etmektedir. Bu bağlamda, hedef hücrelerde *in vitro* ve *in vivo* koşullarda yüksek transfeksiyon etkinliklerinin elde edilmesi doğrultusunda, bu katyonik yüklerin optimize edilmesi gerekmektedir. Katyonik taşıyıcı/plazmit DNA bileşiklerinin parçacık boyutu bu tür ortamlarda hedef hücrelere yönelik iyileştirilmiş serum özelliklerine sahip gen aktarım sistemlerinin tasarlanmalarında büyük önem taşımaktadır[2-5]. Özellikle, *in vivo* ortamda biyodağılım, gen ifadesinin düzenlenmesi ve toksisite olaylarını doğrudan etkilediğinden, parçacık boyutunun iyi kontrol edilmesi gerekmektedir.

Bu çalışma, yeni geliştirilen nötral lipozom/Mg^{2+}/plazmit DNA üçlü gen aktarım sisteminin parçacık boyutu ve z-potansiyel parametrelerini karakterizasyonları üzerine odaklanmıştır ve bu fizikokimyasal parametrelerin daha sonra özgün viral olmayan gen tedavi sistemlerinin tasarlanmasındaki potansiyelleri araştırılacaktır.

Yapılan çalışmalarda yeni geliştirilen nötral lipozom/Mg^{2+}/plazmit DNA üçlü gen aktarım sisteminin parçacık yük boyutları araştırılmış ve önemli sonuçlar elde edilmiştir. Komplekslerin elektriksel potansiyel değerlerinin ölçülmesi, lipozom/Mg^{2+}/plazmit DNA kompleksinin oluştuğunu ve aradığımız sonucun yakalandığını göstermektedir. Z-potansiyel ölçümler, oluşan bu üçlü nanobileşenlerin toplam yükünün negatif olduğunu ve böylece DNA yapısında bulunan fosfat gruplarının nötral olan lipid vezikül yüklerini baskıladığını ortaya çıkarmıştır. Böylece çalışmada amaçlanan elektrostatik hücre içi geçiş mekanizmasına yönelik bir ön tasarım oluşturulmuştur.

Bu çalışma TÜBİTAK tarafından desteklenmektedir (Proje No: 111S495 COST).

Kaynaklar:

1) Ikonen M, Murtomäki L, Kontturi K. Microcalorimetric and zeta potential study on binding of drugs on liposomes. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2010 Jul 1;**78(2):** 275-82.
2) D.G. Fatouros ve S.G. Antimisiaris, Effect of amphiphilic drugs on the stability and z-potential of their liposome formulations: a study with prednisolone, diazepam, and griseofulvin, *J. Colloid Interf. Scince* 251 (2002) 271-277.
3) L. Ciani, S. Ristori, A. Salvati, L. Calamai, G. Martini, DOTAP/DOPE and DC-Chol/DOPE lipoplexes for gene delivery: zeta potential measurements and electron spin resonance spectra, *Biochim. Biophys. Acta* 1664 (2004) 70-79.
4) K. K. Son, D. Tkach, D. H. Patel, Zeta potential of transfection complexes formed in serum-free medium can predict *in vitro* gene transfer efficiency of transfection reagent, *Biochim. Biophys. Acta* 1468 (2000) 11-14.
5) K. Takeuchi, M. Ishihara, C. Kawaura, M. Noji, T. Furuno, M. Nakanishi, Effect of zeta potential of cationic liposomes containing cationic cholesterol derivatives on gene transfection, *FEBS Letters* 397 (1996) 207-209.

İlaç Üretiminde Kullanılan Aktif ve Yardımcı Hammaddelerin Depolanması

Yük. Kim. Müh. Tuğçe Gözaçan
Marmara Ecza ve Kimyevi Maddeler A.Ş.-Genel Müdürü

İkitelli OSB Süleyman Demirel Bulv. Sinpaş İş Modern F Blok No:37 Başakşehir/istanbul

tgozacan@marmaraecza.com.tr

984 sayılı kanuna göre ilaç üretiminde kullanılan aktif ve yardımcı hammaddelerin satışı için Sağlık Bakanlığı'ndan ecza deposu ruhsatı almak gerekmektedir. Bu kanuna göre ilaç üretimi zincirine, üretimde kullanılacak olan hammaddelerin denetimi de sağlık bakanlığı kontrolüne tabi tutulmuştur.

İlaçta kullanılacak hammaddelerin depolandığı tesisler GDP kurallarına uygun şekilde depolanmalı, temizlik programları, talimatları ve kayıtlarına uymalı, böceklerin ve kemirgenlerin veya diğer hayvanların içeri girmesini önleyecek şekilde tasarlanmalı ve techizatlandırılmalıdır.

Depolarda ısı 15-25 ^{o}C aralığında ve nem oranı max. %65 değerine sahip olmalı, ayrıca red ve karantina bölümleri yer almalıdır.

Mal kabul ve mal sevk bölümleri birbirinden ayrılmalı ve kabul edilen hammadde ambalajları orijinal etiketli olmalıdır. Bunların yanı sıra ambalajın üzerinde malın cinsine, içeriğine, miktarına, lot ve son kullanma tarihi bilgilerine yer verilmelidir. Sevkiyatlar uygun araçlarla gerçekleştirilmelidir.

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 08.02.2014 tarih 17767 sayılı yazısıyla ilaç üretiminde kullanılan hammaddeleri üreticilere satan şirketlerin 30 Temmuz 2014 tarihine kadar Ecza Deposu Ruhsatlarını almış olmaları gerekmektedir.

Bu konunun uygulanmasında gayret ve desteklerinden ötürü başta Kurum Başkanı Sn. Dr. Saim Kerman, Başkan Yardımcısı Sn. Dr. Hüseyin Yılmaz, Daire Başkanı Sn. Ecz. Fatma Bekar ve Kurum çalışanlarına ayrıca İstanbul Sağlık Müdürlüğü Eczacılık şubesi Müdürü ve çalışanlarına sektör adına teşekkürlerimizi ileterek saygılarımızı sunarız.

POSTER SUNUM ÖZETLERİ

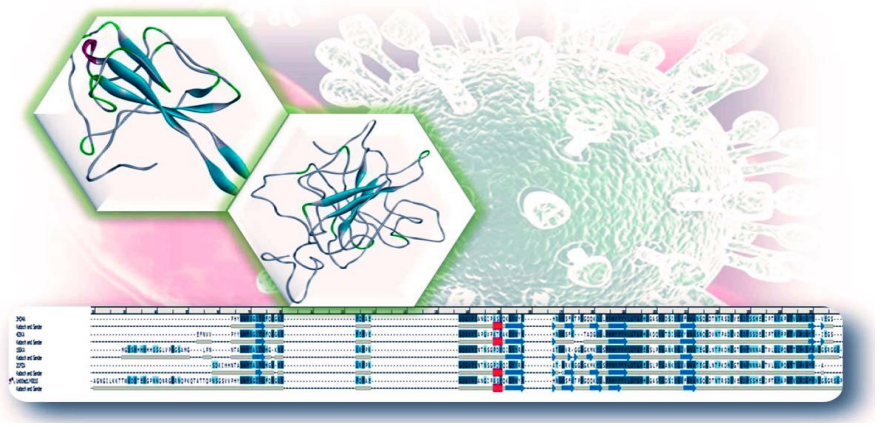
P001

Coronavirüs'ün (CoV) Yapısal Proteinlerinin Homoloji Modellenmesi ve Etkileşim Mekanizmalarının Aydınlatılması

Gizem Tatar[a], Tuğba Taşkın Tok[a]

[a]*Gaziantep Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi,Kimya Bölümü, 27310*

gizemttr@hotmail.com



Coronavirüsler (CoVs) çok çeşitlilik gösteren bir virüs ailesidir. CoV'lar konak hücrelerle birçok aşamada etkileşime geçerler ve konak hücrenin değişik mekanizmalarını kullanarak enfeksiyonlarını ve replikasyonlarını gercekleştirirler. Örneğin; 2003 yılında ciddi akut solunum yolu yetmezliği sendromu (SARS) salgını sırasında yapılan Coronavirüs filogenik tiplendirme çalışmalarında, bu virüs ailesinin sık sık konak değiştirme yoluyla karakterize olduğu ortaya konulmuştur [1].

CoV'ların moleküler biyolojisini daha iyi anlama adına son yıllarda yapılan araştırmalarda birçok teknik ve yöntem kullanılmıştır [2]. Moleküler biyolojik araştırmalar açısından fare hepatit virüsü (MHV) en çok çalışılan CoV'lardır ve CoV ailesi üyelerini araştırmak için iyi bir model sistemidir. Ancak hala günümüzde CoV'lara karşı geliştirilmiş herhangi etkili bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır [3-4].

Bu çalışmada öncellikli olarak CoV ailesinden olan MHV'nin yapı proteinlerinden N ve nsp3 proteinlerinin bilgisayar destekli Discovery Studio(DS) programının homoloji modelleme protokolü ile 3 boyutlu protein yapı tahminleri oluşturulacak. Oluşturulan bu yapılar, NAMD programı ile enerji minimizasyonu yapılarak yapının daha kararlı olması sağlanacaktır. Daha sonra bağlanma bölgesindeki etkin bölgelerin tayini için DS programı yardımıyla tekli ve çoklu mutasyonlar oluşturulacaktır. Bu sayede elde edilecek bulgular, CoV enfeksiyonlarinin moleküler mekanizmasını ve patojenitelerini anlama konusunda, viral-viral etkilesimi veya viral-konak hücre etkileşiminin ilaçların hedeflerinin belirlenmesinde ve virüsler için aşı gelistirilmesinde önemlidir.

Kaynaklar:

1) Chinese SMEC. *Molecular evolution of the SARS coronavirus during the course of the SARS epidemic in China. Science*2004;303(5664):1666-9.
2) Pan, J., et al., *Genome-wide analysis of protein-protein interactions and involvement of viral proteins in SARS-CoV replication.* PLoS One, 2008. 3(10): p. e3299.
3) Bosch, B.J., et al., *The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex.* J Virol, 2003. 77(16): p. 8801-11.
4) Holmes, K.V., D.B. Tresnan, and B.D. Zelus, *Virus-receptor interactions in the enteric tract. Virus-receptor interactions.* Adv Exp Med Biol, 1997. 412: p. 125-33.

P002

Fusobacterium nucleatum Enolaz Enziminin Moleküler Modelinin Oluşturulması

Sinem Yakarsönmez[a], Özal Mutlu[b] ve Dilek Turgut-Balık[a]

[a]*Biyomühendislik Bölümü, Kimya ve Metalürji Fakültesi, Yıldız Teknik Üniversitesi, 34210, İstanbul, Türkiye*
[b]*Biyoloji Bölümü, Fen-Edebiyat Fakültesi, Marmara Üniversitesi, 34722, İstanbul, Türkiye*

ozal.mutlu@marmara.edu.tr

Fusobacterium nucleatum oral mikrobiyomda bulunan yaygın türlerden olup, insanlarda periodontitis, gingivitis gibi periodontal hastalıklara neden olan fırsatçı bir patojendir[1,2]. Bunun yanında akciğer ve beyin apseleri, osteomiyelitis, pelvik enfeksiyonları ve sinüzit gibi klinik enfeksiyonlarında rol oynar[3]. Glikolitik yolağın bir basamağında görev alan enolaz (EC 4.2.1.11) pirüvatın sentezlenmesi reaksiyonlarında etkili olan metabolik bir enzimdir ve 2-fosfo-D-gliseratın (2-PGA) fosfoenolpirüvata (PEP) dehidrasyonunu katalizler. Enolaz çeşitli bakterilerde plazminojen reseptörü, önemli bir virülans faktörü, hücre dışında ifade edildiğinde ise konak dokusunun indirgenmesi ve bağışıklık sisteminden kaçışta rol oynayan önemli bir enzimdir[4,5]. *Fusobacteria*'larda antibiyotik duyarlılığının rapor edilmesi[3] ve enolazın konumu bu türe karşı alternatif ilaçların geliştirilmesinde enolazın ilaç hedefi olabileceği sonucunu çıkarmaktadır. Bu çalışmada yapıya dayandırılmış ilaç geliştirmede kullanılmak üzere seçilen *F. nucleatum* enolaz enziminin (*Fn*ENO) üç boyutlu yapısal modeli, homoloji modelleme yöntemi ile tanımlanmıştır.

Moleküler modelleme; kalıp belirleme, eşleştirme, model oluşturma ve validasyon aşamaları takip edilerek yapılmıştır. *Fn*ENO aminoasit dizisi PSI-BLAST (NCBI) sunucusu kullanılarak kalıp protein belirlenmiştir. Dizi eşleştirmede Clustal Omega sunucusu (EMBL-EBI) kullanılmıştır. Proteinin üç boyutlu yapısı MODELLER v9.12 programı kullanılarak tanımlanmıştır[6]. Oluşturulan modelin lokal enerji minimizasyonu UCSF Chimera v1.8.1 programı ile yapılmıştır. Validasyon ve karakterizasyon çalışmaları ERRAT (v2.0) ProSA, RAMPAGE, SuperPose, SOPMA, Q-SiteFinder ve DoGSiteScorer sunucuları ile yapılmıştır. Süperimpozisyon ve görüntüleme için MolSoft-ICM Browser 3.7-2d (MolSoft LLC, San Diago, CA, ABD) programı kullanılmıştır.

Modelleme çalışmasında kalıp olarak *Enterococcus hirae* enolazı kullanılmıştır (benzerlik % 66). Validasyon çalışmalarına göre proteinin üç boyutlu yapısının kabul edilebilir doğrulukta modellenmiş olduğu tespit edilmiştir. Model ileride aktif bölge belirleme ve moleküler docking ile seçici inhibitör geliştirme çalışmaları için kalıp olarak kullanılabilecektir.

Kaynaklar:

1) Kapatral, V.; Anderson, I.; Ivanova N. *J. Bacteriol.* **2002**, 184(7), 2005–2018.
2) Albandar, J. M. *Periodontology 2000*, **2002**, 29, 177–206.
3) Afra, K.; Laupland, K.; Leal, J.; Lloyd, T.; Gregson, D. *BMC Inf. Dis.* **2013**, 13(1), 264.
4) Henderson, B.; Martin, A. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **2013**, 358, 155–213.
5) Wang, G.; Xia Y.; Cui J.; Gu, Z.; Song, Y.; Chen Y.Q.; Chen, H.; Zhang, H.; Chen, W. *Curr. Issues Mol. Biol.* **2013,** 16: 15-22.
6) Sali, A.; Blundell, T.L. *J. Mol. Biol*. **1993**, 234, 779-815.

P003

Yeni Ligand ve Komplekslerin DNA Etkileşimlerinin Moleküler Modellemesi

Barış Kurt[a], Metin Atlan[b], Hamdi Temel[c]

[a]*Muş Alparslan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Muş*
[b]*Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Diyarbakır*
[c]*Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Diyarbakır*

b.kurt@alparslan.edu.tr

Moleküler DNA bağlanması, DNA aktivitesinde önemli bir adımdır. Kemoterapötik ajanların ve daha iyi antikanser ilaçların tasarlanmasında bileşiklerin DNA etkileşimini araştırmak esastır[1]. Schiff bazları ve schiff bazlarının koordinasyon bileşikleri, DNA bağlanma özellikleri nedeniyle uygun birer anti tümör ilaç adaylarıdır[2-3].

Bu çalışmada, daha önce deneysel ortamda da incelenen[4] schiff bazı ligand ve komplekslerin DNA-bağlanma aktiviteleri AutoDock-vina programı kullanılarak moleküler modelleme ile incelenmiş, RMSD değeri 2A'dan küçük bağlanma enerjileri elde edilmiş, sonuçların önceden yapılan deneysel DNA-bağlanma verilerini desteklediği çalışmadaki küçük moleküllerin DNA'ya minor-groovedan bağlandığı daha büyük olan diğer ligand ve metal komplekslerinin ise major-groovedan bağlandığı dolayısıyla literatürdeki çalışmaları[5] da desteklediği görülmüştür.

Kaynaklar:

1) V. Uma, V.G. Vaidyanathan, B.U. Nair, Synthesis, structure, and DNA binding studies of copper(II) complexes of terpyridine derivatives, Bull. Chem. Soc. Jpn. 78 (2005) 845-850.

2) S. Chan, W.T. Wong, Coord. Chem. Rev. 138 219–296, (1995).

3) G. Pratviel, J. Bernadou, B. Meunier, Adv. Inorg. Chem. 45, 251–312, (1998).

4) Kurt B. "Yeni Kompleks ve Ligandların Sentezi, Karakterizasyonu ve DNA Bağlanma Aktivitelerinin İncelenmesi, 2012, Dicle Üniversitesi

5) E. F. Gale, E. Cundliffe, P.E. Reynolds, M.H. Richmond, M.J. Waring, The Molecular Basis of Antibiotic Action, 2nd edn., John Wiley & Sons Ltd., 1981.

P051

Pirido[3,2-*c*]karbazol İskeletinin Sentezi

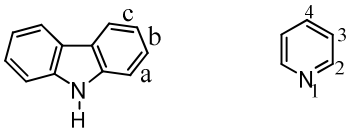
Sibel Gülle[a], Cevher Gündoğdu Hızlıateş[b], Yavuz Ergün[b]

[a]*Celal Bayar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Muradiye-MANİSA*

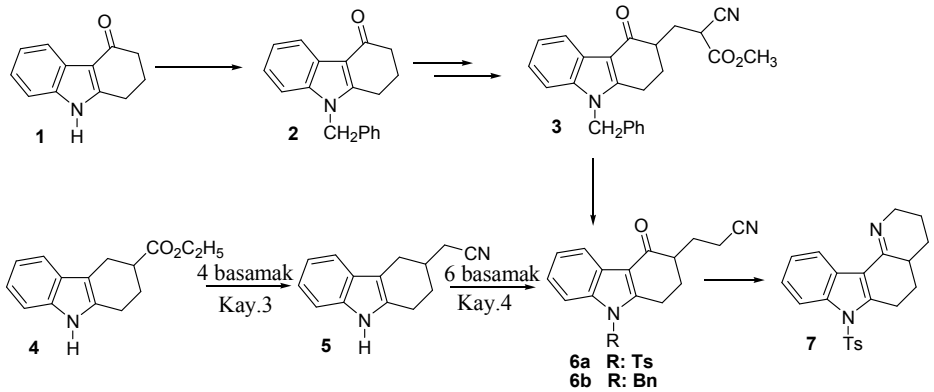
[b]*Dokuz Eylül Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Buca-İZMİR*

sibel.gulle@cbu.edu.tr

Karbazol molekülünün a, b ve c yüzlerine, piridin molekülü 2,3 ve 3,4 bölgesinden bağlandığı zaman 6 adet kinolin 6 adet izokinolin olmak üzere 12 adet izomerik piridokarbazol bileşiği meydana gelir. Yapılan birçok çalışmada piridokarbazol ve türevleri sentezlenerek antikanser, anti-HIV etkileri ortaya konmuştur. Piridokarbazol yapısı içeren *Vinblastin*e ve *Vincristine* antineoplastik etkiye sahip alkaloitlerdir ve kanser tedavisinde kullanılmaktadırlar. Ayrıca 7*H*-pirido[3,2-*c*]karbazol bileşiğinin türevi oktahidropirido[3,2-*c*]karbazol halka sistemi aspidosperma alkaloitlerinin temel iskeletini oluşturur.[1,2]



Bu çalışmada tetrahidrokarbazol türevlerinden yola çıkarak ardışık tepkimeler sonucunda 6a ve 6b bileşikleri üzerinden katalitik indirgeme ve halka kapanması tepkimeleri sonucunda hekzapirido[3,2-*c*]karbazol iskeleti sentezlenmiştir.[3,4]



Kaynaklar:

1. Kulka, M.; Manske, R. H. F. *Can. J. Chem.*, **1952**, *30*, 711.
2. Mounir, N. B.; Dugat, D.; Gramain, J. C.; Husson, H. P. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 6457.
3. Dolby, L. J.; Nelson, S. J. *J. Org. Chem.*, 1**973**, *38*, 2282.
4. Taskıran, G., Gulle, S.; Ergun, Y. *Asian J. Chem.*, **2010**, *22*, 8185.

P052

Oksijenlenmiş Karbazol Türevlerinin Sentezi

Merve Tiken, Yavuz Ergün

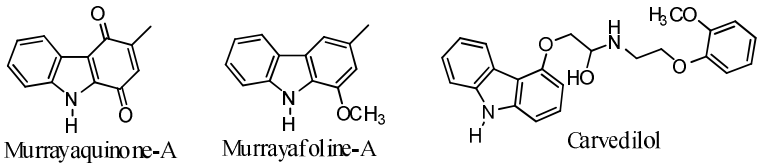
Dokuz Eylul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Buca-İZMİR

yavuz.ergun@deu.edu.tr

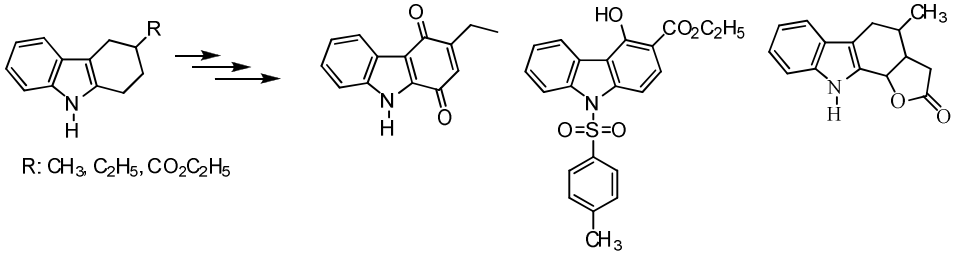
Güney Asya'da yetişen, *Murraya* (Rutaceae ailesinden) türünden yüksek bitkiler, 1-pozisyonu oksijenlenmiş karbazol alkaloitlerin başlıca kaynağıdır. Yaprakların özü ve ağacın kabuğu, ağrı kesiminde, lokal anestezide, egzama, romatizma ve ödem tedavisinde geleneksel tıpta kullanılmaktadır. Murrayafolin-A Tayvan'da yetiştirilen *M.euchrestifolia*'nın kök kabuğunun etanol ekstraktından elde edilmiştir.[1]

Murraya türünden bitkiler 1- ve 4-pozisyonu oksijenlenmiş karbazolkinonlar için başlıca doğal kaynaktırlar. 1983'de Furukawa ve arkadaşları *M.euchrestifolia* kök kabuğundan karbazol-1,4-kinon olan Murrayakinon-A bileşiğini izole etmişlerdir.[2] Murrayakinon-A'nın Gine domuzunun papiller kasında kardiyotonik aktivite gösterdiği bulunmuştur.[3]

Karvedilol 4-pozisyonu oksijenlenmiş karbazol türevidir ve kalp yetersizliğinin tedavisinde kullanılmaktadır.[4]



Bu çalışmada tetrahidrokarbazol türevlerinden yola çıkarak ardışık tepkimeler sonucunda önemli biyolojik aktifliğe sahip olabilecek oksijenlenmiş karbazol türevleri sentezlenmiştir.



Kaynaklar:

1. Wu, T.S.; Ohta, T.; Furukawa, H.; Kuoh,C.S. *Heterocycles* **1983**, *20*, 1267.
2. Furukawa, H.; Wu, T.-S.; Ohta, T.; Kuoh, C.-S. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4132.
3. Takeya, K.; Itoigawa, M.; Furukawa, H. *Eur. J. Pharmacol*. **1989**, *169*, 137.
4. Poole-Wilson, P. A.; Swedberg, K.; Cleland, J. G.; Di Lenarda, A.; Hanrath, P.; Komajda, M.; Lubsen, J.; Lutiger, B.; Metra, M.; Remme, W. J.; Torp-Pedersen, C.; Scherhag, A.; Skene, A. *Eur. J. Heart. Fail.* **2002**, *4*, 321.

P053

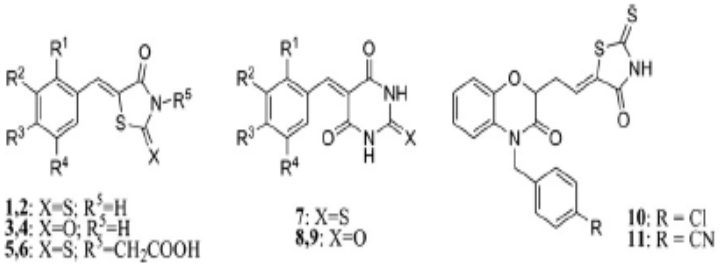
Rodanin-N-Asetik Asit Ligandının Metal Komplekslerinin Sentezi ve Farmakolojik Özelliklerinin İncelenmesi

Elem Şeflek, EmelYildiz*

ÇukurovaÜniversitesi, Fen EdebiyatFakültesiKimyaBölümü, Balcalı 01330, Adana, Türkiye

eeyildiz@cu.edu.tr

Terapötik etkilerinden dolayı sülfo ilaçlar bakteriyel rahatsızlıkların tedavisi için özel ilgi çekmektedir. Bazı sülfo ilaçlar kanser, malaria, leprosy ve tüberküloz hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda metal komplekslerinin biyolojik sistemlerdeki önemi iyi bilinmektedir.Sülfo ilaç kompleksleri hazırlama kolaylığı ve yapısal çeşitlilikten dolayı metal koordinasyon kimyasında en önemli stereokimyasal modeller arasında görülmektedir.[1,2]



Şekil 1. Tiazolidin-4-on ve pirimidin-4,6-dionlar[2]

Rodanin-N-asetik asitileMn(II) kompleksi sentezlendi. FT-IR ve erime noktası tayini yapıldı. Aynı ligandın Fe(III), Al(III) veMn(II) metalleri ilekomplekslerinin sentez çalışmaları devam etmektedir.UV-Vis, FT-IR, 1H NMR, manyetik moment, TG-DTA, elementel analiz cihazlarıyla karakterizasyonu yapılacaktır. İnvivo koşullar için sentezlenen bileşiklerin farmakolojik özellikleri Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Bölümü'nde gerçekleştirilecektir. Deney hayvanı olarak kullanılacak sıçanlarda dalak, ciğer ve kan dokularında birikim ve ligantetkisiincelenecektir.

Kaynaklar

1) El-Sonbati, A.Z.,Diab, M.A., El-Bindary, A.A., Morgan, S.M.,Inorg. Chim. Acta. **2013**, 404,175–187.
2) Tomasˇic, T.,Zidar, N., Mueller-Premru, M., Kikelj, D., Masˇic, L. P.,Eur. J. Med. Chem. **2010**, 45,1667–1672.

P054

Co(II), Ni(II) ve Cu(II) 4-Etilbenzoatların B3 Vitamini ve Kordiamin ile Komplekslerinin Sentezi, Spektroskopik ve Termik Özellikleri ve Yapıları

Hacali Necefoğlu[a], Ali Maracı[a], Vedat Aktaş[a], Füreya Elif Özbek[b], Barış Tercan[c], Tuncer Hokelek[d]

[a]*KafkasÜniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 36300, KARS*
[b]*KafkasÜniversitesi, Mühendislik Mimarlık Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, 36300, KARS*
[c]*Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi, Fizik Bölümü, 78050, KARABÜK*
[d]*Hacettepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Fizik Mühendisliği Bölümü, Beytepe, 06800,ANKARA*

alinecef@hotmail.com

Vitamin B3 olarak bilinen nikotinamid, sinir sistemini ve beyin işlevlerini destekleyici özelliğe sahiptir. Nikotinamid türevi olan *N,N′*-Dietilnikotinamid ise tıpta solunum stimülatörü olarak kullanılmakta, merkezi sinir sistemini uyarıcı etkisi bulunmaktadır. Metal karboksilatların da ilaç özelliği taşıyan ligantlar ile kompleksleri fiziksel, kimyasal ve biyolojik açıdan öneme sahiptir [1-3].

Sentezlenen $[M(C_9H_9O_2)_2(L)_2(H_2O)_2]$ (M = Co, Ni veya Cu, L = Nikotinamid, N,N'-Dietilnikotinamid) genel formüllü komplekslerinin yapıları elementel analiz, spektroskopik (IR, UV–vis), X-ışınları ve termik analiz yöntemler ile aydınlatıldı. Kompleksler, metal(II) sülfat çözeltilerin üzerine oda sıcaklığında sırasıyla Nikotinamid/N,N'-Dietilnikotinamid ve sodyum 4-Etilbenzoat ligantlarının eklenmesiyle hazırlandı. Genel formül de dikkate alındığında yapıda, Metal: 4-Etilbenzoat: Nikotinamid/N,N'-Dietilnikotinamid ligantları 1:2:2 mol oranında bulunmaktadır. Komplekslerde metal atomu simetri merkezinde bulunarak iki 4-Etilbenzoat anyonu, iki Nikotinamid/N,N'-Dietilnikotinamid ve iki su molekülü ile oktahedral koordinasyona sahiptir[5-6]. Termik analiz eğrileri incelendiğinde ilk basamakta dehidrasyon, sonraki basamaklarda ise organik ligandların kısmen veya tamamen bozunduğu belirlendi. Bozunma ürünü ise karşılık gelen metal oksittir.

Kaynaklar:

4) Kose D.A., Necefoglu H., Icbudak H., *J. Coord. Chem.* **2008**, 62:21, 3508-3515.
5) Vrdoljak V., Dilović I., Rubcić M., Pavelić S.K., Kralj M., Matković- Calogović D., Piantanida I., Novak P., Rozman A., Cindrić M., *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 38.
6) Wiecek J., Dokorou V., Ciunik Z., Kovala-Demertzi D., *Polyhedron*, **2009**, 28,3298.
7) Necefoglu H, Maraci A., Ozbek F.E., Tercan B ,Hokelek T., *Acta Crystall. Section E*- **2011**, E67, m619-m620,. doi:10.1107/S1600536811014188.
8) Necefoglu H, Maraci A., Aktas V., Tercan B., Hokelek T., *Acta Crystall.Section E* **2011**, E67, m780-m781, doi:10.1107/S1600536811018666.

P055

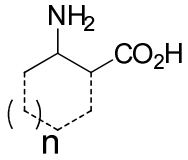
Siklooktan β–Aminoasit Sentezi

Büşra Öztürk, Emine Yurtoğlu, Nejat Arçelik, Ramazan Altundaş

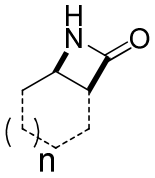
Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü

busra.ozturk@ogr.atauni.edu.tr

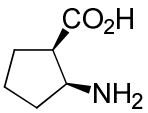
Siklik β–aminoasitler **1** ve β– laktamlar **2** biyolojik açıdan oldukça önemlidir. Doğada bulunan ilk siklik β-aminoasit, antifungal ve antibiyotik özellik gösteren cispentacin`dir.[1] β-aminoasitlerin biyolojik ve fizyolojik aktiviteleri iskelet yapılarına göre değişiklik göstermektedir. Bu nedenle β–aminoasit ihtiva eden doğal ürünler potansiyel ilaç geliştirmede öncü bileşikler olarak bilinirler. β-aminoasitler kendi biyolojik aktivitelerine ilave olarak, biyolojik β-laktamların öncü bileşikleri olarak da kullanılmaktadırlar.[2] β-laktamlar da β-aminoasitlere benzer davranışlar gösterirler.



1

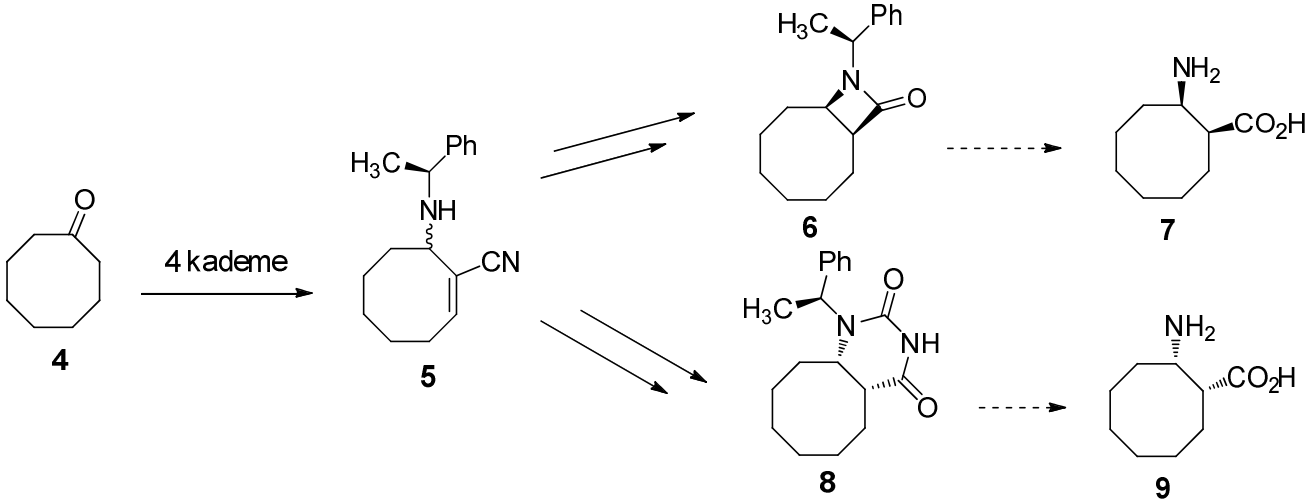


2



3 Cispentacin

Bu çalışmada (*S*)-fenilmetilamin siklooktanon **3**'e yerleştirilmiştir. Stereojenik merkezin halkaya yerleştirilmesinden sonra β-laktam ve süksinimit yapısı ihtiva eden siklooktan iskeleti sentezlendi. Bu laktam ve süksinimit halkaların hidrolizi ile cispentacin analoğu olan siklooktan β-aminoasit her iki enantiyomerik formda elde edilecektir.



4 **5** **6** **7** **8** **9**

Teşekkür: Bu çalışma TÜBİTAK tarafından desteklenmektedir (Proje no: 112T870).

Kaynaklar:

1) Fulop, F. *Chem. Rev.* **2001,** *101***,** 2181-2204
2) Gyarmati, Z. Cs; Liljeblad, A.; Rintola M.; Bernath, G.; Kanerva, L. T. Tetrahedron: *Asymmetry* **2003**, *14*, 3805–3814

P056

Benzensülfonamit Grubu Bağlı 1,2,3-Triazol Halkası İçeren D-Galaktopiranoz Türevlerinin Sentezi

Beyza Ispartaloğlu, Emriye Ay, Erkan Halay, Kadir Ay

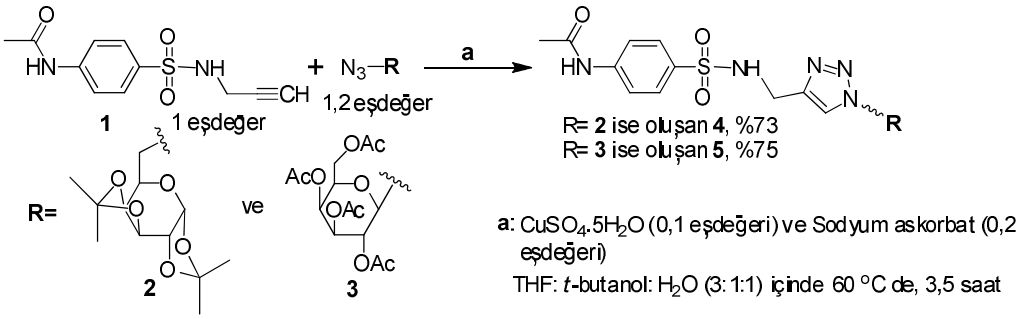
Celal Bayar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Muradiye Kampüsü, Manisa.

beyza3439@gmail.com

İlk kez Sharpless tarafından, uç alkin grubu içeren bileşikler ile azit grubu içeren bileşiklerin Cu(I) katalizörlüğünde 1,3-dipolar siklokatılma tepkimesiyle 1,2,3-triazol grubunu oluşturduğu tepkimeler genel olarak "**klik** (*ing.**click***) tepkimeleri" olarak tanımlanmıştır[1a-c]. 1,2,3-Triazoller doğada oluşmaz. Fakat, *anti*-HIV aktivite, *Gram*-pozitif bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite ve seçimli β_3 adrenerjik reseptör agonizmi dahil çok sayıda geniş biyolojik aktiviteler ile donatılmıştır. Ayrıca, 1,2,3-triazollerin, boyalar, korozyon inhibitörleri, fotostabilizatörler, fotoğrafik maddeler ve tarım kimyasalları gibi değişik endüstriyel uygulamaları da bulunmaktadır[d].

Karbohidrat içeren 1,2,3-triazoller ilaç kimyacıları için önemli bileşiklerdir. Karbohidrat bağlı triazollerin antikanser, antiinflammatuvar, antitüberküloz, antifungal, antibakteriyel, antiviral ve glikozidaz inhibisyon gibi biyoaktif özellikleri raporlanmıştır[2a]. Sülfonamit grubu içeren moleküller, ilaç olma potansiyeli yüksek olan bileşik sınıfıdır. Karbonik anhidraz inhibitörü olarak benzensülfonamitleri içeren triazol-*O*-glikozit kuyrukları klik tepkimesi yoluyla sentezi Supuran ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir[2b].

Bu çalışmada, uç alkin grubu içeren sülfonamit türevleri ile azit grubu içeren monosakkarit türevleri arasında yerseçimli bakır (I) katalizli azit-alkin siklokatılma tepkimeleri (CuAAC) gerçekleştirildi. Uç alkin grubu içeren benzensülfonamit bileşiği [4-(*N*-asetilamino)-*N*-(prop-2-inil)benzensülfonamit[2c] (**1**)] ile $-N_3$ grubu içeren D-galaktopiranoz türevleri [6-azido-6-deoksi- 1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden -*α*-D-galaktopiranoz[3a] (**2**) ve 2,3,4,6-tetraasetil-*β*-D-galaktopiranozil azit[3b] (**3**)] arasındaki CuAAC tepkimesiyle, sırasıyla %73 (**4**) ve %75 (**5**) verimle 1,2,3-triazol halkası içeren benzensülfonamitin yeni türevleri elde edildi. Yerseçimli olan CuAAC tepkimesi, $CuSO_4.5H_2O$ ve sodyum askorbat katalizörlüğünde THF: *t*-bütanol:H_2O (3:1:1) çözücü karışımı içinde 60 °C de 3,5 saat ısıtılarak gerçekleştirildi.



Elde edilen yeni bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler (IR, ^{1}H- ve ^{13}C-NMR) kullanılarak aydınlatıldı ve beklenen 1,4-triazol türevlerinin elde edildiği görüldü. Sülfa ilaçlar olarak adlandırılan ilaç sınıfındaki bileşiklere benzeyen bu yeni türevlerin, toksik etkisi olmayan galaktopiranoz şekerini içermesi de biyolojik aktivite gösterme potansiyelini arttırdığı düşünülmektedir.

Teşekkür: Bu çalışma Celal Bayar Üniversitesi tarafından desteklenmektedir.

Kaynaklar:

1. a) Huisgen, R. *Proceedings of the Chemical Society of London,* pp. 357, **1961**; b) Malkoch, M., Vestberg, R., Gupta. *Chem. Commun*., pp. 2774-2776, **2006**; c) Kolb C.H., Finn M.G., Sharpless K.B. *Angew. Chem. Int.,* 40, 2004-2021, **2001**; d) Adhikary, N. D., Chattopadhyay, P. *J. Org. Chem.* 77, 5399-5405, **2012**.

2. a) Witczak, Z. J., Bielski, R. Click Chemistry in Glycoscience "New Developments and Strategies" John Wiley & Sons, USA, 293-319, **2013**; b) Wilkinson, B. L., Supuran, C. T. *et al. J. Med. Chem. 50,* 1651-1657, **2007**; c) Wang X.-L., Wan K., Zhou C.-H. *Eur. J. Med. Chem.* 45, 4631- 4639, **2010**.

3. a) Campo, V. L., Carvalho, I., *et al. Chem. Sci.*, 1, 507-514, **2010**; b) Jarrahpour, A. A., Shekarriz, M., Taslimi, A. *Molecules*, *9*, 29-38, **2004.**

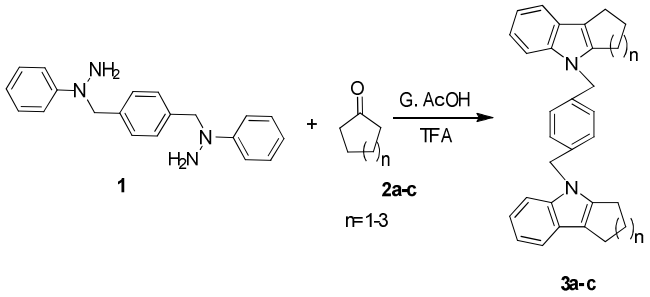
P057

Fischer İndole Sentezi ile Yeni Bisindol Alkolitlerin Sentezi ve İnsan Karbonic Anhidrazı İzoform I ve II ile Yapı Aktivite İlişkisi

Oktay Talaz[a], Hüseyin Çavdar[b], Serdar Durdagi[c], Hacer Azak[a], Deniz Ekinci[d]

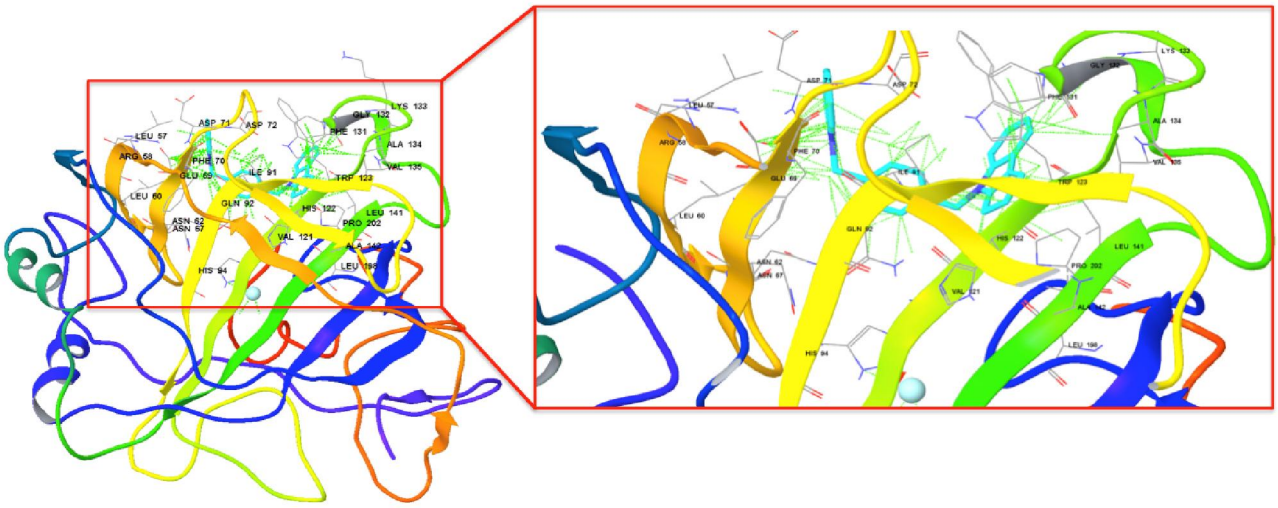
[a] Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Kamil Özdağ Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Karaman, TÜRKİYE, [b]Dumlupınar Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Küthaya, TÜRKİYE, [c]Bahçeşehir Üniverstesi, Tıp Fakültes,Biyofizik Anabilimdalı, İstanbul, TÜRKİYE,[d]Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarımsal Biyoteknoloji Bölümü, Samsun, TÜRKİYE

otalaz@kmu.edu.tr



İndol türevleri biyolojik aktivite gösteren bileşikler arasında en önemlilerinden birisidir[1]. Bu çalışmada bazı ketonlar ile fischer indolizasyonu ile kullanılarak tek kademede yeni bisindol alkaloitler sentezlenip yapı tayinleri yapılmıştır[2].

Şekil1: 3a-c Bileşiklerinin Sentez Şeması



Şekil2: 3a Bileşiğinin Docking çalışması

Docking çalışmaları Genetic Optimisation for Ligand Docking(GOLD) programı ile yapıldı. Her birleşik için jenerik algoritmalar 100 kez test edildi.

Kaynaklar:

1) Supuran, C. T. *Nature Rev. Drug Disc.* **2008**, 7, 168.

2) Talaz, O.; Çavdar, H.; Durdagi, S.; Azak,H.; Ekinci,D. *Bioorg. Med.Chem.***2013**, 21, 1477.

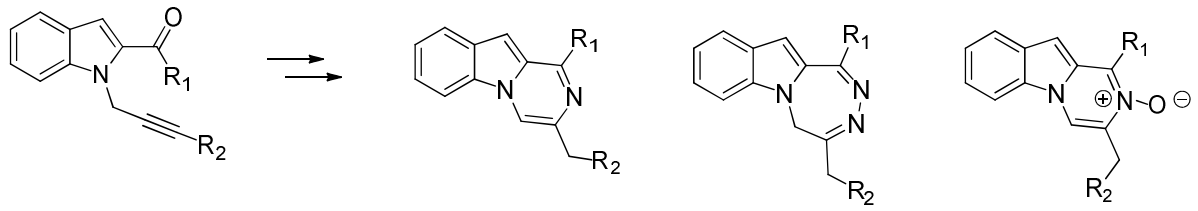
Teşekkür: Bu çalışma Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, BAP birimi tarafından desteklenmiştir. **Proje kodu:24-M-11**

P058

N-Sübstitüe İndol Türevlerinin Elektrofilik Halkalaşma Reaksiyonları

Serdal Kaya[a,b], Nurettin Mengeş[c], Metin Balcı[a]
[a] *Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü*
[b] *Giresun Üversitesi, Kimya Bölümü*
[c] *Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Farmasötik Kimya Bölümü*
kserdal@metu.edu.tr

Polisiklik indol türevleri oldukça geniş biyolojik aktiviteye sahiptir. Azot atomu içeren heterosiklik bileşikler ve karbazol türevlerinin azot atomu içeren analogları son yıllarda araştırmalara çok sık konu olmaktadır[1, 2]. Farmasotik alanda önemli bir yere sahip olan pirazin ve triazepin halkalarını içeren antibakteriyel, antiviral ve bazı psikoterapik özelliklere sahip biyoaktif moleküllerin varlığı da ayrıca dikkat çekmektedir[3]. Bunlara ilaveten yapısında diazapin-N-oksit halkası içeren bazı bileşiklerin de rahatlatıcı ve antidepresan özellik gösterdiği literatürde bilinmektedir[4].Tüm bu bilgiler göz önünde alındığında, indol halkasına kondense heterohalkalı sistemlerin biyolojik olarak önemli derecede aktif olabileceği düşünülerek indolopirazin, indolotriazepin ve indol halkasına kondenze N-oksit bileşiklerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir.



(1) **(2)** **(3)** **(4)**

Polisiklik indol türevlerinin yeni bir metot ile sentezinin gerçekleştirilmesi içinalkinlerin elektrofilik halkalaşma reaksiyonları anahtar kademe olarak seçilmiştir. N-propargyl sübstitüe indol **(1)**türevleri başlangıç bileşiği olarak seçilerek elektrofilik halkalaşma reaksiyonları metal katalizör eşliğinde veyaherhangi bir katalizör kullanılmadangerçekleştirilmiştir. Bu yöntem ile indol halkasına kondenze pirazin, triazapin ve N-oksit halkalarının oluşum reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.

Kaynaklar

1) Menges, N.; Sari, Ö.; Abdullayev, Y.; Erdem, S. S.; Balci, M., *J. Org. Chem*.,**2013**, 78, 5184.
2) Abbiati, G.; Arcadi, A.; Bellinazzi, A.; Beccalli, E.; Rossi, E., Zanzola, S., *J. Org. Chem*.,**2005**, 70, 4088.
3) Gupta, M., Paul, S., Gupta, R., *Eur. J. Med.Chem*., **2011**, 46, 631.
4) Randall, L. O.; Schallek, W.; Heise, G. A.; Keith, E. F.; Bagdon, R. E., *J. Pharm. Exp. Ther*., **1960**, 129, 163.

P059

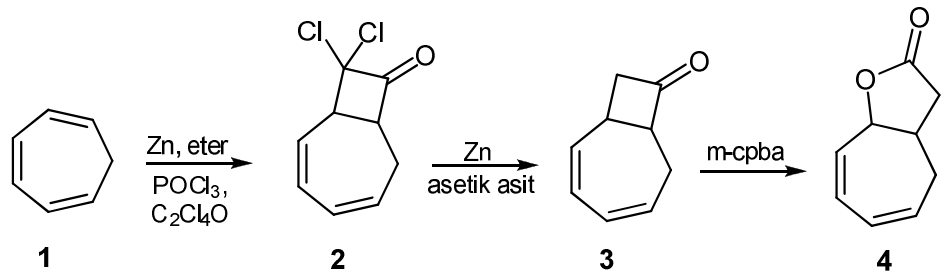
Polihidroksilakton Türevlerinin Keten Katılmalar Üzerinden Sentezi

Yılmaz Leba, Özgür Yılmaz, Nermin Şimşekkuş, Halide Sema Erdoğan

Mersin Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Mersin,

yilmazleba@gmail.com

Ketenler [2+2] ve [4+2] siklokatılma tepkimeleri, dimerleşme tepkimeleri, nükleofil ve elektrofillerle tepkimeler gibi birçok tepkime gerçekleştirebilmektedirler. Bu tepkimelerin olabilirliği, ketene bağlı sübstitüentlere, bağ ve zincir uzunluğuna, ketenin konsantrasyonuna ve sıcaklığa bağlıdır[1]. Keten katılma tepkimeleri kullanılarak elde edilen çeşitli çıkış maddeleri ile, organik kimya açısından çok önemli bir yere sahip olan ve yüksek derecede biyolojik aktivite özelliği gösterebilen, doğal ürün yapısındaki lakton ve siklitol türevleri sentezlenebilmektedir[2].



Çalışmamızda, eterde çözünmüş 1,3,5-sikloheptatrien'e **(1)** önce aktif çinko, ardından trikloroasetil klorür ve fosforil klorür ilave edilerek [2+2] keten katılma tepkimesi gerçekleştirildi ve **2** noludikloro keten molekülü**2**sentezlendi[3]. Ardından keten katılma ürünü**2**,asetik asit içerisinde çinko ile tepkitilerek klor atomlarının eliminasyonu yapılarak **3**nolu molekülelde edildi[3]. Elde edilen**3**nolumolekül 1 molMKPBA ile reaksiyona sokularak **4**nolulakton molekülü sentezlendi ve bu molekülün OsO_4/NMO ile tepkitilmesiyle de polihidroksilakton türevleri sentezlendi.

Çalışmada sentezlenen moleküllerin yapısı ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve GCMS ile aydınlatılmıştır. Bu çalışma ile hem mekanistik bir çalışma gerçekleştirilmiş, hem de biyolojik önemi olabilecek yeni moleküller sentezlenmiştir.

Anahtarkelimeler: Keten, polihidroksilakton, biyolojikaktivite

Kaynaklar:

1. Paull, D.H.;Weatherwax, A.;Letcka, T.*Tetrahedron*,**2009**,*65*: 6771-6803**.**
2. Kübler, K.,*Arch. Phar*, **1908**, 346,620.
3. Sengul, E.M.;Simsek, N.;Balci, M. "*Eur. J. Org. Chem.,***2000**, 1359-1363.

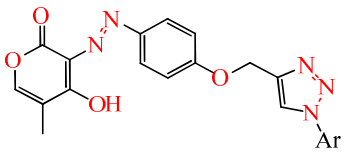
P060

1,2,3-Triazol Yapısı İçeren Yeni Norkantarimit Türevlerinin Sentezi

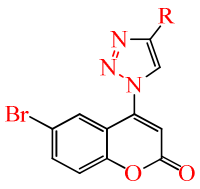
Ayşe Tan[a,b], Nurhan Kishalı[a], Yunus Kara[a]
[a]*Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 25240, Erzurum*
[b]*Muş Alparslan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 49250, Muş*

a.tan@alparslan.edu.tr

1,2,3-triazol yapısı, ilaç kimyasındaönemli heterohalkalı bileşiklerden birisidir. Bu bileşikler birçok hastalığın tedavisinde oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır[1]. Bu bileşiklerin geniş bir biyolojik aktivite[1]aralığına sahip olması (Örneğin, anti HIV, antimikrobial, anti kanser, anti fungal), 1,2,3-triazol yapısı içeren bileşiklere olan ilgiyi daha da artırmaktadır. Bu bileşikler; nem, oksijen, ışık ve aynı zamanda vücuttaki metabolizmaya karşı kararlılık göstermektedir. Bu nedenle, bu yapılar güçlü farmakoforları oluşturmak için kullanılabilirler ve aynı zamanda biyo-konjugasyonda önemli rol oynayabilirler[1].

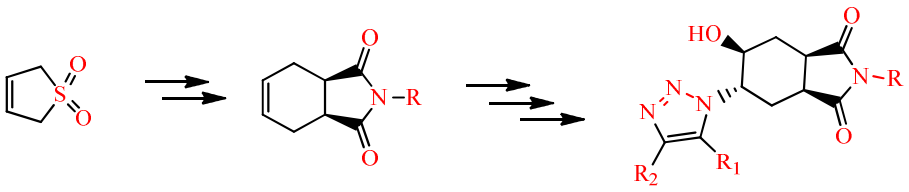


1



2

Bu çalışmada, 1,2,3-triazol halkasına sahip yeni norkantarimit türevleri**5**sentezlendi. Bu amaçla,deoksi norkantarimit**4**anahtar bileşik olarak kullanıldı[2]. Öncelikle,3-sülfolen (**3)** bileşiğinden çıkılarak,2-(Etil/Fenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-isoindol-1,3-dion (**4)** bileşiği sentezlendi[2]. 2-(Etil/Fenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-isoindol-1,3-dion (**4)**çeşitli kimyasal transformasyonlar ile1,2,3-triazol yapısıiçeren norkantarimit türevlerine**5**dönüştürüldü ve yapıları karakterize edildi.



3 **4** **5**

R : -Et
R : -Ph

R_1: -CO_2CH_3, R_2: -CO_2CH_3
R_1: -Ph, R_2: -H

Kaynaklar:

1) Zhang, W., Li, Z., Zhou, M., Wu, F., Hou, X., Luo, H., Liu, H., Han, X., Yan, G., Ding, Z., Li, R., *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **2014**, *24*, 799–807.
2) Tan, A., Koc, B., Sahin, E., H. Kishali, N., Kara, Y.,*Synthesis*, **2011**, *7*, 1079-1084.

P061

1,2,4-Triazin *N*-Oksitlerin Ve Heterosiklik Yapıların Furan ve Benzen Çekirdekli Bileşiklerden Sentezi

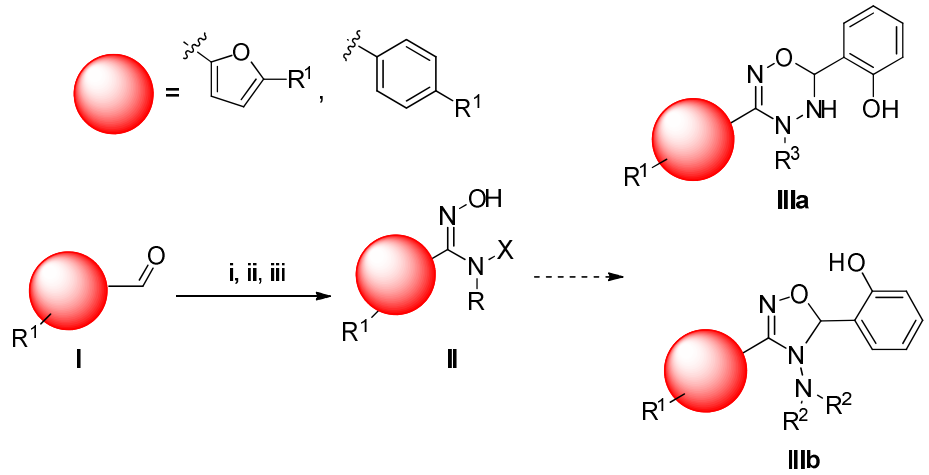
Aydın Demircan[a], DavitJishkariani[b], Alan R. Katritzky[b]

[a]*Niğde Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi kimya Bölümü 51240 Niğde, Türkiye*

[b]*Department of Chemistry, University of Florida, Gainesville, Florida 32611-7200, Amerika Birleşik Devletleri*

ademircan@gmail.com

Beş ve altı üyeli azot içeren *N*-hidroksiheterosiklikler ve heterosiklik*N*-oksitler bioorganik ve ilaç kimyasında merkezi bir role sahiptir.[1] Çalışmanın amacı *N*-hidroksiamidoksimler, *N*-aminoamidoksimler ve hidrazidinler üzerinden çok hızlı ve kolay bir ara yolla *N*-hidroksiheterosiklik yapıların **IIIa**ve **III b** sentezini gerçekleştirmektir.[2]



R^1= OMe, Cl, Me X=H, OH, NH_2 R= Me, $N(Me)_2$, $N(Ph)_2$, NHMe, NHCOPh R^2:$N(Me)_2$, $N(Ph)_2$ R^3=Me

Şekil 1 i. NH_2OH, $EtOH/H_2O$, Na_2CO_3, 2saat, > %90; ii. NCS, Py, 40 ^oC, DMF, 2s-1 gün, > %70 iii. Hidrazin türevleri, Et_3N, $CHCl_3$, 2 s- 4 gün, % 35-60.

1,2,4-Triazin yapıları;Benzaldehit ve Furfural türevlerinin, **I**oximlerequantitative olarak çevrilmesi ardından vinilik klorlama işleminden elde edilen kloroamidoksimler 1,3 dipolar yapılarına dönüştürülerek hidrazin türevleri ile reaksiyonuyla**II** sentezlenmiştir. Salisilaldehitle reaksiyona sokularak olan **II** ile yüksek dereceli heterosiklik yapılardan**IIIa-b** ulaşılması hedeflenmektedir.

Kaynaklar:

1) Nagaraj M.,Boominathan M.,Muthusubramanian S., BhuvaneshN.,*Org. Biomol. Chem.*,**2011**, *9*, 4642;Vitale P., Tacconelli S., Perrone M. G., Malerba P., Simone L., Scilimati A., Lavecchia A., Dovizio M, Marcantoni E., Bruno A., Patrignani P. *J. Med. Chem*. **2013**, *56*, 4277.

2) KatritzkyA. R.,Huang L.,Chahar M., Sakhuja R., Hall C. D.*Chem. Rev*. **2012**, *112*, 1633.

P062

İyonik Sıvı Ortamında Ultrasonik Destekli Mannich Reaksiyonu

E. Pelit [a], Z. Turgut[b]

[a] *Kırklareli Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 39100 Kavaklı/Kırklareli*
[b] *Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 34210, Esenler/İstanbul*

emelpelit@yahoo.com

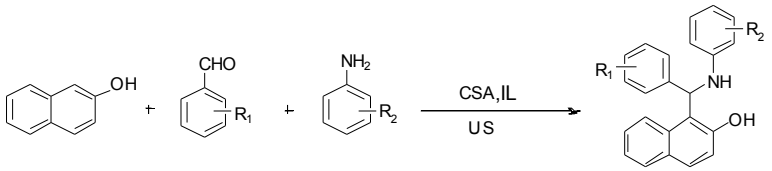
Aminonaftol türevi bileşikler biyolojik ve farmasötik özelliklerinden dolayı ilgi çekici bileşiklerdir. Bu tür bileşikler özellikle hypotensive ve bradycardiac ajanlar olarak sıklıkla kullanılırlar [1-2].

Multikomponent reaksiyonlar tek kap yöntemi ile sentez basamaklarını ve enerji tüketimini azaltarak yeni karbon-karbon ve karbon-hetero atom bağlarının oluşturulmasını sağladığı için organik kimyanın ilgi çekici ve önemli konularından biridir [3].

Iyonik sıvılar yüksek termal ve kimyasal kararlılıkları ve geniş elektrokimyasal özellikleri nedeniyle organik kimyanın ilgi çeken konularından biridir [4].

Son yıllarda birçok organik reaksiyon ultrasonik ortamda gerçekleştirilmeye çalışılmaktadır. Ultrasonik destekli reaksiyonlar genellikle daha kısa sürede, daha yüksek verim ve seçicilikle meydana gelmektedir [5].

Bu çalışmamızda, yeni aminonaftol türevi bileşikler 2-naftol, aromatik aldehit ve aromatik amin bileşiklerinin CSA ve iyonik sıvı varlığında ultrasonik ortamdaki kondenzasyon reaksiyonu sonucu sentezlenmiştir. Bu yöntem ile reaksiyonun daha kısa sürede ve yüksek verim ile gerçekleştiği görülmüştür.



Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır (FTIR, NMR, MS).

Teşekkür: *Bu proje YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ (BAPK 2012-01-02-GEP01) tarafından desteklenmiştir.*

Kaynaklar:

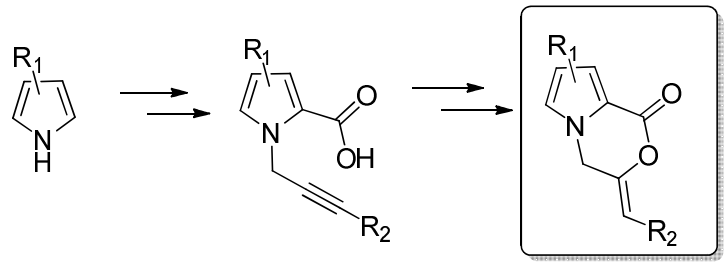
1) Sharetian, H. R.; Yarahmadi, H.; Ghashang, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 788.
2) Shen, A. Y.; Tsai, C. T.; Chen, C. L. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, 34, 877.
3) Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.
4) Zare, A.; Yousofi, T.; Moosavi-Zare, A.R. RSC Advances **2012**, 2 7988.
5) Zeng, H.; Li, H.; Shao, H. *Ultrasonics Sonochemistry* **2009**, 16, 758.

P063

Pirol Halkasına Kondenze Oksazin Türevlerinin Sentezi

Sultan Taşkaya[a], Nurettin Menges[a,b], Metin Balcı[a]
[a]*Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, 06531, Ankara*
[b]*Yüzüncü Yıl Üniversitesi,Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Bölümü, 65100, Van*
e160646@metu.edu.tr

Pirol, hem, klorofil, safra pigmentleri, doğal antibiyotikler, enzimler ve alkaloidler gibi bir çok önemli biyolojik molekülün temel yapısal alt birimini oluşturan beş üyeli bir heterosiklik sistemdir[2]. Bundan dolayıpirol kimyası yıllardır bilim insanlarınınilgisini çekmektedir[1]. Bu yüzden, pirol halkasından çıkılarak, yeni pirolkondenzeheterosiklik bileşiklerin kolay metodlar ile sentezlenmesi için bu çalışma tasarlanmıştır.



1 **2** **3**

R_1 = -H, -Br, -COOMe
R_2 = -H, -Ph, -PhMe

Şema 1

Bu çalışmada, pirol halkasından çıkılarak pirolün**(1)**C-2 karbonuna birkaç kademe sonunda karboksilik asit grubu takıldı ve azot atomu propargil grubu ile sübstitüe edildi. Sentezlenen N-alkinil pirol türevleri**2** üzerinden, Au(III) katalizörleri kullanılarak elektrofilik siklizasyon reaksiyonları denendi. Elekrofilik siklizasyon reaksiyonları üzerinden bazı pirol kondenze siklik sistemlerelde edildi. Farklı siklizasyonların başarıyla gerçekleştirilmesi için çalışmalarımız devam etmektedir.

Sonuç olarak,pirol halkasından çıkılarak, N-alkinil pirol karboksilik asit türevleri sentezlenerek bu türevler üzerinden pirol kondenzeoksazintürevlerielde edilmiştir.

Kaynaklar:

[1] Nandi, S., Ray, J. K., *Tetrahedron Lett.***2011**,*52*, 6203.
[2]Anderson, L. R., Pyrrole and pyrrole derivatives, In J. I. Kroschwirtz, *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology,* Volume 20, p. 697,Canada: Wiley-Interscience Publication, 1996.

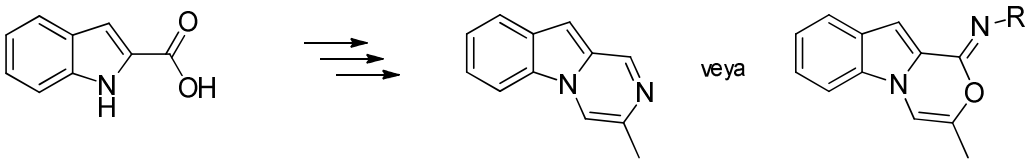
P064

İndol Halkasına Kondenze Pirazin ve Oksazin Bileşiklerinin Sentezlenmesi

Ali Fatih Şeybek[a], Serdal Kaya[a,b], Metin Balcı[a]
[a]*Orta Doğu Teknik Üniversitesi, FEF Kimya Bölümü, 06800, Ankara*
[b]*Giresun Üniversitesi, FEF Kimya Bölümü, 28100, Giresun*

alifatih@metu.edu.tr

İndol halkası içeren doğal veya sentetik birçok yapının biyolojik aktiviteye sahip olduğu literatürde bilinmektedir[1]. Ayrıca indol halkasına kondenze heterohalkalı yapılar farmasotik ve tarımsal ilaç kimyasında önemli bir yere sahiptir[2].Pirazin halkası içeren heterohalkalı yapıların çeşitli biyolojik aktivite gösterdiği bilinmekte ve bazı biyoaktif maddelerin yapısında bulunması ilaç tasarımındaki önemini arttırmaktadır[3]. Bu nedenle, indol halkasına kondenze pirazin sistemlerinin de biyolojik aktivite gösterebileceği düşünülebilir. Bunlara ilaveten bazı oksazin halkası içeren indol türevlerinin ise antidepresan özelliği ve antitümör aktivite gösterdiği bilinmektedir[4].



1 **2** **3**

Yapmış olduğumuz bu çalışmada, indol halkasına kondenze olmuş bazı pirazin ve oksazin bileşiklerinin sentezi amaçlanmıştır. Bu amaç için **1** numaralı indol-2-karboksilik asitten yola çıkılarak farklı aminlerin varlığında ve farklı çözücüler kullanılarak**2** numaralı pirazinve**3**numaralı oksazin türevlerinin sentezi yapılmıştır.

Kaynaklar:

1) Kaushik, N. K.; Kaushik, N.; Attri, P.; Kumar, N.;Kim, C. H.; Verma, A. K.; Choi, E. H. Molecules 2013, 18, 6620-6662.
2) Zhou, Y.; Li, J.; Ji, X.; Zhou, W.; Zhang, X.; Qian, W.; Jiang, H.; Liu, H. J. Org. Chem. 2011, 76, 1239-1249.
3) Miniyar, B. M.; Prashant, R. M.; Pallavi, S. P.; Mahesh, A. B.; Kailash, G. B. Mini-Rev. Med. Chem. 2013, 13, 1607-1625.
4) An, J.; Chang, N.; Song, L.; Jin, Y.; Ma, Y.; Chen, J.; Xiao, W. Chem. Commun., 2011, 47, 1869–1871.

P065

Azaindolizin Türevlerinin Sentezi ve Reaksiyon Mekanizmasının DFT Yöntemi ile Modellenmesi

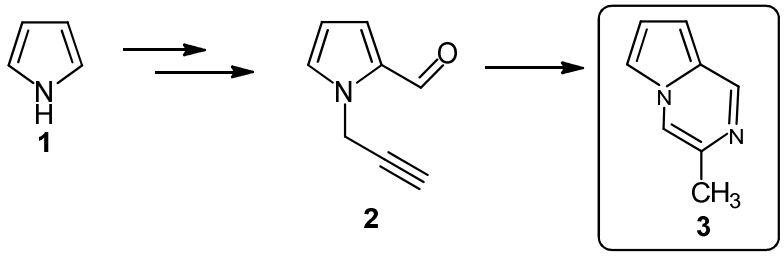
Özlem Sarı[a,b], Nurettin Mengeş[c], Safiye Erdem[d], Metin Balcı[a]

[a] *Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Ankara*
[b] *Ahi Evran Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Kırşehir*
[c] *Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya, Van*
[d] *Marmara Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, İstanbul*

sari.ozlem@metu.edu.tr

İndolizin ve azaindolizin iskeletleri birçok doğal bileşik ve alkoloitlerin yapısında bulunmaktadır.[1] Azaindolizin türevleri farmasötik kimya ve malzeme bilimi başta olmak üzere birçok alanda kullanılmakta olduğundan. bu bileşiklerin sentezine olan ilgi gün geçtikçe artmaktadır.[2]

7-Aza-indolizin türevleri için literatürde farklı sentez yöntemleri mevcut olmasına rağmen, bu tepkimeler için genellikle metal katalizörler kullanılmaktadır.[3] Bu çalışmada metal katalizör kullanılmadan, pirolden başlayarak 7-aza-indolizin türevi **3** sentezlenmiştir (Şema 1). Reaksiyon mekanizmasını aydınlatmak için, DFT(B3LYP)/6-31+G(d,p) yöntemi kullanılarak potansiyel enerji yüzeyleri oluşturulup, aktivasyon bariyerleri ve reaksiyon enerjileri hesaplanmıştır.



Şema 1

Kaynaklar:

1) Tisler, M. *Pure Appl. Chem*. **1980**, *52*, 1611-1621.
2) Siriwardana, A. I.; Nakamura, I., Yamamoto, Y. *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 3202-3204.
3) Arcadi, A., Abbiati, A., Rossi, E. *J. Organomet. Chem.* **2011,** *696,* 87-98.

P066

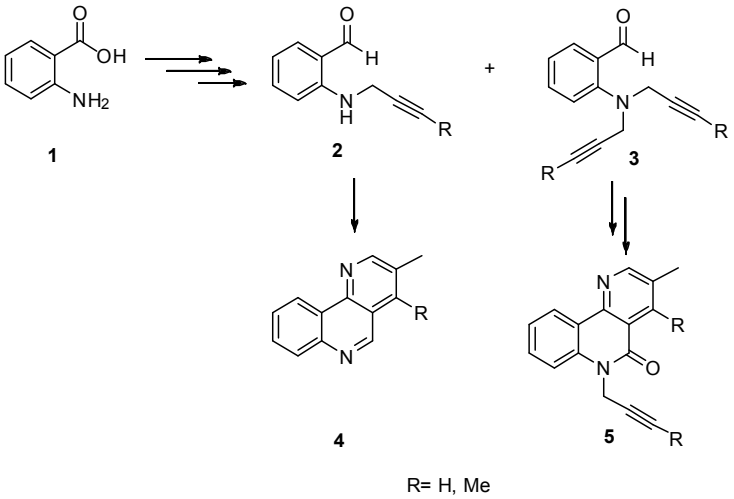
Benzonaftiridin Türevlerinin Sentezi İçin Yeni Yöntemleri Geliştirilmesi

Emre Hoplamaz[a], Selbi Keskin[a,b],Metin Balci[a]

[a] *Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, 06800, Ankara, Türkiye*
[b] *Giresun Üniversitesi, Kimya Bölümü, 28100, Giresun, Türkiye*

hemre@metu.edu.tr

Benzonaftiridin türevlerinin antimikrobiyel[1], antimikobakteriyel[2] ve antienflamatuar[3]aktiviteye sahip oldukları literatürde yer almaktadır. Göstermiş oldukları bu özelliklerinden dolayı benzonaftiridin iskeleti içeren organik bileşiklerin sentezleri önem kazanmıştır.



Antranilik asitten başlayarak halkalaşma reaksiyonlarının başlangıç maddesi olan **2** ve **3** numaralı bileşikler sentezledi. Bu bileşiklerinpropargil amin ile reaksiyonu sonucu, biyolojik olarak aktivite gösterebilecek potansiyele sahip**4** ve **5** nolu hedef bileşiklerin sentezleri gerçekleştirildi.R gruplarının değiştirilmesi ilefarklı benzonaftiridin türevlerinin sentezi üzerine çalışmalar devam etmektedir.

Kaynaklar:

1) Suresh, T., Dhanabal, T., Kumar, R.N., Mohan, P.S. *Indian J. Chem., Sect B***2005**, 44B, pp. 2375-2379.

2) Muwaffag, B., Laura, B., Tiziana, C., Jalat, A., Clementina, M., Giuseppe, S., Pier, F., *II Farmaco*, **2001**, 34, 311.

3) Sanjay, K.S., Manu, J., Anu, T.S., Alka, M., Nidhi, R., Manupriya, V., Shiv, K.A., Rama, M., Anand C.B.*, Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2007**, 17, 6660.

P067

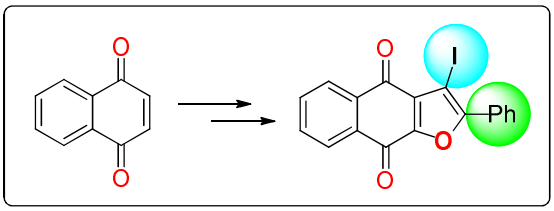
Elektrofilik Halkalaşma Tepkimesi ile Naftafuran-4,9-Dion Sentezi

Arif Kıvrak*,[a], Emrah Kavak[a], Mehmet Garbi Aksuz[a], Aslı Köroğlu[a]

[a]*Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 65080, VAN*

akivrak@yyu.edu.tr
arifkivrak@yyu.edu.tr

Hetero-naftakinon türevlerinin hem farmakolojik hem de tıbbi özelliklerinden dolayı önemli organik yapılar olduğu yapılan detaylı literatür araştırması sonucunda görülmektedir.[1] Bu türevlerin bazılarının doğal ürün olarak bitkilerden izole edilebilmesine rağmen hetero-naftakinon türevlerinin sentezi ve yeni biyolojik aktiviteleri ile ilgili araştırmalar yoğun bir biçimde devam etmektedir.[2] Bu çalışmada 1,4-naftakinon'dan başlayarak naftafuran-4,9-dion türevlerinin iyot ortamında elektrofilik halkalaşma tepkimesi kullanılarak sentezi gerçekleştirilmiştir (**Şekil 1**). Naftafuran-4,9-dion üreten elektrofilik halkalaşma tepkimesinin sonuçları tepkime mekanizması ile birlikte sunumda detaylı olarak verilecektir.



Şekil 1. 2-Fenil-nafta[2,3-*b*]furan-4,9-dion türevinin sentezi

Kaynaklar:

1) (a) Tudor G., Gutierrez P., Aguılera-Gutierrez A., Ville E.A.S., *Biochem. Pharmacol.* **2003**, 65, 1061. (b) Bolognesı M. L., Lızzı F., Perozzo R., Brun R., Cavallı A., *Bio. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 2272.
2) (a) Kauffman C. A., Malani A. N., Easley C., Kirkpatrick P., Nature Reviews Drug Discovery, in: Kirkpatrick P. C. (Ed.), vol. 6, Nature Publishing Group, London, 2007. (b) Tandon V. K., Maurya H. K., Mishra N. N., Shukla P. K., *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2009**, *44*, 3130.

P068

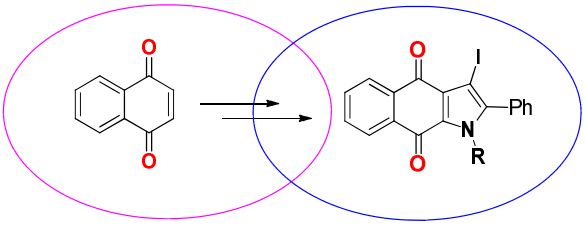
Benzo[*f*]indol-4,9-dion Sentezi İçin Yeni ve Uygulanabilir Metotların Geliştirilmesi

Arif Kıvrak*,[a], Cengiz Zobi[a], Suzan Günkut[a], Nurdan Nazlı[b]

[a]*Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 65080, VAN*
[b]*Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Müh.Mimarlık Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, 65080, VAN*

akivrak@yyu.edu.tr
arifkivrak@yyu.edu.tr

Kinon, naftakinon ve hetero-naftakinon türevlerinin hem farmakolojik hem de tıbbi özelliklerinden dolayı önemli organik yapılardır.[1] Son yıllarda hetero-naftakinon türevlerinin sentezi ve yeni biyolojik aktiviteleri ile ilgili araştırmalar yoğun bir biçimde devam etmektedir.[2] Bu maddeler için kullanılan bazı metotların sınırlı ürün vermesi, çok uzun basamak içermesi, verimlerinin düşük olması, seçiçiliğin az olması ve tehlikeli kimyasalların tepkimelerde kullanılması gibi bir çok dezavantajları mevcuttur. Heteronaftokinon türevlerinin sentezi için regioseçiçiliği yüksek ve kolay uygulanabilir metotların bulunması önemlidir.[3] Bu çalışmada 1,4-naftakinon'dan başlayarak iyot ortamında elektrofilik halkalaşma tepkimesi kullanılarak 2-fenil-1H-benzo[f]indol-4,9-dionun sentezi gerçekleştirilmiştir (**Şekil 1**). Elde edilen sonuçlar detayları ile birlikte sunulacaktır.



Şekil 1. 2-Fenil-1*H*-benzo[*f*]indol-4,9-dion türevinin sentezi

Kaynaklar:

1) (a) Tudor G., Gutierrez P., Aguılera-Gutierrez A., Ville E.A.S., *Biochem. Pharmacol.* **2003**, 65, 1061. (b) Bolognesı M. L., Lızzı F., Perozzo R., Brun R., Cavallı A., *Bio. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 2272.
2) (a) Kauffman C. A., Malani A. N., Easley C., Kirkpatrick P., Nature Reviews Drug Discovery, in: Kirkpatrick P. C. (Ed.), vol. 6, Nature Publishing Group, London, 2007. (b) Tandon V. K., Maurya H. K., Mishra N. N., Shukla P. K., *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2009**, *44*, 3130.
3) Tietze L.F., Gericke K.M., Schuberth, I., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4563.

P069

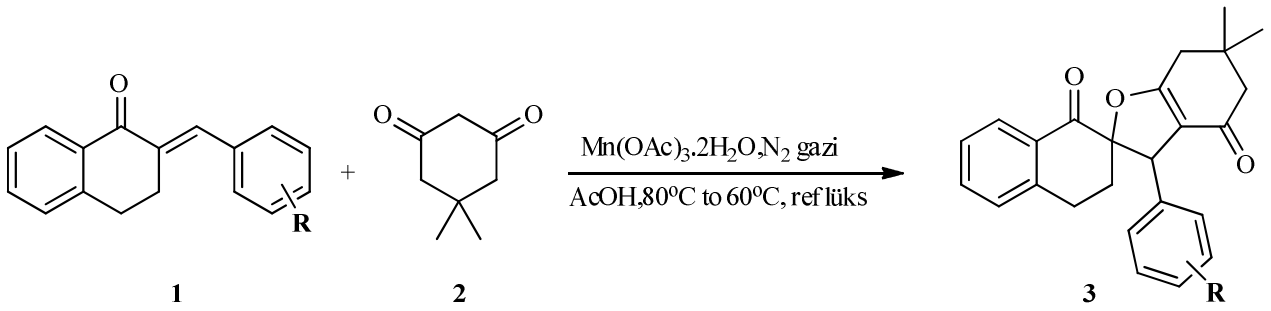
6,6-Dimetil-3-aril-3',4',6,7-tetrahidro-1'H,3H-spiro[benzofuran-2,2'-naftalen]-1',4(5H)-dion Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu

Mustafa Ceylan,Dursun Ergüntürk, Belma Gürbüzlü, Meryem Keçeci Sarıkaya, Betül Şahin, Hayreddin Gezegen, Osman Nuri Aslan

Gaziosmanpaşa Üniversitesi F.E.Fakültesi Kimya Bölümü-TOKAT
ergunturk60@hotmail.com

Furan ve türevleri doğada sıklıkla bulunmaktadır ve önemli heterobileşiklerdir[1,2,3]. Furan ve dihidrofuran türevleri,anti-viral[4], anti bakteriyal[4], anti-fungal[4], anti-inflamatori[4], anti-hiv[4], anti-oksidan[4] gibi biyolojik aktivitelere sahiptir. Doymamış sistemlere 1,3 dikarbonil bileşiklerinin geçiş metali tuzları ile oksidatif katılması esnasında C-C bağı oluştuğu bilinmektedir. Özellikle $Mn(OAc)_3$, furan ve dihidrofurantürevlerinin sentezinde etkili bir şekilde kullanılmaktadır[5,6,7].

Bu çalışmada 3-Aril-spiro-benzofuran türevleri (**3**), asetik asit içerisinde $Mn(OAc)_3$varlığında,Dimedon (**2**) ve α,β-karbonil bileşiği (**1**)'in reaksiyonundan tek kademede sentezlenerek yapıları aydınlatıldı.



1 **2** **3**

R: 4-OMe, 4-Cl, 4-Br, 4-OH, 4-Me, 4-F, 3-Me, 3-Br, 3-OMe, 2,5-OMe, 2-Cl

Kaynaklar:

1. Onitsuka, S.; Nishino. *Tetrahedron*. **2003**, 59, 755–765.
2. (a) Dean, F. A. *Naturally Occuring Oxygen Ring Compounds*; Butterworths: London,**1963**; (b) Nakanishi, K.; Goto, T.; Ito, S.; Natori, S.; Nozoe, S. (eds.) *NaturalProducts Chemistry;* Kodansha: Tokyo, **1974**; Vol. 1–3, pp. 1975–1983.
3. Bosshard, P.; Eugster, C. H.; Katritzky, A. R.;Boulton, A. J.; Academic: New York *Advances in Heterocycilc Chemistry*, **1966**, 7, 377–588.
4. Brahmbhat, D. I.;Patel,N.H.;Patel, A. K.;Patel, M.A.;Patel, V. G.;*J. HeterocyclicChem.***2011**,48,840
5. Corey, E. J.; Ghosh, A. K. *Chem. Lett.***1987**, 223–226.
6. Kajikawa, S.; Nishino, H.; Kurosawa, K. *Heterocycles***2001,** 54, 171–183.
7. Ceylan, M., Fındık, E.,*Synthetic Communications.* **2008,**38: 1070–1077.

P070

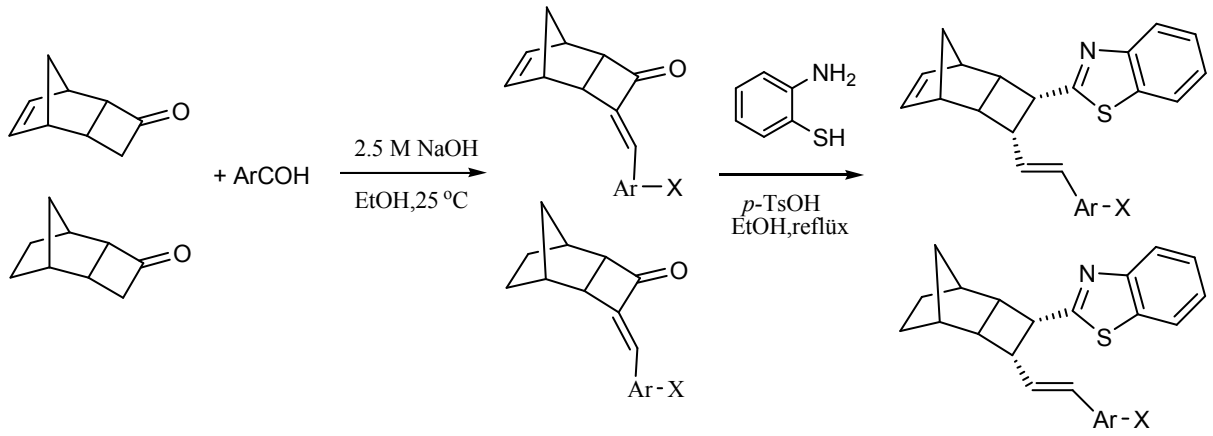
Antitumör Aktivite Gösterebilecek Yeni Bir Sınıf 2-Substitüe Benzotiyazolerin Sentezi ve Aktivitelerinin İncelenmesi

Mustafa Ceylan[a], Betül Şahin[a] , Meryem Keçeci Sarıkaya[a], , Dursun Ergüntürk[a], Belma Gürbüzlü[a], Hayreddin Gezegen[a], Osman Nuri Aslan[a], Ayşe Şahin[b]

a)Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fak. Kimya Bölümü- TOKAT
b)Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen-Edebiyat Fak. Kimya Bölümü-ÇANKIRI
btlshn1990@hotmail.com

Benzotiyazol birimi içeren bileşikler, antitümör[1] ve antikanser[2] gibi önemli biyolojik ve farmakolojik aktiviteye sahip oldukları bilinen heterohalkalı bileşiklerin en önemli bir sınıfına aittirler. Ayrıca, bu bileşiklerin bazıları nonlinear optik[3] ve luminesans[4]/floresans[5] özellikler de gösterirler. Özellikle, 2-substituebenzo-tiyazoller, antitümör, antiviral ve antimikrobiyal ilaç gibi tıbbi özelliklerinden dolayı organik ve tıbbi kimyada yoğun bir şekilde araştırılmaktadırlar.[6,7]

Bu çalışmada, antitümör aktivite gösterebilecek yeni bir sınıf 2-substitue benzotiyazollerin elde edilmesi planlanmıştır. Elde edilecek olan bileşiklerin antitümör özellikleri incelenecek ve antitumör aktiviteye halka büyüklüğü ve doymamışlığın etkisi tartışılacaktır.



Ar = 4-CH3Ph, 4-CH3OPh, 4-FPh, 4-ClPh, 4-BrPh, 3,5-diClPh, 4-NO_2Ph

Kaynaklar:

1) Hotchinson, I., Bradshaw, T. D., Matthews, C. S., Stevens, M. F. G., Westwell, A. D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003** 13, 472–474
2) Huang, S. T., Hesi, I. J., Chen, C., *Bioorg. Med. Chem.* **2006,** *14,* 6106–6119
3) Costa, S. P. G., Batista, R. M. F., Cardoso, P., Belsely, M., Raposo, M. M., *Eur. J. Chem.* **2006**, 3938–3946.
4) Day, J. C., Tisi, L. C., Bailey, M. J., *Luminescence* **2004***,19,* 8–20.
5) Batista, R. M. F., Costa, S. P. G., Raposo, M. M. M., *Tetrahedron Lett.*, **2004***,45,* 2825–2828.
6) Bradshaw, T. D.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. *Curr.Med. Chem*. **2001**,8, 203.
7) Bradshaw, T. D.; Westwell, A. D., *Curr. Med. Chem*. **2004**,11, 1009.

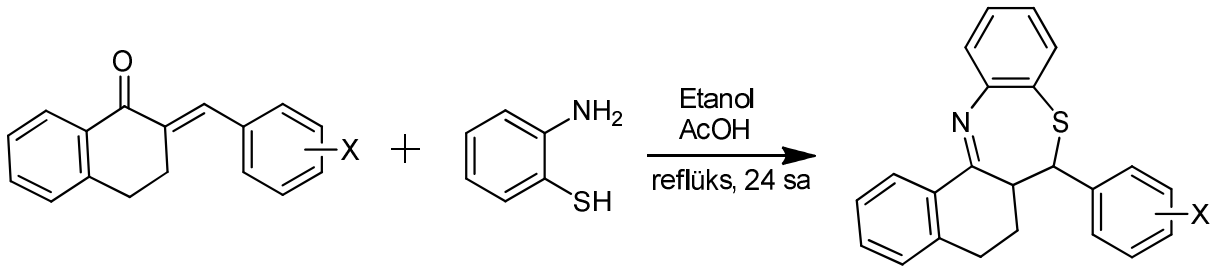
P071

Yeni 7-Aril-5,6,6a,7-tetrahidrobenzo[b]nafto[1,2-e][1,4]tiyoazepinlerin Sentezi ve Karakterizasyonu

Mustafa Ceylan, Belma Gürbüzlü, Osman Nuri Aslan, Hayrettin Gezegen, Dursun Ergüntürk, Betül Şahin, Meryem Keçeçi Sarıkaya

Gaziosmanpaşa Üniversitesi F.E.Fakültesi Kimya Bölümü-TOKAT
belmagurbuzlu@gmail.com

Tiyoazepin, 1,4-konumunda N ve S atomu içeren 7 üyeli aromatik bir bileşiktir. Türevlerinin göstermiş oldukları geniş biyolojik ve farmakolojik aktiviteden dolayı yoğun bir ilgi alanıolmuşlardır. Bununla beraber 2,3,4,7-tetrahidro-1,4-tiyoazepinler nispeten az bilinen heterosiklikler olup onların sentezi ve farmakolojik testleri ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. 1,4-Tiyoazepinler ve benzotiyoazepinlerin biyolojik ve farmakolojik aktiviteye sahip olmalarının nedeni yapılarında kükürt, azot atomları içermeleri ve yedi üyeli bir hetero halkaya sahip olmalarına bağlanmaktadır[1,2,3,4,5,6,7]. Bu özellikleri ile biyoaktif bileşikler arasında ayrıcalıklı bir yere sahiptirler. Bu yüzden bu türbileşiklerin sentezlenmesi ve literatüre kazandırılması son yıllarda önem kazanmıştır.



X = 4-OCH_3, 4-Cl, 4-CH_3 ,4-OH, 4-Br, 3-Br, 3-OCH_3, 3-CH_3, 2-Cl, 2-Br, 2- CH_3,

Kaynaklar:

1) Farnaz, M., Mashooda, H., Khalid, M. K., Shahnaz, P., Giinther, S., Helmut, D., Wolfgang, V., *Liebigs Ann*.**1995**,1861-1869
2)Blair, T., Webb, G. A.**,***J. Med. Chem*.,**197**720, 1206-1210.
3)Gaignault,J.-C., NedClec,L.,*L'Acfualitt Chimique*,**1983** 17-23.
4)Popp,F.D.,Noble,A. C.,*Advances inHeterocyclic Chemistry*,1967 Vol. 8, 21.
5)Reddy, J. R., Ashok, D., Sharma, P. N.,*Indian J. Chem B*,**1993 ,**32, 404-406.
6)Sternbach,L. H.,.*Prog. Drug Res*.**,1978**22, 229-266.
7)Toth,G., Lkvai,A., Szollosy, A.,.*Liebigs Ann. Chem*.**,1992**803-807.

P072

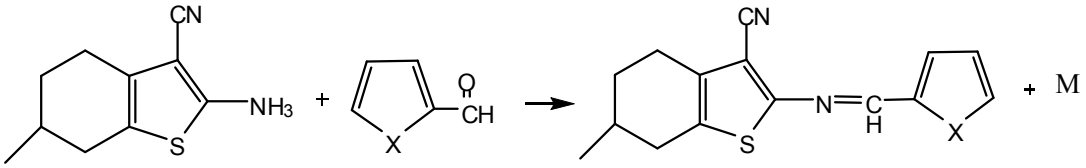
2-Amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-3-karbonitril İçeren Ligand ve Komplekslerin [Metal: Fe(II) ve Zn(II)] Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi

Nevin Turan[a], Ahmet Savcı[a], Kenan Buldurun[a], Yusuf Alan[b], Naki Çolak[c]

[a]*Muş Alparslan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Muş, Türkiye*
[b]*Muş Alparslan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Muş, Türkiye*
[c]*Hitit Universitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Muş, Türkiye*

nevintrn@hotmail.com

Tiyofen içeren Schiff bazlarının çeşitli türevleri ve bunların metal kompleksleri antitümör, antineoplastik, antiviral, antibakteriyel, antimalarial gibi biyolojik fonksiyonlarından dolayı kimya, biyoloji ve farmakoloji bilim dallarında büyük ilgi görmektedir[1]. Bu çalışmada 2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiyofen-3-karbonitril (L) ligandının sentezi yapıldıktan sonra furan-2-karbaldehit ve tiyofen-2-karbaldehit ile Schiff bazları (L^1 ve L^2) oluşturuldu. Elde edilen Schiff bazlarının metal kompleksleri Fe(II) ve Zn(II) klorür tuzları ile hazırlandı. Bu Schiff bazları ve komplekslerinin antioksidan, antiradikal ve antimikrobiyal özellikleri in vitro olarak incelenecektir. Schiff bazları ve metal kompleksleri Elementel analiz, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, FT-IR, UV-VIS, Mağnetik süsseptibilite, Kütle spektroskopisi, Termal analiz yöntemleri kullanılarak karakterize edildi.



X= O, S

M : Fe(II) ve Zn(II)

Kaynaklar:

1. Durackova, Z.; Mendiola, M. A.; Sevilla, M. T.; Valent, A. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics,* **1999**, *48*, 109–116.

P073

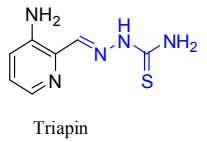
Muhtemel Biyolojik Aktif Yeni Pirazol Türevi Bileşikler

İrfan Koca, Muhammet Er, Latif Gökbaş, Mehmet Gümüş

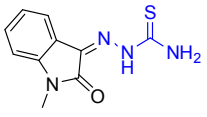
Bozok Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya ABD. Yozgat, Türkiye.

irfan.koca@bozok.edu.tr

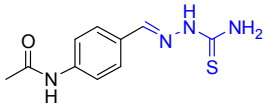
Tiyosemikarbazon türevleri biyolojik özellikleri nedeniyle son birkaç yıl içerisinde araştırmacıların dikkatini çekmektedir.[1-2] Pirazoller ise azot içeren bileşiklerin çok önemli bir sınıfı olmakla birlikte Selekoksib ve Rimonabant gibi önemli ilaçlarda aktif çekirdek olarak yer almaktadır.[3-4]



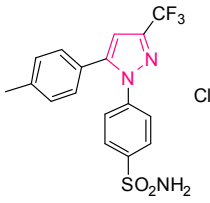
Triapin



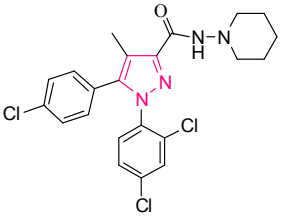
Methisazon



Tiyoasetazon

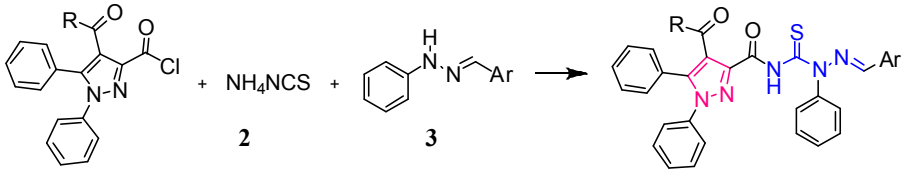


Selekoksib



Rimonabant

Bu çalışmada hem pirazol hem de tiyosemikarbazon grupları taşıyan yeni moleküllerin hazırlanması için kolay bir yöntem sunulmuştur. Bu amaçla potansiyel biyolojik aktif **4** bileşiklerini elde etmek için, pirazol-3-karbonil klorür **(1)** ile amonyum tiyosiyanat **(2)** ve hidrazon türevleri **(3)** etkileştirilmiştir. Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları, IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve element analiz ile karakterize edilmiştir.



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

Teşekkür: Bu proje Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (2013 FEF/A55) tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar:

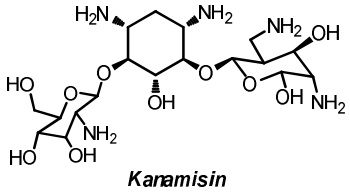
1) Finch, R. A.; Liu, M. C.; Grill, S. P.; Rose, W. C.; Loomis, R.; Vasquez, K. M.; Cheng, Y.C.; Sartorelli, A. C. *Biochemical Pharmacology*, **2000,** *59*, 983-991.
2) Luo, C.; Chintu, C.; Bhat, G.; Raviglione, M.; Diwan, V.; DuPont, H. L.; Zumla, A. *Tubercle and Lung Disease*, **1994,** *75*, 110-115.
3) Koca, İ.; Özgür, A.; Coşkun, K. A.; Tutar, Y. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2013,** *21*, 3859-3865.
4) Kendre, B. V.; Landge, M. G.; Jadhav, W. N.; Bhusare, S. R. *Chinese Chemical Letters*, **2013,** *24*, 325-328.

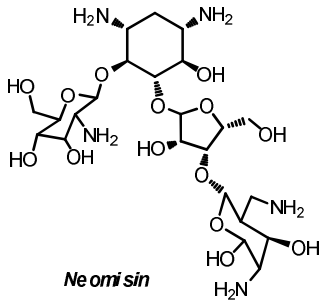
P074

Zeolite Tutuklu Osmiyum ve Rutenyum Geçiş Metal NanokümeleriyleYeni Bir Yöntemle AlkenlerdenVisinal*cis*-diollerin Sentezi

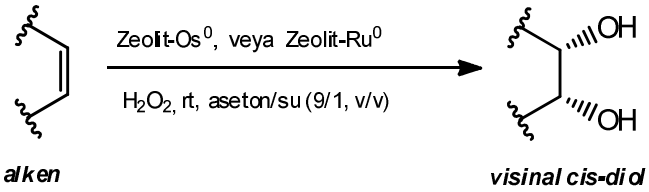
Abdullah Biçer[a,b], DiğdemDalmızrak[b],SerdarAkbayrak[c], Önder Metin[b],
M. Serdar Gültekin[b], Saim Özkar[c], UğurBozkaya[b]
[a]*Akdeniz Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü,07058, Antalya*
[b]*Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 25240, Erzurum*
[c]*Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 06800, Ankara*
abdullahbicer18@hotmail.com

Visinal *cis*-diol grupları karbohidratlar, steroidler, siklitoller ve terpenoidlerin yapısında oldukça önemli rol oynayan moleküler yapılardır. Özellikle polimer, ilaç, kozmetik sanayiinde ve temizlik malzemelerinin yapımında kullanılan moleküllerin yapılarında sıklıkla bulunmaktadırlar.Bazı glikosidaz antibiyotiklerinin A-glukon kısmını oluşturan *Hyosamin, Kanamisin, Neomisin, Paromomsin*gibi aktif moleküllerinin de yapı taşlarını oluştururlar[1-3].





Bu moleküllerin sentezi için literatürde oldukça fazla yöntem geliştirilmiştir. Çalışmamızda alternatif bir yöntem olarak zeolitler kullanılmıştır. Zeolitler kolay bulunabilen, ucuz ve reaksiyon ortamından pek fazla etkilenmeyen malzemelerdir. Çevre dostu yapısı ve düşük maliyeti ile zeolit (klinoptilolit) günümüzde birçok endüstriyel alanda ve çeşitli çevre projelerinde kullanılmaktadır[4].



Sentezlenen Zeolit-Os^0 ve Zeolite-Ru^0nanokümelerialkenlerinoksidasyonunda katalizör olarak kullanılıpalkenlerden*cis*-dioller elde edilmiştir. Bu reaksiyonda yardımcı oksidant olarak H_2O_2, kullanılarak çeşitli sıcaklıklarda yaklaşık 20 alken üzerindesentezler gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın bir bölümü yayımlanmıştır[5].

Kaynaklar:

1-Gültekin, M.S.; Çelik, M.; Balcı, M. *Current Org. Chem*., **2004**, *8*, 1159.
2-Hudlicky, T.; Luna, H.; Price, J. D.; Rulin, F. *J.Org.Chem*., **1990**, *55*, 4683.
3-Seitz, B.; Kühlmeyer, B.; Weller, T.; Meier, W., Ludin, C., Prinzbach, H., *Chem. Ber.,***1989,** 122, 1749.
4-Özkar, S.; Finke, R. G. *J. Am. Chem. Soc*., **2002**, 124, 5796.
5- Metin Ö.; Alp, A, N.; Akbayrak, S.; Biçer, A.; Gültekin, M.S.; Özkar, S.; Bozkaya,U. *Green Chem.***2012**,14, 1488.

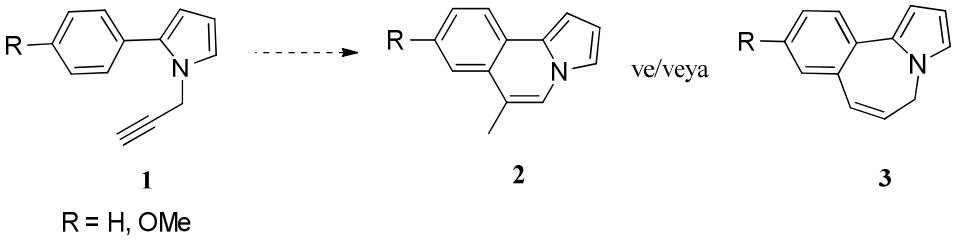
P075

Pirol Halkası İçeren Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi

Uğur Başak Öztürk[a], Sinem Güven[a],İdris Akhmedov[a,b],Metin Balci[a]
[a]*Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, 06531, Ankara*
[b]*Bakü Devlet Üniversitesi, Kimya Bölümü,Az-1148, Bakü*

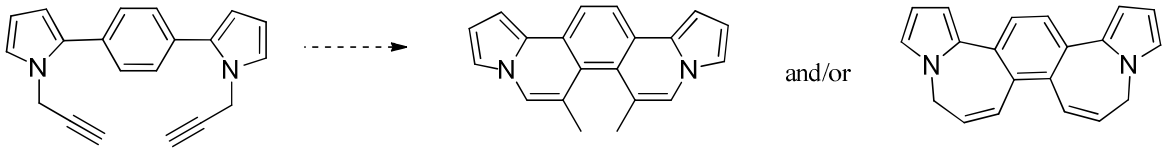
u.basakozturk@gmail.com

Çok sayıdaki heterosiklik bileşikler arasında yeralan pirol ve türevleri, haemoglobin ve klorofil gibi birçok önemli biyolojik molekülün ve doğada bulunan antibiyotik ve alkaloidlerin yapısında bulunmaktadır. [1]Biyolojik ve tıbbi açıdan çok önemli bir bileşik olan pirol, aynı zamanda organic sentezin yapı blokları olarak kullanılır.[2] Katalizör eşliğinde intramoleküler siklizasyon ile gerçekleştirilen pirol sentezi, yöntem açısından önemli biryere sahiptir.



1 **2** **3**

R = H, OMe



4 **5** **6**

Bu bilgiler ışığında, çalışmalarımız pirol ve türevlerinin çeşitli metal ve iyot katalizörlüğünde sentezi üzerine yoğunlaşmıştır. Amacımız **1** ve **4** numaralı moleküllerden yola çıkarak, **2, 3, 5** ve **6** numaralı heterosiklik yapıları sentezlemektir.

Kaynaklar:

1) Anderson, L. R. and Liu, K.-C. Pyrrole and Pyrrole Derivatives. Kirk-Othmer Encyclopaedia of Chemical Technology, 2000.
2) Saito, A.; Konishi, T.; Hanzawa, Y. *Org. Lett.***2010**, 12, 372.

P076

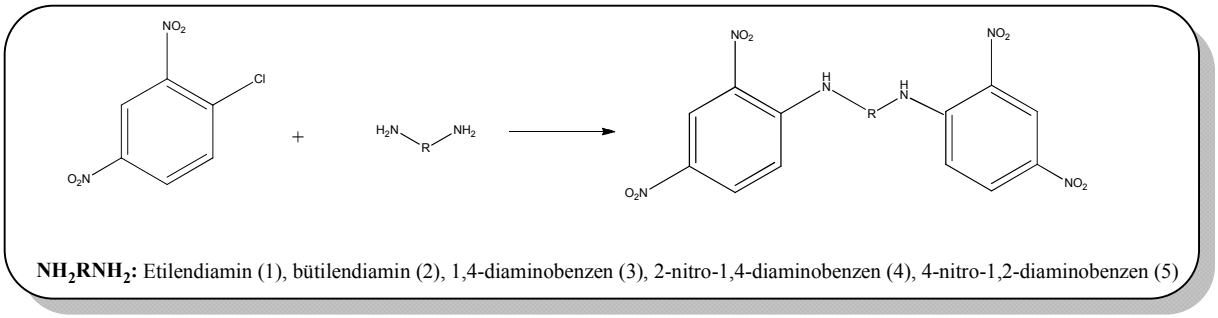
Nitroredüktaz Esaslı Kanser Tedavisinde Kullanılabilecek Çeşitli Bis(2,4-dinitrofenil)diaminTürevlerinin Sentezi

Tuğba Güngör[a], Mehmet Ay[a]

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

tgungor@comu.edu.tr

Nitroredüktaz enzimleri, ilaç-öncü bileşiklerin nitro grubunun(-NO_2) hidroksilamin (-NH-OH) üzerinden amin (-NH_2) grubuna dönüşümünü katalizler ve oluşan aktif ilaç DNA'ya bağlanarak tümör oluşumunu engeller[1,2,3,4]. Bu alanda, klinik denemeleri halen devam eden en etkili birleşim ***E.coli*NTR** ile **CB1954** (5-aziridinil-2,4-dinitrobenzamit) birleşimidir[5]. Ancak, ***E.coli* NTR/CB1954**birleşiminin uygulamada bazı sınırlandırmaları bulunmaktadır. Bunlardan ilki, kararlılığının ve antikor ile birleştiği zaman etkinliğinin düşük olması, diğeri ise katalizlemiş olduğu CB1954'ün reaksiyonundan oluşan iki indirgenmiş hidroksil amin ürününden birinin hücre zehirleyiciliğinin oldukça az olmasıdır. Tüm bu sınırlamaların aşılması için**daha etkili NTR/ilaç öncü** sistemlerin geliştirilmesine yönelik yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.



NH_2RNH_2: Etilendiamin (1), bütilendiamin (2), 1,4-diaminobenzen (3), 2-nitro-1,4-diaminobenzen (4), 4-nitro-1,2-diaminobenzen (5)

Şekil 1.*Nitroredüktaz esaslı kanser tedavisinde kullanılabilecek ilaç-öncü bileşiklerin yapıları*

Bu amaçla; 2,4-dinitro-1-klorbenzen ile çeşitli alifatik ve aromatik diamin türevlerinin (etilendiamin, bütilendiamin, 1,4-diaminobenzen, 2-nitro-1,4-diaminobenzen ve 4-nitro-1,2-diaminobenzen) nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucunda bis(2,4-dinitrofenil)diamin türevlerinin **(1, 2, 3, 4, 5)** sentezi gerçekleştirilmiştir.Elde edilen ürünlerin tanımlanması erime noktası ve FT-IRteknikleri kullanılarak yapılmıştır.

Kaynaklar:

1) Bryant, D.W., et al., *Can. J. Microbiol,***1981**, 27(1), 81-86.
2) Kobori T., et al., *Biol. Chem.,***2001**, 276, 2816-2823.
3) Knox R.J., et al.,*Biochem Pharmacol*, **1992**,44, 2297-2301.
4) Knox R.J. , et al., *Current Pharmaceutical Design*, **2003**, 9 (26), 2091-2104.
5) Palmer, D.H., et al., *Journal of Clinical Oncology,* **2004**, 22(9), 1546-1552.

P077

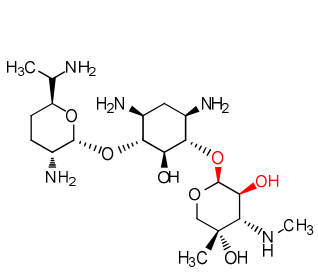
Yeni Bir Yöntemle Alkenlerden Visinal *cis*-1,2-Diollerin Sentezi

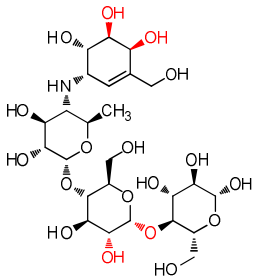
Diğdem Dalmızrak[a], Haydar Göksu[a,b], M.Serdar Gültekin[a]

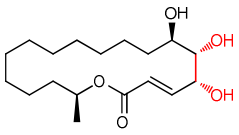
[a]*Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 25240, Erzurum*
[b]*Düzce Üniversitesi, Kaynaşlı Meslek Yüksekokulu, 81900, Düzce*

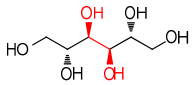
digdem.dalmizrak@ogr.atauni.edu.tr

Visinal *cis*-diol grupları polihidroksi organik moleküllerin yapısında sıklıkla bulunurlar. Siklitoller olarakta bilinen polihidroksi organik moleküller; ticari değeri olan, biyolojik aktif, temizlik ürünleri ve kozmetik sanayiinde, özelliklede anti tümöral, anti lösemik karakter taşıyan antibiyotiklerin yapı taşlarıdır.Bunlara örnek olarak, antimikrobiyal özellikte olan **gentamisin**[2], diyabet tedavisinde kullanılan **akarboz**[3] ve idrar söktürücü özellikteki **mannitol**[4], antibiotik özellik gösteren **(+)-Aspicilin**[5]verilebilir.

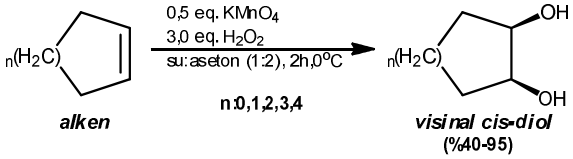

Gentamisin


Akarboz


(+)-Aspicilin


Mannitol

Visinal *cis*-diollerin sentezi için literatürde yüksek verimlerinden dolayı genellikle Osmiyum ve Rutenyum oksit türevleri kullanılmaktadır. Kullanılan bu metal oksitlerin zehirleyici özelliği, çevreye verdiği zarardan dolayı bazı dezavantajları vardır. Son yıllarda bu tür metal oksitlerin yerini alabilecek alternatif metotlar geliştirilmeye hız verilmiştir.



Çalışmamızda kolay temin edilebilen, Green kimyasallar arasında bulunan $KMnO_4$ ve H_2O_2 kullanılarak alkenlerden yüksek verimlerle visinal *cis*-dioller elde edilmiştir. Oksidasyonun Mn_3O_4 ara ürünü üzerinden gerçekleştiği XPS, SEM, TEM ve XRD spektrumları yardımıyla tespit edilmiş ve yaklaşık 20 alken üzerine yaptığımız oksidasyonda yüksek verimlerle visinal *cis*-dioller başarıyla elde edilmiştir.

Kaynaklar:

1) Gültekin, M.S.; Çelik, M.; Balcı, M. *Current Org. Chem.*, **2004**,
2) Reznick, Y.; Banin, E.; Lipovsky, A.; Lubart, R.; Zalevsky, Z. *Opt. Commun.***2011**, *284*, 5501.
3) Chakrabarti, S.; Varghese, P.; Sima, A.A.F. *Diabetes Res. Clin. Pr.***1993**, *20,* 123.
4) Ghosh, D.; Ghosh, S.; Saha, A.;*Anal. Chim. Acta.***2010**, *675*,165.
5) Knapp, S., Sebastian, S. M., Ramonathan, H., *J. Org. Chem.,***1983,** 48, 4786.

P078

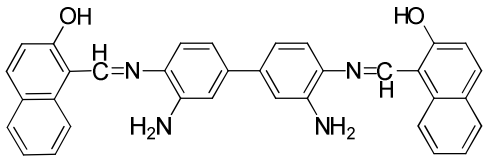
Ultrasonik Şartlar ve Su içerisinde Kiral Aminoasitlerden Kiral Schiff Bazı Sentezleri

Mehmet Oğuz[a], Haydar Göksu[b,c], Kıvılcım Şendil[a,b], M.Serdar Gültekin[b]

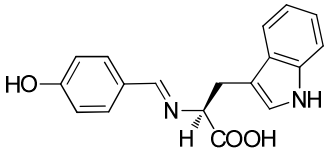
[a]*Kafkas Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 36100, Kars*
[b]*Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 25240, Erzurum*
[c]*Düzce Üniversitesi, Kaynaşlı Meslek Yüksekokulu, 81900, Düzce*

kivilcimsendil@hotmail.com

Schiffbazları, karbonil gruplarının primeraminlerlekondenzasyonu sonucu oluşan,[1] imin yapısına sahip moleküllerdir. Schiffbazlarının kullanım alanları oldukça geniştir. Özellikle 4,4'bis[1-(2-amin-fenilimin) metil] naftalin-2-ol ve 2-((4-hidroksibenziliden)amin)-3-(1H-indol)propanoik asit gibi basit imin yapıları analjezik etki gösterirken; bu moleküllerin Pt^{+2}, Co^{+2}, Ni^{+2}, Zn^{+2} ve Cu^{+2} gibi iki değerliğe sahip iyonlarla oluşturulan kompleksleri ise polimer teknolojisinde, boya sanayinde ve ilaç sanayinde sıklıkla kullanılan moleküller arasındadır.[2-4]

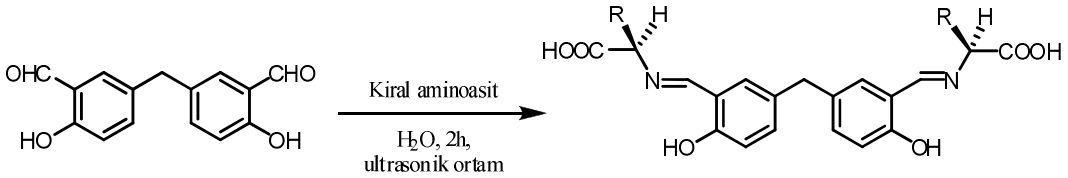


4,4'bis[1-(2-amin-fenilimin) metil] naftalin-2-ol



2-((4-hidroksibenziliden)amin)
3-(1*H*-indol)propanoik asit

Çalışmamızda sentezlenen kiral iminler,ilave kimyasallara ihtiyaç duyulmadan su gibi çevre dostu bir çözücüde ve ultrasonik şartlarda sentezlenmiştir. Bunun için 5,5'-metilenbis(2-hidroksibenzaldehit)kiral aminoasitlerle reaksiyona sokulmuş ve yüksek verimlerle (%80-95) kiral iminler elde edilmiştir. Reaksiyon süresinin kısa olması, organik çözücü kullanılmaması ve kromatografik işlemlerin az olması bu yöntemin avantajlarıdır. Geliştirilen yöntem, çevre dostu, ekonomik ve pratik uygulanabilir bir yöntemdir.



5,5'-metilenbis
(2-hidroksibenzaldehit)

Kiral iminler
%80-95

Sentezlenen iminlerin Cu^{+2}, Ni^{+2}gibi iki değerlikliiyonlarlaoluşturulankompleksleri hem organikkimyadaoksidasyon reaksiyonlarında kiral katalizörler olarakkullanılabilecek, hem de potansiyel anti bakteriyelveantitümöralözelliğine sahip olacaktır.

Kaynaklar:

1. Rios-Berny, O.;Flores, S.O.; Cordova, I.; Valanzuela, M.A. *TetrahedronLett*. **2010**, *51*, 2730.
2. Reddy, P.R.;Shilpa, A.; Raju, N.; Raghavaiah, P.; *J. Inorg. Biochem*. **2011**, *105*, 1603.
3. Kuduk, J.;Trynda, L. *J. Inorg. Biochem*. **1994**, *53*, 249.
4. Pradeep, C.P.;Das, S.K. *Coordin. Chem. Rev*.**2013**, *257*, 1699.

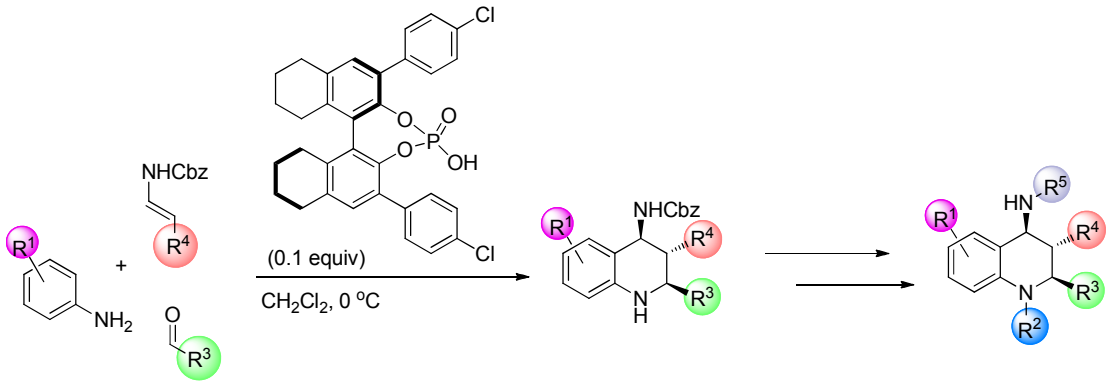
P079

4-Aminotetrahidrokinolin Türevlerinin Sentezi

Mustafa Kazancıoğlu, Erin M. Skoda, Matthew G. LaPorte ve Peter Wipf

Center for Chemical Methodologies and Library Development, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15260, USA

mustafaz@pitt.edu



Birçok doğal ürünün yapı taşını oluşturan 4-Aminotetrahidrokinolin türevleri farmasötik kimyanin oldukça ilgisini çekmektedir. Bunlardan Martinella alkoloidleri antibakteriyel aktivite gösterirken Torcetrapib bileşiği ise kolesterol ester transfer protein inhibitörüdür[1]. Bu çalışmada 4-Aminohidrokinolin türevleri bir kiral fosforik asit katalizörü varlığında Povarov reaksiyonu[2] ile 99:1 er ve %92'ye varan verimlerle sentezlenmiştir. Daha sonrasında ise 4-Aminotetrahidrokinolin'in anilin azotu ve primer amin grupları fonksiyonellendirilerek 32 tane analoğun sentezi başarıyla gerçekleşmiştir.

Kaynaklar:

1) (a) Witherup, K. M.; Ransom, R. W.; Graham, A. C.; Bernard, A. M.; Salvatore, M. J.; Lumma, W. C.; Anderson, P. S.; Pitzenberger, S. M.; Varga, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117,* 6682; (b) Foster, A. C., *et al. Mol. Neuropharmacol.* **1992**, *2,* 97; (c) Damon, D. B.; Dugger, R. W.; Hubbs, S. E.; Scott, J. M.; Scott, R. W. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10,* 472.

2) (a) Liu, H.; Dagousset, G.; Masson, G.; Retailleau, P.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131,* 4598; (b) Dagousset, G.; Zhu, J.; Masson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133,* 14804.

P080

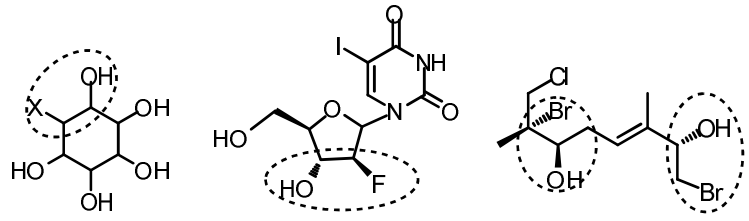
PİFA/TMSX Kullanılarak Yeni Bir Yöntemle Alkenlerden *trans*-Halohidrinlerin Sentezi

EmreYılmaz[a],Nurdan Alcan Alp[a], M.SerdarGültekin[a]

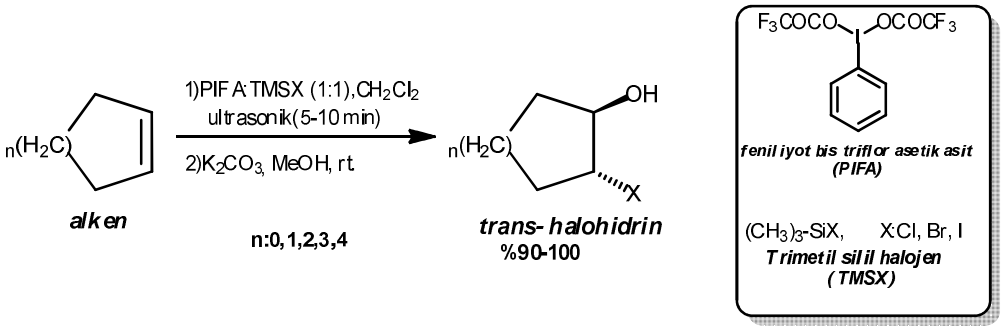
[a]*AtatürkÜniversitesi, Fen Fakültesi, KimyaBölümü, 25240, Erzurum*

emre.yilmaz3@ogr.atauni.edu.tr

Visinal halojen-alkoller (halohidrinler) hem birçok doğal ürünün yapısında bulunmakta hem de, özellikle siklitoller**1**yapısına sahipdoğal ürünlerin sentezlerinde anahtar molekül olarak önemli rol oynamaktadırlar[1]. Siklitollerin doğal ürün olmaları, antitümör, antilösemik, antibakterial özellik göstermeleri bu molekül ailesinde doğal olmayan diğer türevlerinin de sentezlerine olan ilgiyi artırmıştır.



Yapısında *trans*-halohidrin bulunduranFialuridine**2**antiviral bir bileşik olup[2], HIV ve AIDS'e karşı yapılan tedavilerde sıklıkla kullanılan bir moleküldür.Diğer bir doğal ürün olan Plocamenol**3***Plocamium* bitkisinden izole edilen, terpen yapısında olup, bitki içerisinde oksijeni tolare eden etkenlere yardımcı bir görevi vardır.[3-4]



Sentezlerimizde gerek oda sıcaklığında ve gerekse ultrasonik ortamda yapılan reaksiyonlarda yüksek verimlerle *trans*-halohidrinler sentezlenmiştir. Özellikle halojen kaynağı olarak brom, klor ve iyot kullanılmadan trimetilsilile bağlı Cl, Br ve I molekülleri kullanılarak, tamamen organik ortamda ve su kullanılmadan reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir.

Kaynaklar:

1-Kilbas, B.;Balci, M.,Tetrahedron**, 2011,**67, 2355.

2-Clayden, Greeves, Warren, Wathers, Oxford Uni. Press, p.11.

3-Kita, Y.;Morimoto,K.; Ito,M.;Ogawa, C.; Goto,A.;Dohi, T., *J. Am. Chem. Soc.;*.**2009**, *131*, 1668.

4-Dohi, T.; Morimoto,K.; Maruyama,A.;Kita, Y., *Org. Lett*., **2006,** 8,10.

P081

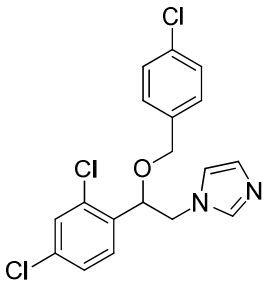
İndazol ve Furil Halkası Bulunduran Ekonazol Benzeri Eter Yapılarının Sentezi

Özden Özel Güven, Gökhan Türk

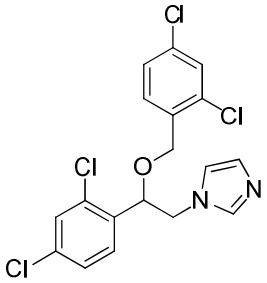
Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 67100, İncivez-ZONGULDAK

ozdenozel_guven@yahoo.com

Ekonazol ve mikonazol mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antifungal ilaçlar olup yapılarında gem-fenil-(1*H*-imidazol-1-ilmetil) grubu bulunduran benzil eterlerdir.



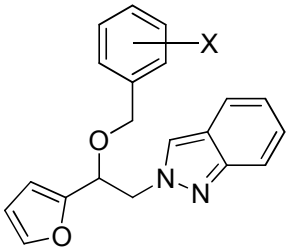
Ekonazol



Mikonazol

Literatürde, içinde imidazol yerine benzimidazol bulunduran ekonazol ve mikonazole benzer eter yapılarının antifungal etkiden çok antibakteriyel etki gösterdiği rapor edilmiştir.[1]

Bu çalışmada azol halkası yerine indazol, fenil grubu yerine furil grubu bulunduran benzer eter yapıları sentezlenmiştir.



Sentezlenen Bileşiklerin Genel Formülü

Bileşiklerin karakterizasyonları ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, LC-MS, Elementel Analiz, X-Işınları Spektroskopisi teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Teşekkür: Bu çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi Araştırma Fonu (Proje No: 2012-10-03-12) tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar:

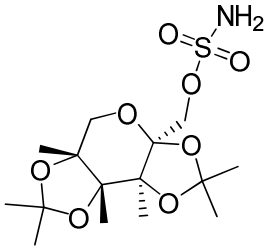
1) Özel Güven, Ö.; Erdoğan, T.; Göker, H.; Yıldız, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2233.

P082

Biyolojik Aktiviteye Sahip Sülfonamit Türevlerinin Sentezi

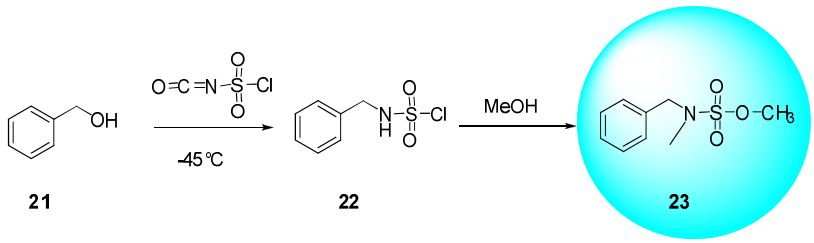
Alper Yıldırım, Ufuk Atmaca, Seda Tuncel Ali Keskin,Murat Çelik,
Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 25240 Erzurum
alper2581@hotmail.com

Sülfamatlar, sülfon grubuna bir amino ve alkoksi fonksiyonel gruplarının bağlı olduğu biyolojik aktiviteye sahip moleküllerdir. Sahip oldukları bu gruplar moleküle ilaç olma özelliği kazandırmakta ve günümüzde anti-kanser tedavisinde bu fonksiyonel grupları bulunduran moleküller kullanılmaktadır. Bu sebeple sülfamatlar hem mekanistik organik kimya alanında hem de kullanım alanları bakımından sentetik farmasötik kimya alanında oldukça önemli bir yere sahiptir. Sülfamat yapısında olan ve bir antikolvülzan ilaç olarak kullanılan Topiramat halk arasında sara hastalığı olarak bilinen epilepsi hastalığının tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Günümüzde halen daha kullanılmaktadır.



Topiramat'ın yapısı

Sülfamatların antibakteriyel, antiflemetuar, antiviral vs. aktivitelerinin bulunmasının ardından sülfamatların sentezleri ve biyolojik aktiviteleri araştırmacıların ilgisini arttırmaktadır. Sülfamatlar içerisinde p-aminobenzensülfonamid literaürde ilk bilinen antibakteriyel etkisi ispatlanmış sülfonamittir. Sülfamatlardaki azot ve sülfonat grubu bu bileşiklerin türevlendirilmesinde önemli fonksiyonel gruplardır. Literatürde son yıllarada kiral sülfamatların sentezleri gerçekleştirilmektedir. ilk önce enzimatik rezülüsyonlar ile kiral allilik alkoller sentezlenecek ve bizim keşfettiğimiz yöntem ile (yöntemler kısmında detaylı bilgi sunulacaktır) allilik aminasyon ve kiral sülfamatlar sentezlenecektir.



21 **22** **23**

Kaynaklar:
1. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, Acc.Chem. Res. 1998, 31, 805 – 818;
2. J. F. Hartwig, Angew. Chem.1998, 110, 2154 – 2177
3. Practical Palladium Catalysts for C_N and C_O BondFormation": A. R. Muci, S. L. Buchwald in Topics in Current Chemistry, Vol. 219 (Ed.: N. Miyaura), Springer, Berlin, 2001, p. 131;
4. M. Kienle, S. R. Dubbaka, K. Brade, P. Knochel, Eur. J. Org. Chem. 2007, 4166 – 4176.
5. B. P. Fors, D. A.Watson, M. R. Biscoe, S. L. Buchwald, J. Am.Chem. Soc. 2008, 130, 13552 – 13554
6. The amination of aryl methyl ethers proceeds most efficientlyusing 2-methoxynaphthalene and cyclic secondary amines;see:M. Tobisu, T. Shimasaki, N. Chatani, Chem. Lett. 2009, 38, 710 –711.
7. T. Shimasaki, M. Tobisu, N. Chatani, Angew. Chem. 2010, 122,2991 – 2994.
8. Suitters, A. J.; Shaw, S.; Wales, M. R.; Porter, J. P.; Leonard,J.; Woodger, R.; Brand, H.; Bodmer, M.; Foulkes, R. Immuneenhancing effects of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosteronesulphate and the role of steroid sulfatase. *Immunology***1997**, *91,* 314-321.
9. Wolf, O. T.; Kirschbaum, C. Actions of dehydroepiandrosteroneand its sulfate in central nervous system: effect on cognitionand emotion in animals and humans. *Brain Res. Rev.* **1999***, 30,*264-288.
10. Purification, characterization and crystallization of humanplacental estrone/dehydroepiandrosterone sulfatase, a membraneboundenzyme of the endoplasmic reticulum. *J. Steroid Biochem.Mol. Biol.* **2001**, *78,* 441-450

P083

3,4-Disübstitüe-5-Fenil-1-(2,5-Dimetilfenil)-Pirazollerin Yeni Türevlerinin Sentezleri

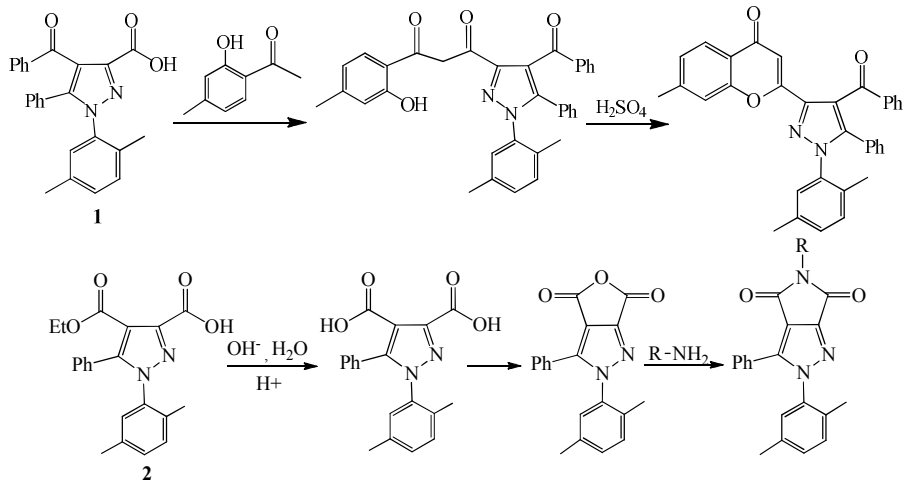
Adnan Çetin[a], Meltem Tan[a] ve İshak Bildirici[b]

[a]*Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü Van*

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

ishak@yyu.edu.tr

Sentetik organik ve ilaç kimyasında heterohalkalı bileşiklerin sentezleri, sentez yöntemlerinin geliştirilmesi ve biyoaktif özelliklerinin incelenmesi gün geçtikçe artmaktadır. Heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturan pirazol türevi bileşikler önemli farmakolojik, zirai ve biyolojik aktiviteleri şeklinde ortaya çıkan özellikleriyle son yıllarda oldukça fazla sayıda bileşiğin yapısında yer alan önemli bir gruptur.[1] Sübstitue pirazoller çok çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktiviteler gösterirken, hem ilaç hem de tarım endüstrisinde geniş bir uygulama alanına sahiptirler. Bu sebeple bu bileşiklerin sentezi için geliştirilen yöntemler giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Pirazol halkası ihtiva eden bileşiklerin en önemli sentez yöntemlerinden biri 4-açil-furan-2,3-dion türevleri ile substitue hidrazinlerin reaksiyonudur.[2] Bu çalışmasıyla, bugüne kadar sentezlenmemiş 2,5-dimetil-fenil-hidrazin ile çeşitli 4-açil-furan-2,3-dionların reaksiyonu sonucu oluşmuş 4-substitue-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-karboksilik asit (**1**, **2**) türevlerinden çıkılarak yukarıda bahsedilen muhtemel çeşitli aktivite potansiyeline sahip yeni ve ilginç türevler sentezlenmiştir.



Şema 1. 4-substitue-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-karboksilik asit (**1**, **2**) reaksiyonları

Kaynaklar:

1. Bildirici, İ., Şener, A., Tozlu, İ., *Med. Chem. Res.*, 16, 418-426, 2007.

2. Çam, S., Bildirici, İ., Mengeş, N., Tan, M., Şener, A., *J. Heterocyclic Chem.*, Vol. 50, No:1, E211-E216, 2013.

P084

Synthesis, Characterization and Theoritical Calculation of 2-(2-hydroxy-4-methoxybenzylideneamino)-6-methyl (and ethyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo [β]thiophene-3-carbonitriles as Potent Bioactive Molecules

Naki Çolak[a], Saliha Altıner[a], Ayla Balaban Gündüzalp[b]
a Hitit University Arts and Science Faculty Chemistry Department, 19030, ÇORUM
[b] Gazi University Science Faculty, Chemistry Department, 06600, ANKARA
nakicolak@hitit.edu.tr

Heterocyclic thiophenes bonded to imine group are a kind of important structures which usually show diverse pharmacological profiles with antimicrobial, anticonvulsant, anti-inflammatory activities and agrochemical applications[1,2]. S-heterocyclic core is present in many natural products, several of which show antifungal, antiamoebic, antitumor, anticoagulant and antithrombotic activities[3]. Chemical modification and structure–activity relationship (SAR) studies of thiophene derivatives have yielded several inhibitors with improved potency[4].

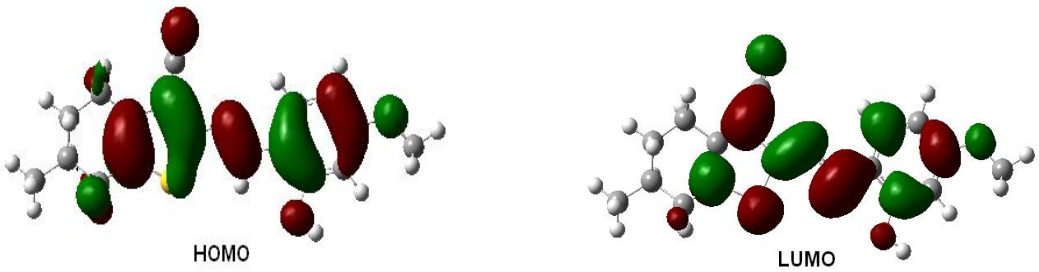


Fig. 1. HOMO and LUMO shapes for 2-(2-hydroxy-4-methoxybenzylideneamino)-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[β]thiophene-3-carbonitrile

In this work, heterocyclic thiophenes bonded to imine group were synthesized and characterized by elemental analyses, FT-IR, ^{1}H-NMR and ^{13}C-NMR techniques. Gaussian 09 software was used to obtain the most stable conformer of the compounds with DFT/B3LYP/6-311G (d,p) method. The physico-chemical parameters (binding energy, heat of formation etc.) and electronic parameters (HOMO, LUMO etc.) were calculated by using QSAR models in Hyperchem 8 to correlate the structure activity relation (SAR) for further approach.

References

1) Elmegeed, G.A.; Wardakhan, W.W.; Younis, M.; Louca, N.A. *Arch. Pharm*., 2004, 337, 140
2) Puterova, Z.; Krutosikova, A.; Vegh, D., *Arkivoc*, 2010, 1, 209
3) Bello Forero, J.S.; Carvalho, E.M., Jones Junior, J.; Silva, F.M., *Heterocyclic Lett*. 2011, 1, 61
4) Wang,W.; Shangguan, S.; Qiu, N.; Hu, C.; Zhang, L.; Hu, Y., *Bioorg. Med. Chem.* 2013, 21, 2879

P085

Heterocylic Thiophenes Containing Azo Group: New Class of Drugs for Treating Fungal Infections

Naki Çolak[a], Yavuz Ak[a], Ayla Balaban Gündüzalp[b]
[a] *Hitit University Arts and Science Faculty Chemistry Department, 19030, ÇORUM*
[b] *Gazi University Science Faculty, Chemistry Department, 06600, ANKARA*
nakicolak@hitit.edu.tr

The synthesis of substituted 2-aminothiophenes is attractive to chemical researchers as they are important intermediates in organic synthesis and frequently used as the scaffold motif of a variety of agrochemicals, dyes, and biologically active products[1,2]. There is a clear need to develop new antifungal agents as therapeutic alternatives for the control of fungal infections. In this context, compounds derived from heterocyclic thiophenes containing azo group have emerged as promising antifungal drugs[3,4], some of which have became commercially available as Ertaczo, Dermofix etc.

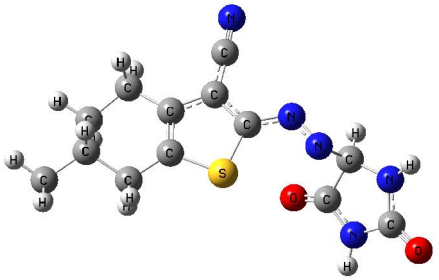


Fig.1.

In this study, we have synthesized the heterocyclic thiophenes containing azo compounds; 2-((2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)diazenyl)-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[β]thiophene-3-arbonitrile (**Fig.1**) and 2-((2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)diazenyl)-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[β]thiophene-3-carbonitrile, and inevtigated their molecular structure by using elementel analysis, FT-IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and UV-vis. The geometry optimization and spectral calculations were performed by using DFT/B3LYP/6-311G(d,p) basis set in Gaussian 09 program. And also, theoritical ^{1}H and ^{13}C NMR shifts (as δ, ppm) were calculated by this quantum set.

References

1) Fujita, M.; Seki, T.; Ikeda, N., *Bioorg. Med. Chem. Lett*., 2002, 12, 1897
2) Lutjens, H.; Zickgraf,A.; Figler,H.; Linden,J.; Olsson,R.A.; Scammells,P.J., *J. Med. Chem*., 2003, 46, 1870
3) Chobot, V.; Buchta, V.; Jahodárová, H.; Pour, M.; Opletal, L.; Jahodár, L.; Harant, P., *Phytotherapy*, 2003, 74, 288
4) Fondjo, E.S.; Tsemeugne, J.; Tamokou, J.D., Djintchui, A.N., Kuiate, J.R., Sondengam, B.L., *Heterocyclic Commun.*, 2013, 19, 253

P086

Tetrahidrokinolin Türevlerinin Sentezi İçin Yeni Bir Yöntem

Elif Akın Kazancıoğlu[a,b] ve Peter Wipf[b]

[a]*Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi,Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü,Ağrı*
[b]*Center for Chemical Methodologies and Library Development, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15260, USA*
eakazancioglu@agri.edu.tr

Tetrahidrokinolinler potansiyel ilaç özelliği gösteren birçok bileşiğin yapısında bulunmaktadır[1]. Bunlara Dynemycin[2], Oxamniquine[3], Nicainoprol[4] ve Virantmycin[5] örnek olarak verilebilir. Bu çalışmada, furan ile furan yan zincirinde bulunan metilensiklopropanın [4+2] intramoleküler Diels Alder reaksiyonu sonucu oluşan ara ürünün düzenlenmesiyle[6], önemli biyolojik aktivite gösteren tetrahidrokinolinlerin sentezi hedeflenmektedir.

Kaynaklar:

1) Damon, D. B.; Dugger, R. W.; Hubbs, S. E.; Scott, J. M.; Scott, R. W. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10,* 472.
2) Konishi, M.; Ohkuma, H.; Tsuno, T.; Oki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990,** *112, 3715-3716.*
3) Kokwaro, G. 0.; Taylor, G. *Drug Chem. Toxicol.* **1990,** *13, 347-3.54.*
4) Kimura, T.; Imanishi, S.; Arita, M. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1989,** *13, 767-773.*
5) Francis, C. L.; Ward, A. D. *Aust. J. Chem,* **1994**, *47, 2109-2117.*
6) Filip R. Petronijevic and Peter Wipf, *J. Am. Chem. Soc*. **2011**, *133, 7704–7707.*

P087

Yeni 4-Açil-2,3-furandion Türevlerinin Sentezi

Meltem Tan[a], Adnan Çetin[b], İshak Bildirici[c]

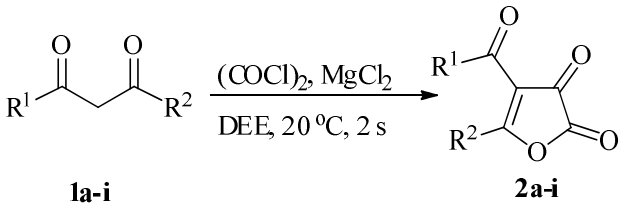
[a] *Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Van*
[b] *Muş Alparslan Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Fen Bilgisi Eğitimi, Muş*
c) Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Van

tanmeltem@yyu.edu.tr

4-Açil-furan-2,3-dionlar geniş spektrumlu farmakolojik etkiye sahip[1] çeşitli heterosiklik bileşiklerin sentezlenmesi için son derece uygun birer öncül molekül olarak kimyasal bağlamda ilgi çekmeyi başarmışlardır. Bunlar termoliz, sikloadisyon ve nükleofilik reaksiyonlar verebilme kabiliyetindedirler. Şimdiye kadar, bu bileşiklerin sentez ve reaktiviteleri üzerine literatürde oldukça geniş bir yer tutan pek çok araştırma yapılmıştır.[2]

Günümüzde doğal ürünlerden izole edilmiş furan halkasına sahip birçok bileşik bilinmektedir. 3-Sübstitüe furan içeren Xyloccensin L adlı limonoid *Xylocarpus granatum* kabuğundan izole edilmiştir.[3] Yeni furanocembranolid, Panama'nın pasifik sahillerinden toplanan *Leptogorgia alba* ve *Leptogorgia ridida* octocorallarından izole edilmiştir.[4] Ayrıca heterohalkalıdion bileşikleriyle ilgili mevcut çalışmalar bu bileşiklerin kemoterapide etkinliklerini ortaya koymuştur. Furandion, pirolidindion ve tiyofendion gibi heterohalkalı dion bileşiklerinin meme tümörünü azalttığı veya yok ettiği rapor edilmiştir.[5]

Bahsedilen biyolojik, farmakolojik ve kimyasal özellikleri sebebiyle lakton halkası ihtiva eden bir seri 4-açil-2,3-furandion bileşikleri tarafımızca sentezlenmiştir.



1, 2	R^1	R^2
a	metil	tiyofenil
b	tiyofenil	tiyofenil
c	fenil	tiyofenil
d	fenil	2,6-dimetoksifenil
e	fenil	2,4,6-trimetoksifenil
f	metil	2,4,6-trimetoksifeni
g	naftil	naftil
h	naftil	fenil
i	metil	3-bromo tiyofenil

Şekil 1. 4-açil-2,3-furandion bileşiklerinin sentezi

Kaynaklar:

1) Nekrasov D.D., Chemistry of Heterocyclic Compounds, 37: 263, 2001.
2) Kollenz G., Heilmayer W., Trends Heterocycl. Chem., 3: 379, 1993.
3) Wu, J., Zhang, S., Xiao, Q., Li., Q.X., Huang, J.S., Long, L.J., Huang, L.M., Tetrahedron Letters, 45: 591-593, 2004.
4) Gutierrez, M., Capson, T.L., Guzman, H.M., Gonzalez, J., Ortega-Barna, E., Quino, E., Riguera, R., Journal of Natural Products, 68: 614-616, 2005.
5) Zimmer, H.V., Mortelo, O.J.,Franco, R.S., Journal of Heterocyclic Chemistry, 20: 787, 1983.

P088

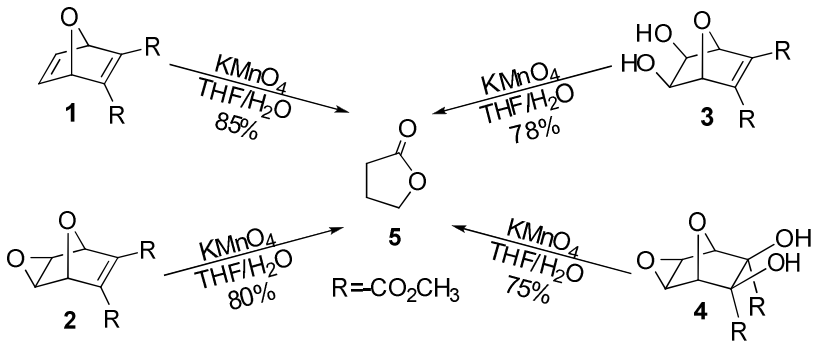
Oksonorbornadien Türevlerinden γ-Bütirolakton Sentezi

Özgür Yılmaz, Özge Şimşek, Nermin Şimşekkuş,

Mersin Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Mersin

ylmzozgur@hotmail.com

Lakton türevlerinin sentezi, laktonların birçok biyaaktif molekülün yapısında yer almasının yanısıra çeşitli polimerlerin sentezlenmesinde kullanılmasından dolayı, hem akademik hem de endüstriyel düzeyde birçok araştırmacının ilgi odağı olmuştur[1]. Önemli bir lakton türevi olan γ-bütirolaktonmolekülü birçok uygulama alanına sahip bir bileşiktir ve literatürde çeşitli yöntemlerle sentezi mevcuttur. Örneğin, petrol endüstrisinde ve lityum iyon pilleri gibi elektrokimyasal enerjiyi depolayan ürünlerde solvent olarak kullanılmasının yanı sıra farmokolojide çeşitli ilaçların hazırlanmasında önemli bir ara üründür[2,3] ve insan vücudundaki etkilerini inceleyen birçok çalışma mevcuttur.



Çalışmamızda,furanvedimetilasetilendikarboksilat'ınDiels-Alder katılma reaksiyonu sonucu kolaylıkla elde edilebilen 7-oksonorbornadien**1**yapısından hareket ederek**2**, **3** ve **4**nolu moleküller klasik oksidasyon yöntemleriyle elde edilmiştir[4,5]. Bu moleküllerin her birinin $KMnO_4$ ile oda koşullarında gerçekleştirilen reaksiyonları sonucunda da yüksek verimlerde γ-bütirolakton sentezlenmiştir.

Anahtarkelimeler: Laktonlar, γ-bütirolakton, oksidasyon.

Kaynaklar:

1. Li, X.,Cui, Y., Yang, X., Dai, L.W., Fana, K.,*AppliedCatalysis A: General,* 458,**2013**, 63– 70.
2. Ufheil, J.,Baertsch, C.M., Würsig, A., Novak, P.,*ElectrochimicaActa,*50, **2005**, 1733–1738.
3. Sasakia, Y.,Ebaraa, R., Nanbua, N., Takeharab, M., Ueb, M.,*Journal of FluorineChemistry,* 108, **2001**, 117-120.
4. Simsek, N.,Arici, C., McKee, M.L., Ülkü, D., Balci, M., *StructuralChemistry*, **2001**, 305, 31.
5. Guo, Z.,Sindelar, R. D.,*SyntheticCommun.*,28 (6), **1998**, 1031-1039.

P089

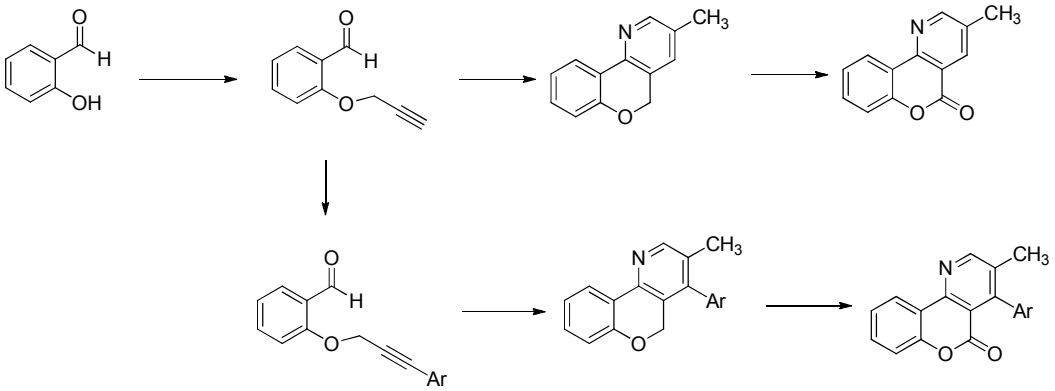
Kromenopiridin, Benzokromenopiridin ve Kromenopiridinon Türevlerinin Sentezleri İçin Yeni Yöntemlerin Geliştirilmesi

Selbi Keskin[a,b], Metin Balcı[a]

[a] *Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, 06800, Ankara, Türkiye*
[b] *Giresun Üniversitesi, Kimya Bölümü, 28100, Giresun, Türkiye*

kselbi@metu.edu.tr

Kromenopiridin ve kremenopiridinon türevleri; antibakteriyel[1], antienflamatuar[2], antimikrobiyel[2,3] ve antifungal[3] gibi önemli farmakolojik özelliklere sahip bileşiklerdir. Göstermiş oldukları aktiviteden dolayı, sentezlerine olan ilgi gün geçtikçe artmaktadır. Kromenopiridin iskeletine sahip bileşiklerin bazı kanser hücrelerine karşı sitotoksisite özellik gösterdiği literatürde mevcuttur.[4]



Bu çalışmada, başlangıç maddesi olarak salisilaldehit kullanıldı. Salisilaldehit ve propargil bromür arasında gerçekleşen reaksiyon sonucunda elde edilen ürün ile halkalaşma reaksiyonları denendi. Bu ürünün baz varlığında propargil amin ile reaksiyonu sonucu ilgili kromenopiridin türevleri elde edildi. Bu iskeletlerde yer alan metilen gruplarının oksidasyonu ile hedef bileşik olan kromenopiridinon türevlerinin sentezleri gerçekleştirildi. Ayrıca, başlangıç maddesi olarak hidroksinaftaldehitlerin kullanılmasıyla benzer sentetik yoldan benzokromenopiridinon bileşiklerinin oluşumu da gözlendi.

Kaynaklar:

1) Frolova, L.V, Malik, I., Uglinskii, P.V, Rogelj, S. Kornienko, A., Magedov, I.V. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6643.

2) Khan, I. A., Kulkarni, M. V., Gopal, M., Shahabuddin, M.S., Sun, C.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3584.

3) Ramalingam, P., Ganapaty, S., Rao, C.B., Ravi, T.K. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 15, 359.

4) Thapa, P., Lee, E.S. *Bull. Korean Chem. Soc*. **2012**, 33, 9.

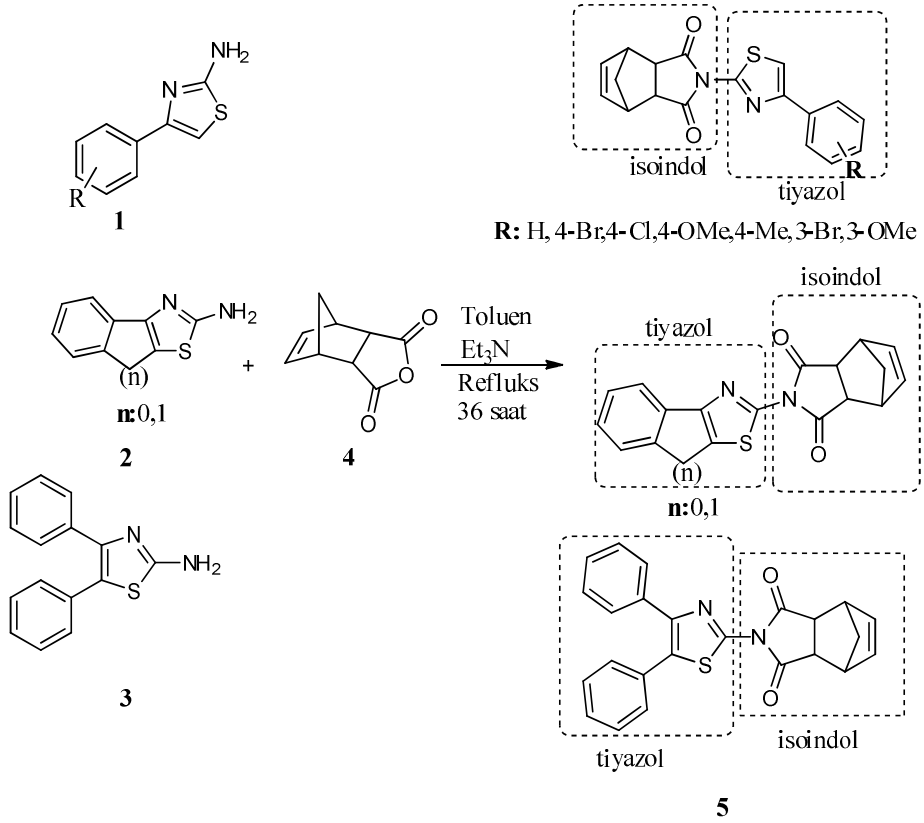
P090

Yeni 2-İsoindol-4-Aril Tiyazol Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu

Mustafa Ceylan, Osman Nuri Aslan, Meryem Keçeci Sarıkaya, Betül Şahin, Dursun Ergüntürk, Belma Gürbüzlü, Hayreddin Gezegen

Gaziosmanpaşa Üniversitesi F.E.Fakültesi Kimya Bölümü-TOKAT

osman.aslan@gop.edu.tr



Yoğun şekilde araştırılmakta olan tiyazol türevlerinin güçlü ve seçici biyolojik aktivitelerinin (antimikrobiyal, antiviral, antikanser, antienflamatuvar) yanı sıra[1,2,3,4] farklı kullanım alanlarından dolayı bu çalışmada, biyolojik aktivite gösterebilecek 2-isoindol grubu içeren yeni tiyazol türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu yapılmıştır.

Kaynaklar:

1) Bonilla, M.P., Cardena, P.A., Marmol, Q.E., Tellez, A.L.J., Rejon, M.J.G., *Heteroatom Chemistry*. **2006**,17, 254-260
2) Adki, N., Ravi, G.N., Kumar, S., Rao, N., *Organic Communications*. **2012,** 5:4, 160-170.
3) Öcal, N., Kulu, İ., *Helvetica Chimica Acta*. **2011**, 94, 2054-2060.
4) Leventis, N., Leventis, S.C., Mohite, P.D., Larimore, J.Z., Mang, T.J., Churu, G., Lu, H., Chemistry of Materials. **2011**, 23, 2250-2261.

P091

Siklohegzenil Grubu içeren β-laktam Türevlerinin Sentezi

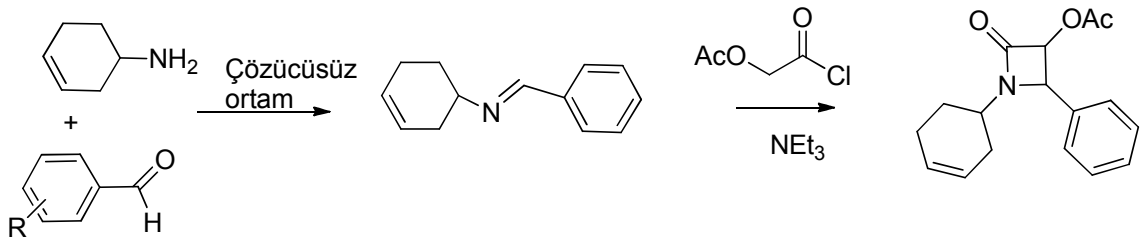
Kübra Kurtulmuş, Hayriye Genç, Mustafa Arslan, Mustafa Zengin

Sakarya Üniversitesi fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 54187, Sakarya

mzengin@sakarya.edu.tr

β-Laktam antibiyotiklerin antibakteriyel etkisinden sorumlu çekirdek kısmında bulunan β-laktam halkası içeren antibiyotiklere b-laktam antibiyotikler veya kısaca b-laktamlar adı verilir. β-laktam halkası içeren antibiyotikler Penisilinler, Sefalosporinler, Karbapenemler, Monobaktamlar yaygın olarak kullanılmaktadır.

Penisilinler, güçlü bakterisid etkileri yanında toksisitelerinisbeten düşük olan ve sık kullanılan doğal ve yarı sentetik antibiyotiklerdir. İlk olarak 1929'da Fleming tarafından doğal penisilin bulunuşu ve ilerleyen zaman içerisinde doğal penisilinlerin çeşitli sakıntılarının giderildiği yarı sentetik penisilinler geliştirilmiştir[1]. Ancak bakterilerin antibiyotiklere karşı β-laktamaz enzimini geliştirmesi yeni penisilin türevlerine olan ihtiyacı artırmıştır.



***R**: 4-NO_2; 2,4,5-OMe; 4-OMe; 4-Cl; 3-NO_2; 3-Br; 3,4-Cl; 3,4-OMe; 3-F; 4-Cl; 2,3-OMe*

Bu çalışmada sikloheg-3-enamin bileşiğinden çıkarak farklı aldehitlerle iminler sentezlendi. Daha sonra bu iminlere keten katılmasıyla β-laktam halkası içeren yeni bileşikler elde edildi. Elde edilen maddeler kolon kromatoğrafisi ile temizlendi NMR ile yapıları aydınlatıldı.

Kaynaklar:

1) Arun, M.;Joshi, S.N.; Puranik, V.G.; Bhawal, B.M.; Deshmukh, A.R.A.S. *Tetrahedron*. **2003**, 59, 2309.

P092

Piperonylamine İçeren Yeni Monokloro-β-laktam Türevlerinin Sentezi

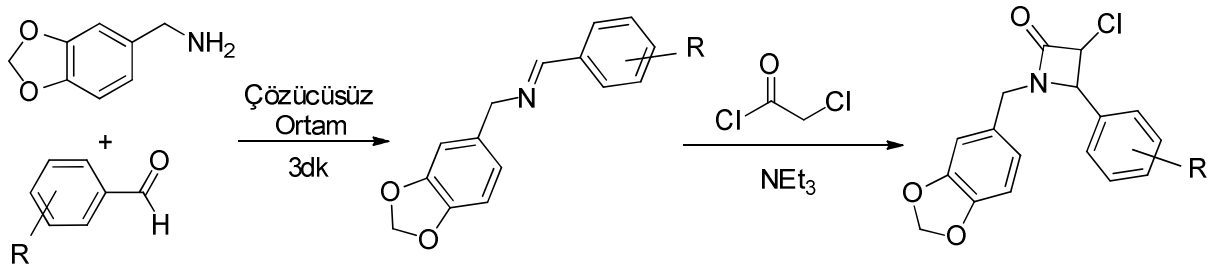
Hayriye Genç, Aykut Sevimli

Sakarya Üniversitesi fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 54187, Sakarya

hayriyegenc@sakarya.edu.tr

Penisilinin antibiyotik etkisinin içerdiği β-laktam halkasından kaynaklandığı kanıtlandıktan sonra bu halkanın önemi giderek artmış ve sentezi için günümüze dek süren oldukça fazla çalışma yapılmıştır[1].

2-azetidinon, β-laktam türevlerinin en önemli kısmını oluşturur[2]. Bu bileşikler 2-pozisyonunda karbonil grubu içeren azetidin türevleridir ve antibakteriyel etkilerinin bulunmasından dolayı oldukça önemli bileşiklerdir. Özellikle klor içeren monosiklik β-laktamların büyük çoğunluğu güçlü antibakteriyel, antimikrobiyel, inflamatuvar, antikonvülzan ve antitüberküler etkilere sahiptir. Ayrıca enzim inhibitörü fonksiyonları ve merkezi sinir sistemi üzerine etkileri mevcuttur[3].



R: *-H; -3OMe; -4OMe; -3Me; -4Me; -3Cl; -4Cl; -2Br; -3Br; -4F; -2NO_2; -3NO_2; -4NO_2*

Bu çalışmada; ilk olarak Piperonilamin ve çeşitli aromatik aldehitler ile imin bileşikleri sentezlenmiştir. İkinci aşamada ise imin türevleri, kloroasetil klorür ile muamele edilerek yeni monokloro-β-laktam türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Kaynaklar:

1) Arun, M.; Joshi, S.N.; Puranik, V.G.; Bhawal, B.M.; Deshmukh, A.R.A.S. *Tetrahedron*. **2003**, 59, 2309.
2) Jiao, L.; Liang, Y.; Zhang, Q.; Zhang, S.; Xu, J. *Synthesis*. **2006**, 4, 659.
3) Jubie, S.; Gowramma, B.; Muthal, N.K.; Kalirajan, R.; Gomathi, S.; Elango, K. *Int. J. Chem. Tech. Res*. **2009**, 1(2), 153.

P150

İnsan Serumundan PON-1 Enziminin Saflaştırılması ve Naproksen Türevi Bakır Komplekslerin Enzim Aktivitesi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Esra Dilek[a] ve Sema Çağlar[b]

[a]*Erzincan Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi ERZİNCAN*
[b]*Erzincan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, ERZİNCAN*

edilek@erzincan.edu.tr

Paraoksonaz enzimi (PON1, E.C.3.1.8.1) paraoksonaz, arilesteraz ve diokson gibi üç aktiviteye sahip HDL ile ilişkili bir enzimdir. PON1, HDL ile ilişkili, öncelikli olarak LDL'yi oksidasyondan koruma gibi fizyolojik role sahip organofosfat parçalayıcı bir enzimdir. PON enzimi detoksifiye ve antiaterojenik etkileri ile bilinmektedir[1].

Son zamanlarda gitgide artan hastalıklar bilim insanlarını yeni ilaçlar keşfetmeye yöneltmiştir. Özellikle ilaç yapımında kimyasal maddelerin kullanılması, kimyacılar tarafından sentezlenen maddelere olan ilgiyi arttırmış ve bu bileşiklerin göstermiş olduğu aktivitelerin incelenmesine sebep olmuştur. Bu çalışmada propionik türevi bir nonsteroid antiinflamatuar ajan olan naproksen ile sentezlenen iki farklı bakır kompleksinin insan serumundan saflaştırılan PON1 enzim aktivitesi üzerine etkilerine bakılmıştır.

Bu amaçla önce insan serum örnekleri alınarak çeşitli kromatografik yöntemler kullanılarak saflaştırılmıştır. Elde edilen insan serum PON1 enzim numunesinin saflığı kontrol edilmek üzere SDS-PAGE'de yürütüldü. Sonuç olarak, insan serum PON1 enzimi % 40,1 verimle 297 kat saflaştırıldı. Daha sonra komplekslerin saflaştırılmış enzim aktivitesi üzerine in vitro etkileri 412 nm'de spekrofotometrik olarak incelendi. Çalışmada kullanılan komplekslerin yedi farklı konsantrasyonu için PON1 aktivitesi değerleri bulundu. %Aktivite-[I] grafikleri çizilerek IC_{50} değerleri hesaplandı. Lineweaver- Burk grafikleri çizilerek Ki değerleri hesaplandı ve sonuçlar Tablo 1'de verildi.

Tablo 1. İnsan serum PON1 enzimi üzerinde bazı komplekslerin inhibisyon etkileri çalışmalarından elde edilen IC_{50} ve K_i değerleri.

İnhibitör	**IC_{50} (mM)**	**Ortalama Ki (mM)**	**İnhibisyon Türü**
$[Cu_2(\mu\text{-nap})_4(3\text{-pic})_2]$	0,109	0,116	Yarı yarışmalı
$[Cu(nap)_2(H_2O)(4\text{-pic})_2]$	0,103	0,121	Yarışmasız

Kaynaklar:

1) Durrington, P.N.; Mackness B.; Mackness M.J. Paraoxonase and atherosclerosis, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.,* 2001, 21, 473-480.

P151

[Cu(2,5-Hpydc)(2-ampy)(H_2O)].H_2O ve [Cu(2,5-Hpydc)(2-aepy)(H_2O)].H_2O Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve İnsan Serum PON1 Enzim Aktivitesi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Sema Çağlar[a], Esra Dilek[b] ve Orhan Büyükgüngör[c]

[a]*Erzincan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, ERZİNCAN*
[b]*Erzincan Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi ERZİNCAN*
[c]*Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümü, SAMSUN*

edilek@erzincan.edu.tr

Paraoksonaz 1 (PON1), HDL ile ilişkili, öncelikli olarak LDL'yi oksidasyondan koruma gibi fizyolojik role sahip organofosfat parçalayıcı bir enzimdir. PON enzimi detoksifiye ve antiaterojenik etkileri ile bilinmektedir [1].

Karboksil grubu içeren ligantlarla sentezlenen metal kompleksler, supramoleküler bileşiklerin ve gözenekli metal-organik materyallerin sentezlenmesinde yaygın ve önemli kullanım alanına sahiptir [2]. Bu çalışmada ilk olarak [Cu(2,5-Hpydc)(2-ampy)(H_2O)].H_2O ve [Cu(2,5-Hpydc)(2-aepy)(H_2O)].H_2O kompleksleri sentezlenerek yapısal, termik ve spektroskopik özellikleri FT-IR, X-ışınları, termik analiz teknikleriyle incelenmiştir. Kompleksler kare piramit geometriye sahip olup; 2,5-Hpydc, 2-ampy ve 2-aepy ligantları çift dişli ligant özelliği sergilemektedir. Aqua ligandı da oksijen atomu üzerinden bağlanarak geometriyi tamamlamaktadır. Komplekslerin termik kararlılıkları incelendiğinde sırasıyla 112 ^oC ve 87^oC' ye kadar kararlı oldukları belirlenmiştir. Daha sonra insan serum PON1 enzimi çeşitli kromatografik yöntemler denenerek saflaştırıldı ve komplekslerin enzim aktivitesi üzerine in vitro etkileri 412 nm'de spekrofotometrik olarak incelendi. İnceleme sonucu %Aktivite-[I] grafikleri çizilerek IC_{50} değerleri hesaplandı. 1/V- 1/[S] değerleri bulundu. Lineweaver-Burk grafikleri çizilerek Ki değerleri hesaplandı. [Cu(2,5-Hpydc)(2-aepy)(H_2O)].H_2O ve [Cu(2,5-Hpydc)(2-ampy)(H_2O)].H_2O kompleksleri için IC_{50} değerleri sırasıyla 0,437 mM, 0,338 mM, Ki değerleri ise sırasıyla 0,218 mM, 0,434 mM olarak belirlendi. İnhibisyon türleri ise sırasıyla yarışmalı ve yarışmasız inhibisyon olarak belirlendi.

Kaynaklar:

1) Durrington, P.N.; Mackness B.; Mackness M.J. Paraoxonase and atherosclerosis, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.,* 2001, 21, 473-480.
2) Eddaoudi, M.; Moler, D. B.; Li, H.; Chen, B.; Reineke, T. M.; O'Keeffe, M.; Yaghi, O. *Acc. Chem. Res*., **2001**, 34, 319.

P200

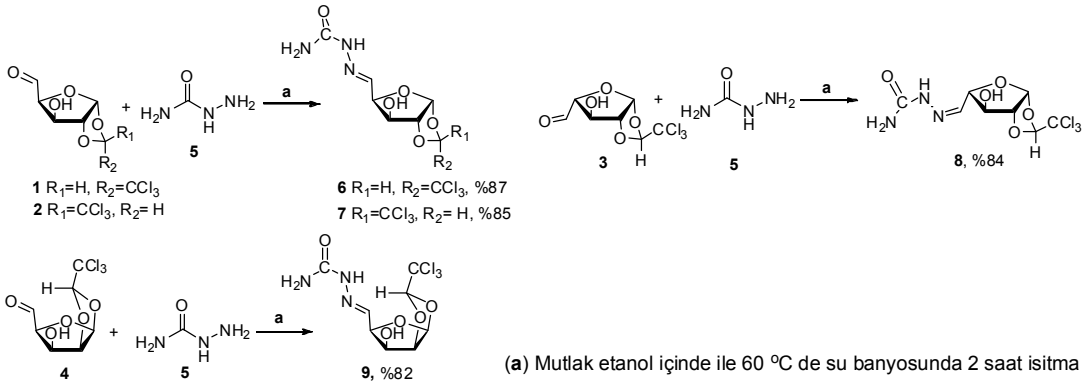
Kloraloz Türevi Semikarbazonların Sentezi, Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Belirlenmesi

Can Emre Yetgin[a], Emriye Ay[a], Gökhan Kök[b], Mustafa Oskay[c], Kadir Ay[a]

[a]*Celal Bayar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Muradiye, Manisa.*
[b]*Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Bornova, İzmir.*
[c]*Celal Bayar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Muradiye, Manisa.*

can_emre87@hotmail.com

Semikarbazonlar (R_1R_2C=N-NH-C(O)-NH_2) antibakteriyel[1a], antiinflamatuvar[1b], antifungal[1c], antimalarial[1d], antikonvulstant[1e] gibi çok sayıda biyolojik aktiviteye sahiptir. Literatüre göre sentezlenmiş kloraloz türevi pentodialdo-1,4-furanozlar[2a,b] (**1-4**), semikarbazit hidroklorür ile mutlak etanolde tepkimeye sokularak, sırasıyla 1,2-*O*-*(R)*-trikloroetiliden-*α*-D-*ksilo*-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (**6**), 1,2-*O*-*(S)*-trikloroetiliden-*α*-D-*ksilo*-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (**7**), 1,2-*O*-*(S)*-trikloroetiliden-*β*-L-*arabino*-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (**8**), 1,2-*O*-*(R)*-trikloroetiliden-*β*-D-*likso*-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (**9**) bileşikleri yüksek verimle, kromatografik saflaştırma yapılmadan sentezlenmiştir. NMR, FTIR ve elementel analiz yöntemleri kullanılarak yapıları aydınlatılmıştır.



Ayrıca, **6-9** bileşiklerinin, *Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Pseudomonas aeroginosa, Bacillus cereus, Enterobacter aerogenes, Sarcina lutea, Salmonella typhimurium, Enterococcus faecalis* ve *Candida albicans*' a karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Antimikrobiyal aktivite taramaları agar çukur difüzyon yöntemiyle test edilerek, yüksek aktiviteye sahip bileşiklerin MIC değerleri mikrodilüsyon yöntemi ile yapılmıştır[2c]. Test edilen bileşiklerin geniş spektrumda Gram pozitif, Gram negatif bakteriler ile mikrofungus *Candida albicans* üzerine antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır. En dirençli organizmanın *E. coli* olduğu görülmektedir (**6** nolu bileşiğin MIC değeri: 1302 µg/mL). En yüksek aktiviteyi *α*-kloraloz türevi semikarbazon (**6**) göstermiştir.

Teşekkür: Bu çalışma Celal Bayar Üniversitesi (BAP-2011-011 nolu proje) tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar:

1) (a) Braun, W.; Schütz, R. *Deut Med Wochenschr*, **1968**, *93*, 1524; (b) Singh, H.; Chauhan, C.; Pandeya, S.; Sharma, C.; Srivastava, B.; Singhal, M. *D Pharm Let*, **2010**, *2*, 460; (c) Offiong, O.E.; Martelli, S. *Farmaco*, **1993**, *48*, 777; (d) de Oliveira, R.B.; de Souza-Fagundes, E.M.; Soares, R.P.; Andrade, A.A.; Krettli, A.U.; Zani, C.L. *Eur J Med Chem*, **2008**, *43*, 1983; (e) Pandeya, S.N. *Acta Pharm*, **2012**, *62*, 263.
2) (a) Yenil N, Yüceer L, *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 2013; (b) Kök G, Karayıldırım T, Ay K, Ay E. *Molecules*. **2010**, *15*, 7724. (c) Oskay M, Sari D. **2007**, 45(3), 176.

P201

2-(1*H*-Benzimidazol-2-il)-benzen-1,4-diol'ün Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) Komplekslerinin Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi

Aydın Tavman[a], Adem Çınarlı[a], Demet Gürbüz[a], A. Seher Birteksöz[b]

[a] *İstanbul Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Bölümü, 34320, Avcılar, Istanbul.*

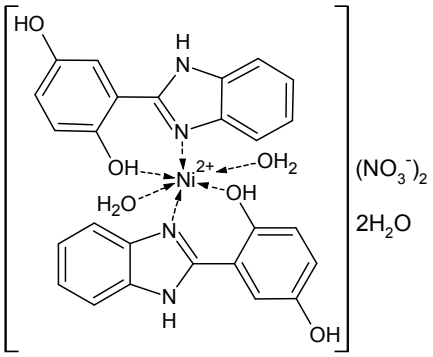
[b] *İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasotik Mikrobiyoloji Bölümü, 34452, Beyazıt, Istanbul.*

atavman@istanbul.edu.tr

Benzimidazol türevlerinin biyolojik ve farmakolojik olarak aktivite gösterdikleri alan son derece geniştir. Örneğin, vitamin B_{12} molekülünde kobalt atomuna bağlı bir 5,6-dimetilbenzimidazol grubu vardır. Öte yandan, benzimidazol türevleri içeren pek çok ilaç ve farmakolojik bileşimler bilinmektedir: Omeprazol, thiabendazole, albendazole, astemizole ve fenbendazole benzimidazol türevi içeren ilaçlara birkaç örnek olarak verilebilir.[1-3]

Bu çalışmada, 2-(1*H*-benzimidazol-2-il)-benzen-1,4-diol bileşiğinin $Fe(NO_3)_3$, $Co(NO_3)_2$, $Ni(NO_3)_2$, $Cu(NO_3)_2$, $Zn(NO_3)_2$ ile kompleks bileşikleri elde edilmiş; bu komplekslerin yapıları bazı fizikokimyasal ve spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmaya çalışılmıştır. Ni(II) kompleksi 1:2 M:L oranına sahip olup (Bkz. Şekil) diğerlerinde bu oran 1:1'dir.

Ayrıca bileşiklerin bazı bakteriler (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*) ile *Candida albicans* mantarına karşı antimikrobiyal etkileri *in vitro* olarak incelenmiştir. Tüm komplekslerin liganda göre daha yüksek antifungal etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, Zn(II) kompleksinin Gram+ pozitif bakteri olan *S. aureus* ve *S. epidermidis*'e karşı etkili olması ilgi çekici bir durum arz etmektedir. Öte yandan Ni(II) kompleksi tüm mikroorganizmalara karşı kayda değer etki göstermiştir.



Teşekkür: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar:

1) Sastry, C. S. P.; Naidu, P. Y.; Murty, S. S. N. *Talanta* **1997**, *44*, 1211.
2) Delescluse, C.; Piechock, M. P.; Ledirac, N.; Hines, R. H.; Li, R.; Gidrol, X.; Rahmani, R. *Biochem. Pharmacol.* **2001**, *61*, 399.
3) Tavman, A.; Çınarlı, A.; Gürbüz, D.; Birteksöz, A. S. *J. Iran. Chem. Soc.*, **2012**, *9*, 815.

P202

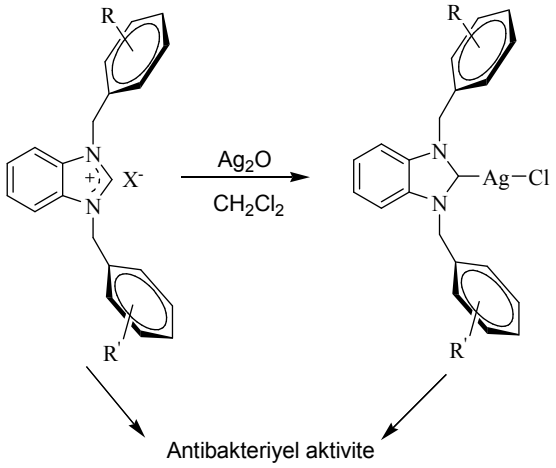
N-Heterosiklik Karben Öncülleri ile Gümüş Komplekslerinin Sentezi Karakterizasyonu ve Antibakteriyel Özellikleri

Senem Akkoç[a], Funda Özdemir[a], Ezgi Ertop[a], Handan Kocabay[a], Yetkin Gök[b], İlhan Özer İlhan[a] ve Sevil Albayrak[c]

[a]*Erciyes Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 38039 Kayseri-Türkiye*
[b]*İnönü Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 44280 Malatya-Türkiye*
[c]*Erciyes Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 38039 Kayseri-Türkiye*

senemakkoc@erciyes.edu.tr

Benzimidazol ve türevleri birçok fizyolojik aktiviteye sahiptir. Bakteri ve maya gelişimini engellemekte, antimikrobiyal, antibakteriyel, antifungal, antihistaminik, antialerjik, antelmintik, lokal analjezik, antineoplastik, vazodilatatör, hipotensif, antinematodal, antipiretik ve spazmolitik aktivite gösterirler. [1-4]



Bu çalışma kapsamında 1,3-dialkilbenzimidazolyum tuzları kullanılarak Ag-NHC kompleksleri (**1**) hazırlanmış ve elde edilen bileşiklerin yapıları ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR ve elemental analiz teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Ayrıca, sentezlenen bu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri incelenilmiştir.

Teşekkür: Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu (FBA-2013-4307) tarafından finansal olarak desteklenmiştir.

Kaynaklar

[1] Çetinkaya, B.; Çetinkaya, E.; Küçükbay, H.; Durmaz, R. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.,* **1996**, 46, 1154.
[2] Gök, Y.; Akkoç, S.; Albayrak, S.; Akkurt, M.; Tahir, M. N. *Appl. Organometal. Chem.*, **2014**.
[3] Küçükbay, H.; Durmaz, R.; Güven, M.; Günal, S. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.,* **2001**, 51, 420.
[4] Hazelton, J. C.; Iddon, B.; Suschitzky, H.; Woolley, L. H. *Tetrahedron,* **1995**, 51, 10771.

P203

Florokinolon Veya *β*-Laktam Halkası İçeren Piperazin Türevlerinin Sentezi Ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi

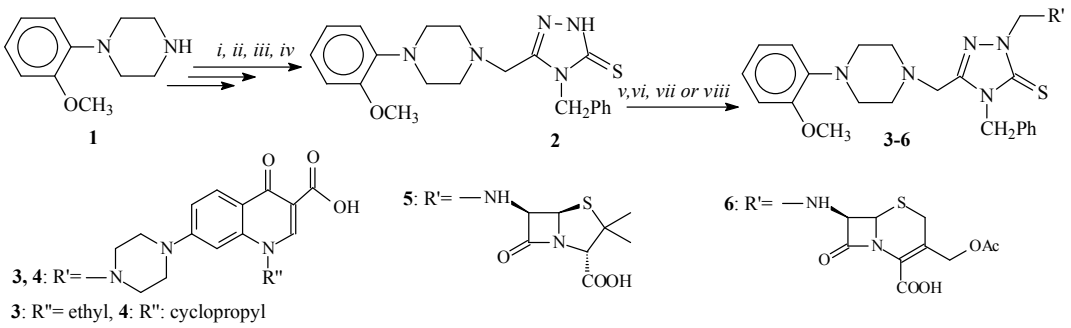
Arif Mermer[1], Yıldız Uygun[1], Hacer Bayrak[1], Nuray Civelek[1], Ahmet Demirbaş[1], Neslihan Demirbaş[1], Şule Alpay Karaoğlu[2], Serdar Ülker[2], Arif Bozdereci[2]

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü 61080 Trabzon

[2] Recep Tayyip Erdoğan Universitesi, Biyoloji Bölümü, 53100, Rize

arfmermer@hotmail.com

1928 yılında Alexander Fleming'in ilk antibiyotik olan penisilini küf mantarlarından tesadüfen keşfetmesi tıp dünyasında büyük bir çığır açmış ve zamanla mikroorganizmalardan elde antibiyotikler çeşitli bakterilere karşı kullanılmış, başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Yeryüzünde artık bakteri kalmayacağı düşünülüyordu ki zamanla ilginç bir gerçek fark edilmiştir; bakteriler antibiyotiklere karşı zamanla direnç kazanmaktadır. Dünyada her yıl 9.5 milyondan fazla insanın bakteri veya virüslerin yol açtığı enfeksiyon hastalıklarından yaşamını yitirdiği günümüzde mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı direnç kazanması durumu daha da zorlaştırmaktadır[1]. Nisbeten küçük ve polifonksiyonelheterosiklik moleküller, farmasötik açıdan önemli birçok bileşik için başlangıç bileşiği olma özelliğine sahiptir[2].*N*-içeren heterosiklik bileşikler organik ve medisinal kimyanın önemli yapı taşları haline gelmiştir. Örneğin triazoller, piperazinler, penisilinler ve florokinolonlarmedicinal kimya açısından önem taşıyan bileşik sınıfını oluşturmaktadır[3]. Bu çalışmada, biyolojik aktiviteden sorumlu farklı grupları tek bir molekülde içeren hibrit bileşikler edilmiş, biyolojik aktiviteleri incelenmiştir.



i: $BrCH_2CO_2Et$, *ii*: H_2NNH_2, *iii*: RNCS, *iv*: NaOH, *v*: Norfloxacin, *vi*: ciprofloxacin, *vii*: 6-apa, *viii*: 7-aca

Teşekkür: Bu çalışma113Z181nolu TUBİTAK projesitarafındandesteklenmektedir.

Kaynaklar

1. Silverman, R. B., 'TheOrganicChemistry of Drug Design andDrug Action, Second Edition, Illinois, 2004.
2. Yolal-Mentese, M., Bayrak, H., Uygun, Y., Mermer, A., Ulker, S., Alpay Karaoglu, S, Demirbas, N., *Eur. J. Med. Chem.***2013**, *67*, 230.
3. Demirci, S.,Demirbas, A., Ulker, S., Alpay-Karaoglu, S., Demirbas, N. *Arc. Pharm.Chem. Life Sci.* 2013, *346*, 1.

P204

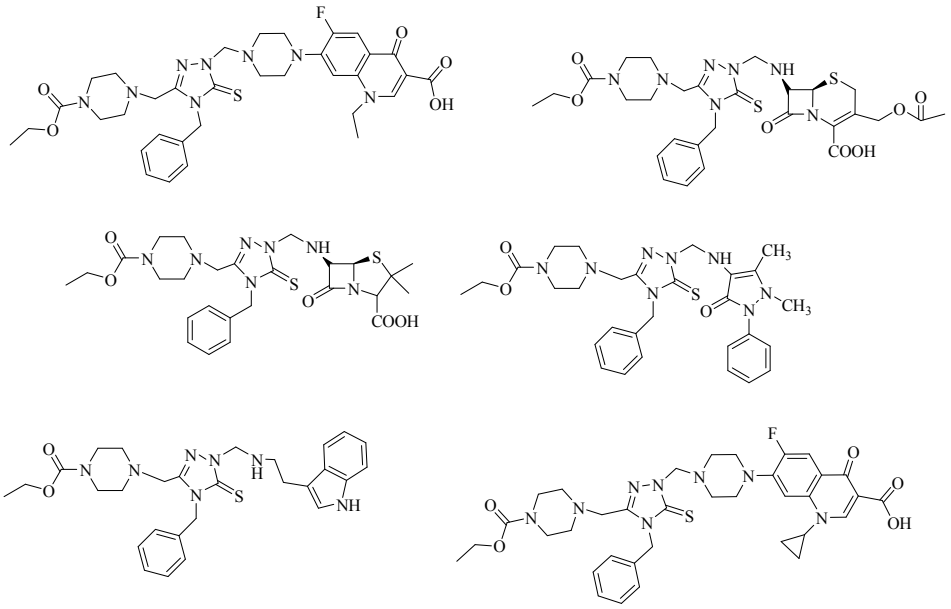
Florokinolon ve *β*-Laktam Türevlerinin Mannich Reaksiyonu ile Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi

Serap Başoğlu[a], Serpil Demirci[a], Yıldız Uygun[a], Şule Ceylan[b], Meltem Menteşe[a], Neslihan Demirbaş[a], Ahmet Demirbaş[a], Arif Bozdereci[c]

[a]*Karadeniz Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, 61080 Trabzon*
[b]*Artvin Çoruh Üniversitesi, Orman Endüstri Mühendisliği, 08000 Artvin*
[c]*Recep Tayyib Erdoğan Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, 53100 Rize*

serap.basoglu@hotmail.com

Günümüzde patojenik bakterilerin değişik tipte beta laktamaz enzimlerini (bu enzimler transpeptidazların oluşumu ve gelişmesini katalizler) üretmeleri ve bu enzimlerin de penisilin ve sefalosporin türevi antibiyotiklerin beta laktam halkasını hidroliz etmeleri nedeniyle hızlı gelişen bakteriyel direnç, beta laktam antibiyotiklerinin terapötik etkinliğini giderek azaltmaktadır. Bu nedenle, mutant beta laktamaz enzimlerini iyi inhibe edecek etkin ve geniş spektrumlu yeni penisilin ve sefalosporinlerin sentezi giderek artan bir önem arz etmektedir[1]. Bu alanda yapılan çalışmaların birinde triazol halkası içeren beta laktam antibiyotiklerinden Cefatrizin (sefalosporin türevi) ve Tazobaktam (penisilin türevi) isimli ilaçların kullanıma girdiği görülüyor[2].Bu çalışmada isepenicillin-piperazin, sefalosporin-piperazin ve piperazin-florokinolon yapılarınıiçeren yeni hibrit moleküllersentezlenmiş ve antimikrobial aktiviteleri incelenmiştir.



Teşekkür: Bu çalışma 111T427 nolu TUBİTAK projesi tarafından desteklenmektedir.

Kaynaklar:

1. Fang, K.C.; Chen,Y. L.; Sheu, J. Y.; Wang, T. C.; Tzeng, C. C.;J. Med. Chem. **2000**, 43,3809.
2. Leyva, S.; Herna´ndez, H. Journal of Fluorine Chem.**2010**, 131, 982.

P205

Florokinolon Veya *β*-Laktam Halkası İçeren Yeni Hibrit Moleküllerin Sentezi Ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi

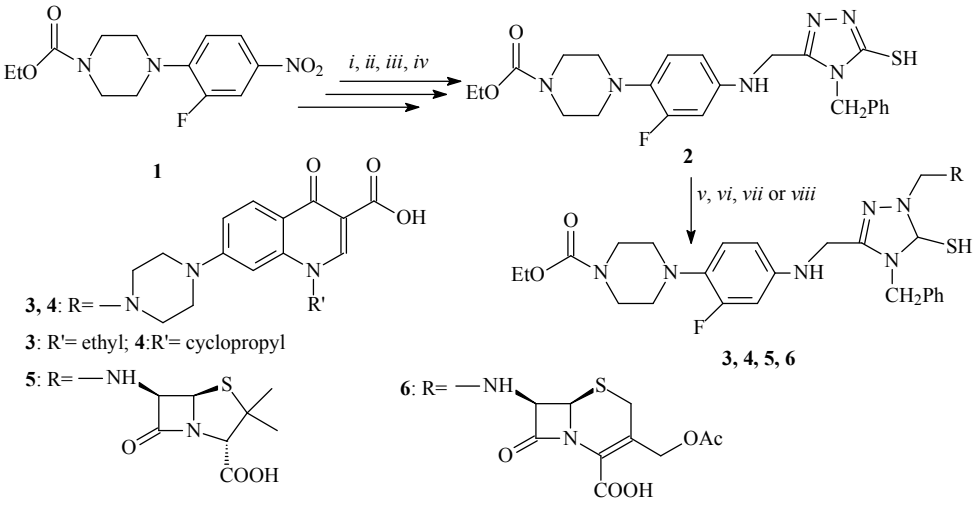
Yıldız Uygun[a], HacerBayrak[a], Arif Mermer[a], Nuray Civelek[a], Ahmet Demirbaş[a], Neslihan Demirbaş[a], Şule Ceylan[a], Şengül Alpay-Karaoglu[b], Serdar Ulker[b], Arif Bozdereci[b]

[a]*Karadeniz Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü 61080 Trabzon*

[b]*Recep Tayyip Erdoğan Universitesi, Biyoloji Bölümü, 53100, Rize*

yildizuygun41@hotmail.com

Mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi, bütün dünyada halk sağlığını tehdit eder duruma gelmiş olmakla kalmayıp tedavi masraflarını da bir hayli yükselterek bir sosyo-ekonomik problem haline gelmiştir[1]. Piperazin halkası, önemli birçok ilacın yapısında yer alan önemli bir farmakofor gruptur. β-Laktam türevleri ise, önemli antibiyotiklerin bir başka sınıfını oluşturmaktadır[2]. Bir diğer sınıf antibakteriyel bileşikler olan fluorokinolonlar ise, iyi farmakokinetik özellikleri, yüksek antimikrobial aktiviteleri venisbeten daha düşük yan etkileri ile antibakteriyeltadavide önemli rol oynamaktadır[3]. Bu bilgiler ışığında, bu çalışmanın amacı, penicillin-azol-piperazin, cephalosporin-azol-piperazinvefluorokinolon-azol-piperazin yapısı taşıyan yeni hibrit moleküllerin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi olarak belirlenmiştir.



i: Pd-C ve H_2NNH_2, *ii*: $BrCH_2CO_2Et$, *iii*:H_2NNH_2, *iv*: $PhCH_2NCS$, *v*: norfloxacin, *vi*: ciprofloxacin; *vii*: 6-aminopenicillanic acid; *viii*: 7-aminocephalosporanic acid

Teşekkür: Bu çalışma 113Z181 nolu TUBİTAK projesitarafındandesteklenmektedir.

Kaynaklar

1. Phillips, O. A., Udo, E. E., Ali, A. A. M., Samuel, S. M.,*Eur. J. Med. Chem.***2007**,*42,*214.
2. Fekner, T., Baldwin, J. E., Adlington, R. M., Jones, T. W., Prout, C. K., Schofield, C. J. *Tetrahedron***2000**,56,6053.
3. Leyva, S., Hernandez, H. *J. Fluorine Chem.***2010**,*131,* 982.

P206

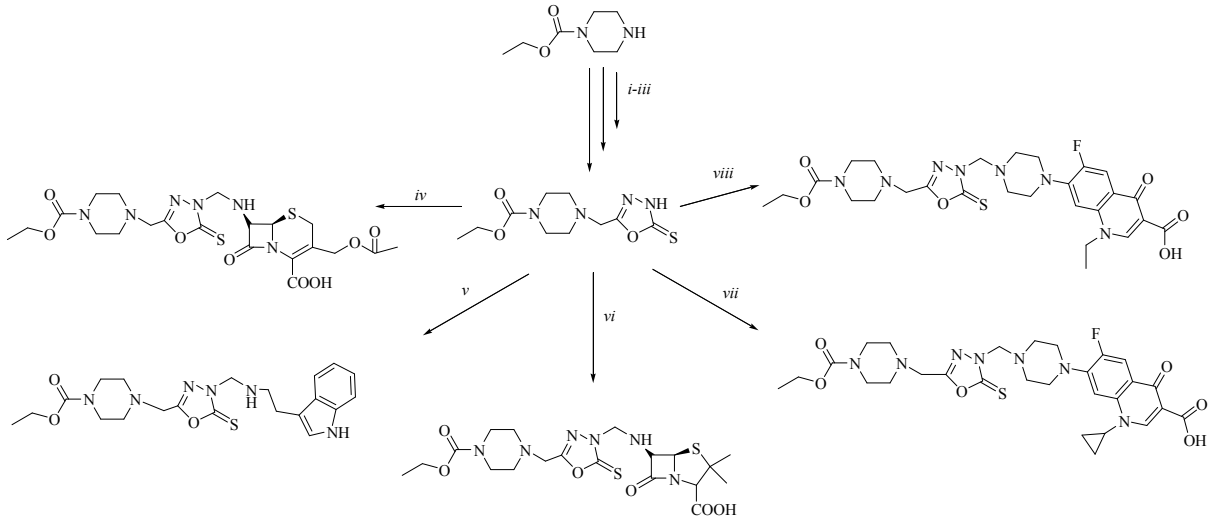
B-Laktam ve Florokinolon Yapılarının 1,2,4-Oxadiazol-Piperazin İle Birleştirilmesi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi

Serap Başoğlu[a], Serpil Demirci[a], Şule Ceylan[b],Yıldız Uygun[a],Meltem Menteşe[a], Neslihan Demirbaş[a], Ahmet Demirbaş[a], Serdar Ülker[c], Arif Bozdereci[c]

[a]*Karadeniz Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, 61080 Trabzon*
[b]*Artvin Çoruh Üniversitesi, Orman Endüstri Mühendisliği, 08000, Artvin*
[c]*Recep Tayyib Erdoğan Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, 53100 Rize*

neslihan@ktu.edu.tr

Mannich reaksiyonları, farklı fonksiyonel gruplar içeren organik moleküllerin tek basamakta sentezine yol açtığı için ilaç dizaynında da sıklıkla başvurulan bir yöntem haline gelmiştir. Özellikle herhangi bir biyolojik aktiviteye sahip moleküllerin Mannich reaksiyonları kullanılarak aminoalkillendirilmesi yoluyla çeşitli türevlerinin hazırlanması, sentetik organik ve medisinal kimyacılar için oldukça kullanışlı bir yol olarak görülmektedir [1,2].Bu çalışmada 1,2,4-oxadiazol-piperazin halkası içeren yeni mannich bazları sentezlenmiş ve antimikrobial aktiviteleri incelenmiştir.



i:$BrCH_2CO_2Et$, *ii:* H_2NNH_2 *iii:* CS_2 ve KOH, *iv:* 7-aminocephalosporanic acid, *v:* tryptamine, *vi:* 6-aminopenicillanic acid, *vii:* ciprofloxacin, *viii*: norfloxacin

Teşekkür: Bu çalışma 111T427 nolu TUBİTAK projesi tarafından desteklenmektedir.

Kaynaklar:

1.Chandra, J. N. N. S.; Sadashiva, C.T.; Kavitha, C.V.; Rangappa, K.S.; Bioorg. Med. Chem., **2006**, 14, 6621.

2. Dixit, P.P.; Patil, V.J.; Nair, P.S.; Jain, S.; Sinha, N.; Arora, S.K.; Eur. J. Med. Chem., **2006**41, 423.

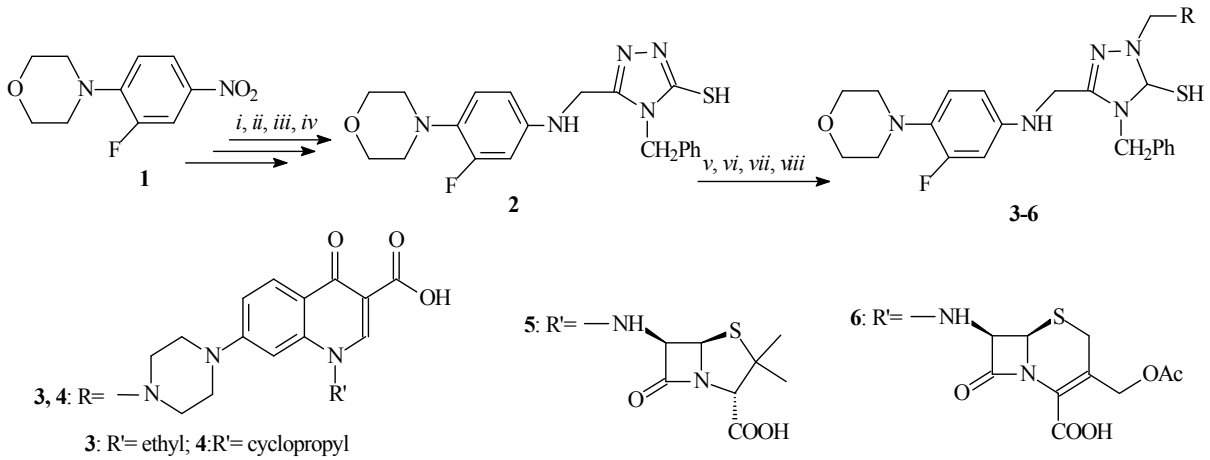
P207

Piperazinden Türeyen Yeni Florokinolon Ve *β*-Laktam Türevlerinin Sentezi Ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi

Yıldız Uygun[a], Hacer Bayrak[a],Arif Mermer[a], Nuray Civelek[a], Ahmet Demirbas[a], NeslihanDemirbas[a]
Şengül Alpay-Karaoglu[b], Serdar Ulker[b], Arif Bozdereci[b]
[a]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü 61080 Trabzon
[b]Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, 53100, Rize
neslihan@ktu.edu.tr

Halen tedavi amaçlı kullanılmakta olan çok sayıda antimicrobial bileşiğin varlığına rağmen, patojenik mikroorganizmaların yol açtığı hastalıkların giderek daha ölümcül olması, bütün dünyada önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir[1]. Biyolojik aktiviteden sorumlu gruplardan biri olan morfolin halkası, çok sayıda önemli ilacın yapısında yer almaktadır[2]. Bir diğer önemli antibakteriyel bileşik sınıfı, penisilinler ve sefalosporinler gibi *β*-Lactam türevleridir[3]. Norfloxacinveciprofloxacingibi fluorokinolon sınıfı bileşikler ise, çeşitli enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir diğer antibakteriyel bileşik sınıfını oluşturmaktadır[4].

Bu projenin amacını, penicillin-azol-morfolin, cephalosporin-azol-morfolinvefluorokinolon-azol-morfolin esaslı hibrit bileşiklerin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi oluşturmaktadır.



i: Pd-C ve H_2NNH_2, *ii*: $BrCH_2CO_2Et$, *iii*:H_2NNH_2, *iv*: RNCS, *v*: norfloxacin, *vi*: ciprofloxacin; *vii*: 6-aminopenicillanic acid
viii: 7-aminocephalosporanic acid

Teşekkür: Bu çalışma 113Z181 nolu TUBİTAK projesitarafındandesteklenmektedir.

Kaynaklar

1. Basoglu, S.,Demirbas, A., Ulker, S., Alpay-Karaoglu, S., Demirbas, N.*Eur. J. Med. Chem.* **2013**,*69,* 622.
2. Wyrzykiewicz, E.,Wendzonka, M., Kedzia, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**,*41,* 519.
3. Demirci, S.,Demirbas, A., Ulker, S., Alpay-Karaoglu, S., Demirbas, N. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2013**, *346,* 1.
4. Yolal, M.,Mentese, M., Bayrak, H., Uygun Y., Mermer A., Ulker S., Alpay Karaoglu S., Demirbas, N., *Eur. J. Med. Chem.***2013**, *67*, 230.

P208

2-(5-H/Me/F/Cl/NO_2-1*H*-benzimidazol-2-il)-benzen-1,4-diol'lerin Spektral Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi

Aydın Tavman[a], Adem Çınarlı[a], Demet Gürbüz[a], A. Seher Birteksöz[b]

[a] *İstanbul Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Bölümü, 34320, Avcılar, Istanbul.*

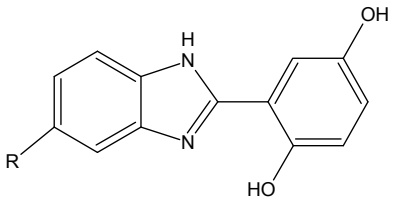
[b] *İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasotik Mikrobiyoloji Bölümü, 34452, Beyazıt, Istanbul.*

adem@istanbul.edu.tr

Benzimidazol türevleri, biyolojik ve farmakolojik olarak çok geniş bir alanda aktivite gösterirler. Buna en ilginç örnek olarak, kobalt atomuna bağlı bir 5,6-dimetilbenzimidazol grubu bulunduran vitamin B_{12} molekülü verilebilir. Öte yandan, omeprazol, thiabendazole, albendazole, astemizole ve fenbendazole gibi benzimidazol türevi içeren pek çok ilaç ve farmakolojik karışımlar bilinmektedir.[1-3]

Bu motivasyonla, antimikrobiyal aktivitelerini incelemek üzere 2-(5-H/Me/F/Cl/NO_2-1*H*-benzimidazol-2-il)-benzen-1,4-diol (HL_X: X=1–5) bileşikleri elde edilmiş ve öncelikle bu bileşiklerin yapısal özellikleri, bazı fizikokimyasal (erime noktası, elementel analiz) ve spektroskopik yöntemlerle (FT-IR, NMR, floresans) aydınlatılmıştır.

Elde edilen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri 6 adet bakteri (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*) ile *C. albicans* mantarına karşı *in vitro* olarak incelenmiştir. Yapılan incelemelerde en dikkat çekici sonuçlar şunlardır: HL_2, HL_3 ve HL_5 *S. aureus*'a karşı kayda değer bir etki göstermiş olup (MIC = 39 µg/mL); HL_4 (kloro türevi) diğerlerinden farklı olarak *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı dikkate değer derecede etkili olmuştur (sırasıyla MIC değerleri: 39 ve 78 µg/mL). Gözlenen değerlere göre, çalışmada elde edilen bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesi üzerine sübstitüentlerin etkili olduğunu ileri sürmek mümkündür.



Çalışmadaki bileşiklerin genel gösterilişi
R=H, HL_1 R=Cl, HL_4
R=CH_3, HL_2 R=NO_2, HL_5
R=F, HL_3

Teşekkür: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar:

1) Sastry, C. S. P.; Naidu, P. Y.; Murty, S. S. N. *Talanta* **1997**, *44*, 1211.
2) Delescluse, C.; Piechock, M. P.; Ledirac, N.; Hines, R. H.; Li, R.; Gidrol, X.; Rahmani, R. *Biochem. Pharmacol.* **2001**, *61*, 399.
3) Tavman, A.; Çınarlı, A.; Gürbüz, D.; Birteksöz, A. S. *J. Iran. Chem. Soc.*, **2012**, *9*, 815.

P209

4-Kloro-2-aminofenol ile Bazı OH/CH_3-Sübstitüe Salisilaldehitlerden Türeyen Schiff Bazlarının Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Aktiviteleri

Adem Çınarlı[a], Demet Gürbüz[a], Aydın Tavman[a], A. Seher Birteksöz[b]

[a] *İstanbul Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Bölümü, 34320, Avcılar, Istanbul.*

[b] *İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasotik Mikrobiyoloji Bölümü, 34452, Beyazıt, Istanbul.*

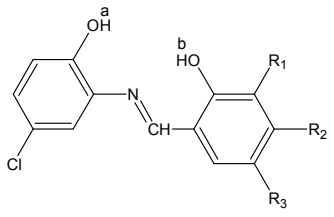
demet@istanbul.edu.tr

Schiff bazları tıp ve eczacılık alanında uygulama alanı bulan önemli bir bileşik sınıfı olup her geçen gün bunlarla ilgili yeni uygulama alanları ortaya çıkmaktadır. Örneğin, antibakteriyel, antiviral, antifungal ve benzeri biyolojik uygulamalar yanında antitümör etkiye de sahip oldukları bildirilmiştir.[1-3]

Bu çalışmada, 4-kloro-2-aminofenol ile hidroksi ve metoksi grubu bulunduran salisilaldehitlerden elde edilmiş 6 adet yeni Schiff bazı sentez edilerek karakterizasyonları yapılmış ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Bileşiklerin yapısal özellikleri elementel analiz, erime noktası, FT-IR, ^{1}H- ve ^{13}C-NMR, kütle spektrometresi (ESI-MS) gibi analitik ve spektroskopik yöntemlerle ortaya konulmuştur.

Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri 6 adet bakteri (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*) ve 1 adet mantara karşı (*C. albicans*) *in vitro* olarak incelenmiştir. Bileşiklerin genellikle *S. epidermidis*'e karşı etkili oldukları; **II**'nin [*N*-(5-kloro-2-hidroksifenil)-3-hidroksisalisilaldimin] *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı kayda değer etki gösterdiği; **III**'ün ise hiçbir mikroorganizmaya karşı etkili olmadığı tespit edilmiştir. Buna göre sübstitüentlerin antimikrobiyal etki üzerinde etkili olduklarını söylemek mümkündür.

Bileşik	R_1	R_2	R_3
I	H	H	H
II	OH	H	H
III	CH_3	H	H
IV	H	OH	H
V	H	H	OH
VI	H	H	CH_3



Teşekkür: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar:

1) Sinha, D.; Tiwari, A. K.; Singh, S.; Shukla, G.; Mishra, P.; Chandra, H.; Mishra, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 160.
2) Walsh, O. M.; Meegan, M. J.; Prendergast, R. M.; Nakib, T. A. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 989.
3) Çınarlı, A.; Gürbüz, D.; Tavman, A.; Birteksöz, A.S. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 449.

P210

4-Kloro-2-aminofenol ile Bazı Cl/Br/NO_2-Sübstitüe Salisilaldehitlerden Türeyen Schiff Bazlarının Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Aktiviteleri

Adem Çınarlı[a], Demet Gürbüz[a], Aydın Tavman[a], A. Seher Birteksöz[b], Süleyman Tanyolaç[a]

[a] *İstanbul Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Bölümü, 34320, Avcılar, Istanbul.*

[b] *İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasotik Mikrobiyoloji Bölümü, 34452, Beyazıt, Istanbul.*

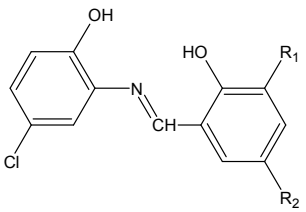
sutanyol@istanbul.edu.tr

Schiff bazları azometin (–C=N–) grubu bulunduran bileşikler olup, genellikle bir primer amin ile karbonil grubunun kondensasyonundan elde edilirler. Schiff bazları antibakteriyel, antiviral, antifungal ve hatta antikanser gibi biyolojik etkilerinden dolayı daima ilgi çekici bir bileşik sınıfını oluşturmaktadırlar.[1-3]

Bu çalışmada, 4-kloro-2-aminofenol ile kloro, bromo ve nitro grubu bulunduran salisilaldehitlerden elde edilmiş 5 adet yeni Schiff bazı sentez edilmiş ve bunların yapısal özellikleri elementel analiz, erime noktası, FT-IR, ^{1}H- ve ^{13}C-NMR, kütle spektrometresi (ESI-MS) gibi analitik ve spektroskopik yöntemlerle ortaya konulmuştur.

Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri 6 adet bakteri (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*) ve 1 adet mantara karşı (*C. albicans*) *in vitro* olarak incelenmiştir. Bileşiklerin genellikle *S. epidermidis*'e karşı etkili oldukları; **I**'in [*N*-(5-kloro-2-hidroksifenil)-5-bromosalisilaldimin] *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *C. albicans*'a karşı kayda değer etki gösterdiği; **V**'in [*N*-(5-kloro-2-hidroksifenil)-3,5-diklorosalisilaldimin] ise son derece etkili antifungal özelliğe (MIC = 3.9 µg/ml) sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, çalışmamızdaki Schiff bazlarında bulunan sübstitüentlerin antimikrobiyal etki üzerinde etkili olduklarını söylemek mümkündür.

Bileşik	R_1	R_2
I	H	Br
II	H	Cl
III	H	NO_2
IV	Br	Cl
V	Cl	Cl



Teşekkür: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar:

1) Sastry, C. S. P.; Naidu, P. Y.; Murty, S. S. N. *Talanta* **1997**, *44*, 1211.
2) Delescluse, C.; Piechock, M. P.; Ledirac, N.; Hines, R. H.; Li, R.; Gidrol, X.; Rahmani, R. *Biochem. Pharmacol.* **2001**, *61*, 399.
3) Tavman, A.; Çınarlı, A.; Gürbüz, D.; Birteksöz, A. S. *J. Iran. Chem. Soc.*, **2012**, *9*, 815.

P211

Mikrodalga Yöntemi İle Bazı Yeni Tiyomorfolin Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi

Serpil Demirci, Serap Başoğlu, Yıldız Uygun, Meltem Menteşe, Arif Mermer, Nuray Civelek, Şule Ceylan, Neslihan Demirbaş, Ahmet Demirbaş

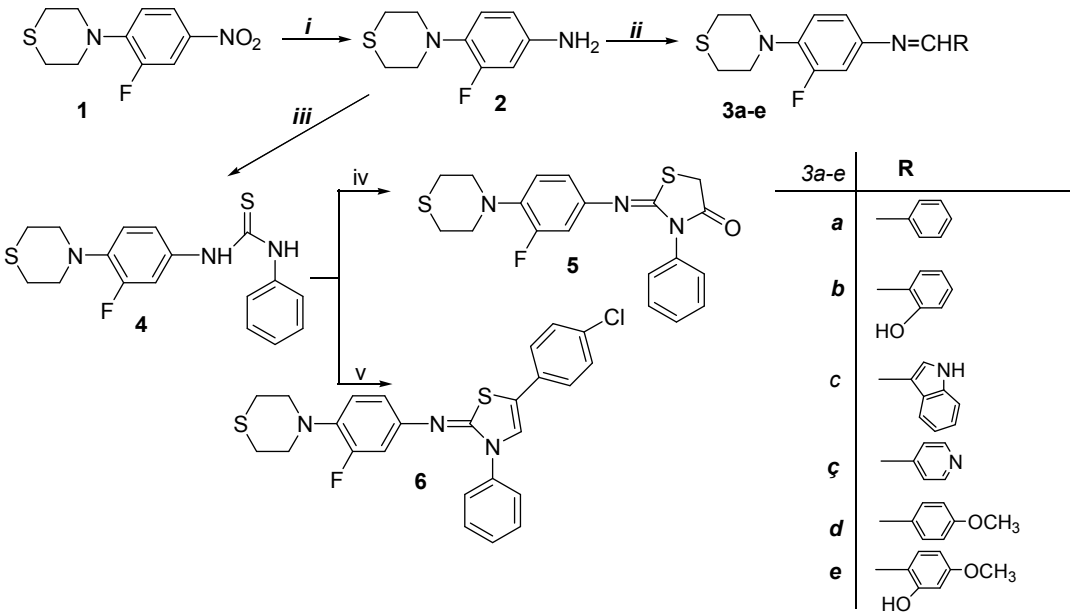
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı TRABZON

akkusserpil@yahoo.com

Bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılmakta olan çok sayıda antibiyotiğin varlığına rağmen, hızla gelişen antibiyotik direnci nedeniyle enfeksiyonlardan ölüm oranı bütün dünyada giderek artmaktadır. Bu nedenle, farklı etki mekanizmalarına sahip yeni antimikrobiyal bileşiklerin sentezi, dirençli enfeksiyonların tedavisi için hayati önem taşımaktadır. Bu nedenle beş üyeli halka içeren heterosiklik bileşikler farmakolojik özelliklere sahip olmasından dolayı son yıllarda popüler bileşikler sınıfına girmişlerdir.[1]

Bu tür bileşiklere örnek olarak günümüzde kanser tedavisinde kullanılan ve bir azol halkası içeren bileşikler, ayrıca yapılarında 1,2,4-triazol, 1,3,4-tiyadiazol, 1,3-tiyazol, pirazol, 1,3-oksazol ve 1,3,4-oksadiazol halkalarının bir veya birkaçını içeren çok sayıda bileşik antimikrobiyal, antiinflamatoriyal, analjesik, antitümör, antihipertansif veya antiviral aktivitelere sahip bileşikler olarak da literatürde bildirilmiştir.[2-3]

Bu çalışmada, tiyomorfolinden başlanarak mikrodalga yöntemi ile bazı yeni 1,3-tiyazol, 1,3-tiyazolidinon türevleri ve imin bileşikleri elde edilmiş, yapıları, aydınlatılarak biyolojik özellikleri incelenmiştir. İçlerinden bazılarının, iyi derecede antimikrobial, antiüreaz ve/veya antilipaz aktivite gösterdiği bulunmuştur.



i: $Pd/C,H_2NNH_2$ *ii:* çeşitli aldehitler *iii:* benzilizosyanat *iv:* etil bromoasetat *v:* 4-klorofenaçilbromür

Teşekkür: Bu çalışma 111T427 nolu TUBİTAK projesi tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar:

1. Srivastava, B. K., Soni, R., Patel, J. Z., Solanki, M., Valani, D., Gupta, S., Mishra, B., Takale, V., Pandya, P., Jain, M. R. and Patel, P. R., Bioorg. Med. Chem. Lett., **2007,** 17 5227-5232.
2. Serpil Demirci, Ahmet Demirbas, Serdar Ulker, Sengul Alpay-Karaoglu, Neslihan Demirbas, Arch. Pharm. Chem. Life Sci. , 2013, 346, 1–21
3. Serpil Demirci, Serap Basoglu, Arif Bozdereci, Neslihan Demirbas, Med Chem Res 2013, 22:4930–4945 .

P212

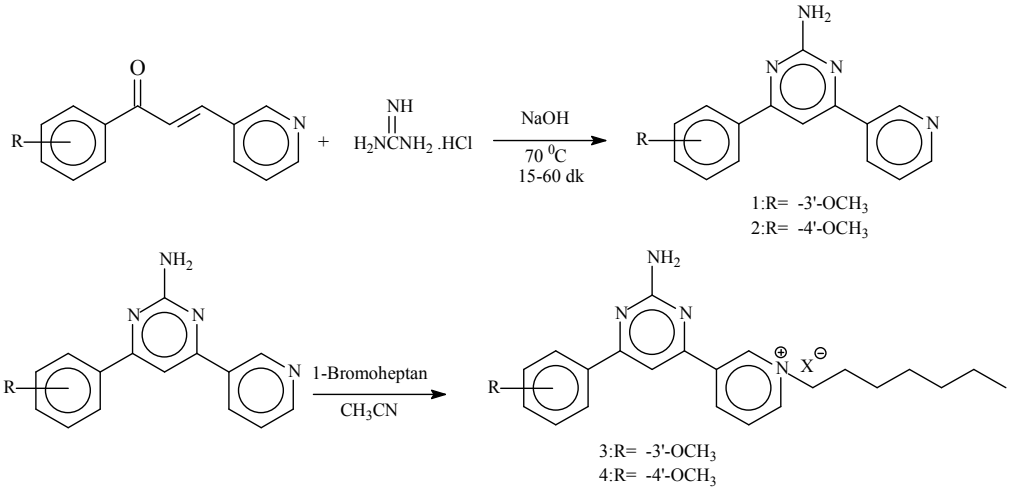
Yeni 2,4,6-Trisübstitüe Primidin Bileşikleri ve *N*''- Alkil Türevlerinin Sentezi ve Antibakteriyal Aktivitelerinin İncelenmesi

Nuran Kahriman[a], Zeynep Şenyürek[a], Büşra Yaylı[b], Asu Usta[c], Fatih Şaban Beriş[c]

[a]*Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Trabzon, Türkiye*
[b]*Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Trabzon, Türkiye*
[c]*Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Rize, Türkiye*

nuran_yayli@hotmail.com

Pirimidin ve türevi bileşikler azot içeren en önemli heterosiklikler olup birçok yaşam prosesinde hayati öneme sahiptirler.[1] Bu halka sistemi ve türevleri, nükleik asitlerin yapısında bulunmalarının yanında tıpta, farmakolojide ve ziraatte sahip oldukları geniş biyolojik aktivite, tedavi ve uygulama alanları nedeniyle de son derece önemlidirler. [1-3] Pirimidin türevi bileşikler antilayşmanyal, antimalaryal, antiparazitik, antiinflamatuvar, antikanser antiviral, antitümör, antifungal, antimikrobiyal, antihistaminik, analjezik, antitüberkülar, antikonvülsan, antihelmintik, antioksidan, anti-HIV, herbisidal, antihipertansif, diüretik, antiülser, antipiretik ve gebelik önleyici gibi çok sayıda farmakolojik özelliğe sahiptirler. *N*-Alkil türevi bileşiklerin ise iyonik yapılı olmaları nedeniyle sudaki çözünürlükleri oldukça iyi olup geniş biyolojik aktivite gösterdikleri bilinmektedir.[4] Bu çalışmada metoksi sübstitüe azakalkonlardan yola çıkılarak 2,4,6-trisübstiüe pirimidin bileşikleri ve bu bileşiklerin *N*''-n-heptil türevleri sentezlenmiş ve antibakteriyal aktiviteleri incelenmiştir.



Kaynaklar:

3) Sunduru, N.; Agarwal, A.; Katiyar, Nishi; S.B.; Goyal, N.;Gupta, S.; Chauhan, P.M.S. *Bioorg.Med. Chem.* **2006**, *14,* 7706.
4) Lagoja, I.M. *Chemistry & Biodiversity,* **2005**, *2*, 1.
5) Bishnoia, A.; Singh, S.; Tiwaria, A.K.; Srivastava, K.; Raghuvir, R.; Tripathi, C.M. *J. Chem. Sci.* **2013,** *125,* 305.
6) Kahriman, N.; Yaylı, B.; Aktaş¸ A.; İskefiyeli, Z.; Beriş, F.Ş. *Eur. J. Med. Chem*. **2013**, *69,* 348.

P213

Bazı Benzimidazol ve İndol Türevlerinin Konvansiyonal ve Mikrodalga Yardımıyla Sentezleri ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Araştırılması

Ronak Haj Ersan[a], Aylin Döğen[b], Öztekin Algül[a]

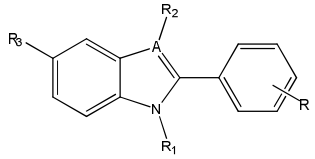
[a]*Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yenişehir Kampüsü C Blok 33169 Mersin*
[b]*Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yenişehir Kampüsü C Blok 33169 Mersin*

ronak_h@live.com

Çoklu ilaç dirençli patojen bakteri ve mantarların neden olduğu hayatı tehdit eden enfeksiyon hastalıkların sayısı son yıllarda hızla artmaktadır. Bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı gelişen direnç de ciddi boyutlara ulaşmıştır. Bu durum, farklı etki mekanizmalarına sahip yeni, etkin ilaç moleküllerinin geliştirilmesini zorunlu hale getirmektedir.[1]

Literatürde antimikrobiyal tedavide kullanılabilecek yeni heterosiklik yapılar arasında benzimidazol ve indol halkaları üzerinde yoğun çalışmaların yapıldığı görülmektedir. Bu iki halkanın pürin ve pirimidin çekirdeğini taşıyan DNA bazlarının temel yapılarının izosterleri olmaları nedeniyle canlı sistemlerindeki polimerlerle kolayca etkileşebileceği düşünülmektedir.[2] Günümüzde farklı etkilere sahip (antimikrobiyal (albendazol), antiviral (enviradin), antikanser (bendamustin), antiinflamatuvar (benoksaprofen türevleri), antiülser (omeprazol), antihistaminik (astemizol) ve antienflamatuar (indometazin) gibi) bileşiklerin yapılarında bu iki halka sisteminin yer alması, ilaç adayı olabilecek bileşik geliştirmesinde bu bileşiklerin öncü grup olabileceği fikrini güçlendirmektedir.

Bu çalışmada, 20 adet mono veya disübstitüte benzimidazol ile di ve trisübstitüte indol türevi bileşiklerin sentezi ve IR, ^{1}H-NMR ve kütle spektroskopisi ile yapıları aydınlatılmıştır. Bileşiklerin *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri referans bakteri ve mantarlar kullanarak önce makro dilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Aktif olduğu saptanan bileşiklerin etkileri disk difüzyon yöntemi ile yeniden değerlendirilmiştir.



R= -H, -OH, -Cl, -Br **R_1**= -H, -CH_3, -OCH_3, -Cl,-NO_2, -OCH_2CH_3, 2,6-Diklorofenil, 2,6-Dibromofenil, 3,5-Diklorofenil **A**= -C=, -N=
R_2= -CH_3, -fenil **R_3**= -H, -CH_3

Özellikle indol türevi bileşiklerin *Candida glabrata* ile Gram pozitif bakterilere karşı olan etkileri flukonazol ve ampisilin ile karşılaştırılır düzeyde olduğu gösterilmiştir. Bileşikler üzerinde etki mekanizmalarının belirlenmesi çalışmaları devam etmektedir.

Kaynaklar:

1) Lynch T. J. *Med. Clin. North Am.* **2012**, *96(6),* 1079.
2) Narasimhan, B.; Deepika Sharma D.; Kumar P. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 269.

P214

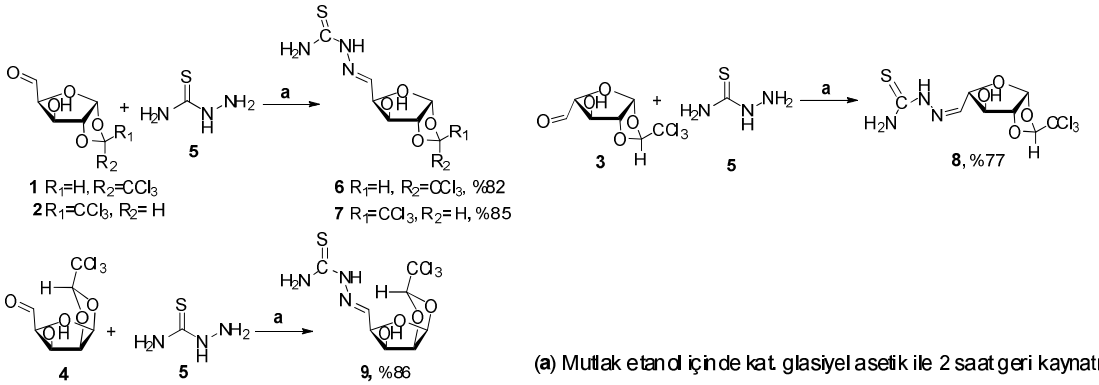
Kloraloz Türevi Tiyosemikarbazonların Sentezi, Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Belirlenmesi

Can Emre Yetgin[a], Emriye Ay[a], Gökhan Kök[b], Mustafa Oskay[c], Kadir Ay[a]

[a]*Celal Bayar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Muradiye, Manisa.*
[b]*Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Bornova, İzmir.*
[c]*Celal Bayar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Muradiye, Manisa.*

can_emre87@hotmail.com

Tiyosemikarbazonlar (R_1R_2C=N-NH-C(S)-NH_2) antibakteriyel[1a], antiviral[1b], antifungal[1c], antiparazital[1d], antikanser[1e], antitüberküloz[1f] gibi çok sayıda biyolojik aktiviteye sahiptir. Literatüre göre sentezlenmiş kloraloz türevi pentodialdo-1,4-furanozlar[2a,b] (**1-4**), tiyosemikarbazit ile mutlak etanolde tepkimeye sokularak, sırasıyla 1,2-*O*-*(R)*-trikloroetiliden-*α*-D-*ksilo*-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (**6**), 1,2-*O*-*(S)*-trikloroetiliden-*α*-D-*ksilo*-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (**7**), 1,2-*O*-*(S)*-trikloroetiliden-*β*-L-*arabino*-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (**8**), 1,2-*O*-*(R)*-trikloroetiliden-*β*-D-*likso*-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (**9**) bileşikleri kromatografik saflaştırma yapılmaksızın iyi verimle sentezlenmiştir. NMR, FTIR ve elementel analiz yöntemleri kullanılarak yapıları aydınlatılmıştır.



Ayrıca, **6-9** bileşiklerinin, *Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Pseudomonas aeroginosa, Bacillus cereus, Enterobacter aerogenes, Sarcina lutea, Salmonella typhimurium, Enterococcus faecalis* ve *Candida albicans*' a karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Antimikrobiyal aktivite taramaları agar çukur difüzyon yöntemiyle test edilerek, yüksek aktiviteye sahip bileşiklerin MIC değerleri mikrodilüsyon yöntemi ile yapılmıştır [2c]. Denenen bileşiklerin geniş spektrumda Gram pozitif, Gram negatif bakteriler ile mikrofungus *Candida albicans* üzerine antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır. En dirençli organizmanın *E. coli* olduğu görülmektedir (**6** nolu bileşiğin MIC değeri: 1302 µg/mL). En yüksek aktiviteyi *α*-kloraloz türevi tiyosemikarbazon (**6**) göstermiştir.

Teşekkür: Bu çalışma Celal Bayar Üniversitesi (BAP-2011-011 nolu proje) tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar:

1) (a) Offiong, O.; Martelli, S. *Farmaco*, **1994**, *49*, 513; (b) West, D.X.; El-Sawaf, A.K.; Bain, G.A. *Transit Metal Chem*, **1997**, *23*, 1; (c) Pandeya, S.; Sriram, D.; Nath, G.; DeClercq, E. *Eur J Pharm Sci*, **1999**, *9*, 25; (d) Wilson, H.R.; Revankar, G.R.; Tolman, R.L. *J Med Chem*, **1974**, *17*, 760; (e) Finch, R.A.; Liu, M.-C.; Grill, S.P.; Rose, W.C.; Loomis, R.; Vasquez, K.M.; Cheng, Y.-C.; Sartorelli, A.C. *Biochem Pharmacol*, **2000**, *59*, 983; (f) Hoggarth, E.; Martin, A.; Storey, N.; Young, E. *Brit J Pharm Chemoth*, **1949**, *4*, 248.

2) (a) Yenil N, Yüceer L, *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 2013; (b) Kök G, Karayıldırım T, Ay K, Ay E. *Molecules*. **2010**, *15*, 7724. (c) Oskay M, Sari D. **2007**, 45(3), 176.

P215

Bütan Sülfonil Hidrazit ile Cu(II) Kompleksinin Sentezi, Antibakteriyel Aktiviteleri ve Teorik Hesaplamaları

Ebru Aktan[a] Ümmühan.Özdemir Özmen[a], Firdevs İlbiz[a], Ayla Balaban Gündüzalp[a], Neslihan Özbek[b], Sinan Saydam[c]

[a] *Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Ankara*
[b] *Ahi Evran Üniversitesi Eğitim Fakültesi Fen Bilgisi Eğitimi ABD Kırşehir*
[c] *Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Bölümü Elazığ*
ebruaktan@gazi.edu.tr

Sülfonamit ve türevleri, genel olarak, Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerine karşı geniş bir antimikrobiyal aktivite gösteren antiviral, hipoglisemik , antitümör etkisine sahip olan ilaç sanayisinde geniş ölçüde kullanılan ajanlardır [1,2].

Bu çalışmamızda N'-Asetil bütan sülfonik asit hidrazit, $C_4H_9SO_2NHNHCOCH_3$, (L) bileşiği ile Cu(II) kompleksi, [Cu(L2(CH3COO)$_2$], sentezlenmiş ve yapısı spektroskopik yöntemlerle desteklenmiştir. Ligandın geometri optimizasyonu B3LYP yöntemi ve 6311G(d,p) temel seti ile yapılmış ve geometrik parametreler X-ışınları kırınımı sonuçları ile kıyaslanmıştır. GIAO/B3LYP/ 6311G+(2d,2p) yöntemi ile hesaplanan ^{1}H-NMR değerleri deneysel sonuçlarla karşılaştırılmış ve sonuçların uyum içinde olduğu gözlenmiştir. Kompleksin geometri optimizasyonu B3LYP/ LANL2DZ ile yapılmıştır.

Ayrıca her iki bileşiğin**,** gram pozitif: *Staphylococcus aureus ATCC 6538, Bacillus subtilis ATCC 6633*, *Bacillus cereus NRRL-B-3711, Enterococcus faecalis ATCC 29212 ve* gram negatif: *Escherichia coli ATCC 11230, Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442, Klebsiella pneumonia ATCC 70063* bakterilerine karşı aktiviteleri minimum inhibitör konsantrasyon (MIC's) ve disk difüzyon (DİSK) metodu kullanılarak incelenmiştir.Cu (II) kompleksinin antibakteriyel aktivitesi başlangıç ligandına göre bazı bakterilerde ise referans maddelere göre daha etkin çıkmıştır.

Tablo 1-Bileşiklerin MİK (mM) ve disk difüzyon yöntemi ile ölçülen zon çapları(mm,100µg/disk)*

Bileşikler	*B. subtilis RSKK*	*B. cereus NRRL-B-*	*E. faecalis ATCC*	*S. aureus ATCC*	*P.aeruginosa ATCC*	*K.pneuonia ATCC*	*E. coli ATCC*
L	500(9)*	125(12)*	125(11)*	125(11)*	62,5(14)*	125(12)*	125(12)*
Cu[$L_2(CH_3COO)_2$]	125(12)*	125(14)*	62,5(13)*	62,5(13)*	62,5(15)*	62,5(14)*	125(13)*
Sulfisoksazol	- (25)*	375 (18)*	93,75 (-)*	93,75(17)	375 (8)*	23,4 (20)*	23,4 (28)*
Sulfametaksazol	1500(15)*	16(15)*	32(-)*	32(18)*	64 (17)*	16 (17)*	64 (24)*

Referans Madde: Sulfisoksazol, Sulfametaksazol

KAYNAKLAR

1) Finlay, G. J., Baguley, B. C., Snow, K., Judd, W., "Chemoprotection by 9-Aminoacridine Derivatives Against the Cytotoxicity of Topisomerase II- Directed Drugs" , ***J. Natl. Cancer Inst.,*** 1990, 82, 662.
2) Plumpe, H., "Sulfonylureas and Related Compounds: Chemistry and Structure-Activity Relationships"., Handb. Exp. Pharmacol., ***John&Wiley Ac.,*** 1996, 119, 65-72.

P216

Bazı Tiyazolidin-4-Karboksilik Asit Türevlerinin Sentezi ve Karbonik Anhidraz Enzimi Üzerine Biyolojik Aktivitesi

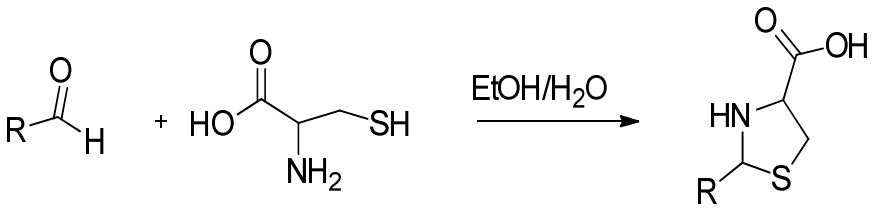
Belma Zengin[a], Betül Eksil[b], Hayriye Genç[b], Mustafa Zengin[b], Mustafa Küçülislamoğlu[b], Çiğdem Bilen[c], Emre Yavuz[c], Nahit Gencer[c]

[a] *Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İstanbul, 34080, Türkiye*
[b] *Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Sakarya, 54100, Türkiye*
[c] *Balıkesir üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Balıkesir,10000, Türkiye*

bzengin@bezmialem.edu.tr

Geniş biyolojik aktivite spektrumu nedeniyle tiyazolidin halka sistemi son zamanlarda birçok medisinal kimya araştırmasına konu olmuştur. Yapılan çalışmalarda tiyazolidin türevlerinin antikanser, anti-HİV, antiviral ve antibakteriyel etkilerinden sıklıkla söz edilmektedir. [1,2]

Karbonik anhidraz (CA), canlılarda CO_2' nin hidratasyonu ve bikarbonatın dehidratasyonu reaksiyonlarını tersinir olarak katalizleyen önemli bir enzimdir.[3] Bu enzim bir çok dokuda ilaçlar için hedef molekül olarak kabul edilmektedir.



R: 2,4-dihidroksifenil, 2-hidroksi-5-nitrofenil, 2,5-dihidroksifenil, 2,3-dihidroksifenil, fenil, 3-sikloheksenil, tiyofenil, 3-indol, 9-etilcarbazol, benzotiyofen,2-metil-3-para-isopropilfenilpropion, 1-benzenpropilenil

Bu çalışmada farklı tiyazolidin-4- karboksilik asit türevleri sentezlenerek bu bileşiklerin karbonik anhidraz enzimi üzerindeki etkileri incelendi.

Kaynaklar:

1) Bayram, F.E., Durmaz, İ., Scherman, D., Herscovici, J., Atalay, R. Ç., *Bioorganic & Medicinal Chemistry,* **2012**, *20*, 5094–5102
2) Aiello, F., Brizzi, A., De Grazia, O., Garofalo, A., Grande, F., Sinicropi, F.S., Dayam, R., Neamati, N., *European J. of Medicinal Chemistry,* **2006**, *41*, 914-917
3) Supuran C.T., Scozzafava A., Carbonic Anhydrase Inhibitors, *Curr. Med. Chem.*, **2001**, *1*, 61-97.

P217

Yeni Pirazol-3-Karboksi Amit Türevlerinin Sentezlenmesi Ve Antibakteriyel Etkilerinin İncelenmesi

Adnan Çetin[a], İshak Bildirici[b], Sedat Bozarı[a], Barış Kurt[c]

[a]Muş Alparslan Üniversitesi Eğitim Fakültesi,Fen Bilgisi Öğretmenliği
[b]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasotik Kimya Anabilim Dalı
[c]Muş Alparslan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü

b.kurt@alparslan.edu.tr

Sentetik organik ve ilaç kimyasında heterohalkalı bileşiklerin sentezleri, sentez yöntemlerinin geliştirilmesi ve biyoaktif özelliklerinin incelenmesi gün geçtikçe artmaktadır. Heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturan pirazol bileşikleri türevleri önemli farmakolojik ve biyolojik aktiviteler ortaya çıkaran ve son yıllarda oldukça fazla sayıda bileşiğin yapısında yer alan önemli bir gruptur [1-2]. Ayrıca sübstitüe pirazoller çok çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktiviteler gösterirken, hem ilaç hem de tarım endüstrisinde geniş bir uygulama alanına sahiptirler[3]. Bu sebeble, bu bileşiklerin sentezi için geliştirilen yöntemler giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Pirazol-3-karboksilik asitlerin sentezinin ilk aşamasında, 4-Benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiği literatüre göre sentezlendi. 1-benziliden-2-(2,5-dimetilfenil)Hidrazin ile etkileşmesi sonucu başlangıç maddemiz olan pirazol-3-karboksilik asid sentezlendi. Sonra kiral amino alkollerle etkileştirilerek yeni üç adet kiral pirazol-3-karboksi amit sentezlendi yapıları spektroskopik olarak aydınlatıldı. Sentezlenen bu bileşiklerin antibakteriyel etkileri incelendi.

Kaynaklar:

(1) Bildirici, I., Şener, A.; Atalan, E., Battal, A., Genc ,H. Med Chem Res, 18. 327. 2009.

(2) Sherif A. F. Rostom., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 18, 2767-2776, 2010.

(3) The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, 13th ed.; Merck:Whitehouse Station, NJ,; p 121, 2001.

P218

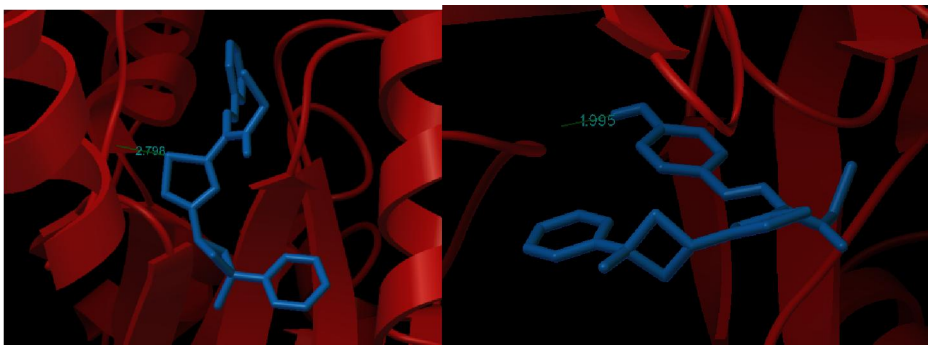
Yeni Hidrazid Hidrazon Türevlerinin Sentezi Karakterizasyonu Antimikrobiyal Etkinlikleri Ve Doking Çalışmaları

AlaaddinÇukurovalı[a], Engin Yılmaz[b]

[a]*Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 23169, Elazığ*
[b]*Bitlis-Eren Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Bitlis*
eyilmaz111@gmail.com

Hidrazid-hidrazon türevleri biyolojik olarak aktif bileşiklerdir. Bu bileşik sınıfının antimalarial [1], ağrı kesici[2], antiplatelet[3], antituberküloz[4]antikanser[5]ve antioksidan[6]etkileri vardır.

Bu çalışmada aromatik aldehitlerden yola çıkılarak kloraetil grubu içeren hidrazon türevleri sentezlenerek anti mikrobiyal etkileri incelenmiştir.Daha sonra moleküller Gaussian 09 paket programı ile optimize edilerek Autodock programı ile doklama çalışmaları yapıldı.



Şekil. Çalışmada sentezlenen bileşiklerin 1WUO ile yapılan doking çalışması

Teşekür: Fırat üniversitesi FUBAP birimine (FUBAP Proje No: 1532) ve Bitlis Eren üniversitesi ileri araştırma merkezine Gaussian 09W ve Gaussian 05 view programı için teşekkürler.

Kaynaklar

1.P. Melnyk, V. Leroux, C. Sergheraert, P. Grellier, Bioorg Med Chem Lett, 16 (2006) 31-35.

2. P.C. Lima, L.M. Lima, K.C.M. da Silva, P.H.O. Leda, A.L.P. de Miranda, C.A.M. Fraga, E.J. Barreiro, Eur J Med Chem, 35 (2000) 187-203.

3.A.C. Cunha, J.M. Figueiredo, J.L.M. Tributino, A.L.P. Miranda, H.C. Castro, R.B. Zingali, C.A.M. Fraga, M.C.B.V. de Souza, V.F. Ferreira, E.J. Barreiro, Bioorgan Med Chem, 11 (2003) 2051-2059.

4.K.K. Bedia, O. Elcin, U. Seda, K. Fatma, S. Nathaly, R. Sevim, A. Dimoglo, Eur J Med Chem, 41 (2006) 1253-1261.

5. N. Terzioglu, A. Gursoy, Eur J Med Chem, 38 (2003) 781-786.

6. S. Suzen, B. Tekiner-Gulbas, H. Shirinzadeh, D. Uslu, H. Gurer-Orhan, M. Gumustas, S.A. Ozkan, J Enzym Inhib Med Ch, 28 (2013) 1143-1155.

P219

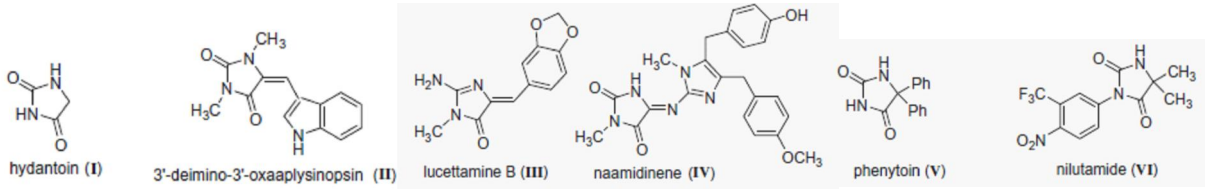
Yeni Hidantoin Türevlerinin Sentezi ve Anti Bakteriyel Özelliklerinin Araştırılması

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

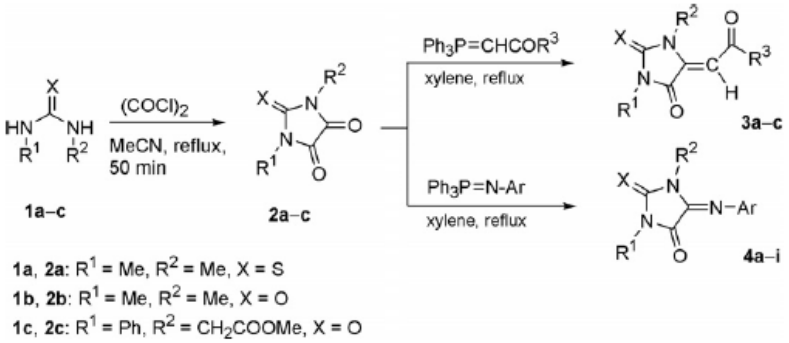
[a]*Bozok Üniversitesi Fen Edb. Fakültesi Kimya Bölümü, YOZGAT*
[b]*Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, KAYSERİ*

shakan.ungoren@bozok.edu.tr

Doğal maddeler ve bazı ilaçlar Hidantoin türevleridir (Şekil 1).[1] Hidantoinlerin sentezinde birçok metot kullanılmış ve bu metotlardan biri çalışma grubumuz tarafından rapor edilmiştir (Şekil 2).[1] Yeni çalışmamızda, geliştirdiğimiz metotla bazı Hidantoin türevlerini sentezleyerek antibakteriyel özelliklerini araştırdık. Sentezimiz çeşitli parabanik asitlerin Wittig Reaksiyonları temeline dayanmaktadır. Elde edilen yeni preparatlar kolon kromatografisi ile saflaştırılarak analiz edilmiştir. Devam eden çalışmalarımız yeni tip Hidantoin türevlerinin geniş spektrumlu antibakteriyel özelliklere sahip olduğunu göstermektedir.



Şekil 1. Bazı doğal ve sentetik Hidantoin türevleri.



Şekil 2. Yeni Hidantoin türevlerinin sentez metodu.

Kaynaklar:

1) Üngören, Ş.H. Kani, İ., Günay, A. *Tet. Lett.* **2012**, *53*, 4758 (ve onun kaynakları).

P220

Bis-Akridin Ligantlarının Sentezi, Yapısal Karakterizasyonu, Antimikrobiyal Aktiviteleri ve DNA ile Etkileşimlerinin İncelenmesi

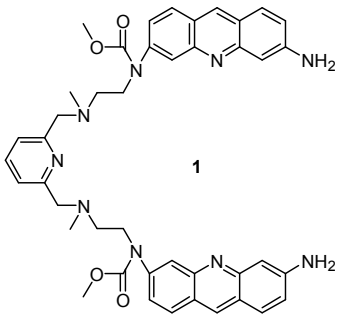
Hayrettin Dinç, Bircan Çeken, Veysel Güzel, Murat Kızıl

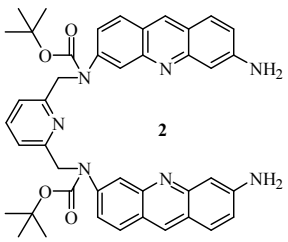
Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü 21280 Diyarbakır

xero_01_21@hotmail.com

Gelişen bilim ve teknoloji ile beraber kanserle mücadele yolları artmıştır. Bu yollardan bir tanesi küçük moleküllerin tanıma, bağlanma ve spesifik olarak kesim yapma amacıyla DNA ile etkileşmesidir. Katyonik halde bulunan düz ve aromatik yapıdaki etidyum bromür ve proflavin moleküllerinin DNA baz çiftleri arasına girerek interkalasyona neden oldukları; bununla birlikte poliamit zincirlerinin DNA küçük oluklarına bağlandığı da bilinmektedir.

Bu çalışmada poliamit zincirinin iki interkalatör halkaya tutturulmasıyla oluşan bis-interkalatif sistemin, monomer haldeki sisteme göre birçok avantajı olması nedeniyle zincir boyları farklı bis-interkalatör moleküller (**1,2**) sentezlendi[1-5]. Sentezlenen moleküllerin DNA kesim çalışmaları Agaroz Jel Elektroforezi, antimikrobiyal aktiviteleri ise Disk Difüzyon yöntemi ile incelendi. Moleküllerin bakır(II) varlığında/yokluğunda ve artan konsantrasyonlarda DNA kesim aktivitelerini arttırdığı, antimikrobiyal aktivitelerinin ise standart antibiyotiklere oranla ılımlı inhibisyon etkileri olduğu gözlemlendi.





Kaynaklar:

1. Lorente, A., Fernandez-Saiz, M., Espinoza, J.F., Jaime, C., Lehn, J.M., Vigneron, J.P., 1995., *Tetrahedron,* 36: 5261-5264.
2. Espinosa, J.F., Fernandez, M.J., Grant, K.B., Gude, L., Rodrigo, M.M., Lorente, A., 2004., *Tetrahedron Lett.,* 45: 4017-4020.
3. Fernandez, M. J., Wilson, B., Marta P., Rodrigo, M. M., Grant, K. B., Lorente, A., 2007. *Bioconjugate Chem*., 18:121-129.
4. Grant, K. B., Terry, C. A., Gude, L., Fernandez, M. J., Lorente, A., 2011. *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* 21: 1047-1051.
5. Sierra, S., Duskova, K., Fernández, M.J., Gude, L., Lorente, A., 2012., *Tetrahedron*, 68: 8773-8782.

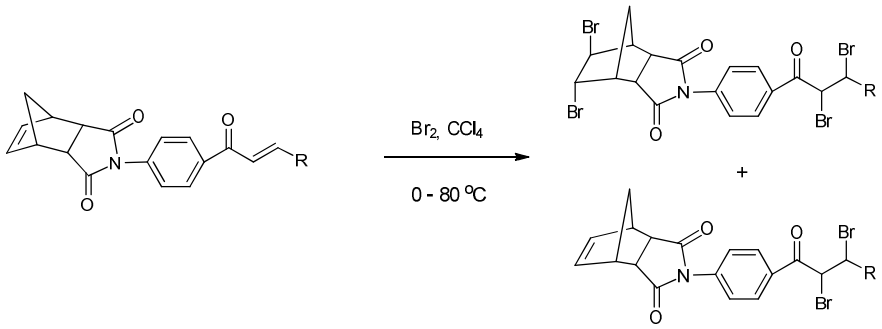
P221

(3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-sinnamoilfenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1,3(2H)-dion Türevlerinin Halojenlenme Reaksiyonları ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi

Kezban Özcan, Oğuz Özbek, Hüseyin Erdoğan, M. Burcu Gürdere,
Yakup Budak, Mustafa Ceylan

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 60250, TOKAT

kezbanozcann060@gmail.com



R = p-CH_3-Ph, p-OCH_3-Ph, p-Br-Ph, p-Cl-Ph, o-OCH_3-Ph, m-OCH_3-Ph, m-CH_3-Ph, m-Cl-Ph, Tiyofen, Furan

Kalkonlar ve yapılarında holojen bulunduran moleküller, birçok yeni bileşiğin sentezinde kullanılabilir. Bu tip yapılar, tarım ilaçları, plastik, yangın söndürücü ve ilaç kimyasalları gibi birçok endüstriyel uygulamalarda da kullanılabilir (Balcı, 2006). Sentezlediğimiz moleküllerde α,β-doymamış karbonil grubu bulunmakladır. Bu tip yapılara halojen katılması ile elde edilecek bileşiklerin anti bakteriyel aktiviteye sahip oldukları ve hipolipidemik ilaçların sentezinde kullanıldıkları rapor edilmiştir (Holla, 2001).

Bu çalışmada α,β -doymamış karbonil grubu bulunan kalkonlar sentezlenerek halojenlenme reaksiyonları incelendi. Daha sonra sentezlenen bu bileşiklerin biyolojik aktive çalışmaları yapılmıştır.

Teşekkür: Bu çalışma TÜBİTAK tarafından desteklenmektedir (Proje No: 111T990).

Kaynaklar

1. Balci, M., Dastan, A., *Jordan Journal of Chemistry,* **2006,** 1, 25-38.
2. Holla, B. S.; Akberali P. M., Shivananda, M. K., *Farmaco.* **2001.** 52, 919.

P222

Yeni Bir Tür Karbotiyoamit Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi

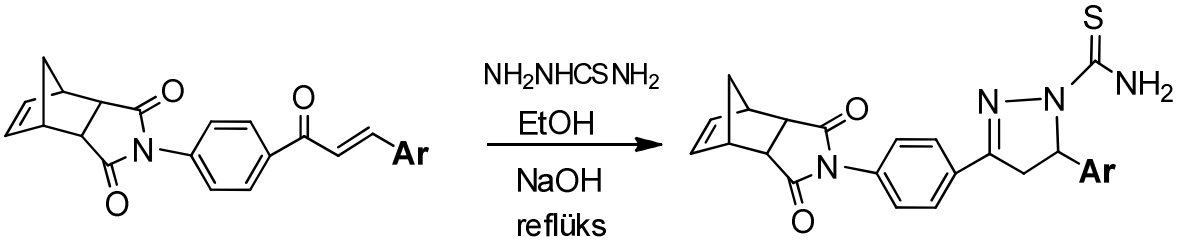
Kezban Özcan, Osman Nuri Aslan , M. Burcu Gürdere, Yakup Budak, Mustafa Ceylan

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 60250, TOKAT

kezbanozcann060@gmail.com

Doğada bulunan çok sayıdaki heterosiklik bileşik farmakolojik aktiviteye sahiptir. Bu bileşiklerin çoğu hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu tür biyolojik aktif hetero halkalı bileşiklerden biride tiyazin türevleridir. Tiyazin ve türevleri anti-mikrobiyal[1], anti-tümör[2], anti-oksidant[3], kalsiyum kanal modülatör[4], ve anti-piretik[5] özelliklere sahiptirler

Tiyazin türevleri yanında kalkon türevlerininde biyolojik aktivite gösterdiği bilinmektedir. Bu çalışmada iki biyolojik aktiviteye sahip yapıyı bir araya getirerek aktivitelerinin ilişkileri incelendi. Bu amaçla ilk önce kalkon ve türevleri sentezlendi. Daha sonra sentezlenen bu türevlere tiyosemikarbazit'in katılmasıyla karbotiyoamit türevlerinin sentezi gerçekleştirildi. Çalışmanın son aşamasında ise sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktiviteleri incelendi.



Ar= *p*-CH_3-Ph, *p*-OCH_3-Ph, *p*-Br-Ph, *p*-Cl-Ph, Tiyofen

Bu çalışma TÜBİTAK tarafından desteklenmektedir (Proje No: 111T990).

Kaynaklar

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

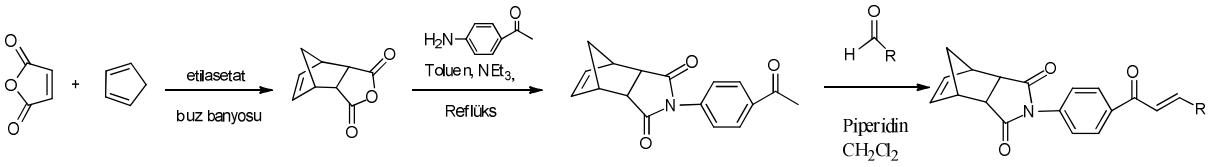
P223

(3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-sinnamoilfenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1,3(2H)-dion Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivite Uygulamaları

M. Burcu Gürdere, Kezban Özcan, Osman Nuri Aslan, Oğuz Özbek, Yakup Budak, Mustafa Ceylan

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 60250, TOKAT

burcugurdere@gmail.com



R = p-CH_3-Ph, p-OCH_3-Ph, p-Br-Ph, p-Cl-Ph, o-OCH_3-Ph, m-OCH_3-Ph, m-CH_3-Ph, m-Cl-Ph, Tiyofen, Furan

Kalkonlar, tıbbi terapinin yanı sıra polimerlerde UV-absorbsiyon filtresi olarak, farklı tipteki optik materyallerde ve holografik kayıt teknolojisi gibi pek çok uygulama alanında da kullanılmaktadırlar (Fayed, 2004). Bu nedenle kalkon türevlerinin farklı analoglarının da biyoaktif potansiyellere sahip olması beklenir.

Bu çalışmada, ilgili kalkonlar, aldehit türevleri ile keton bazik ortamda etkileştirilerek sentezlendi. Daha sonra sentezlenen bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri araştırıldı.

Teşekkür: Bu çalışma TÜBİTAK tarafından desteklenmektedir (Proje No: 111T990).

Kaynaklar

1. Fayed, T. A. ve Awad, M. K., Chemical Physics, **2004,** (303), 317-326.

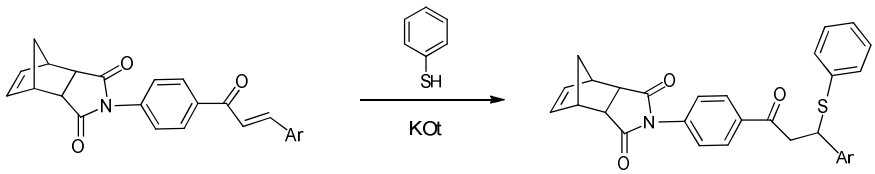
P224

(3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-(3-Aril-3-(feniltiyo)propanoil)fenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1,3(2H)-dion Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivite Uygulamaları

Neşe DÜRÜ, M. Burcu GÜRDERE, Kezban ÖZCAN, Oğuz ÖZBEK, A.Doğan ÇAKIR, Yakup BUDAK, Mustafa CEYLAN

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 60250, TOKAT

durunese@gmail.com



R = o-CH_3-Ph, o-Cl-Ph, p-Cl-Ph, m-Cl-Ph, Tiyofen

Kalkon türevlerinin çok geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahip olmaları bu tür bileşikler üzerine yapılan çalışmaları önemli hale getirmiştir. Kalkon, tiyofenol ve α,β-doymamış karbonil grubu doğal ürünlerin önemli bir kısmını içermekle birlikte geniş bir yelpazede biyolojik aktivite gösterirler. Bu çalışmada bu üç yapı bir araya getirilip, ilgili molekülü sentezi gerçekleştirildi. Daha sonra bu moleküllerin biyolojik aktivite testleri yapıldı. Elde edilen test sonuçlarıyla yapı-aktivite ilişkileri ve ayrıca her bir grubun toplam aktiviteye olan katkısı tartışıldı.

Bu çalışma TÜBİTAK tarafından desteklenmektedir (Proje No: 111T990).

Kaynaklar

1.Zahouily, M., Abroukı, Y., Rayadh, A., Sebtı, S., Dhimane, H., David, M., *Tetrahedron Letters,* **2003,** 44, 2463-2465.
2. Zahouily, M., Abroukı, Y., Rayadh, A., Sebtı, S., Bahlaouan, B., *Catalysis Communications,* **2003,** 4, 521-524.

P225

Oxime Türevi Maddelerin Antimikrobiyal Aktivitesinin Yan Gruplara Bağlı Olarak Değişimlerinin İncelenmesi

Bahtiyar Sarıboğa[a], Murat Atiş[b] ve Fatma Karipçin[c]

[a] *SinopÜniversitesi Sağlık Yüksekokulu 57000 SİNOP*
[b] *Erciyes Üniversitesi Meslek Yüksekokulu 38000 KAYSERİ*
[c] *Nevşehir Hacı Bektaşı Veli Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü 50200 NEVŞEHİR*

sariboga@sinop.edu.tr

Günümüzde dirençli bakteri sayısının gün artması ve bunlara dolayı mikroorganizmalara duyarlı antibiyotik çeşitliliği ve sayısı artırılması önem taşımaktadır. Oxime türevi maddelerin patojen mikroorganizmalara karşı yapılan çalışmalar bulunmaktadır[1]. Organik maddelerin yan gruplarında yapılan değişiklikler ile biyoaktiviteleri artırılmaktadır. Bu çalışmalar ilaç türevi maddelerin geliştirilmesine temel teşkil etmektedir. Bu kapsamda sentezlenen yan grupları farklı dokuz oxime türevi maddelerin in vitro antimikrobiyal aktiviteleri patojen mikroorganizmalara karşı incelenmiştir. Patojen mikroorganizmalar olarak; Gram-pozitif; *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA), Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Streptococcus pneumoniae, Bacillus cereus, Listeria monocytogenes, Bacillus subtilis*, Gram negatif; *Escherichia coli, Pseudominas aureginosa, Salmonella typhi* ve maya; *Candida albicans* kullanılmıştır. Antimikrobiyal aktivitelerin belirlenmesinde mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Antibakteriyal aktiviteler, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) [14] ve antifungal aktiviteler National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCLS) [15] göre yapılmıştır. Deneysel sonuçlar incelendiğinde serbest Cl grubu bulunduran oxim türevi maddelerin antimikrobiyal aktiviteleri 1-64 $\mu g.mL^{-1}$ aralığında bulunmuştur. Çalışmada kullanılan Vankomisine yakın veya daha etkin olduğunu gösteren MIC ($\mu g.mL^{-1}$) değerleri gözlemlenmiştir.

Kaynaklar:

1) Milanese, L.; Giacche, N.; Schiaffella, F.; Macchiarulo, A.; Fringuelli, R. *Chem. Med. Chem* 2, 1208, **2007**,
2) Bhandari, K., Srinivas, N., Keshava, G.B.S., Shukla, P.K., *Europ. J. Med Chem*. 44, 1, 437 **2009**
3) Balasubramanian, S.; Aridoss, G.; Parthiban, P.; Ramalingan, C.; Kabilan, S., *Biol. Pharm. Bull*. 29, 125**2006,**
4) *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI),* Methods of Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically. Approved Standard, seventh ed., CLSI, Wayne, **2006**, M7-A7.
5) *National Committee for Clinical Laboratory Standards,* Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. Approved Standard,second ed., NCCLS, Wayne, **2002**, M27-A2.

P226

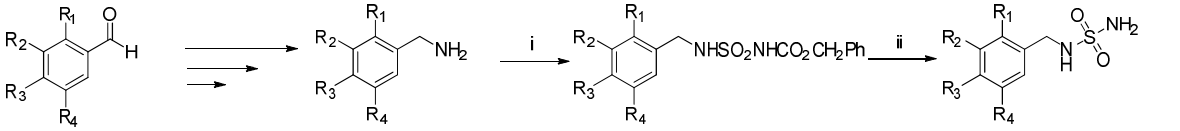
Potansiyel İnsan Eritrosit Karbonik Anhidraz İzoenzimleri (hCA-I ve II) İnhibitörü Olarak Bazı Sülfamit Türevleri

Pınar Kalın[a], Ali Naderi[a], Yusuf Akbaba[a], Akın Akıncıoğlu[a,b],Süleyman Göksu[a], İlhami Gülçin[a]

[a]Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 25240-Erzurum, Türkiye
[b]Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Merkezi Araştırma ve Uygulama Laboratuvarı, 04100-Ağrı, Türkiye

pannakkaya@atauni.edu.tr

Sülfamitlerönemli biyolojik aktivitelere sahip bileşiklerdir[1]. Sülfamitlerin potansiyel olarak seçici dopamin D_2 reseptörlerinin agonisti, kolesterol açiltransferaz inhibitörü, glikojen fosforilaz inhibitör aktiviteleri yanı sırainflamatuar ağrının ve nöropatik ağrıların tedavisinde[2]kullanılan biyolojik aktif bileşikler olduğu rapor edilmiştir.



1 R1 = OMe, R2=R3=R4 = H
2 R2 = OMe, R1=R3=R4 = H
3 R3 = OMe, R1=R3=R4 = H
4 R1=R3 = OMe, R2=R4 = H
5 R2=R4 = OMe, R1=R3 = H
6 R2=R3=R4 = OMe, R1 = H

7 R1 = OMe, R2=R3=R4 = H
8 R2 = OMe, R1=R3=R4 = H
9 R3 = OMe, R1=R3=R4 = H
10 R1=R3 = OMe, R2=R4 = H
11 R2=R4 = OMe, R1=R3 = H
12 R2=R3=R4 = OMe, R1 = H

13 R1 = OMe, R2=R3=R4 = H
14 R2 = OMe, R1=R3=R4 = H
15 R3 = OMe, R1=R3=R4 = H
16 R1=R3 = OMe, R2=R4 = H
17 R2=R4 = OMe, R1=R3 = H
18 R2=R3=R4 = OMe, R1 = H

19 R1 = OMe, R2=R3=R4 = H
20 R2 = OMe, R1=R3=R4 = H
21 R3 = OMe, R1=R3=R4 = H
22 R1=R3 = OMe, R2=R4 = H
23 R2=R4 = OMe, R1=R3 = H
24 R2=R3=R4 = OMe, R1 = H

Bu çalışmada ilgili benzaldehit (**1-6**) bileşiklerinden çıkarak 4 kademede sülfamitkarbamat türevleri (**13-18**) sentezlenmiş ve bu bileşiklerinde hidrojenasyonusonucu ilgili yeni sülfamitler (**19-24**) elde edilmiştir.

Karbonik anhidraz (CA, Karbonat hidroliyaz E.C.4.2.1.1); aktif merkezinde Zn^{2+} iyonu içeren bir metaloenzimdir. Canlılarda CO_2'nin hidratasyonu ve HCO^{3-}'ın dehidratasyonu reaksiyonlarını tersinir olarak katalizlediğinden dolayı fizyolojik pH kontrolü, gaz dengesi ve kireçlenme gibi farklı proseslerde anahtar rol oynamaktadır[3].Çalışma kapsamında sentezlenen sülfamit türevlerinin insan kanından, Sepharose-4B-L-Tirozin-Sülfonamit afinitekromatografisi kullanılarak saflaştırılan hCA I ve II izoenzimleri üzerine inhibisyon etkileri incelendi. Her bir bileşik için IC_{50} değerleri hesaplandı. Lineweaver-Burk grafiklerinden K_i değerleri hesaplanarak her bir sülfamit türevi için inhibisyon tipi belirlendi.

Kaynaklar:

1) Aksu, K.; Nar, M.; Tanç, M.; Vullo, D.; Gülçin, İ.; Göksu, S.; Tümer, F.; Supuran, C.T. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 2925-2931.

2) Akıncıoğlu, A.; Akbaba, Y.; Göçer, H.; Göksu, S.; Gülçin, İ.*Bioorg. Med. Chem.***2013,** 21, 379-1385.

3) Çoban, T.A.;Beydemir, Ş.; Gülçin, İ.; Ekinci, D. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.***2008***;* 23, 266–270.

P227

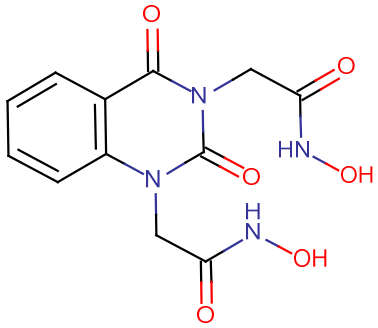
İki Yeni Dihidroksamik Asit ve Metal Komplekslerinin Sentezi ve Üreaz İnhibisyon Aktivitelerinin İncelenmesi

Büşra Kopuz [a], Ekrem Adıgüzel[b], Fatih Yılmaz[a], Serdar Ülker[c]

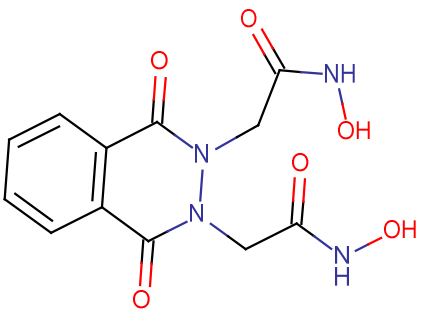
[a]Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Rize
[b]Erzincan Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Erzincan
[c]Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Rize
ekrem-adiguzel@hotmail.com

Hidroksamik asitler, sideroforların aktif uçlarını oluşturan ve kemoterapik ilaç, kolorimetrik belirteç (indikatör) ve metallerin spektrofotometrik tayininde kullanılan bileşiklerdir. Genel olarak R-CO-NH-OH formülüyle gösterilirler [1]. Hidroksamik asitler, üreaz enziminin en iyi inhibitörlerinden biri olarak bilinirler. Üreaz enzimi ise doğada yaygın halde bulunan ve bakteriye mide içinde düşük pH'da yaşama olanağı sağlayarak, kanserle sonuçlanabilecek gastrit ve peptik ülser patojenezinde rol oynamaktadır [2]

Bu çalışmada, biyolojik aktivitesi yüksek olan hidroksamik asitlere yeni üyelerin eklenmesi amaçlanmıştır. Başlangıç maddeleri olarak birbirinin yapı izomeri olan ftalhidrazit ve benzoilenüre kullanılarak, ftalhidrazit-N,N'-diasetohidroksamik asit ve benzoilenüre-N,N'-diasetohidroksamik asit elde edilmiştir. Elde edilen dihidroksamik asitlerin, Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) ve Cd(II) kompleksleri sentezlenerek yapıları IR, NMR, Kütle spektroskopileri ve Elementel analiz yöntemleriyle aydınlatılmıştır. Ligantların ve komplekslerin üreaz inhibisyon aktiviteleri incelenmiş ve ligantların düşük, komplekslerin ise oldukça yüksek inhibisyona sebep olduğu belirlenmiştir. Standart üreaz inhibitörlerinden asetohidroksamik asit için IC_{50} değeri 17,9 olarak bulunmuşken komplekslerimiz için IC_{50} değerleri en düşük 2,6 ve en yüksek 17,6 olarak bulunmuştur.



1



2

Şekil. Yeni sentezlenen hidroksamik asitler: Benzoilenürediasetohidroksamik asit (**1**), ftalhidrazitdiasetohidroksamik asit (**2**)

Anahtar kelimeler: Hidroksamik asit, kemoterapi, ftalhidrazit, Benzoilenüre, üreaz

Kaynaklar:

[1] B. CHATTERJEE,. *Coordination Chemistry Reviews*, **26**, (1978), 281-303.
[2] R. CODD,. *Coordination Chemistry Reviews*, **252**, (2008), 1387-1408.

P228

Dicranum majus, *Dicranum polysetum* ve*Dicranum scoparium* Yosunlarının Uçucu Yağ Bileşenleri ve Uçucu yağ, hekzan ve metanolik ekstrelerin Antimikrobiyal Aktivite Testleri

Gonca Tosun[a], Emine Asan[b], Büşra Yaylı[b], Nevzat Batan[c], Turan Özdemir[c], Arif Bozdeveci[d] ve Nurettin Yaylı[b]

[a]*Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Trabzon, 61080, Türkiye*

[b]*Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Trabzon, 61080, Türkiye*

[c]*Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Trabzon, 61080, Türkiye*

[d]*Rize Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Rize, 53100, Türkiye*

gonca.t@ktu.edu.tr

Dicranum majus, *Dicranum polysetum*, *Dicranum scoparium* yosunları aynı aileye ait olup *Dicranaceae*familyasının üyesidirler. Türkiye'de bu yosun türlerine ait 13 tane takson bulunmaktadır.

Dicranum majus, *Dicranum polysetum*, *Dicranum scoparium* yosunlarından sırasıyla 80, 50 ve 80 gr alınarak uçucu yağları su buharı(SD) yöntemiyle elde edildi. Elde edilen uçucu yağlardaki bileşenler GC-MS ve GC-FID cihazları kullanılarak karşılaştırmalı olarak analiz edildi.[1] Bu analiz sonucunda su buharı yöntemiyle elde edilen uçucu yağlardan toplamda sırasıyla 44, 8 ve 50adet bileşiğin yapısı aydınlatıldı.[2-3]*Dicranum majus*yosununun uçucu yağının ana bileşenlerini *p*-cymol (%17.3), *α*-pinen (%16.5), *β*-pinen (%14.0), epimanool (%6.0); *Dicranum polysetum*yosununun ana bileşenlerini perhidrofarnesil aseton (%51.7), 2-hekzanol (%13.4), spathulenol (%12.8), viridiflorol (%8.3), ve *Dicranum polysetum*yosununun ana bileşenlerini ise linalool (%17.3), *α*-pinen (%12.7), bornyl asetat (%9.6) ve *β*-pinen (%9.0) oluşturmaktadır. Yosunların metanol ve hekzanekstraklarısokslet aparatı kullanılarak elde edildi. Uçucu yağ ve ekstrelerin*Mycobacteriumsmegmatis*bakterisine karşı MİK değerleri, yağlarda 881-2067µg/µL, metanol ekstrelerinde 77-982 µg/µL ve hekzan ekstrelerinde 22-61 µg/µL aralığında bulundu.

Kaynaklar:

1)Mondello, L.; Tranchida, P.Q.; Dugo, P.;Dugo, G. Comprehensive Two-Dimensional Gas Chromatography-Mass Spectrometry: A Review, 2007.

2) Tosun, G.; Kahriman, N.; Albay, C.G.;Karaoglu, Ş.A.; Yayli, N.;*Turk. J. Chem*.,**2011,** *35*, 145 .

3)Yayli, N.;Yasar, A.;Guleç, C.; Usta, A.;Kolayli, S.;Coskunçelebi, K.;Karaoglu, S.*Phytochemistry*, **2005**, *66*, 1741.

P229

Lamium purpureum var. *purpureum* L. Türünün Farklı Ekstrelerinin Antimikrobiyal ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi ve Aktivitede Rol Oynayan Fenoliklerin Belirlenmesi

Esra Tokay, Tülin Aşkun, Gülendam Tümen

Balıkesir Üniversitesi, Fen-edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü,BALIKESİR

esrasolmaz@hotmail.it

Lamium purpureum var. *purpureum* L. bitki türü *Lamium* (Ballıbabagiller) cinsine ait olup 30-1700 metre arası yükseltilerde yayılış gösterir[1]. Anadolu'da bağırsak hareketlendirici ve kuvvetlendirici ilaç olarak kullanılmaktadır[2].

Çalışmamızın amacı antibiyotiklere karşı her geçen gün direnç gösteren patojen bakterilere karşı etkili maddelerin keşfini sağlamaktır. Bu maksatla çalışmamızda *L. purpueum* var. *purpureum* bitkisine ait metanol, etanol ve petrol eteri ekstrelerinin antimikrobiyal aktiviteleri disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemi ile incelendi ve minimum bakterisit/fungisit konsantrasyonu belirlendi. Antioksidan aktivitenin belirlenmesi DPPH metodu kullanılarak yapıldı.

Antimikrobiyal aktivite çalışmaları sonucunda, bitki metanol ekstresi 1,56 mg/mL konsantrasyonda bakterisit etkiyi *B. cereus* üzerine ve 12,5 mg/mL konsantrasyonda fungisit etkiyi *F. proliferatum* üzerine gösterdiği tespit edildi. Antioksidan aktivite testlerinde IC_{50} değerleri metanol, etanol ve petrol eteri ekstreleri için sırasıyla 111,2±0,2; 148±0,4; 346,25±0,3 µg/mL olarak belirlendi.

Kaynaklar:

1) Davis P. H.,(ed), "Flora Of Turkey And East Aegean Islands", Vol. 7, Supplement. Edinb. Un. Press., Edinburgh, 2000.

2) Yalçın F. N., Kaya D., Kılıç E., Özalp M., Ersöz T., Çalış İ., "Antimicrobial and Free Radical Scavenging Activities of Some Lamium Species from Turkey", *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, [2007), 27,111-22.

P230

Glokom Tedavisinde Kullanılabilecek 4-Aminobenzensülfonamit Esaslı Yeni Sülfonamit BileşiklerinSentezi ve Karbonik AnhidrazAktivitelerinin İncelenmesi

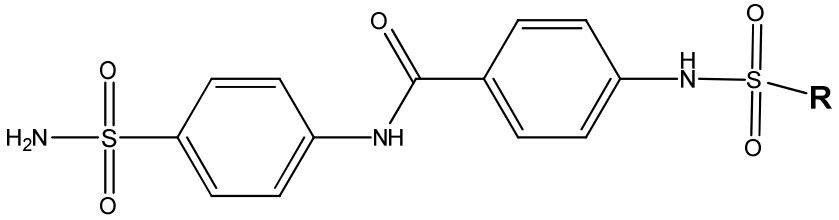
Erhan Başar[a], Muharrem Kaya[b], Ekrem Tunca[b], Metin Bülbül[b]
[a]*Dumlupınar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Evliya Çelebi Yerleşkesi Tavşanlı Yolu 10. Km, 43100, Kütahya*
[b]*Dumlupınar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyokimya Bölümü Evliya Çelebi Yerleşkesi Tavşanlı Yolu 10. Km, 43100, Kütahya*

muharrem.kaya@dpu.edu.tr

Karbonik anhidraz (CA) bütün organizmalarda yaygın olarak bulunan ve aktif bölgesindeZn^{2+} iyonu içeren, canlılarda CO_2'nin hidratasyonu veHCO_3^-'ın dehidratasyonu reaksiyonlarını tersinir olarak katalizleyen önemli bir enzimdir.[1] CA izoenzimlerinin incelenmesi sonucugenelde insan eritrosit hücrelerinde bulunanHCA-I ve HCA-IIizoenzimleri ortayaçıkarılmıştır. HCA-II ve HCA-IV izoenzimlerigöz lensi, kornea ve silyer epitelyumda bolmiktarda bulunmaktadır. Glokomhastalığı tedavisi için yapılan araştırmalar sonucu olarakbu dokularda bulunan HCA-II izoenzimininson derece önemliolduğu anlaşılmıştır.[2]

Sülfonamitler, aközhumorun fazla salgılanmasıyla oluşan yüksek göz içi basıncını düşürmesi nedeniyle glokom tedavisinde etkili bir karbonik anhidraz inhibitörü olarak kullanılırlar.[3] Günümüzde glokom tedavisinde kullanılmakta olan ilaçların bazı yan etkilerinden dolayı yeni ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur.[4]

Bu çalışmada yenisentezlenmiş olan 4–aminobenzensülfonamit esaslı sülfonamit bileşiklerinin karbonik anhidraz (HCA-I ve HCA-II) izoenzimleri üzerine etkileri incelenmiştir.Bu bileşiklerin yapıları spektral analiz (IR, H-NMR, ^{13}C-NMR ve Kütle Spetrometre) kullanılarak doğrulanmıştır.



R:CH_3;CH_3 CH_2;C_6H_5; 4-$CH_3C_6H_4$; 4-OHC_6H_4;2,4,6,-$(CH_3)_3C_6H_2$;
2-OH,3,5-$Cl_2C_6H_2$; 4-$CH_3OC_6H_4$; 4-BrC_6H_4.

Kaynaklar

1) Supuran, C.T.;Scozzafava, A. *Curr. Med. Chem.* **2001,** *1*, 61.
2) Renzi, G.;Scozzafava, A.; Supuran, C. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000,** *10*, 673.
3) Supuran, C. T. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2008,** *7(2)*, 168.
4) Kaya, M.; Başar, E.; Çakır, E.; Tunca, E.; Bülbül, M. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **2012,** *27,* 509.

P231

Farklı Farmakofor Gruplar İçeren Hibrit Bileşiklerin Sentezi Ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi

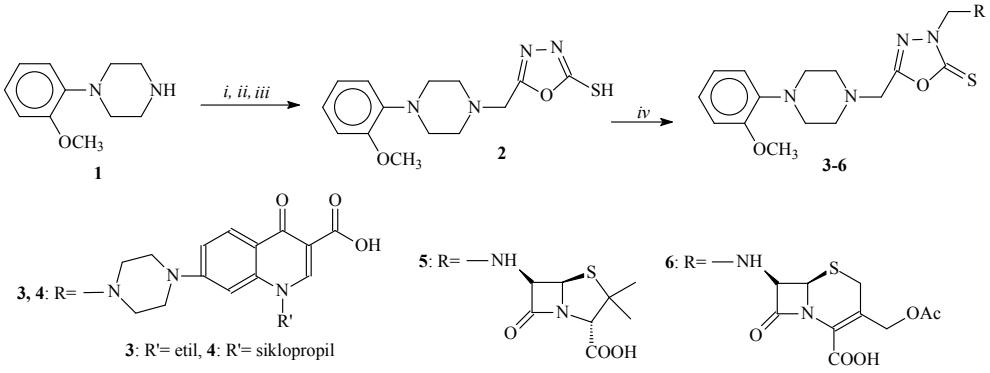
[a]Bayrak, H.,[a]Mermer, A.,[a]Uygun, Y.,[a]Civelek, N., [a]Demirbas, A.,[a]Demirbas, N., [b]Alpay-Karaoglu, S., [b]Ulker, S., [b]Bozdereci, A.

[a]*Karadeniz Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü 61080 Trabzon*

[b] *Recep Tayyip Erdoğan Universitesi, Biyoloji Bölümü, 53100, Rize*

hacerbayrak@hotmail.com

Bugüne kadar mikrobial hastalıkların tedavisi için değişik yapılara ve etki mekanizmalarına sahip çok sayıda antibiyotiğin üretilmiş ve kullanılıyor olmasına rağmen, mikroorganizmaların bu ilaçlara karşı geliştirdiği direnç, birçok enfeksiyonu ölümcül hale getirmiştir. Bu nedenle, mevcutlardan farklı yeni antimikrobial bileşiklerin sentezi, bugün için sentetik organik kimyanın en önemli çalışma alanlarından birini oluşturmaktadır. Bu amaçla geliştirilen yöntemlerden biri, değişik yapıdaki farmakofor grupları tek bir yapıda içeren hibrit moleküllerin sentezi şeklinde uygulanmaktadır[1].Azot-içeren heterosiklik bileşikler organik ve medisinal kimyanın önemli yapı taşları haline gelmiştir. Örneğin piperazinler, penisilinler ve florokinolonlar medicinal kimya açısından önem taşıyan bileşik sınıfını oluşturmaktadır ve bu halkaları taşıyan çok sayıda bileşik halen ilaç olarak kullanılmaktadır[2,3]. Bu çalışmada, piperazin, penisilin, sefalosporin ve florokinolon halkalarını içeren hibrit bileşikler edilmiş, biyolojik aktiviteleri incelenmiştir.



i: $BrCH_2CO_2Et$, *ii*: H_2NNH_2, *iii*: CS_2 ve KOH, *iv*: Norfloxacin, ciprofloxacin, *vii*:6-apa veya 7-aca

Teşekkür : Bu çalışma 113Z181 nolu TUBİTAK projesi tarafından desteklenmektedir.

Kaynaklar

1. Demirci, S., Demirbas, A., Ulker, S., Alpay-Karaoglu, S., Demirbas, N. *Arc. Pharm. Chem. Life Sci.* 2013, *346*, 1.
2. Demirbas, A.,Sahin, D., Demirbas,N. Karaoglu, S. *Eur. J. Med. Chem*. **2009**, *44*, 2896.
3. Yolal-Mentese, M., Bayrak, H., Uygun, Y., Mermer, A., Ulker, S., Alpay Karaoglu, S, Demirbas, N., *Eur. J. Med. Chem.***2013**, *67*, 230.

P232

Resveratrolün Klinik *Candida*Türleri üzerine Antibiyofilm Etkisinin Araştırılması

Kübra Erkan[1], Demet Erdönmez[1], Necdet Sağlam[2]

[1] *Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Bölümü, ANKARA TÜRKİYE*

[2]*Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Nanotıp & Nanoteknoloji Anabilimdalı,ANKARA TÜRKİYE*

kerkan87@gmail.com
kubra.erkan@hacettepe.edu.tr

Resveratrol, doğal fitoaleksin ve antioksidan özelliğinde olan bir madde olup bitkilerde özellikle üzümde, ananasta, yer fıstığında yüksek oranda bulunmaktadır. Bitkisel kökenli antioksidan maddeler serbest radikalleriinhibe ederek hücreleri onların zararlı etkilerinden korumaktadır.Fitoaleksinler birçok bitkide patojen enfeksiyonlara karşı üretilen antimikrobiyal etkili bileşiklerdir. Resveratrolün birçok etkisinin yanı sıra "vasküler tonusu" düzenleyici etkileri olduğu da saptanmıştır[1].Günümüzde tıp alanında bitkisel kaynaklı ilaç geliştirmede birçok madde bu amaçla kullanılır hale gelmiştir.*Candida* türlerinin büyük bir kısmı adı verilen ekzopolisakkarit yapıda ve çeşitli enfeksiyonların nedeni olanbiyofilm oluşturmaktadır.*Candida* fırsatçı patojen mayalar olarak bilinmektedir.Biyofilm tabakasının oluşumunu önlenmesi ile enfeksiyon oluşumunun önlenmesine yol açmaktadır[2].Bu özellik dikkate alınarak, çalışmamızda klinik izolat *Candida sp.'nin* biyofilm oluşumu üzerine antioksidan nitelikteki resveratrol molekülünün etkisini araştırılmıştır.Yapılan çalışmada klinik örneklerden elde edilen *Candida* türleri Sabouraud dextrose broth(SDB) besiyerine Mc Farland 0,5'e göre inokule edilmiş 37 ^{0}C'de 24 saat boyunca inkübe edilmiştir.24 kuyucuklupolisitren plaklarda antibiyofilm çalışmaları sürdürülmüştür.Her bir kuyucuk 100 µl*Candida sp.* kültürü, 800 µl SDB besiyeri ve100 µl resveratrol çözeltisi içerecek şekilde hazırlanmıştır. Plaklar daha sonra 37^{0}C'de48 saat süreyle inkübe edildikten sonra3 defa sterilPBS ile yıkanıp 65^{0}C'de kurutulmuştur. İşlem sonrası kristal viyole yöntemi kullanılarak spektrofotometrede 595nm dalga boyunda O.D. ölçümleri yapılarakantibiyofilm aktivitesibelirlenmiştir.Elde edilen sonuçlara göre,antioksidan resveratrolün klinik izolat *Candida sp.'*de biyofilm tabakasını engellendiği (antibiyofilm aktivitesiolduğu) saptanmıştır. Candida izolatların VITEC analiz sonuçlarına göre ise*C. krusei, C. albicans, C. tropicalis, C. glabrata*olarak tespit edilmiştir. Antioksidan özelliği bilinen resveratrolün, antibiyofilm etkisi göstermesi ile *Candida* türlerinde biyofilm oluşumuna paralel seyreden enfeksiyon bulgularında karşı ilaç katkı maddesi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Antibiofilm aktivitesi, Resveratrol,*Candida türleri.*

Kaynaklar:

1) http://en.wikipedia.org/wiki/Resveratrol
2) **Gün İ,Ekinci F.,Y., Biyofilmler: Yüzeylerdeki Mikrobiyal Yaşam,** GIDA (2009) 34 (3): 165-173

P233

Vacciniummyrtillus L.(Yaban Mersini) Meyve Ekstresinin "QuorumSensing" Haberleşme Sistemine Etkisinin Araştırılması

Demet Erdönmez[1],Kübra Erkan[1],Necdet Sağlam[2]
[1]*Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Bölümü, ANKARA TÜRKİYE*
[2] *Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Nanotıp&NanoteknolojiAnabilimdalı, ANKARA TÜRKİYE*
demet.erdonmez@gmail.com
demet.erdonmez@hacettepe.edu.tr

Bakterilerde haberleşme sistemini oluşturan **"Quorumsensing",** bakterilerin koloni içerisindeki davranışlarını düzenleyen kimyasal bir iletişim süreci olupsinyal moleküllerininherhangi bir yolla devre dışı bırakılması, mikrobiyalpatojenitenin önlenmesi için potansiyel bir strateji olarak değerlendirilebilir. Gram negatif patojen bakterilerin çoğu, hastalık oluşturmak ve biyofilmyapımını kontrol etmek içinbakteriyal "**quorumsensing"** iletişim sistemini kullanır. Buna bağlı olarakgram negatif patojenlerde gözlenen antibiyotik direncinin ortaya çıkması, enfeksiyonların tedavisinde kullanılan mevcut antibiyotiklerin etkinliğini oldukça düşürmekte ve yok etmektedir. Bu yüzden, tıp alanında,tedavide uygulanacakalternatif tedavi çalışmalarına katkı sağlamak amacıyla *Vacciniummyrtillus*(Yaban mersini)ninmetanol kullanılarak elde edilen extrelerin, başlangıçbakteriyel enfeksiyonları önlemede, anti-quorumsensing haberleşme sitemini kapsül oluşumuna ve hareketliliğe etkisi nasıl etkilediği araştırılmıştır. *Vacciniummyrtillus*'un (2mg/ml) meyvelerindenmetanol kullanılarak üretilen ekstrelerin***Chromobacteriumviolaceum* 026** bakteri suşunda,**violacein pigment üretimine N-hexanoylhomoserinlakton (C6-HSL)**sinyal molekülü üzerindeki etkisi ile **biyosürfektan,ekzopolisakkarit üretimini**oldukça yüksek miktarda olduğu, aynı zamanda hareketlilik(motilite) gösteren ***Pseudomonasaeruginosa PAO1***suşu üzerinde debu sistem tarafından düzenlenen virülans özelliklerinin inhibisyonu(7mm zon çapı) gözlendi.Sonuç olarak,***Vacciniummyrtillus*** 'un meyvelerinden elde edilen metanolextrelerinin, "quorumsensing" aktivitesinin baskılanmasında dozun artışına (1,2,3,4 ve 5mg/ml) paralel olarak etkin olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar tıp alanında patojen mikroorganizmaların haberleşme sisteminin ***Vacciniummyrtillus L.*** **(Yaban mersini)** meyvesindenelde edilen moleküllerle baskılanabileceği, antibakteriyel ajanların geliştirilmesinde bakteriyel iletişim sisteminin engellenmesinin özellikle antibiyotiklere karşı direnç gelişiminin önüne geçeceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: ***Vacciniummyrtillus L.*** **(Yaban mersini), anti-quorumsensing, swarming, Chromobacteriumviolaceum 026**

P234

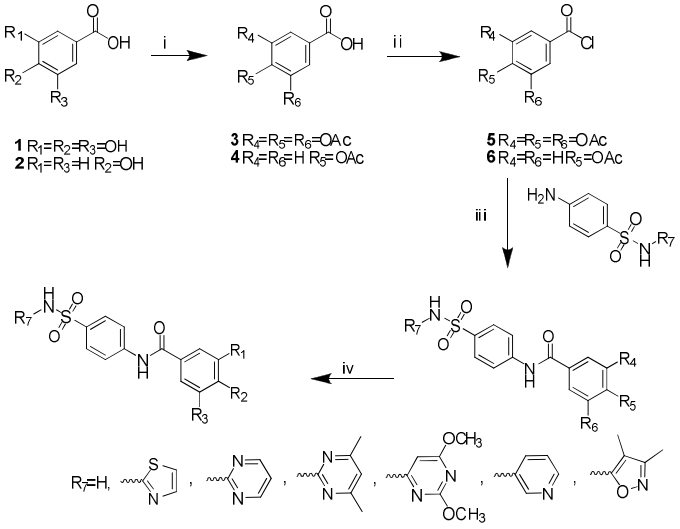
Karbonik Anhidraz İnhibitörü Olarak Bazı Sülfonamit Türevleri

Taner Gökçen[a], Gökhan Bilsel[a], İlhami Gülçin[b], Ramazan Altundaş[b], Turan Öztürk[a,c]
Ahmet Ceyhan Gören[a]

[a]TÜBİTAK Ulusal Metroloji Enstitüsü (UME), 41470-Kocaeli, Türkiye
[b]Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 25240-Erzurum, Türkiye
[c]İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 34469-İstanbul, Türkiye

taner.gokcen@tubitak.gov.tr

Tıp kimyasında "ayrıcalıklı yapılar" grubuna dahil olan sülfonamit -SO_2NH_2- kısmi yapısı, metabolik dayanıklılık dahil avantajlı farmakokinetik özellikler göstermektedir[1]. Bu foksiyonel grubu içeren onlarca ilaç klinik olarak; antibiyotik, dermatolojik tedavi, gut hastalığı, epilepsi, antienflamatuar, antidiyabetik ve karbonik anhidraz inhibitörü olarak kullanılmaktadır.



Bu çalışmadagallik asit (3,4,5-trihidroksibenzoik asit) (**1**) ve *p*-hidroksibenzoik asit (**2**) bileşikleri sülfonamitlerle reaksiyona sokularak 3 veya 4 kademede yeni sülfonamit türevleri sentezlenmiştir.

Karbonik anhidrazlarcanlılarda birçok fizyolojik ve patolojik proseste (glukoneojenez, lipojenez, ürejenez, tümörijen gibi) rol alan metaloenzimlerdir, son dönemlerde önceden ortaya çıkarılmış diüretik ve antiglokoma özelliklerine ilaveten antikanser, anti-obezite, antienflamatuar ve Alzheimer önleme potansiyelleri dolayısıyla yapılan çalışmalar yoğunlaşmıştır[2].Çalışma kapsamında sentezlenen sülfonamit türevlerinin insan kanından, Sepharose-4B-L-Tirozin-Sülfonamit afinitekromatografisi kullanılarak saflaştırılan hCA I ve II izoenzimleri üzerine inhibisyon etkileri incelenmektedir. Her bir bileşik için IC_{50} değerleri hesaplanmaktadır. Lineweaver-Burk grafiklerinden K_i değerleri hesaplanarak her bir sülfonamit türevi için inhibisyon tipi belirlenecektir.

Kaynaklar:

1) Evans, B. E.;Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkerl, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfield, J. *J. Med. Chem.***1998**, 31, 2235-2246.

2) Supuran, C.T. *Nature ReviewsDrugDiscovery***2008**; 7, 168-181.

P235

Phenolic Profile by LC-MS of *Onopordum polycephalum* BOISS. and *Onopordum carduchorum* BORNM. ET BEAUVERD

Abdulselam Ertaş,[a] Mehmet Boğa,[b] Mustafa A. Yılmaz,[c] Yeter Yeşil,[d] Hamdi Temel,[c,e]

[a]*Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Dicle University, 21280 Diyarbakır, Turkey*
[b]*Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Dicle University, 21280 Diyarbakır*
[c]*Research and Application of Science and Technology Center (DUBTAM), Dicle University, 21280 Diyarbakır*
[e]*Department of Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, Istanbul 34116*
[g]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Dicle University, 21280 Diyarbakır*
abdulselamertas@hotmail.com

The Asteraceae (Compositae) family is represented by 143 genera and approximately 1484 species in Turkey. *Onopordum* L. is a genus of about 60 species of thistles belonging to the family Asteraceae, native to Europe (mainly the Mediterranean region), northern Africa, The Canary Islands, the Caucasus and South-West and Central Asia.[1] In Turkey, the genus comprises 19 species, including 2 subspecies, a total 20 taxa. Also comprise 5 endemic species and have 26,31% range of endemic species.[2] *Onopordum* species are using as folk medicine, as food and as animal food in Turkey. For folk medicine; the aerial part of *Onopordum* species are using to treatment of hemoroid and cancer.[3] In a literature survey, it can be seen that there is not any report on the chemical properties of *Onopordum polycephalum* and *O. Carduchorum.* Therefore the aim of the current study is to determine the phenolic and flavonoid content of *O. polycephalum* and *O. carduchorum* methanol extracts by UHPLC-ESI-MS/MS for quantitative and qualitative purposes.

In five flavonoids, Quercetin, rutin and naringenin were detected and quantified. Besides that five phenolic acids (protocatechuic acid, rosmarinic acid, p-coumaric acid, caffeic acid and chlorogenic acid) were determined in these two *Onopordum* species. In the methanolic extract of two *Onopordum* species, chlorogenic acid was found to be the most abundant flavonoid compound in studied the phenolic compounds (3.760 and 2.970 mg/g for *O. polycephalum* and *O. carduchorum*, repectively). Additionally, rosmarinic and cafeic acids were found to be the most abundant phenolic acids in *O. polycephalum*.

Kaynaklar:

1) Danin, A. *Onopordum* L. İçinde Davis, P.H. (Ed.) (1975). *Flora of Turkey and The East Aegen Islands*, Vol **5**. Edinburgh Univ. Press, Edinburgh, 1975.
2) Davis, P.H.; Mill, R.R.; Tan, K. (Eds.). *Flora of Turkey and The East Aegen Islands*, Vol **5**. Edinburgh Univ. Press, Edinburgh, p.164 (Suplement I), 1988.
3) Fujita, T.; Sezik, E.; Tabata, M.; Yeşilada, E.; Honda, G.; Takeda, Y.; Tanaka, T.; Takaishi,Y. Traditional Medicine in Turkey VII. Folk Medicine in Middle and West Black Sea Regions, Economic Botany, **1995**, *49 (4)*, 406-422.

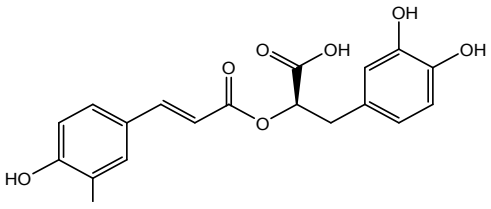
P236

Phytochemical Investigation of *Lycopsis orientalis* with Biological Activity

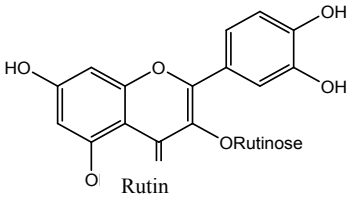
Abdulselam Ertaş,[a] Mehmet Boğa,[b] Mustafa A. Yılmaz,[c] Hamdi Temel,[c,d] and Gülaçtı Topçu[e]

[a]*Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Dicle University, 21280 Diyarbakır, Turkey*
[b]*Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Dicle University, 21280 Diyarbakır, Turkey*
[c]*Research and Application of Science and Technology Center (DUBTAM), Dicle University, 21280 Diyarbakır, Turkey*
[d]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Dicle University, 21280 Diyarbakır,*
[e]*Department of Pharmacognosy and Phytochemistry, Faculty of Pharmacy, Bezmialem Vakif University, Istanbul 34093, Turkey*
abdulselamertas@hotmail.com

Lycopsis L., is represented by one species (*Lycopsis orientalis* L.) in Turkey and two species in the world distributing only in Balkan peninsula[1] which belongs to the Boraginaceae family . *L. orientalis* is called as Frez, Kara dinding and Mıjık in the Eastern Anatolia. It can be consumed either raw or cooked and used for its diuretic effects and food source.[2] A literature survey showed that no any report about chemical properties and biological activities of *L. orientalis*. Therefore, the aim of the present study is to investigate its phytochemical composition with potential biological activities. The petroleum ether, acetone, methanol and water extracts were prepared from the whole plant material successively. In the next step, antioxidant, anticholinesterase, and antimicrobial activities of the extracts were investigated, and the petroleum extract was shown highest anticholinesterase activity while the methanol extract exhibited highest antioxidant activity tested by the four complementary antioxidant assays. The petroleum ether extract of *L. orientalis* was analysed by GC/MS which exhibited a rich fatty acid composition and the oleic acid (C 18:1 omega-9) (29.1%) was identified as the major component. Because high antioxidant activity of the methanol extract, phenolic and flavonoid contents of the methanol extract were investigated by using UHPLC-ESI MS/MS quantitative and qualitatively; rosmarinic acid and rutin were found to be the most abundant compounds among the screened eleven phenolics.



Rosmarinic acid



Rutin

The results of the present study indicate that *L. orientalis* can be used as food and a food protective agent due to its high phenolic acids content and strong antioxidant properties.

Kaynaklar:

1) Körüklü, S.T. *Lycopsis* L., in *Türkiye Bitkileri Listesi/Damarlı Bitkiler*, Ed. by Güner, A.; Aslan, S.; Ekim, T.; Vural, M.; Babac, M.T. Istanbul, Turkey, pp. 230, 2012.
2) Yesil, Y.; Akalin, E. *J. Fac. Pharm. Istanbul* **2011**, *41*, 90-103.

P300

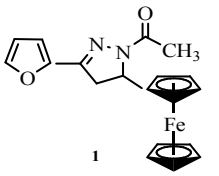
Akciğer Kanseri Tedavisinde Yeni Bir Umut Işığı; Ferrosen Grubu İçeren *N*-Asetil-2-Pirazolinler

Rakibe Beklem Bostancıoğlu[a], Ayse Tansu Koparal[a], Seda Demirel Topel[b], Günseli Turgut Cin[b*]

[a]*Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü 26470-Eskişehir.*
[b]*Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü 07058-Antalya.*

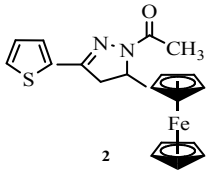
gturgut@akdeniz.edu.tr

Kanser sağlık sistemi üzerinde önemli sosyal ve ekonomik etkiler ortaya çıkaran ciddi bir klinik problemdir. Moleküler teşhis tekniklerinin gelişmesine rağmen bu hastalık hala dünyada milyonlarca insanı etkilemektedir. Akciğer kanserleri dünyada kanserden ölüm nedenlerinin en önemlisi olarak gösterilmektedir. Günümüzde mevcut tedavi yöntemleri başarılı bulunmamaktadır. Bu nedenle yeni tedavi ajanlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda buradan yola çıkarak yeni sentezlenmiş[1] bazı ferrosen içeren *N*-asetil-2-pirazolin bileşiklerinin (1-4) biyolojik etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla bileşiklerin sitotoksik (MTT testi ile), apoptotik (F-aktin boyama ile), antitümoral (koloni formasyon deneyi ile) ve anti-metastatik/anti-anjiyojenik etkileri (tüp oluşum deneyi ile) insan akciğer kanseri hücreleri (A549) ile göbek kordonu endotel hücrelerinde (HUVEC) ilk defa ortaya konulmuştur. Test edilen bütün bileşiklerin (1-4) doza bağlı olarak tümör hücrelerinde sitotoksik, apoptotik ve antitümoral etkisinin olduğu görülmüştür. 2 ve 3 nolu bileşiklerin sitotoksik olmayan dozlarının tüp oluşumunu engellemesi ilgi çekicidir. Ayrıca yaptığımız çalışmalar neticesinde, özellikle 2 nolu bileşiğin anjiyojenik hastalıklar ve metastatik özellikli kanserlerin tedavisinde hem metastazı önleyici, hem de antikanser ajan olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.



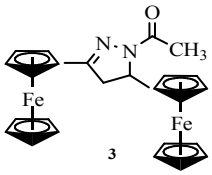
1

N-asetil-3-(2-furil)-5-ferrosenil-2-pirazolin



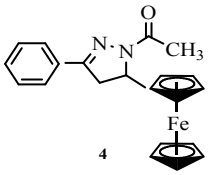
2

N-asetil-3-(2-tiyenil)-5-ferrosenil-2-pirazolin



3

N-asetil-3,5 diferrosenil-2-pirazolin



4

N-asetil-3-fenil-5-ferrosenil-2-pirazolin

Kaynaklar

1) Turgut Cin G.; Demirel S.; Çakıcı A., *J. Organomet. Chem*. 2011, *696*, 613.

P301

Yeni Metal Fosfin Komplekslerinin A549 ve K562 Kanser Hücre Hatlarında Antioksidan Enzim İnhibitörü Rolü

Burcu Saygıdeğer Demir[a], Tuğba Keleş[b], Osman Serindağ[c,d],Mustafa Yılmaz[e]

[a]*Department of Chemistry,Science and Letter Faculty,University of Osmaniye Korkut Ata, Osmaniye, Turkey,*
[b] *University of Bayburt, Department of Chemistry and Chemical Technology, Bayburt, Turkey,*
[c] *Department of Chemical Engineering, University of Abdullah Gül, Kayseri, Turkey,*
[d]*Department of Chemistry, Science and Letter Faculty, University of Çukurova, Adana, Turkey,* [e]*Department of Pediatri, Faculty of Medicine, University of Çukurova, Adana, Turkey.*

burcudemir@osmaniye.edu.tr

Bazı kanser araştırmalarında, serbest radikaller oluşturan tümör nekroz faktörlerine ve antikanser ilaçlarına karşı antioksidan enzimlerin direnç gösterici rol oynadığı ortaya konulmuştur. Bu enzimlerin inhibisyonu kanser ilaç araştırmalarının bir parçasını oluşturmaktadır. [1-2]

Günümüzde anti kanser özellik gösteren birçok koordinasyon bileşiği sentezlenmekte ve tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin bir kısmını fosfin metal kompleksleri oluşturmaktadır.[3] Bu çalışmada {$[(PdCl_2(CH_2OH)_2PCH_2)_2NCH_3]$ (C1), $[RuCl_2(((CH_2OH)_2PCH_2)_2NCH_3))_2]$ (C2), $[PtCl_2(Ph_2PCH_2)_2NCH_3)(timin)_2]$ (C3)} komplekslerinin K562 ve A549 hücre hatlarındaki sitotoksik etkileri MTT testi ile araştırılmış ve her iki hücrede tiyoredoksin redüktaz (TrxR), glutatyon peroksidaz (GPx) ve Katalaz (Cat) enzimlerinin aktivitesine etkileri incelenmiştir. Sonuç olarak, üç kompleks de A549 ve K562 hücre hatlarında uygulanan komplekse, uygulandığı hücre ve süreye göre doza bağımlı sitotoksik etki göstermiş, 0,05-8,00 mM aralığında değişen IC50 değerleri tespit edilmiştir. Ayrıca her üç kompleks de iki farklı hücrede TrxR, GPx ve Cat enzimlerini farklı oranlarda inhibe etmiştir. İki hücrede de, uygulanan kompleksin türüne göre farklı sitotoksisite sonuçları elde edilmesi, ayrıca üç enzimde farklı inhibisyon yüzdeleri görülmesi, kompleksin hücreye etkisinin kompleksin moleküler yapısına bağlı olduğunu göstermektedir. Çalışmada sentezlenen komplekslerin sitotoksik etkileri ve hücrenin antioksidan enzimlerini hedef almaları nedeniyle apoptotik yola etki ettiği ortaya konmuş, dolayısıyla çalışma, bu yeni metal fosfin komplekslerinin antitümör ajan olarak kullanılabilirliği konusunda ilk basamağı oluşturmuştur.

Kaynaklar:

1) Zhong, W.; Yan, T.; Lim R and Oberley, L.W. Free Radic. Biol. Med. **1999**, 27, 1334-1345.
2) Deep, D.; Gao, X.; Jiang, H.; Janic, B.; Arbab, A. S.; Rojanasakul, Y.; Dulchavsky, S. A. and Gautam, S. C. Biochem. Pharma. 79, **2010**, 350-360.
3) Santini, C.; Pellei, M.; Papini, G.; Merresi,B.; Galassi, R.; Ricci, S.; Tisato, F.; Porchia, M.; Rigobello, M. P.; Gandin,V. and Marzano, C. J.Inorg. Biochem.105, **2011**,232-240.

P302

Lipopleks Termodinamiği: DNA-Mg^{2+}-Nötral Lipid Etkileşme Enerjetiğinin Diferansiyel Termal Analiz, Diferansiyel Taramalı Kalorimetre ve İzotermal Titrasyon Kalorimetresi İle Belirlenmesi

Nuraniye Eruygur[1], Fatma Funda Demirsoy Kaya[2] ve Erhan Süleymanoglu[3]
[1]*Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Hipodrom, 06330-Ankara,*
[2]*Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Tandoğan, Ankara ,* [3]*Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Hipodrom, 06330-Ankara*
nuraniye58@gmail.com

Sunulan çalışma Mg^{2+} varlığında nötral dipalmitoil fosfatidilkolin (DPPC) ile DNA (plazmid DNA, calf thymus DNA ve bakteriyofaj T7 DNA) bağlanma afinitesinin termodinamik değerlendirilmesi üzerine odaklanmaktadır. Bağlanma serbest enerjisi lipopleks oluşumunun incelenmesiyle saptanmıştır. Esas yaklaşım DNA moleküllerine ve lipid fazlarına özgü fluoroforların EtBr floresanslarının ölçümüne dayanmaktadır. Oluşan lipoplekslerin floresans spektroskopik olarak hesaplanan K_d sabitleri ayrıca İzotermal Titrasyon Kalorimetrik (ITC) ölçümleri ile de teyit edilmiştir. Bu şekilde oluşturulan çok katmanlı (500-800 nm) ve tek katmanlı (100 nm) nanoboyuttaki lipoplekslerin termodinamik biyodinamikleri Diferansiyel Termal Analiz (DTA) ve Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) ile takip edilmiştir. Mg^{2+} varlığında polinükleotid helikslerin ve sarmalların termodinamik sabitliliği daha yüksek değerlere (°C) doğru arttığı gözlenmiştir. Bu şekilde hesaplanan bağlanma enerjileri daha büyük polinükleotidler (calf thymus DNA ve bakteriyofaj T7 DNA) için daha düşük değerdedir. Lipopleks oluşumunu takiben kazanılan entropi ortama salınan karşı iyon başına 1 birimindedir. Bu tür termodinamik yaklaşımlara dayanarak DNA-Mg^{2+}-DPPC oluşum modeli geliştirilmiş ve terapötik gen aktarım sistemi olarak potansiyelleri değerlendirilmiştir.

Teşekkür: Bu çalışma TÜBİTAK tarafından desteklenmektedir (Proje No: 111S495 COST).

P303

HUVEC Kanser Hattı Üzerine LikenTotal Ekstresinin Antikanser Etkisinin Belirlenmesi

[a]ÖzelÇapik, [b]Hamit Emre Kızıl, [c]MustafaAnar, [a]GülerayAğar, [d]SerapSunar
[a]*Atatürk üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Erzurum*
[d]*Bayburt Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Bayburt*
[c]*Atatürk üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Erzurum*
[d]*Erzincan Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Bölümü, Erzincan*

serap-binnetoglu@hotmail.com

Çağımızın en önemli hastalıklarının başında gelen kanser günden güne ve hızla yayılmaktadır. Bundan dolayı araştırıcılar tıbbi ve kimyasal tedavinin yanında yeni alternatif yollar araştırmaktadır. Bunun için bitkisel tedaviler ve kürler denenmektedir. Bundan dolayı bu çalışmada *Usnealongissima*Ach. likeninden elde edilen total özütün antikanserojen aktivitesi araştırılmıştır.

*Usnealongissima*Ach. likeni sırasıyla 4 farklı çözücüden geçirilerek elde edilen özütler bir kapta toplanmıştır. Daha sonra çözücüler uçurularak bir pelte elde edilmiştir. Elde edilen bu özüt 4 farklı doz halinde Huvec kanser hattına Real Time Cellular Analiz cihazı yardımıyla bakılarak antikanser aktivitesinin olup olmadığı araştırılmıştır.

*Usnealongissima*Ach. likeninden elde edilen total özütün doza ve zamana bağlı olarak kanser hattı hücrelerini öldürdüğü belirlenmiştir. Elde edilen verilen *Usnealongissima*Ach. Likenin antikarserojen aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir.

Bu liken türü içermiş olduğu maddeler sayesinde kanser hücrelerini öldürmektedir. Bundan dolayı bu liken gıdalara katılarak veya etken maddeleri izole edilerek ilaç veya tentür halinde kullanılabilinir. Daha ileri çalışmalar yapmak suretiyle bu durum aydınlatılmalıdır.

P304

Liken Total Ekstresinin Antikanser Etkisinin Araştırılması

[a]SelçukÇeker, [b]GülerayAğar, [c]MustafaAnar, [d]Hamit Emre Kızıl, [c]SerapSunar
[e]*Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Ağrı*
[b]*Atatürk üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Erzurum*
[c]*Atatürk üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Erzurum*
[d]*Bayburt Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Bayburt*
[e]*Erzincan Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Bölümü, Erzincan*

serap-binnetoglu@hotmail.com

Asırlardır halk sağlığında kullanılan ve önemli bir yer tutan likenler kendilerine has sekonder metabolitler üretmektedirler. Ürettikleri bu maddeler bilim dünyasının da ilgisini çekmekte ve her geçen gün likenlerle ilgili yeni çalışmalar yapılmaktadır. Likenler çok değişik kullanım alanlarına sahip olmakla beraber en fazla koruyucu hekimlikte ve hastalık tedavisinde kullanılmıştır. Bundan dolayı bu çalışmada, halk sağlığında yaygın kullanılan *Lobaria pulmonaria* L. (Hoffm.) liken türünün antikanser özelliği araştırılmıştır.

Huvec kanser hattı hücreleri üzerine *Lobaria pulmonaria* L. (Hoffm.) liken türünden elde edilen total ekstre uygulanmıştır. 4 farklı doz halinde kullanılan liken total ekstresi gerçek zamanlı hücre analizi (RTCA) metoduyla çalışılmıştır.

RTCA cihazı yardımıyla laboratuvar ortamında büyütülen ve cihazla sayılan kanser hücreleri üzerine uygulanan *Lobaria pulmonaria* L. (Hoffm.) total ekstresinin doza ve zamana bağlı olarak etki gösterdiği ve yüksek dozun maruziyet zamanı arttıkça antikanser etkisinin de arttığı tespit edilmiştir.

RTCA sonuçları göstermiştir ki*Lobaria pulmonaria* L. (Hoffm.) total ekstresiantikanserojen aktiviteye sahiptir. Ancak ekstre kullanılmasından dolayı daha ileri çalışmlar yapılmak suretiyle etken madde izolasyonu veya üretimi yapılarak ilaç veya alternatif tedavi olarak değerlendirilebilinir. Buna ilaveten in vivo ve mekanizma çalışmalarıyla bu çalışmalar daha ileri götürülmek suretiyle ülke ekonomisine ciddi kaynaklar elde edilebilinir.

P305

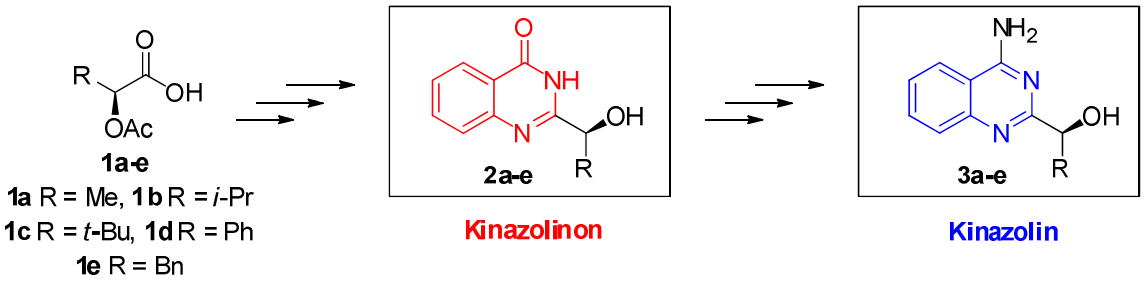
Optikçe Saf Kinazolin ve KinazolinonAlkollerinSentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi

Murat Çakıcı [a], Mustafa Çatır [b], ŞemistanKarabuğa[c], Hamdullah Kılıç[a], Sabri Ulukanlı[d], Medine Güllüce [e], Mehmet Karadayı[e]

a) Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Erzurum, 25240, Türkiye b) Erzincan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Erzincan, 24100, Türkiyec) Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Kahramanmaraş, 46100, Türkiye d) Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Osmaniye, 80100, Türkiye e) Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Erzurum, 25240, Türkiye

mcakici@atauni.edu.tr

Azot ihtiva eden heterohalkalı bileşikler birçok doğal ürünün yapısında bulunmasının yanı sıra modern medisinal kimyada oldukça ilgi çeken yapılar arasındadır[1]. Kinazolinon ve ilgili kinazolin türevleri ise bu yönüyle heterohalkalı bileşiklerin önemli bir sınıfını teşkil etmektedir.Kinazolin(on)larınantibakteriyel, antitüberküler, antifungal, antihiperglisemik, antiflamatuar, bronkodilatör, kolinesteraz inhibitörü, protein kinaz inhibitörü ve antitümörgibi geniş bir yelpazede biyolojik aktivite göstermesi onlara farmakolojik olarak büyük bir önem kazandırmaktadır[2].Ayrıca, 4-pozisyonunda amino grubu ihtiva eden kuinazolin ve türevleri ise faydalı, antikanser, antimikrobiyal, antihipertansif ve bunun gibi birçok biyolojik özellik gösteren bileşikler arasında yer alır[3].



Bu çalışmadasübstitüe(*S*)-2-asetoksikarboksilik asitlerden (**1a-e**) yola çıkarak optikçe saf kinazolinon alkoller (**2a-e**) ve ilgili(*S*)-4-aminokinazolin alkollerin (**3a-e**) sentezi gerçekleştirildi. Daha sonra sentezi gerçekleştirilen optikçe saf kinazolinon alkoller (**2a-e**) ve 4-amino kinazolinalkollerin(**3a-e)**mutajen ve antimutajen aktiviteleri incelendi. Yapılan testler sonucunda herhangi bir mutajen etki gözlenmezken (*S*)-4-aminokuinazolin alkoller **2a-c'**ninorta derecede, (*S*)-kinazolinon alkoller **2a-e**'nin ise yüksek orandaantimutajen etkiye sahip olduğu belirlendi. Elde edilen en iyi inhibisyon oranı fenilsübstitüekinazolinon alkol **2d** için %84,5 (*E. coli*WP2*uvrA* – 1µM/plak) olarakölçüldü.

Kaynaklar

1)Yang, X. B.;Liu, H. X.; Fu, H.;Qiao, R. Z.;Jiang, Y. Y.;Zhao, Y. F. *Synlett*, **2010**, 101-106.

2)Connolly, D. J.;Cusack, D.;O'Sullivan, T. P.;Guiry, P. J. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10153-10202.

3) Cakici, M.;Catir, M,; Karabuga, S,; Kilic, H,; Ulukanli, S,; Gulluce, M,; Orhan, F. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 2027-2031.

P306

Meme Kanseri Tedavisinde İlaç Potansiyeline Sahip Yeni Diazepin Türevi Bileşikler

Mehmet Gümüş[a], İrfan Koca[a], Aykut Özgür[b], Yusuf Tutar[c], Ali Dişli[d]

[a]*Bozok Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya ABD. Yozgat, Türkiye.*

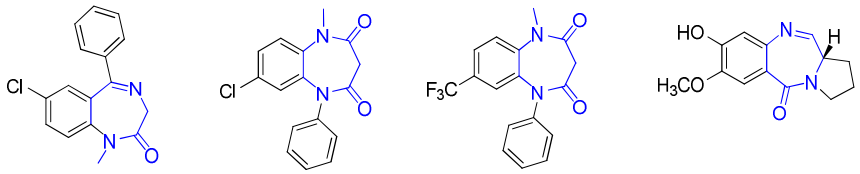
[c]*Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Müh. ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomühendislik Böl. Tokat, Türkiye.*

[b]*Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya ABD. Sivas, Türkiye.*

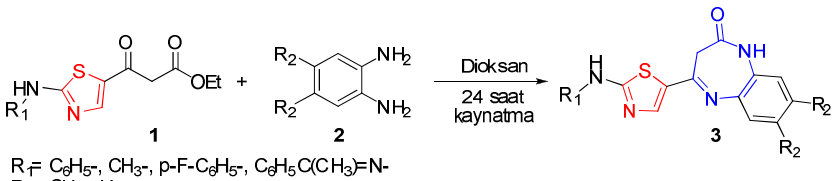
[d]*Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya ABD. Ankara, Türkiye.*

mehmet.gumus@bozok.edu.tr

1,4-Diazepin halkası bir çok farmasötik ilaçta etkinliği kanıtlanan, tıbbi kimyada farklı amaçlarla kullanılan ayrıcalıklı yapılardan birisidir.[1-4]



Bu çalışmada tiyazol grubu içeren diazepin türevi bileşiklerin anti-kanser etkinlikleri MCF-7 (insan meme kanseri) hücre hatları üzerinde ‘‘Hücre Çoğalma Kiti’’ kullanarak XTT testi ile belirlenecektir.



XTT bir tetrazolium tuzu olmakla beraber metabolik olarak aktif olan hücrelerde mitokondride bulunan dehidrogenaz enzimiyle parçalanarak suda çözünebilen formazana dönüşmektedir. İnkübasyon süresi sonunda oluşan turuncu renk yoğunluğuna bağlı olarak, mikroplak okuyucuda 450 nm dalga boyunda ve 630 nm referans aralığında okunarak hücre canlılığı belirlenecektir.

Kaynaklar:

1) Li, G.; Wang, X.; Tian, C.; Zhang, T.; Zhang, Z.; Liu, J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5193-5196.
2) Liu, Z.; Chen, W.; Giulianotti, M. A.; Houghten, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4112-4113.
3) Szewczyk, J. R.; Laudeman, C. P.; Sammond, D. M.; Villeneuve, M.; Minick, D. J.; Grizzle, M. K.; Daniels, A. J.; Andrews, J. L.; Ignar, D. M. *Bioorgan. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1822-1833.
4) Maleki A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2055-2059.

P307

Yeni 8-Nitrotiyazolo[3,2-*c*]pirimidin Türevleri: Mikrodalga Desteğiyle Etkili Şekilde Sentezi ve Antikanser Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

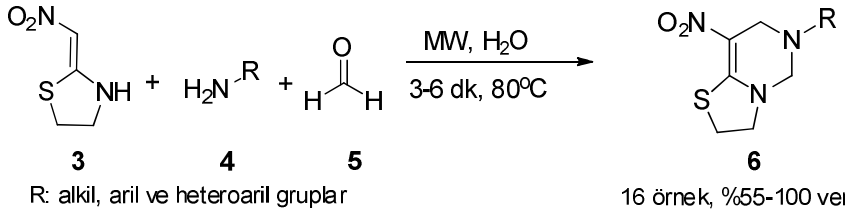
Muhammet Yıldırım[a], Derya Çelikel[a], Recep Bayram[b]

[a]*Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Gölköy, Bolu*

[b]*Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Gölköy, Bolu*

muhammetyildirim@ibu.edu.tr

Günümüzde organik reaksiyonların birçoğunda kullanılan mikrodalga ısıtması, geleneksel ısıtmaya göre, kısa reaksiyon süreleri, düşük miktarda reaktif kullanılması, ısı enerjisinin direk reaktifler tarafından soğurulması ve yüksek verim elde edilmesi gibi avantajlara sahiptir.[1-4] Bu nedenlerden dolayı çalışmamızda mikrodalga ısıtması kullanılarak bir pürin antagonisti olan tiyazolopirimidin türevlerinin sentezi amaçlanmıştır. Reaktivitesi yüksek olan β-nitroenaminlerin, formaldehit ve çeşitli aminlerle çok bileşenli reaksiyonundan yeni nitrotiyazolo[3,2-*c*]pirimidinler yüksek verimlerde ve kısa sürede elde edilmiştir (şekil 1). Yeni tiyazolo[3,2-*c*]pirimidin türevleri, mikrodalga desteğiyle ve çok bileşenli bir reaksiyon olan Mannich halkalaşması yoluyla oluştuğu anlaşılmıştır. Elde edilen ürünlerin yapıları IR, NMR (^{1}H,^{13}C), HRMS ve X-ışını tek kristal analizleri kullanılarak tam karakterize edilmiştir.



Şekil 1: Yeni tiyazolo[3,2-c]pirimidin türevlerinin MW koşullarında sentez yöntemi

Elde ettiğimiz tiyazolopirimidin türevlerinin birçoğunun, antikanser, antiinflamatuar, antimikrobiyal, antitüberküloz, antidiüretik, analjezik, antidepresan, anti-HIV gibi çeşitli aktiviteleri bilinmektedir.[5-6] Bu amaçla, MCF-7 insan meme kanseri hücre serileri üzerinde yapılan antikanser çalışmalarımızda, 7 ürünün 1000 µM derişimde hücrelerin % 50 'sinden fazlasını öldürdüğü ve 3 ürünün ise referans kanser ilacı (5-FU) ile çok yakın ve yüksek öldürücü etkiye sahip olduğu anlaşılmıştır. Antikanser çalışmalarına, laboratuvarlarımızda daha düşük derişimler kullanılarak devam edilmektedir.

Kaynaklar:

1) Strauss C.R., Microwaves in Organic Synthesis [Ed.: A.Loupy), Wiley-VCH,Weinheim, 35-60, **2002**.
2) Strauss C.R., Trainor, R.W. *Aust.J.Chem.*, **1995**, 48,1665.
3) Netherton M.R., Fu, G.C. *Organic Lett.*, **2001**, 3, 4295.
4) Zhang A., Neumeyer, J.L. *Organic Lett.*, **2003**, 5, 201.
5) Yıldırım, M., Çelikel, D., Dürüst, Y., Knight, D.W., Kariuki, B.M.,*Tetrahedron*, **2014**(baskıda).
6) Danel, K., Pedersen, E.B., Nielsen, C. *J.Med.Chem.*, **1998**, 41, 191.
7) Fatima S., Sharma, A., Saxena, R., Tripathi, R., Shukla, S.K., Pandey, S.K., Tripathi, R., Tripathi, R.P. Eur. *J.Med.Chem.*, **2012**, 55, 195.

P308

LDH Ve WST-1 Metotları İle *Lobariapulmanaria* Ve *Usnealongissima* Liken Türlerinin Sitotoksik Ve Antisitotoksik Etkilerinin Belirlenmesi

GülerayAğar,[a]Mustafa Anar,[b]Lokman Alpsoy,[c] Hamit Emre Kızıl,[d]
[a]*Atatürk üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Erzurum*
[b]*Atatürk üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Erzurum*
[c]*Fatih üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, İstanbul*
[d]*Bayburt Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Bayburt*

mustafaanar@atauni.edu.tr

Amaç: Koruyucu halk hekimliğinde kullanılan önemli bitkilerden olan likenler tam olarak hala değerlendirilememiştir. Likenler içerdikleri sekonder metabolitler sayesinde daha da önem arz etmektedir. Bundan dolayı bu çalışmada, likenler arasında çok önemli yeri olan *Lobariapulmonaria* ve *Usnealongissima* liken türlerinin total özütlerinin sitotoksik ve antisitotoksik etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: WaterSolubleTetrazoliumSalts(WST-1) ve Laktatdehidrogenaz (LDH) metotleri ile Huvec kanser hattında *Lobariapulmanaria*ve*Usnealongissima*liken türlerinin total özütlerinin sitotoksik ve antisitotoksik etkilerinin belirlenmesi çalışması yapılmıştır.

Bulgular:LDH ve WST-1 sonuçları göstermiştir ki iki liken türünün de total özütlerinin sitotoksik etkisi belirlenememiştir. Fakat sonuçlara antisitotoksik olarak bakıldığında her iki liken türünün de total özütlerinin kuvvetli antisitotoksik etkiye sahip oldukları ve bu etkininde yapılarında bulunan maddelerden kaynaklandığı belirlenmiştir.

Sonuç: Kuvvetliantisitotoksik etkiye sahip oldukları belirlenen bu likenlerin içerdikleri maddeler saflaştırılmak suretiyle değerlendirilebilinir. Ayrıca, daha farklı genotoksik, antigenotoksik veya antikanser çalışmalarda etken maddeler kullanılabilinir. İleri araştırmalar yapılarak ilaç elde etme veya geliştirmede öncü bilgiler elde edilebilmektedir.

P309

Vulpicidapinastri(Scop.) J.-E.Mattsson&M.J.Lailikeninin total özütünün antikanser etkisinin HUVEC Kanser hattında Real Time Cellular Anlysis Metoduyla araştırılması

Mustafa Anar,[a]GülerayAğar,[b] Hamit Emre Kızıl,[c]
[a]*Atatürk üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Erzurum*
[b]*Atatürk üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Erzurum*
[c]*Bayburt Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Bayburt*

mustafaanar@atauni.edu.tr

Amaç: Her geçen gün ülkemizde ve dünyada hızla yayılan kanser hastalığı ölümleri ve birçok acıyı da beraberinde getirmektedir. Araştırmacılar tıbbi tedavinin yanı sıra alternatif tedavi yolları aramakta veya geliştirmektedirler. Bitkisel tedavi yollarıyla koruyucu hekimlik yolu bunların başında gelmektedir. Bununla beraber yeni ilaçlar sentezlemek yerine var olanları bulup geliştirmek veya bitkilerden istifade etmek mali ve zaman olarak daha avantajlıdır. Bundan dolayı bu çalışmada her geçen gün daha fazla tanınıp değerlendirilen ve çok özel sekondermetabolit içeren *Vulpicidapinastri* (Scop.) J.-E.Mattsson&M.J.Lailiken türünün total ekstresinin Huvec kanser hattı üzerine antikanser etkisinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:*Vulpicidapinastri* (Scop.) J.-E.Mattsson&M.J.Lailikeni 4 farklı organik çözücüden geçirilip daha sonra hepsi bir kapta toplanmıştır. Elde edilen ekstrelerin çözücüleri uçurularak peltemsi total ekstre elde edilmiştir. Laboratuvar ortamında büyütülen Huvec kanser hücreleri üzerine 4 farklı dozda uygulanarak Real Time Cellular Analiz (RTCA) cihazıyla takip edilerek kanserli hücre sayımı yapılmıştır.

Bulgular:RTCA cihazıyla yapılan analiz sonucunda liken total ekstresinin kanserli hücreler üzerinde etkili olduğu ve hücreleri öldürdüğü gözlenmiştir. Zamana ve doza bağlı olarak total ekstrenin etki derecesinin arttığı ve anti-kanserojen özelliğe sahip olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Kendilerine has çok özel sekonder metabolit içeren likenler daha ileri ve hassas çalışmalar sayesinde etken maddeleri elde edilerek ilaca dönüştürülme potansiyeline sahiptirler. *İn vitro* olarak yapılan çalışmalar*in vivo*olarak desteklenmek suretiyle de kesin kanıtlar elde edilerek ilaç yapımında kullanılabilinirler. Ayrıca likenler, gıdalara katkı maddesi olarak da değerlendirilmesi yapılarak koruyucu hekimlik adında da istifade edilme özelliğine sahip olabilirler.

P310

İndol Karboksilik Asit Türevi Sentezi ve DNA Kesim Çalışmaları

Bircan Çeken, Murat Kızıl

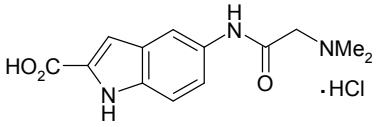
DicleÜniversitesi, Fen Fakültesi, KimyaBölümü, Diyarbakır

bircan@dicle.edu.tr

Son zamanlarda, tanıma, bağlanma, modifiye etme, kesme ve çapraz bağlanma yoluyla DNA ile etkileşen küçük moleküllere ilgi artmış ve bu moleküller kimya, biyoloji ve tıp alanlarında ilgi çekici projelerin araştırma konusu olmuştur.

CC-1065 gibi toksikantitümör antibiyotiklerin DNA küçük oluğuna bağlandığı bilinmektedir. Bu antibiyotikle yapısal olarak çok benzeyen Duocarmycin gibi bazı antibiyotiklerin toksik etkisinin daha az olması bizi Duocarmycin analoğunu sentezlenmeye yöneltmiştir.

Bu çalışmada (+)-Duocarmycin A ve SA antibiyotiklerinin yapısında bulunan indol-2-karboksilik asit molekülünün, C-5 karbonunda tersiyer aminofonksiyonel gruba sahip, suda çözünebilen 5-[2-(Dimetilamino)asetilamino]-1*H*-indol-2-karboksilik asit hidroklorür (1) sentezlendi[1]. Sentezlenen ligandın DNA kesim etkisi bakır varlığında ve yokluğunda, Agaroz Jel Elektroforezi tekniği ile pBluescript M13+ plazmid DNA (3.2kb) ve CalfThymus DNA (8-15 kb) kullanılarak belirlendi[2].



1

Sentezlenen ligandınkonsantrasyona ve zamana bağlı olarak DNA kesimine sebep olduğu tespit edildi. Sentezlenen molekülün DNA kesim mekanizmasını araştırmak için reaksiyonhistidin, tiyoüre, TEMPO ve DMSO gibi radikal söndürücüler varlığında tekrarlandı ve bu radikal söndürücülerin DNA kesimini inhibe ettiği gözlemlendi. Bu sonuç kesimde reaktif oksijen türlerinin etkili olduğunu göstermektedir.

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu tarafından 109T788 proje numarası ile desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı TÜBİTAK'a teşekkürler.

Kaynaklar

1.Tietze FL., Major F. *Eur. J. Org. Chem.,* **2006**, 2314-2321.

2.Yuan, CX., Wei, YB., Yang, P., *Chin. J. Chem*., **2006**, 1006-1012.

P311

Biyoaktif Kinolinlerin Sentezinde Yeni Metodlar ve Kinolin Türevlerinin Antikanser Aktiviteleri/Etki Mekanizmaları

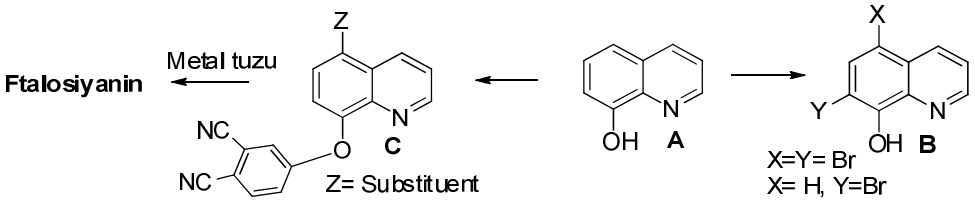
Merve Çınar[a], Salih Ökten[b], Bahadır Keskin[a], Tuğba Kulköprülü[c], Dilek Eyigün[a], Osman Çakmak[a], Şaban Tekin[d]

[a]Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 34210, İstanbul
[b]Kırıkkale Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, İlköğretim Bölümü, 71450, Kırıkkale
[c]Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji ve [d]Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümleri, 60240, Tokat
mervecnar17@gmail.com

Kinolin bromürler nükleofilik yer değiştirme, metal halojen değişimi ve kenetlenme reaksiyonları vasıtasıyla birçok türevlere dönüştürülebilmekte; bu şekilde farmakolojik özellikler sergileyen moleküller elde edilmektedir.[1,2]

Bu çalışmada,ftalosiyaninlerinin öncü bileşikleri olan ftalonitril türevleri (**C**)sentezlendi ve bazı ftalosiyanyapıları elde edildi. Tek bir makro molekülde 4veya 8 kinolin birimi ihtiva eden ftalosiyanin yapılarda daha yüksek biyolojik aktivite beklenmektedir.

8- hidroksikinolinin (**A**) mono ve dibromlanmıştürevleri (**B**) yüksek biyolojik aktivite gösterdi (HeLa-insan serviks kanseri, C6-Rat glial tümör, HT29-İnsan adenokarsinoma kanser hatlarında, SRB- Surhorhodamine B ve BrdU Cell Proliferation ELİSA testleri). Bu bileşiklerin antikanserbir ilaç olan 5-fluorourasilden daha yüksekantiproliferatif aktivitesi olmasına rağmen, ftalonitril türevleri daha düşük etki gösterdi. Monobrom ve dibromohidroksikinolin (**B**) türevlerinin tümör hücreleri üzerine etkilerinin mekanizmasını aydınlatmak için Sitotoksite Testi ve DNA Bantlaşmaçalışmaları yapıldı.İncelemeler sonucunda, bu bileşiklerin DNA degredasyonlarınıntümor hücrelerinde apoptozisi uyararak gerçekleştirdiği kanaatına varıldı.



Teşekkür: Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TUBITAK, Proje no: 112T394) tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar:

1) Ökten, S.,Çakmak, O., Erenler, R., Şahin, OY., Tekin, Ş., TurkJChem., 37:6, 896-908, (2013).
2) Şahin, A.,Çakmak, O., Demirtaş, İ., Ökten, S., Tutar, A. Tetrahedron, (64), 10068-10074, (2008).

P312

6-Bisikloaril Sübstitüeli 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on'ların Apoptotik Özelliklerinin İncelenmesi

Derya Mete[a], İsmail Akçok[a], Ali Çağır[a]

[a] *İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü,35430 Urla, İzmir, Türkiye*

deryabostanbas@iyte.edu.tr

Genetik olarak kontrol edilen apoptosis ya da programlı hücre ölümü, doku gelişimi, homeostaz ve hastalıkta önemli rol oynayan olaydır[1]. Büyüme faktörlerinin azalması, hipoksi, oksidatif stres, DNA hasarı, mitokondrilerin irreversibl hasarı, iskemi/reperfüzyon hasarı gibi apoptotik uyarılar sonucunda hücrede apoptotik sinyal kaskadı başlar. Apoptosis, 2 ayrı evrimsel olarak korunmuş biyokimyasal yolakla meydana gelir: ölüm reseptörleri aracılığıyla gerçekleşen ekstrinsik yolak ve Bcl-2 ailesi proteinleri aracılığı ile gerçekleşen intrinsik yolak[2].

Stiril lakton grubundan olan 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on yapısına sahip olan *R*-goniothalaminin zayıf antibakteriyel ve güçlü antifungal aktivitesinin yanısıra çeşitli kanser hücre hatlarına karşı belirgin bir sitotoksik aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır[3-5]. Ayrıca *R*- goniothalaminin insan kanser hücrelerinde apoptozu tetiklediği de belirlenmiştir[6,7].

Bu çalışmada grubumuz tarafından sentezleri tamamlanan ve sitotoksik aktivite çalışmaları yapılmış olan goniothalamin ile aynı farmakofora sahip olan naftil sübstitüeli 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevlerinin MCF7, PC3, HCT116 p53+/+ ve p53-/- hücre hatlarındaki apoptotik etkileri FITC işaretlenmiş Annexin V-PI boyaları yardımıyla Akış Sitometrisinde doz ve zamana bağlı olarak incelenmiştir.

Teşekkür: Bu çalışma TÜBİTAK tarafından desteklenmektedir. (Proje No: 110T782)

Kaynaklar:

(1) Braithwaite, A. W.; Royds, J. A.; Jackson, P. *Carcinogenesis* **2005**, *26*, 1161.
(2) Adams, J. M.; Cory, S. *Science* **1998**, *281*, 1322.
(3) Mosaddik, M. A.; Haque, M. E. *Phytotherapy Research* **2003**, *17*, 1155.
(4) Ali, A. M.; McKeen, M. M.; Hamid, M.; Aun, Q. B.; Zauyah, Y.; Azimahtol, H. L. P.; Kawazu, K. *Planta Med* **1997**, *63*, 81.
(5) Pihie, A. H. L.; Stanslas, J.; Bin Din, L. *Anticancer Research* **1998**, *18*, 1739.
(6) Inayat-Hussain, S. H.; Osman, A. B.; Din, L. B.; Ali, A. M.; Snowden, R. T.; MacFarlane, M.; Cain, K. *Febs Letters* **1999**, *456*, 379.
(7) de Fatima, A.; Kohn, L. K.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14*, 622.

P313

Biyo-uyumlu Dendrimer Sentezi ve Kanserli Hücreler Üzerindeki Uygulaması

Serdar Burmaoglu[a,b], Vincent Rotello[a]

[a] *University of Massachusetts Amherst, Chemistry Department*
[b] *Erzincan Universitesi, Tercan Meslek Yüksekokulu*

serdarburmaoglu@gmail.com

Nanoparçacık temelli kanser tedavileri, daha yüksek oranda tümörlü bölgeye ulaşımını, daha etkili olarak hücrelerin bu bileşikleri almasını ve küçük molekül tedavisi ile karşılaştırıldığında daha büyük moleküllerin çok daha yüksek oranda tanınmasını sağlar.[1,2]

Son yıllarda altın nanoparçacıkların ilaç teslimi (drug delivery) için kullanımı artmıştır. Bu parçacıkların birçok özelliğinden dolayı ilaç teslimi uygulamaları için öncelikli olarak tercih edilirler:

1) 1–150nm arasındaki farklı büyüklüklerde altın nanoparçacıklar sentezlenebilmektedir.

2) Çok daha geniş bir yüzey alanına sahiptirler ve bu yüzden daha yüksek oranda ilaç ihtiva eden ligandlar bağlanabilmektedir. Örneğin 2 nm boyutundaki altın nanoparçacık üzerinde yaklaşık olarak 100 ligand bağlanabilir.[3]

3) Toksik değillerdir ve biyo uyumlulardır.

Kanser tedavisi uygulamalarında son yıllarda dendrimerler sıklıkla kullanılmaktadır. Bunlar çoklu yapısal avantajlardan dolayı araştırmacıların ilgisini çekmekte ve hücre uygulamalarında daha küçük boyutta fakat daha yüksek dozda ilaç ya da ilaç adayı bileşiklerin hücrelere gönderilmesinde önemli katkılar sağlamaktadırlar.

Sunduğumuz bu çalışmada biyo-uyumlu G_0, G_1 ve G_2 lizin temelli dendrimerlerin sentezleri ve bunların hücre uygulamaları ile alakalı olarak yapılan çalışmalar hakkında bilgi verilmiştir.

Kaynaklar:

1. a) Brannon-Peppas, L.; Blanchette, J. O., *Adv. Drug Deliver. Rev.* **2004,** 56,1649-1659. b) Petros, R. A.; DeSimone, J. M., *Nat. Rev. Drug Discov.,* **2010,** 9, 615-627. c) Seigneuric, R.; Markey, L.; Nuyten, D. S. A.; Dubernet, C.; Evelo, C. T. A.; Finot, E.; Garrido, C., *Curr. Mol. Med.* **2010,** 10, 640-652.

2. Zhang, L.; Gu, F. X.; Chan, J. M.; Wang, A. Z.; Langer, R. S.; Farokhzad, O. C., *Clin. Pharmacol. Ther.* **2008,** 83, 761-769.

3. Templeton, A. C.; Wuelfing, M. P.; Murray, R. W., *Accounts Chem. Res.* **2000**, *33*, 27-36.

P314

Zeytin Yaprağı Ekstraktı Enkapsüle Edilmiş Kalsiyum-Aljinat-Kitosan Mikroparçacıklarının Akciğer Kanseri Hücrelerindeki Etkinliğinin Araştırılması

Yıldız Bal, Burcu Özdamar, Gülşah Şanlı Mohamed

İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Biyoteknoloji, 35430, Urla, İzmir
yildizbal@iyte.edu.tr

Mikroenkapsulasyon; katı, sıvı ve gaz materyallerin mikro boyutlu kapsullere hapsedilmesi ve içeriklerin özel koşullar altında kontrollü olarak salınması olarak tanımlanmaktadır. Enkapsülasyon teknolojisinin temel amacı enkapsüle materyali zorlu çevre koşullarından korumaktır.[1]Bu bağlamda kalsiyum aljinat mikrokapsülleri biyolojik moleküllerin aktivitelerini muhafaza edebilme özelliklerinden dolayıbüyük avantaj sağlamaktadır ve aljinat, mikrokapsül üretiminde yaygın olarak kullanılannegatif yüklü bir polianyondur.Kitosan ise, polianyonlarla polielektrolit kompleksler oluşturan bir polikatyondur.[2]Günümüze kadar olan çalışmalar bölgesel beslenme alışkanlıklarının bazı kanser tiplerine karşı etkili olduğunu göstermektedir.Akdeniz diyetinin esas dayanağı olan zeytin ve ürünlerinin içeriğindeki polifenoller bu koruyucu etkilerin temel nedenlerindendir.[3]İnsan sağlığına olumlu yöndeki bu etkilerinden dolayıpolifenoller nutrasötik ve ilaç endüstrilerinde büyük ilgi çekmektedir. Polifenollerin etkinliği içeriğinin biyoaktivitesinin korunmasına bağlıdır.Serbest şekilde kullanımlarına sınırlama getiren bu durum, enkapsüle formlarının kullanılmasıyla ortadan kaldırılmaktadır.[1]Çalışmamızda zeytin yaprağı ekstraktı (OLE) enkapsüle edilmiş kalsiyum-aljinat-kitosan (OLE-Ca-Alg-CS) mikroparçacıkları two-stage yöntemine göre sentezlenmiştir. Araştırma kapsamında sentezlenen mikroparçacıkların akciğer kanseri, A549 hücrelerindeki etkinliğinin incelenmesi amaçlanmaktadır. A549 hücreleri % 5 fetal bovin serum (FBS) ve % 1 gentamisin sülfat içeren RPMI besiyerinde büyütüldükten sonra A549 hücreleri, OLE-Ca-Alg-CS mikroparçacıkları ve kontrol grupları ile 37ºC'deki %5 CO2 içeren inkübatörde inkübe edilmişve MTT (3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5- difeniltetrazolyum bromür) testi ile sitotoksisite analizi yapılmıştır. İlaç grupları ile muamele edilen hücreler ışık mikroskobu altında görüntülenerek sonuçlar karşılaştırılmıştır. Elde edilen tüm veriler incelenerek OLE yüklü Ca-Alg-CS mikroparçacıklarının A549 hücreleri üzerindeki etkinliği değerlendirilmiştir.

Kaynaklar:

1) Encapculation of polyphenols – a review, Zhongxiang Fang et all, Trends in Food Science&Technology, 21, **2010**, 510-523.
2) Calcium Alginate Beads Coated with Chitosan: Effect of the Structure of Encapsulated Materials on Their Release, M.L. Huguet & E. Dellacherie, Process Chemistry,**1996**,745-751.
3) Phytochemicals in olive-leaf extracts and their antiproliferative activity against cancer and endothelial cells, Vlassios Goulas et all, Mol.Nutr.Food Res.,53,**2009**,600-608.

P315

Kitosan NanoparçacıklarınaİmmobilizeEdilmiş Zeytin Yaprağı EkstraktınınAkciğer Kanseri Hücrelerindeki Etkinliğinin Araştırılması

Burcu Özdamar, Yıldız Bal, Gülşah Şanlı Mohamed
İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Kimya Bölümü, 35430, Urla, İzmir
burcuozdamar@iyte.edu.tr

Polimerik nano-boyutlu taşıyıcılar tümör hedefleme yeteneği gösterirler ve anti-tümör terapötik etkinliklere yol açarlar[1]. Bu yüzden, polimerik nanoparçacıklarınkanser tedavilerinde ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılmaları üzerine yapılan çalışmalar günden güne artmaktadır.Kitosan (CS), biyolojik uyumluluk ve parçalanabilirlik ve katyonik özellikleri nedeniylebu sistemlerde en yaygın olarak kullanılan polimerdir. CS nanopartiküller (CS-NPs), özellikle kanser tedavisi ile ilgili, belirli bölgelere hedeflenmiş dağılım için olası bir kolloidal ilaç taşıyıcı olarak düşünülmektedir. CS-NPs hazırlamak için yaygın olarak kullanılan yöntemlerden birisiiyonotropik jelleşme tekniğidir. Bu teknik, elektrostatik etkileşim ile geri çarpraz bağlama yöntemine dayanmaktadır[2].Son yıllarda yapılan çalışmalar kanser ve diyet arasında önemli bir ilişki olduğunu vurgulamaktadır ve Akdeniz diyetinde, zeytinyağı ve yaprakları polifenollerin ana kaynağıdır. Yapılan çalışmalar, polifenollerinkötü huylu tümörlerin gelişimini engellediğini ve biyouyumlulukları ile kansere karşı koruyucu aktivitesinin olduğunugöstermektedir.Epidemiyolojik araştırmalar ise, beslenme alışkanlıklarının akciğer kanseri etiyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini kanıtlamıştır[3]. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, kitosan nanoparçacıklarına immobilize edilen zeytin yaprağı polifenollerinin, akciğer kanseri hücre hattı üzerindeki antitümör etkisinin araştırılması amaçlanmaktadır. Çalışmamızda zeytin yaprağı ekstraktı elde edilmiştir ve ekstrakt yüklü kitosan (OLE-CS-NPs) nanoparçacıkları ise iyonotropik jelleşme yöntemine göre sentezlenmiştir. Araştırma kapsamında sentezlenen OLE-CS-NPs akciğer kanseri, A549 hücrelerindeki etkinliğinin incelenmesi için, hücreler % 5 fetal bovin serum (FBS) ve % 1 gentamisin sülfat içeren RPMI besiyerinde büyütülmüştür. A549 hücreleri OLE-CS-NPs ve kontrol grupları ile 37ºC'deki %5 CO2 içeren inkübatörde inkübe edilmiş ve MTT (3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) testi ile sitotoksisite analizi yapılmıştır. İlaç grupları ile muamele edilen hücreler ışık mikroskobu altında görüntülenerek sonuçlar karşılaştırılmıştır. Elde edilen tüm verilerek incelenerek OLE-CS-NPs A549 hücreleri üzerindeki etkinliği değerlendirilmiştir.

Kaynaklar:

1) Antitumor efficacy of cisplatin-loaded glycol chitosan nanoparticles in tumor-bearing mice, Jong-Ho Kim et. al., *Journal of Controlled Release*, **2008**, 127, 41–49.
2) In vitro antitumor activity of methotrexate via pH-sensitive chitosan nanoparticles, D.R. Nogueira et al., *Biomaterials*, **2013**, 34, 2758-2772.
3) Components of olive oil and chemoprevention of colorectalcancer,HashimYZ et al., *Nutrition Reviews*, **2005,** 63, 374-386.

P316

Aromatik Propansulfonilhidrazon Türevlerinin Sentezi ve Meme Kanseri Hücre Kültürleri Üzerine Antikanserojen Özelliklerinin İncelenmesi

Ümmühan Özdemir Özmen[a], Ahmet Fazıl Altun[a],ZuhalKaragöz[b]
[a] Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Bölümü Ankara
[b]Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi,Kimya BölümüElazığ
ummuhan@gazi.edu.tr

Kanser çok hızlı yayılan ve tedavisi oldukça zor bir hastalıktır ve farklı tedavi stratejileri kullanılarak bu sorun çözülmeye çalışılmaktadır. Bu nedenle çok farklı kemoterapik ajanlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. Değişik tipteki çoğu kanser türleri için kesin çözüm olabilecek bir tedavi yöntemi geliştirilemediği için, bu yöndeki çalışmalar artarak devam etmektedir. Meme kanseri kadınlarda en yaygın olan kanser türlerinden biridir[1].Aromatik sülfonilhidrazonlar, pek çok biyolojik aktifliğe sahip organik bileşikler olup antitümör ilaçlar olarak kullanılmaktadırlar.Çalışmamızın amacı, sentezlediğimizAromatikpropansulfonilhidrazon türevlerininantikanserojen etkilerinin belirlenmesidir. Önceki çalışmalarımızdabenzer bileşiklerin antibakteriyel çalışmaları yapılmıştır[2].Bu çalışmada; 2-hidroksiasetofenonpropansülfonilhidrazon **(afpsh),** 5Cl-2-hidroksiasetofenonpropansülfonilhidrazon**(5Cl-afpsh**) ve 3,5di-ters-butil-2-hidroksisalisilaldehitpropansülfonilhidrazon **(3,5tb-salpsh)** bileşikleri ilk kez sentezlenmiş ve yapıları spektroskopik metotlarla (^{1}H ^{13}C-NMR, IR) aydınlatılmıştır. Ayrıca bileşiklerin MCF-7 göğüs kanserine karşı antitümör özellikleri *in vivo* ortamda incelenerek bu kanser türünde yaygın olarak kullanılan referans ilaçlara karşı (tamoksifen ve dosetaksel) etkinlikleri incelenmiştir.

Tablo. MCF-7 göğüs kanser hücrelerine test ajanlarının uygulanmasından 24 saat sonra hücre canlılık oranlarında meydana gelen % değişiklikler (One-Way ANOVA, Post hocTukey HSD testi)

	1µM	**10 µM**	**50 µM**	**100 µM**
Kontrol	99,2±0,605	98,88±0,973	97,14±0,271	95,92±1,478
Tamoksifen	85,9±2,529[a]	67,64±12,318 [c]	54,46±2,654 [c]	10,95±7,034[c]
Dosetaksel	75,03±6,77	55,10 ±3,584 [c]	21,10 ±1,540 [c]	8,68±11,714[c]
afpsh	81,06±7,195	61,43±8,069[c]	53,21±3,095[c]	45,64±4,304[c]
5-cl afpsh	105,03±6,77	106,55±3,144	99,50±3,006	78,68±9,141[b]
3,5tb-salpsh	95,9±2,529	87,64±12,318	81,12±10,811	71,95±7,034[b]

a: p< 0.05; b : p< 0.01; c : p< 0.001

Elde edilen verilere göre sentezlenen bileşiklerdenözellikle**afpsh** bileşiğininistatiksel olarak anlamlı antitümör aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

1.Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. N Engl J Med. **2012** Jan 12;366(2):109.
2.Özdemir Özmen Ü., Olgun G, SpectrochimicaActaPart A,**2008,**70,641.

P317

Palladyum(II)-*N*-heterosiklikKarben Komplekslerinin Sentezi Karakterizasyonu ve Antiproliferatif Aktivitelerinin İncelenmesi

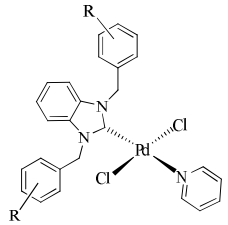
Sedat Yaşar[a,b],Murat Arslan[a], Kübra Seçen[a], Zeynep Dede[a], Şaban Tekin[a]

[a]*Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 60150, Tokat*
[b]*İnönüÜniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 44150, Malatya*

syasar44@gmail.com

Metalofarmasötikler hastalıkların teşhis ve tedavisinde oldukça önemli bir yere sahip olmakla beraber bu metalofarmasötiklerin keşfi ve gelişimi medikal inorganik kimya alanında gerçekleşmektedir.[1]Sitotoksik özellikleri ve çeşitli yan etkileri nedeniyle platin temeli ilaçların kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle daha üstün özellikli alternatif metal komplekslerinin sentezlenmesi konusunda yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Son yıllarda palladyum metali platine alternatif olmaya başlamıştır. *N*-heterosiklikkarbenler (NHC); nötral, metale iki elektron sunabilen, sert ve yumuşak metaller ile güçlü bağ yapabilen, sentezi, fonksiyonelleştirilmesi ve metale bağlanması kolay, güçlü ve kararlı bağ yapabilen ligantlardır.[2] Güçlü σ-donör özellikleri ile NHC ler metal merkezine çok güçlü bağlanıp metal üzerindeki diğer ligantların (Cl veya fosfin temelli ligantlar) metal merkezinden kolay ayrılmasını sağlayarak ayrılan ligandın yerine su moleküllerinin bağlanmasıyla biyolojik olarak aktif katyonik yapıların oluşturulmasında önemli rol oynamakta ve sonuçta bu aktif katyonik komplekslerin biomoleküllere bağlanması kolaylaşmaktadır. Ayrıca NHC ligantları metal komplekslerininlipofilik özelliğini dengeleyerek veya kontrol ederek hücrenin biyolojik gelişimini sürdürmesinde oldukça etkilidir.[3] NHC lerin bu balans özelliği metal komplekslerinin rast gele bütün hücrelere bağlanması yerine kanserli hücrelere bağlanmayı veya daha seçici olmalarını sağlamaktadır.

Sentezi ve karakterizasyonları gerçekleştirilen Pd-NHC komplekslerinin yapıları aşağıda gösterilmiştir. BrdU hücre proliferasyon ve LDH test sonuçlarına göre; bu kompleksler pozitif kontrol ilaç olan 5-fluorourasil (5-FU) ile karşılaştırıldığında, HeLave C6 kanser hücre hatları üzerinde dikkate değer şekilde yüksek antiproliferatif etki göstermiştir. İleriki dönemlerde bu komplekslerinsitotoksik etkileri araştırılacaktır.



Teşekkür: Bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu ve TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir. (Proje No: 2011/44, TÜBİTAK proje No: 113Z285).

Kaynaklar:

[1](a) Mascini M.,Bagni G., Pietro M. L. D., Ravera M., Baracco S., Osella D. BioMetals 19, 409-418, (2006) (b) Kostova I. Recent Pat. Anti- CancerDrugDiscoVery 1, 1-22, (2006)
[2] Herrmann W. A.,Goossen L. J., Spiegler M., 1998, Organometallics, 17, 2162–2168.
[3] Baker M.V., Bernard J.P, Berner-Price S.J., Brayshaw S.K, Hickey J. L, Skelton B. W, White A.H, 2005, journal of organomet. Chem. 690, 5625-5635

P318

İlaç-öncü Bileşiklerin Aktivasyonunda Bakteriyel Nitroredüktazlar

Gülden Yetiş, Ayhan Çelik

Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı

gasci@gyte.edu.tr

Nitroredüktazlar (NTR) oksidoredüktaz sınıfı enzimler olup prostetik grup olarak FMN veya FAD, indirgeyici güç olarak NAD(P)H kullanarak nitro gruplu bileşiklerin indirgenme reaksiyonunu katalizler[1]. Oksijen hassasiyeti olmayan, NAD(P)H bağımlı bakteriyel nitroredüktazların birçok uygulama alanı mevcuttur. NTR, toprak kirliliklerinin biyolojik olarak giderilmesinde, bir başka deyişle nitroaromatiklerin biyodegredasyonunda rol oynarlar[2]. Ayrıca, ticari önem taşıyan materyallerin sentezi için ara ürünleri oluşturmada[3] ve özellikle çeşitli kanser terapi ilaçlarının aktivasyonunda görev almaktadır [4-8]. Bu yüzden bilimsel araştırmalarda NAD(P)H bağımlı bakteriyel nitroredüktazlar özel öneme sahiptir.

Bu çalışmada kararlı bir nitroredüktaz elde etme amacıyla termofilik kaynaklı bir bakteri olan *Geobacillus k.*'dan yeni bir nitroredüktaz (Gk-Ntr) klonlanmış olup *E.coli* BL21 suşunda enzim ekspresyonu sağlanmıştır. >% 90 saflıkta enzim yüksek miktarda saflaştırılmıştır (~100 mg NTR/8 g hücre pelleti). Saf Gk-Ntr'nin biyokimyasal karakterizasyonuna yönelik çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar; MALDI-TOF ile Gk-Ntr'nin molekül kütlesi tespiti, enzimin flavin içeriği tayini, kofaktör tercihinin belirlenmesi, enzimin çalıştığı optimum pH ve sıcaklık aralığının ve enzimin termal kararlılığının belirlenmesi, nitroredüktaz aktivitesinin ve kanser terapilerinde kullanılan çeşitli substratlara karşı kinetiğinin incelenmesini kapsamaktadır.

Elde edilen sonuçlara göre Gk-Ntr'ın oldukça kararlı bir enzim olduğu ve nitroredüktaz kombinasyonlu kanser terapilerinde en fazla kullanılan *E.coli* NfsB nitroredüktazından yaklaşık 40 kat daha aktif olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar ışığında Gk-Ntr'nin kanser terapilerinde kullanılabilme potansiyelinin yüksek olduğuna inanmaktayız.

Kaynaklar:

1 Kobori T. *et al. Biol. Chem.* **276**, 2816–2823 (2001).
2 Spain J.C. *Annu. Rev. Microbiol.* **49**, 523–555 (1995).
3 Nadeau L.J., He Z. & Spain J.C. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology* **24**, 301-305 (2000).
4 Knox R.J., Friedlos F. & Boland M.P. *Cancer Metast. Rev.* **12**, 195–212 (1993).
5 Knox, R. J. & Connors, T. A. *Clin. Immunother.* **3**, 136–153 (1995).
6 Knox, R. J. & Connors, T. A. *Pathol. Oncol. Res.* **3**, 309–324 (1997).
7 Green N.K., K. D. J., Mautner V., Harris P.A., Searle P.F. *Methods Mol. Med.* **90**, 459–477 (2004).
8 Searle P.F, C. M. J., Hu L. et al. *Clin. Experimen. Pharmacol. Physiol.* **31**, 811–816 (2004).

P319

Resveratrol ve Sirtinolün p53 (+/+) ve p53 (-/-) Kolon Kanser Hücreleri Üzerindeki Apoptotik Etkilerinin İncelenmesi

Güneş Özen[a], Halil Ateş[b], Semra Koçtürk[c]
DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı[a], DEÜ Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı[b], DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı[c]– İnciraltı-İzmir
gozen.88@hotmail.com

Kolon kanseri, özellikle Batı ülkelerinde ikinci mortaliteye sahip kanser türüdür[1]. Bu açıdan kolon kanserinin tedavisi ile ilgili çalışmalar büyük önem taşımaktadır. Kanser sağaltımında özellikle doğal ürünlerin kullanımı, kemoteröpatik ilaçların toksisitesinin azaltılması son on yıldır oldukça yoğun çalışılan bir alandır. Resveratrol (3,5,4-trihidroksistilben), 70'ten fazla bitki türü tarafından sentezlenen doğal bir polifenoldür. Günümüzde Resveratrolün anti-kanserojen etki gösterdiği ve çeşitli kanser hücreleri üzerinde anti-proliferatif ve apoptozu indükleyici etkilerinin olduğu bilinmektedir[2]. Resveratrol ile yapılan son çalışmalar incelendiğinde; Resveratrolün Sirtuinler olarak adlandırılan histon deasetilaz enzimlerinden SIRT1'i aktive ettiği gösterilmiştir. Özellikle kanser vakalarının %50 sinden fazlasında p53 mutasyonu olduğu için kanser hücresinin tedavi ajanlarına veya flavanoidlere yanıtı çok farklı olabilmektedir[3]. Resveratrolün etkisi ile Sirtuin-1 aracılı olarak p53'ün deasetile olduğu ve kanser hücrelerinin proliferasyonunu arttırdığı belirtilmesine karşın, bu etki kolon kanser hücreleri için henüz bilinmemektedir[4].

Bu çalışmada, Resveratrol ve bir SIRT-1 inhbitörü olan Sirtinolün kullanılması ile p53 (+/+) ve p53 (-/-) kolon kanseri hücrelerinde Resveratrol, Sirtuin ve p53 arasındaki ilişkinin ve apoptotik etkinin araştırılması hedeflenmiştir.

Bu nedenle çalışmamızda amacımız, p53 (+/+) ve p53 (-/-) kolon kanseri hücrelerinde Resveratrol ve SIRT1'in apoptotik etkisinin araştırılmasıdır. Bu amaç doğrultusunda p53 (+/+) ve p53 (-/-) HCT-116 kolon kanseri hücrelerinde Resveratrol ve bir SIRT1 inhibitörü olan Sirtinolün IC50 değerleri WST-1 analizi ile saptandı. Her iki ajan için etkin IC50 değeri 48 saat inkübasyon ile 60 µM olarak bulundu. Resveratrol ve Sirtinolün hücre canlılığını etkin olarak azalttığı ($p<0.01$) ve hücre ölümünün apoptotik olduğu akış sitometrik analiz ve PARP'ın western blotlama analizleri ile saptandı.

Anahtar Kelimeler: Resveratrol, Sirtuin, Apoptoz, Kolon kanseri

Kaynaklar

1) Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012 Jan-Feb;62(1):10-29.
2) Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. Nat Rev Drug Discov 2006;5:493–506.
3) She QB, Bode AM, Ma WY, Chen NY, Dong Z. Resveratrol-induced activation of p53 and apoptosis is mediated by extracellular signal regulated protein kinases and p38 kinase. Cancer Res. 2001 Feb 15;61(4):1604-10.
4) Chung S, Yao H, Caito S, Hwang JW, Arunachalam G, Rahman I. Regulation of SIRT1 in cellular functions: Role of polyphenols. Arch Biochem Biophys. 2010 Sep 1;501(1):79-90.

P320

Kızılcık Bitkisi Ekstresi İçeren Sert Kapsüllerin Antioksidan ve Antitümör Etkilerinin İncelenmesi

Nefise Özlen Şahin[a], Ebru Derici Eker[a], Haşim Ökmen[a], Marcellina Cebo[a,b], Miroslaw Krosniak[b]

qMersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Yenişehir kampusü, Mersin 33169,Türkiye. bJagellonian Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Bromotoloji Bölümü, Krakow, Polonya.
nefisesahin@gmail.com

Kanser, mortalite düzeyi yüksek hastalıklardandır. Farmakolojik tedaviye destek olarak kullanılan nutrasötikler, son yıllarda önem kazanmıştır. Bu bağlamda, ülkemizin büyük bir kısmında yetişmekte olan Cornus mass L. (kızılcık) bitkisinin nutrasötik olarak kullanılması hususunda çalışmalar artmıştır. Literatürde bitkinin meyvesinin antioksidan özelliklerine ilişkin birkaç çalışma mevcut ise de, meyvelerinin çekirdeklerinden elde edilen ekstreyle terapötik açıdan etkili bir nutrasötik formülasyonunun hazırlanması ile biyolojik aktivite ve farmasötik teknoloji açısından değerlendirilmesini kapsayan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Normalde "tarımsal atık" olarak nitelendirilen çekirdeklerin terapötik etkinliğinin araştırılması ve nutrasötik formülasyonunun hazırlanmasıyla sağlık ve ülke ekonomisine katkıda bulunulması açısından bu çalışmada, kızılcık bitkisinin meyve çekirdeklerinden elde edilen ekstrelerin sert kapsülleri hazırlanmış, farmasötik teknolojik karakterizasyonu yapılmış ve en uygun formülasyon belirlenmiştir. Daha sonra, bu formülasyonun antioksidan ve antitümör etkileri incelenmiştir. Antioksidan etki çalışmasında, EC_{50} değeri hesaplanmıştır (1.63 mg/ml). Total fenolik içerik ise, Folin- Ciocalteau yöntemiyle tespit edilmiştir (4.524 g/kg). Sert kapsül halinde formüle edilen çekirdek ekstrelerine ait EC_{50} değeri, meyvelerine ait değerden yüksek bulunmuştur. Ancak, total fenolik içerik yaklaşık olarak aynıdır. Çalışmanın antitümör etkinin incelendiği kısmında, K562 lösemi hücreleri kullanılmıştır. MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5 diphenyl tetrazolium bromide) kullanılarak yapılan çalışmada hücre ölümünün metotreksatla (MTX) birlikte kullanıldığında, sadece MTX kullanılmasından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, kızılcık çekirdeklerinden elde edilen ekstrelerle hazırlanan sert kapsüller, lösemi tedavisinde alternatif tıp açısından destek tedavi sağlayıcı bir formülasyon olarak ümit vaad etmektedir. Çalışma, normalde "atık" olarak değerlendirilen meyve çekirdeklerinin tıbbi ürün haline dönüştürülerek ülke ekonomisi açısından da önemli bir kazanım sağlayabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar:

1)Baytop T., Turkiyede Bitkilerle Tedavi, I.U.ECZACILIK FAK. YAY, İstanbul, **1984.**
2) Pirlak L.; Guleryuz M. Bolat I . *J. AMER. POMOL. SOC* . **2003**, 57, 14.
3) Tural, S.; Koca, İ. Scientia Horticulturae. **2008**, 116, 362.
4) Mikaili, P.; Koohirostamkolaei, M. et al. *J Pharm Biomed Sci.* **2013,** 35, 1732.

P321

Biyoteknolojik İlaçlar ve Monoklonal Antikorlar

Ecem Fatma Karaman, Melike Üner
İstanbul Üniversitesi, Beyazıt-İstanbul
ecemfatmakaraman@gmail.com

Biyoteknolojik ürünler, bir canlı hücresine ait genin, diğer bir canlı hücresine naklini mümkün kılan "rekombinant DNA teknolojisi" sayesinde üretiliyor. Bu teknoloji, vücudun kendi ürettiği doğal protein ve hormonların laboratuvar ortamında hücre kültürleri tarafından üretilmesini sağlıyor. Bu şekilde üretilen insan vücuduna uyumlu moleküller, biyoteknolojik ürünler olarak adlandırılıyor.

Günümüzde kullanılan çoğu biyolojik ilaç monoklonal antikorlardır. Antikorlar çok hücreli hayvansal organizmaların bağışıklık sistemi tarafından; kendi organizmalarına ait olmayan organik yapılara (antijen) karşı geliştirilen glikoprotein yapıdaki proteinlerdir.Diğer yandan monoklonal antikorlar ise özellikle özel bir hastalığı tedavi edebilecek şekilde değiştirilmişlerdir. Normal ilaçlar gibi tüm vücudu dolaşmadığından vücudun diğer bölgelerinde yan etki gösterme riski daha azdır.[1]Monoklonal antikorların üretimi kısaca şu şekilde gerçekleşir: 1-İstenen antikorların doğal olarak üretildiği hücreler elde edilir. 2-Bu hücrelere sonsuz bölünme yeteneği kazandırılır ve kültür ortamında istenen antikoru üretecek hibrid hücreler geliştirilir. 3-Bu teknolojide sonsuz bölünme yeteneğine sahip tümör hücreleri ile antikor üreten memeli hücreleri kaynaştırılarak sürekli antikor üreten hibridoma adı verillen hücreler elde edilir.Tek tip hibrid hücreden türedikleri içinmonoklonal antikor adını alır.[2]Radyoaktif kimyasal ya da toksin ile işaretlenmiş monoklonal antikorlar ise sadece hedef moleküle yönelmelerinden dolayı düşük yan etki gösterirler. Geleneksel ilaçlara göre avantajları ise şöyle sıralanabilir: İnsan vücudunda doğal olarak oluşan önemli proteinlere yapıca yakından benzer. İnsan, hayvan veya bakteri kaynaklı hücre kültürleri gibi, modifiye edilmiş yaşayan hücreler tarafından üretilir. Toksik etki genellikle yok denecek kadar azdır. Özellikle kansere karşı günümüzdeki tedavi yöntemleri düşünüldüğünde bu ilaçların sadece tümör hücrelerine seçicilik göstermesi tedavinin kalitesini ve etkinliğini de arttırmaktadır.[3]

Kaynaklar:

1) http://www.consumer-health.com/services/biological_drugs.php
2) Pandey S.,*International Journal of PharmaceuticalSciencesReviewandResearch*, **2010**, 88, 0976 – 044X.
3) Demirelli F. H.,*ANKEM Derg*, **2005**;19(Ek 2):123-125.

P322

Yeni 6-metil-6-aryl-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on Türevlerinin Sentezi ve AntiproliferatifAktivitelerinin İncelenmesi

İsmail Akçok[a], Derya Mete[a], Ali Çağır,[a*]

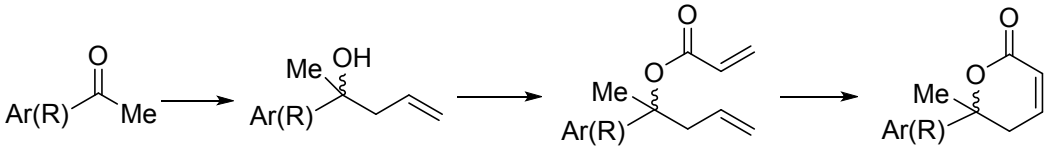
[a] *İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü*

ismailakcok@iyte.edu.tr

Laktonlar siklik esterler olup doğadan izole edilebilen bileşiklerdir. Yapısında α,β-doymamış lakton grubu bulunduran bileşikler özellikle anti-kanser olmak üzere çeşitli biyolojik aktiviteler göstermektedirler.[1]Günümüzekadar birçok α,β-doymamış lakton türevi doğadan izole edilmiş ve farklı analogları sentezlenmiştir. Bir α,β-doymamış-δ-lakton olan goniothalamin antifungal aktivitesinin yanısıra değişik kanser türleri üzerindeki sahip olduğu kuvvetli sitotoksik etkisiyle bilinir ve MCF-7 kanser hücrelerinde apoptozu tetiklediği görülmüştür.[2]

Grubumuzda daha önce yapılan çalışmalarda 6-naftil-sübstitüeli α,β-doymamış-δ-lakton türevleri sentezlenmiş ve MCF-7(meme kanseri)ile PC-3(prostat kanseri) hücre hatları üzerinde antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen moleküller içerisinden naftil halkasının ikinci ve dördüncü pozisyonundaki metil sübstitüesinin sitotoksik aktiviteyi arttırdığı görülmüştür.[3]

Bu çalışmada yeni 6-metil-6-aryl-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevlerinin sentezleri ketonlardan başlanarak gerçekleştirilmiş veα,β-doymamış-δ-lakton halkasındaki yeni metil sübstitüesinin sitotoksik aktiviteye olan etkisinin aydınlatılması amaçlanmıştır. Bu nedenle sentezlenen bileşiklerin MCF-7 ve PC-3 kanser hücre hatlarıüzerindekiantiproliferatif aktiviteleri incelenmiştir.



Şekil :6-metil-6-aryl-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevlerinin sentez şeması

Teşekkür: Bu çalışma TÜBİTAK tarafından desteklenmektedir. (Proje No: 110T782)

Kaynaklar:

1. De Fatima, A., Kohn, L. K., Antonio, M. A., de Carvalho, J. E., Pilli, R. A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13* (8), 2927-2933,2005.
2. Inayat-Hussain, S. H., Osman, A. B., Din, L. B., Ali, A. M., Snowden, R. T., MacFarlane, M., Cain, K. *FEBS Letters,* 456 , 379-383, 1999.
3. Kasaplar, P., Yilmazer, O., Cagir, A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17 , 311-318, 2009.

P323

Antienflamatuar İlaç Etken Madde Piroksikam'ın Pt(II) Kompleksinin Antikanser Aktivitesi

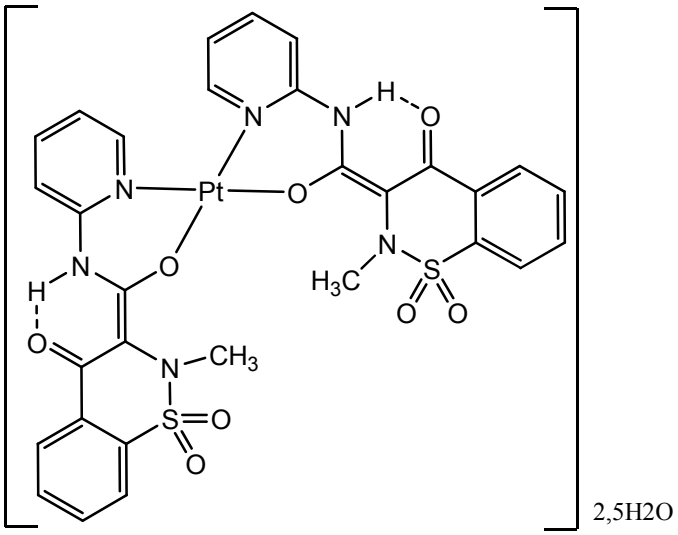
Mustafa Çeşme ve Ayşegül Gölcü

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen- Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Kahramanmaraş

mustafacesme@msn.com

Piroksikam, (PRX) (ticari adı Cycladol®, Felden®) primer dismenore, ameliyat sonrası ağrı,romatoid artritve osteoartrit semptomlarını azaltmak için kullanılan bir non steroidal antienflamatuar ilaç etken maddesidir[1]. Kimyasal adı [4-hydroxy-2-methyl-N -(2-pyridyl)-H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-di-oxide]'dir. Bu çalışmada PRX'ın Pt(II) kompleksi sentezlenmiştir (Şekil). Sentezlenen kompleksin yapısı çeşitli analitik ve spektroskopik tekniklerle aydınlatılmıştır. Yapısı aydınlatılan kompleksin DNA'ya bağlanma özellikleri elektrokimyasal ve spektrofotometrik yöntemlerle incelenmiş ve DNA'ya bağlanma sabiti spektrofotometrik ve elektrokimyasal olarak hesaplanmıştır[3].

Çalışma kapsamında sentezlenen kompleksin antikanser özellikleri HeLa ve C6 hücre kültürleri ile gerçek zamanlı hücre analizatörü[2] kullanılarak incelenmiştir.



Şekil. $[Pt(PRX)_2]2.5H_2O$ kompleksinin önerilen yapısı

Kaynaklar:

1) http://tr.wikipedia.org/wiki/Piroksikam
2) Roche Diagnostics GmbH. Introduction of the RTCA SPInstrument. RTCA SP Instrument Operator's Manual, A. Acea Biosciences, Inc.; **2008**. pp. 14–16
3) Gao, Y. G.; Sriram, M.; Wang, a H. *Nucleic Acids Res.* **1993**, *21*, 4093–4101.

P324

Synthesis of Zinc(II) Complex of Pemetrexed Anticancer Drug: The Interaction with DNA and Investigation of Anticancer Properties

Mustafa Çeşme ve Ayşegül Gölcü

Kahramanmaras Sutcu Imam University, Faculty of Science and Letters, Department of Chemistry, Kahramanmaras

mustafacesme@msn.com

Pemetrexed (PMT) is a chemotherapy drug. Its indications are the treatment of pleural mesothelioma and non-small cell lung cancer. Pemetrexed is chemically similar to folic acid and is in the class of chemotherapy drugs called folate antimetabolites[1].Synthesis of cis-platin in 1965 and started to be used in the treatment of cancer by affecting structure of DNA fully revealed the importance of coordination compounds.

The aims of the study, in the treatment of cancer, try to obtain alternative chemotherapeutic agents. So, $[Zn(PMT)(H_2O)_2]H_2O$ complex was synthesized. Complex structure was characterized using various analytical techniques and instrumentation (Uv-Vis, IR, mass and CHN elemental analysis, electrochemical and thermal behavior).

The electrochemical properties of $[Zn(PMT)(H_2O)_2]H_2O$ complex have been investigated by cyclic voltammetry (CV) using glassy carbon electrode. The interaction of the complex with fish sperm DNA (FS DNA) has been studied with UV spectroscopy and CV in order to investigate the possible binding modes to FS DNA and to calculate the binding constants to FS DNA. The morphology of the FS DNA , Pemetrexed, metal ion and metal complex have been investigated by scanning electron micrographs (SEM). To get the SEM images, the interaction of compounds with FS DNA have been studied by means of differential pulse voltammetry (DPV) at FS DNA modified pencil graphite electrode (PGE). XCELLigence system was used with anticancer activities. XCELLigence system is a real-time cell analyzer which has three components: an analyzer, a device station, and a 16-well or 96-well E-plate[2].

References:

1) http://en.wikipedia.org/wiki/Pemetrexed.
2) Roche Diagnostics GmbH. Introduction of the RTCA SPInstrument. RTCA SP Instrument Operator‘s Manual, A. Acea Biosciences, Inc.; 2008. pp. 14–16

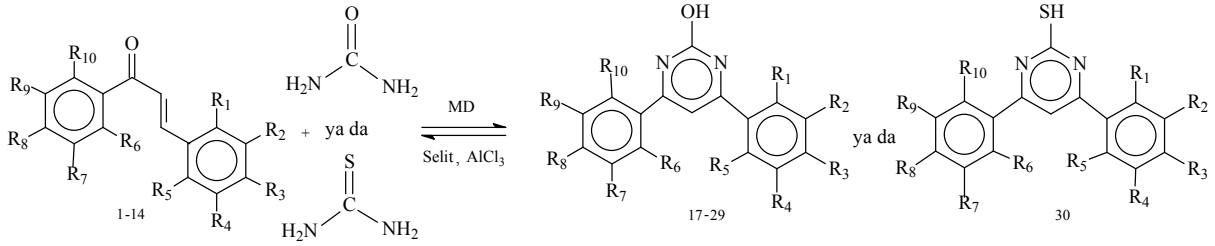
P400

Mikrodalga Yöntemiyle Pirimidin Türevi Bileşiklerin Kalkonlardan Sentezi Anti-Lipaz Ve Anti-Alfa Glukozidaz Aktiviteleri

Seda Fandaklı[a], Nurettin Yaylı[b], Serdar Ülker[c]
[a]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Trabzon, Türkiye
[b]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Trabzon, Türkiye
[c]Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Rize, Türkiye
sedaf_84@ktu.edu.tr

Pirimidin türevi bileşikler antimikrobiyal, antihelmintik, anti- HIV aktivitesinde, epilepsi hastalığı tedavisinde, kızamık hastalığı tedavisinde, kanser kemoterapisinde ve hepatit-B virüs inhibitörü olarak kullanıldıkları tespit edilmiştir.[1,2]

Bu çalışmada, metoksi substitue kalkon bileşiklerine üre veya tiyoüre reaktifleri ilave edilerek katı-faz mikrodalga yöntemi ile yeni 17-30 nolu hidroksi ve tiyol substitue pirimidin türevi bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen 17-30 nolu pirimidin türevi bileşiklerin spektroskopik olarak (^{1}H, ^{13}C, APT, COSY, UV-Vıs, FT-IR, MS ve Elementel Analiz) aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin pankreatik lipaz ve α-glukozidaz enzimlerini çeşitli düzeylerde inhibe ettiği, 18,28 ve 29 nolu bileşiklerin α-glukozidazı standart inhibitör olan Akarbozdan daha iyi inhibe ettiği belirlenmiştir. 18, 28 ve 29 nolu bileşiklerin ve Akarbozun IC_{50}değerlerisırasıyla 3.15±0.60, 2.36±1.18, 3,09±0,42 ve 13.34±0.94 µMolaraktespit edilmiştir.



17: $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_7=R_8=R_9=R_{10}$= -H, R_6= -OCH_3
18: $R_1=R_3=R_4=R_5=R_7=R_8=R_9=R_{10}$= -H, R_2,R_6= -OCH_3
19: $R_1=R_2=R_4=R_5=R_7=R_8=R_9=R_{10}$= -H, $R_3=R_6$= -OCH_3
20: $R_4=R_5=R_7=R_8=R_9=R_{10}$ = -H,$R_1=R_2=R_3=R_6$= -OCH_3
21: $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_6=-R_7=R_9=R_{10}$= -H, R_8= -OCH_3
22: $R_2=R_3=R_4=R_5=R_6=R_7=R_9=R_{10}$= -H, $R_1=R_8$= -OCH_3
23:$R_1=R_3=R_4=R_5=R_6=R_7=R_9=R_{10}$= -H, $R_2=R_8$= -OCH_3

24: $R_1=R_2=R_4=R_5=R_6=R_7=R_9=$-H $R_3=R_8$= -OCH_3
25:$R_3=R_4=R_5=R_6=R_7=R_9=R_{10}$= -H, $R_1=R_2=R_8$= -OCH_3
26:$R_2=R_3=R_5=R_6=R_7=R_9=-R_{10}$= -H, $R_1=R_4=R_8$= -OCH_3
27: $R_4=R_5=R_6=R_7=R_9=R_{10}$= -H, $R_1=R_2=R_3=R_8$= -OCH_3
28: $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_6=R_7=R_9=R_{10}$=-H ,$R_8$= -OH
29: $R_1=R_3=R_4=R_5=R_6=R_7=R_9=R_{10}$= -H, $R_2=R_8$= -OH
30: $R_1=R_3=R_4=R_5=R_6=R_7=R_9=-R_{10}$= -H, $R_2=R_8$= -OH

Kaynaklar:

1. Delgado JN and Remers WA, Wilson and Giswold's-Textbook of Organic Chemistry Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 10th ed. Philadelphia:Lippincott Raven, 1998.
2. Trivedi R. Amit, Dodiya K. Dipti, Ravat R. Naresh and Shah H. Viresh Synthesis and biological of some new pirimidines via a novel chalcone series,Arkivoc,2008 (xi),131-141.

P450

KojikAsit-Peptit Konjugatlarının Sentezi ve Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü Olarak Kullanılması

Burçe Çifçi[1], Salih Özçubukçu[1]
[1]*Orta DoğuTeknikÜniversitesi, Fen BilimleriEnstitüsü, BiyoteknolojiABD*
burce.cifci@gmail.com

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) kan basıncı, sıvı ve elektrolit dengesinin kontrolü için Renin-Anjiyotensin sisteminin (RAS) en önemli bileşenlerinden birisidir. En iyi bilinen fonksiyonu, canlı dokularda anjiyotensin I (Ang I) maddesini güçlü bir vazopressör olan anjiyotensin II (Ang II) maddesine dönüştürmesidir. Bu nedenle, ACE inhibitörleri, yüksek tansiyondan damar tıkanıklığına kadar pek çok kalp ve damar hastalığı alanında kullanılabilir.Günümüzde ACE inhibitörü olarak kullanılan captopril, enalaprilat ve lisinopril gibi pek çok peptit türevi bulunmaktadır. ACE, aktif merkezinde çinko bulunanmetallopeptidaz enzim sınıfına girmektedir.[1]

Diğer taraftan kojik asit, melanin hiperpigmentasyon hastalığına neden olan tirozinaz enziminin inhibitörü olarak kullanılır. Bu inhibitör etki kojik asitin,enzimin aktif bölgesindeki bakır iyonunu kıskaçlama yeteneğinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca kojik asit çinko, bakır, nikel, demir ve altın gibi iyonlara koordine olabilme özelliğine sahiptir.[2]

Bu çalışmada kojik asitin iyonlara koordine olabilme özelliğinden yola çıkılarak, ACE aktif merkezindeki çinko iyonuna da koordine olup, bu enzimi inhibe etmesi beklenmektedir. Bunun yanında, kojik asit-peptit konjugatları sentezlenerek inhibisyon etkisi arttırılmayı amaçlanmaktadır. Bu konjugatlar, katı ve sıvı faz peptit sentezi yöntemi ile sentezlenecektir. Daha sonra anjiyotensin dönüştürücü enzim ölçümü ile sentezlenen konjugatların inhibisyon etkisi araştırılacaktır.

Kaynaklar:

1) Acharya K. R.; Sturrock E. D.; Riordan J. F.; Ehlers M. R. W. *Nat. Rev. Drug Discov.***2003**, *2*, 891-902.
2) Aytemir M. D.; KarakayaG.Kojic Acid Derivatives, Medicinal Chemistry and Drug Design, Ekinci D. (Ed.), InTech, **2012**, DOI: 10.5772/31006.
Available from: http://www.intechopen.com/books/medicinal-chemistry-and-drug-design/kojic-acid-derivatives

P500

Havlıcan (*Alpiniaofficinarum*) Bitkisinin Antioksidan Özellikleri

Leyla Polat Köse ve İlhami Gülçin

Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 25240 Erzurum

lylpolat@atauni.edu.tr

Havlıcan (*Alpiniaofficinarum*), zencefilgiller (*Zingiberaceae*) ailesinden güzel çiçekli, ıtırlı, çok yıllık, otsu bir bitkidir. Asya'nın tropik bölgelerinde yetişir. Anavatanı Hindistan, Güneydoğu Asya ve Laos'tur[1]. 150 kadar çeşidi vardır. Yüksekliği pek çok türünde üç metreye varır. Yaprakları ince, uzun şeritler gibidir. Salkımlar halinde pembe ya da beyaz çiçekler açar. Baharat olarak kullanılan yerleri, uçucu yağ içeren kök sapları, yani toprakaltı gövdeleridir[1].

Başta baharatlar olmak üzere bitkilerin, antioksidan ve antimikrobiyalaktiviteleri bilinmektedir[4].Özellikle baharatlarınfenolik ve flavonoid içeriklerinden dolayı antioksidan kapasiteye sahip oldukları ve bu özellikleri sayesinde farklı biyolojik aktivite sergiledikleri de bilinmektedir[3-4].

Havlıcan'ın antioksidan ve radikal giderme aktivitesini değerlendirmek için, 2,2′-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS•+) radikalgidermeaktivitesi, 1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl (DPPH·) serbestradikalgidermeaktivitesi, N,N-dimethyl-*p*-phenylenediamine (DMPD•+) radikalgiderme aktivitesi, süpreoksitanyonuradikali ($O_2^{\bullet-}$) giderme aktivitesi, potasyumferriksiyanid ve kuprikiyonu (Cu^{2+}) indirgeme kapasitesi (Kuprakmetodu) indirgeme kapasitesi, hidrojenperoksit giderme aktivitesi ve Ferröziyonları (Fe^{2+}) şelatlama aktivitesi yöntemleri kullanıldı[2]. Ayrıca bu metotlar, BHA, BHT, α-tokoferolveα-tokoferol'ün suda çözünebilir analoğu olan troloksile karşılaştırıldı. Havlıcanın (*Alpiniaofficinarum*) etkili bir şekilde antioksidan etkiye sahip olduğu gözlendi.

Kaynaklar

1) Atilla, A.;*Baharat Bilimi ve Teknolojisi*, Selçuk Üni. Ziraat Fak. Gıda Bilimi ve Teknolojisi Bölümü, Ankara,1993.
2) Gülçin, İ.;Antioxidantactivity of food constituents-An overview. *Archives of Toxicology*. **2012**, 86, 345-396.
3) Burt, S.,Essentialoils: Their antibacterial properties and potential applications in foods-A review, *International Journal of Food Microbiology*. **2004**, 94, 223–253.
4) Pornpimon, M.,Sakamon, D.;Antimicrobial and antioxidant activities of Indiangooseberryandgalangalextracts, *Food Science and Technology*. **2008**,41, 1153–1159.

P501

Yaban Eriği (*Prunus spinosa* L.)Meyvesi Özütlerinin Antioksidan Kapasitelerinin Belirlenmesi

Mehmet Ay[a], Merve Kurt[a]

[a]*Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Doğal Ürünler ve İlaç Araştırma Laboratuvarı, 17020, Çanakkale, TÜRKİYE*

mehmetay06@comu.edu.tr

Prunus spinosa L. bitkisi insan sağlığı açısından önemli antioksidan, antikanser ve antimikrobiyal özellikler taşıyan bileşenleri (antosiyaninler, glikozitler, flavanoidler, fenolik bileşikler vb.) içermektedir[1].

Bu çalışmada*Prunus spinosa* L. meyvesininhekzan, diklorometan, etilasetat ve metanol özütlerininDPPH ve CUPRAC yöntemleri ile antioksidan aktiviteleri,F-C reaktifi ile toplam fenolik bileşen içeriğibelirlenmiştir[2-4]. Çanakkale/Ayvacık ilçesinden toplanan bitki tanımlanmış, meyvesi kurutulup öğütüldükten sonra Soxhlet düzeneğindesırasıyla hekzan, diklorometan, etilasetat ve metanol ile özütlenmiştir. Deriştirilenözütlerden hazırlanan depo çözeltilerden (10 mg/mL) yapılan seri seyreltmeler (1 mg/mL, 0,1 mg/mL, 0,01 mg/mL, 0,001 mg/mL, 0,0001 mg/mL) için DPPH ve CUPRAC yöntemleriile antioksidan aktifliği incelenmiş ve F-C reaktifi ile de toplam fenolik bileşen içerikleri bulunmuştur.DPPH analizi sonucunda diklorometan, etilasetat ve metanol özütlerinde antioksidan aktiflik bulunmuştur. En aktif özüt olarak; DPPH analizindeetilasetat (DPPH-IC_{50}=0,54 mg/mL),CUPRAC analizinde ise metanol (QREFC= 0,534) özütü bulunmuştur. Ayrıca toplam fenolik bileşen miktarı en yüksek metanol (19 mg ferulik asit/100 g özüt) özütünde belirlenmiştir.

Kaynaklar:

1) Ernale D.F., Gıamperi L., Bucchini A., Ricci D.,**2009**, *Ital. J. Food Sci.,* 21, 337-346.
2) Önder F. C.,AyM., Sarker S. D., *J. Agric. Food Chem*. **2013**, 61, 10498−10506.
3) VelioğluY. S.,Mazza G., Gao L.,Oomah B. D.,**1998,** *J. Agric. Food Chem*., 46: 4113–4117.
4) Apak R., Güçlü K., Demirata B., Özyürek M., Çelik S. E., Bektaşoğlu B., K. Berker I., Özyurt D., **2007**, *Molecules*, 12, 1496-1547.

P502

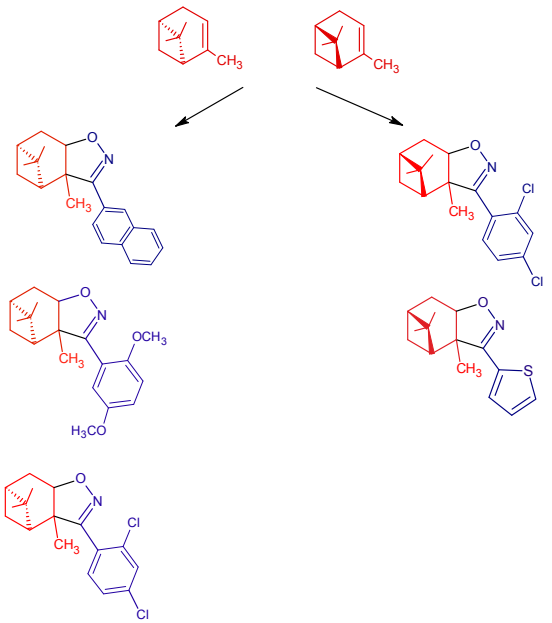
İzoksazol Türevli Alfa-Pinen Bileşiklerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Biyolojik Önemi

Melek Gül, Serpil Eryılmaz

Amasya Üniversitesi, Fen-Edb.Fak., Kimya Bölümü, İpekköy Yerleşkesi, Amasya/Türkiye

melek.gul@amasya.edu.tr

İzoksazol halkası insektisidal, antibakteriyel, antibiyotik, anti-tümör, antifungal, antikanser gibi ilaç ve terapötik olarak büyük öneme sahip olan heterosiklik gruptur.[1] Günümüzde izoksazol türevleri COX-2 inhibitörü olarak ilaç hammaddeleri arasında önemli bir yere sahiptir. Acivicin gibi ticari kullanımları mevcut olan izoksazol türevleride bulunmaktadır. İzoksazol halkası sentezi molekül içi ve molekülarası 1,3-dipolar siklokatılma tepkimeleri ile one-pot olarak oldukça yüksek verimle elde edilmektedir. Bu çalışmamızda alfa-pinen gibi toksititesi çalışılmış doğal bir bileşen ile başlanıldı. Alkenik bölgesi ile dipolar siklokatılma tepkimesi gerçekleştirildi. Tepkime aldoksim bileşiği üzerinden one-pot olarak -2 ^{0}C de azot atmosferi altında yapıldı. Daha öncekiçalışmalarımızda benzer moleküllerin sitotoksik özellikleri incelenmiş ve toksiteye sahip olmadıkları tespit edilmiştir.[2] Karşılaştırma olarak ultrasonik sistem ile su soğutularak ve solvent olarak PEG400, TBAB gibi faz transfer katalizörleri ile de denendi. Elde edilen türevlerin antioksidan aktiviteleri incelendi.



Kaynaklar:

1) Kumar, A.; Jayaroopa, P. *IJPCBS,* **2013**, 3*(2)*, 294.
2) Gul, M., Tutar, A., *J.Het.Chem.*,**2014**, DOI: 10.1002/jhet.1592

P503

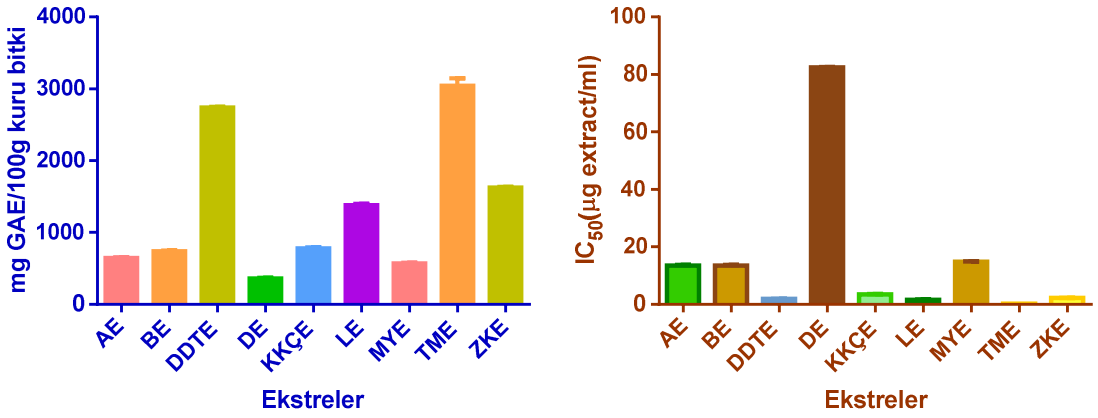
İlaç Olarak Kullanılan Bazı Bitki Türlerinin Fenolik Madde Miktarlarının Antioksidan Aktivite ile İlişkisi

Sezer Dinç[a] İbrahim Halil Geçibesler[b]

Bingöl Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü 12000 Bingöl
Bingöl Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü 12000 Bingöl

sezeer1907@gmail.com

Halk arasında ilaç olarak kullanılan dokuz farklı şifalı bitkinin içerdikleri toplam fenolik madde miktarlarının antioksidan aktivite ile olan ilişkisi ortaya çıkarılması hedeflenmiştir. Bu işlem için seçilen bitkilerin halk arasındaki ve Latince isimleri; Adaçayı (AE) (*Salvia officinalis)*, Biberiye (BE) (*Rosmarinus officinalis)*, Defne (DE) *(folium nobili),* Devedikeni Tohumu (DDTE) (*Silybum marianum)*, Kuzu Kulağı Çiçeği (KKÇE) (*rumex acetosa),* Lavanta (LE) (*Lavendula angustofolia)*, Mersin Yapragi (MYE) (*folia myrti)*, Taflan Meyvesi (TME) (*Prunus laurocerasus)* ve Zulumba Kökü ZKE) (*Curcuma zedoaria)* şeklindedir. Yapılan çalışmada fenolik içerik ile DPPH radikali süpürme aktivitesinin doğru orantılı olarak değiştiği gözlendi.[1-2] Toplam fenolik madde içeriği 100 g kuru bitki içerisindeki mg gallik asit eşdeğeri olarak (mg GAE/100 g kuru bitki) verildi. Antioksidan aktivite ise DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) radikali kullanılarak IC_{50} (µg ekstre/ml) değerleri hesaplanarak ifade edildi. Antioksidan aktivite ve toplam fenolik içerik yönünden en zengin bitki ekstresi tür Taflan Meyvesi (TME) olarak analiz edildi.



Kaynaklar:

1) Cai, Y.Z., Sun, M., Xing, J., Luo, Q., Corke, H. *Life Sci.* **2006,** 78, 2872–2888.
2) Shan, B., Cai, Y.Z., Sun, M., Corke, H. *J. Agric. Food Chem.* **2005,** 53, 7749–7759.

P504

Aromatik Amin-Bazlı ilaçlardan Oluşan Fenil Radikallerinin Meydana Getirdiği DNA Hasarı Üzerine *Mentha longifolia* Bitkisinin Koruyucu Etkisinin Araştırılması: Bir Model Çalışma

Veysel Güzel, Bircan Çeken, Abdülselam Ertaş, Murat Kızıl

Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü 21280 Diyarbakır
veyselg72@gmail.com

Aromatik amin-bazlı ilaçların canlı vücudunda fenil radikallerine dönüştüğü, daha sonra bu radikallerin myeloperoksidaz enzimleri üzerinde bir protein radikali oluşturduğunu ve bu durumda yan etki olarak agranülositosis (nötrofil azalması) denilen hastalıkla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu ilaçlardan antikanser aktiviteye sahip olan aminoglutethimid, östrojen-bağımlı meme kanseri için ilk kullanılan aromataz inhibitörüdür.[1] Öte yandan antiaritmik hatsaların tedavisinde kullanılan prokainamid, ameliyat sonrası hastalarda ya da kardiyak aritmilerin uzun süreli bakım tedavilerinde kullanılan bir ilaçtır. Bu ilaçların kullanımı sırasında agranülositosis hastalığı meydana gelmektedir.[2]

Bu çalışmada, fenil radikallerinin DNA'da meydana getirdiği hasarı tespit etmek için model olarak, 4-kloro-2-nitroanilin bileşiğinin diazonyum tuzu sentezlendi ve bakır (I) klorür varlığında fenil radikalleri oluşturuldu.[3] Fenil radikalinin meydana getirdiği DNA hasarı üzerine *Mentha longifolia subsp. typhoides var. typhoides* bitkisinin metanol ekstraktının (0,05-2,5 mg/mL) ve uçucu yağının (0,05-2,5 mg/mL) koruyucu etkisi pBluescript M13+ plazmid DNA kullanılarak Agaroz Jel Elektroforezi incelendi. Metanol ekstraktının DNA'yı koruyucu etkisi olmadığı, uçucu yağın ise artan konsantrasyonlara bağlı olarak koruyucu etkisi olduğu gözlemlendi.

Kaynaklar

1. Siraki, A.G., Bonini, M.G., Jiang, J., Ehrenshaft, M., Mason, R.P., *Chem. Res. Toxicol*., (2007).20:1038-1045,
2. Siraki, A.G., Deterding, L.J., Bonini, M.G., Jiang, J., Ehrenshaft, M., Tomer, K.B., Mason, R.P., *Chem. Res. Toxicol*., (2008). 21:1143-1153,
3. Ceken, B., Kızıl, M., *Russ. J. Bioorg. Chem*., (2007). 34: 488-498,

P505

Achillea millefolium Bitkisinin Antioksidant, Radikal Söndürücü ve Protein Oksidasyonunu Önleme Aktivitesinin Araştırılması

Sevil Emen, Murat Kızıl, Göksel Kızıl, Sevcan Altaş

Dicle Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü 21280 Diyarbakır

sevil.emen@gmail.com

Serbest radikaller, önemli biyomoleküller üzerinde oksidatif hasara neden olurlar ve kanser, yaşlanma, ateroskleroz, hipertansiyon, Parkinson ve Alzheimer gibi hastalıkların ortaya çıkmasında rol oynarlar. Antioksidantlar, serbest radikal türlerinin neden olduğu oksidatif hasarı önlemede önemli maddelerdir. Canlı organizmaların oksidatif hasara karşı antioksidant savunma mekanizmaları bazı durumlarda yetersiz olabilmektedir. Bu yüzden ek olarak almamız gereken antioksidantların önemi büyüktür. Fenolik maddeler doğal antioksidantların en önemli gruplarını oluştururlar. Sentetik antioksidantların insan sağlığında karsinojenik ve toksik etkilerinin olması bizleri doğal kaynaklı maddelerden yeni antioksidantlar bulmaya yönlendirmiştir.[1]

Bu çalışmadaki amacımız *Achillea millefolium* bitkisinin antioksidant, radikal söndürücü ve protein oksidasyonunu önleyici etkisini araştırmaktır. Antioksidant etkisi, DPPH radikalini[2] ve ABTS radikalini söndürme aktivitesi[2], indirgeme gücü[3] ve Folin-Ciocalteu's yöntemine[4] göre toplam fenolik bileşen miktarı belirlenerek tespit edildi. OH radikalini söndürme aktivitesi Deoksiriboz Assay metodu ile spektroskopik olarak belirlendi[5]. Protein oksidasyonu üzerine inhibisyon etkisi Fe^{3+}/H_2O_2/Askorbik asit/EDTA sisteminde SDS-page protein jel elektoforezi ile tayin edildi.[6]

A. millefolium bitkisisin 1 mg'nın içerdiği toplam fenolik bileşen miktarı 100.9±15.0 µg gallik asite eşdeğer olarak bulundu. 250 µg/ml konsantrasyonda DPPH radikalini söndürme aktivitesi % 87±2.3, ABTS radikalini söndürme aktivitesi %98±1.2 ve OH radikalini söndürme aktivitesi ise % 72±3.4 olarak belirlendi. Protein oksidasyonu üzerinde 50-500 µg/ml konsantrasyon aralığında % 66±1.7-92±2.6 inhibisyon etkisine sahip olduğu tespit edildi.

Kaynaklar

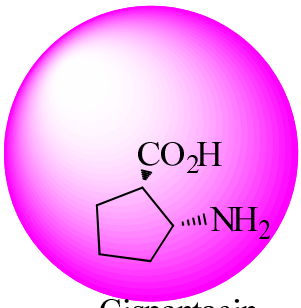
1. Suchandra, C., Zareena, N. **2007**. *Food chem*. 101, 515-523.
2. Kumar, A., Chattopadhyay, S. **2007**. *Food Chem.* 100, 1377-1384.
3. Tian, B., Hua, Yuejin. **2005**. *Food Chem.* 91, 413-418.
4. Silinkard, K., Singleton, V. L. **1997**. *American Journal of Enology and Viticulture,* 28, 49-55.
5. Wang, L., Yen., J-H., Liang., H-I. **2003**. *Journal of food and Drug Analys,* 11, 60-66.
6. Wang, B.S., Lin, S.S., Hsiae, W., Fan, J.J.,Fuh, L.F. **2006** *Food chem.*,98, 149-157.

P506

Biyolojik Aktiviteye Sahip KiralAlisiklik Beta-Amino Asitlerin Sentezi

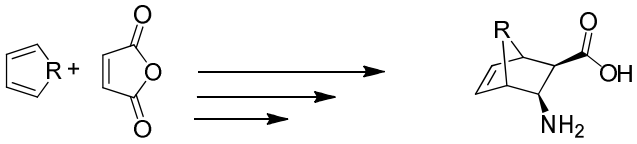
Ali Keskin, Murat Çelik
Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 25240 Erzurum
alikeskin@atauni.edu.tr

Kiral Amino asitlerin türevlerinin sentezlerine olan ilgi oldukça fazladır. Özellikle Cispentacin**1**(*1R, 2S*)-2-aminosiklopentan-1-karboksilik asitBacilluscereuslit bitkisinden izole edilmiştir ve birçok candida türüne karşı invivo aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Gözlenen bu biyolojik aktiviteden dolayı farklı kiralamino asitlerin sentezlerine literatürde sıkça rastlamak mümkündür. Bu tür amino asitler, alisiklikbeta-amino asitler olarak tanımlanırlar. Bu tip amino asitler hem farmakolojik açıdan hem de kimyasal uygulamaları açısından önemli bileşiklerdir



Cispentacin
1

Özellikle modifiyepeptit sentezlerinde koruyucu grup olarak kullanılanß-peptitler antibiyotik özellik gösterirler[4]. Literatürde asimetrik sentezlerde genelde enzimatikrezülüsyon reaksiyonları yapılmıştır[5]. Bu çalışmada meso anhidrit ve imidlerden asimetrik alisiklikbeta-amino asit türevleri sentezlenmiştir.



R: O, CH_2, CH_2CH_2

Sentezlenen beta-amino asit türevlerinin Fe^{3+}- Cu^{2+} ve FRAP metotlarına göre indirgeme kuvveti, ferröz iyonları (Fe^{2+}) şelatlama aktivitesi, süperoksit radikal giderme aktivitesi, DPPH, ABTS, DMPD gibi serbest radikalleri giderme aktiviteleri ve total antioksidan kapasiteleri araştırılacaktır.[6] Ayrıca sonuçlar birer standart antioksidan olan BHA, BHT, α-tokoferol ve troloks ile mukayese edilecektir.

Kaynaklar:

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

2.Zhenqiang Wany, Robert Vince. *Bioorganic-MedicinalChem.* 16, **2008**, 3587-3595

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

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

5. Gülçin, İ. (2012). Antioxidantactivity of foodconstituents-An overview. Archives of Toxicology, 86, 345-396.

P650

Antidepresan İlaç Olan Tandospironun Daha Aktif Analoglarının Sentezlenmesi

Bilgesu Onur Sucu, Ömer Tahir Günkara, Nüket Öcal*

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

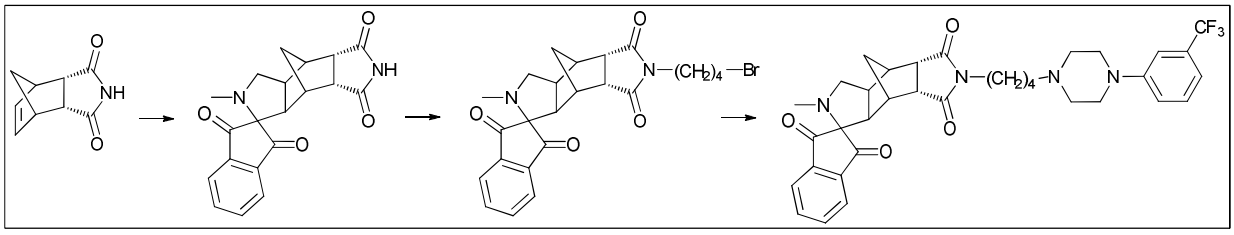
bilgesu_88@hotmail.com

Tandospironun ilaç olarak günümüzde kullanıldığı ve biyolojik sistemlerde 5-HT_{1A} reseptörüne yüksek affinite ile bağlanarak anksiyolitik ve antidepresan etki gösterdiği bilinmektedir. Tandospiron moleküllerine benzer analogların sentezlenmesini içeren çalışmalar kaynaklarda çok azdır.[1] Tandospironun analoglarının sentezi gerçekleştirilerek farmakolojik çalışmaların ufkunun genişletilmesi ve analoglarının daha etkin olarak sinir sistemi hastalıkları üzerinde çalışması hedeflenmiştir. Paladyum katalizli hidroarilasyon reaksiyonları ile Tandospiron molekülünün yeni analogları tarafımızdan çalışılmıştır.[2]

Bu çalışmamızda; yeni kiral merkezlerin oluşturulabileceği yararlı bir sentez yöntemi olarak bilinen, 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları ile çeşitli farmakolojik özelliklere sahip olduğu bilinen spiro bileşikleri sentezlenmiştir. Ninhidrin ve *N*-metilglisin'den elde edilen azometin yilid ile daha etkin biyolojik aktif spiro bileşikleri meydana getirilmiştir. Bunun yanı sıra, biyolojik aktivite gösterme potansiyelinin yüksek olması nedeniyle Tandospiron molekülündeki aril grubu yerine kendisi de bir antidepresan olan (3-triflorometil)fenil grubu bağlanarak yeni analoglar çalışılmıştır.

Elde edilen yeni türevlerin yapıları FTIR ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve LC-MS gibi spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

Teşekkür: Bu çalışma Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından (Proje No. 2011-01-02-KAP03) desteklenmiştir.



Kaynaklar:

1) Gharbia, M.A.; Patel, U.R.; Webb, M.B.; Moyer, J.A.; Andree, T.H. ve Muth, E.A., J. Med. Chem., **1988**, 31: 1382-1392.
2) Gunkara, O. T.; Sucu, B. O.; Ocal, N.; Kaufmann, D. E., *Chemical Papers*, **2013**, 67, 643-649.

P651

Asetilkolinesteraz (AChE) Enzim Aktivitesi Üzerine Essitalopram ve Mirtazapin Moleküllerinin *InVitro* Etkisi

Bilge Özcan[a],Ramazan Kalın[a], AliAtasever[b], Hasan Özdemir[a]
[a]Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü 25240-Erzurum,Türkiye
[b]Atatürk Üniversitesi, İspir Hamza Polat Meslek Yüksek Okulu, 25900 Erzurum, Türkiye

rkalin@atauni.edu.tr

Asetilkolinesteraz (AChE) (E.C.3.1.1.7); membrana bağlı bir enzim olup, beynin gri cevherinde, sinir hücrelerinde, kasta, akciğer, dalak ve eritrositlerde bulunur. Aynı zamanda sarkoplazmikretikulum, lökosit, trombosit, kemik iliği ve plasentada mevcut olup AChEkolinerjiksinapsistenörotransmitterasetilkolini hidroliz ederek birçok fiziksel olayın düzenlenmesinde önemli rol oynar[1].

Bu çalışmada; essitalopram ve mirtazapinmoleküllerinin insan eritrosit AChE enzim aktivitesi üzerine *in vitro* etkileri araştırıldı. Bu amaçla, insan eritrositlerinden öncelikle AChEenzimi Sepharose-4B-tirozin-takrin afinite kolonu kullanılarak %23,5 verimle 658 kat saflaştırıldı ve SDS-PAGE ile saflığı kontrol edildi[2]. Kinetik çalışmalarda enzim aktivitesi,pH:7,4'de asetiltiyokoliniyodat substratı kullanılarak 412 nm'despektrofotometrik olarak ölçüldü. Sonuç olarak; saflaştırılan enzim üzerine antidepresan etkisi gösteren essitalopram ve mirtazapin moleküllerinin IC_{50} değerleri sırasıyla 1,06mM, 0,345mM hesaplanırken, Linewaever Burk grafiklerinden K_i değerleriise sırasıyla1,303±0,0907mM,0,237±0,05437mM olarak bulundu. Bu grafiklerden faydalanılarak her iki molekülün AChEenziminin yarışmalı inhibitörü olduğu tespit edildi.

Kaynaklar:

1) Milatovic, D.;Dettbarn, W. D. *Toxicol. Appl.Pharmacol.***1996**,136, 20–28.
2) Kaya, B.H.;Ozcan,B.; Sisecioglu,M.; Ozdemir,H. *Appl.Biochem. Biotechnol.* **2013,** 170(1), 198-209.

P652

Stachys iberica BIEB. subsp. iberica BIEB. var. densipilosa BHATTACHARJEE Bitkisinin Alzheimer, Diyabet II Hastalıklarının Tedavilerinde Kullanılabilirliğinin *in vitro* Olarak Araştırılması

Cengiz Sarıkürkcü[a], Mehmet Sefa Koçak[b], Mustafa Calapoğlu[c], Mehmet Cemil Üren[b]

[a] *Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Isparta, Türkiye*

[b] *Süleyman Demirel Üniversitesi, Atabey Meslek Yüksek Okulu, Atabey, Isparta, Türkiye*

[c] *Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Isparta, Türkiye*

msefa48@gmail.com

Geleneksel halk ilaçları, yıllar boyunca nesilden nesile aktarılarak varlığını sürdüren ve halkın çeşitli hastalıkların tedavisinde yararlandığı doğal kaynaklı ilaçlardır. Bunların çoğunu bitkisel kökenliler oluşturur. Dünyanın birçok bölgesinde, geleneksel halk ilaçları üzerindeki bilimsel araştırmalar modern ilaç araştırmaları için önemli ve yararlı bir kaynak oluşturmaktadır. İlaç geliştirmenin, çok uzun ve pahalı bir süreç olduğu göz önüne alındığı zaman ilk aşamada halk ilaçlarının değerlendirmeye alınması doğru bir yaklaşım olacaktır. Bu amaçla, halk ilaçlarının etkinlik ve güvenilirliklerinin bugünkü bilimsel yöntemlerle kanıtlanması gerekmektedir. Bu bitkilerden hareketle, aktivite-yönlendirmeli in vitro aktivite çalışmaları yapılarak tedavide kullanım alanına sahip ilaç adayları belirlenebilecektir. Bu nedenle bu çalışmada, Ülkemizde bilhassa köylerde çiçekleri ve yapraklarının infüzyonları uyarıcı, gaz söktürücü, iştah açıcı ve mide ağrılarını kesici olarak kullanılan *Stachys iberica* subsp. *iberica* var. *densipilosa* bitkisinin farklı çözücü özütlerinin (etil asetat, metanol ve su) özellikle Alzheimer hastalığının tedavisinin belirlenmesinde kullanılan nöroprotektif (antikolinesteraz ve antitirosinaz) ve diyabet hastalıklarının tedavisine yönelik antidiyabetik (antiα-amilaz ve antiα-glukozidaz) aktivitelerinin belirlenmesi amaçlandı.[1]

Yapılan analizler sonucunda, özütlerin antidiyabetik aktiviteleri özütün gramı başına, antiα-amilaz için 0.134-0.341 mmol akarboz eşdeğer; antiα-glukozidaz için 3.595-6.167 mmol akarboz eşdeğer olarak değiştiği belirlendi. Antitrosinaz aktivite testinde etil asetat özütü (16.59 mg kojik asit eşdeğer/g özüt) su özütünden (2.19 mg kojik asit eşdeğer/g özüt) yaklaşık olarak 8 kat daha fazla aktivite göstermiştir. Antikolinesteraz aktivite testinde en iyi aktiviteyi etil asetat özütünün gösterdiği tespit edildi.

Tüm *in vitro* test sonuçları birlikte değerlendirildiğinde özütler arasında özellikle etil asetat özütünün Alzheimer ve Diyabet II hastalıklarının tedavisinde doğal bir ürün olarak kullanılabileceği önerilmektedir.

Kaynaklar:

1) Khanavi, M.; Hajimahmoodi, M.; Cheraghi-Niroomand, M. *Afr. J. Biotechnol*. **2009**, *8*, 1143

P653

Clinopodium vulgare L. subsp. *vulgare* L. Bitkisinin Fitokimyasal Açıdan Değerlendirilmesi: Bazı Hastalıkların Tedavisine Yönelik Alternatif Doğal Bir Ürün Araştırması

Cengiz Sarıkürkcü[a], Elif Dilek[b], Mehmet Sabih Özer[b], Olcay Ceylan[c]

[a] *Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Isparta, Türkiye*

[b] *Celal Bayar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Muradiye, Manisa, Türkiye*

[c] *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Kötekli, Muğla, Türkiye*

wunsch_elif@hotmail.com

Avrupa'da modern farmakolojik tıbbın gelişmiş olmasına rağmen tıbbi ve parfümeri amaçlı ülkemizi de içine alan birçok Asya ülkesinden tıbbi bitki ithal edilmektedir. Bu durum aromatik ilaç ve baharat bitkilerinin kullanım alanlarına her geçen gün yeni bir kullanım alanının eklenmesi ve sentetik içerikli ilaçtan bitkisel kökenli doğal ilaçlara olan talebin artması neticesidir. Ülkemiz bitki örtüsü bakımından dikkat çekmesine rağmen doğal olarak yetişen tıbbi bitkiler üzerine yeterli sayıda bilimsel araştırmalar bulunmamaktadır.[1]

Bu çalışmada, viral enfeksiyonların neden olduğu siğilleri tedavi etmesi ve yara iyileştirici özelliğinden dolayı halk hekimliğinde kullanılan *C. vulgare* bitkisi üzerine fitokimyasal araştırmalar yapılmıştır. Bu bağlamda bu bitkinin aseton, metanol ve su özütleri hazırlanmış ve bu özütlerin öncelikle Alzheimer, Diyabet II ve cilt deri rahatsızlıklarında kullanılan ilaçlara alternatif doğal bir kaynak olup olamayacağı belirlemek için antikolin esteraz, antiα-amilaz ve antiα-glukosidaz ile antitrosinaz enzim aktiviteleri belirlenmiştir. Ayrıca aynı özütlerin 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil ($DPPH^{\cdot}$) ile serbest radikal giderim ve fosfomolibdenyum yöntemiyle de toplam antioksidan aktiviteleri de araştırılmıştır.

Yapılan analizler sonucunda, özütün gramı başına aseton, metanol ve su özütlerinin sırasıyla; 1.343, 1.079 ve 0.245 mg galatamin eşdeğer antiasetilkolin esteraz aktivite gösterdiği belirlendi. Özütler, özütün gramı başına 0.098-0.382 mmol akarboz eşdeğer arasında antiα-amilaz aktiviteye sahip olduğu ve 1.346-3.538 mmol akarboz eşdeğer arasında antiα-glukosidaz aktivite sergilediği tespit edildi. Ayrıca antioksidan aktivite testlerinde özütler arasında, su özütü (81.72 mg troloks eşdeğer/g özüt) DPPH radikal giderilmesinde; metanol özütü (80.00 mg troloks eşdeğer/g özüt) ise fosfomolibdenyum testinde en iyi aktivite göstermiştir.

Sonuç olarak *in vitro* yapılan testler neticesinde *C. vulgare* bitkisinin özellikle aseton özütünün bahsedilen rahatsızlıkların tedavilerine yönelik kullanılan ilaçlara alternatif olabilecek nitelikte olduğu söylenebilir.

Kaynaklar:

1) Karakas, F. P.; Yildirim, A.; Turker, A. *Turk. J. Biol*. **2012**, *36(6)*, 641

P654

A Detailed Study on Three Endemic *Astragalus* Species

Abdulselam Ertaş[a], Hamdi Temel[b,c], Mustafa A. Yılmaz[c], Mehmet Boğa[d], Nesrin Haşimi[e], Ahmet C. Gören[f] and Ufuk Kolak[g]

[a]*Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Dicle University, 21280 Diyarbakır, Turkey* [b]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Dicle University, 21280 Diyarbakır, Turkey*
[c]*Research and Application of Science and Technology Center (DÜBTAM), Dicle University, 21280 Diyarbakır, Turkey*
[d]*Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Dicle University, 21280 Diyarbakır, Turkey*
[e]*Department of Nutrition and Dietetics, Sch of Health, Batman University, 72060, Batman,*
[f]*TÜBITAK UME, National Metrology Institute, Chemistry Group, Organic Chemistry Laboratory, 41470 Kocaeli, Turkey*
[g]*Department of General and Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, 34116 Istanbul, Turkey*
htemelh@hotmail.com

The genus *Astragalus* L. belongs to the family Fabaceae and is represented by approximately 3000 species in the world. The genus comprises about 439 taxa including 309 endemic species classified into 63 sections, and its endemism ratio is 70% in Turkey.[1] Some *Astragalus* species have been used to obtain the gum tragacanth which is used to make emulsions, suspensions, and other products used in pharmaceutical science.[2] Phytochemical investigations of *Astragalus* species in Turkey have shown that their principal constituents are a series of oleanane- and cycloartane-type glycosides and triterpenoidal saponins.[3] A literature survey showed that there is no research on the endemic species, *A. leporinus* var. *hirsutus, A. distinctissimus* and *A. schizopterus*. Hence, in this study we aimed to determine their phenolic contents together with the fatty acid compositions by LC-MS/MS and GC-MS. The antioxidant, antimicrobial and anticholinesterase capacities of these species were also investigated.

Palmitic acid (C16:0) that is a saturated fatty acid was determined as the major compound (32.9%, 32.5%, 23.4%) in *A. leporinus* var. *hirsutus, A. distinctissimus* and *A.schizopterus,* respectively. The methanol extract of *A. schizopterus* exhibited the highest antioxidant effects in lipid peroxidation, DPPH free radical, ABTS cation radical scavenging activity and CUPRAC. The most abundant flavonoid compound between studied eleven phenolics was determined as rutin (between 0.902 and 8.158 mg/g) in three endemic *Astragalus* species. Among twelve of the extracts, only *A. leporinus* var. *hirsutus* petroleum ether extract showed moderate inhibitory activity against acetyl- and butyryl- cholinesterase enzymes at 200 µg/mL.

Kaynaklar:

1) Chamberlain, D. P.; Matthews, V. A. *Astragalus* L. In: Davis, P.H. (ed.), Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Edinburgh: Edinburgh University Press, 1970, Vol. 3., pp. 49-254.
2) Baytop, T. *Therapy with Plants in Turkey (Past and Present),* Publications of Istanbul University, Istanbul, 1984.
3) Karabey, F.; Khan, I. A.; Bedir, E. Phytochemistry **2012**, *5*, 320-324.

P655

Solanum nigrum L. (*Solanaceae*) Türünün Antikolinesteraz Aktivitesinin Tayini

[a]Mehmet Öztürk, [b]Temine Şabudak, [c]Enes Alpay

[a]*Muğla Sıtkı Koçman Ün. Fen Fak. Kimya Böl. Kötekli Muğla*

[b,c]*Namık Kemal ün., Fen Ed. Fak. Kimya Böl. Tekirdağ*

enes_alpay027@hotmail.com

Solanum nigrum (*Solanaceae*) L. halk arasında, yatıştırıcı ve ağrı kesici olarak kullanılan bir bitkidir. (Baytop, 1999). *Solanum nigrum*'un meyve ve yapraklarının; ağrı hafifletici, iltihap önleyici, idrar söktürücü, terletici, ateş düşürücü, uyuşturucu, mühsil ve sakinleştirici etkilerinin olduğu saptanmıştır (Emboden, 1979). Alzheimer hastalığının kesin sebebi bilinmemekle birlikte, asetilkolinesteraz düzeyinin artmasıyla asetil kolinin seviyesinin azalması, tek bilinen hastalık sebebidir. Bu nedenle geliştirilen ilaçlar asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz inhibisyonuna dayanmaktadır.

Çalışma materyali, Temmuz-Ağustos 2013 yılında Edirne'den toplandıktan sonra, gölgede kurutuldu. Daha sonra bitki %80 lik etanol ile ekstraksiyon yapılarak, *n*-hekzan, eter, etil asetat ve *n*-bütanol ile ekstre edildi. Elde edilen bitkinin ham ekstrelerinde asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz (BChE) inhibisyon aktivitelerinin tayini yapıldı. Aktiviteler, Ellman metoduna göre spektrofotometrik yöntemle gerçekleştirildi (Ellman et al, 1961).

AChE a karşı, en aktif ekstrenin eter ekstresi olduğu görülmüştür. Aktivite sırasını etil asetat ekstresi takip etmektedir. *n*-Bütanol ve *n*-hekzan ekstrelerinde asetilkolinesteraz inhibisyon aktivitesi diğer ekstrelere göre daha düşüktür. BChE a karşı, en aktif ekstrenin etil asetat ekstresi olduğu görülmüştür (IC_{50}: 80,04±2,2 µg/mL). Aynı şartlarda galantaminin IC_{50} si 45,01±0,55 µg/ml hesaplanmıştır. Bu ekstreyi, eter (IC_{50}: 168,7±7,2 µg/mL) ve *n*-bütanol (IC_{50}: 181, 4±8,2 µg/mL) ekstreleri takip etmektedir. BChE açısından ilkönce etil asetat sonra *n*-bütanol ve eter ekstreleri ile çalışılacaktır. Biyolojik aktivite çalışmasından sonra, aktivitesi yüksek olan ekstreler seçilerek, aktiviteye neden olan saf bileşiklerin izolasyon çalışmasına devam edilecektir. *S. nigrum*'un antikolinesteraz aktivitesinin tayini ilk kez bu çalışma ile literatüre sunulmuş olacaktır.

Kaynaklar:

1) Baytop T., Türkiye'de bitkilerle tedavi, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 243, 1999.
2) Emboden W., Narcotic Plants, Studio Vista, ISBN 0-289-70864-8, 1979.
3) Ellman G.L., Courtney K.D., Andres V., Featherstone R.M., A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity, Biochemistry and Pharmacology and Behaivor 7, 88–95, 1961.

P656

Kırk Sekiz Farklı *Salvia* Türünün Antioksidan, Antikolinesteraz, Antimikrobiyal Aktiviteleri ve Uçucu Organik Bileşiklerinin İncelenmesi

Seda Damla Hatipoğlu[a,b], Nihal Zorlu[a], Erkan Mozioğlu[a], Hasibe Yılmaz[a], Tuncay Dirmenci[c], Ahmet C. Gören[a] ve Gülaçtı Topçu[d]

[a]*TÜBİTAK Ulusal Metroloji Enstitüsü, Kimya Grubu, Kocaeli, 41470, Türkiye*
[b]*İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Programı, İstanbul, 34469, Türkiye*
[c]*Balıkesir Üniversitesi, Biyoloji Öğretmenliği, Balıkesir, 10145, Türkiye*
[d]*Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, 34093,Türkiye*
nihal.zorlu@tubitak.gov.tr

Salvia türleri terpenik bitkilerce zengin olan Lamiaceae (Labiatae) familyası bitkileridir. Dünyada 900'ü aşkın *Salvia* türü, Türkiye'de ise 90 kadar *Salvia* türü doğal olarak yetişmektedir. *Salvia* türleri içerdiği sekonder metabolitleri ve uçucu organik bileşikleri nedeniyle antienflamatuvar, antiviral, hepatotoksik, sitosoksik/antitümör aktivitelerinin yanı sıra taşıdıkları flavonların antioksidan, antimikrobiyal, sitotoksik vb. pek çok aktiviteye sahip olduğu bilinen bir gerçektir.[2] Oksidatif stresin neden olduğu Lipid peroksidasyonu, hücrenin hayati fonksiyonları için zararlıdır. Kanser çeşitleri, Parkinson ve Alzheimer gibi birçok hastalığın DNA'nın oksidatif hasarından kaynaklandığını bildirilmiştir.[3] Sentetik antioksidanlar geniş bir kullanım alanına sahip olmalarına rağmen, istenilmeyen yan etkilerinden dolayı son zamanlarda kullanımları ciddi bir şekilde sınırlandırılmıştır. Bu nedenle doğal kaynaklardan, yeni antioksidanların bulunması için yapılan çalışmalar giderek önem kazanmış ve çalışmalar bitkisel kaynaklı doğal antioksidanlar üzerine yoğunlaştırılmıştır.

Bu çalışmada, 48 farklı *Salvia* türüne ait metanol ve aseton ekstreleri hazırlanarak antioksidan, antikolinesteraz ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Antioksidan aktivite kapasiteleri lipid peroksidasyonu inhibisyonu[4] *(β*-karoten renk açılımı) ve DPPH serbest radikal giderimi yöntemleri[5] ile antikolinesteraz aktiviteleri ise Ellman yöntemi[6] kullanılarak asetilkolinesteraz (AChE) ve bütürilkolinesteraz (BChE) enzimlerine karşı belirlenmiştir. İncelenen bitki türlerinin metanol ve aseton ekstrelerinin çoğu yüksek lipid peroksidasyon inhibisyonu aktivitesi gösterirken özellikle de bazı türlerin kullanılan antioksidan standartlarından daha yüksek aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. DPPH serbest radikali giderim aktivitesinde ise aseton ve metanol ekstreleri standartlar ile yarışır düzeyde aktivite göstermişlerdir. Antikolinesteraz aktiviteleri incelenen metanol ekstrelerinin birkaçı BChE enzimine karşı orta/ yüksek derecede inhibisyon göstermiştir. Alzheimer tedavisi için potansiyel ilaç olabilecekleri sinyalini vermişlerdir. Antimikrobiyal aktiviteleri ise *E. coli, S. aureus, M. smegmatis, C. albicans* mikroorganizmalarına karşı disk difüzyon yöntemi ile incelenmiştir. Ayrıca kırksekiz farklı *Salvia* türlerinin Thermal Desorber GC/MS tekniği[7] ile uçucu organik bileşiklerinin analizleri ve kemotaksonomik değerlendirmeleri yapılmıştır. Anadolu' da bulunan *Salvia* türlerinde başlıca α-pinen (%1-19.4), β-pinen (%1-21.8), Camphor (%0.8-9.1), Borneol (%0.5-22.3), 1,8-Cineole (%0.8-14.9), Isochapin B (%0.4-5.7) ve Heptacosane (%0.7-15) bileşikleri içerdiği tespit edilmiştir.

Kaynaklar:

1) Davis, P.H., Flora of Turkey and the East Aegean Islands, V. 7, 401-463, University Press, Edinburgh, 1982.
2) Topcu, G. Bioactive triterpenoids from *Salvia* species, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69:3, 482-487.
3) Evans, M. D., Dizdaroglu, M., Cooke, M.S., 2004. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mutation Research*, **567**, 1-61.
4) Miller, H. E. A simplified method for the evaluation of antioxidants. *Journal of American Oil Chemists Society*, **1971**, 48, 91.
5) Blois, M. S. Antioxidant determination by the use of a stable free radical, *Nature.* **1958**, 181, 1199-1200.
6) Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V., Featherstone, R. M., A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity, *Biochem. Pharmacol*. **1961**, **7**, 88-95.
7) Gören, A. C., Topçu, G., Bilsel, G., Bilsel, M.,Wilkinson, J.M.,Cavanagh, M.A. Analysis of essential oil of Satureja thymbra by hydrodistillation, thermal desorber, and headspace GC/MS techniques and its antimicrobial activity, *Nat. Prod. Res*. **2004**, 18:2,189-195.

P657

Antioxidant, Anticholinesterase and Antimicrobial Activities of Three Wild Growing *Centaurea* species in Anatolia

Mehmet Boğa[a], Abdulselam Ertaş[b], Nesrin Haşimi[c], Yeter Yeşil[d], Ufuk Kolak[e], Gülaçtı Topçu[f]

[a]*Department of Pharmaceutical Tech. Faculty of Pharmacy, Dicle University, Diyarbakır, Turkey*

[b]*Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Dicle University, Diyarbakır, Turkey*

[c]*Department of Nutrition and Dietetics, School of Health, Batman University, Batman, Turkey*

[d]*Department of Pharm. Botany, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, Istanbul, Turkey*

[e]*Department of Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, Istanbul, Turkey*

[f]*Department of Pharmacog. & Phytochem. Faculty of Pharmacy, Bezmialem Vakif University, Istanbul, Turkey*

mehmetboga1980@gmail.com

The genus *Centaurea* belongs to Compositae family and it comprises more than 500-600 species that are widespread all over the world, in particular around the Mediterranean and western Asia area. The genus comprises about 207 taxa including 134 endemic species classified in 4 sections, endemism is 64% in Turkey.[1] *Centaurea* species are named as zerdali dikeni, timur dikeni and peygamber çiçegi, in Anatolia.[2] *Centaurea* species have various biological activities and these species are widely used as expectorant, antidiabetic, antipyretic and antidiarrhoeal in Turkish traditional medicine. These species includes sesquiterpene lactones, flavonoids and phenolic compounds.[3] The purpose of this study was to extend the knowledge on its medicinal properties, namely its potential antioxidant, anticholinesterase and antimicrobial activity of *Centaurea balsamita* Lam., *C. depressa* Bieb. and *C. lycopifolia* Boiss. et Kotschy. Antioxidant activities were tested against DPPH free radical, ABTS cation radical scavenging and cupric reducing antioxidant capacity (CUPRAC), and anticholinesterase activity was assessed against acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase and antimicrobial activities were determined with disc diffusion method. The methanol extract of *C. balsamita* exhibited the highest effect in ABTS cation radical scavenging activity at 100 µg/mL concentration. Petroleum ether extracts of three *Centaurea* species exhibitied moderate inhibitory activity against butyrylcholinesterase enzymes, at 200 µg/mL. Among all of the extracts, acetone extracts of *Centaurea* species showed moderate antimicrobial activity against *Candida albicans*.

Kaynaklar:

1) Davis, P.H., Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Vol 5. Edinburgh University Press, Edinburgh, 1975.
2) Baytop, T. Therapy with Plants in Turkey (Past and Present), Publications of Istanbul University, Istanbul, 1999.
3) Öksüz, S.; Topçu G. *Phytochemistry,* **1994**, *7*, 487-90.

P658

Phenolic Profile, Fatty Acid and Essential Oil composition and Antioxidant, Antialzheimer Activity of *Verbascum flavidum* Extracts

Mehmet Boğa[a], Abdulselam Ertaş[b], Mustafa Abdullah Yılmaz[c], Neslihan Genişel[d], İsmail Yener[e], Hamdi Temel[d], Ufuk Kolak[f]

[a]*Department of Pharmaceutical Tech., Faculty of Pharmacy, Dicle University, Diyarbakır, Turkey*

[b]*Dicle University Science and Technology Research and Application Center (DÜBTAM), Diyarbakır*

[c]*Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Dicle University, Diyarbakır, Turkey*

[d]*Department of Pharmaceutical Chem., Faculty of Pharmacy, Dicle University, Diyarbakır, Turkey*

[e]*Department of Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Dicle University, Diyarbakır, Turkey*

[f]*Department of Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, Istanbul, Turkey*

ngenisel@gmail.com

Verbascum genus is a member of Scrophulariaceae family and the genus is represented by 271 taxa and 209 are endemic.[1] *Verbascum* leaves and flowers are used as mucolytic, expectorant, diuretic and demulcent in traditional Turkish medicine and used to treating respiratory diseases such as tuberculosis, bronchitis, dry coughs, and asthma.[2] This study is the first report about phytochemical and biological anaysis of *Verbascum flavidum* (Boiss.) Freyn & Bornm. Phenolic profile of *V. flavidum* were qualified and quantified with UHPLC ESI MS/MS. Protocatechuic acid, rosmarinic acid, p-coumaric acid, caffeic acid, chlorogenic acid and rutin were determined and the last two compounds were found to be the most abundant phenolics in *V. flavidum*. Fatty acid profile of the petroleum ether extract and essential oil composition of *V. flavidum* were determined by GC/MS. The main components of fatty acids were found to be palmitic (30.3%) and oleic acids (17.9%). The main compounds of the essential oil were arachidic acid (16.4%) and α-selinene (8.9%). β-carotene-linoleic acid test system, DPPH free radical scavenging assay, ABTS cation radical decolorisation assay and cupric reducing antioxidant capacity assay were used to determine antioxidant activity of the crude extracts. In DPPH free radical scavenging activity the methanol extract showed higher activity than BHT that was used as an antioxidant standard with 72.62% inhibition at 100 µg/mL concentration. The methanol and water extracts of *V. flavidum* showed over 80% inhibition in ABTS cation radical scavenging assay at 100 µg/mL concentration and showed higher activity than BHT and α-TOC used as antioxidant standards. All extracts were found to be inactive in CUPRAC and anti-alzheimer activity.

Kaynaklar:

1) Davis, P.H., Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Vol 6. Edinburgh University Press, Edinburgh, 1978.
2) Baytop, T. Therapy with Plants in Turkey (Past and Present), Publications of Istanbul University, Istanbul, 1999.

P659

Chemical Profile and Biological Activities of *Tragopogon latifolius* var. *angustifolius* Boiss.

Abdulselam Ertaş,[a] Mustafa A. Yılmaz,[b] Mehmet Boğa,[c] Meryem Şeyda Kaya,[d] Yeter Yeşil,[e] Mehmet Ozturk[f] and Ahmet C. Gören,[g] Hamdi Temel[b,h]

[a]*Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Dicle University, 21280 Diyarbakır, Turkey*
[b]*Research and Application of Science and Technology Center (DUBTAM), Dicle University, 21280*
[c]*Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Dicle University, 21280*
[d]*Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Dicle University, 21280 Diyarbakır, Turkey*
[e]*Department of Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, Istanbul 34116,*
[f]*Department of Chemistry, Faculty of Arts and Sciences, Muğla University, 48121 Muğla, Turkey*
[f]*TÜBITAK UME, National Metrology Institute, Chemistry Group, Organic Chemistry Laboratory, 41470 Kocaeli, Turkey*
[h]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Dicle University, 21280 Diyarbakır,*
meryemseydakaya@gmail.com

Tragopogon L., which belongs to the family of Asteraceae and tribe Lactuceae, represented by 21 species in Turkey and 84 species in the World.[1] *Tragopogon latifolius* Boiss., mostly distributed in South and East Transcaucasia, was reported to exist by two varieties in Turkey that are *T. latifolius* Boiss. var. *latifolius* and *T. latifolius* Boiss. var. *angustifolius* Boiss. The second one is known as Ispınk and Yemlik[1,2] and used for wound healing and food source in Anatolia.[2] *T. latifolius* Boiss. var. *angustifolius* Boiss can be consumed either raw or cooked.[2] To the best of our knowledge, there is not any report about the chemical properties and biological activities of *T. latifolius* var. *angustifolius* in the literature. In the present study, the fatty acid compositions of *T. latifolius* var. *angustifolius* petroleum ether extract was examined by using GC/MS analyses, and in the next step related antioxidant, anticholinesterase, and antimicrobial activities; total phenolic and flavonoid content was studied. In addition to that, phenolic and flavonoid contents of *T. latifolius* var. *angustifolius* methanol extract was also determined using UHPLC ESI MS/MS for quantitative and qualitative purposes.

This report represents the first study on chemical compositions and biological activities of *T. latifolius* var. *angustifolius*. In studied eleven phenolic compounds, chlorogenic (2919.994 µg/g extract) was found to be the most abundant phenolic compound in *T. latifolius* var. *angustifolius*. The major component of the fatty acid composition that was obtained from petroleum ether extract of *T. latifolius* var. *angustifolius* was identified as palmitic acid (C16:0) (28.7%). The *T. latifolius* var. *angustifolius* methanol extract possesses moderate activity (inhibition zone <20-12) against *C. albicans* (14 mm inhibition zone diameter and 110 µg mL^{-1} MIC value). Among all four extract, methanol extract was found as the most active compound in four antioxidant methods. Moreover all extracts showed weak Anticholinesterase activity.

Kaynaklar:

1) Coskuncelebi, K.; Goztepe, M. Tragopogon L., in *Türkiye Bitkileri Listesi/Damarlı Bitkiler*, ed. by Güner, A.; Aslan, S.; Ekim, T.; Vural, M.; Babac, M.T. Istanbul, Turkey, pp. 211-212, 2012.
2) Yesil, Y.; Akalin, E. *J. Fac. Pharm. Istanbul* **2011**, *41*, 90-103.

P660

Investigations on *Trifolium angustifolium* var. *angustifolium* L.

Abdulselam Ertaş,[a] Mehmet Boğa,[b] Nesrin Haşimi,[c] Mustafa Yılmaz[d], Meryem Şeyda Kaya,[e] Hamdi Temel[d,f]

[a]*Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Dicle University, 21280 Diyarbakir, Turkey*

[b]*Departmentof General and Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, 34116 Beyazıt, Istanbul, Turkey*

[c]*Department of Nutrition and Dietetics, Sch of Health, Batman University, 72060, Batman, Turkey*

[d] *Research and Application of Science and Technology Center (DÜBTAM), Dicle University, 21280 Diyarbakir, Turkey*

[e]*Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Dicle University, 21280 Diyarbakır, Turkey*
[f]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Dicle University, 21280 Diyarbakır,*

meryemseydakaya@gmail.com

There are 103 species of *Trifolium* (*Leguminosae*) genus in Turkey. Being a center of variety, Trakya (European Turkey) has 67 *Trifolium* taxa.[1] In Turkish traditional medicine, some *Trifolium* species such as *Trifolium repens* Lin., *Trifolium arvense* Lin., *Trifolium pratense* Lin. are used as cough syrup, anesthetic, disinfectant and tonic.[2] In previous scientific studies triterpene saponins and flavonoids have beeen isolated from *Trifolium* species.[3] A literature survey showed that there are no phytochemical or biological reports on *T. angustifolium* var. *angustifolium*. Therefore, the aim of our study was to determine phenolic, fatty acid and essential oil compositions by LC-MS and GC/MS, antioxidant, antialzheimer and antimicrobial activities of the petroleum ether, acetone, methanol and water extracts of *T. angustifolium* var. *angustifolium* growing in Turkey.

In studied eleven phenolic compounds, chlorogenic was found to be the most abundant phenolic compound in *T. angustifolium* var. *angustifolium*. The major component of the essential oil was identified as hexatriacontene (23.0%). The main constituent of the fatty acid obtained from the petroleum ether extract was identified as palmitic acid (29.8%). In particular, the water extract exhibited higher activity than α-tocopherol and BHT, which were used as standards in the ABTS cation radical scavenging assay and indicated higher inhibitory effect against acetylcholinesterase enzyme than the reference compound, galanthamine; however, exhibited weak activity in β-carotene bleaching, DPPH-free radical scavenging, and cupric-reducing antioxidant capacity assays. The petroleum ether extract exhibited higher activity than α-tocopherol which was used as standard in the β-carotene bleaching method at concentration 100 μg/mL. The acetone and methanol extracts were active on all microorganisms tested with a small zone diameter indicating weak activity.

Kaynaklar:

1) Zohary, M.; Heler D. The genus *Trifolium*. Ahva Printing Press, Jerusalem, 1984, 606.
2) Baytop, T. Therapy with Medicinal Plants in Turkey, Istanbul University Press, Istanbul, 1984, 375-376.
3) Oleszek, W.; Stochmal A. Phytochemistry **2002**, *61*, 165–70.

P700

Antikor Bazlı İlaçların Geliştirilmesinde *İn Vivo*Farmokoloji ve Toksikoloji Çalışmalarının Dünyada Kabul Edilebilirliği

Bakytzhan Bakhautdin, Duygu Kırkık

Fatih Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Büyükçekmece, İstanbul
duygukirkik@hotmail.com

Küresel biyoteknoloji firmaları, antikor bazlı ilaç araştırma ve geliştirme çalışmalarına yaklaşık 35 yıl önce başlamıştır. Günümüzde 45 antikor bazlı ilacın yıllık satışı $40 milyar doları aşmaktadır[1] ve birçok ürünün patent süresi 2019 yılında bitmektedir.[2] Bu gelişmeler doğrultusunda, gerek orijinal gerekse biyobenzer ürünün klinik denemeleri açısından önemli olan *in vivo* farmokoloji ve toksikoloji çalışmalarına duyulan ihtiyaç katlanarak artmaktadır. Bu çalışmalar, *Avrupa Tıbbi Ürünler Ajansı* (EMA; European Medicines Agency) ile *Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi* (FDA; Food and Drug Administration)'nin ortaya koyduğu kurallar ve yönergelere göre, uygun ulusal ve uluslararası sertifikasyona sahip kurumlarda yapılması gerekmektedir. Uluslararası sertifikasyonlardan en önemli örnek *Uygun Laboratuvar Uygulamaları* (GLP; Good Laboratory Practice) sertifikasyonudur. İlaç sektörünün büyük gelir elde ettiği bu pazarda Türkiye'de yapılan araştırma ve geliştirmenin payı yoktur. Bilim ve sanayi potansiyeli yükselen ülkemizde herhangi bir kamu veya özel kuruluşun terapi amaçlı, orijinal veya biyobenzer ürün ürettiği veya geliştirdiği bilinmemektedir. Dolayısıyla, ihtiyaç duyulmadığından, Türkiye'de GLP sertifikalı bir araştırma ve/veya deney hayvanları merkezi bulunmamaktadır.Bu bildirideantikor bazlı ilaçların*in vivo* farmokoloji ve toksikoloji çalışmaları özetlenerek, ne tür hayvanların hangi amaçla kullanıldığı ve EMA ile FDA tarafından en çok istenilen toksikolojik çalışmalar çeşiteri anlatılacaktır. Ayrıca, Türkiye'deyapilmiş bu tür çalışmalarınA.B.D. veAvrupa ülkelerinde kabul görecek duruma nasıl gelebileceği tartışılmaktadır.

Kaynaklar:

1- Nature drug review discovery, vol 7, p. 733
2 - Aris, R. (2012): Biosimilars 2012, what does the current landscape look like?

P701

Texas Red İşaretli Cisplatin İçeren Manyetik NanopartiküllerinSıçanlarda IVIS Spect ile Görüntülenmesi Çalışmaları

Habibe Yılmaz[1,3],Güliz Ak[1,3], Yeliz Yıldırım[2,3], Şenay Hamarat Şanlıer[1,3]

[1] *Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Bölümü, Bornova, İzmir, Türkiye*

[2] *Ege Üniversitesi Fen FakültesiKimya Bölümü, Bornova, İzmir, Türkiye*

[3] *Ege Üniversitesi İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye*

ylmz.habibe@gmail.com

Akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen, kadınlarda görülen kanser türlerinde ise görülme sıklığı dördüncü sırayı alan ve ölüm oranı en yüksek olan kanser türüdür. Nanopartiküler ilaç taşıyıcı sistemlerin kanserli dokuda birikimi ve ilacın terapötik indeksinin artırılması için kullanılan hedeflendirme türlerinden biri manyetik hedeflendirmedir.[1] Çekirdeğinde platin ağır metali içeren bir ilaç olan cisplatin, klinikte akciğer, kolon, mide, over ile baş ve boyun tümörlerinin tedavisinde gerek tek başına gerekse başka ilaçlar ile kombine edilerek yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.[2]Araştırmada, biyouyumlumateryaller kullanılarak sentezlenmiş cisplatin yüklü manyetik jelatin nanopartiküllerinTexas Red ile floresans özellik kazandırılaraksağlıklısıçanlardabiyodağılımının IVIS (*in vivo*imagingsystem)Spect ile görüntülenmesiamaçlanmıştır. Çalışma kapsamında, daha önce yayınladığımız araştırmamıza[3] uygun olarak optimum koşullarda ve iki adımlı desolvasyon yöntemiylemanyetik jelatin nanopartiküllersentezlendi. Yapıların floresans ajan ile işaretlenmesi, ikinci desolvasyon aşamasından sonra ortama eklenen Texas Red ile sağlandı. Reaksiyon karışımı40°C'de 1 saat inkübe edildikten sonra ortama çapraz bağlayıcı ilave edilerek nanopartikül oluşturma işlemine devam edildi. Texas Red işaretli manyetik jelatin nanopartiküllerecisplatinadsorpsiyon yoluyla yüklendi.[3] İlaç yüklü ve floresans işaretli nanopartiküller ile kontrol grupları sağlıklı sıçanların kuyruk veninden uygulandı ve sıçanlarbelirli süreler sonunda IVIS Spect cihazında görüntülendi. Manyetik hedeflendirme için sıçanların akciğer bölgesine mıknatıs tutuldu. Elde edilen sonuçlara göre mıknatıs tutulan sıçanlarda manyetik nanopartiküllerin akciğerde biriktiği gözlendi. Dolayısıyla cisplatin yüklü manyetik jelatin nanopartiküllerin akciğer kanseri tedavisinde yüksek potansiyel taşıdığı sonucuna varıldı.

Kaynaklar:

1) Ak G.; Yılmaz H.; Hamarat Sanlier S.,*ArtificialCells, Nanomedicine, andBiotechnology***2014**, 42(1), 18-26..
2) Boulikas T.;Alevizopoulos N.; Ladopoulou A.; Belimezi M.; Pantos A.; Chistrofis P.; Roberts M., TheCancerClock, Wiley, UK, 2007.
3) Yılmaz H.; Hamarat Sanlier S., *ArtificialCells, Nanomedicine, andBiotechnology*, **2013**, 41(2), 69-77.

P702

StyraxOfficinalisL.'den İzole Edilen Benzofuranglukozid Karışımının Radyoizotop İşaretlemesi ve Sıçanlarda Biyodağılım Çalışmaları

Yurdanur Akgül[1], Erdinç Pazar[1], Habibe Yılmaz[2,5], Fatma Yurt Lambrecht[3], Osman Yılmaz[4], Şenay Hamarat Şanlıer[2,5]

[1] *Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Bornova, İzmir, Türkiye*
[2] *Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Bölümü, Bornova, İzmir, Türkiye*
[3] *Ege Üniversitesi, Nükleer Bilimler Enstitüsü, Bornova, İzmir, Türkiye*
[4] *Dokuz Eylül Üniversitesi, Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı, İnciraltı, İzmir, Türkiye*
[5]*Ege Üniversitesi, İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye*
ylmz.habibe@gmail.com

*Styraxoffinalis*Avrupa ve Orta Asya'da yaygın olarak rastlanan bir bitkidir. *Styrax*türleri doğal bir benzofuran olan egonol içermektedir. Egonolantifungal, antibakteriyel, anti-kompleman aktivitesi, asetilkolinsteraz ve siklooksijenazinhibe edici özelliklere ve sitotoksik özelliklere sahiptir[1-7].Egonolgentiobioside ve egonolgentiotrioside bileşiklerinin farmasötik potansiyellerinin olduğu literatürde verilmiştir[8]. Ancak bu bileşiklere dair bir biyodağılım çalışmasına rastlanılmamıştır. Bu nedenle, çalışmamızda 2:1 oranında egonolgentiobioside ve homoegonolgentiobioside karışımı ^{131}I ile işaretlenerek sağlıklı sıçanlardaki biyodağılımı incelendi. Bu amaçla, ^{131}I işaretli bileşiklerinfarklıçözgen sistemlerinde RTLC ile kalite kontrolleri gerçekleştirilerek serum stabilite ve lipofilite çalışmaları tamamlandı. Hayvan denemeleri için gerekli Etik Kurul onayı alınmasının ardından, 30, 60 ve 120. dakikada bileşiklerin organ dağılımlarını belirlemek amacıyla 9 adet Wistar Albino Rat ile biyodağılım çalışması yapıldı. ^{131}I işaretli bileşiğin serumda stabilitesini30 dakika içinde % 92±3 oranında korurken 24 saat sonunda % 83±3 oranında koruduğu saptandı. Biyodağılım çalışmaları sonucunda ilk 30 dakikada bileşiğin en çok karaciğer, böbrek, kan, akciğerler ve midede bulunduğu, 120. dakikada ise ince ve kalın bağırsakta arttığı gözlemlendi. Spesifik ligantlarla bileşiğin işaretlemesi durumunda farklı kanser türlerini görüntüleme olasılığının olacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar:

1) Anıl, H. , Phytochemistry, 1980, 19:2, 2784-2786.
2) Bertanha, C.S. ve ark.,Natural Product Research, 2012, 26:24,1–7.
3) Enginar, H. Ve ark.,Journal of RadioanalyticalandNuclearChemistry, 2009,280:2, 367-374.
4) Inceboz,T ve ark.,Journal of DrugTargeting, 2013, 21:2, 175–179.
5) Lambrecht, F.Y. ve ark.,J. of RadioanalyticalandNuclearChemistry, 2009, 281, 415-419.
6) **Liu, J. ve ark., J. Nat. Prod**, 2011,74:10, 2081–2088.
7) Lu, D. ve ark.,EuropeanJournal of Pharmacology, 2012, 691, 275–282.
8) Melis ve ark.,Braz. J. Biol., 2009, 69:2, 371-374.

P703

İlaç Adayı Moleküllerin Geliştirilmesinde Toksik Etkileri Belirleme Yöntemleri ve Önemi

Ayça Aktaş[a], Öztekin Algül[b]
[a]*Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı Yenişehir Kampusu C Blok 33169 Yenişehir Mersin*
[b]*Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı Yenişehir Kampusu C Blok 33169 Yenişehir Mersin*
aktasayca@hotmail.com

İlaçların etkileştiği biyolojik sistemler ile organizmadaki biyokimyasal süreçlerin belirlendiği çalışmalardaki ilerlemeler daha aktif ilaç moleküllerinin tasarlanmasına olanak sağlamaktadır. Bir ilacın tasarlanmasından piyasaya çıkıncaya kadar geçen süreç oldukça uzun ve masraflıdır. Laboratuarda tasarlanan ilaç olmaya aday, yaklaşık 10000 bileşikten 5-6'sı klinik deneme aşamasına ulaşabilmekte ve yine bunlardan yalnızca 1-2'si tedavide kullanıma girebilme şansı bulabilmektedir.[1] Geliştirilen yeni bir ilacın, mevcut ilaçlara oranla klinik etkililiği (efikasitesi), güvenliliği ve maliyet gibi özelliklerinin öne çıkması beklenir. Özellikle yeni ilaç adaylarının klinikteki başarısı etkililiği kadar güvenliliği ile de ölçülür. İlacın güvenliliğini belirleyen önemli unsurlardan biri olan toksik etkiler, birçok ilacın klinik öncesi çalışmalardan klinik döneme geçmesinde belirleyici olmaktadır. İlaç geliştirme sürecindeki toksikolojik testler, ilaç adaylarının potansiyel güvenliliklerini değerlendirmek amacıyla yapılmaktadır. Klinik öncesi dönemde ilaç adayı bileşiklerin önce hücre, doku veya organlar gibi *in vitro*, bunu takiben laboratuar hayvanlarında *in vivo* koşullarda farmakolojik etkileri ve farmakokinetik özellikleri araştırılmaktadır. Tarama testlerini takiben toksisite deneylerini de başarı ile geçen bileşikler klinik çalışmalara aday ilaçlar olarak değerlendirilebilirler.[2]

Bu çalışmada ilaç adayı bileşiklerin geliştirilmesinde kullanılan toksisite testlerinin özellikleri, belirleme yöntemleri ve önemlerinin ortaya konulması amaçlanmıştır. İlaç adaylarının geliştirilmesinde etkililik ve güvenliliği takiben maliyet ve zaman kaybının önlenebilmesi açısından araştırmacıların toksisite deneyleri ile ilgili yeterli bilgi düzeyine sahip olmaları, yeni ilaç adaylarının geliştirmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar:

1) Kayaalp, S.O., Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. 4. Baskı, Pelikan, Ankara, **2003**.
2) Faqi, A.S., A Comprehensive Guide to Toxicology in Preclinical Drug Development, 1st Ed., Academic Press, Jamestown, London, **2013**.

P750

Poli (maleik anhidrit-*ko*-vinil asetat)-Noradrenalin Polimer-İlaç Çiftinin Stabilitesinin İncelenmesi

Ceren Aslıtürk[a], Dolunay Şakar[a], Gülderen Karakuş[b]

[a]*Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 34220, Esenler, İstanbul, Türkiye*
[b]*Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya ABD, 58140, Sivas, Türkiye*

dolunaykar@yahoo.com

Farmakolojide; ilacın bozunmasını azaltmak, biyouyumluluğunu arttırmak için birçok ilaç salım sistemi geliştirilmiştir. Son yıllarda polimerler ilaç taşıyıcı sistemi olarak oldukça yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Polimer-ilaç sisteminin farklı sıvı ortamlardaki partikül boyutu ve zeta potansiyeli ölçümü ile yüzey yüklerinin belirlenmesi, sistemin stabilitesinin bir ölçüsüdür[1-3].

Noradrenalin (NA) merkezi ve semptomik sinir sisteminde, hormon ve sinir iletici olarak davranan bir katakolamin olup, aynı zamanda güçlü bir damar büzücü ilaç olarak kullanılmaktadır[4,5]. Bu çalışmada, sağlıklı vücut hücrelerinde *in vitro* olarak toksik etki göstermediği belirlenen poli (maleik anhidrit-*ko*-vinil asetat)-noradrenalin (MAVA/NA) polimer-ilaç sistemi sentezlendi[6] ve sentezlenen bu polimer-ilaç sisteminin stabilitesi, farklı pH ve tuz konstantrasyonlarının yanında dekstroz, PBS ve SBF gibi yapay vücut sıvısı olarak kabul edilen sıvı ortamlarda zeta potansiyel, mobilite ve partikül boyutu ölçümleri yapılarak belirlendi.

Teşekkür: Bu çalışma Yıldız Teknik Üniversitesi, Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğü tarafından 2014-01-02-YL02 proje numarası ile desteklenmiştir.

Kaynaklar:

1) Jones M.C.; Leroux J.C. *Eur. J. Pharm. Biopharm*. **1999**, *48*, 101.

2) Jain J.P.; Modi S.; Domb A.J.; Kumar N.J. *J Control Release* **2005,** 103, 541.

3) Sezgin Z.; Yüksel N.; Baykara T. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **2006**, *64*, 261.

4) Andersen A.M., *Acta Chem Scand B* **1975**, *29*, 871.

5) Karakus G.; Yenidunya A.F.; Zengin H.B., Polat Z.A. *J Appl Polym Sci* **2011**, *122*, 2821.

6) Karakus G.; Polat Z.A.; Yenidunya A.F.; Zengin H.B. and Karakus C.B. Polymer International, **2013**, *62(*3), 492.

P751

İbuprofen'inSupramoleküler Jel yapısı içine Sokulması ve Kontrollü Salımı

Mehmet Çolak[a], Deniz Barış Cebe[b], Serhat Uzan[a], Haluk Aydın[a], Halil Hoşgören[a]
[a]Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Diyarbakır
[b]Batman Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Batman

mcolak@dicle.edu.tr

İlaç salımında ilk kez Esch ve arkadaşları, N,N'-dibenzoil-L-Systin'i (DBC) organojelatör olarak kullandılar.[1] İlacın dozunun miktar, yer ve zaman olarak kontrol edilebilirliği; ilaç salım bilimi açısından anahtar rol oynar. Çünkü geliştirilmiş kontrol, yan etkileri minimize ederken; terapötik etkiyi maksimize eder.[2]Organojellerin ilaç salımında kullanılmasının, polimer ve hidrojel esaslı matrikslere göre bazı avantajlara sahiptir. Organik karakterli oluşları, mikrobiyalkontaminasyona karşı direnç sağlar. Bunun yanında deri yoluyla ilaç verilebilme olanağı sağlayabilir. Biyouyumlu, biyobozunum ve nonimünojik özellikli oluşları uzun süreli güvenilir kullanım olanağı sağlar. Sentetik LMWG'ler, Lecitingibi doğal ve az bulunan pahalı malzemelere göre, daha ucuz ve büyük ölçekli üretim avantajına sahiptirler.[3]

Klasik metotlara göre topikal olarak ilaç verilmesi, birçok avantaja sahiptir. Bunlar, ilacın bağırsak ve karaciğerdeki ilk geçiş noktasındaki metabolize olmasının önlenmesi; oral yoldan ilaç verilmesinde söz konusu olan metabolizma ve absoprsiyon hızındaki değişikliklerin önlenmesinde; biyolojik yarı ömrü kısa olan ilaçların verilmesindeki risklerin önlenmesinde; son olarak farmasötik olarak aktif ve inaktif ilaç katkı maddelerinden oluşan gastrointestinaliritasyonların elimine edilmesidir. İlaçların topikal uygulanmasında karşılaşılan derinin bariyer özelliğinin aşılmasında, birçok kimyasal ve fiziksel yaklaşımlar kullanılmaktadır. NSAID lar için ilaç taşıyıcı araç olarak, enhancer özelliği arttırılmış, yeni organojelformülasyonlar, bis-aminoalkolokzalamitlerden hazırlanacaktır. BAOA ile NSAID'ların yeni jel formülasyonları, hem enhancer hem de biyouyumlu olan sıvılar (Etil laurat, etil miristat, etil palmitat, izopropillaurat, izopropilmiristat, izopropil palmitat) içerisinde hazırlanacaktır.İbuprofenin hazırlanan yeni jel formülasyonunun salım çalışmaları, İbuprofeninsupramolekülerorganojel içerisine hapsedilebildiği ve ilaç dozunun, miktar ve zaman olarak kontrol edilebilirliği gösterilmiştir.

Kaynaklar:

1) Kiyonaka S.,Sugiyasu K., Shinkai S., Hamachi I., *J. Am. Chem. Soc*. **2002,** 124, 10954–10955.
2)Sift Carter R.,Ebner D., Brenner D., Bruppacher R., *J ClinEpidemiol*,**1997,** 50, 217-218.
3) (a) Hanabusa K., Yamada M., Kimura M., Shirai H., *Angew. Chem. Int. Ed.***1996,** 35, 1949. (b) Sanna V., Mariani A., Caria G., Sedri M., *Chem. Pharm. Bull.***2009,** 57 (7), 680-684.

P752

İlaç Salınım Sistemleri İçin Yeni Bir Fotokromun Sentezi Ve Özellikleri

Fatih Algı

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Organik Malzeme Lab. (LOM) TR-17100 Çanakkale-Turkey.

falgi@comu.edu.tr

Yeni fonksiyonel organik bileşiklerin tasarımı ve sentezi, bu bileşiklerden elde edilen malzemelerden yararlanılarak moleküler algılayıcılar,[1]elektronik ve fotonikler, makine ve aygıtlar, ışık yayan diyotlar, güneş pilleri, transistörler, elektrokromik cihazlar,[2] veri işleme ve depolama aygıtları ve ilaç salınım sistemlerigibi ileri teknolojik uygulamalar nedeniyle büyük önem arz etmektedir. Bu vesileyle dünyanın dört bir yanında başta sentetik organik kimya olmak üzere bir çok araştırma grubu uygulamaya açık yeni fonksiyonel bileşiklerin tasarımı, sentezi ve tanımlanmasına yönelik çalışmalara geniş bir yer ve önem vermektedirler.

Bu çalışmada,redoks aktif özellik gösteren ve literatürde bilinmeyen yeni fotokromik bir bileşik sentezlenecek ve bu bileşiğin yapı tayini ve özellikleri spektroskopik yöntemler ile aydınlatılacaktır. Sentez ve karakterizasyon çalışmalarını müteakiben son aşamada ise elde edilecek bu yeni bileşiğin ilaç salınım sistemlerine uygulanabilirliğitest edilecektir.

Kaynaklar:

1) Algi, M. P. A.; Öztaş, Z.; Algi, F. *Chem. Commun.***2012**, *48*, 10219.
2) Cihaner, A.; Algi, F. *Adv. Funct. Mater.***2008**, *18*, 3583.

P753

İlaç Salım Sistemleri İçin Yeni Poli(izopropil Glikolid)-PEG Diblok ve Triblok Kopolimerlerinin Sentezleri ve Özellikleri

Mehmet Onur Arıcan, Olcay Mert

Kocaeli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 41380, Kocaeli.

mhmtarican@hotmail.com

Günümüzde özellikle kanser araştırmalarında kontrollü ilaç salım sistemleri geleneksel yöntemlerin yerini hızla alarak etkin tedavi için kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle poli(etilen glikol) bazlı polilaktid, poliglikolid ve poli(laktik-ko-glikolik) kopolimerlerine daha iyi bir alternatif olabilecek, biyomedikal ve farmasotik endüstri için gelecek vaat eden yeni ve çok fonksiyonlu biyomalzemelerin üretilmesi büyük önem arz etmektedir. Bu çalışma kapsamında ise poli(izopropil glikolid)-PEG diblok ve triblok kopolimerleri sentezlenmiş, spektroskopik, kromatografik ve termal analiz yöntemleri ile karakterize edilmiştir. Sonrasında bu polimerlerin çeşitli fiziksel özellikleri incelenmiştir.

P754

Metal İyonu ile Kontrol Edilebilen Kendiliğinden Yapılanarak Hidrojelleşen Peptitler ve Biyonanoyapılarının İncelenmesi

Gözde EŞAN[a], Salih ÖZÇUBUKÇU[a]
[a]*Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü*
esangozde@gmail.com

Kendiliğinden yapılanarak hidrojel oluşturan peptitler özellikle son 10 yılın oldukça gözde araştırma konularından biri haline gelmiş ve seçici ilaç salınımı, doku mühendisliği ve biyomedikal malzeme konusundaki uygulamaları için yoğun bir araştırmaya sahne olmuştur.1 Aminoasitlerin çeşitliliği sayesinde çok farklı fiziksel ve kimyasal özelliğe sahip peptit yapıları elde edilebilir.2 21 tane doğal aminoasitin yanı sıra, doğal olmayan, sentetik amino asitlerin kullanımı ile de farklı özellikler elde etmek mümkündür.

Hidrojel peptitlerin, biyomateryal uygulamaları için, kendiliğinden yapılanıp hidrojel oluşturması sıcaklık, pH, enzimler, indirgeyici madde, ışık, iyonik kuvvet, metal iyonu gibi uyartılarla kontrol edilebilir ve de tercihen tersinir bir işlem sonucu gerçekleşmesi gerekmektedir.3

Bu projede metal iyonları ile özellik değiştiren peptit hidrojellerinin elde edilmesi ve bunların biyomedikal uygulamaları için gerekli sistemlerin hazırlanacaktır. Bunun için öncelikle metal iyonlarına bağlanabilen bir aminoasit türevi kenetlenme tepkimeleriyle sentezlenecektir. Ardından bu sentetik amino asiti de kullanarak, her bir amino asiti *beta-sheet* oluşturmaya meyilli olarak seçilen peptitler, katı hal peptit sentezi yöntemiyle elde edilecektir. Bu peptitlerin tam ortasında bulunacak olan sentetik amino asitin metal iyonlarına bağlanma geometrisini kullanarak, metal iyonu varlığında hidrojel oluşturamayan, ancak metal iyonunun ortamdan uzaklaştırılması ile hidrojel oluşturabilen bir özellikte olması hedeflenmektedir. Hidrojel yapısındayken ilave edilen metal iyonu etkisi ile bozulan hidrojel yapısı sayesinde, seçici ilaç salınımlarına olanacak sağlayabilen bir sistem geliştirilmesi hedeflenmektedir.

Kaynaklar:

1) (a) ZHANG, S., Holmes, T., Lockshin, C., Rich, A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 3334-8. (b) PETKA, W. A., Harden, J. L., McGrath, K. P., Wirtz, D., Tirrell, D. A, *Science*, **1998**, *281*, 389-392. (c) QU, Y., Payne, S. C., Apkarian, R. P., Conticello, V. P., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5014-5. (d) NICODEMUS, G. D., Bryant, S. J., *Tissue Engineering Part B: Review* 2008, *14*, 149-165.

2) (a) LÖWİK, D. W. P. M., Leunissen, E. H. P., van den Heuvel, M., Hansen, M. B., van Hest, J. C. M., *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3394-3412. (b) MART, R. J., Osborne, R. D., Stevens, M. M., Ulijn, R. V., *Soft Matter* **2006**, *2*, 822-835.

3) HOLMES, T. C., *Trends Biotechnol*. **2002**, *20*, 16-21. (b) COLLIER, J. H., Hu, B. H., Ruberti, J. W., Zhang, J.;, Shum, P., Thompson, D. H., Messersmith, P. B., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9463-4.

P755

Akciğer Kanseri Tedavisine Yönelik Yeni Bir İlaç Taşıyıcı Sistem: Pemetrexed Yüklü Nanopartiküller

Güliz Ak[1,2], Habibe Yılmaz[1,2], Şenay Hamarat Şanlıer[1,2]

[1]*Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Bölümü, Bornova, İzmir*

[2]*Ege Üniversitesi İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye*

guliz.ak@ege.edu.tr

Yeni jenarasyon bir anti-folat ajan olan pemetrexed, mezotelyoma ve küçük hücre dışı akciğer kanseri tedavisinde kullanımı onaylı bir ilaçtır. Pemetrexed hücrenin replikasyonu için gerekli metabolik prosesleri inhibe ederek etki gösterir. İlacın lokal olarak gelişen veya metastatik küçük hücre dışı kanserinde ikinci etap tedavide tekli ajan olarak kullanılmasının yanı sıra, hastalarda lökosit ve eritrosit sayısının düşmesi, yorgunluk, bulantı, kabızlık, nefes darlığı ve göğüste ağrı gibi yan etkilere neden olabildiği bilinmektedir.[1] Kanser tedavisinde kemoterapötik yaklaşımların ana dezavantajı çoğu ilacın non-spesifik olmasıdır. İlaç yüklü manyetik nanopartiküller dışarıdan uygulanan manyetik alan yardımıyla hedef bölgede konsantre bir şekilde birikir ve nanopartiküllere yüklü ilaç ilgili bölgede salınarak etki gösterir. Çalışmamızda taşıyıcı matriks olarak O-karboksimetil kitosan seçildi. O-karboksimetil kitosanın karboksil grubu taşıması dolayısıyla kitosana göre üstün özellikleri bulunmaktadır. Kitosan alkali koşullarda ve su/izopropanol çözgen sisteminde monokloroasetik asit ile reaksiyonu sonucunda türevlendirildi.[2] FTIR ve NMR yapı analizleri ile O-karboksimetil kitosan oluştuğu belirlendi. O-karboksimetil kitosan, kopresipitasyon yoluyla elde edilen ve boyutları yaklaşık 15 nm olan magnetit nanoyapılar ile karıştırılıp iyonik jelasyon yöntemiyle nanopartikül haline getirildi. Nanopartiküllerin FTIR, SEM ve zeta boyut analizleri gerçekleştirildi. Ardından pemetrexedin nanopartiküllere enkapsülasyon ve/veya adsorpsiyon yoluyla yüklenme koşulları incelendi. Pemetrexed tayini, ilacın 227 nm dalga boyundaki absorbans şiddetinden yola çıkılarak spektrofotometrik olarak gerçekleştirildi.[3] İlacın *in vitro* koşullarda 37°C ve farklı pH ortamlarında (pH 5 ve 7,4) manyetik nanopartiküllerden salımı incelenerek serbest ilaç salımı ile karşılaştırıldı. Elde edilen tüm sonuçlara göre pemetrexed yüklü manyetik O-karboksimetil kitosan nanopartiküllerinin akciğer kanseri tedavisi için yüksek biyopotansiyele sahip olduğu ve ileri araştırmalarının yapılabileceği belirlendi.

Kaynaklar:

1) Rollins K.D.; Lindley C., *Clinical Therapeutics*, **2005**, *27(9)*, 1343-1382.
2) Chen X.G.; Park H.J., *Carbohydrate Polymers*, **2003**, *53*, 355-359.
3) Patel A.D.; Parikh S.K.; Sen Dr.D.J.; Patel Dr.C.N., *Int. J. Drug Dev. & Res.* **2011**, *3(2)*, 301-307.

P756

Antibakteriyel Biyopolimer Matriks Hazırlanması

İhsan Başaran[¥], Seyhan Ulusoy[φ], M. Tolga Yalgın[*], Ayhan Oral[¥]

[¥] *Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Polimerik Malzemeler Araştırma Laboratuvarı. Merkez/ÇANAKKALE*

**Mime-Tech Technoligies, Ultrasport İç ve Dış Ticaret Ltd. Şti. Avcılar/İSTANBUL*

[φ] *Süleyman Demirel Üniversitesi, Deneysel ve Gözlemsel Araştırma ve Uygulama Merkezi. Çünür/ISPARTA*

ihsanbasaran.tr@gmail.com

İlaç salınımında kullanılan maddelerin, canlı metobolizması ile uyumlu, metabolizmada belirli bir süreç içerisinde bozunabilen ve daha da önemlisi zehirleyici veya herhangi bir kötü yan etkiye neden olmayan türden olması gerekmektedir[1,2] . Günümüzde en çok tercih edilen maddelerden bir tanesi doğal olarak antibakteriyel özelliğe sahip bir biyopolimer olan kitosandır[3] .Bunun yanı sıra biyouyumluluk özelliğine sahip Poli(laktik asit), poli(etilen glikol), gibi bazı diğer biyopolimerler de kullanılmaktadır. Polilaktik asit, biyopolimerler arasında son zamanlarda çok ilgi gören ve bir çok araştırmacı tarafından özellikleri geliştirilen ve modifiye edilen bir polimerdir. Zamanla Poli(laktik asit), biyopolimerler arasında üretim ve kullanım açısında en uygun olanlardan birisi haline gelmiştir.[7] Bu polimerin doğal olarak antibakteriyel etkisi bulunmamaktadır. İstenildiğinde bu polimer matrikslerinin içerisine antibakteriyel ajanlar ilave edilmektedir. Bu antibakteriyel ajanların son yıllarda en çok kulanılanı da gümüştür[4,5] . Gümüşün yanı sıra antibakteriyel özellik gösterdiği keşfedilen ve bitkilerden ekstrakte edilen doğal organik esansiyel yağlar de bulunmaktadır[6] . İlaç salınımlarında antibakteriyel polimer matris olarak doğal esansiyel yağlar ile polimer olarak poli(laktik asit) malzemelerinin kullanılması tamamen doğallık ve biyouyumluluk açısından önemli bir yöntemdir. Bu nedenle önceki yaptığımız çalışmalarda Poli(laktik asit) ile fenil etil alkol matriksi hazırlandı ve antibakteriyel özelliği incelendi. Bu malzemenin yapılan antibakteriyel test sonucunda *E.coli ve S. aureus* bakterilerine karşı iyi antibakteriyel etki gösterdiğini gözlemlenmiştir[8] . Benzer bir çalışmayı Poli(laktik asit) ile tarçından ekstrakte edilen sinemaldehit ile karıştırdıktan sonra antibakteriyel etkisi test edildi. Antibakteriyel tesler sonucunda bu malzemenin de *E.coli ve S. aureus* bakterilerine karşı etkin antibakteriyel özelik gösterdiğini gözlemlenmiştir[9]. Benzer bir çalışma, yine uçucu bir esansiyel yağ olan α-pinene ve okaliptol kullanarak polimer-antibakteriyel matriksler hazırlanmış ve antibakteriyel etkisi incelenmıştır. Bu çalışmalar sonucu tamamen doğal yenilenebilir kaynaklardan elde edilen, biyouyumlu Poli(laktik asit) polimeri ve yine tamamen doğal, bitkilerden elde elde edilen esansiyel yağlar antibakteriyel ajan kullanılarak, antibakteriyel polimer matrisleri hazırlanmıştır.

Kaynaklar:

[1] Lee, Susan S., et al. "Biodegradable implants for sustained drug release in the eye." *Pharmaceutical research* 27.10 (2010): 2043-2053.

[2] Gollwitzer, Hans, et al. "Antibacterial poly (D, L-lactic acid) coating of medical implants using a biodegradable drug delivery technology." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 51.3 (2003): 585-591.

[3] Bernkop-Schnürch, Andreas, and Sarah Dünnhaupt. "Chitosan-based drug delivery systems." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 81.3 (2012): 463-469.

[4] Guo, Liya, et al. "Polymer/nanosilver composite coatings for antibacterial applications." *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 439 (2013): 69-83.

[5] Fortunati, E., et al. "Multifunctional bionanocomposite films of poly (lactic acid), cellulose nanocrystals and silver nanoparticles." *Carbohydrate polymers* 87.2 (2012): 1596-1605.

[6] Burt, Sara. "Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review." *International journal of food microbiology* 94.3 (2004): 223-253.

[7] Garlotta, Donald. "A literature review of poly (lactic acid)." *Journal of Polymers and the Environment* 9.2 (2001): 63-84.

[8] Oral, Ayhan et al. "Prepearation of Antibacterial Polylactic Acid with Phenylethyl Alcohol." *The 4th International Conference of Chemical Industries Research Division.* Book of Abstracts, p16, (2010).

[9] Suner Salih C., et al. "Prepearation of Cinnamaldehyde Poly(lactic acid) Antibacterial Polymer Film and Investigation of Antibacterial Effect." 7th *International Packaging Congress and Exhibition.* Book of Abstracts*, p121, (2013)*

P757

PEG Bazlı Poliester Polimerleri ve İlaç Salım Sistemlerinde Uygulamaları

Olcay Mert

Kocaeli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 41380, Kocaeli.

olcay.mert@kocaeli.edu.tr

İlaç salımı basitçe çeşitli özellikteki ilaçların uygun formülasyonlar kullanarak insan veya hayvanlara salımı olarak ifade edilebilir. İlaç salım sistemleri pekçok disiplinler arası bilimin yaptığı çeşitli uygulamalarla günümüzde multi-milyar dolarlık bir endüstri haline gelmiştir ve şüphesiz ki geleceğin çok önemli araştırma alanlarından biri olmaya devam edecektir. İlaç salım sistemlerinde kullanılan ısıyahassas biyouyumlu ve biyobozunur polimerler ise son 10-15 yılda biyomedikal alanda en çok tercih edilen polimerlerden biridir.Bu amaçla öncelikli olarak PEG bazlı poliester polimerleri sentezlenmiş ve karakterizasyonları spektroskopik (NMR, FTIR), kromatografik (GPC) ve termal (DSC) metotlar kullanılarak yapılmıştır. İkinci aşamada bu kopolimerlerin ısıyahassaslık özellikleri, fiziksel değişimleri dikkate alınarak detaylı bir şekilde çalışılmıştır.

P758

Çok Tabakalı Fonksiyonel İnce Film Oluşumunun ve Ibuprofen (IBF) ile Etkileşiminin QCM-D Tekniğiyle Takibi

Öznur Yolaçan, Dilara Yılmaz, Hüseyin Deligöz

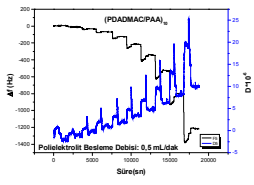
İstanbul Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, 34320 Avcılar-İstanbul, TÜRKİYE

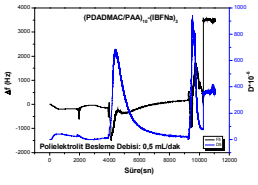
oznur.yolacan@hotmail.com
hdeligoz@istanbul.edu.tr

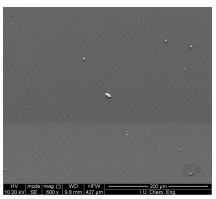
Kuartz Kristal Mikrobalans-Dissipasyon (QCM-D) sistemi, tabakalı kaplama (Layer-by-Layer, LbL) tekniği ile üretilen filmlerin karakterizasyonunda kullanılan son derece güncel tekniklerden birisidir. Bu tekniğin tercih edilmesinin en önemli nedenleri, çok küçük kütle değişimlerine bile hassas olması ve adsorban ile adsorbent arasındaki etkileşimin hassas biçimde belirlenebilmesidir. Bu yöntemde ayrıca dissipasyon değerlerinin belirlenmesiyle oluşacak çok tabakalı fonksiyonel ince filmlerin mekanik özellikleri (yumuşaklık, sertlik vb.) hakkında bilgi edinilmesi ve ilaçla etkileşme sonunda yapıda meydana gelen değişimlerin izlenebilmesi mümkün olmaktadır. Bu çalışmada, farklı yük yoğunluğuna sahip katyonik polielektrolitlerin saf veya harman anyonik polielektrolitlerle etkileşimiyle çok tabakalı saf veya harman yapılı filmler elde edilmiş takiben Ibuprofen Sodyum Tuzu (IBF-Na) ile etkileşimi ve farklı pH koşullarında adsorpsiyon/desorpsiyon davranışları incelenmiştir. [1-2-3]

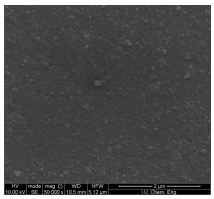
Çalışma kapsamında katyonik polielektrolit çözeltiler olarak polialilaminhidroklorit (PAH), polidialildimetilamonyumklorid (PDADMAC) ve lineer polietilenimin (PEI) ile anyonik polielektrolit çözeltiler, polistirensülfonik asit sodyum tuzu (PSS) ve farklı molekül ağırlıklarındaki (M_A: 5000, 12000 ve 450000) poliakrilik asit (PAA) kullanılarak, ince film oluşumunun takip edilmiştir. Bu analizden elde edilen sonuçlar kullanılarak, QCM-D sensörü üzerinde adsorplanan ince film ağırlıkları Sauerbrey denklemi kullanılarak tespit edilmiş ve yine QCM-D cihazına özgü bir özellik olan dissipasyon değerleri belirlenmiştir. Bununla birlikte, ilaç adsorpsiyon/desorpsiyon karakterleri ortamın pH değerine, hazırlanan LbL filmin kimyasal ve morfolojik yapısına bağlı olarak değerlendirilmiştir Tabaka gelişiminin takibi için yapısında PSS olan saf ve harman fonksiyonel filmlerin UV-vis analizi ve yüzey morfolojilerini tespit etmek amacıyla Yüzey Temas Açısı ve Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) analizleri gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalardan elde edilen bulgulara göre farklı tipte kuvvetli ve zayıf polielektrolit çözeltilerinden hazırlanan LbL saf ve harman filmlerin tabaka oluşumlarının farklılık gösterdiği ve ilaç adsorpsiyonu ile desorpsiyon özelliklerinin kontrol edilmesinde seçilen polielektrolit tipi, yüksek yük yoğunluğu ve pH değerlerinin oldukça önemli parametreler olduğu belirlenmiştir. Ayrıca molekül ağırlığı değişiminin adsorplanan madde miktarına etki ettiği saptanmıştır.









Teşekkür: Bu çalışma TÜBİTAK'ın 112M290 numaralı projesi ile desteklenmektedir.

Kaynaklar:

1) Deligöz H.; Tieke B.; **2014,** QCM-D Study of Layer-by-layer Assembly of Polyelectrolyte Blend Films and Their Drug Loading-Release Behavior *Colloids Surf., A.*, 441, 725-736.
2) Jang, Y.; Seo, J.; Akgun, B.; Satija, S.; Char, K. **2013,** Molecular Weight Dependence on the Disintegration of Spin-Assisted Weak Polyelectrolyte Multilayer Films *Macromolecules, 46,* 4580-4588.

P759

5-Florourasil İçeren Moleküler Baskılanmış Kriyojel Disklerin Salım Kinetiğinin İncelenmesi

Kemal Çetin[a,b], Adil Denizli[a]

[a]*Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*
[b]*Necmettin Erbakan Üniversitesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Konya, Türkiye*
kemalcetin@hacettepe.edu.tr

Polimerik jel sisteminde çevreden su absorpsiyonu sistemin boyutlarını ve fizikokimyasal özelliklerini ve dolayısıyla ilaç salım kinetiğini değiştirir. Şişebilen polimerik sistemlerden ilaç salımınıaçıklamaya çalışan birçok matematiksel model bulunmaktadır.Ancak en karmaşık modeller dahi uygun formülü vermemeleri ve pek çok çözüm tekniğine ihtiyaç duydukları için, ilaç salımında genelleşmiş ampirik eşitlikler sıkça kullanılmaktadır[1]. Son yıllarda biyomedikal çalışmalarda moleküler baskılama teknolojisi (MIT) önem kazanmıştır. Enzim-substrat, antibadi-antijen ve sinyal iletimi gibi etkileşimler moleküler tanımlamaya dayanmaktadır. MIT'nin tasarımında doğadaki bu tanımlamadan esinlenilmiştir[2]. Bu teknolojide uygun monomerler ve çapraz bağlayıcılar kullanılarak hedef moleküle duyarlı polimerler hazırlanmaktadır[3]. Sunulan çalışmada, N-Metakriloil-(L)-histidin metil ester (MAH) ve 5-Florourasil (5-FU)bakır(II) iyonları varlığında metal-şelat kompleksi oluşturulmuştur. Ardından bu kompleksmonomer ve2-hidroksietil metakrilat (HEMA) kullanılarak PHEMAHkriyojel diskleri -16^{o}C'da serbest radikal polimerizasyon yöntemiyle hazırlanmıştır. Kompleks yerine 5-FU doğrudan monomer çözeltisine eklenerek PHEMA aynı yöntemle hazırlanmıştır.Salım kinetiğine polimer türünün, farklı ilaç miktarlarının, çapraz bağlama oranının ve pH ve sıcaklık gibi ortam koşullarının etkisi incelenmiştir. Ayrıca salım kinetiği Fickian ve non-Fickian yaklaşımları ile tanımlanmaya çalışılmıştır[4].

Kaynaklar:

1) Singh, B.,Chauhan, N. *ActaBiomaterialia*, **2008,**4(5), 1244-1254.
2) Kryscio, D.R.,Peppas, N.A.*ActaBiomaterialia*, **2012,** 8(2), 461-473.
3) Bereli N., Andaç M., Baydemir G., Say R., Falaev I. Y., Denizli A. *J. Chromatogr. A,***2008**, 18–26, 1190.
4) Peppas, N.A.,Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H., *Eur. J.Pharm.Biopharm.*,**2000,** 50(1), 27-46.

P800

Doğrusal Taramalı Voltametri Yöntemi ile Atorvastatin Etkin Maddesinin Farmasötik Preparatlarda Miktar Tayini

Selçuk Kaban, Bilal Yılmaz, Bilge Kaan Akcay

Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya A.B.D., 25240, Erzurum, Türkiye

selcuk_kaban@hotmail.com

Atorvastatin vücutta kolesterol üretimini engelleyen, kolesterol düşürücü bir ilaç olup, in vivo ve in vitro koşullarda anti-inflamatuar etki sergilemektedir. Kolesterolün düşürülmesi kalp krizi, felç (inme) ve damar hastalıklarına yol açan kalp hastalıkları ve atardamar sertleşmesi gibi durumların engellenmesine yardımcı olur. Atorvastatin yüksek kolesterol tedavisinde kullanılır. Atorvastatin ayrıca tip 2 diyabet veya koroner arter (koroner atardamar) hastalığı olan kişilerde kalp krizi, felç veya diğer kalp rahatsızlıkları riskini azaltmak için de kullanılmaktadır.[1]

Bu çalışmanın amacı, farmasötik preparatlarda atorvastatin etkin maddesinin miktar tayini için basit, hassas, doğru ve hızlı bir yöntem olan doğrusal taramalı voltametri tekniğinin geliştirilmesi ve valide edilmesidir. Voltametrik çalışmalar için öncelikle 0,1 M $LiClO_4$ içeren asetonitril çözeltisinde atorvastatinin 100 µg/mL derişiminde stok çözeltisi hazırlandı. Bu stok çözeltiden belirli hacimlerde alınıp seyreltilerek 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 ve 40 µg/mL derişimlerde standart çalışma çözeltileri hazırlandı. Daha sonra bu standart çözeltiler kullanılarak doğrusal taramalı voltamogramlar kaydedildi. Voltamogramlardan elde edilen pik akım değerleri yöntemin doğrusal olduğu atorvastatin derişimine (5-40 µg/mL) karşı grafik edilerek kalibrasyon eğrileri çizildi. Voltametri yönteminin kalibrasyon eğrisinin regresyon analizinden regresyon doğru denklemi ve korelasyon katsayısı (r) sırasıyla y=12,781x+482,18 ve 0,992 olarak belirlendi. Yöntemin gözlenebilme sınırı 0,70 µg/mL ve miktar tayin sınırı ise 2,1 µg/mL olarak tespit edildi. Gün içi ve günler arası kesinlik belirlenmesinde yüzde bağıl standart sapma (% BSS) ve doğruluk belirlenmesinde bağıl hata değerleri de sırasıyla % 4,12 ve % 3,48'den küçük olarak bulundu.

Yöntemin uygulaması atorvastatin içeren farmasötik preparatlardan Colostin-L, Lipitor, Cholvast ve Ator tablette miktar analizi yapılarak gerçekleştirildi. Yöntemin farmasötik preparattan geri kazanım değeri % 101,0 olarak belirlendi. Sonuç olarak; doğrusal taramalı voltametri yöntemi hassas, doğru, kesin ve duyarlı olduğundan ilaç endüstrisinde kalite kontrol çalışmalarında başarı ile kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar:

1) Bakker-Arkema, R.G.; Best, J.; Fayyad, R.; Heinonen, T.M.; Marais, A.D.; Nawrocki, J.M.; Black, D.M. *Atherosclerosis,* **1997,** *131*, 17.

P801

Diklofenak Etkin Maddesinin Farmasötik Preparatlarda Diferansiyel Puls Voltametri Yöntemi ile Miktar Tayini

Bilal Yılmaz, Selçuk Kaban, Bilge Kaan Akcay, Ulvihan Çiltaş

Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya A.B.D., 25240, Erzurum, Türkiye

selcuk_kaban@hotmail.com

Diklofenak anti-inflamatuar, analjezik ve antipiretik etkiye sahip güçlü bir nonsteroidal antienflamatuar ilaçtır.[1] Özellikle romatizmal olgularda, ağrı ve sabahları görülen eklem enflamasyonlarında yarar sağlarken fonksiyonları da düzeltir. İntramüsküler yoldan uygulanan 75 mg diklofenak sodyum (bir ampul) yaklaşık 20 dakika içerisinde plazmadaki doruk düzeyine ulaşır. Plazma diklofenak konsantrasyonu, verilen dozla doğru orantılıdır. Önerilen doz ve sürelerde kullanıldığında plazmada birikim yapmaz.[2]

Bu çalışmanın amacı; farmasötik preparatlarda diklofenak miktar tayini için basit, hassas, doğru ve hızlı bir diferansiyel puls yöntemi geliştirmek, valide etmek ve farmasötik preparatlarda diklofenak miktar analizini gerçekleştirmektir. Yöntemin doğrusal olduğu derişim aralığında (1.5-17.5 µg/mL) diklofenak çözeltisi derişimine karşı diklofenak diferansiyel puls akım değerlerinin grafiğe geçirilmesiyle elde edilen kalibrasyon eğrisi denklemi ve korelasyon katsayısı (r) sırasıyla y=6,7632x+27,26 ve 0,999; yöntemin gözlenebilme sınırı (LOD) değeri 0,30 µg/mL ve tayin alt sınırı (LOQ) değeri ise 1,20 µg/mL olarak belirlendi. Gün içi ve günler arası kesinlik belirlenmesinde yüzde bağıl standart sapma (% BSS) ve doğruluk belirlenmesinde bağıl hata değerleri sırasıyla % 1,94 ve % 2,52'den küçük olarak tespit edildi.

Yöntemin uygulaması diklofenak içeren farmasötik preparatlardan Diclomec, Dicloflam ve Voltaren tablette miktar analizi yapılarak gerçekleştirildi. Yöntemin farmasötik preparattan geri kazanım değeri % 100,4 olarak belirlendi. Sonuç olarak; diferansiyel puls voltametri yöntemi hassas, doğru, kesin ve duyarlı olduğundan ilaç endüstrisinde kalite kontrol çalışmalarında başarı ile kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar:

1) Davies, N.M.; Saleh, J.Y.; Skjodt, N.M. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **2000,** *3,* 137.

2) Fortun, P.J.; Hawkey, C.J. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **2005,** *21,* 169.

P802

Adefovir'inLC-MS/MSYöntemiİleİnsan Plazmasında Biyoanalitik Yöntem Validasyonu ve Biyoeşdeğerlik Çalışmalarına Uygulanması

Tuğba Dinç[1], Onursal Sağlam[1], Berrak Güney[1], Yağmur Özkan[1], Gamze Sevici[1]
[1]*Novagenix Biyoanalitik İlaç Ar-Ge Merkezi Esenboğa yolu 25.km 06970 Akyurt/ANKARA*
tdinc@novagenix.com

Adenin'in fosfonik asit türevi olan Adefovir, HIV (insan immün yetmezlik virüsü) ve HBV (hepatit B virüsü)enfeksiyonlarına karşı geniş spektrumasahipbir moleküldür[1]. Bu çalışmada LC-MS/MS ileplazmadaki adefovir için miktar tayini yöntemi geliştirilerekbu yöntemin biyoeşdeğerlikçalışmalarına uygulanması amaçlanmıştır. Aynı zamanda bu analitik yöntem, farmakokinetik çalışmalar ve terapötik ilaç izlemi açısından yarar sağlamaktadır[2]. Plazma numuneleri protein çöktürme yöntemi kullanarak hazırlanmış,kromatografik ayırma işlemi Capcell Pak C_{18} kolon ile yürütülmüştür. Kütle spektrometresi kullanarak yapılan analizlerdeki iyon geçişleri (*m/z*); adefovir için 274.00 162.00, internal standart için 278.01 166.10 şeklindedir.Yapılan analizler sonucunda kalibrasyon eğrisi 1-35 ng/mL aralığında lineerbulunmuştur. Stabiliteleri de içeren tüm gün içi ve günler arası analiz sonuçları,FDA ve EMA kılavuzlarında belirtilen doğruluk ve kesinlik sınırları içindedir[3,4].Plazmadaki adefovirin miktar tayini için geliştirilen ve valide edilen yöntem,ilaç pazarında bulunan iki farklı ticari isme ancak aynı etkin maddeye (adefovir) sahip müstahzarların, insanlardaki farmakokinetikprofilinin eşdeğer olup olmadığını belirlemek üzere, 36 sağlıklı gönüllüde yapılan klinik çalışma sırasında alınan kan örneklerinde uygulanmış ve biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılabilecek geçerli ve uygun bir yöntem olduğu ispatlanmıştır.

Kaynaklar:

1) Buti M, Esteban R. Drugs today (barc) 39 (2003) 127.
2) Xiong Z. ve ark. Journal of Chromatography B,878(2010)2111-2116.
3) Guideline on Bioanalytical Method Validation. EMA. 21 July 2011.
4) Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. FDA. May 2001.

P803

Bütünüyle-Katı-Hal-Kontakt PVC-Membran Tamoksifen-Seçici Sensör ve Durgun Ortamdaki Potansiyometrik Performans Özellikleri

Gülşah S. Kanberoğlu[a], Fatih Çoldur[b], Cihan Topcu[b], Osman Çubuk[b]

[a]*Van Yüzüncüyıl Üniversitesi, Fen Fak., Kimya Bölümü, 55139, Kurupelit-Samsun*
[b]Erzincan Üniversitesi, Fen-Edeb. Fak., Kimya Bölümü, Erzincan

gsoydan2002@hotmail.com

Tamoksifen (TAM) kötü huylu göğüs tümörlerinin tedavisinde ve göğüs kanserinin önlenmesinde yaygın olarak kullanılan nonsteroidal bir antiöstrojen ilaçtır.[1] TAM terapisi göğüs kanserinin tekrarlanma riskini azaltarak hastaların hayatta kalma oranını yükseltmektedir. Bununla birlikte şiddetli mide bulantısı, sinirlilik, baş ağrısı, ateş, konsantrasyon bozukluğu, aşırı yorgunluk ve bitkinlik gibi çok sayıda yan etkisi de bulunmaktadır.[2] Bu nedenle TAM terapisinde ilaç dozunun çok iyi bir şekilde ayarlanması ve kontrol edilmesi oldukça önem arzetmektedir. Tamoksifen tayininde yaygın olarak kullanılan tekniklerin en başında kromatografik teknikler gelmektedir. [3,4] Ancak bu teknikler gerek gelişmiş araç ve gereçler gerektirmeleri gerekse pahalı sarf malzemelerine ihtiyaç duyulması nedeniyle oldukça maliyetlidir. Oysa potansiyometrik teknikler; uygun seçicilik, geniş konsantrasyon aralığı, düşük tayin limiti, yüksek doğruluk, kısa analiz süresi,düşük maliyet, ön ayrım gerektirmeme gibi avantajlar sağlamaktadır.[5] Bu çalışmada, iyonofor madde olarak (TAM)-fosfomolibdat (FM) iyon çiftine dayalı ilk Tamoksifen-Seçici potansiyometrik sensör geliştirildi ve durgun ortamda potansiyometrik performans özellikleri araştırıldı. Potansiyometrik performans özelliği en iyi olan membran bileşimi %3 iyon çifti, % 65 nitrofenil oktileter (NPOE) ve % 32 polivinilklorür (PVC) olarak belirlendi. Elektrot 5×10^{-6}-10^{-3}M konsantrasyon aralığında on katlık konsantrasyon değişimine 31,5 mV'luk eğimle doğrusal bir cevap sergiledi (R^2=0,9938). Elektrodun tayin limiti 10^{-6} M cevap süresi yaklaşık olarak 30 s olarak belirlendi. Elektrodun pH çalışma aralığı 2-6 olarak belirlendi.

Kaynaklar:

1) Lemer, L.J.; Jordan, V.C. *Cancer Res.,* **1990,** 504, 177.
2) Aebi, S.; Pagani, O. *Drugs* **2007,** 67 , 1393.
3) MacCallum J.;, Cummings, J.; Dixon, J.M.; Miller, W.R. *J. Chromatogr. B* . **1996**, 678 , 317.
4) Yazigi, A.; Legayada, E. J. *Chromatogr. B* . **1997,** 691 , 457.
5) Bakhtiarzadeh, F.; AbGhani, S. *J. Electroanal. Chem*., **2008,** 624 , 139.

P804

Potansiyometrik PVC-Membran Tamoksifen-Seçici Elektrodun Akış Enjeksiyon Analizinde Dedektör Olarak Kullanımı

Gülşah S. Kanberoğlu[a],Fatih Çoldur[b], Cihan Topcu[b], Osman Çubuk[b]

[a]*Van Yüzüncüyıl Üniversitesi, Fen Fak., Kimya Bölümü, 55139, Kurupelit-Samsun*
[b]Erzincan Üniversitesi, Fen-Edeb. Fak., Kimya Bölümü, Erzincan
ctopcu@erzincan.edu.tr

Aktif bileşen olarak tamoksifen (TAM)-fosfomolibdat (FM) iyon çiftinin kullanıldığı potansiyometrik TAM-seçici bir elektrot geliştirildi ve bu elektrodun Akış Enjeksiyon Analizinde dedektör olarak kullanılabilirliği araştırıldı. Birçok farmasotik ve klinik örneğin analizinde iyon seçici elektrotların hareketli ortam ölçümlerini içeren otomatik analizörler ve sürekli ölçüm sistemlerinde dedektör olarak kullanımı, bu ölçümlerin pratik olması,maliyetinin düşüklüğü, otomasyona izin vermesi, yüksek örnekleme sayısı gibi avantajlarından dolayı oldukça yaygındır.[1–3]Hareketli faz olarak 3×10^{-6} M TAM çözeltisinin kullanıldığı sistemde 2 ml/dak akış hızında 20µL enjeksiyon hacminde alınan ölçümlerde, elektrodun 10^{-4} M-10^{-2} M konsantrasyon aralığında TAM'e karşıdoğrusal cevap sergilediği görüldü (R^2=0,9998).Doğrusal çalışma aralığında her 10 katlık TAM konsantrasyonu değişiminde elektrot ortalama olarak 37,7 mV potansiyel değişimi sergiledi. Elektrodun tayin sınırı $7,5\times10^{-6}$ M olarak hesaplanmış olup pH=2-6 aralığında elektrot cevabının ortamın pH'ından etkilenmediği görüldü.

Kaynaklar:

1)Badawy, S.S.;Youssef, A.F.;Mutair, A.A.*Anal ChimActa.***2004,** 511,207–214
2) Issa, Y.M.;Abdel-Ghani, M.T.;Shoukry, A.F.;Ahmed, H.M. *Anal Sci.***2005,**21,1037–1042
3)Garcia, C.A.B, Junior, L.R, Neto, G.O. *J PharmBiomed.***2003,** 31, 11–18

P805

İzoniazid-Seçici Potansiyometrik Sensör ve Performans Özellikleri

Fatih Çoldur[a], Hakan Boz[a], Osman Çubuk[a], Cihan Topcu[a], Gülşah S. Kanberoğlu[b]

[a]*Erzincan Üniversitesi, Fen-Edeb. Fak., Kimya Bölümü, Erzincan*
[b]*Van Yüzüncüyıl Üniversitesi, Fen Fak., Kimya Bölümü, 55139, Kurupelit-Samsun*

fatihcoldur@hotmail.com

İzoniazid (ISN) toksik etkisine rağmen tüberküloz tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir mikolik asit sentezini bozarak etkide bulunan bir antibiyotiktir. Yüksek dozda kullanıldığında zehirleyici etkisi bulunmakta, ölümlere bile neden olabilmektedir. Ayrıca, biyolojik sıvılara özellikle de süte kolaylıkla difüze olabildiğinden insan sağlığını olumsuz etkileyebilmektedir. Terapatik ve toksik dozlar arasındaki konsantrasyon farkı çok az olduğundan klinik amaçlar için ISN miktarının belirlenmesi hayati öneme sahiptir. [1] Literatürde ISN tayininde; florimetri,[2] spektrofotometri, [3]kapiler elektroforez,[4] kromatografi[5] ve elektrokimyasal metotların[6] kullanıldığı görülmektedir. Potansiyometrik teknikler; uygun seçicilik, geniş konsantrasyon aralığı, düşük tayin limiti, yüksek doğruluk, kısa analiz süresi, düşük maliyet, ön ayrım gerektirmeme gibi avantajlarıyla yukarıda sayılan tekniklere alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada ilk defa potansiyometrik ISN-Seçici bir sensör üretildi ve durgun ortamda potansiyometrik performans özellikleri araştırıldı. Elektrot 5×10^{-6}-10^{-3}M konsantrasyon aralığında on katlık konsantrasyon değişimine 41,2 mV'luk eğimle doğrusal bir cevap sergiledi (R^2=0,9973). Elektrodun tayin limiti 2×10^{-6} M cevap süresi yaklaşık olarak 25 s olarak belirlendi.

Kaynaklar:

1) Yuan, K.M.; Wang, Y.Y.; Li, G.M.; Chin. *J. Pharm. Anal.* **1997**, 172 ,1997) 116.
2) Lapa, R.A.S.; Lima, J.L.F.C.; Santos, J.L.M. *Anal. Chim. Acta* .**2000**, 419 , 17–23.
3) Goicoechea, H.C. ; Olivieri, A.C. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1999,** 20, 681–686.
4) You, T.; Niu, L.; Gui, J.Y Dong, S.; Wang, E. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1999**, 19 ,231–237.
5) Khuhawar, M.Y.; Rind, F.M.A. *J. Chromatogr., B*. **2002,** 766 , 357–363.
6) Ghoneim, M.M.; El-Baradie, K.Y.; Tawfik, A. *J. Pharm. Biomed. Anal*. **2003**,33 , 673–685.

P806

Bazı Sülfonil Üre GrubuHerbisit Etken Maddelerinin Elektrokimyasal Özelliklerinin İncelenmesive Enzim İnhibisyon Mekanizmasının Kare Dalga VoltametrisiyleBelirlenmesi

Sedat Sel, Serhat Mamaş, Mehmet Sayım Karacan
Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi 06500 Teknikokullar/ANKARA

sedatsel@hotmail.com.tr

Sülfonil üre grubu herbisitleri düşük uygulama oranları (10-40 g/ha) nedeniyle tercih edilen geniş yapraklı yabani otlara karşı yaygın olarak kullanılan zirai ilaçlardandır.[1]

Bu çalışmada herbisit etken maddesi olarak kullanılantribenuron-metil(TBM), metsulfüron-metil(MSM), thifensulfüron-metil(TFM) ve tritosulfüron(TRS) maddelerinin bazı elektrokimyasal özellikleri ve enzim inhibisyon mekanizmaları incelenmiştir.

Elektrokimyasal özellikler için belirli derişimlerdeki çözeltilerin sulu ortamda dönüşümlü voltametri yöntemiyle farklı tarama hızlarında voltomogramları alınmıştır.[2]Sırasıyla indirgenme potansiyelleri; -1,87 V, -1,91 V, -1,65 V, -1,92 V,alınan elektron sayısı1; ve difüzyon katsayıları sırasıyla;$1{,}29\times10^{-6}$, $6{,}40\times10^{-7}$, $8{,}82\times10^{-6}$,$1{,}15\times10^{-5}$olarak bulunmuştur. Bu verilere ilaveten her bir maddenin katot yüzeyine e^-aktarımının difüzyon kontrollü olduğu ve elektrot yüzeyindeki indirgenmesininEC mekanizmasıyla olduğubelirlenmiştir.

Enzim inhibisyonuçalışmalarında ise kare dalga voltamogramı kullanılarak glutatyon redüktaz enzimi (GR) varlığında GSH (indirgenmiş glutatyon) akımının artmasıyla tepkime hızı hesaplanmış ve enzim inhibisyonu belirlenmiştir.[3]TBM, MSM, TFM ve TRS etken maddelerinin glutatyon redüktaz enziminin varlığında tepkime hızlarından yararlanılarak Kmaks, Vmaks ve IC_{50}değerleri hesaplanmıştır. Bu etken maddelerinin enzim inhibisyon çeşitleri sırasıyla, yarışmasız, yarışmalı, yarışmasız ve yarışmalı inhibisyon olarak belirlenmiştir. Ayrıca bu 4 etken maddenin IC_{50} değerleri sırasıyla, $4{,}90\times10^{-6}$, $9{,}75\times10^{-6}$, $7{,}78\times10^{-6}$, $8{,}30\times10^{-6}$mol.L^{-1} olarak belirlenmiştir.

Kaynaklar:

1) Losito I.,Amorisco A., Carbonara T., Lofiego S., Palmisano F.,Kalin, J. H.; Bergman,.Simultaneous determination of phenyl- andsulfonyl-ureaherbicides in riverwater at subparts-per-billionlevelby on-linepre concentration and liquid chromatography–tandem massspectrometry, Analytica Chimia Acta, University of Bari, Bari, 2006

2) Erik, E.Z., "Tifensülfüron – Metil Herbisitinin Diferansiyel Puls Polarografisiyle Tayini" Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 34 – 56., (2007).

3) Gilbert, H.F., Basic Concepts in a Student's Survival Guide Biochemistry, Second Edition, Ph.D. Professor of Biochemistry Baylor College of Medicine Houston, Texas.

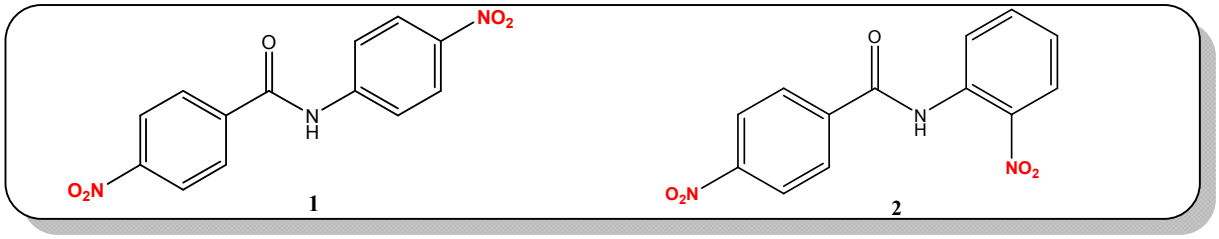
P807

Nitroredüktaz Esaslı Kanser Tedavisinde Kullanılabilecek Bazı Nitro Aromatik Amid İlaç-Öncü Bileşiklerin Elektrokimyasal İncelenmesi

Mehmet Ay[a], Yusuf Dilgin[b], Ferah Cömert Önder[a], Tuğba Güngör[a], Özlem Sağlam[b],Ayhan Çelik[c]

[a] *Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Doğal Ürünler ve İlaç Araştırma Laboratuvarı, 17020 Çanakkale/TÜRKİYE*
[b]*Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Elektroanalitik Kimya Araştırma Laboratuvarı, 17020 Çanakkale/TÜRKİYE*
[c]*GYTE Fen Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya A.B.D. Gebze-KOCAELİ*
mehmetay06@comu.edu.tr

Nitroredüktaz enzimleri, ilaç-öncü bileşiklerin nitro grubunun(-NO_2) hidroksilamin (-NH-OH) üzerinden amin (-NH_2) grubuna dönüşümünü katalizler ve oluşan aktif ilaç DNA'ya bağlanarak tümör oluşumunu engeller[1]. Bu amaçla sentezlenen bazı nitro aromatik amid bileşiklerinin(**1** ve **2**), enzimlerle etkileşimlerinin elektrokimyasal incelemeyle ilişkilendirilmesi üzerine çalışılmıştır[2,3].



Şekil 1.*Nitroredüktaz esaslı kanser tedavisinde kullanılabilecek ilaç-öncü bileşiklerin yapıları*

Aromatik nitro bileşikleri, elektroaktif olduğundan hem elektrokimyasal davranışlarıhem de voltammetrik analizleri çalışılmaktadır[4-7]. Bileşik**1**(4-nitro-*N*-(4-nitrofenil)benzamit) ve **2**(4-nitro-*N*-(2-nitrofenil)benzamit)'nin elektrokimyasal incelenmesi üçlü elektrot sistemi (Çalışma elektrodu: Kalem grafit elektrot; Yardımcı elektrot: Pt tel; Karşılaştırma elektrodu: Ag/AgCl/KCl(3,5 M)) kullanılarak döngüsel voltammetri tekniği ile incelenmiştir. Her iki bileşik için pH'a bağlı olarak beklenen yükseltgenme ve indirgenme piklerinin gözlendiği ve daha gelişmiş voltammetrik teknikler kullanılarak bu ilaç öncü bileşiklerinin duyar ve seçimli elektrokimyasal analizlerinin gerçekleştirileceği değerlendirilmiştir.

Kaynaklar:

1) Knox R.J. , et al., *Current Pharmaceutical Design*, **2003**, 9 (26), 2091-2104.
2) Çelik A. and Yetiş G., Bioorganic & Medicinal Chemistry,**20**, 3540–3550 (2012).
3) T. Güngör, F. C. Önder, M. Ay, A. Çelik, G. Yetiş, Synthesıs Of Nıtro Aromatıc Amıde Compounds For Nıtroreductase Based Cancer Therapy, 44th IUPAC World Chemistry Congres, P0175, 11-16 August 2013, ISTANBUL-TURKIYE
4) Fotouhi, L.; Faramarzi, S. *J. Electroanal. Chem.***2004**, *568*, 93.
5) Carbajo, J.; Bollo, S.; Nunez-Vergara, L.J.; Navarette, P.; Squella, J.A. *J. Electroanal. Chem.***2000,** 494, 69.
6) Peckova, K.; Barek, J.; Navratil, T.; Yosypchuk, B.; Zima, J. *Anal. Lett.* **2009,** 42, 2339.
7) Dede, E.; Sağlam, Ö.; Dilgin, Y. *Electrochim. Acta.***2014,** Article in press.

P808

Madde Kullanımına Bağlı Denetimli Serbestlik OlgularınınİlaçBilgi Formu Verileri ile Toksikolojik Analiz Sonuçlarının Karşılaştırılması

Melike Güngör,Görkem Yararbaş,Demet Havaçeliği Atlam,
Serap Annette Akgür, Hakan Coşkunol

EgeÜniversitesi, Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve İlaç Bilimleri Enstitüsü ,İzmir/Türkiye
kim.melike.gungor@gmail.com

Yasadışı madde kullanımı dünya ile paralel olarak ülkemizde de önemli bir sorun haline gelmiştir. Yasadışı madde kullanmak suçundan yakalananlar, hapishanede tutuklu kalmaları yerine Denetimli Serbestlik Kanunu kapsamında ilgili sağlık kuruluşlarında tedavi ve izlem programına alınmaktadır. Türkiye'de esrar,yaygın olarak kullanılan yasadışı maddelerden biridir.[1]Toplum düzeniiçin hukuki ve tıbbi farkındalığı arttırmak, büyüyen bu sorunu daha iyi anlamak ve etkili tedavi yaklaşımlarını geliştirmek önemlidir.

Bu çalışma, mahkeme kararıyla (TCK‘ nın 5237 sayılı kanunun 191. Maddesi gereğince) Ege Üniversitesi Batı Enstitüsü'ne sevk edilen Denetimli Serbetlik (DS) olgularıyla(n=302) gerçekleştirilmiştir.Hekim ve DS olgularının görüşmeleriesnasında, olgulardan ilaç bilgi formu (yaş, kilo, boy, son 72 saat içersinde olası bir maddeve ilaç kullanımı) üzerinden imzalı beyanları alınmıştır. Olgulardan alınan idrar örnekleri emniyet ve gözetim zinciri dahilinde toksikoloji laboratuvarına ulaştırılmıştır. Yasadışı madde taraması için enzimatik immunoassay yöntemi (MGC 240) kullanılmış ve pozitif çıkan sonuçlar GC/MS(Gaz Kromatografisi Kütle Spektrometresi)cihazı kullanılarak doğrulanmıştır. Elde edilen veriler SPSS (vs 18.00) programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Olguların %23.1’inde esrar kullanımı tespit edilmiştir. Sözlü beyanlarının aksine (yalan, yanlış, eksik beyan), olguların % 69.6’sında son 72 saat içinde esrar kullanımı tespit edilmiştir. Denetimli Serbetlik olgularının, ilaç bilgi formu verileri ile toksikolojik analiz sonuçları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (χ^2, p=0.001). İlaç kullanan olguların %22.18’inde terapötik nedenlerle ilaç kullanımı olduğu belirlenmiştir. Bu ilaç kullanıcıları, madde almadığını beyan etmesine rağmen %2.98’ inde esrar kullanımı tespit edilmiştir. Bahsedilen terapötik ilaçlar antiülser,antidepresan,antipsikotik ve non-steroidal anti-inflamatuarlaranaljeziklerdir.

Çalışmamız kişiselgörüşme sırasında sözlü beyanlarla birlikte toksikolojik tarama test sonuçlarının birlikte değerlendirilmesinin önemini göstermektedir. Madde kullanımı ile eş zamanlı olarak terapötik nedenlerle ilaç kullanımı,yanlış pozitif test sonuçlarını ortaya çıkarabilmektedir. Bunu önlemek için onaylanmış analiz metodların kullanılması gerekmektedir. DS olgularının tedavilerinin değerlendirilmesinde önemli rol oynayan toksikolojik analiz sonuçlarının yorumlanmasının önemi ortaya konulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Denetimli Serbestlik, Esrar, Sözlü Beyan, Yanlış Pozitiflik

Kaynaklar

1-European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) Annual Report 2012.

P809

Yasadışı Madde Analizinde İdrar Kreatininin ve İdrar Bütünlük Testlerinin Değerlendirilmesinin Önemi

Selin Demir[1], Pelin Ünlüsayın[1], Aslı Erdem Yayayürük[1,2], Serap A.Akgür[1]

[1]*Ege Üniversitesi, Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve İlaç Bilimleri Enstitüsü (BATI), Bornova/İzmir*
[2]*Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Bornova/İzmir*
selin.demir.1988@gmail.com

Yasadışı madde (esrar, morfin, kokain,…vb.) analizi için kullanılan idrar örneğinde, dilüsyon (seyreltme), hile karıştırma ve örnek değiştirme şeklinde yapılan müdahalelerin değerlendirilmesi amacıyla yapılan testler arasında idrar bütünlüğü testi bulunmaktadır.[1]Dilüsyon, madde ekleme gibi hilesel girişimler nedeniyle elde edilen yanlış negatif sonuçların azaltılması (eliminasyonu) idrar bütünlük testlerinin değerlendirilmesi ile yapılabilmektedir. Bu çalışmanın amacı; madde kullanım suçu nedeniyle Denetimli Serbestlik (DS) uygulaması kapsamında BATI Enstitüsü Laboratuvarına gelen olguların idrar bütünlük testi dahilinde incelenen kreatinin, pH, yoğunluk seviyelerini ve hile amacıyla katılabilen oksidan maddelerin varlığı açısından değerlendirmektir.

Çalışma, 2013 yılı Temmuz ve Aralık ayları arasında, haklarında DS hükmü verilmiş olgular(n=2738) ile gerçekleştirilmiştir. Olguların % 63' ü 20-43 yaş aralığındadır. Sözkonusu olguların idrarları ilk olarak idrar bütünlüğü açısından Intect 7 strip yöntemiyle(kreatinin, nitrit, gluteraldehit, pH, yoğunluk, ağartıcı, piridinyum klorokromat) incelenmiştir. Bu yöntemle elde edilen veriler ışığında, kreatinin seviyesi düşük çıkan 108 olgunun idrarı, kreatinin ve THC-COOH (esrarın psikoaktif maddesi) tayin etmek amacıyla enzimatik immunoassay (MGC-240) yöntemiyle analiz edilmiştir. THC-COOH analiz sonuçları GC/MS (Thermo Finnigan Trace ISQ) ile doğrulanmıştır. Elde edilen veriler, istatiksel olarak SPSS (vs 18.0) programı ile değerlendirilmiştir.

İdrar bütünlük testi kullanılarak çalışılan olguların % 3.9'ununkreatinin seviyesi düşük (<20mg/dl) bulunmuştur (n=108). Kreatinin seviyesi düşük çıkan olguların idrar örnekleri immunoassay yöntemi ile kantitatif olarak değerlendirilmiş ve 49 olgunun kreatinin seviyesi normal (>20mg/dl) bulunmuştur. İki yöntem ile de kreatinin seviyesi düşük bulunan 59 olgunun kreatinin değerleri ortalaması 14.2 mg/dl olarak bulunmuştur. Olguların THC-COOH seviyeleri immunoassay cut-off değeri olan 50 ng/ml ye göre değerlendirildiğinde, 7 tanesi pozitif olarak raporlandırılmıştır. Immunoassay yöntemiyle yapılan THC-COOH analizinde cut-off altı olduğu için, olguların %25.4'ü yanlış negatif olarak değerlendirilmiştir.GC/MS ile yapılan doğrulama sonucunda THC-COOH miktarı 22.0-38.8 ng/ml aralığında olup, sonuçların ortalaması ise 28.1± 4.6 ng/ml bulunmuştur. European Work Place Drug Test (2002) Laboratuvar verilerine göre, idrarın kreatinin değeri çok düşük çıkması durumunda pH ve yoğunluk birlikte değerlendirilmelidir. Bu bağlamda olgularımızın %23.7'sinin yoğunluk değerleri normal sınırlar (1.003-1.020 mg/dl) dışında bulunmuştur.

Çalışmamızda dilüsyon nedeniyle eşik değerin altında esrar saptanan olgularda, GC/MSile yapılan analizleTHC-COOH varlığı gösterilerek, toksikolojik analiz içinde idrar bütünlüğü değerlendirilmesinin önemi gösterilmiştir. Ülkemizde yasadışı madde analizi yapan laboratuvarları kapsayan ilgili rehber ve yönergelerin hazırlanması ve uygulamaya konulması yönünde çalışmaların yürütülmesi gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Kreatinin, idrar, hile yöntemleri, immunoassay, esrar

Kaynakça:

1) F.Luceri, F.Godi, G.Messeri, S.Tossicodipendenze, Reducing False-Negative Tests in Urinary Drugs of Abuse Screening,J. Anal. Tox., 1997, 21: 244-245.

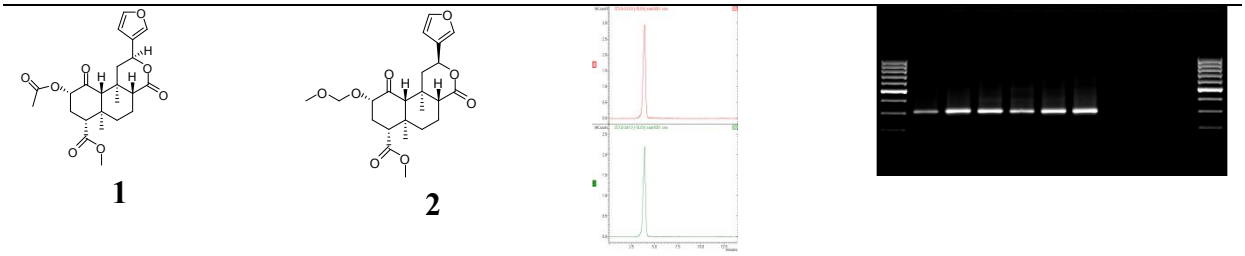
P810

Bitkilerin Gösterdiği Halusinatif Etkiler ve Bunların Adli Olaylardaki Analizi

Seda Damla Hatipoğlu,[a,b] Müslüm Akgöz,[a] Burhanettin Yalçınkaya[a] ve Ahmet C. Gören[a]
[a]TÜBİTAK Ulusal Metroloji Enstitüsü, Kimya Grubu, Kocaeli, 41470, Türkiye
[b]*İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Programı, İstanbul, 34469, Türkiye*

sedadamla.hatipoglu@tubitak.gov.tr

Salvia divinorum bitkisinin anavatanının Meksika olduğu ve buradan bütün dünyaya yayılım gösterdiği bilinmektedir.[1] Sahip olduğu halusinatif etkileri dolayısıyla Avusturya, Japonya, İsveç, Romanya, Polonya, Litvanya, Letonya, İtalya, Almanya, Danimarka, Hırvatistan ve Belçika gibi bazı ülkelerde satışının kontrol altına alınmış olmasına rağmen hâlâ bazı ülkelerde bitkinin satışının internet üzerinden yapılabildiği ve özellikle gençler arasında bu bitkinin kullanımının yaygınlaştığı rapor edilmiş[2] ve ülkemizde de bu bitki ile ilgili araştırmalar yapılmıştır.[3] Günümüzde, video paylaşım sitelerinde, gençlerin bu bitkiyi kullanmaları ve kullandıktan sonraki fiziksel değişimlerini gösteren onlarca video kaydı mevcuttur.[4] Bitkinin kurutulmuş yaprakları yakılarak, dumanı akciğerlere çekildiğinde, kullanım sonrası kısa süreli halusinasyanların görüldüğü bildirilmektedir.[1] *Salvia divinorum* isimli bitki, halusinatif etkisi dolayısıyla da uyuşturucu vasfında değerlendirilmekte olup ülkemizde, Bakanlar Kurulu'nun 22.03.2012, tarihli ve 28241 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan kararı ile 2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun hükümlerine tabi tutulmuştur.[5-6] *Salvia divinorum* bitkisinin literatür araştırmasında, halusinatif etken maddelerin Salvinorin A ve Salvinorin B bileşikleri olduğu saptanmıştır.[1,7]



Şekil 1. Halusinatif etkili Salvinorin A **(1)** ve Salvinorin B **(2)** bileşiklerinin kimyasal yapıları.

Bu çalışmada, Emniyet birimleri tarafından gönderilen bitki numunesinin *Salvia divinorum* bitkisi olup olmadığı veya halusinatif bileşikler Salvinorin A ve Salvinorin B içerip içermediğinin yöntemi ve bulguları raporlanmıştır. Bunun için; a) Morfolojik yapı, b) Salvinorin A ve Salvinorin B maddesi içeriklerinin LC-MS/MS analizi, c) Şüpheli bitkinin *Salvia divinorum* bitkisinin DNA dizisine sahip olup olmadığının belirlenmesi için deneysel çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

Kaynaklar:

1) Ranganathan, M., Schnakenberg, A., Skosnik, P.D., Cohen, B.M., Pittman, B., Andrew, R., D'Souza, D.P. Dose-related behaviral, subjective, endocrine and physicophysicological effects of the k opioidagonist Salvinaron A in humans, *Biological Psychiatry*. **2012**, 72, 871-879

2) Ford, J. A., Watkins, W.C, Blumenstein, L. Correlates of Salvia divinorum use in a national sample: findings from the 2009 National Survey on Drug Use and Health. *Addict Behav.* **2011**, 36,1032-1037.

3) Arif Akgül, Faruk Aşıcıoğlu, Uyuşturucu maddelerde, yeni trendler ve erken uyarı sistemi. Örgütlü Suçlar ve Yeni Trendler: Uluslararası Terörizm ve Sınıraşan Suçlar Sempozyumu. Oğuzhan Ömer Demir, Murat Sever ANKARA, Haziran 2011.

4) Lange, J.E, Daniel, J., Homer, K., Reed, M.B., Clapp, J.D. *Salvia divinorum*: Effects and use among YouTube users. *Drug Alcohol Depend*. **2010**, 108,138-140.

5) EMCDDA 2012 ULUSAL RAPORU, (2011 Verileri), Reitox Ulusal Temas Noktası, TÜRKİYE, Yeni Gelişmeler, Trendler, Seçilmiş Konular. Türkiye Uyuşturucu Ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM), Kaçakçılık ve Organize Suçlarla Mücadele Daire Başkanlığı T.C.İçişleri Bakanlığı, Emniyet Genel Müdürlüğü.

6) 2012/2861 sayılı Bakanlar Kurulu Kararı, 22 Mart 2012 Perşembe, *Resmî Gazete*, Sayı: 28241.

7) Leander, J.V. Salvia divinorum and the Unique Diterpene Hallucinogen, Salvinorin (Divinorin) A, *Journal of Psychoactive Drugs*. **1994**, 26:3, 277-83.

P811

Vitaminlerde Miktar Tayini Yönteminin Mikrobilojik Metotlardan HPLC ve UPLC ye Taşınması

B.Engin, Z.Mısırlı, T.Oltulu, M. Adıyaman
Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş. 39780 Küçükkarıştıran Lüleburgaz/Türkiye
burcu.engin@zentiva.com.tr

Bemiks C tablet; Thiamine mononitrate(B1), Riboflavin (B2),Nicotinamid(B3),Ca Pantothenate(B5)

PyridoxineHCl(B6),Biotin(B7),FolicAcid(B9),Cyanocobalamin(B12),Sodiumascorbate(C vitamini) aktiflerine sahiptir.

B grubu vitaminler, hücre ve dokularda, yaşam ve gelişim için çok önemli olan karbohidrat ve protein metabolizmalarını düzenleyen reaksiyonlarda rol oynar. B vitaminlerinin metabolik etkileri yanında, antitoksik, antinevritik,lipotropik,antiastenikve anabolik etkileri de vardır.Klinik araştırmalar, B vitaminlerinin karaciğeri koruyucu etkiye sahip olduklarını ve karaciğer parenkiminin onarımını göstermiştirNicotinamidflora bakterileri tarıfından sentez edilir ve hücrelerin oksido –redüksiyon süreçlerinde rol oynayan enzimlerin yapısına girer.Ca Pantothenate, co-enzim A'nın yapısında bulunur.B12 vitamini (Cyanocobalamin), nükleik asit metabolizmasında ve hematopezde rol oynar.Folik asit, eritropezde etkilidir.Kemik iliğinde nükleik asit metabolizmasında rol oynadığı bilinmektedir.Biotin , dokularda karbondioksitin tespit edildiği reaksiyonlarda katalizör rolü oynar.[1]

Biotin,CaPantothenate, Cyanocobalamin, Folic Acid,Nicotinamid aktiflerinin miktar tayini analizleri mikrobiyolojik yöntemle analiz edilmektedir.Mevcut mikrobiyolojik metotlarla numunelerin hazırlanma süresi uzun ve pahalı olması nedeniyle iyileştirme çalışmaları uygun görülmüştür.9 aktif miktar tayini analizi için 2 ayrı metot geliştirilmiştir.Yüksek hızda analizleme yeteneğine ,ayırma tekniğine ve duyarlılığa sahip UPLC ve HPLC sistemleri kullanılmıştır. Thiamine mononitrate, Pyridoxine HCl, Sodium ascorbate, Nicotinamid aktifleri miktar tayini metodu UPLC sisteminde;Biotin,Ca Pantothenate, Cyanocobalamin, Folic Acid,Riboflavin miktar tayini analizi ise HPLC sisteminde geliştirilmiştir.Geliştirilen miktar tayini metodu sayesinde analiz süresi %75 azaltılarak ;ürün onay verme süresi hızlandırılmış,maliyet %50 düşürülmüş olduğundan ekonomik olarak da pozitif etki sağlamıştır.

Kaynaklar:

1) Bemiks C prospektüs

P812

Monax Tablet Assay Çalışmalarında UPLC Metodu Kullanımı

Sibel Yılmaz, Muzaffere Yağız Karaman, Tayfun Oltulu, Mustafa Adıyaman
Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş. 39780 Küçükkarıştıran Lüleburgaz/Türkiye
sibel.yilmaz@zentiva.com.tr

Montelukast sodyum,astım tedavisinde kullanılan bir lökotrien reseptör antogonistidir[1]. Montelukast sodyum, astımın profilaktik ve kronik tedavisinde, alerjik rinitin (mevsimsel ve pereniyal) semptomlarının giderilmesinde endikedir[2]. Oral uygulamadan sonra Montelukast hızla ve tamamına yakını emilir[1].10 mg film kaplı tableti aç karnına alan erişkinlerde ortalama doruk plazma konsantrasyonuna (cmax) 3-4 saat sonra ulaşır. Montelukastın astımlı hastalarda etkinliği ve güvenilirliği, 10 mg film tablet ve 4 ve 5 mg çiğneme tabletlerinin yemek alım zamanından bağımsız olarak alındığı klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır. Monax tablet miktar tayini analizlerinde HPLC sistemi kullanılmaktaydı. Yapılan iyileştirme çalışmaları sonucundaUPLC sistemi ile daha kısa enjeksiyon süresi, daha az hareketli faz tüketimi, daha az enerji tüketimi ile aynı analiz sonuçlarınaulaşılmıştır. HPLC metodu ile 6.7 dakikada elde edilen montelukast piki UPLC metodu ile 2.1 dakikada elde edilerek analiz süresi kısaltılmıştır. Solvent tüketimi 7 kat azaltılmış olması ile hem analiz başına düşen maliyet azaltılmış hem de çevre kirliliği önlenmiştir. HPLC metodundan UPLC metoduna geçerken hareketli faz, çözücü, dalga boyu gibi parametler aynı kalarak sadece sistem ve kolon değikliği yapılarak bu sonuçlar elde edilmiştir. Monax assay motodu iyileştirme çalışmaları sonucunda küçük parçacık boyutuna sahip kolonlar ile yüksek basınç sağlayan ve bu sayede daha hızlı analizleme yeteneğine, ayırma ve duyarlılığa sahip olan UPLC sisteminin Montelukast sodyum molekülü için uygun olduğu görülmüştür.Sonuç olarak valide edilmiş Monax UPLC miktar tayini metodu ile analiz süresindeki zaman tasarrufunun yanı sıra enerji ve kimyasal tüketimi azaltılarak hem maliyet düşürülmüş hem de daha çevreci bir yaklaşım sergilenmiştir.

Kaynaklar:

1) Al-Rawithi, S., Al-Gazlan, S., Al-Ahmedi, W., Alshowaier, İ.A., Yusuf, A., Raines, D.A. Expedient liquid chromatographic method with fluorescence detection for Montelukast sodium in micro-samples of plasma. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, 754, 2, 527–531, 2001.
2) http://en.wikipedia.org/wiki/Montelukast
3) United States Pharmacopoeia, USP 36-NF 31 S2, 30.04, 2014

P813

İdrarda Amfetamin Analizinde Kullanılan Farklı Türevlendirici Ajanların Karşılaştırılması

Rukiye Döğer[1], Duygu Özkaya[1], Kader Sönmez[1], Aslı Erdem Yayayürük[2], Serap Annette Akgür[1]

[1]*EgeÜniversitesi, Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve İlaç Bilimleri Enstitüsü , İzmir/Türkiye*

[2] *EgeÜniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü, İzmir/Türkiye*

rukiye.doger@gmail.com

Amfetamin ve türevlerinin kolay bulunması ve ucuz olması nedeniyle kötüye kullanımı yaygındır. Aynı zamanda tüm dünyada en çok kullanılan sentetik bağımlılık yapıcı maddedir. Amfetamin ve türevlerinin GC/MS ile tayininde örneği analize hazırlama ve türevlendirme aşamaları oldukça önemlidir. Türevlendirme reaksiyonları; Gaz Kromatografisinde (GC) veya diğer enstrümental analitik metotlarda bir analiti saptanabilirliği için dönüştürmek anlamına gelmektedir.[1] Örnek hazırlama işleminde analitlerin kimyasal türevlendirmesi birçok işe yaramaktadır.[2] Türevlendirme ajanları; molekül ağırlığını arttırmak, kaynama noktasını düşürmek, uçucu hale getirebilmek ve böylece GC/ GC-MS de daha spesifik iyonlar oluşturmak için kullanılır. Bu çalışmanın amacı idrarda amfetamin tayini için kullanılacak üç ayrı türevlendirme ajanı kullanılarak amfetamin tayini için en uygun türevlendirme ajanını bulmaktır.

Yasadışı madde analizi için idrar en yaygın olarak kullanılan biyolojik materyaldir. Bu çalışmada, kullanılan idrar örnekleri; kurumumuzda madde ve ilaç kullanmayan, sağlıklı gönüllülerden elde edilmiştir.100 µg/ L amfetamin standardının ekimi yapılmıştır. Amfetamin ve türevlerinin vücudumuzda biyotransformasyon sonucu olusan konjuge formlarının dekonjugasyonunda kimyasal hidroliz (KOH) kullanılmıştır. Kimyasal hidroliz sonrasında ekstraksiyon amacıyla idrar örnekleri Toxi-tube A' ya aktarılmıştır. Toxi Tüpler çalkalandıktan sonra, santrifüj (5 dk, 4100 rpm) edilmiştir. Oluşan organik faz alınıp, $N_{2(g)}$ altında kuruluğa kadar uçurularak türevlendirme aşamasına geçilmiştir. PFPA (*Pentafluoropropionic Anhydride)*, MSTFA *(N-Methyl-N-(trimethylsilyl) trifluoroacetamide)* ve BSTFA- %1 TMCS [(N,O-*Bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamide- %1 trimethylchlorosilane*)] türevlendirici ajanları kullanılarak farklı (sıcaklık, süre, pH vb.) koşullarda örnekler hazırlanarak viale aktarılmıştır. Örnekler GC/MS koşullarında (Kolon: HP-5ms,kolon akışı:1.5 ml/dk($He_{(g)}$); fırın sıcaklığı: 60 °C 1 dk, 25 °C/dk ↑ 280 °C'de 5 dk t:14.8 dk, İnlet sıcaklığı:250 °C, mod: Splitless) analiz edilmiştir.

Yapılan çalışma sonucunda PFPA' nın en efektif türevlendirici ajan olduğu görülmüştür. BSTFA(%1 TMCS) ve MSTFA türevlendirici ajanları kullanıldığına amfetamine ilişkin bir pik gözlenmemiştir.

Anahtar sözcükler: Amfetamin, idrar, sıvı-sıvı ekstraksiyon, türevlendiriciler,GC

Kaynaklar:

1) Orata F. Advanced Gas Chromatography – Progress in Agricultural, Biomedical and Industrial Applications-Derivatization Reactions and Reagents for Gas Chromatography Analysis , Masinde Muliro University of Science and Technology, Kenya, 2012,pp. 83-108.
2) R.H. Liu, D.E. Gadzala, Handbooks of Drug Analysis-Applications in Forensic and Clinical Laboratories, American Chemical Society,Washington, DC, 1997, pp. 134–141, and 224–225.

P814

İlaç Sektöründe FT-IR, NIR ve Raman Spektroskopisi'nin Karşılaştırmalı Uygulama Alanları

B. Celayir, N. Mutlu,C. İnegöllü, K. Gelişli, Y.L. Şen

Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş. 39780 Küçükkarıştıran Lüleburgaz/Türkiye

birsen.celayir@zentiva.com.tr

İlaç sektöründe, Forier Transform – Infrared (FT-IR) , Near Infrared (NIR) ve Raman Spektroskopisi yöntemleri, hammadde, yarı ürün ve ürünlerin çoğunlukla tanıma analizlerinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerdendir.

FT-IR, NIR ve Raman Spektroskopisi, maddenin infrared ışımalarını absorblaması ve saçması ilkesine dayanır. Teorik olarak, optik izomerler dışında hiçbir bileşiğin infrared spektrumu(IR) bir başka bileşiğin infrared spektrumu ile aynı değildir. Bu nedenle, IR spektroskopisi güçlü bir nitel analiz yöntemidir. Ancak bunun yanında N_2, O_2, Cl_2 gibi homonükleer moleküller içeren yapıların tesbitinde yeterli olmadıklarından Raman Spektroskopisi yöntemine ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada, yüksek cihaz maliyeti gerektiren bu yöntemlerin kullanım alanları açıklanmakta, avantaj ve dezavantajları değerlendirilerek karşılaştırılmakta, hangi yöntemin hangi yapılar için uygun olduğu vurgulanmaktadır.

Özellikle ilaç endüstrisinde, doğru yöntemin doğru alanlarda uygulanması, kalite ve zaman kazancı açısından önem arzetmektedir. Bu nedenle, hangi yöntemin hangi tür yapılar için kullanılacağı iyi tesbit edilmelidir.

Kaynaklar:

1) Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş

P815

İlaç Etken Maddelerinin HPLC ile Birarada Analizi İçin Deneysel Tasarım

Mesut Koç, Şule Dinç, Bürge Aşçı

Yıldız Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü ,34210 Davutpaşa -İstanbulAdres

burgeasci@yahoo.de

İlaç etken maddelerinin bir arada analizi,özellikle de bu maddeler benzer özellikler gösteriyorlarsa oldukça güç ve zaman alıcı olmaktadır. İlaç kalite kontrolünde ve rutin analizlerinde performansı yüksek ve güçlü analitik metotların gerekliliği, çok daha duyarlı ve seçici analiz yöntemlerinin geliştirilmesi ihtiyacını doğurmaktadır. Bir deneysel çalışmada o deneyin performansını etkileyecek parametrelerin belirlenmesi ve kontrolü, doğru ve güvenilir sonuçların eldesinde oldukça önemlidir. Son yıllarda deneysel tasarımlar, analitik kimyada optimum analiz koşullarının saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Bu tasarımlar ile optimizasyonda deney sayısı, süre ve maliyet azalmaktadır. Ayrıca faktörlerin bireysel etkilerinin dışında birbirleri ile etkileşimleri de incelendiğinden deneysel tasarımla yapılan çalışmalarda klasik yöntemlere göre daha güvenilir sonuçlar elde edilmektedir.

Kortikosteroid olan Fluokortolon kaproat ve Fluokortolon pivalat, topikal iltihabi durumlar üzerinde etkili ilaç etken maddeleridir.. Sinkokain ise bir lokal anesteziktir. Fluokortolon kaproat,Fluokortolon pivalat ve Sinkokain hemoroid tedavisinde kullanılan ilaçlarda bulunmaktadır. Bu çalışmada bu 3 etken maddenin HPLC ile birarada analizi için deneysel tasarım kullanılarak optimizasyon yapıldı.

Optimizasyon tasarımı olarak 3 faktörlü merkezi kompozit kullanıldı. Faktörler hareketli faz oranı (% metanol),akış hızı ve asit miktarı olarak belirlendi. Her faktör için 5 seviye seçildi. Faktörlerin en düşük seviyeleri için -1.68179 , düşük seviyeleri için – 1 orta seviyeleri için 0 ve yüksek seviyeleri için +1 , en yüksek seviyeleri için +1.68179 işareti kullanıldı. Sırası rastgele belirlenen toplam 20 deney yapıldı. HPLC kromotogramındaki piklerin ayırma gücü üzerine bu faktörlerin hem bireysel hem de birbirleri ile etkileşimlerinin etkileri incelendi.

Optimizasyon tasarımı ile elde edilen verilere regresyon analizi yapıldı. ANOVA yapılarak sonuçların doğruluğu test edildi. Yapılan çalışmalarda, ayırma gücü üzerinde incelenen faktörlerden akış hızı ve mobil faz oranının etkisinin etkisinin önemli olduğu, asit miktarının etkisinin önemsiz olduğu görüldü.Regresyon sonuçları kullanılarak ayırma gücüne ait bir model elde edildi. Bu modelden teorik ayırma gücü değerleri elde edildi. Teorik ayırma gücü değerleri ile deneysel ayırma gücü değerleri arasındaki ilişki incelendi. Regresyon katsayısı 0.964 olarak bulundu ve modelin uygun olduğuna karar verildi. Model kullanıldığında, fluokortolon pivalat,fluokortolon kaproat ve sinkokain'in HPLC ile birarada analizi için optimum koşullar; metanol miktarı % 71,6, akış hızı 1,3 mL/dak ve asit miktarı % 1 olarak bulundu.

P816

Yerli Biyobenzer İlaçların Geliştirilmesi ve Üretilmesinde Karakterizasyon ve Karşılaştırılabilirlik Çalışmalarının Önemi

Esen Bakhautdin

Fatih Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Bölümü, Büyükçekmece, İstanbul

esen.bakhautdin@fatih.edu.tr

Biyobenzer ilaçlar, piyasada satılan orijinal ilaçların patent süreleri dolduktan sonra üretilen orijinal biyoteknolojik ürünlerin versiyonlarıdır.Birçok biyoteknolojik ilacın patenti 2019 yılından sonra bitecektir; bu ilaçların pazarı dünyada $130 milyar dolardan fazladır ve pazar her yıl %12 büyümektedir. Bu ilaçların %56 sını monoklonal antikorlar ve %22 sini hormonlar oluşturmaktadır[1].Biyoteknolojik ürünler büyük ve karmaşık moleküllerdir ve üretim sürecindeki değişiklikler ürünün yapısal ve fonksiyonelözelliklerini değiştirebilmektedir; bu nedenle, biyobenzer ilaçlar referans aldığı ilaçlara birebir benzemese de yeterince benzer özellikler taşıması EMA ve FDA'den ruhsat alınabilmesi için zorunludur[2,3]. Sağlık otoriteleribiyobenzer ilaçların referans ilaçla karşılaştırılabilirliğini detaylı analitik ve karakterizasyon çalışmalarıyla ispatladıktan sonra pre-klinik ve klinik çalışmalar yapılmasına izin vermektedir[4]. Karakterizasyon ve karşılaştırılabilirlik çalışmaları ile biyobenzer ilaç yapısal, fizikokimyasal (agregasyon, post-translasyonel modifikasyonlar,safsızlıklar gibi) ve fonksiyonel olarak referans ilaçla çok detaylı olarak kıyaslanmaktadır[5]. Bu kıyaslama çalışmaları ile biyobenzer ilacın kalite, güvenlik ve etkinlik açısından değerlendirilmesi yapılmaktadır ve bu çalışmalar, ilacın ruhsatlandırılmasına giden süreçteki en önemli ve zorunlu basamaktır.

Kaynaklar:

1. Nature drug review discovery,2008 Sep, vol 7, p. 733
2. FDA page on "Follow-On Protein Products: Regulatory and Scientific Issues Related to Developing
3. EMEA guideline on similar biological medicinal products
4. EMEA guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues
5. EMEA guideline ICH Topic Q 6 B

P817

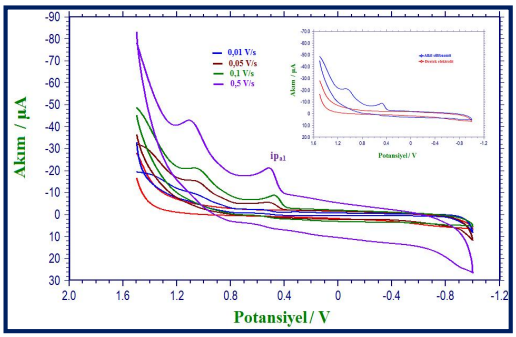
Alkil Sülfonamit Bileşiğinin Karbonik Anhidraz I (CAI) Enzimine Karşı İnhibisyon Etkisinin Elektrokimyasal Yöntemlerle İncelenmesi

Demet Uzun, Ayla Balaban Gündüzalp[a], Ümmühan Özdemir Özmen[a]

[a]*Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Ankara*

ummuhan@gazi.edu.tr

-SO_2NH_2 fonksiyonel grubu içeren sülfonamitler, antimikrobiyal aktivitelerinin yanı sıra patojen bakterilerde yeni hedef enzimlerin tespiti çalışmalarında kullanılmaktadır. PDE5 inhibitörü sildenafil sitrat (Viagra®), HIV-I *aspartil proteas* inhibitörü amprenavir (Agenerase), COX-2 inhibitörü osteoartris bileşikleri enzim inhibitörü olarak bilinen sülfonamitlerdir. Asetazolamit, metazolamit ve diklorfenamitler gibi çeşitli sülfonamit türevleri de karbonik anhidraz (CA) enzimine karşı inhibitör olarak kullanılan diüretiklerdir[1,2]. Enzim inhibisyonu, spesifik enzimlerin veya metabolik yolların kontrolünde oldukça önemlidir. Enzim-substrat etkileşimi üzerine inhibitör etkileri elektrokimyasal yöntemlerle incelenmektedir[3].



Şekil 1. 1 mM alkil sülfonamit bileşiği için farklı tarama hızlarında (0,01; 0,05; 0,1; 0,5 V/s) elde edilen dönüşümlü voltamogramlar (Ag/Ag^+ elektroda karşı)

Bu çalışmada, alkil sülfonamit (H_3C-SO_2-NH-NH_2) bileşiğinin 0,1 M tetrabütilamonyum tetrafloroborat (TBATFB) içeren asetonitril (MeCN) ortamında farklı tarama hızlarında dönüşümlü voltamogramları (CV) alınmış ve yükseltgenmenin difüzyon kontrollü olduğu belirlenmiştir. Substrat (paranitrofenilasetat), üzerine karbonik anhidraz I (CAI) enzimi ve sonra inhibitör (alkil sülfonamit) ilavesiyle her bir çözeltinin CV si alınarak inhibisyona bağlı elektrokimyasal davranışlarındaki değişimler tespit edilmiştir. Ayrıca, inhibitörün farklı derişimleri için CAI enzimine karşı inhibisyon etkisi incelenmiş, inhibitör derişimi arttıkça substrat-enzim etkileşiminin azaldığı yani CAI inhibisyonun arttığı gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1) Noss, M. B.; Christ, G. J.; Melman, A. *Drugs Today* **1999**, *35*, 211.

2) Özdemir, Ü.; Arslan, F.; Hamurcu, F. *Spectrochim. Acta Part A* **2010**, *75*, 121.

3) Gu, S.; Lu, Y.; Ding, Y.; Li, L.; Zhang, F.; Wu, Q. *Analytica Chimica Acta* **2013**, *796*, 68.

P818

Amisülpirid'in DNA ile Etkileşimi ve Bu Etkileşime Metal Etkisi

Duygu Polat, Derya Kılıçaslan ve Ayşegül Gölcü

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 46100–Kahramanmaraş

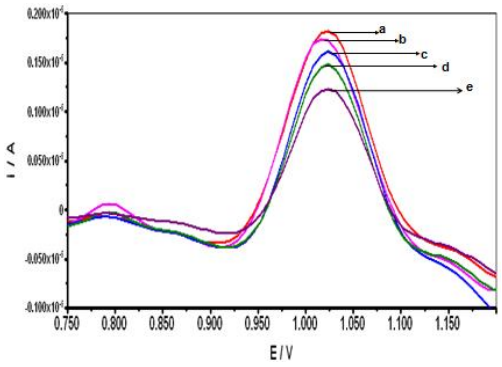
deryatrnc@ksu.edu.tr

Metal bazlı ilaçların kullanımları ve uygulamaları artan klinik ve ticari öneme sahiptir. Klinik tedavisi olan bir çok kompleksleştirme ajanları literatürlerde bulunmaktadır. Vücutda fazla miktarda Cu(II) iyonunun bulunması ile kendini gösteren Wilson's hastalığının tedavisinde, kompleks yapıcı ajanlar kullanılmaktadır. Birçok Cu(II) komplekslerinin kanserli hücrelere karşı sitotoksik aktivite göstermesi ve DNA'ya bağlanma mekanizmalarının aydınlatılması ile bu çalışmalara olan ilgi gittikçe atırmaktadır.

Bu çalışmada antipsikotiklerden, amisülpirid ilaç etken maddesinin ve Cu(II) iyonunun çift sarmal deoksiribonükleikasit (dsDNA) ile olan etkileşimleri elektrokimyasal yöntemlerle incelenmiştir.

Bu incelemede ilaç-DNA-Cu(II) etkileşim oksidasyon yönünde incelenmiştir. Etkileşimlerin belirlenebilmesi için elektrokimyasal tayin tekniklerinden diferansiyel puls voltametri (DPV) tekniği ile tek kullanımlık kalem elektrot (KGE) çalışma elektrodu olarak kullanılmıştır. Deneysel parametrelerdeki farklılık (incelenen ilaç ve Cu(II) iyonu derişimi, DNA derişimi, madde-DNA etkileşme süresi) DPV tekniğiyle ölçüm yapılarak incelenmiştir.

dsDNA immobilize edilmiş KGE, potansiyel uygulanmaksızın asetat tamponu (pH 4.80) içerisinde 4.00 µg/mL olarak hazırlanan Cu(II) ile 15- 120 saniyelik farklı sürelerde karışan ortamda etkileştirilmiştir[1]. +1.00 V civarında gözlenen guanin bazına ait yükseltgenme sinyalindeki değişim incelenmiştir (Şekil).



Şekil. 4.00 µg/mL dsDNA'nın guanin yükseltgenme sinyaline ait grafikleri; a) 4.00 µg/mL dsDNA ile Cu(II) etkileşmeden önce; b) 0.10 c) 1.00; d) 2.00 e) 4.00 µg/mL derişimlerde Cu(II) iyonu ile etkileştikten sonra elde edilen sinyallerin ortalama büyüklükleri

Kaynaklar:

1) Dogan-Topal B., Ozkan S.A.,(2011) A novel sensitive electrochemical DNA biosensor for assaying of anticancer drug leuprolide and its adsorptive stripping voltammetric determination, *Talanta*, 83**:** 780-788.

P819

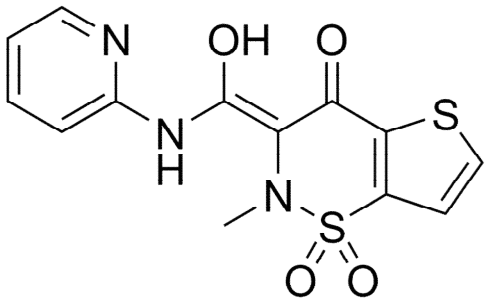
Metal Bazlı Yeni İlaç Tasarımları: Tenoksikam İlaç Etken Maddesinin Zn(II) Metali ile Etkileşimi ve Elektrokimyasal olarak DNA üzerine Etkisi

Harun Muslu ve Ayşegül Gölcü

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü

harunmuslu@ksu.edu.tr

Tenoksikam antienflamatuar, analjezik, antipiretik ve antiromatizmal etkilidir. Günde tek doz kullanılır. Prostaglandin sentezini inhibe eder. Fagositoz ve histamin salınımı dahil çeşitli lökosit fonksiyonlarını önler. Enflamasyon bölgesindeki aktif oksijen radikallerini ortadan kaldırır. Oral uygulamadan sonra sindirim kanalından değişmeden emilir. Etkisini kısa sürede gösterir. Gastrotoksik etkisi çok düşüktür. Tok karnına ya da antasitlerle birlikte alınınınca absorpsiyon oranı değişmez. Parenteral ve oral uygulamalardan sonraki farmakokinetiği benzerdir. % 100 biyoyararlığı, yaklaşık % 99 luk kan proteinlerine bağlanma oranı vardır. Düşük sistemik klerans ve eliminasyon yarılanma süresine (70 saat) sahiptir. Uzun süreli kullanımlarda vücutta birikim yapmaz. İlaç etkileşimi çok düşüktür. Yaşlılarda, böbrek veya karaciğer yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekmez.[1]



Tenoksikam Etken Maddesi

Bu çalışmada Tenoksikam etken maddesinin Zn(II) iyonu ile komplesi sentezlenmiştir. Sentezlenen bu kompleksin karakterizasyon işlemleri elemental analiz, H^1-NMR, Kütle, FTIR gibi spektroskopik tekniklerle yapılmıştır. Yapısı aydınlatılan bu kompleksin alternatif bir ilaç olarak kullanılabilirliğinin ortaya çıkarılması için DNA'ya bağlanabilirliği elektrokimyasal olarak incelenmiştir.

Kaynaklar:

1) http://tr.wikipedia.org/wiki/

P820

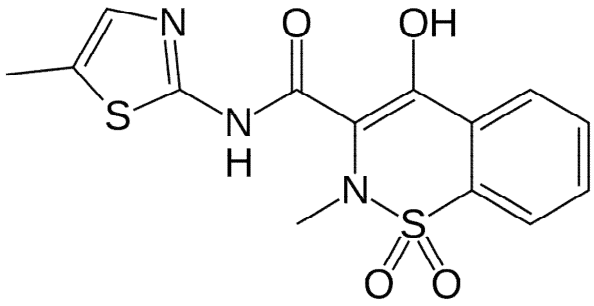
Metal Bazlı Yeni İlaç Tasarımları: Meloksikam İlaç Etken Maddesinin Cu(II) Metali ile Etkileşimi ve Elektrokimyasal olarak DNA üzerine Etkisi

Harun Muslu ve Ayşegül Gölcü

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü

harunmuslu@ksu.edu.tr

Meloksikam primer dismenore, ameliyat sonrası ağrı, romatoid artritve osteoartrit semptomlarını azaltmak için kullanılan bir non steroidal antienflamatuar ilaç etken maddesidir. Piroksikamla çok benzeşmektedir. Bir selektif COX-2 inhibitörü bir olan non-streoid antienflamatuvar olan bir ilaçtır. COX-2 spesifik ürünler gibi miyokardiyal prostasiklini inhibe etmediği için hipertansiyona ve ödeme neden olmaz. Kardiyovasküler risk açısından oldukça güvenli bir alternatiftir. Meloksikam'ın, bazı klasik NSAİ ilaçlar tarafından indüklenen trombosit agregasyonu inhibisyonu sonucu oluşan kanama zamanının uzaması üzerine etkisi yoktur.[1]



Meloksikam Etken Maddesi

Bu çalışma kapsamında insan vücudu için önemli Cu(II) metali meloksikam ilaç etken maddesi ile etkileştirilmiştir. Bu etkileşmenin sonucunda meloksikamın Cu(II) iyonu ile uygun şartlarda kompleksleştiği gözlemlenmiştir. Bu kompleksleşme sonucu elde edilen maddenin karakterizasyonu FTIR, H^1-NMR, kütle gibi spektroskopik yöntemlerle ve DTA-TG ile elemental analiz sonuçları ile yapılmıştır. Daha sonra elde edilen bu yeni kompleksin DNA ile etkisi elektrokimysal yöntemler kullanılarak incelenmiştir.

Kaynaklar:

1) http://tr.wikipedia.org/wiki/Meloksikam

P821

Siprofloksazin'in Zn(II) Geçiş Metal Kompleksinin DNA ile Etkileşimi ve DNA Bağlanma Sabitinin Hesaplanması

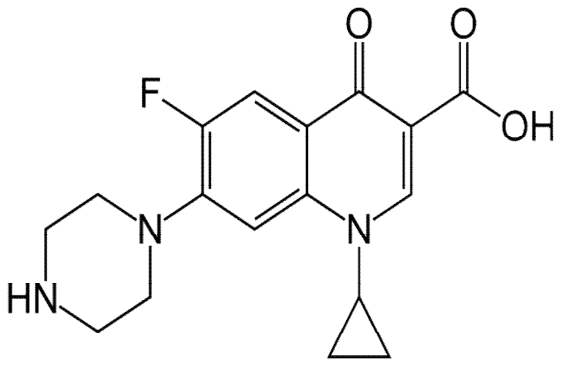
Özge Eren ve Ayşegül Gölcü

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 46100–Kahramanmaraş

ozgeeren90@gmail.com

Siprofloksazin(Şekil) ikinci nesil fluorokinolon türevi bir antibiyotiktir.Etki spektrumu bakteriyelGram negatif patojenlere karşı etkilidir. Entero bakterilere karşı son derece duyarlıdır.Bakteri etkisi çabuk olup uzun sürelidir. Tesir mekanizması bakteri DNA'sını süperheliks kıvrımında tutan DNA topoisomeraz II enzimini inhibe etmesidir.

Bu çalışmada siprofloksazininZn(II) kompleksi sentezlenmiştir.Sentezlenen kompleksin yapısıFT-IR, kütle, NMR yöntemleri ile karakterize edilmiştir. Buna ilaveten, Zn(II) kompleksinin elektrokimyasal davranışı, camsı karbon elektrot kullanılarak dönüşümlü voltametri tekniği ile irdelenmiştir. Yapısı aydınlatılan kompleksinve ilaç etken maddesinin fish sperm DNA ile etkileşimleri spektroskopik (UV-Vis) olarak incelenip, DNA'ya bağlanma sabitleri (K_b) hesaplanmıştır [2]



Şekil Siprofloksazinkimyasal yapısı

Kaynaklar:

1)Tarinc D.,Dogan-Topal B., Dolaz M., Golcu A., Ozkan S.A., Curr. Anal. Chem. 6, 316-328, (2010).

2)Demirezen, N.,Tarinc, D., Polat, D., Cesme, M., Golcu, A., Tumer, M. *SpectrochimicaActaPart A: MolecularandBiomolecularSpectroscopy*, DOI: 10.1016/j.saa.2012.03.055,2012.

WORKSHOP ÖZETLERİ

Sanofi Ar-Ge Çağrısı

Nurşah Ömeroğlu ÇETİNKAYA

Sanofi

Nursah.Omeroglu@sanofi.com

İlaç Araştırma ve Geliştirme sürecinin son 10 yılına baktığımızda bilimdeki olağanüstü gelişmelere rağmen bu gelişmelerin sağlığa faydasının orantısal olarak azaldığını görmekteyiz. Genomik alanındaki gelişmeler sayesinde biyolojik hedefler ciddi bir oranda artmasına rağmen biyofarmasötik sektörün başarı oranı 1/8'den 1/14'e düşmüş; geliştirme süresi ikiye katlanmıştır. Bu dönemde yeni ilaç geliştirme süreçlerindeki verimliliği artırmak hedefiyle; laboratuardaki temel araştırıcılar ve klinik araştırmacılar arasındaki işbirliğini arttırmak için Translational / Çevrimsel Tıp terimi oluşmuştur. Paylaşımcı inovasyon yaklaşımıyla da bilimi güçlendirmek açısından sektörde çalışan araştırıcılar da akademisyenlerle daha sık işbirliği ağlarına katılmaya başlamıştır. Dünyadaki bu gelişmeler paralelinde Sanofi Türkiye de ülkemizdeki araştırıcıların Ar-Ge projelerinin Sanofi Global Ar-Ge ekipleri ile ortak çabalarıyla gün ışığına çıkabilmesi ve hastaların yararına sunulabilmesi için bir "Ar-Ge Çağrısı" başlatmıştır.