

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

EUGENOL, TİMOL VE KARVAKROL UZANTILI YENİ
RANOLAZİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Begüm OSMANOĞULLARI

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya

HAZİRAN 2024

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

EUGENOL, TİMOL VE KARVAKROL UZANTILI YENİ
RANOLAZİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Begüm OSMANOĞULLARI

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Mustafa ZENGİN

HAZİRAN 2024

Begüm OSMANOĞULLARI tarafından hazırlanan “EUGENOL, TİMOL VE KARVAKROL UZANTILI YENİ RANOLAZİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ” adlı tez çalışması 16.06.2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı **Organik** Bilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Jüri Başkanı : **Prof.Dr.Mustafa ZENGİN**(Danışman)
Sakarya Üniversitesi

Jüri Üyesi : **Prof.Dr.Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU**
Sakarya Üniversitesi

Jüri Üyesi : **Prof.Dr.Fatih SÖNMEZ**
Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi



ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğine ve Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesine uygun olarak hazırlamış olduğum “EUGENOL, TİMOL VE KARVAKROL UZANTILI YENİ RANOLAZİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ” başlıklı tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın tüm aşamalarında yukarıda belirtilen yönetmelik ve yönergeye uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, bu tezi başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve 20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince Sakarya Üniversitesi’nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Enstitü tarafından belirlenmiş ölçütlere uygun rapor alındığını, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun ortaya çıkması halinde doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi beyan ederim.

25/06/2024

(imza)

Begüm OSMANOĞULLARI





Aileme



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca ve tezimi hazırlama sürecinde bilgi ve tecrübeleriyle bana yardımcı olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Mustafa ZENGİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim sürece bilgilerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa ARSLAN, Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU ve Doç. Dr. Hayriye GENÇ BİLGİÇLİ'ye ;

Laboratuvar çalışmalarında ve NMR'ların alınmasında yardımlarını esirgemeyen Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'ndaki doktora öğrencisi değerli Fatma Diler Çakmak 'a ;

Yüksek lisans çalışmam sırasında burs desteği sağlayan TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı'na;

Hayatım boyunca desteklerini hep yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemi sağlayan, dualarını eksik etmeyen aileme ;

En içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Begüm OSMANOĞULLARI



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	v
TEŞEKKÜR	ix
İÇİNDEKİLER	xi
KISALTMALAR	xiii
SİMGELER	xv
TABLO LİSTESİ	xvii
ŞEKİL LİSTESİ	xix
ÖZET	xxi
SUMMARY	xxiii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	3
2.1. Antianjinal İlaçlar	3
2.1.1. Nitrat ve Nitritler	4
2.1.2. Kalsiyum Kanal Blokörleri	4
2.1.3. Beta blokerler	6
2.1.4. Diğer İlaçlar ve Yeni Alternatifler	8
2.1.4.1. Ranolazin	8
2.1.4.2. Nikorandil	9
2.1.4.3. Trimetazidin	10
2.1.4.4. İvabradin	10
3. MATERYAL VE YÖNTEM	11
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar	11
3.2. Deneysel Çalışmalar	11
3.2.1. Karvakrol eklentili oksiran sentezi	11
3.2.2. Karvakrol eklentili oksiranın piperazinle açılma sentezi	11
3.2.3. 2-kloro-N-(2,6-dimetilfenil) Asetamit eldesi	12
3.2.4. Karvakrol Eklentili Kenetlendirme Reaksiyonu	12
3.2.5. Timol eklentili oksiran sentezi	13
3.2.6. Timol eklentili oksiranın piperazinle açılma sentezi	13
3.2.7. 2-kloro-N-(2,6-dimetilfenil) Asetamit eldesi	14
3.2.8. Timol Eklentili Kenetlendirme Reaksiyonu	14
3.2.9. Eugenol eklentili oksiran sentezi	15
3.2.10. Eugenol eklentili oksiranın piperazinle açılma sentezi	15
3.2.11. 2-kloro-N-(2,6-dimetilfenil) Asetamit eldesi	16
3.2.12. Eugenol kenetlendirme reaksiyonu	16
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	19
4.1. Spektral Datalar	19
5. SONUÇ	23
KAYNAKLAR	25
EKLER	29
ÖZGEÇMİŞ	41



KISALTMALAR

KAH	: Koroner Arter Hastalığı
INag	: Geç sodyum akımı
TMZ	: Trimetazidin
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
g	: gram
Hz	: Hertz
KOH	: Potasyum hidroksit
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol



SİMGELER

β	:Beta
^1H	: Proton
^{13}C	: Karbon-13 izotopu





TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Kalsiyum kanal blokörlerinin karşılaştırma tablosu [4].....	6
Tablo 2.2. Bazı beta bloker ilaçların yapısı [17]	8





ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Kardiyovasküler risk faktörleri şeması [4]	3
Şekil 2.2. Nitrogliserin sentez reaksiyonu [8].....	4
Şekil 2.3. Verapamil kimyasal yapısı [10].....	5
Şekil 2.4. Propranololün kimyasal yapısı [13].....	7
Şekil 2.5. Ranolazinin kimyasal yapısı [18]	8
Şekil 2.6. Ranolazinin etki mekanizması [1]	9
Şekil 2.7. Nikorandilin kimyasal yapısı [21]	9
Şekil 2.8. Trimetazidinin kimyasal yapısı [26].....	10
Şekil 2.9. İvabradinin kimyasal yapısı.....	10
Şekil 3.1. Karvakrol eklentili oksiran sentezi	11
Şekil 3.2. Piperazinle oksiran halkasının açılması.....	12
Şekil 3.3. 2-kloro-N-(2,6-dimetilfenil) asetamid eldesi.....	12
Şekil 3.4. Karvakrol eklentili kenetlendirme reaksiyonu.....	13
Şekil 3.5. Timol eklentili oksiran sentezi	13
Şekil 3.6. Timol eklentili oksiranın piperazinle açılma reaksiyonu.....	14
Şekil 3.7. 2-kloro-N-(2,6-dimetilfenil) asetamid eldesi.....	14
Şekil 3.8. Timol eklentili kenetlendirme reaksiyonu	15
Şekil 3.9. Eugenol eklentili oksiran sentezi	15
Şekil 3.10. Eugenol eklentili oksiranın piperazinle açılma sentezi	16
Şekil 3.11. 2-kloro-N-(2,6-dimetilfenil) asetamid eldesi.....	16
Şekil 3.12. Eugenol eklentili kenetlendirme reaksiyonu	17
Şekil 5.1. N-(2,6-dimetilfenil) -2- (4- (2-hidroksi-3- (5-izopropil-2-) metilfenoksi) propil) piperazin-1-il) asetamid sentezi	23
Şekil 5.2. N- (2,6-dimetilfenil) -2- (4- (2-hidroksi-3- (2-izopropil-5-) metilfenoksi) propil) piperazin-1-il) asetamid sentezi	24
Şekil 5.3. 2-(4-(3-(4-alil-2-metoksifenoksi)-2-hidroksipropil)piperazin-1-il)-N-(2,6-dimetilfenil)asetamid sentezi	24



EUGENOL, TİMOL VE KARVAKROL UZANTILI YENİ RANOLAZİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ

ÖZET

Tüm dünyada kardiyovasküler hastalık yaygınlaşmaya başlamıştır. Özellikle de koroner kalp hastalığı ciddi sorunlar ortaya çıkarmaktadır. Bu sorunların önümüzdeki on yılda da bu sayıların artacağı öngörülmektedir. Günümüzde kalp hastalığı tedavi yöntemlerinin gelişmesine rağmen hala iskemik kalp hastalığına sahip olan hastaların semptomları tamamen kontrol altına alınamamaktadır. Klasik anti anjinal tedavi yöntemleriyle sorunlarını çözemeyen hastalar için yeni geliştirilen alternatif ilaç yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu yeni alternatif ilaçlardan birisi de ranolazindir. Ranolazinin en önemli özelliklerinden biri diğer anti anjinal ilaç çeşitlerinden farklı etki mekanizmasına sahip olmasıdır.

Bu çalışmada ranolazın türevlerinin seçilmesinin nedeni yeni tıbbi tedavi seçeneklerinden ranolazinin diğer anti anjinal ilaçlardan farklı olması ve geliştirilmesine ihtiyaç duyulmasıdır. Literatürde ranolazın türevleri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ancak timol , karvakrol ve eugenol eklentili türevlerine rastlanmamıştır. Tıp ve ilaç kimyası için önemli bir bileşik olan ranolazinin yeni türevlerine ihtiyaç olduğu gözlenmiştir.

Ranolazinin iskelet yapısında fenolik bileşikler olan guaikol bulunmaktadır. Bu tez çalışmasında guaikol yerine doğal fenolik bileşikler olan eugenol , timol ve karvakrol kullanılarak yeni ranolazın türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Tez çalışmasında kullanılan doğal fenolik bileşikler inflamasyonu azaltma, alerjik reaksiyonları önleme, pıhtılaşmayı önleme, virüs enfeksiyonlarını önleme, mikroorganizmaların aktivitesini engelleme ve anti diyabetik gibi önemli özelliklere sahiptir. Karvakrol bileşiği bu özelliklerin yanı sıra ayrıca da oksidasyon hızını yavaşlatma özelliğine de sahiptir. Yapılan çalışmalarda karvakrolün kanserin oluşumunu ve hücrelerin anormal büyümeyi engellediği bulunmuştur. Timol bileşiği sayılan genel özelliklerinin yanında ayrıca antifungal yani mantar enfeksiyonlarını önleyici özelliğe de sahiptir. Fenolik bileşikler, kan damarlarının sağlığını koruyarak, LDL kolesterolü azaltarak ve kan basıncını dengeleyerek kalp sağlığını destekler. Bu tez çalışmasında kullanılan yöntem doğal fenolik bileşikler olan çıkış bileşikleri eugenol, karvakrol ve timol, epiklorohidrin ile muamele edilerek epoksitlerine çevrildi. Daha sonra piperazin ile oksiran halkasının açılması sağlanarak oksiproponolamin türevleri elde edildi. Diğer taraftan, 2,6-dimetilanilin bileşiği kloroasetil klorür ile muamelesinden 2-kloro-N-(2,6-dimetilfenil)asetamit elde edildi. Son basamakta elde edilen bileşikler reaksiyona sokularak hedeflenen türevler elde edilerek nihai ürünler kolon kromatografisi kullanarak saflaştırıldı. ¹H ve ¹³C NMR'ı ve kütle spektroskopisi ile karakterize edildi. Böylelikle yeni ranolazın türevlerinin sentezi literatüre eklenmiş oldu.



SYNTHESIS OF NEW RANOLAZINE DERIVATIVES WITH EUGENOL, THYMOL AND CARVACROL EXTENSIONS

SUMMARY

KAH or coronary artery disease is a common condition caused by atherosclerosis, leading to reduced blood flow and myocardial ischemia. It is the leading cause of death worldwide, including in Turkey. KAH can be classified in two clinical groups: stable and unstable. While most research focuses on strategies for managing acute coronary syndromes, the burden of KAH also includes chronic stable angina, which can lead to significant disability. Despite advances in revascularization techniques, many patients with KAH are still struggling with symptoms that cannot be adequately treated. Therefore, medical treatment remains an important element in the management of stable coronary patients. Cardiovascular disease is on the rise around the world. Coronary heart disease in particular can cause serious problems. These problems are predicted to increase over the next decade. Today, despite the development of heart disease treatment methods, the symptoms of patients who still have ischaemic heart disease cannot be completely controlled, and newly developed alternative medicine methods have begun to be used for patients whose problems cannot be solved by classical anti-inflammatory treatment methods. One of these new alternative medicines is ranolazine. One of the most important features of ranolazine is that it has a different mechanism of action from other types of anti-anginal drugs. The antianginal drugs used in coronary heart patients are classified into four groups; nitrate and nitrites, calcium channel blockers, beta blockers and other drugs (ivabradin, nicorandil, trimetazidine, ranolazine, etc.). Antianginal drugs such as beta-blockers, nitrates and calcium channel blockers are widely used to improve the quality of life of patients with stable coronary artery disease. These drugs work by reducing myocardial oxygen consumption or by dilating blood vessels to reduce myocardial tension and increase blood flow. However, they can also cause changes in heart rate, myocardial contractility, and blood pressure. Ranolazine is a drug used to treat angina in patients with chronic stable coronary artery disease. Anti-anginal treatments provide more oxygen to the heart muscles that receive insufficient oxygen as a result of a heart attack. At the same time, it reduces heart rate, reduces the workload and oxygen consumption of heart muscles, or improves heart function by improving the energy efficiency of heart cells. These medications can be used alone or in combination to effectively control angina symptoms and improve the quality of life of patients with this condition several options are available to tailor treatment to individual patient needs. In the choice of treatment, the clinical condition of the patient should be taken into account in order to optimize the mechanism of action of the drug, safety profile and symptom control, and to improve the quality of life. The main drugs used for treating myocardial ischemia and angina pectoris include nitrates and nitrites, β -adrenoreceptors blockers, and Ca^{2+} channel blockers. These medications help alleviate chest pain and improve blood flow to the heart by targeting different mechanisms involved in myocardial ischemia and angina pectoris. Specific drugs used for treatment include nitroglycerin, isosorbide dinitrate,

pentaerythritol tetranitrate, atenolol, methoprolol, propranolol, nadolol, verapamil, diltiazem, nifedipine, nicardipine, papaverine, and dipyridamole. Ranolazine is a drug whose mechanism of action is different from that of classical antianginal drugs and was approved in 2006 for the treatment of stable coronary artery disease. In myocardium, ATP needs are met in three ways. The first way is anaerobic glycolysis, an inefficient ATP production method that ends with pyruvate production. It is rarely used in myocardium, but in cases of ischemia its effectiveness may increase. Pyruvate can join the tricarboxylic acid cycle or turn into lactate. Lactate formation leads to acidosis and adverse effects on myocardial cells. Fatty acid oxidation meets most of the myocardium's ATP needs. This method is more energy efficient compared to glucose oxidation; that is, each mole produces more ATP for carbon dioxide. Glucose oxidation is more oxygen efficient than fatty acid oxidation, producing more ATP with the same amount of oxygen. In myocardial ischaemia, it may be beneficial to shift ATP production from fatty acid oxidation to glucose oxidation. This is the mechanism of action of ranolazine; by inhibiting beta-oxidation of fatty acids, it shifts ATP production in the myocardium to glucose oxidation, thereby protecting the myocardium from ischaemia. Ranolazine in ischaemia glucose from the oxidation of fatty acids under the influence of oxygen. Oxidation produces a more oxygen-efficient ATP, i.e. cardiac work is produced with less oxygen. Ranolazine is thought to increase glucose oxidation indirectly by inhibiting fatty acid beta-oxidation, which in turn activates the PDH enzyme. Looking at the pharmacokinetics of ranolazine, it reaches its maximum plasma concentration 4-6 hours after oral intake. It should be taken twice a day and will reach a steady state within three days. Its absorption is not influenced by food. Oral bioavailability is 30-55% and 65% is bound to plasma proteins. The effective plasma concentration of ranolazine for the treatment of angina is 2-6 $\mu\text{mol/L}$. It is metabolised in the liver by CYP3A4 at a rate of 75-85%. Ranolazine is a P-glycoprotein inhibitor. It is not recommended to be used with strong CYP3A inhibitors (such as ketoconazole, diltiazem, verapamil, macrolides, HIV protease inhibitors, and grapefruit juice). It increases digoxin levels by 1.4-1.6 times.

The reason for choosing ranolazine derivatives in this study is that ranolazine from new medical treatment options is different from other anti-anginal drugs and needs to be developed. Several studies have been conducted in the literature on the derivatives of ranolazine. However, no additional derivatives of thymol, carvacrol and eugenol have been found. It has been observed that new derivatives of ranolazine, an important compound for medicine and drug chemistry are needed. In the skeletal structure of ranolazine is guaicol, which are phenolic compounds. In this dissertation study, the synthesis of new ranolazine derivatives was carried out using eugenol, thymol and carvacrol, which are natural phenolic compounds, instead of guaicol. Natural phenolic compounds used in the dissertation study reduce inflammation, prevent allergic reactions, prevent clotting, it has important properties such as preventing viral infections, blocking the activity of microorganisms and anti-diabetic. In addition to these properties, the carvacrol compound also has the ability to slow down the rate of oxidation, and studies have shown that carvacrol prevents the formation of cancer and the abnormal growth of cells. In addition to the general properties of the thymol compound, it also has the ability to be antifungal, i.e. prevent fungal infections. Phenolic compounds support heart health by maintaining the health of blood vessels, reducing LDL cholesterol and balancing blood pressure. Carvacrol, thymol and eugenol, the natural phenolic compounds used in the thesis study, are also effective compounds in preventing or fighting diseases such as heart

disease and some cancers due to radical-induced stress. The synthesis of new ranolazine derivatives was carried out with a four-digit synthesis phase. In the first step, oxirane compounds were obtained by reacting carvacrol, eugenol and thymol compounds with epichlorohydrin. Column chromatography was applied to purify the products in the hand. In the second step, a reaction was carried out to open the oxirane ring with piperazine using piperazine molecules, which become oxiranes of carvacrol, eugenol and thymol compounds. Methanol was used as the solvent. Acetal amide was obtained by dissolving acetic acid with dimethylaniline as an intermediate and adding chloroacetyl chloride. The product was formed in solid white form. In the fourth step, a clamping reaction was carried out by reacting the piperazine-opened eugenol oxirane, carvacrol oxirane and thymol oxirane compounds with the acetyl amide compound synthesised in the intermediate step. The final products of the docking reaction with eugenol, carvacrol and thymol were purified from impurities by column chromatography and characterised by ^1H and ^{13}C NMR and mass spectroscopy. Thus, the synthesis of new ranolazine derivatives was added to the literature.





1. GİRİŞ

KAH veya koroner arter hastalığı, aterosklerozun neden olduğu, kan akışının azalmasına ve miyokardiyal iskemiye yol açan yaygın bir durumdur. Türkiye de dahil olmak üzere dünya genelinde önde gelen ölüm nedenidir. KAH iki klinik grupta sınıflandırılabilir: stabil ve stabil olmayan. Araştırmaların çoğu akut koroner sendromları yönetmeye yönelik stratejilere odaklanırken, KAH'ın yükü önemli ölçüde sakatlığa yol açabilen kronik stabil anjinayı da içermektedir. Revaskülarizasyon tekniklerindeki ilerlemelere rağmen, KAH olan birçok hasta hala yeterince tedavi edilemeyen semptomlarla mücadele etmektedir. Bu nedenle, medikal tedavi stabil koroner hastalarının yönetiminde önemli bir unsur olmaya devam etmektedir [1].

Stabil koroner arter hastalığı olan hastaların yaşam kalitesini artırmak için beta-blokerler, nitratlar ve kalsiyum kanal blokerleri gibi antianjinal ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar miyokardiyal oksijen tüketimini azaltarak veya miyokardiyal gerilimi azaltmak ve kan akışını artırmak için kan damarlarını genişleterek çalışır. Bununla birlikte, kalp hızı, miyokardiyal kontraktilite ve kan basıncında değişikliklere de neden olabilirler. Ranolazin, kronik stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda anjin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. “Geç sodyum akımı engelleyicisi” olarak bilinir ve başlangıçta bir “metabolik modülatör” olarak geliştirilmiştir [2].

Tıp ve organik kimya için önemli bileşik olan ranolazinin iskelet yapısında fenolik bir bileşik olan guaikol bulunmaktadır. Bu tez çalışmasında guaikol yerine doğal fenolik bileşikler olan eugenol, timol ve karvakrol kullanılarak yeni ranolazin türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir ve literatüre katkı sağlanmıştır.



2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Antianjinal İlaçlar

Anti-anjinal ilaçlar, göğüs ağrısı veya rahatsızlık ile karakterize bir durum olan anjina semptomlarını hafifletmek için kullanılan bir ilaç grubudur. Kalbe giden kan akışını iyileştirerek ve kalp kası üzerindeki iş yükünü azaltarak semptomları hafifletmeye yardımcı oldukları için hayati bir rol oynarlar [3]

İdeal bir antianginal ilaç ; kalbin kasılmasını azaltarak miyokardın oksijen tüketimini azaltmalı, oksijen sunumunu arttırmalı ve koroner spazmı önlemelidir [4]. Bu ilaçlar, miyokardiyal oksijen arzı ve talebi arasındaki dengeyi sağlamak için vazodilatasyon, miyokardiyal oksijen talebinin azaltılması ve kalp atış hızı kontrolü dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yardımıyla çalışır [5]



Şekil 2.1. Kardiyovasküler risk faktörleri şeması [4]

Bu ilaçlar, anjina semptomlarını etkili bir şekilde kontrol etmek ve bu durumdaki hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek için tek başına veya kombinasyon halinde kullanılabilir. Tedaviyi bireysel hasta ihtiyaçlarına göre uyarlamak için çeşitli

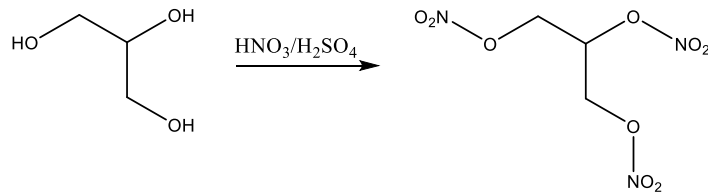
seçenekler mevcuttur. Tedavi seçiminde ilacın etki mekanizması, güvenlik profili ve semptom kontrolünü optimize etmek ve yaşam kalitesini iyileştirmek için hastanın klinik durumu dikkate alınmalıdır [6].

Koroner kalp hastalarında kullanılan antianjinal ilaçlar dört grup olarak sınıflandırılmaktadır. Bunlar ; nitrat ve nitritler , kalsiyum kanal blokörleri, beta blokörler ve diğeri ilaçlar (ivabradin, nikorandil, trimetazidin, ranolazin vb.) olmak üzere ayrılmaktadır [1].

2.1.1. Nitrat ve Nitritler

Yüzyılı aşkın bir süre önce , amilnitrat ve nitrogliserinin damarları genişleterek ve kalbe doğru giden kan akışını artırarak anjina pektoris ağrıyı hafifletmeye yardımcı olduğu keşfedildi. Organik nitratlar ve nitritlerin etki mekanizması benzer yapıya sahiptir. Çünkü hepsi damarları genişletmek ve kalbe giden kan akışını artırmak için çalışarak anjina pektorisin rahatlamasını sağlar [7].

İlk kez 1876’da anjina pektoris tedavisinde kullanılan nitrogliserin günümüzde en çok kullanılan antianjinal ilaçlardan biri olmuştur. Nitrogliserin , damar düz kaslarına etki eden nitrik oksit salgılar. Nitrogliserin , gliserolün nitrik asitle nitrolanmasıyla sentezlenir. Reaksiyon şeması şekilde gösterildiği gibidir [7,8].



şekil 2.2. Nitrogliserin sentez reaksiyonu [8]

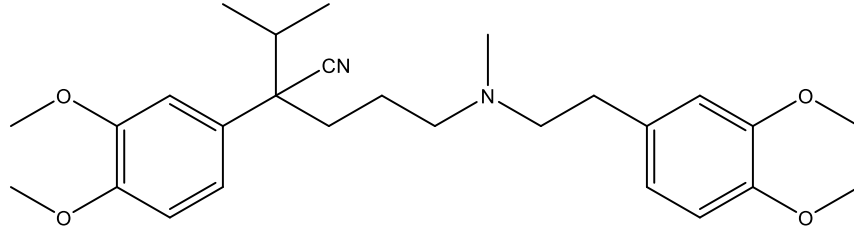
Nitrogliserin gibi nitratlar şiddetli anjina ataklarını hafifletmek için hızlı etkili olurken, izosorbit dinitrat gibi diğeri atakları önlemek için uzun süreli etki sağlar. Esas olarak şiddetli anjina ve kalp krizlerini tedavi etmek için kullanılır. Nitrogliserinin diğeri isimleri arasında trinitrogliserin ve trinitrin bulunmaktadır [5].

2.1.2. Kalsiyum Kanal Blokörleri

Kalsiyum kanal blokerleri, koroner damarları genişleterek ve miyositlere kalsiyum akışını engelleyerek koroner akışı arttırır. Vasküler düz kasları gevşetir, sistemik vasküler direnci azaltır, kalp hızını ve düğüm iletimini azaltır. İki ana sınıf vardır:

1,4-dihidropiridinler (nifedipin, felodipin, amlodipin, nikardipin) ve dihidropiridinler (verapamil, diltiazem) [9].

Kalsiyum kanal blokörleri , hücrelerin üzerinde ve içindeki farklı bölgeleri hedef alan , çeşitli yapılara sahip bileşikler grubudur.Bir benzilsianür türevi olan Verapamil bu sınıfta en yaygın olarak kullanılan bir bileşiktir [5].Verapamilin kimyasal yapısı şekildeki gibidir [10].



Şekil 2.3. Verapamil kimyasal yapısı [10]

Diltiazem bir tiyodiazepindir, nifedipin ve nikardipin ise dihidropiridin türevleridir. Düz kas kasılması sitoplazmadaki kalsiyum seviyeleri tarafından kontrol edilir. Kalsiyum kanal blokerleri kalsiyumun kalp ve damar kas hücrelerine difüzyonunu bozarak enerji kullanımını ve kalp kasılmalarını azaltır. Bu, kalp çalışmasının ve oksijen ihtiyacının azalmasına yol açar.

Hücresel kalsiyum düzeylerini iki mekanizma düzenler: elektromekanik bağlanma, membran depolarizasyonuna ve hücre dışı kalsiyum akışına yanıt olarak açılan voltaj kapılı kalsiyum kanallarını içerirken , ikinci mekanizma, hücre dışı kalsiyum akışına yol açan sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınmasını içerir. Artan kalsiyum konsantrasyonu kalmodulin ile bağlanır, bu da daha sonra hafif zincir kinazlarını aktive ederek miyozin hafif zincirini fosforile eder ve düz kas kasılmasına yol açar [5].

Kalsiyum kanal blokör ajanının seçimi güvenlik , yan etkiler ve klinik ortama bağlıdır.Kalp atışı hızında daha fazla azalmayı önlemek için kardiyak iletim anormallikleri olan hastalarda DHP sınıfı tercih edilir.Kalsiyum kanal blokörler , özellikle DHP sınıfı genellikle iyi tolere edilir, ancak vazodilatasyon ve sistemik hipotansiyon ile ilgili yan etkilere neden olabilir. Yaygın yan etkiler arasında baş ağrısı, baş dönmesi ve çarpıntı bulunur. Diltiazem, nifedipin veya verapamil'e kıyasla daha az yan etki ile daha iyi tolere edilir [11].

Tablo 2.1. Kalsiyum kanal blokörlerinin karşılaştırma tablosu [4]

Verapamil	Diltiazem	Nifedidin
Doğrudan kardiyak iletiyi yavaşlatır.	Kan basıncını azaltır ve kan basıncını düşürür.	Arterler üzerinde etkili bir vazodilatördür.
Oksijen gereksinimini ve atım hızını azaltır.	Koroner arter spazmını önler.	Atım hızı ve kalbin iletişi üzerine az etkilidir.

2.1.3. Beta blokerler

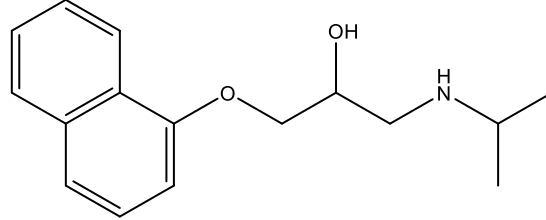
Beta blokerler, anjina, kalp krizi, düzensiz kalp atışı, kalp yetmezliği ve yüksek tansiyon gibi çeşitli kalp rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar, kalpteki belirli reseptörleri bloke ederek kalbin iş yükünü azaltmaya ve fonksiyonunu iyileştirmeye yardımcı olurlar. Bu sayede kalp sağlığı üzerinde olumlu etkileri vardır.

Beta blokerler, semptomları kontrol ederek ve genel kalp sağlığını iyileştirerek kalple ilgili durumların tedavisinde önemli bir rol oynarlar. Beta blokerlerin kalp hastalıklarının tedavisindeki etkilerinin yanı sıra yüksek tansiyonun kontrol altına alınmasında da önemli bir rolü vardır. Bu ilaçlar, kan basıncını düşürmeye yardımcı olur ve böylece tansiyonun normal seviyelerde kalmasına destek olurlar. Aynı zamanda düzensiz kalp atışlarını düzene sokarak kalp sağlığını korurlar ve kalp krizi riskini azaltırlar ayrıca kalp yetmezliği olan hastalarda da kalbin işlevini iyileştirerek yaşam kalitesini arttıırırlar.

1960'larda antianjinal ilaçlar olarak geliştirilen ilaçlar, günümüzde kalp yetmezliği, aritmiler ve iskemik kalp hastalığında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar 40 yılı aşkın bir süredir kullanılmalarına rağmen, devam eden araştırmalar yeni etki mekanizmaları keşfetmeye devam etmektedir. Bu da bu ilaçların klinik uygulamadaki potansiyel kullanımlarını genişletmektedir..Bu ilaçlar, kalp kasları üzerinde etki göstererek kalp damarlarının genişlemesini sağlar ve böylece kalp kasına daha fazla oksijen gitmesini sağlar. Ayrıca, antianjinal ilaçlar aritmi riskini azaltabilir ve kalp ritmini düzenleyebilir [12].

Klinik olarak başarılı olduğu kanıtlanan ilk beta bloker propranololdür. Propranolol için diğer isimlerden bazıları anaprilin, obsidan, inderal, novapranol ve defensol içerir. Bu ilaçların hepsi aktif bileşen propranolol içerir ve kalple ilgili çeşitli durumların tedavisinde benzer amaçlar için kullanılır. Propranolol, yüksek tansiyon, düzensiz kalp ritimleri ve kalp kasına yetersiz kan akışının neden olduğu göğüs ağrısı gibi durumların yönetiminde etkilidir. Bu ilacın kalp fonksiyonunu düzenleme ve

kalp üzerindeki iş yükünü azaltma yeteneği, onu kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde önemli bir araç haline getirir. Özellikle antianginallar kategorisinde yer alan propranolol, genel olarak kardiyovasküler koşulların tedavisinde yaygın olarak kullanılan çok yönlü bir ilaçtır [5]. Propranololün kimyasal yapısı şekilde gösterildiği gibidir [13].



Şekil 2.4. Propranololün kimyasal yapısı [13]

Propranolol gibi birinci nesil beta blokerler hem β_1 hem de β_2 reseptör alt tiplerini engellerken, bisoprolol gibi kardiyoselektif beta blokerler esas olarak kalpte bulunan β_1 alt tipini hedef alır. Kardiyoseçicilik miktara bağlıdır ; daha yüksek miktarlar daha fazla β_2 blokajına yol açar. Karvedilol ve nebivolol gibi üçüncü nesil beta blokerler, alfa-adrenoreseptör blokajı ve nitrik oksit sentezi yoluyla, değişen kardiyoseçicilik seviyeleriyle ek etkilere sahiptir. Propranolol ve metoprolol gibi lipofilik beta blokerler kan-beyin bariyerini geçerek merkezi sinir sistemindeki adrenerjik sinirleri etkileyebilir [14].

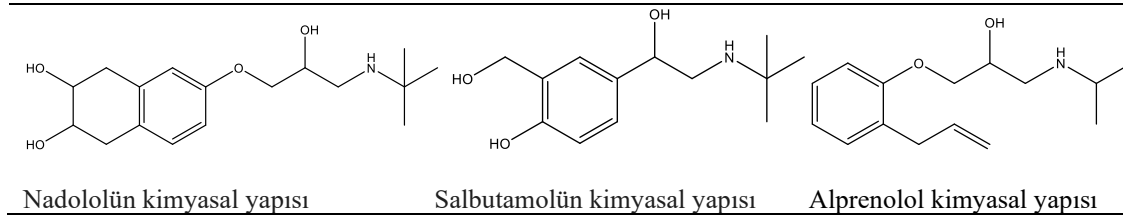
Çalışmalar, beta blokerlerin kalp yetmezliği hastalarında ani kalp ölümü, kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini aza indirdiğini göstermiştir [15].

Ayrıca stabil kalp yetmezliği ve sol ventriküler sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda beta-blokerlerin bir ACE inhibitörüne eklendiğinde etkili olduğu bulunmuştur [16].

Sonuç olarak, beta blokerler kalp rahatsızlıklarının tedavisinde önemli bir role sahip olan ilaçlardır. Adrenalinin etkilerini bloke ederek ve kalbin hızını yavaşlatarak, böylece kalbin oksijen talebini azaltarak ve kan basıncını düşürerek işlev görürler [14].

Aşağıdaki tabloda bazı beta bloker olarak kullanılan ilaçların yapısı gösterilmektedir [17].

Tablo 2.2. Bazı beta bloker ilaçların yapısı [17]

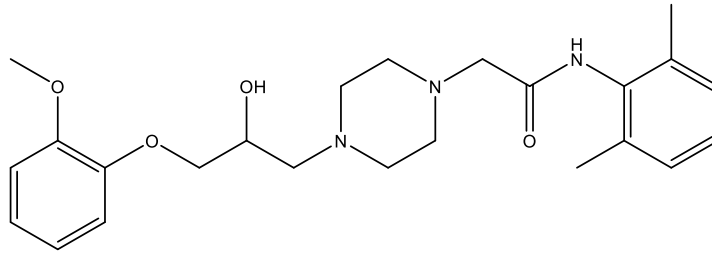


2.1.4. Diğer İlaçlar ve Yeni Alternatifler

Kalp hastalığı tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine rağmen bazı hastalarda klasik anti anjinal tedavi yöntemleri başarısız olmuştur. Bu yüzden yeni alternatiflere ihtiyaç duyulmuştur. Ranolazin , nikorandil , trimetazidine , ivabradin ilaçlarını yeni alternatif tedavi yöntemlerinde kullanılanlar olarak sayabiliriz [1].

2.1.4.1. Ranolazin

Ranolazin , oral yoldan alınan piperazin türevli bir ilaçtır. Kalp kasındaki belirli iyon kanallarını inhibe ederek çalışan, kan damarlarını gevşetmeye ve kalbe giden kan akışını iyileştirmeye yardımcı olur. Ranolazin, etki mekanizması bakımından diğer ilaçlardan farklı olan benzersiz bir antianjinal ilaçtır. Ranolazinin, özellikle diğer tedavilere iyi yanıt vermeyen veya diğer ilaçların yan etkilerini tolere edemeyen hastalar için sıklıkla diğer antianjinal ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılır [3]. Ranolazinin kimyasal yapısı Şekil 2.5 de gösterilmiştir [18].



Şekil 2.5. Ranolazinin kimyasal yapısı [18]

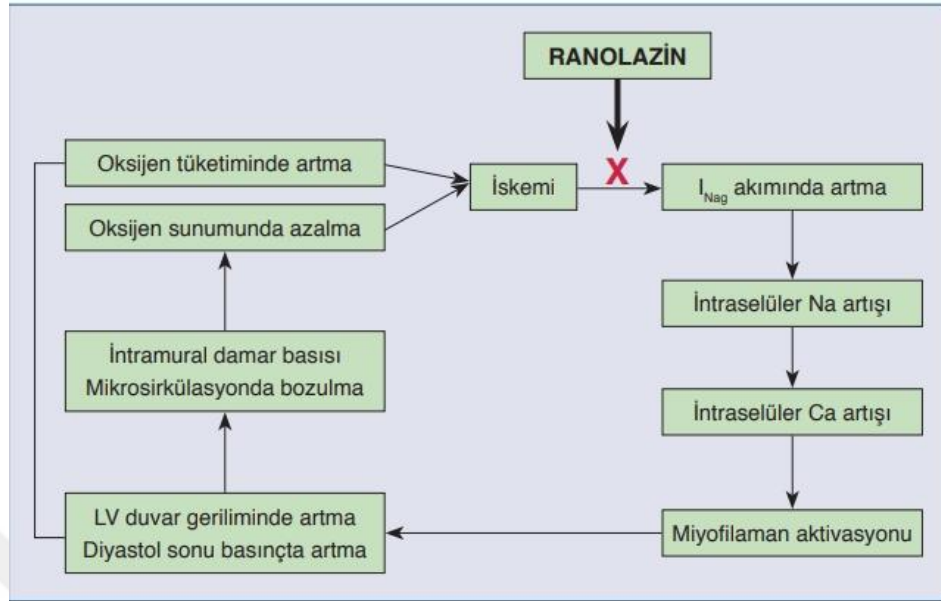
2006 yılında kronik anjina tedavisi için onaylanan antianjinal ilaçtır [19] .

Araştırmalara göre “metabolik modülatör” olarak kabul edilen ranolazin , sonraki çalışmalarda “selektif geç sodyum akım blokeri” olarak kabul edilmeye başlanmıştır.

Miyokartta hızlı sodyum akımı ve geç sodyum akımı olarak 2 tip sodyum akımı mevcuttur.

Ranolazin iki sodyum akımından geç olanı, hızlı olanla karşılaştırıldığında neredeyse 38 kat daha kuvvetli bir şekilde engeller .Bu özelliğinden dolayı ranolazin

günümüzde geç sodyum akım blokleri olarak kabul edilir [1].Ranolazinin etki mekanizması Şekil 2.6 deki gibidir.

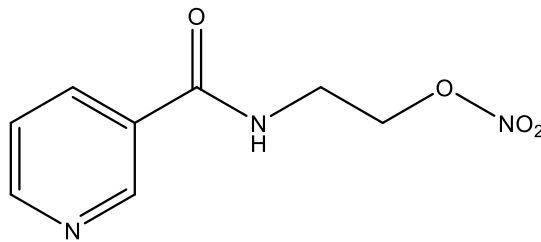


Şekil 2.6. Ranolazinin etki mekanizması [1]

Ranolazin, 2010'lu yılların kayıtlarına göre En İyi 200 İlaç listesinde yer almaktadır [7].

2.1.4.2. Nikorandil

Nikorandilin yapısını nikotinamid ve organik nitratlar oluşturmaktadır [20]. Nikorandilin kimyasal yapısı Şekil 2.7. deki gibidir [21].



Şekil 2.7. Nikorandilin kimyasal yapısı [21]

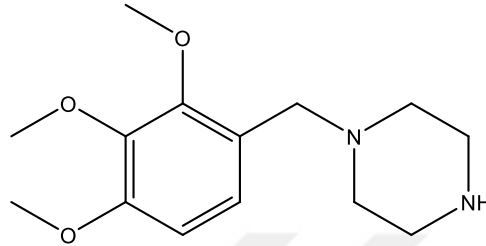
Nicorandil çift etki mekanizmasına sahip bir anti anjinal ilaçtır. Kalbin oksijen ihtiyacını karşılayamayan hastaların tedavi yönteminde kullanılan ve potastum kanal açma özelliğine sahip özellikli bir anti anjinal ilaç türüdür [22].

Hem potasyum kanallarını açıcı özelliği hem de nitrat etkisine sahip olduğundan dolayı yapılan çalışmalarda iki farklı etki mekanizmasına sahip olduğu bulunmuştur [23].

Ayrıca nikorandil kan basıncının düzenini bozmadan kalp fonksiyonlarının iyileştirilmesini hedeflemektedir [24].

2.1.4.3. Trimetazidin

Trimetazidin, piperazin türevli bir ilaç türüdür. Kalp hastalıkları tedavilerinin yanında vertigo hastalığı tedavisinde de kullanılmaktadır [25]. Trimetazidin kimyasal yapısı Şekil 2.8. gösterildiği gibidir [26].

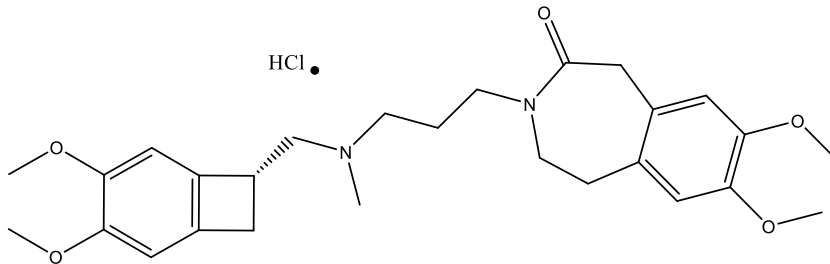


Şekil 2.8. Trimetazidin kimyasal yapısı [26]

TMZ, angina tedavisinde yapılan çalışmalarda olumlu etkisi nedeniyle kullanılan bir ilaç türüdür [27]. Trimetazidin etki mekanizmasına bakıldığında diğer anti anjinal ilaç türevleri gibi daha az oksijen harcayarak ATP üretimini sağlamayı hedefler [28].

2.1.4.4. İvabradin

İvabradin, $C_{27}H_{36}N_2O_5 \cdot HCl$ kimyasal yapısına sahip oral yoldan kullanılan bir anti anjinal ilaç çeşitidir. Şekil 2.9. kimyasal yapısı gösterilmektedir



Şekil 2.9. İvabradinin kimyasal yapısı

Kalp hızı arttıkça oksijen ihtiyacı da artar. İvabradin ilacının mekanizması da bu istenmeyen durumu ortadan kaldırarak kalp hızını düşürerek çalışır [29].

3. MATERİYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

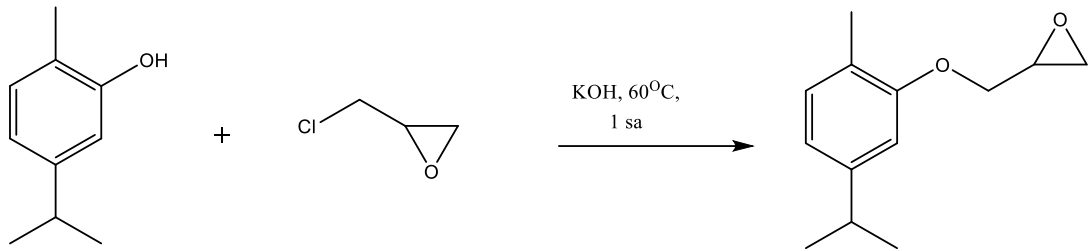
Çalışmada kullanılan çözücü uzaklaştırma işlemlerinde HEIDOLPH Labaroto 4000 marka döner buharlaştırıcı cihaz kullanıldı. Isı kaynağı olarak IKA Labortechnik markalı cihaz kullanıldı. Tartımlarda kullanılan hassas terazinin adı OHAUS Analytical'dır. ^1H NMR , ^{13}C NMR spektrumları ölçümünde VARIAN marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı kullanıldı.

Kullanılan çözücü ve kimyasallar Sigma , Merck , Fluka'dan satın alınmıştır.

3.2. Deneysel Çalışmalar

3.2.1. Karvakrol eklentili oksiran sentezi (1k)

50 mL'lik balona karvakrol (3g,20.01mmol) ve KOH (2.23g,39.74mmol) alındı ve 30 mL MeOH ile çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra epiklorohidrin(15.61mL,199mmol) ilave edilerek 1 saat boyunca 60°C ' de karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra MeOH döner buharlaştırıcıda ortamdan uzaklaştırıldı. Kalıntı hekzan ile çözülüp ekstraksiyonu yapıldı. MgSO_4 ile kurutulan organik faz döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen ürüne hekzan çözeltisi ile kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Reaksiyon şeması Şekil 3.1. de verilmiştir.

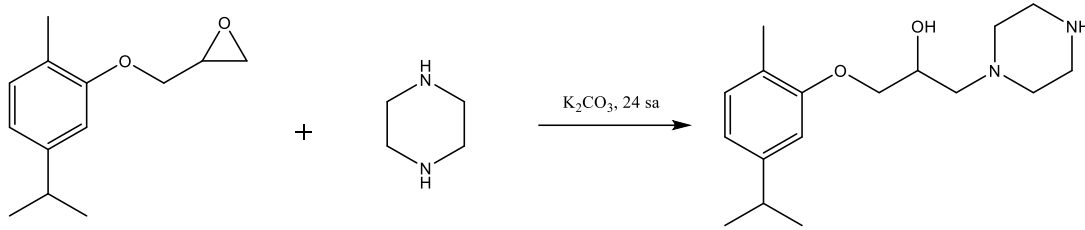


Şekil 3.1. Karvakrol eklentili oksiran sentezi

3.2.2. Karvakrol eklentili oksiranın piperazinle açılma sentezi (2k)

50 mL lik reaksiyon balonunda 3-izopropil 6-metil oksi propanol (500 mg, 3.337mmol) alınıp 5 mL MeOH ile çözdürüldü. Üzerine piperazin (430mg, 4.99mmol) eklendi. Daha sonra doymuş K_2CO_3 çözeltisi hazırlanıp 1-2 mL

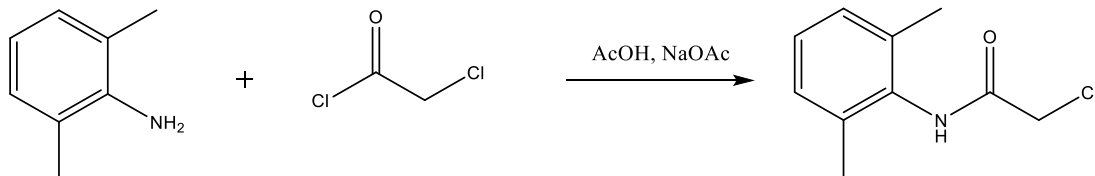
reaksiyon balonuna ilave edildi. Reaksiyon oda koşullarında manyetik karıştırıcı yardımı ile 1 gün sürdürüldü. Reaksiyon tamamlanınca MeOH döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Etilasetat ile ekstraksiyon yapıldı. Reaksiyon şeması Şekil 3.2. de verilmiştir.



Şekil 3.2. Piperazinle oksiran halkasının açılması

3.2.3. 2-kloro-N-(2,6-dimetilfenil) asetamid eldesi (3k)

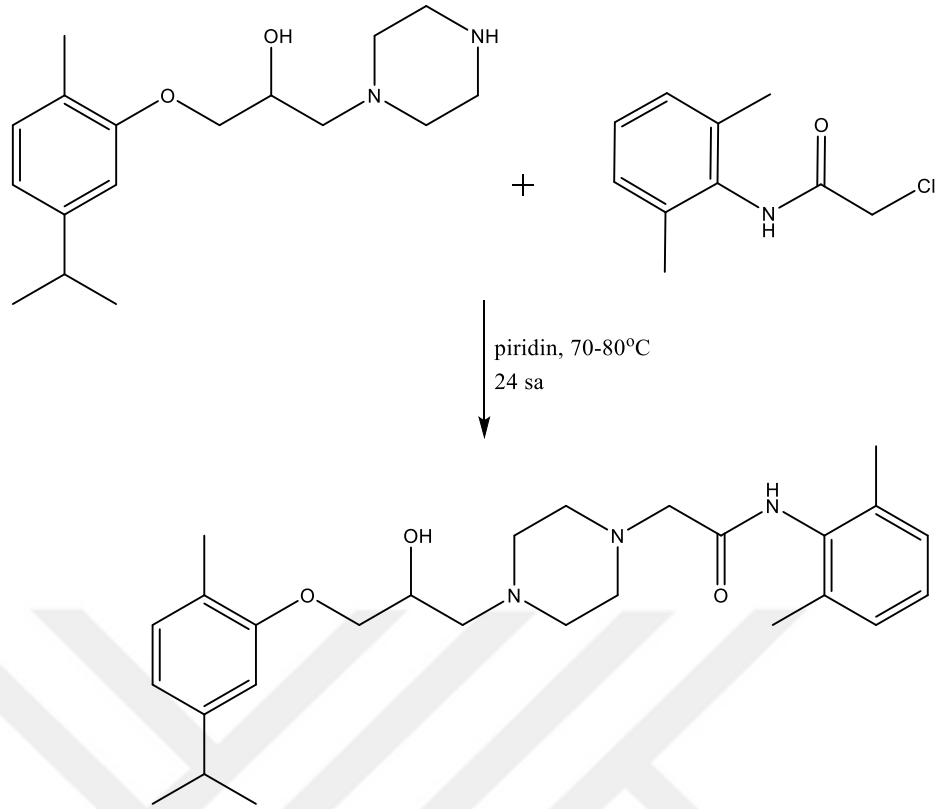
50 mL lik balona dimetilanilin (500mg, 4.125mmol) alınıp asetik asit(3.6 mL) ile çözdürüldü.Üzerine kloro asetil klorür(0.37 mL, 5.21mmol) eklendi.Çeker ocakta 4 dakika sıcak su banyosunda bekletildi.Ayrı bir beherde saf su (15 mL) ve sodyumasetat (0.75g, 9.14mmol) karışımı hazırlanıp buz banyosunda 2-3 dakika soğutuldu.Balondaki karışıma eklendi.Ürün goch krozedde süzöldü.Asetik asit kokusu gidene kadar yıkama işlemine devam edildi.Reaksiyon şeması Şekil 3.3. de verilmiştir.



Şekil 3.3. 2-kloro-N-(2,6-dimetilfenil) asetamid eldesi

3.2.4. Karvakrol eklentili kenetlendirme reaksiyonu (4k)

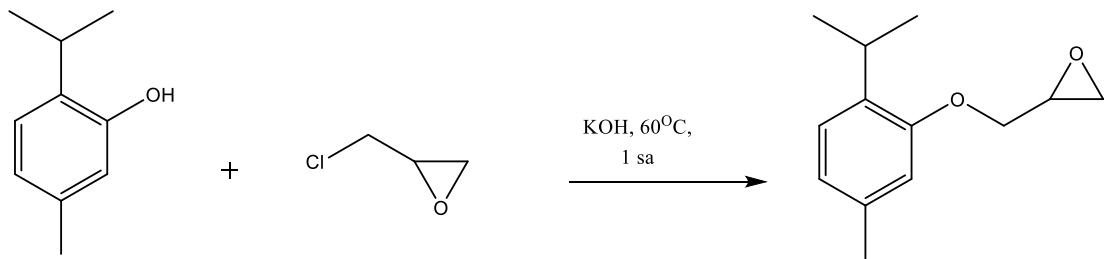
50 mL lik balona 2-((5-izopropil-2-metilfenoksi)metil)oksiran (300mg, 2.02 mmol) ile 3.basamakta elde edilen asetamid ürünü (557mg, 2.82mmol) eklendi. Üzerine etanol (20 mL) eklenerek çözdürüldü. Daha sonra balona piridin (0,30mL, 3.72mmol) eklendi.70-80° C yağ banyosunda reaksiyon 24 saat sürdürüldü.Reaksiyon tamamlanınca EtOH döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. DKM ile ekstraksiyon yapıldı. Reaksiyon şeması Şekil 3.4. de verilmiştir.



Şekil 3.4. Karvakrol eklentili kenetlendirme reaksiyonu

3.2.5. Timol eklentili oksiran sentezi (1t)

50 mL'lik balona timol (3g,20.01mmol) ve KOH (2.23g,39.74mmol) alındı ve 30 mL MeOH ile çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra epiklorohidrin (15.61mL,199mmol) ilave edilerek 1 saat boyunca 60°C' de karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra MeOH döner buharlaştırıcıda ortamdan uzaklaştırıldı.Kalıntı hekzan ile çözülüp ekstraksiyonu yapıldı. MgSO₄ ile kurutulan organik faz döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen ürüne hekzan çözeltisi ile kolon kromatografisi uygulandı. Reaksiyon şeması Şekil 3.5. de verilmiştir.

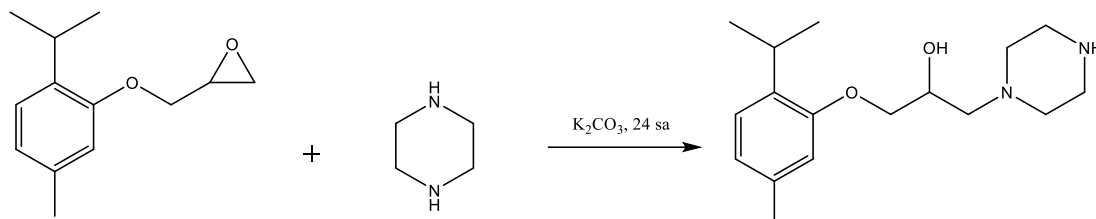


Şekil 3.5. Timol eklentili oksiran sentezi

3.2.6. Timol eklentili oksiranın piperazinle açılma sentezi (2t)

50 mL lik balona 2-((2-izopropil-5-metilfenoksi)metil)oksiran (500 mg, 3.01mmol) alınıp 5 mL MeOH ile çözdürüldü. Üzerine piperazin (430mg, 4.99mmol) eklendi.

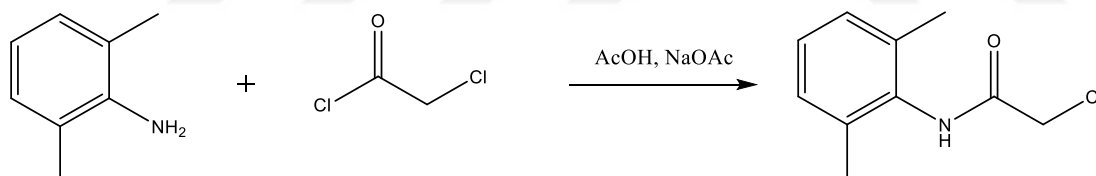
Daha sonra doymuş K_2CO_3 çözeltisi hazırlanıp 1-2 mL reaksiyon balonuna ilave edildi. Reaksiyon oda koşullarında manyetik karıştırıcı yardımı ile 1 gün sürdürüldü. Reaksiyon tamamlanınca MeOH döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Etilasetat ile ekstraksiyon yapıldı. Reaksiyon şeması Şekil 3.6. de verilmiştir.



Şekil 3.6. Timol eklentili oksiranın piperazinle açılma reaksiyonu

3.2.7. 2-kloro-N-(2,6-dimetilfenil) asetamit eldesi (3t)

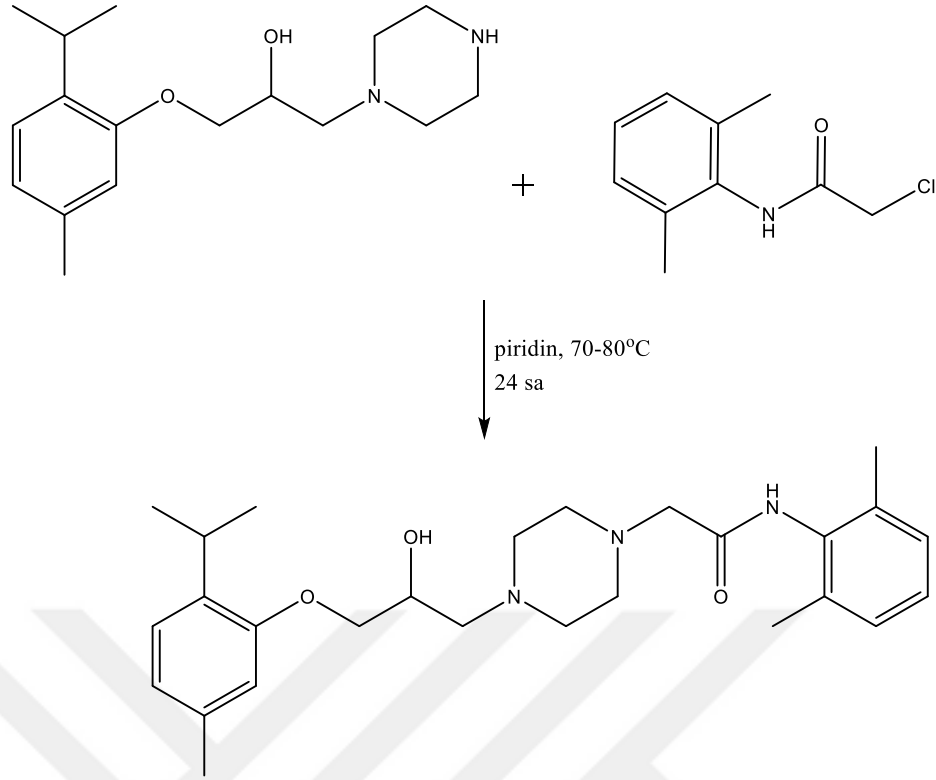
50 mL lik balona dimetilanilin (500mg, 4.12mmol) alınıp asetik asit(3.6 mL, 2.9 mmol) ile çözündürüldü. Üzerine kloro asetil klorür(0.37 mL, 5.21mmol) eklendi. Çeker ocakta 4 dakika sıcak su banyosunda bekletildi. Ayrı bir beherde saf su (15 mL) ve sodyumasetat (0.75g, 9.14mmol) karışımı hazırlanıp buz banyosunda 2-3 dakika soğutuldu. Balondaki karışıma eklendi. Ürün goch krozele süzüldü. Asetik asit kokusu gidene kadar yıkama işlemine devam edildi. Reaksiyon şeması Şekil 3.7. de verilmiştir.



Şekil 3.7. 2-kloro-N-(2,6-dimetilfenil) asetamit eldesi

3.2.8. Timol eklentili kenetlendirme reaksiyonu (4t)

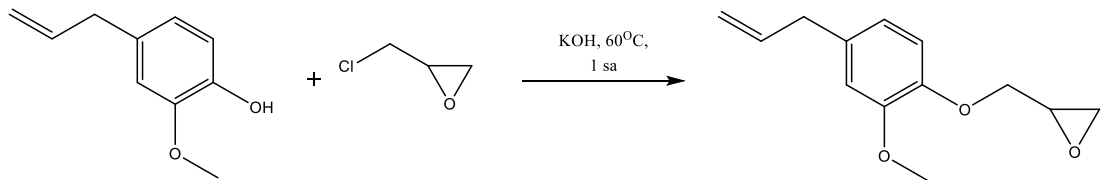
50 mL lik balona timol oksiran ürünü (300mg, 1.3mmol) ile 7.basamakta elde edilen asetamit ürünü (557mg, 2.82mmol) eklendi. Üzerine etanol (20 mL) eklenerek çözündürüldü. Daha sonra balona piridin (0,30mL, 3.72mmol) eklendi. 70-80° C yağ banyosunda reaksiyon 24 saat sürdürüldü. Reaksiyon tamamlanınca EtOH döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. DKM ile ekstraksiyon yapıldı. %50 lik hekzan - etilasetat karışımı ile kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Kalan safsızlıklar için aseton kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Reaksiyon şeması Şekil 3.8. de verilmiştir.



Şekil 3.8. Timol eklentili kenetlendirme reaksiyonu

3.2.9. Eugenol eklentili oksiran sentezi (1e)

50 mL'lik balona eugenol (3g,20.01mmol) ve KOH (2.23g,39.74mmol) alındı ve 30 mL MeOH ile çözdürüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra epiklorohidrin(15.61mL,199mmol) ilave edilerek 1 saat boyunca 60°C' de karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra MeOH döner buharlaştırıcıda ortamdan uzaklaştırıldı. Kalıntı %6 etilasetat-hekzan ile çözülüp ekstraksiyonu yapıldı. MgSO₄ ile kurutulan organik faz döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Madde erlene alınıp hekzan damlatılıp buzlukta saflaştırma işlemi tamamlandı. Reaksiyon şeması Şekil 3.9. de verilmiştir.

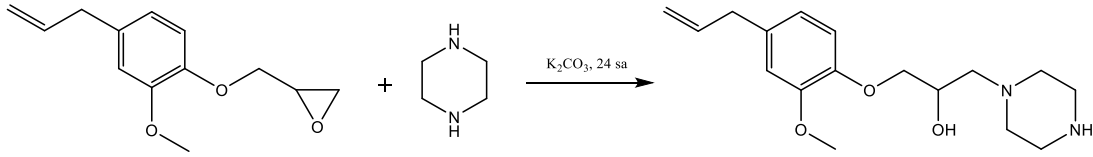


Şekil 3.9. Eugenol eklentili oksiran sentezi

3.2.10. Eugenol eklentili oksiranın piperazinle açılma sentezi (2e)

50 mL lik balona 2-((4-allyl-2-metoksifenoksi)metil)oksiran (500 mg, 2.57mmol) alınıp 5 mL MeOH ile çözdürüldü. Üzerine piperazin (430mg, 4.99mmol) eklendi. Daha sonra doymuş K₂CO₃ çözeltisi hazırlanıp 1-2 mL reaksiyon balonuna ilave

edildi. Reaksiyon oda koşullarında manyetik karıştırıcı yardımı ile 1 gün sürdürüldü. Reaksiyon tamamlanınca MeOH döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Etilasetat ile ekstraksiyon yapıldı. Reaksiyon şeması Şekil 3.10. de verilmiştir.



Şekil 3.10. Eugenol eklentili oksiranın piperazinle açılma sentezi

3.2.11. 2-kloro-N-(2,6-dimetilfenil) asetamit eldesi (3e)

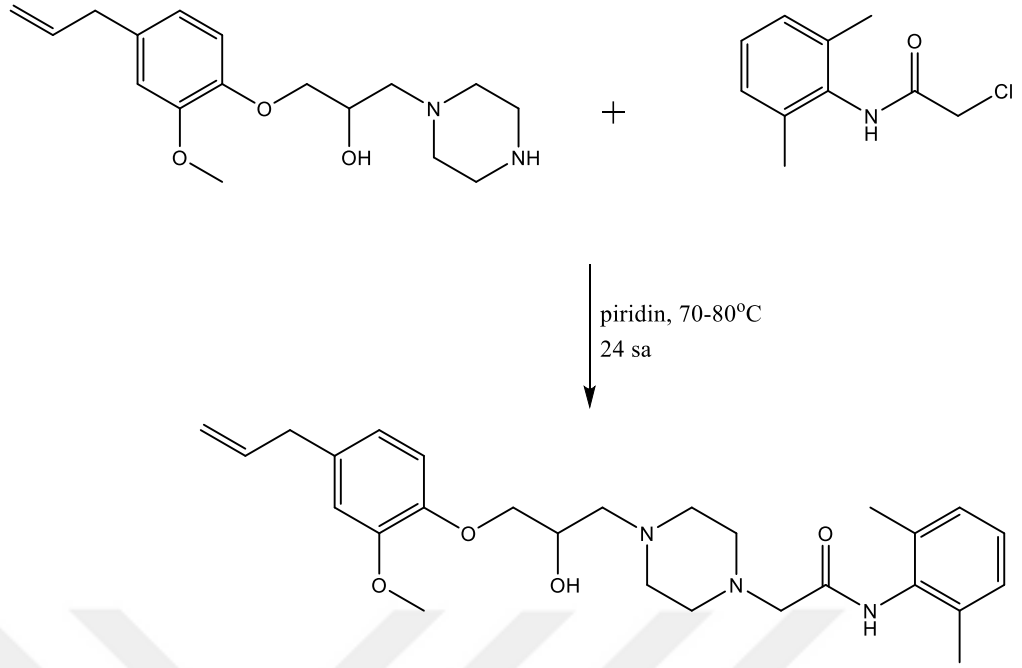
50 mL lik balona dimetilalanilin (500mg, 2.57mmol) alınıp asetik asit(3.6 mL, 62.9mmol) ile çözündürüldü. Üzerine kloro asetil klorür(0.37 mL, 5.21mmol) eklendi. Çeker ocakta 4 dakika sıcak su banyosunda bekletildi. Ayrı bir beherde saf su (15 mL) ve sodyumasetat (0.75g, 9.14mmol) karışımı hazırlanıp buz banyosunda 2-3 dakika soğutuldu. Balondaki karışıma eklendi.Ürün goch krozede süzüldü. Asetik asit kokusu gidene kadar yıkama işlemine devam edildi. Reaksiyon şeması Şekil 3.11 de verilmiştir.



Şekil 3.11. 2-kloro-N-(2,6-dimetilfenil) asetamit eldesi

3.2.12. Eugenol kenetlendirme reaksiyonu (4e)

50 mL lik balona eugenol oksiran ürünü (300mg, 1.28mmol) ile 7.basamakta elde edilen asetamit ürünü (557mg, 2.82mmol) eklendi. Üzerine etanol (20 mL) eklenerek çözündürüldü.Daha sonra balona piridin (0,30mL, 3.72mmol) eklendi. 70-80° C yağ banyosunda reaksiyon 24 saat sürdürüldü. Reaksiyon tamamlanınca EtOH döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. DKM ile ekstraksiyon yapıldı. %50 lik hekzan - etilasetat karışımı ile kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Kalan safsızlıklar için etilasetat kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Reaksiyon şeması Şekil 3.12 de verilmiştir.



Şekil 3.12. Eugenol eklentili kenetlendirme reaksiyonu



4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Spektral Datalar

2-((5-izopropil-2-metilfenoksi)metiloksiran (1k)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 16.11, 24.41, 24.43, 34.40, 44.94, 50.66, 69.02, 76.98, 77.40, 77.82, 110.04, 118.95, 124.56, 130.86, 148.20, 156.82.

1-(5-izopropil-2-metilfenoksi)-3-(piperazin-1-il)propan-2-ol (2k)

^1H NMR (300 MHz, kloroform-*d*) δ 7.11 – 6.99 (m, 1H), 6.81 – 6.63 (m, 2H), 4.11 (tdd, J = 11.7, 5.5, 2.8 Hz, 2H), 4.05 – 3.91 (m, 2H), 2.99 – 2.76 (m, 5H), 2.72 – 2.59 (m, 2H), 2.59 – 2.50 (m, 2H), 2.50 – 2.35 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.25 (dd, J = 3.1, 0.9 Hz, 3H), 1.23 – 1.20 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 16.16, 24.43, 34.36, 46.23, 54.90, 62.01, 65.92, 70.74, 77.11, 77.53, 77.96, 109.87, 118.63, 124.27, 130.70, 148.15, 156.95.

2-kloro-N-(2,6-dimetilfenil)asetamid (3k)

^1H NMR (300 MHz, kloroform-*d*) δ 7.86 (s, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.22 – 7.05 (m, 6H), 4.30 – 4.20 (m, 4H), 1.61 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 18.55, 43.03, 76.84, 77.26, 77.68, 128.15, 128.61, 135.57, 164.58.

N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-(2-hidroksi-3-(5-izopropil-2-)metilfenoksi)propil) piperazin-1-il)asetamid (4k)

^1H NMR (300 MHz, kloroform-*d*) δ 8.66 (s, 1H), 7.15 – 7.03 (m, 5H), 6.79 – 6.69 (m, 3H), 4.19 – 4.10 (m, 1H), 4.09 – 4.03 (m, 1H), 4.03 – 3.91 (m, 2H), 3.23 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 2.77 (s, 8H), 2.66 – 2.55 (m, 6H), 2.24 (d, J = 2.5 Hz, 6H), 2.19 (s, 4H), 1.25 (q, J = 4.5, 3.6 Hz, 7H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 16.13, 18.93, 24.40, 34.36, 53.81, 54.11, 61.02, 61.87, 66.10, 70.41, 76.89, 77.31, 77.73, 109.84, 118.75, 124.29, 127.48, 128.57, 130.74, 133.78, 135.21, 148.25, 156.82, 168.65.

2-((2-izopropil-5-metilfenoksi)metil)oksiran (1t)

¹H NMR (300 MHz, kloroform-*d*) δ 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 3H), 6.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 11.1, 3.0 Hz, 1H), 4.13 – 3.95 (m, 2H), 3.48 – 3.28 (m, 3H), 3.00 – 2.78 (m, 3H), 2.37 (s, 7H), 1.27 (s, 2H), 1.00 (s, 4H).

1-(2-izopropil-5-metilfenoksi)-3-(piperazin-1-il)propan-2-ol (2t)

¹H NMR (300 MHz, kloroform-*d*) δ 7.09 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.82 – 6.64 (m, 3H), 4.21 – 4.07 (m, 2H), 3.99 (td, *J* = 9.5, 5.2 Hz, 2H), 3.27 (hept, *J* = 7.2, 6.3 Hz, 1H), 3.03 – 2.83 (m, 4H), 2.72 – 2.61 (m, 4H), 2.57 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 2.45 (s, 7H), 2.31 (s, 2H), 1.37 – 1.24 (m, 2H), 1.21 (dd, *J* = 7.6, 3.7 Hz, 8H), 1.13 (s, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.60, 23.04, 26.83, 46.33, 54.88, 61.80, 65.82, 70.60, 76.94, 77.37, 77.79, 112.59, 121.68, 126.12, 134.25, 136.59, 155.89.

N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-(2-hidroksi-3-(2-izopropil-5-)metilfenoksi)propil)piperazin-1-il)asetamid (4t)

¹H NMR (300 MHz, kloroform-*d*) δ 7.23 (s, 2H), 7.12 (dd, *J* = 12.4, 5.1 Hz, 2H), 6.83 – 6.68 (m, 1H), 4.21 – 4.09 (m, 2H), 4.00 (h, *J* = 9.2, 7.7 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.79 – 2.70 (m, 7H), 2.67 – 2.54 (m, 2H), 2.50 – 2.32 (m, 3H), 1.39 (s, 2H), 1.35 – 1.21 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 18.93, 21.64, 23.12, 26.92, 53.83, 54.07, 61.16, 61.86, 66.36, 70.58, 77.16, 77.59, 78.01, 112.70, 121.80, 126.18, 127.44, 128.54, 133.92, 134.24, 135.24, 136.60, 155.93, 168.77.

2-((4-alil-2-metoksifenoksi)metiloksiran (1e)

¹H NMR (300 MHz, kloroform-*d*) δ 6.88 (s, 4H), 6.91 – 6.82 (m, 1H), 6.79 – 6.66 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 5.15 – 5.01 (m, 2H), 4.22 (dd, *J* = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 11.4, 5.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 9H), 3.86 (s, 4H), 3.45 – 3.29 (m, 4H), 3.02 (s, 4H), 2.95 – 2.84 (m, 2H), 2.80 – 2.69 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 12.06, 40.12, 47.45, 56.04, 59.01, 76.89, 77.32, 77.74, 111.35, 114.58, 115.72, 121.34, 132.03, 138.05, 144.18, 146.74.

1-(4-alil-2-metoksifenoksi)-3-(piperazin-1-il)propan-2-ol (2e)

¹H NMR (300 MHz, kloroform-*d*) δ 6.87 – 6.75 (m, 1H), 6.73 – 6.58 (m, 2H), 5.88 (dddd, *J* = 18.6, 10.1, 7.4, 5.8 Hz, 1H), 5.10 – 4.94 (m, 2H), 4.14 – 4.00 (m, 2H), 4.00 – 3.91 (m, 2H), 3.91 – 3.66 (m, 4H), 3.38 – 3.21 (m, 3H), 2.81 (q, *J* = 6.2, 4.9 Hz, 4H), 2.46 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 1.25 – 1.13 (m, 1H).

2-(4-(3-(4-alil-2-metoksifenoksi)-2-hidroksipropil)piperazin-1-il)-N-(2,6-dimetilfenil)asetamid (4e)

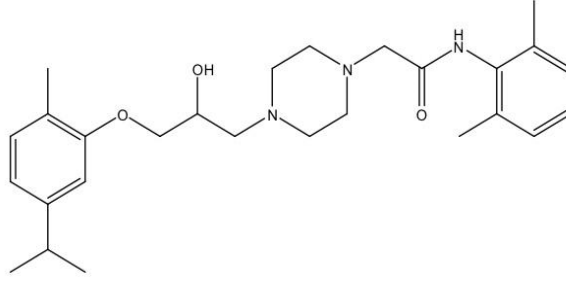
^1H NMR (300 MHz, kloroform-*d*) δ 7.06 (q, J = 9.0, 4.7 Hz, 8H), 6.83 (dd, J = 9.3, 6.6 Hz, 3H), 6.77 – 6.62 (m, 6H), 6.08 – 5.98 (m, 0H), 5.18 – 4.98 (m, 5H), 4.31 (s, 1H), 4.13 (dq, J = 11.0, 5.7 Hz, 4H), 3.97 (q, J = 5.1 Hz, 6H), 3.88 – 3.69 (m, 10H), 3.30 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 3.14 (s, 4H), 2.70 (s, 8H), 2.61 (t, J = 6.2 Hz, 8H), 2.57 (d, J = 4.5 Hz, 5H), 2.19 (s, 13H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 18.83, 39.97, 53.56, 55.96, 60.77, 61.59, 66.38, 72.60, 77.53, 77.96, 78.39, 112.71, 114.73, 115.90, 120.83, 127.28, 128.37, 133.72, 134.00, 135.17, 137.78, 146.79, 149.72, 168.77.





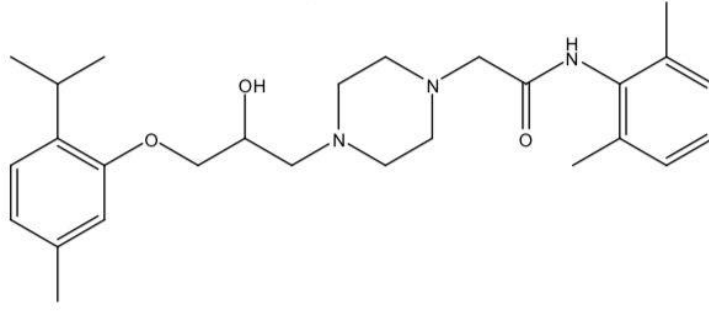
5. SONUÇ

Yeni ranolazin türevlerinin sentezi dört basamaklı bir sentez aşaması ile gerçekleştirildi. Birinci basamakta başlangıç maddeleri olan karvakrol, timol ve eugenol epiklorohidrin ile muamele edilerek epoksitlerine çevrildi. Daha sonra piperazin ile oksiran halkasının açılması sağlanarak oksiproponolamin türevleri elde edildi. Diğer taraftan, 2,6-dimetilanilin bileşiği kloroasetil klorür ile muamelesinden 2-kloro-N-(2,6-dimetilfenil)asetamid elde edildi. Son basamakta elde edilen bileşikler reaksiyona sokarak hedeflenen türevler elde edildi. Nihai ürünler kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Literatürde ilk defa sentezlenen tüm bileşikler ^1H ve ^{13}C NMR'ı ve kütle spektroskopisi ile karakterize edildi.



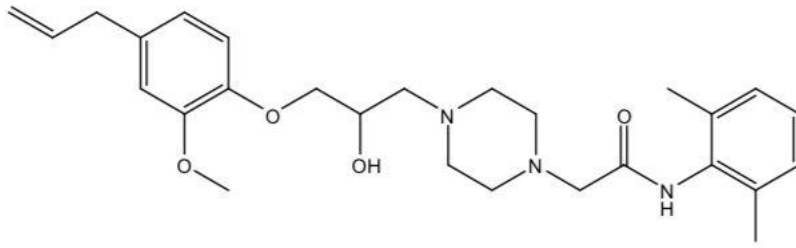
Şekil 5.1. N-(2,6-dimetilfenil) -2- (4- (2-hidroksi-3- (5-izopropil-2-) metilfenoksi) propil) piperazin-1-il) asetamid sentezi

Şekil 5.1.'deki ürününün ^1H NMR spekturumuna bakıldığında 2,5-3 ppm arasında piperazin halkasında bulunan proton pikleri görülmektedir. Moleküldeki -NH piki ise 8,5-9 ppm arasında görülmektedir. ^{13}C NMR spekturumuna bakıldığında molekülde bulunan 27 C atomu gözlenmektedir. 168.5 ppm'de karbonil grubu bağlı olan karbon atomunu gösterir.



Şekil 5.2. N- (2,6-dimetilfenil) -2- (4- (2-hidroksi-3- (2-izopropil-5-) metilfenoksi) propil) piperazin-1-il) asetamid sentezi

Şekil 5.2.'deki ürününün ^1H NMR spekturumuna bakıldığında 2.67 – 2.79 ppm arasında piperazin halkasında bulunan proton pikleri görülmektedir. 8.7 ppm civarında -NH piki görülmektedir. ^{13}C NMR spekturumuna bakıldığında molekülde 66.36 ppm civarında -OH pikine bağlı karbon atomu gözlenmektedir. 135.24 ppm de -NH gruba bağlı benzil karbon atomu gözlenmektedir. 168.7 ppm civarında ise karbonil grubuna bağlı olan karbon atomunu gösterir.



Şekil 5.3. 2-(4-(3-(4-alil-2-metoksifenoksi)-2-hidroksi)propil)piperazin-1-il)-N-(2,6-dimetilfenil)asetamid sentezi

Şekil 5.3.'deki ürününün ^1H NMR spekturumuna bakıldığında 2.71 ppm civarında piperazin halkasında bulunan proton pikleri görülmektedir. 3.75 ppm civarında ise metoksi piki görülmektedir. 8.7 ppm civarında -NH piki görülmektedir. ^{13}C NMR spekturumuna bakıldığında molekülde 66.38 ppm civarında -OH piki görülmektedir. 137.78 ppm civarında -NH gruba bağlı benzil karbon atomu gözlenmektedir. 168.77 ppm civarı karbonil grubuna bağlı olan karbon atomunu gösterir

KAYNAKLAR

- [1] Tekin, A., Tekin, G. (2015). Current Medical Treatment of Stable Coronary Artery Disease. Archives Medical Review Journal, 24(4), 592-613.
- [2] Özdemir, M. (2016). Ranolazin: mechanism of antianginal effects. Türk Kardiyoloji Derneği, 44(3), 8-12.
- [3] Yandrapalli, S., Andries, G., Gupta, S., Dajani, A. R., & Aronow, W. S. (2019). Investigational drugs for the treatment of acute myocardial infarction: focus on antiplatelet and anticoagulant agents. Expert Opinion on Investigational Drugs, 28(3), 223-234. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1559814>
- [4] Arpacı, Ö. Kalp-Damar Sistemine Etkili İlaçlar. Ankara Üniversitesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı.
- [5] Vardanyan, R., & Hraby, V. (2006). Synthesis of essential drugs. Elsevier.
- [6] Yandrapalli, S., Sanaani, A., Harikrishnan, P., Aronow, W. S., Frishman, W. H., Lanier, G. M., ... & Fonarow, G. C. (2019). Cardiogenic shock during heart failure hospitalizations: age-, sex-, and race-stratified trends in incidence and outcomes. American heart journal, 213, 18-29. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.03.015>
- [7] Vardanyan, R., & Hraby, V. (2006). Synthesis of essential drugs. Elsevier.
- [8] Vardanyan, R., & Hraby, V. (2016). Synthesis of best-seller drugs. Academic press.
- [9] Ben-Dor, I., Battler, A. (2007). Treatment of stable angina. Heart, 93(7), 868–874.
- [10] <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=268&codeLangue=T> R-tr.
- [11] Rousan, T. A., Mathew, S. T., & Thadani, U. (2016). The risk of cardiovascular side effects with anti-anginal drugs. Expert opinion on drug safety, 15(12), 1609-1623. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1238457>
- [12] Martinez-Milla, J., Raposeiras-Roubin, S., Pascual-Figal, D. A., & Ibanez, B. (2019). Role of beta-blockers in cardiovascular disease in 2019. Revista Española de Cardiología (English Edition), 72(10), 844-852. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.04.014>
- [13] Kestane, A. (2019). Eugenol ve timol içeren yeni oksipropanolamin türevlerinin sentezi ve antibakteriyel özelliklerinin araştırılması [Yüksek lisans tezi]. Sakarya Üniversitesi
- [14] Bain, A. (2018). Beta-blocker use in cardiovascular disease. British Journal of Cardiac Nursing, 13(10), 491-497. <https://doi.org/10.12968/bjca.2018.13.10.491>

- [15] Al-Gobari, M., Khatib, C. E., Pillon, F., & Gueyffier, F. (2013). Beta-blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC cardiovascular disorders*, 13, 1-9.
- [16] Houghton, T., Freemantle, N., & Cleland, J. G. (2000). Are beta-blockers effective in patients who develop heart failure soon after myocardial infarction? A meta-regression analysis of randomised trials. *European Journal of Heart Failure*, 2(3), 333-340. [https://doi.org/10.1016/S1388-9842\(00\)00100-8](https://doi.org/10.1016/S1388-9842(00)00100-8)
- [17] Bazylak, G., & Nagels, L. J. (2003). A novel potentiometric approach for detection of beta-adrenergics and beta-adrenolytics in high-performance liquid chromatography. *Il Farmaco*, 58(8), 591-603. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(03\)00096-X](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(03)00096-X)
- [18] <https://tr.wikipedia.org/wiki/Ranolazin>.
- [19] Pham, D. Q., & Mehta, M. (2007). Ranolazine: a novel agent that improves dysfunctional sodium channels. *International journal of clinical practice*, 61(5), 864-872. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01348.x>
- [20] Mercanoğlu, F., & Koylan, N. (1994). İskemik Kalp Hastalığı Tedavisinde Farklı Bir Mekanizma: K⁺ Kanal Aktivasyonu ve Nicorandil. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 22(1), 43-48.
- [21] <https://www.researchgate.net/profile/Himaja-Malipeddi/publication/262422713/figure/fig1/AS:296874180399107@1447791728732/Chemical-structure-of-nicorandil.png>.
- [22] Ye, Z., Su, Q., & Li, L. (2017). The clinical effect of nicorandil on perioperative myocardial protection in patients undergoing elective PCI: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 7(1), 45117.
- [23] Shirakabe, A., Hata, N., Yokoyama, S., Shinada, T., Kobayashi, N., Asai, K., & Mizuno, K. (2010). Efficacy and safety of nicorandil therapy in patients with acute heart failure. *Journal of cardiology*, 56(3), 339-347. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2010.07.007>
- [24] Lamiaa, A. *Hint J Pharmacol*, 51(5), 296–301.
- [25] Kantor, P. F., Lucien, A., Kozak, R., & Lopaschuk, G. D. (2000). The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circulation research*, 86(5), 580-588. <https://doi.org/10.1161/01.RES.86.5.580>
- [26] <https://tr.wikipedia.org/wiki/Trimetazidin>.
- [27] Belardinelli, R. (2000). Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy. *Revista Portuguesa de Cardiologia: Orgao Oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia= Portuguese Journal of Cardiology: an Official Journal of the Portuguese Society of Cardiology*, 19, V35-9.
- [28] Marzilli, M. (2001). Trimetazidine: a metabolic agent for the treatment of stable angina. *European heart journal supplements*, 3(suppl_O), O12-O15. [https://doi.org/10.1016/S1520-765X\(01\)90149-X](https://doi.org/10.1016/S1520-765X(01)90149-X)

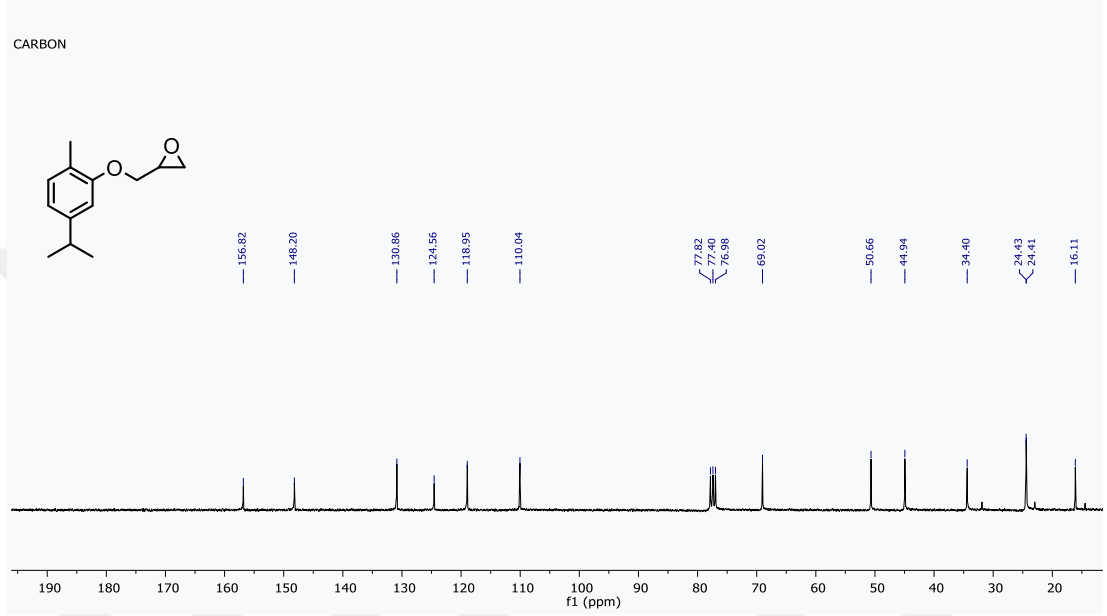
- [29] Colin, P., Ghaleh, B., Monnet, X., Hittinger, L., & Berdeaux, A. (2004). Effect of graded heart rate reduction with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time in exercising dogs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 308(1), 236-240. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.059717>
- [30] https://en.wikipedia.org/wiki/Ivabradine#/media/File:IvabradineStructural_FormulaV.1.svg (2024,18 Mayıs)



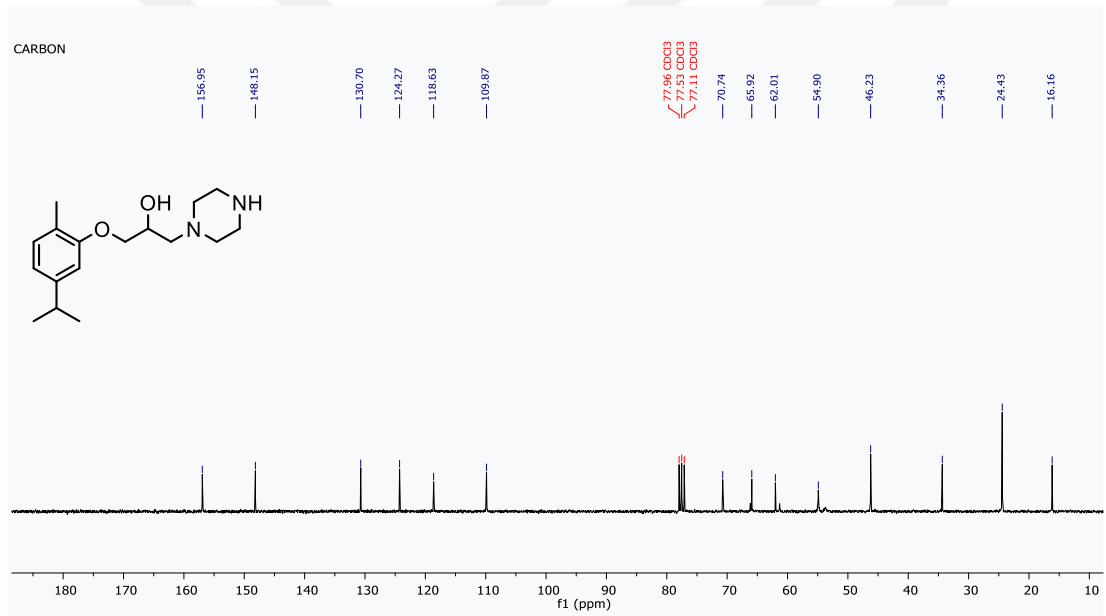
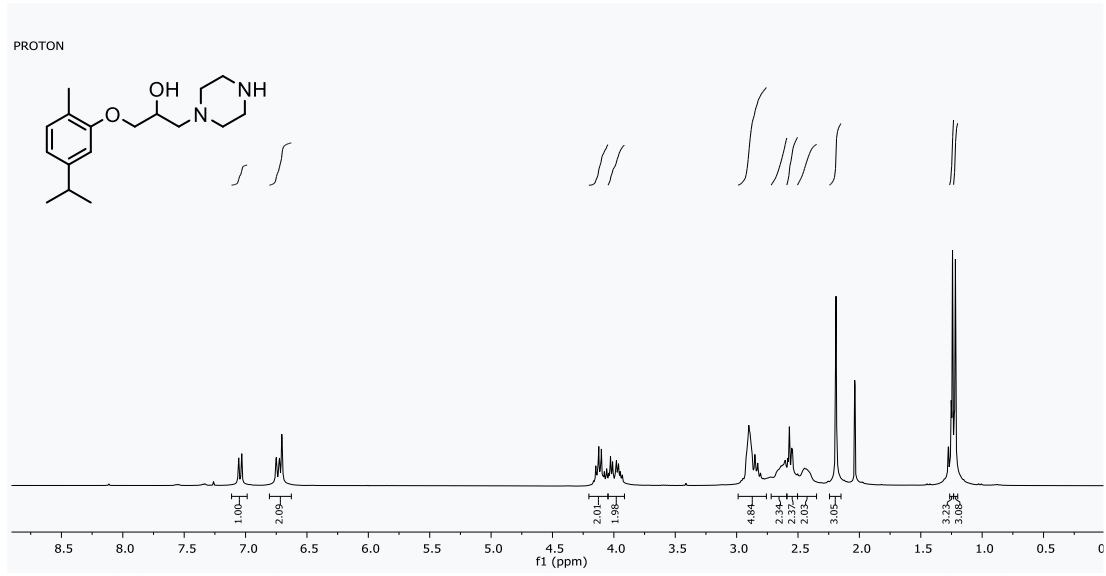


EKLER

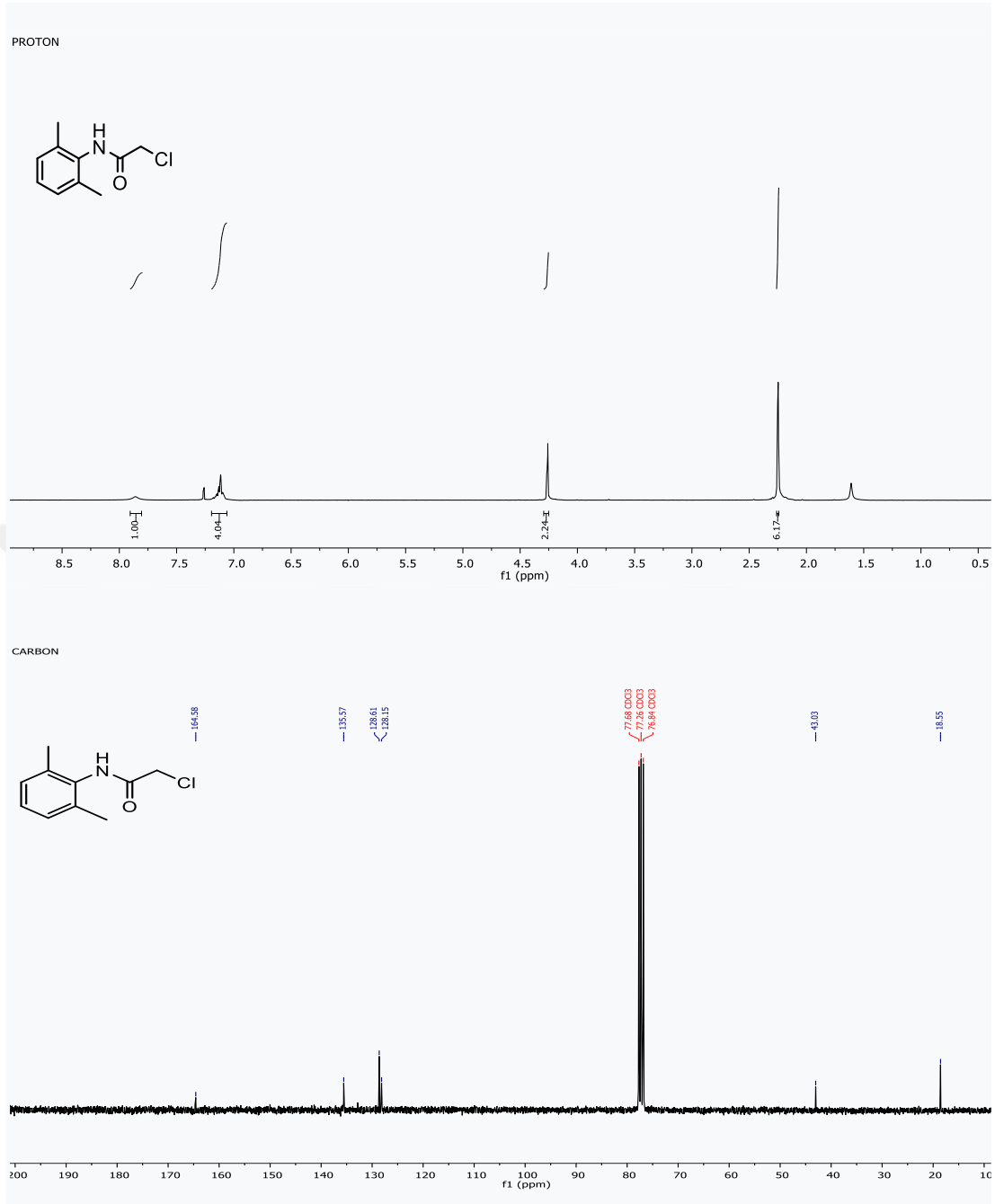
EK A. NMR spekturumları



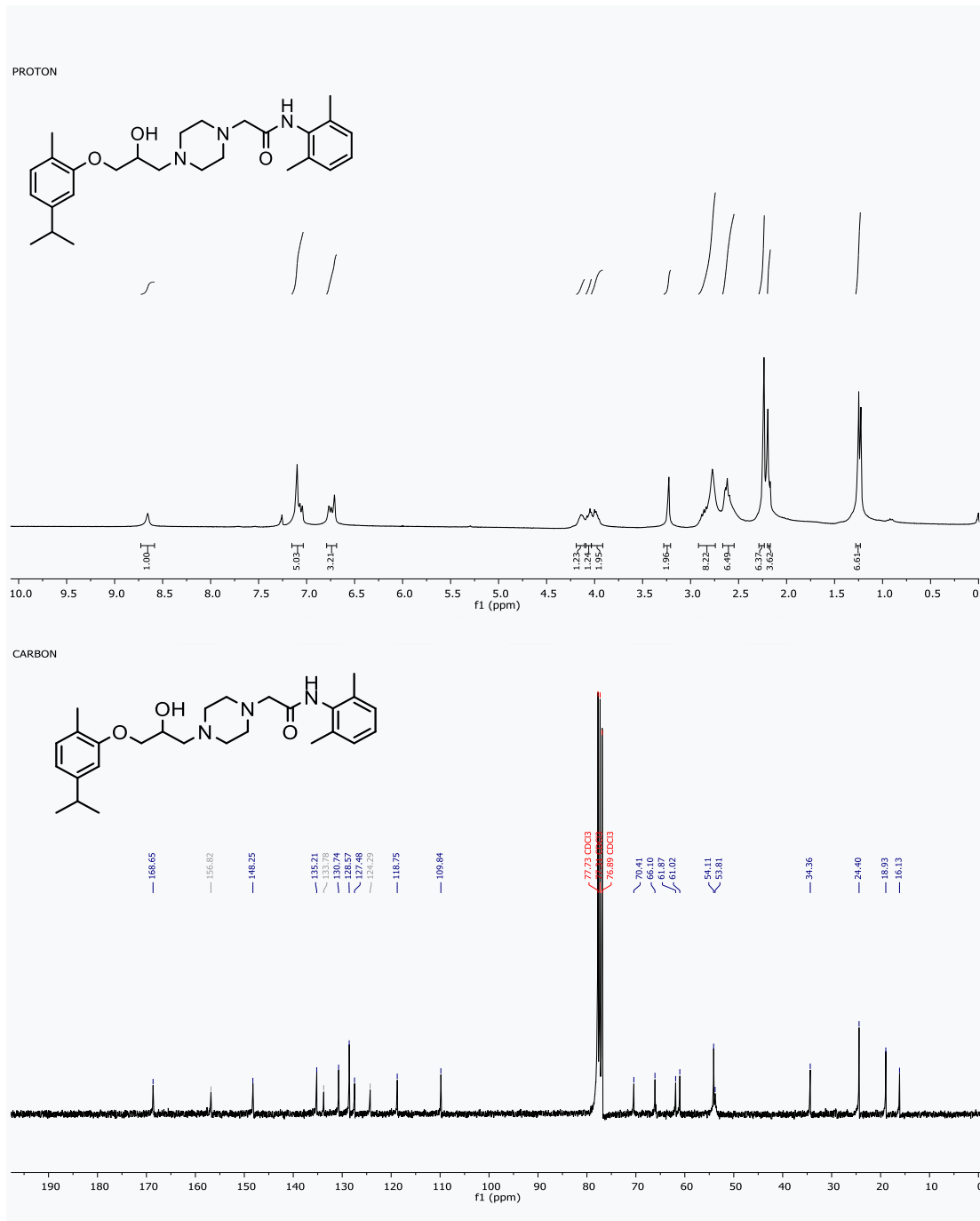
EK A.1. 2-((5-izopropil-2-metilfenoksi) metiloksiran ^{13}C Spekturumu (1k)



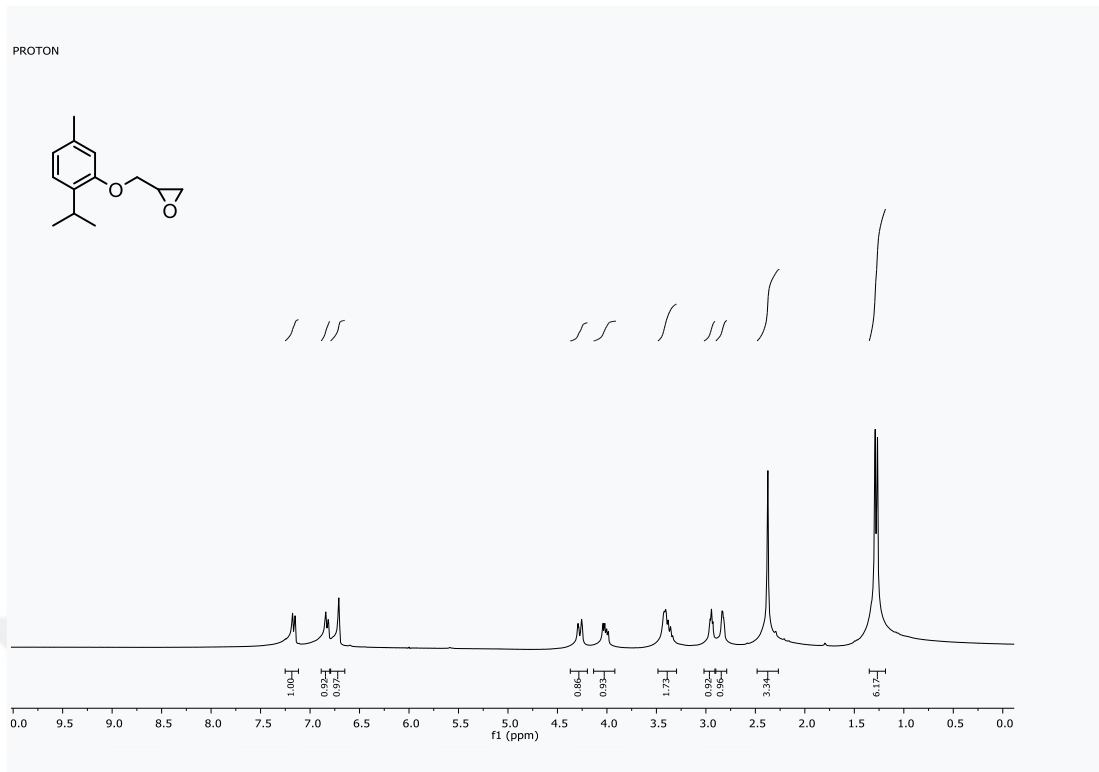
EK A.2. 1-(5-izopropil-2-metilfenoksi)-3-(piperazin-1-il)propan-2-ol ^1H ve ^{13}C spekturumları (2k)



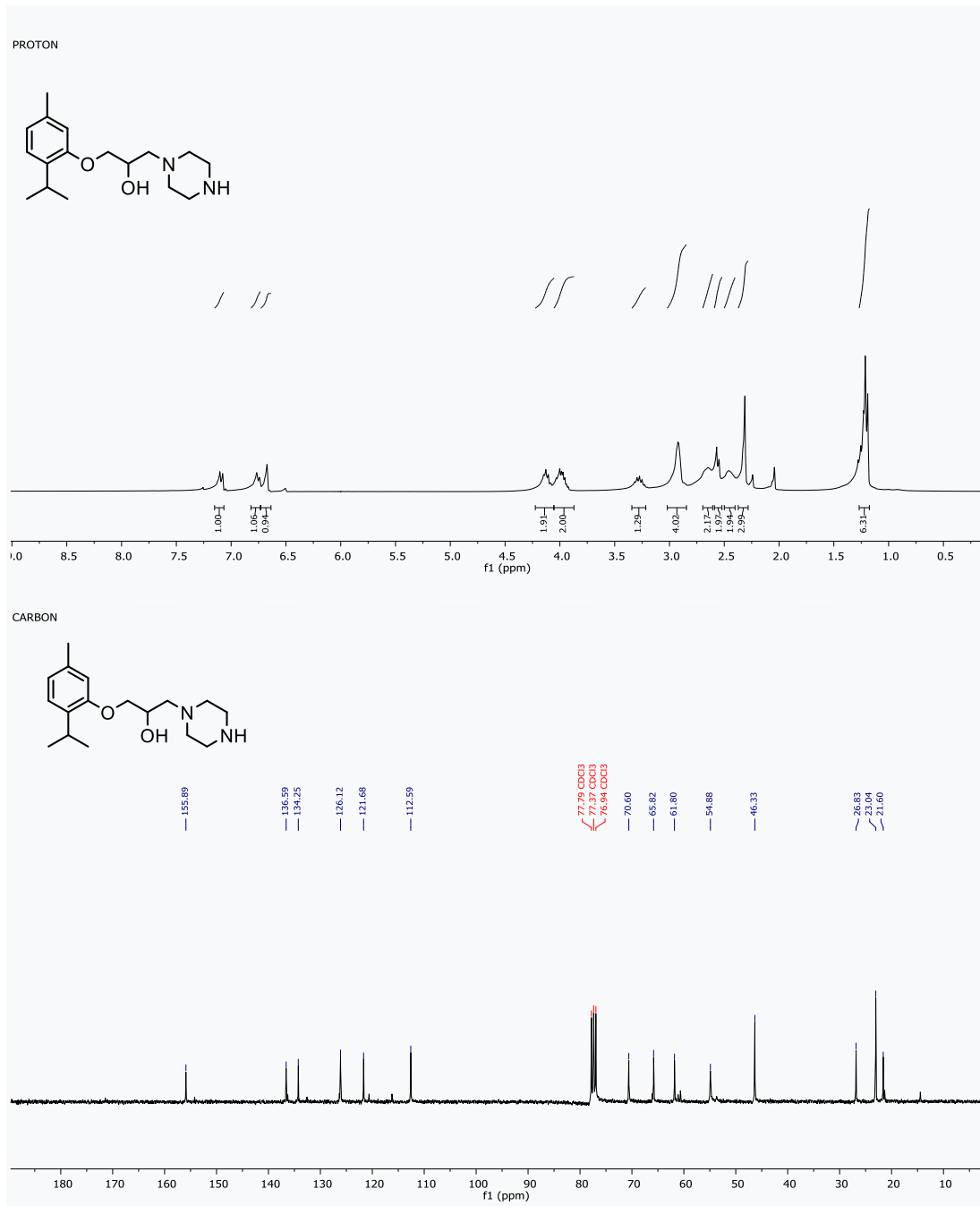
EK A.3. 2-kloro-N-(2,6-dimetilfenil)asetamid ^1H ve ^{13}C spekturumları (3k)



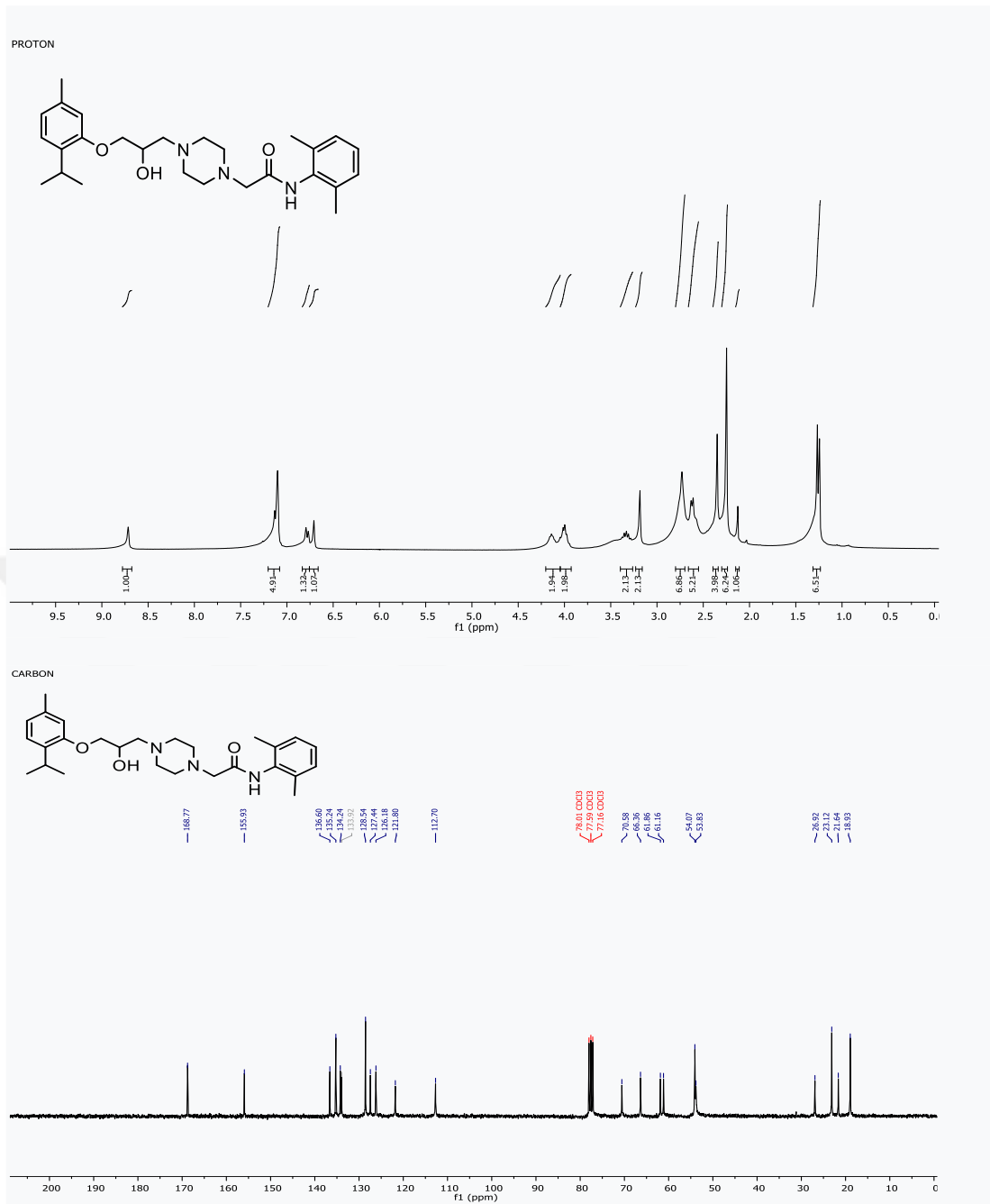
EK A.4. N-(2,6-dimetilfenil)-2- (4-(2-hidroksi-3- (5-izopropil-2-) metilfenoksi) propil) piperazin-1-il) asetamid ^1H ve ^{13}C spekturumları (4k)



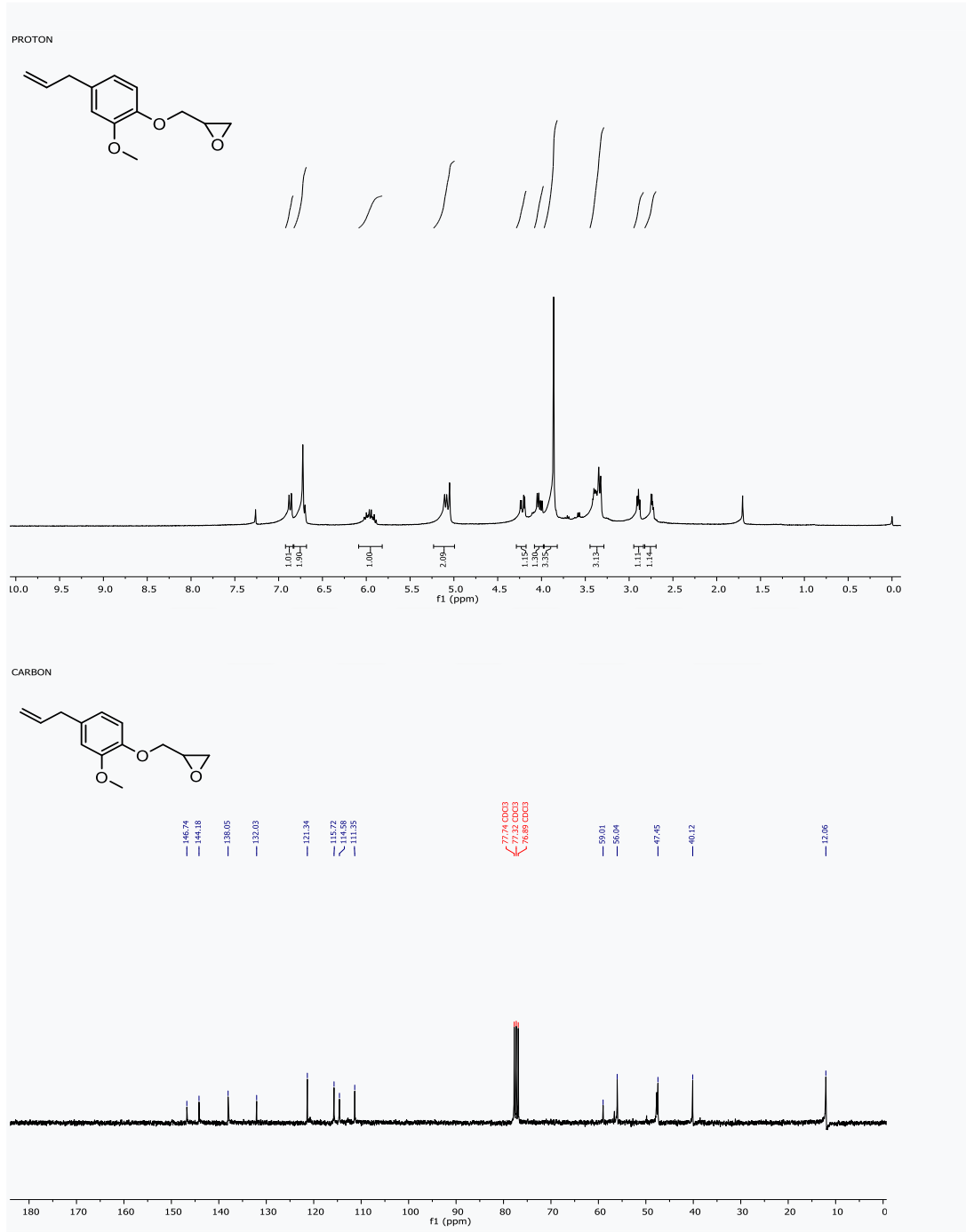
EK A.5. 2-((2-izopropil-5-metilfenoksi)metil) oksiran ^1H spekturumu (1t)



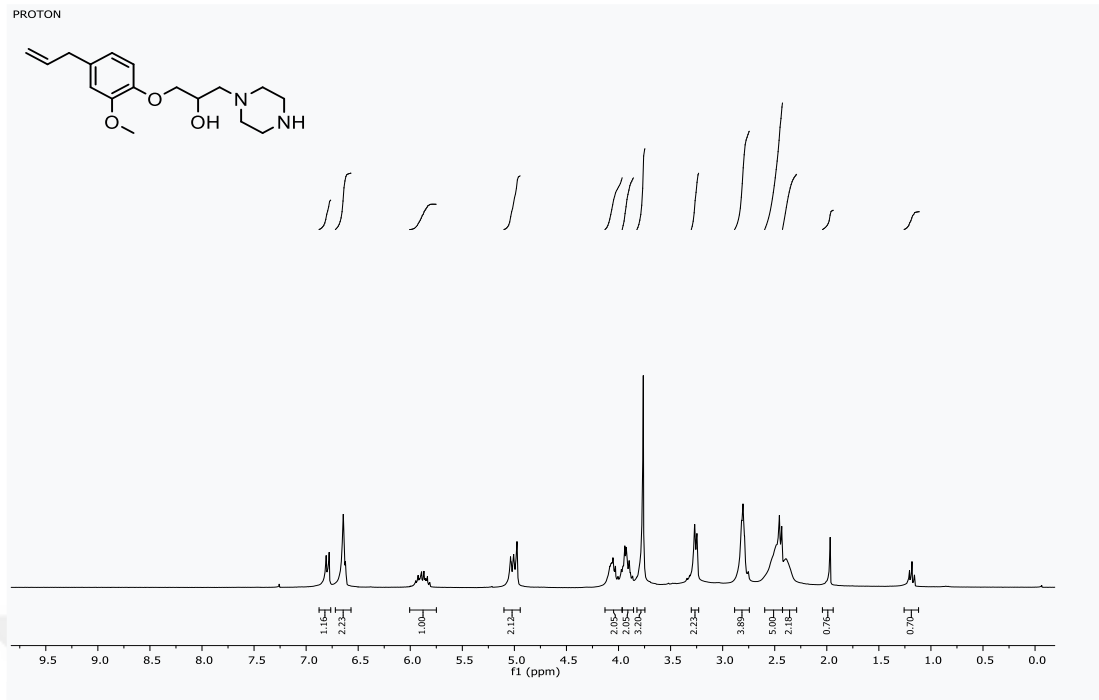
EK A.6. 1-(2-izopropil-5-metilfenoksi)-3-(piperazin-1-il)propan-2-ol ^1H ve ^{13}C spekturumları (2t)



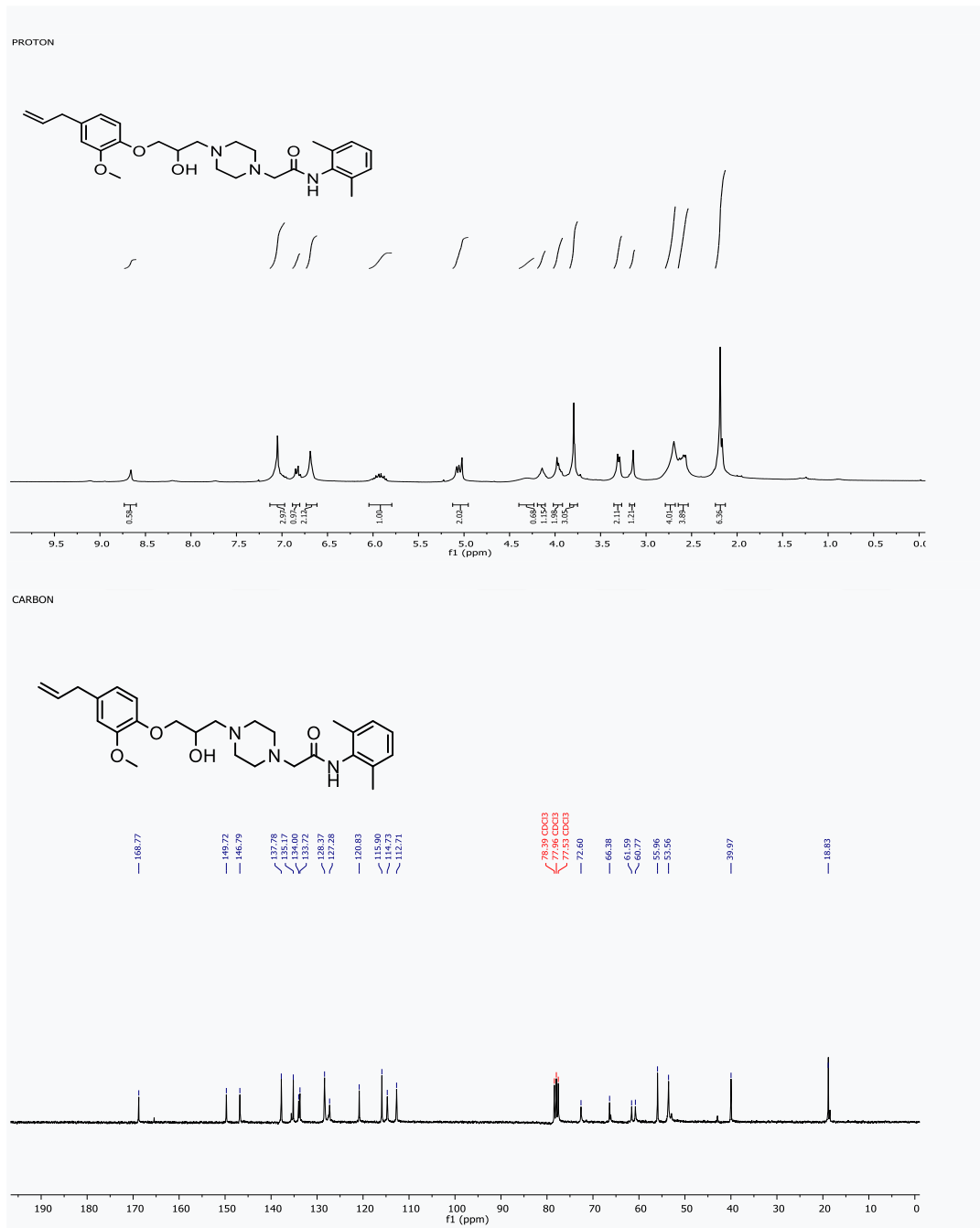
EK A.7. N - (2,6-dimetilfenil) -2 - (4 - (2-hidroksi-3- (2-izopropil-5-) metilfenoksi) propil) piperazin-1-il) asetamid ^1H ve ^{13}C spekturumları (4t)



EK A.8. 2-((4-allyl-2-metoksifenoksi)metiloksiran ^1H ve ^{13}C spekturumları (1e)

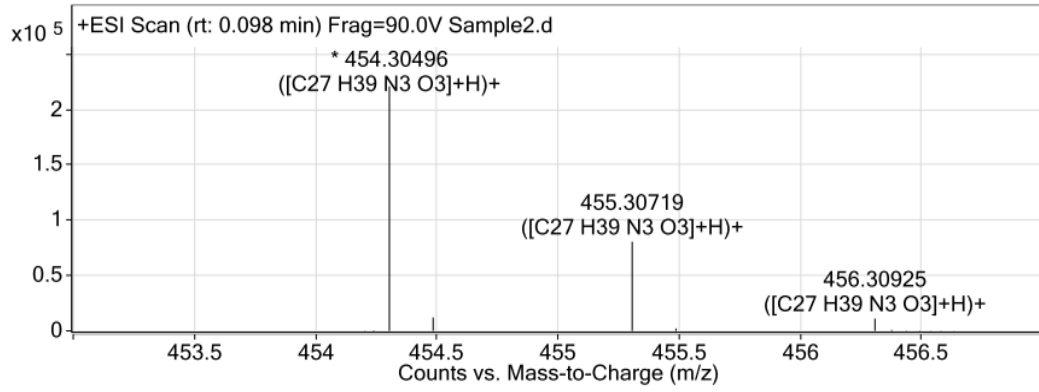


EK A.9. 1-(4-alil-2-metoksifenoksi)-3-(piperazin-1-il)propan-2-ol ¹H spekturumu (2e)

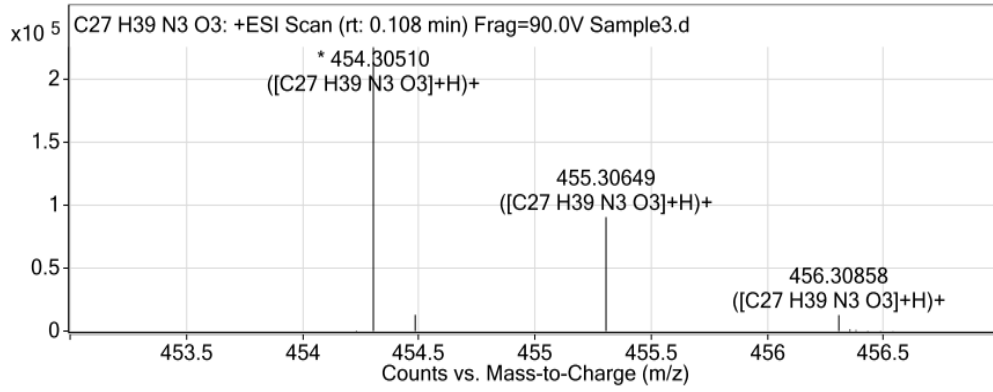


EK A.10. 2-(4-(3-(4-alil-2-metoksifenoksi)-2-hidroksipropil)piperazin-1-il)-N-(2,6-dimetilfenil)asetamid ¹H ve ¹³C spekturumları (4e)

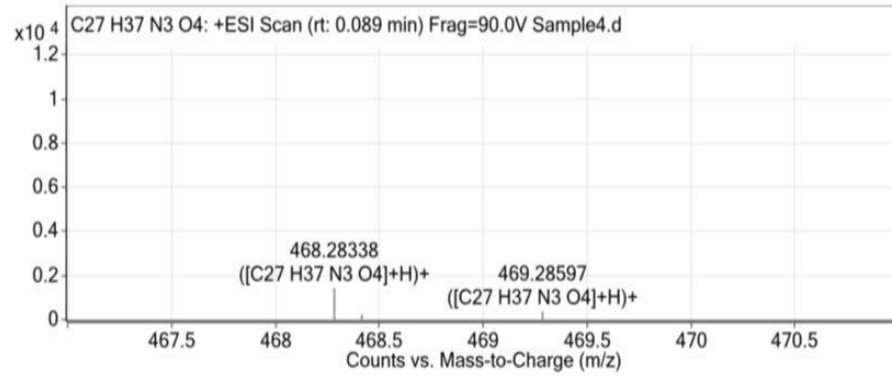
EK B. Nihai ürünlerin kütle spekturumları



EK B.1. N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-(2-hidroksi-3-(5-izopropil-2-) metilfenoksi) propil) piperazin-1-il) asetamidin kütle spekturumu (4k)



EK B.2. N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-(2-hidroksi-3-(2-izopropil-5-)metilfenoksi)propil) piperazin-1-il)asetamidin kütle spekturumu (4t)



EK B.3. 2-(4-(3-(4-alil-2-metoksifenoksi)-2-hidroksipropil) piperazin-1-il)-N-(2,6-dimetilfenil) asetamidin kütle spekturumu (4e)



ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Begüm OSMANOĞULLARI

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2021, Sakarya Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü
- **Yükseklisans** : Devam eden 2024 yılı, Sakarya Üniversitesi , Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

- 2020 Asterpharma Stajyerlik Deneyimi.
- 2021 Saü Kimya Bölüm Birinciliği Ödülü.

TEZDEN TÜRETİLEN ESERLER:

- Osmanoğulları, B. , Zengin, M. , (2023, 4-6 Ağustos) Synthesis of New Ranolazine Derivatives with Eugenol, Thymol and Carvacrol Extensions, Özet Bildiri /Sözlü Sunum , IV. Baskent International Conference on Multidisciplinary Studies, Ankara ,Turkey.
- Osmanoğulları, B. , Zengin, M. , (2024 , 20-22 Mart), Synthesis of New Ranolazine Derivatives with Eugenol, Thymol and Carvacrol Extensions , Tam Metin Bildiri /Sözlü Sunum , 6th International Azerbaijan Congress on Life, Engineering, Mathematical and Applied Sciences , (DOI :10.5281/ZENEDO.10867291, ISBN: 978-625-6879-53-9)