



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

TETRALON TEMELLİ YENİ 3-SİYANO KİNOLİN
TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ENZİM
AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İKRANUR YATI

Danışman: Prof. Dr. Mustafa CEYLAN

TOKAT-2025

ETİK SÖZLEŞME

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Prof. Dr. Mustafa CEYLAN danışmanlığında hazırlamış olduğum **“Tetralon Temelli Yeni 3-Siyano Kinolin Türevlerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi”** adlı Yüksek Lisans tezinin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

13/02/2025
İkranur YATI
İmza

ÖZET

TETRALON TEMELLİ YENİ 3-SİYANO KİNOLİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ENZİM AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

Yatı, İkranur
Yüksek Lisans, Kimya Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa Ceylan
Şubat 2025, xii + 83 sayfa

Kinolin ve siyanopiridin türevleri sahip oldukları biyolojik aktivitelerden dolayı organik ve tıbbi kimyada önemli bir yere sahiptirler. Bu çalışmada, iki birimi aynı yapıda bulunduran yeni hibrit moleküllerin sentezi ve CA enzimlerine karşı inhibisyon etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla, önce 1-tetralon ilgili benzaldehit türevleri ile bazik ortamda reaksiyona sokularak tetralon temelli kalkon analogları sentezlendi. Sentezlenen kalkon analogları metanol içerisinde ve K_2CO_3 varlığında malononitril ile etkileştirilerek hedef bileşikler olan 4-(aril)-2-methoxy-5,6-dihydrobenzo[h]quinoline-3-carbonitrile türevleri sentezlendi. Elde edilen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler (IR, 1H -NMR, ^{13}C -NMR) ile aydınlatıldıktan sonra hCA I ve hCA II izoenzimlerine karşı enzim inhibisyon etkileri incelendi. 4-(3-klorofenil)-2-metoksi-5,6-dihydrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril'in (5f) enzim hCA I enziminde karşı, 2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihydrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril'in (5c) ise hCA II enzimine karşı en yüksek inhibisyona sahip oldukları görüldü.

ANAHTAR KELİMELE: Kinolin, Enzim Aktivitesi, Karbonik Anhidraz, Malononitril

ABSTRACT

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND DETERMINATION OF ENZYME ACTIVITIES OF NEW TETRALONE-BASED 3-CYANO QUINOLINE DERIVATIVES

Yatı, İkranur

Master's Degree, Department of Chemistry

Thesis advisor: Prof. Dr. Mustafa Ceylan

February 2025, xii + 83 pages

Quinoline and cyanopyridine derivatives have an important place in organic and medicinal chemistry due to their biological activities. In this study, the synthesis of new hybrid molecules containing two units in the same structure and the investigation of their inhibitory effects against CA enzymes were aimed. For this purpose, firstly, tetralone based chalcone analogs were synthesized by reacting 1-tetralone with the related benzaldehyde derivatives in basic medium. The synthesized chalcone analogs were reacted with malonitrile in methanol and in the presence of K_2CO_3 to synthesize the target compounds 4-(aryl)-2-methoxy-5,6-dihydrobenzo[h]quinoline-3-carbonitrile derivatives. After the structures of the obtained compounds were elucidated by spectroscopic methods (IR, 1H -NMR, ^{13}C -NMR), their enzyme inhibitory effects against hCA I and hCA II isoenzymes were investigated. It was observed that 4-(3-chlorophenyl)-2-methoxy-5,6-dihydrobenzo[h]quinoline-3-carbonitrile (5f) had the highest inhibition against hCA I enzyme, while 2-methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-5,6-dihydrobenzo[h]quinoline-3-carbonitrile (5c) had the highest inhibition against hCA II enzyme.

KEYWORDS: Quinoline, Enzyme Activity, Carbonic Anhydrase, Malononitrile

ÖNSÖZ

Yüksek lisans tez çalışmasını gerçekleştirirken, çalışmalarım boyunca gösterdiği ilgiyi, sabrı, tecrübesi ve tüm bilgilerinden faydalandığım danışmanım Prof. Dr. Mustafa CEYLAN'a,

Karşılaştığım tüm sıkıntılara çözüm yolu bulan ve beni her zaman destekleyen, tüm görüş ve tecrübelerini hiç esirgemeyen Prof. Dr. Meliha Burcu GÜRDERE' ye ve Prof. Dr. Yakup BUDAK'a

Laboratuvar çalışmalarım boyunca her zorlukta, yardıma ihtiyaç duyduğumda yanımda olan arkadaşım Yunus Can KAFESCİ 'ye

Hayatım boyunca her kararında yanımda olan ve beni her konuda destekleyen Aileme, bana her konuda koşulsuz şartsız destek olan arkadaşım Muhammed Ali GÜNGÖR'e ve hayatım boyunca seveceğim yeğenim Oğuz Kerem AKÇAY'a sonsuz teşekkürler...

İkranur YATI

TOKAT 2025

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ	1
2. LİTERATÜR ÖZETLERİ.....	3
2.1. Piridin.....	4
2.2. Siyanopiridin.....	6
2.3. Siyanopiridin Türevlerinin Sentez Yöntemleri	6
2.4 Kinolin	10
2.5. Kinolin Sentezi.....	12
2.6. Karbonik Anhidraz (CA).....	14
3. MATERYAL ve YÖNTEM	17
3.1. Kullanılan Malzemeler.....	17
3.1.1. Araç ve Gereçler	17
3.1.2. Kimyasallar	17
3.1.3 Saflaştırma	17
3.1.4. Cihazlar	17
3.2 DeneySEL Kısım	18
3.2.1. Kalkon Türevlerinin Sentezi	18
3.2.2 Benzo[h]kinolin-3-karbonitril Türevlerinin Sentezi	18
4. BULGULAR ve TARTIŞMA	22
4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Bulgular	22
4.1.2. 4-(2,4-dimetoksifenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5i)	23
Şekil 4.1. 4-(2,4-dimetoksifenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5i) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	23
Şekil 4.2. 4-(2,4-dimetoksifenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5i) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	24
2-metoksi-4-(p-tolil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5a)	25

2-metoksi-4-(m-tolil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5b).....	25
2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5c).....	25
2-metoksi-4-(3-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5d)	26
4-(3-klorofenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5f)	27
4-(4-bromofenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5g).....	27
4-(3-bromofenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5h).....	27
4-(2,5-diflorofenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5j)	28
2-metoksi-4-(tiyofen-2-il)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5k)	28
2-metoksi-4-(tiyofen-3-il)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5l)	28
4.2. Tetralon Temelli Yeni 3-Siyano Kinolin Türevi Bileşiklerin İnsan Kanındaki Eritrositlerden Elde Edilmiş Karbonik Anhidraz (hCA) I ve II İzoenzimlerine Karşı Enzim İnhibisyon Sonuçları	29
Şekil 4.3. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5a kodlu madde için aktivite (%) - [5a] grafiği.....	29
Şekil 4.4. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5a kodlu madde için aktivite (%) - [5a] grafiği.....	29
Şekil 4.5. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5b kodlu madde için aktivite (%) - [5b] grafiği.	30
Şekil 4.6. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5b kodlu madde için aktivite (%) - [5b] grafiği.	30
Şekil 4.7. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5c kodlu madde için aktivite (%) - [5c] grafiği.....	31
Şekil 4.8. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5c kodlu madde için aktivite (%) - [5c] grafiği.....	31
Şekil 4.9. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5d kodlu madde için aktivite (%) - [5d] grafiği.	32
Şekil 4.10. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5d kodlu madde için aktivite (%) - [5d] grafiği.	32
Şekil 4.11. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5e kodlu madde için aktivite (%) - [5e] grafiği.....	33
Şekil 4.12. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5e kodlu madde için aktivite (%) - [5e] grafiği.....	33
Şekil 4.13. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5f kodlu madde için aktivite (%) - [5f] grafiği.	34
Şekil 4.14. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5f kodlu madde için aktivite (%) - [5f] grafiği.	34
Şekil 4.15. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5g kodlu madde için aktivite (%) - [5g] grafiği.	35

Şekil 4.16. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5g kodlu madde için aktivite (%) - [5g] grafiği.	35
Şekil 4.17. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5h kodlu madde için aktivite (%) - [5h] grafiği.	36
Şekil 4.18. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5h kodlu madde için aktivite (%) - [5h] grafiği.	36
Şekil 4.19. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5i kodlu madde için aktivite (%) - [5i] grafiği.	37
Şekil 4.20. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5i kodlu madde için aktivite (%) - [5i] grafiği.	37
Şekil 4.21. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5j kodlu madde için aktivite (%) - [5j] grafiği.	38
Şekil 4.22. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5j kodlu madde için aktivite (%) - [5j] grafiği.	38
Şekil 4.23. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5k kodlu madde için aktivite (%) - [5k] grafiği.	39
Şekil 4.24. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5k kodlu madde için aktivite (%) - [5k] grafiği.	39
Şekil 4.25. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5l kodlu madde için aktivite (%) - [5l] grafiği.	40
Şekil 4.26. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5l kodlu madde için aktivite (%) - [5l] grafiği.	40
4.3. 2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril bileşiği için hesaplamalı yöntemler	44
Şekil 4. 27. 2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril bileşiğinin B3LYP/ 6-31+G(d,p) optimize geometrisinin atom numaraları ile top-çubuk modeli	44
Şekil 4.28. 2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril bileşiğinin sınır moleküler orbitalleri (HOMO-LUMO) ve enerjileri.....	45
Şekil 4.29. 2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril molekülünün MEP haritası.....	47
Şekil 4.30. 2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril bileşiğine ait Biyoaktivite radarı görüntüsü.....	49
5. SONUÇ ve TARTIŞMA	51
6.KAYNAKÇA	53
7.EKLER	59
8. ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Kalkon yapısı ve gösterimi	1
Şekil 2. Flavonoid sınıflarının yapısı	2
Şekil 3. Piridin halkası içeren bazı ilaç yapıları	5
Şekil 4. Kinolin yapısı	10
Şekil 5. Kinolin içeren antikanser ilaçlar	11
Şekil 6. Kinolin yapısı içeren FDA onaylı antikanser ilaçları	11
Şekil 7. Yeni benzo[h]kinolin türevlerinin sentezi	22
Şekil 8. Benzo[h]kinolin-3-karbonitril Türevlerinin Reaksiyon Mekanizması	22
Şekil 4.3. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5a kodlu madde için aktivite (%)- [5a] grafiği.	29
Şekil 4.4. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5a kodlu madde için aktivite (%)- [5a] grafiği.	29
Şekil 4.5. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5b kodlu madde için aktivite (%)- [5b] grafiği.	30
Şekil 4.6. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5b kodlu madde için aktivite (%)- [5b] grafiği.	30
Şekil 4.7. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5c kodlu madde için aktivite (%)- [5c] grafiği.	31
Şekil 4.8. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5c kodlu madde için aktivite (%)- [5c] grafiği.	31
Şekil 4.9. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5d kodlu madde için aktivite (%)- [5d] grafiği.	32
Şekil 4.10. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5d kodlu madde için aktivite (%)- [5d] grafiği.	32
Şekil 4.11. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5e kodlu madde için aktivite (%)- [5e] grafiği.	33

Şekil 4.12. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5e kodlu madde için aktivite (%)- [5e] grafiği.	33
Şekil 4.13. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5f kodlu madde için aktivite (%)- [5f] grafiği.	34
Şekil 4.14. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5f kodlu madde için aktivite (%)- [5f] grafiği.	34
Şekil 4.15. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5g kodlu madde için aktivite (%)- [5g] grafiği.	35
Şekil 4.16. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5g kodlu madde için aktivite (%)- [5g] grafiği.	35
Şekil 4.17. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5h kodlu madde için aktivite (%)- [5h] grafiği.	36
Şekil 4.18. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5h kodlu madde için aktivite (%)- [5h] grafiği.	36
Şekil 4.19. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5i kodlu madde için aktivite (%)- [5i] grafiği.	37
Şekil 4.20. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5i kodlu madde için aktivite (%)- [5i] grafiği.	37
Şekil 4.21. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5j kodlu madde için aktivite (%)- [5j] grafiği.	38
Şekil 4.22. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5j kodlu madde için aktivite (%)- [5j] grafiği.	38
Şekil 4.23. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5k kodlu madde için aktivite (%)- [5k] grafiği.	39
Şekil 4.24. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5k kodlu madde için aktivite (%)- [5k] grafiği.	39
Şekil 4.25. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5l kodlu madde için aktivite (%)- [5l] grafiği.	40

Şekil 4.26. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5l kodlu madde için aktivite (%)- [5l] grafiği.	40
Şekil 4. 27 . 2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril bileşiğinin B3LYP/ 6-31+G(d,p) optimize geometrisinin atom numaraları ile top-çubuk modeli	44
Şekil 4.28. 2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril bileşiğinin sınır moleküler orbitalleri (HOMO-LUMO) ve enerjileri	45
Şekil 4.29. 2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril molekülünün MEP haritası	47
Şekil 4.30. 2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril bileşiğine ait Biyoaktivite radarı görüntüsü	49
Şekil 7.1 2-metoksi-4-(p-tolil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5a) a) ¹ H-NMR Spektrumu b) ¹³ C-NMR Spektrumu c) IR Spektrumu	60
Şekil 7.2. 3-metoksi-1-(m-tolil)-9,10-dihydrofenantren-2-karbonitril (5c) a) ¹ H-NMR Spektrumu b) ¹³ C-NMR Spektrumu c) IR Spektrumu	62
Şekil 7.3. 2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5c) a) ¹ H NMR Spektrumu b) ¹³ C-NMR Spektrumu c) IR Spektrumu	64
Şekil 7.4. 2-metoksi-4-(3-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5d) a) ¹ H-NMR Spektrumu b) ¹³ C-NMR Spektrumu c) IR Spektrumu	66
Şekil 7.5. 4-(4-klorofenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5e) a) ¹ H-NMR Spektrumu b) ¹³ C-NMR Spektrumu c) IR Spektrumu	68
Şekil 7.6. 4-(3-klorofenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5f) a) ¹ H-NMR Spektrumu b) ¹³ C-NMR Spektrumu c) IR Spektrumu	70
Şekil 7.7. 4-(4-bromofenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5g) a) ¹ H-NMR Spektrumu b) ¹³ C-NMR Spektrumu c) IR Spektrumu	72

Şekil 7.8. 4-(3-bromofenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5h) a) ¹ H-NMR Spektrumu b) ¹³ C-NMR Spektrumu c) IR Spektrumu	74
Şekil 7.9. 4-(2,4-dimetoksifenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5i) a) ¹ H-NMR Spektrumu b) ¹³ C-NMR Spektrumu c) IR Spektrumu	76
Şekil 7.10. 4-(2,5-diflorofenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5j) a) ¹ H-NMR Spektrumu b) ¹³ C-NMR Spektrumu c) IR Spektrumu	78
Şekil 7.11. 2-metoksi-4-(tiofen-2-il)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5k) a) ¹ H-NMR Spektrumu b) ¹³ C-NMR Spektrumu c) IR Spektrumu	80
Şekil 7.12. 2-metoksi-4-(tiyofen-3-il)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5l) a) ¹ H-NMR Spektrumu b) ¹³ C-NMR Spektrumu c) IR Spektrumu	82

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo-1: Sentezlenen Kalkon Türevleri	19
Tablo-2: Sentezlenen Benzo[h]kinolin-3-karbonitril Türevleri	20
Tablo-3: hCA I ve II izoenzimlerini inhibe eden moleküllerin IC ₅₀ değerleri.	41
Tablo-4: Metoksi grubu içeren yapıların hCA-I ve hCA-II incelenmesi	42
Tablo-5: Meta konumundaki bileşiklerin hCA-I ve hCA-II incelenmesi	43
Tablo-6: 2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril bileşiğinin ¹ H-NMR kimyasal kayma (ppm) değerlerin karşılaştırması	48
Tablo-7: 2-methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-5,6-dihydrobenzo[h]quinoline-3-carbonitrile bileşiği için ADMET ve SwissADME programlarından elde edilen veriler	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

SİMGELER

	Açıklama
J	Etkileşme Sabiti
δ	Kimyasal Kayma

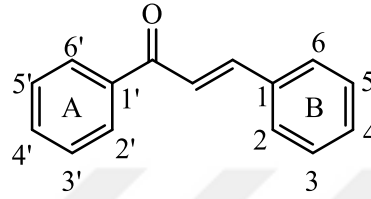
Kısaltmalar

Açıklama

CDCl ₃	Döterokloroform
μ M	Mikromol
d	Dublet
s	Singlet
m	Multiplet
dd	Dubletin dubleti
IR	Infrared
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
Hz	Hertz
MHz	Megahertz
ppm	Milyonda bir kısım (NMR spektrumda ölçü birimi)

1. GİRİŞ

Kalkonlar α , β doymamış karbonil sistemi yani 1,3-diaril-2-propen-1-on yapısı içeren iki aromatik halkadan oluşur. Kalkon yapısında iki halkadan keton grubuna komşu olanı A simgesi ile gösterilir ve numaralandırma üssü (') numaralar verilir. Diğer aromatik halka B simgesi ile gösterilir ve normal numaralandırma yapılır.



Şekil 1. Kalkon yapısı ve gösterimi

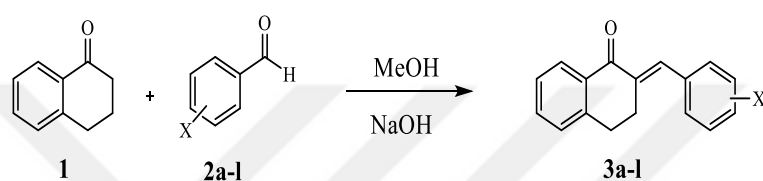
Azotlu heterosiklik bileşiklerin bir sınıfı olan kinolin türevleri, benzersiz yapısal ve elektronik özellikleri nedeniyle önemli ilgi görmüştür. Bu bileşikler dikkate değer çok yönlülük gösterir ve ilaçlar, tarım kimyasalları, boyalar ve organik sentezde ara ürünler dâhil olmak üzere çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanılmıştır (Kaya ve ark. 2024).

Kinolin çekirdeği, organik bileşiklerde doğal ve sentetik öneme sahiptir. Kinolin türevleri, anti kanser (Zablotskaya ve ark. 2017), anti bakteriyel (Sun ve ark. 2017), antiprotozoal, antiproliferatif (García ve ark. 2018), anti tümör (Nathubhai ve ark. 2017), anti-inflamatuar (Foudo, 2017), antifungal, antioksidan, antihipertansif (Pins ve ark. 2017), antimalaryal (Albert ve ark. 2017), anti tüberküloz (Murugavel ve ark. 2017), anti-HIV ajanları (Zhong ve ark. 2015) gibi geniş biyolojik ve farmakolojik potansiyelleri nedeniyle önemli heterosiklik bir sınıftır (Kefayati ve ark. 2020).

Piridin iskeleti, doğal olarak oluşan çok çeşitli bileşiklerde ve aynı zamanda çeşitli biyolojik aktivitelere sahip klinik olarak yararlı moleküller bulunduğundan kimyagerler ve biyologlar için büyük önem taşımaktadır. Siyanopiridinler, farmasötik endüstrisinde nikotinamid, nikotinik asit ve izonikotinik asit sentezi için önemli ara maddelerdir. Siyanopiridinlerin organik sentezdeki önemi son yıllarda artmıştır bunun sebebi ise çok yönlü organik sentetik ara maddeler arasındadır (Abdel ve ark. 2015).

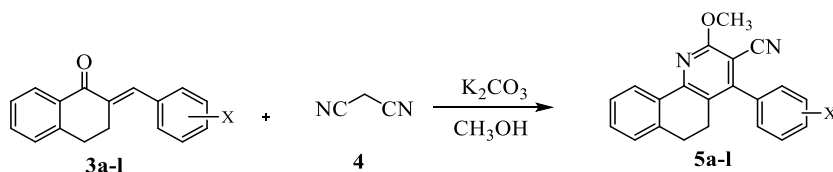
Bu bilgiler ışığında yeni kinolin türevlerinin ilaç aktivitelerinin belirlenmesini beklemek mümkündür. Bu çalışmada tetralondan çıkılarak (3a-l) kalkon türevleri üzerinden (5a-l) yeni bir kinolin sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir.

Bu kapsamda ilk olarak, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalon (1) bazik ortamda benzaldehit türevleri (2a-l) ile reaksiyona tabii tutularak çıkış öncüsü tetralon substitue kalkon türevleri (3a-l) bileşikleri sentezlendi.



X= a) 4-CH₃-, b) 3-CH₃-, c) 4-CH₃O-, d) 3-CH₃O-, e) 4-Cl-, f) 3-Cl-, g) 4-Br-,
h) 3-Br-, i) 2,4-diCH₃O-, j) 2,5-diF-, k) 2-Tiyofenil, l) 3-Tiyofenil,

Son aşamada ise kalkon türevlerinin (3a-l) malononitril (4) ile reaksiyonu sonucu hedef bileşikler olan tetralon birimi içeren benzo[h]kinolin türevlerinin (5a-l) sentezi gerçekleştirildi.

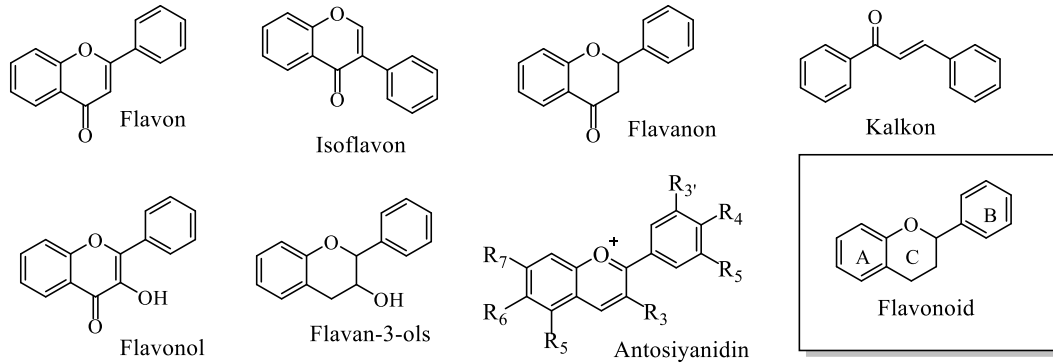


X= a) 4-CH₃-, b) 3-CH₃-, c) 4-CH₃O-, d) 3-CH₃O-, e) 4-Cl-, f) 3-Cl-, g) 4-Br-,
h) 3-Br-, i) 2,4-diCH₃O-, j) 2,5-diF-, k) 2-Tiyofenil, l) 3-Tiyofenil,

2. LİTERATÜR ÖZETLERİ

Kalkon terimi, pekçok biyo-aktif bileşiğin temel iskeletini oluşturan 1,3-diaril-2-propenon yapısına sahip olan moleküllere verilen genel isimdir. Kalkonlar doğal olarak bulunmalarının yansıra laboratuvarıda kolayca sentezlenebilmektedirler. Kalkonlar yapısal olarak en çeşitli flavonoid gruplarından biridir ve iskelet modifikasyonunda izomerik için önemli bir adım olan flavonoid yapıyı oluşturarak kolayca siklize olurlar (Rammohan ve ark, 2020).

Flavonoidler; 2-fenil kromanın temel yapısına dayanan ve suda çözünen polifenolik moleküllerdir. İzoflavonoidler, flavonoidlerin 2-fenil kroman iskeletinden biyogenetik olarak türetilen 3-fenil kromanın temel yapısına sahiptir. Antioksidan özelliği olan ve bitkilerde, sebzelerde, çaylarda bulunarak vücuda alınan doğal bileşiklerdir. Bu bileşikler sayesinde bitkilerde koku, tat ve renk özellikleri oluşur. İnsan sağlığı üzerinde olumlu etkilere sahip olan flavonoidler, çoğu gıdada yer alır. Jin ve arkadaşlarının açıkladığı, ana heterosiklin oksidasyon derecesine göre flavonoidler yedi alt sınıfa ayrılır: flavonoller, flavonlar, izoflavonlar, antosiyanidinler, flavanonlar, flavanoller ve kalkonlar.



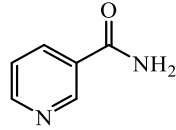
2.1. Piridin

Piridin (6) ilk olarak 1877'de Ramsay tarafından bir tüp fırında asetilen ve hidrojen siyanür arasındaki reaksiyonla sentezlendi. Piridin çekirdekleri vitaminler, alkaloidler, koenzimler ve birçok ilaç ve pestisit dâhil olmak üzere birçok doğal üründe bulunur. Piridin baziklik, çözünürlük ve hidrojen bağı oluşturma kapasitesi dâhil olmak üzere çeşitli kimyasal özellikleri, onu çoğu ilacın temel bir bileşeni haline getirir. (Sahu ve ark. 2024). Yapısında C_5H_5N bulunduran heterohalkalı önemli bir bileşiktir. Piridin doğal bileşiklerin yapısında bulunmasından ve sentetik açıdan birçok bileşiğin başlangıç maddesi olmasından önemlidir.

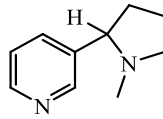


6 (Piridin)

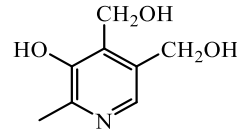
Piridin kendine özgü hoş olmayan bir kokuya sahiptir, oldukça yanıcı ve renksiz bir maddedir. Piridin türevlerinin çoğu ilaç sanayinde kullanılmaktadır. Piridin türevlerinden nikotinamid (7) B vitaminidir ve pellegra hastalığına karşı kullanılır. Birkaç diğer türevi de; tütünde bulunan ve insan sağlığına büyük ölçüde zarar veren nikotin (8), B6 vitamini olarak kullanılan piridoksin (9) ve antibakteriyal ajan olarak kullanılan sülfapiridin (10)'dir.



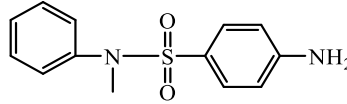
7 (Nikotinamid)



8 (Nikotin)



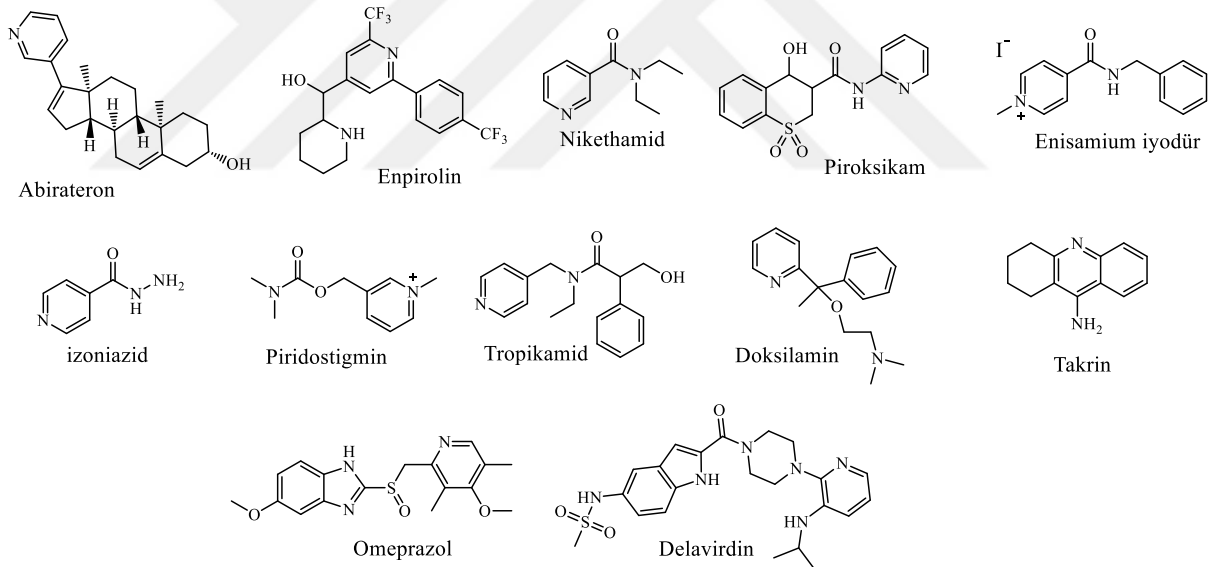
9 (Piridoksin)



10 (Sülfapiridin)

Piridin, çok çeşitli biyolojik olarak aktif bileşiklerin yapısına katılan en popüler kısımlardan biridir. Bunlar arasında, siyanopiridinler (nikotinonitriller) antimikrobiyal, antikanser, antihipertansif, analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar, antioksidan, antiAlzheimer ve antikonvülsan gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir (Reda Mohammed Keshk, 2020).

Piyasada piridin halkaları içeren çok sayıda ticari ilaç bulunmaktadır. Bunlar arasında prostat kanseri için abirateron, sıtma için enpirolin, solunum uyarıcısı olarak nikethamid, artrit için piroksikom, tüberküloz için izoniazid, miyastenia gravis için piridostigmin, antimuskarinik olarak tropikamid, alerjiler için doksilamin, ülser için omeprazol, HIV/ AIDS'e karşı antiviral olarak delavirdin, influenza için enisamium iyodür ve Alzheimer hastalığının önlemek için AChE enziminin inhibitörü olarak takrin kullanılmaktadır (Ling ve ark. 2021).

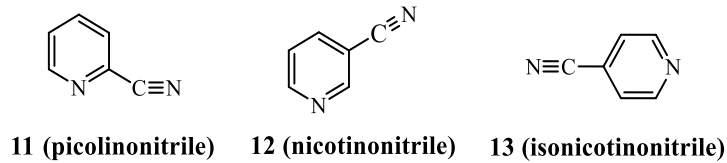


Şekil 3. Piridin halkası içeren bazı ilaç yapıları

Heterosiklik bileşiklerin sentezi organik ve tıbbi kimyada önemlidir. Piridinler ve analogları çok önemli bir heterosiklik bileşik sınıfıdır. Ayrıca, bazı ikame edilmiş piridin türevleri organik ışık yayan cihazlar, metal iyon sensörleri, sıvı kristal polimerler, doğrusal olmayan optik malzemeler ve şelatlama ajanları olarak kullanılır. Bu nedenle, piridinlerin ve analoglarının sentezi organik kimyada çok ilgi görmüştür (Gezegen ve ark. 2021).

2.2. Siyanopiridin

Hetereohalkalı bileşikler arasında yer alan bir piridin türevidir. Organik kimyada sentez açısından önemli bileşiklerdendir.



Organik sentezdeki siyanopiridinlerin önemi son yıllarda artmış olup, bunlar çok yönlü ve kullanışlı organik sentetik ara ürünlerdir (Ayşegül Dinçer, 2018).

Siyanopiridinler, bir piridin halkasına bağlı bir siyano grubu ile karakterize edilir. Son çalışmalar, siyano ile modifiye edilmiş piridin türevlerinin, kinaz inhibisyonu, antikanser, antiviral, antibakteriyel, antikonvülsan, anti Alzheimer hastalığı ve böcek öldürücü aktiviteler dahil olmak üzere çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır (Wu ve ark. 2023).

Siyanopiridin kısmı içeren moleküllerin, geçiş metali iyonlarına, yeni ilaçlara, nikotinik asitler ve nikotinamidler gibi vitamin sentezi için önemli ara ürünlere karşı ligand olarak çalışabileceği gösterilmiştir (Zhou ve ark. 2006).

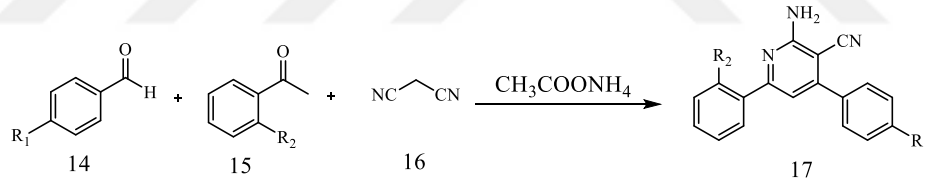
2.3. Siyanopiridin Türevlerinin Sentez Yöntemleri

Literatürde siyanopiridin türevlerinin sentezine yönelik çalışmalar yaygındır. Bunlardan en göze çarpan yöntem multikomponent yöntemiyle (MCR) olan sentezlerdir.

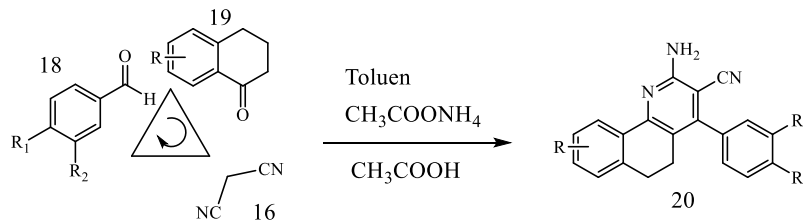
Çok Bileşenli Reaksiyonlar (MCR'ler), üç veya daha fazla reaktantın dâhil olduğu veya hepsinin yeni bir ürünün oluşumunda önemli rol aldığı reaksiyonlardır. Çok bileşenli reaksiyonlardan oluşan ürünler temel kimyasal reaksiyonların bir kombinasyonudur.

Çok bileşenli reaksiyon (veya MCR), üç veya daha fazla bileşiğin tek bir işlemde reaksiyona girerek başlangıç malzemelerinin tüm atomlarını içeren tek bir ürün oluşturduğu bir reaksiyon olarak tanımlanır (H₂O, HCl veya MeOH gibi yoğunlaşma ürünleri hariç). Üç veya daha fazla bağımsız molekülün çarpışması çok düşük bir ihtimal olduğundan, MCR'ler tipik olarak bir dizi alt reaksiyonu içerir. Birçok durumda, ara adımların çoğu denge reaksiyonlarıdır ve yalnızca son adım CC bağı oluşumu veya yeniden düzenleme gibi geri döndürülemez bir işlemdir. Mevcut standartlara göre en eski çok bileşenli reaksiyon, aminlerin, aldehytlerin ve siyanürün a-aminonitrilleri vermek üzere Strecker reaksiyonudur. (Ruijter ve ark. 2011).

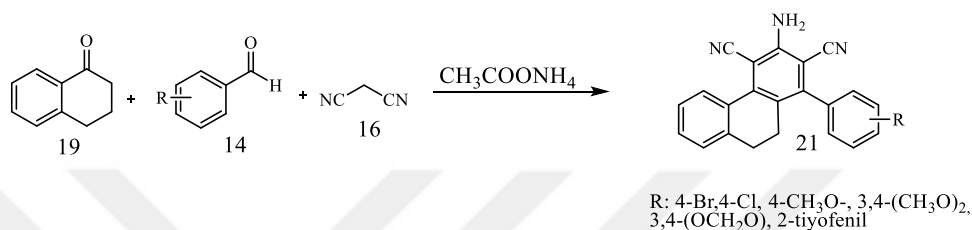
Erşatır ve arkadaşları p-ikameli benzaldehit (4) türevlerinin malononitril(16) , amonyum asetat ve o-ikameli asetofenon (15) ile çözücü ve katalizör içermeyen bir ortamda tek kapta çok bileşenli reaksiyonla ultrasonik bir banyoda reaksiyona sokulmasıyla sentezlendi. Reaksiyonun sonunda, ürünler 4-25 dakika boyunca sentezlendi ve %85-99 verim elde edildi (Erşatır ve ark. 2021).



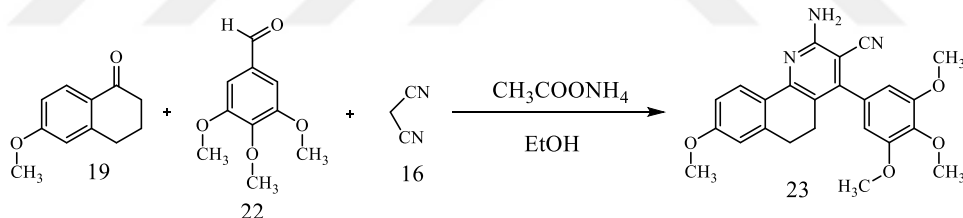
Ramírez ve arkadaşları benzaldehit ikameli (18) (1mmol), malononitril(16) (1 mmol), 1-tetralon ikameli(19) (1mmol) ve amonyum asetatın (1,5 mmol) toluen içinde, asetik asitin de içinde bulunduğu çok bileşenli reaksiyon yoluyla bir dizi 2-amino-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril türevleri(20) % 80-94 verimle sentezlenmiştir (Ramírez ve ark. 2021).



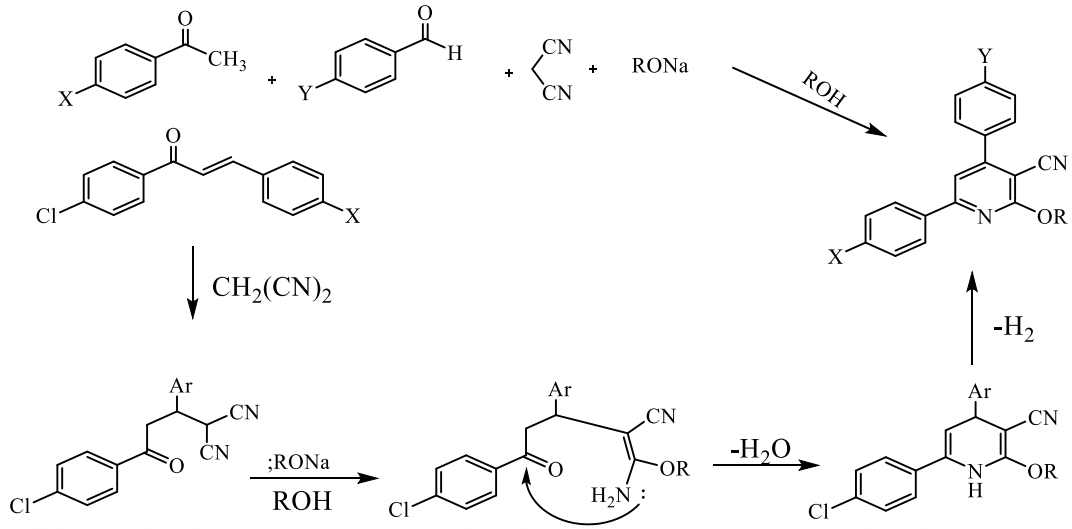
Faidallah ve arkadaşları 5,6-dihidrobenzo[h]kinolin(21) türevlerinin, karşılık gelen 2-ariliden-1-tetralonun, amonyum asetat varlığında malononitril ile yoğunlaştırılmasıyla veya aldehitler(14), malononitril(16) , 1-tetralon (19) ve amonyum asetatın tek kapta çok bileşenli reaksiyonları (MCR'ler) yoluyla hazırlandığı rapor edilmiştir (Faidallah ve ark. 2013).



Diğer bir multikomponent reaksiyon ise afzal ve arkadaşları tarafından 2016 yılında 6-metoksi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenon(19) , 3,4,5-trimetoksibenzaldehit (22) , malononitril(16) ve amonyum asetatın etanol varlığında tek kapta multikomponent reaksiyon ile sentezlendi (Afzal ve ark. 2016).

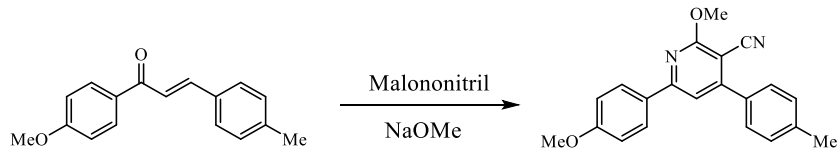


Bu çalışmada Abdelhamid ve arkadaşı , aromatik aldehitler, asetofenonlar, malononitril ve sodyum alkoksidin MW altında etanol veya metanolde dört bileşenli reaksiyonu yoluyla ikame edilmiş siyanopiridinlerin sentezi için basit, tek kaplı ve etkili bir yöntem tanımlanmıştır. 4,6-diaril2-alkoksipiridin-3-karbonitrillerin ürünleri ışınlamadan birkaç dakika sonra elde edildi. İyi verimler elde edildi (%72-84) ve toksik çözücü kullanımıyla ilişkili sorunlardan kaçınıldı. Aynı ürünler reflü koşulları altında da iyi verimlerle üretildi (%68-82) (Abdelhamid ve ark. 2017).

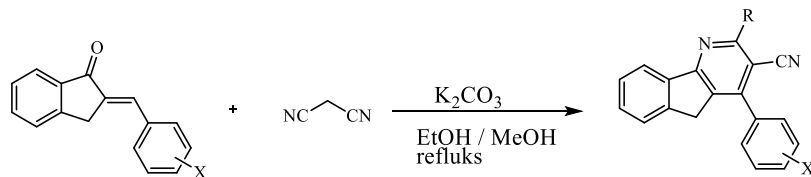


Siyanopiridin sentez türevlerinden bir diğeri de kalkona malononitril katılması ile gerçekleşen reaksiyonlardır. Bu yöntemle sentezlenen siyanopiridin türevlerinin literatür çalışmaları mevcuttur.

2-metoksi-6-(4-metoksifenil)-4-p-tolil-nikotinonitril türevleri, kalkonların malononitril ile alkol çözücüsü içerisinde baz ile muamelesi sonucunda elde edilir (Ahipa ve ark. 2014).



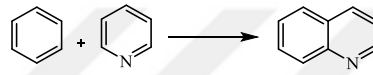
Öztürk ve arkadaşları 2016 yılında ilk olarak 2-aril-metilidinein-1-on , malononitril ve K_2CO_3 'ün etanol veya metanol varlığında 16 saat boyunca reflüks düzeneğinde çok bileşenli (tek kap) reaksiyonu, 2-alkoksi-4-aril-5H-indeno [1.2-b] piridin-3-karbonitril türevleri yüksek verimlerle sentezlendi (%74-84) (Öztürk ve ark. 2016).



2.4 Kinolin

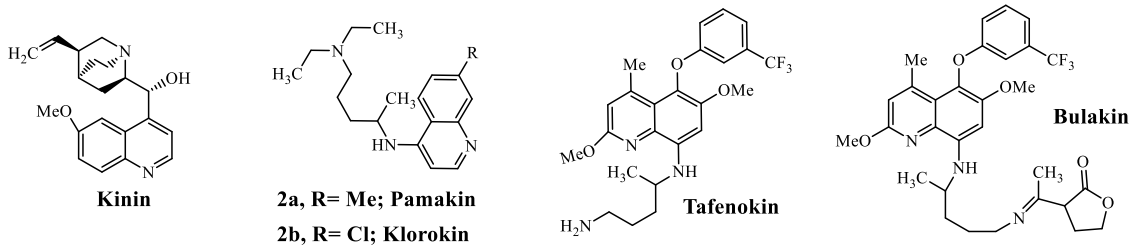
Azotlu heterosiklik bileşiklerin bir sınıfı olan kinolin türevleri, benzersiz yapısal ve elektronik özellikleri nedeniyle önemli ilgi görmüştür. Bu bileşikler dikkate değer çok yönlülük gösterir ve ilaçlar, tarım kimyasalları, boyalar ve organik sentezde ara ürünler dâhil olmak üzere çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanılmıştır (Kaya ve ark. 2024).

Kinolin, piridin ile kaynaşmış bir benzen halkası içeren heterosiklik bir moleküldür. Kinolin ayrıca 1-azanaftalen, benzazin, 1-benzazin benzopiridin ve benzo[b]piridin olarak da bilinir (Keri ve ark. 2025).



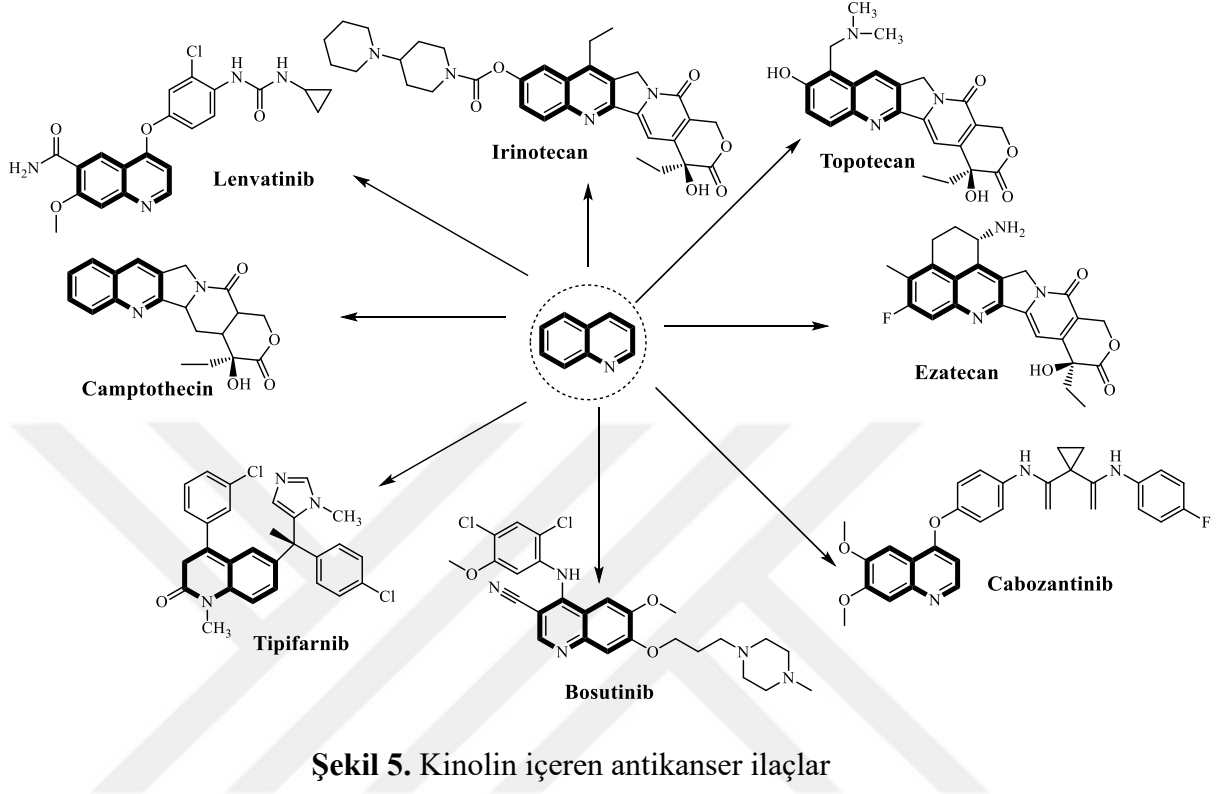
Şekil 4. Kinolin yapısı

Kinolin çekirdeği, türevlerinin biyolojik ve farmakolojik aktivitesinden dolayı önemli ölçüde sentetik ilgi görmüştür. Bu kısım, antitümör, antiaritmik, antimikrobiyal, antimalaryal, antiviral, vb. aktivitelere sahip biyolojik olarak önemli bileşiklerde yaygın olarak görülür. Birkaç umut verici kinolin halka sistemi gösterilmiştir (Abuhashem ve ark, 2021).

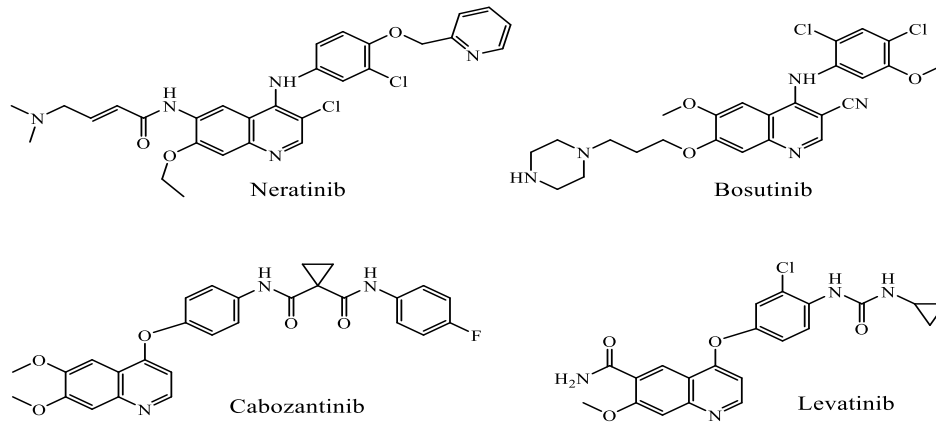


İyi bilinen bir heterosiklik bileşik olan kinolinin kendi başına birkaç uygulaması vardır, ancak türevlerinin çoğu farmasötikler de dâhil olmak üzere çeşitli uygulamalarda faydalıdır ve bugün ilaç olarak mevcuttur. Öne çıkanlar antimalaryaller (Kinin, Kinidin, Klorokin, Meflokin, Amodiakinin, Primakin vb.), antiviral (Saquinavir), antibakteriyel (Siprofloksasin, Sparfoksisin, Gatifloksasin vb. gibi florokinolonlar), antifungal-antiprozoal (Kliokinol), antelmintik (Oksamnokin), lokal anestezik (Dibukain), antiastmatik (Montelukast), antikanser (Kamptotesin, İrinotekan, Topotekan vb.),

antipsikotik (Aripiprazol, Brexpiprazol vb.), antiglokom (Kartiolol) ve kardiyotoniktir (Vesnarinon) (Afzal ve ark, 2015).



Ayrıca, kinolin, Neratinib (Nerlynx®) (EGFR-TK inhibitörü) (Cherian ve Ma, 2017), Cabozantinib (Cabometyx®) (Viola vd., 2013), Bosutinib Bosulif® (Vultur vd., 2008) ve Lenvatinib (Lenvima®) (Hamissa, 2015) (protein kinaz inhibitörleri) gibi FDA onaylı pazarlanan antikanser ilaçlarında bulunan ilginç bir kaynaşmış heterosiklik yapı iskelesidir (Afzal vd., 2015).



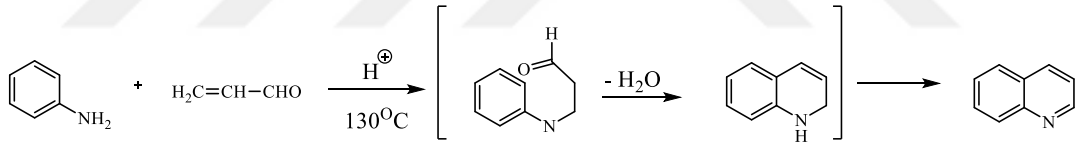
Kinolin iskeleti, kanser karşıtı ilaç geliştirmede önemli bir rol oynar çünkü türevleri hücre döngüsü tutuklaması, apoptoz, anjiyogenezin inhibisyonu, hücre göçünün bozulması ve nükleer reseptör tepkisinin modülasyonu gibi farklı etki mekanizmalarıyla mükemmel sonuçlar göstermiştir. Bu türevlerin birçoğunun kanser karşıtı potansiyeli çeşitli kanser hücre hatlarında gösterilmiştir (Afzal ve ark, 2015).

2.5. Kinolin Sentezi

“Kinolin sentezi, organik kimyada önemli bir yere sahip olup, çeşitli kimyasal reaksiyonlar ve yöntemlerle gerçekleştirilir. Bu yöntemler, kinolin ve türevlerinin farklı alanlardaki kullanımını sağlamaktadır.

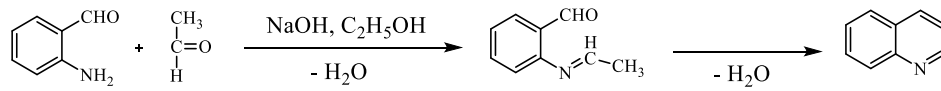
1) Skraup Sentezi

Anilin, sülfürik asit ve gliserolden kinolin üretmek için hafif oksitleyici madde kullanılır. Gliserol, konsantre sülfürik asit kullanılarak akroleine dehidrate edildiğinde, reaksiyon başlar ve anilin eklenerek 1,2-dihidrokinolin oluşturur.



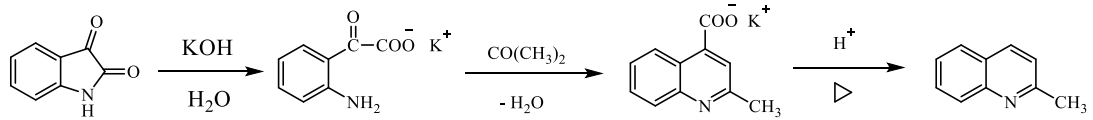
2) Friedlander Sentezi

Alkolü sodyum hidroksit çözeltisinde, o-aminobenzaldehit veya o-aminoasetofenon kinoline yoğunlaşır. Bu reaksiyon, aldehit veya ketonun aktif bir bağ oluşturması gerektirir.



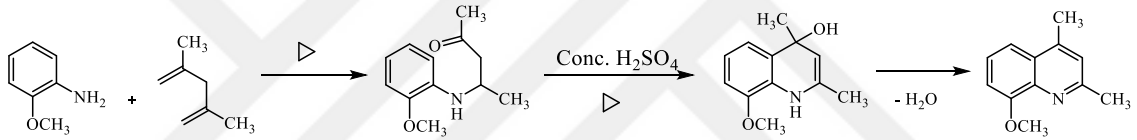
3) Pfitzinger Sentezi

İzatin bir baz varlığında izotonik aside dönüştürülmesi ve ketonun izotonik asitlr birleştirilmesiyle kinolin-4-karboksilik asidin sentezlenmesiyle sonuçlanır. Kalsiyum oksit ile piroliz, karboksilik asit grubunu çıkarmak ve ikameli kinolinler elde etmek için kullanılabilir.



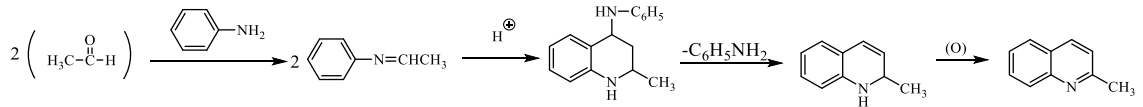
4) Combes Sentezi

1,3-dikarbonil bileşiklerinin arilaminlerle yoğunlaşması, daha sonra ısıyla siklize edilerek kinolin elde edilen siklize bir β -amino enon verir.



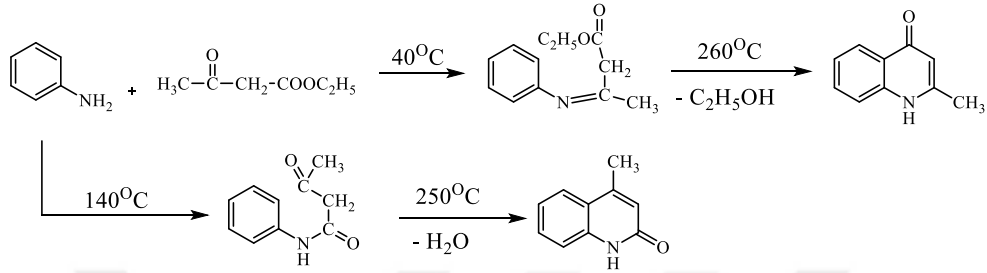
5) Doebner-Miller Sentezi

HCl varlığında, iki mol anilin ve iki mol asetaldehitin Schiff bazını oluşturur. Bu Schiff bazı, iki molekülün birleşmesiyle oluşan bir kinolin türevidir.



6) Conrad- Limpach(Knorr Sentezi)

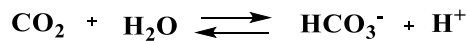
Anilinler ve β -keto esterler arasındaki reaksiyon daha düşük bir sıcaklıkta gerçekleşir ve siklizasyondan sonra 4-kinolon veren bir β -amino akrilat verir. Yüksek sıcaklıklarda, 2-kinolonlar β -ketoester anilidleri siklize ederek oluşur.



Bu kinolin sentezi yöntemleri, kinolin halkasının farklı pozisyonlarında çeşitli fonksiyonel grupların yer almasına olanak sağlar. Bu da kinolin türevlerinin çeşitliliğini ve kullanım alanlarını artırır. ” şeklinde tanımlanır (Ankur Çuhadar, 2024)

2.6. Karbonik Anhidraz (CA)

Karbonik dehidrataz olarak da bilinen karbonik anhidraz ailesi (CA), 1933'den beri bilinen ve karbondioksit ve suyun bikarbonata ve bir protona dönüşümünü tersine çevrilebilir bir biçimde katalize eden bir grup metaloenzimdir (Koltai ve ark, 2020).



Karbonik anhidraz (CA)'lar bütün canlı organizmalarda bulunan ve hücrelerde karbondioksitin hidrasyonunu ve bikarbonatın dehidrasyonunu geri dönüşümlü olarak katalizleyen enzimlerdir.

Karbonik anhidraz enzimi, pH regülasyonu, solunum, elektrolit salınımı, kemik resorpsiyonu, kalsifikasyon, CO_2 ve çeşitli iyonların transportu, tümör oluşumu, çeşitli patojenlerin gelişimi ve virülansı, lipogenez, glukoneogenez, gibi fizyolojik ve patolojik olaylarda görev alırlar. Bu nedenle karbonik anhidraz izoenzimlerinin inhibisyon mekanizması birçok hastalığın (ödem, obezite, glokom, kanser, epilepsi, vertigo ve osteoporoz) tedavisinde kullanılan terapötik hedef haline gelmiştir (Hoşgör ve ark, 2021).

Bilinen CAI inhibitörleri genellikle birincil aromatik veya heteroaromatik sülfonamidlerdir. Şu anda CA inhibitörü olarak kullanılan Asetazolamid (AZA)'daki sülfonamidler terminal deproton nitrojen atomu ile CA enziminin aktif bölgesindeki Zn^{+2} iyonunu koordine ederek enzim inhibisyonu sağlarlar. Sülfonamid bazlı CAI inhibitörleri, diüretik, antiglokom, antiepileptik, antimikrobiyal, anti-inflamatuar, antioksidan ve antikanser gibi çok yönlü farmakolojik aktivitelere sahiptir. Bunları göz önüne alıp piyasada bulunan CAI inhibitör ilaçlarına bakıldığında sülfite hassasiyeti geliştirme ve buna bağlı yan etkilerin ortaya çıktığı görülmektedir. Dolayısıyla sentezlenen kinazolin ve kinolin türevlerinde kükürt bulunmaması ve yüksek biyolojik aktiviteye sahip, spesifitesi yükseltilmiş ve yan etkisi azaltılmış yeni ajanlar geliştirmek ve bunları etken madde şeklinde kullanabilir kılmak literatür için önem arz etmektedir (Said ve ark, 2022).

Karbonik anhidraz enzimi karbon dioksitin bikarbonata geri dönüşümlü hidrasyonunda katalizör olan, aktif bölgesinde çinko (Zn^{+2}) iyonu bulunduran ve birçok dokuda görev alan metalloenzimlerdir. Vücudumuzdaki karbonik anhidrazlar bulunduğu bölgeye göre 4 gruba ayrılır ve CA I'den XV'e kadar en az 16 farklı izoforma sahiptir. Bu izoformların moleküler özellikleri, organ ve dokulardaki dağılımları, ekspresyon seviyeleri ve farklı inhibitör sınıflarına tepkileri yönünden birbirlerinden farklılık gösterdiği bilinmektedir (İmdat, 2019).

CA'larla ilişkili moleküler işleyişi anlamak için son yıllardaki ilerlemeye rağmen, CA inhibitörlerinin geliştirilmesi hala devam eden bir süreçtir. Bu süreçte CA izoenzimleri olan hCA I, hCA II inhibitörleri kanser, epilepsi, osteoporoz, hipertansiyon, özellikle hCA II inhibitörleri göz hastalıklarının (glukoma) tedavisinde aynı zamanda ağrı kesici, diüretik ilaçların etken maddesi olarak kullanılmaktadır. Aynı şekilde CA izoenzimi olan hCA I ise eritrositlerde bulunan ve solunumda görev alan bir izoenzimdir. CA izoenzimlerini inhibe eden ilaçların bir takım yan etkileri, spesifite eksikliği ve ilaç direnci oluşumu bulunmaktadır. Buna bağlı olarak CA izoenzim inhibisyonunun kataliz mekanizmaları, bu izoenzimlerin dokulardaki dağılımı ve bu dokulardaki hayati fonksiyonlarının ortaya çıkarılması sayesinde yeni inhibitör keşiflerindeki önem oldukça artmış ve gerekliliğini gözler önüne sermiştir (Baltacı, 2021).

Bu tez çalışmasında, ilk aşamada α , β doymamış karbonil türevleri sentezlendi. Ardından α , β doymamış karbonil türevlerine malanonitril katılarak tetralon temelli benzo[h]kinolin türevleri sentezlendi. Sentezlenen tetralon temelli benzo[h]kinolin türevlerinin enzim aktiviteleri çalışıldı. Enzim aktivitelerinin yüksek inhibasyonlara sahip olduğunu düşündüğümüz maddeler sentezlendi. Enzim aktivitesi incelemesinde hCA-I ve II enzimleri incelendi. Yüksek inhibasyonlara sahip olduğunu düşündüğümüz bileşikler sentezlenerek literatüre kazandırılması hedeflenmiştir.



3. MATERYAL ve YÖNTEM

Yüksek lisans tezi çalışmalarımı Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kimya Bölümü Organik Sentez Laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.1. Kullanılan Malzemeler

3.1.1. Araç ve Gereçler

Manyetik karıştırıcı, döner buharlaştırıcı, cam malzemeler.

3.1.2. Kimyasallar

1,2,3,4-Tetrahidro-1-naftalenon ve benzaldehit türevleri, malononitril, potasyum karbonat (K_2CO_3) ve sodyum hidroksit ($NaOH$) . Bu reaktifler ticari olarak (Merck ve Aldrich) temin edildi.

Metanol, kloroform, etanol, etilasetat, hekzan, petrol eteri. Çözücüler saf halde temin edildiği için (Merck) çözücülere saflaştırma işlemi yapılmadı. Kurutucu olarak Sodyum sülfat (Na_2SO_4) kullanıldı.

3.1.3 Saflaştırma

Elde edilen kalkon türevleri etanol, kinolin türevleri de kloroform/etanol (3:7), etilasetat/petrol eteri, hekzan/eter ve etilasetat/etanol ile kristallendirme yöntemi kullanılıp saflaştırıldı.

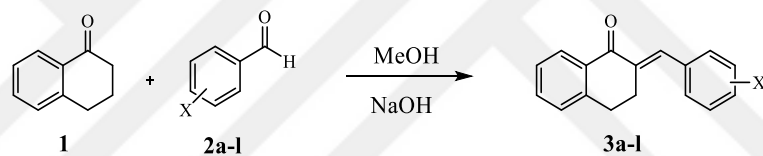
3.1.4. Cihazlar

1H -NMR	Bruker 400 MHz Spektrometre
^{13}C -NMR	Bruker 400 MHz Spektrometre
IR	Jasco 430FT/IR Spektrometre
Erime Noktası	Elektrotermal 9100 Erime Noktası Tayin Cihazı

3.2 Deneysel Kısım

3.2.1. Kalkon Türevlerinin Sentezi

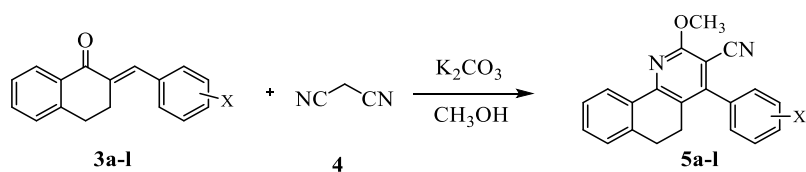
Çalışmamızın ilk aşamasında; 1,2,3,4-Tetrahidro-1-naftalenon bazik ortamda aldehit türevleri ile ekivalent miktarda aldol kondenzasyonu sonucunda α , β doymamış karbonil türevleri (3a-l) sentezlendi. 1,2,3,4-Tetrahidro-1-naftalenon(1) (1mol) ve aldehit türevlerinden (2a-l) (1mol) oda koşullarında bazik ortamda etkinleştirildi. 1,2,3,4-Tetrahidro-1-naftalenon 10 mL etanoldaki çözeltisinde sodyum hidroksitin (2.5 M) sudaki çözeltisinden ilave edilerek manyetik karıştırıcıda 10 dakika karıştırıldı. Ardından aldehit türevi 10 mL etanoldaki çözeltisi karışıma ilave edilerek karıştırılmaya devam edildi. Karıştırma işlemi 5 saat oda koşullarında devam edildi. Reaksiyon sonunda çöken katı madde süzüldü, kurutuldu. α , β doymamış karbonil türevleri (3a-l) % 62-81 verimlerle elde edilmiştir.



X= a) 4-CH₃-, b) 3-CH₃-, c) 4-CH₂O-, d) 3-CH₂O-, e) 4-Cl-, f) 3-Cl-, g) 4-Br-, h) 3-Br-, i) 2,4-diCH₃O-, j) 2,5-diF-, k) 2-Tiyofenil, l) 3-Tiyofenil,

3.2.2 Benzo[h]kinolin-3-karbonitril Türevlerinin Sentezi

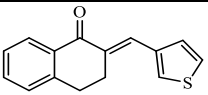
Sentezlediğimiz α , β doymamış karbonil türevleri (3a-l) metanol çözeltisinde tamamen çözünene kadar manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Kalkon tamamen çözündükten sonra malononitril ilave edildi. Ardından K₂CO₃ ilave edildi. Reaksiyon 120 °C’de 24 saat reflüks yapıldı. 24 saat sonunda TLC bakıldı ve reaksiyon bitirildi. Çözünü olarak kullanılan metanol evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra kalıntı kloroform ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz kurutucu yardımıyla kurutuldu. Madde kloroform: etanol (3:7) karışımı ile kristallendirilerek benzo[h]kinolin-3-karbonitril türevleri (5a-l) elde edildi. Sentezlenen benzo[h]kinolin türevleri tablo-2’de verilmiştir.



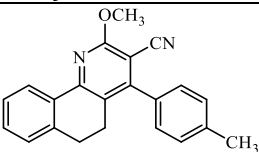
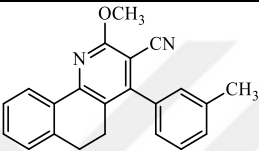
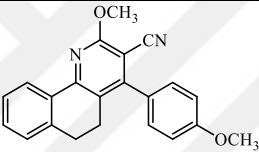
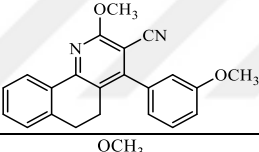
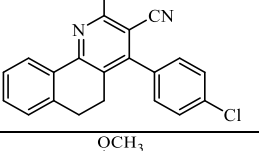
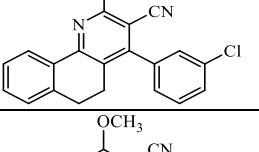
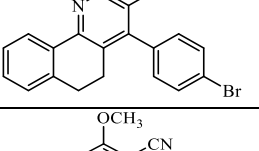
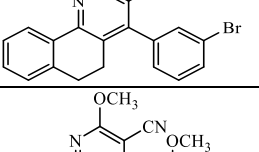
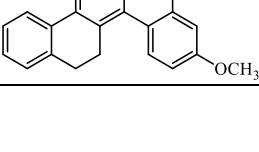
X= a) 4-CH₃-, b) 3-CH₃-, c) 4-CH₃O-, d) 3-CH₃O-, e) 4-Cl-, f) 3-Cl-, g) 4-Br-,
h) 3-Br-, i) 2,4-diCH₃O-, j) 2,5-diF-, k) 2-Tiyofenil, l) 3-Tiyofenil,

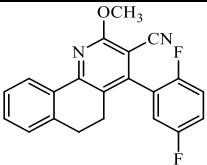
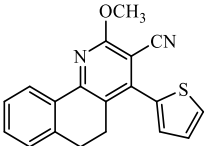
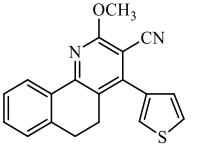
Tablo-1: Sentezlenen Kalkon Türevleri

No	Bileşik No	Bileşik	Erime Noktası (°C)	Verim(%)
1	3a		123-125 °C	%71
2	3b		84-87 °C	%70
3	3c		134-136 °C	%68
4	3d		134-135 °C	%65
5	3e		134-136 °C	%70
6	3f		105-107 °C	%81
7	3g		139-141 °C	%62
8	3h		109-110 °C	%75
9	3i		120-122 °C	%65
10	3j		116-120 °C	%70
11	3k		90-92 °C	%71

12	3l		89-91 °C	%74
----	----	---	----------	-----

Tablo-2: Sentezlenen Benzo[h]kinolin-3-karbonitril Türevleri

No	Bileşik No	Bileşik	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
1	5a		174-177 °C	%88
2	5b		118-120 °C	%70
3	5c		168-170 °C	%92
4	5d		134-137 °C	%72
5	5e		208-212 °C	%78
6	5f		113-115 °C	%85
7	5g		204-206 °C	%95
8	5h		120-122 °C	%95
9	5i		158-160 °C	%84

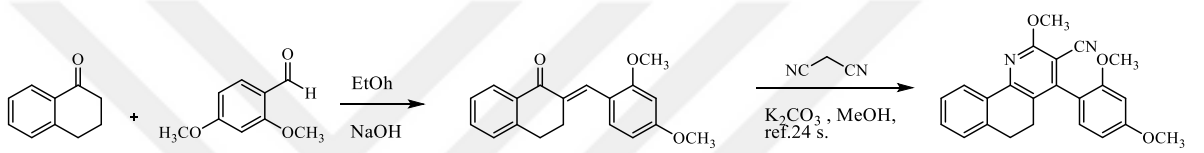
10	5j		150-154 °C	%87
11	5k		330°C' üstü.	%92
12	5l		168-170 °C	%83

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

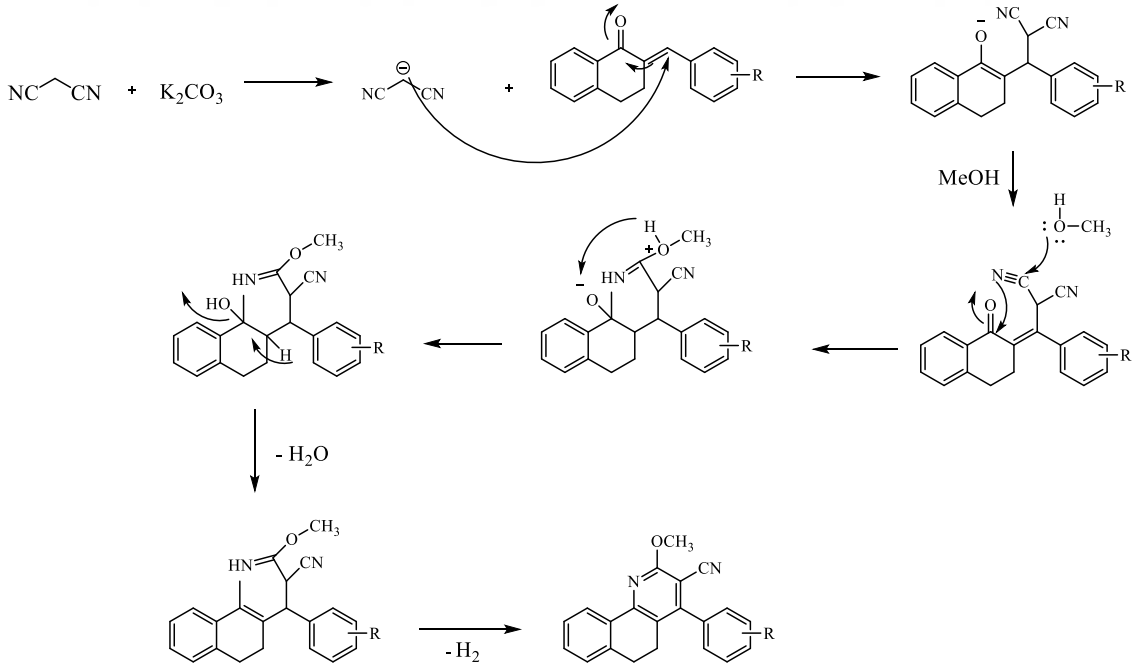
4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Bulgular

Sentezlediğimiz α , β doymamış karbonil türevlerinin literatür bulguları (Gürbüzlü, 2014) bulunmaktadır.

Hedef bileşikleri sentezlemek için kullanılan prosedür Şekil 4'da özetlenmiştir. İlk olarak tetralone 2,4-dimetoksibenzaldehitin katılması ile elde edilen çıkış bileşiğine K_2CO_3 varlığında malononitril katılarak 5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril türevi % 84 verimle elde edilmiştir. 5i bileşiğine ait örnek 1H -NMR, ^{13}C -NMR spektrumu aşağıda verilmiştir.

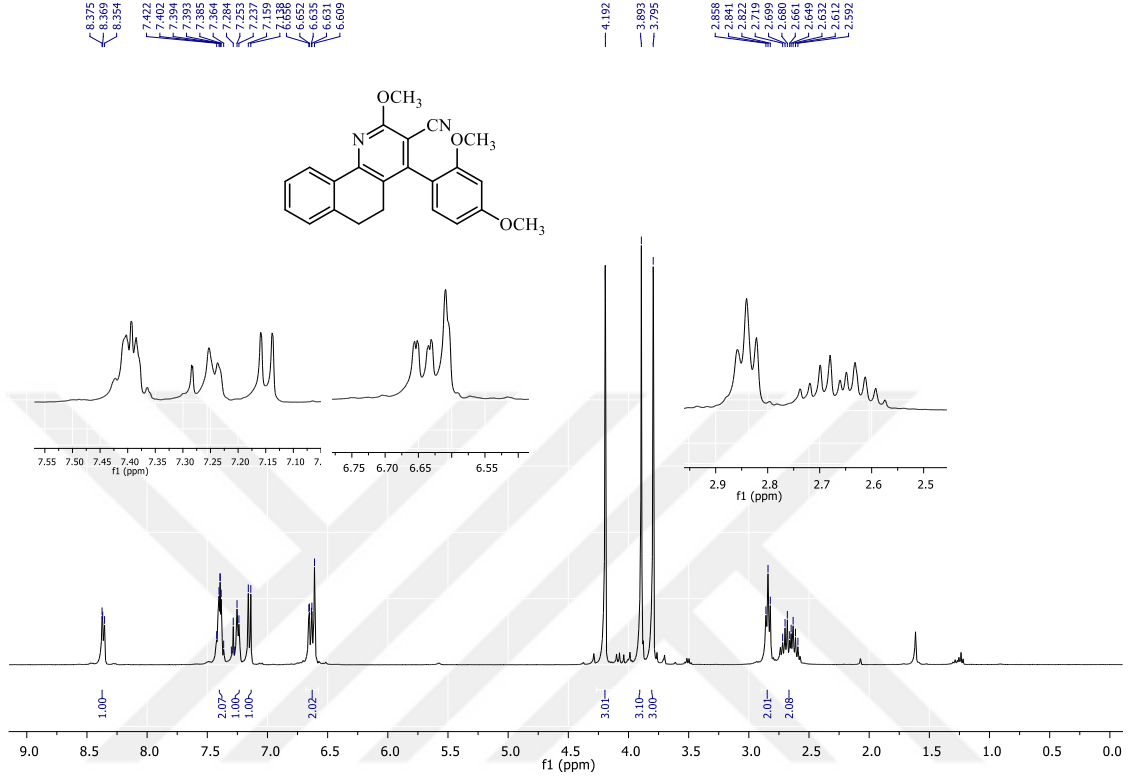


Şekil 7. Yeni benzo[h]kinolin türevlerinin sentezi



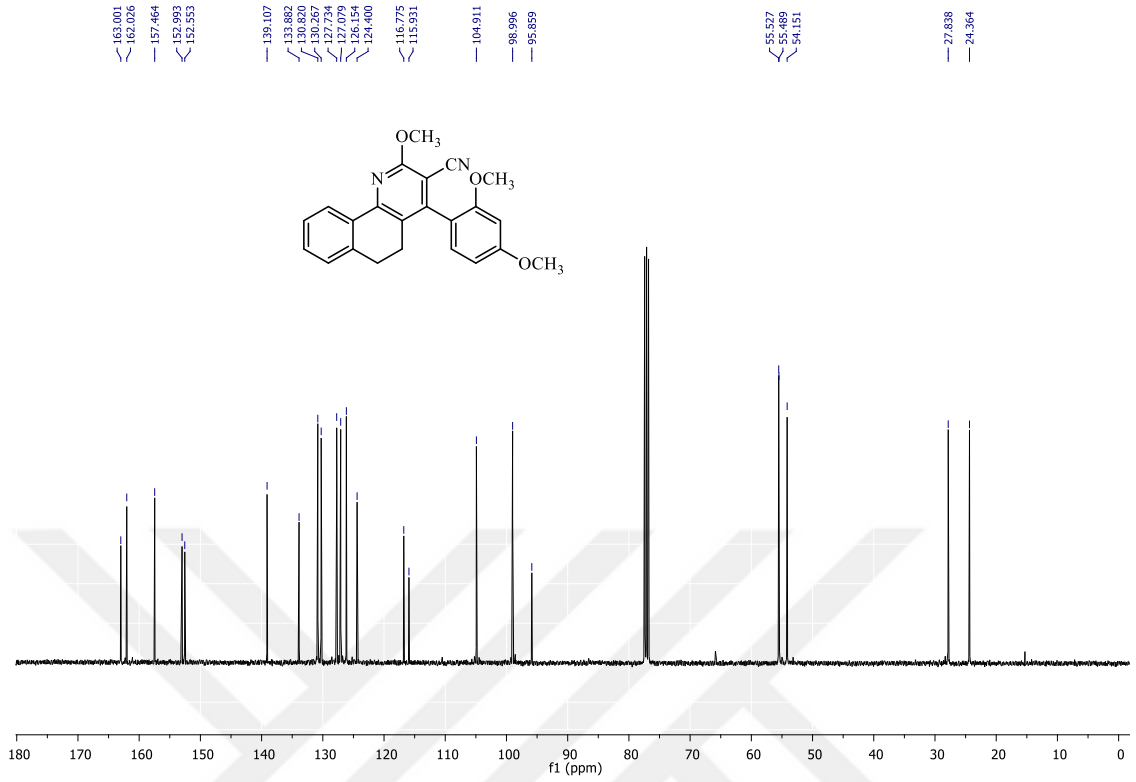
Şekil 8. Benzo[h]kinolin-3-karbonitril Türevlerinin Reaksiyon Mekanizması

4.1.2. 4-(2,4-dimetoksifenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5i)



Şekil 4.1. 4-(2,4-dimetoksifenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5i) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃)

4-(2,4-dimethoxyphenyl)-2-methoxy-5,6-dihydrobenzo[h]quinoline-3-carbonitrile (5i) bileşiğine ait 400 MHz ¹H-NMR spektrumu Şekil 4.1’de görülmektedir. Yapıda tetralon iskeletindeki azot atomunu gören aromatik proton (6 nolu) proton 8.37 ppm’de multiplet sinyal vermektedir. Metoksi grubunun pikleri 4.19, 3.89 ve 3.79 ppm’de singlet sinyaller vermiştir. Tetralon yapısının orta ve para konumundaki proton atomları komşu protonlardan etkileşerek 7.14’de dublet vererek (J = 8.4 Hz) rezonans olmaktadır. Spektruma bakıldığında yapıdaki diğer aromatik protonların 7.42-7.36, 7.3-7.23, 6.66-6.60 ppm’de, alifatik protonların ise 2.85-2.82, 2.71-2.59 ppm’de multiplet sinyal vererek rezonans olduğu görülmektedir.



Şekil 4.2. 4-(2,4-dimetoksifenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5i) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3)

4-(2,4-dimetoksifenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5i) bileşiğine ait 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 4.2’de görülmektedir. Spektrumda 95.8 ppm’de sinyal veren kuarternar karbon atomuna ait piktir. 115.9 ppm’de sinyal veren karbon atomu CN yapısının karbon atomuna ait piktir. En aşağı alanda sinyal veren pik halkalaşmanın olduğu yerde metoksi grubunun bağlı olduğu karbon atomuna ait piklerdir. 95.8 ppm’de sinyalin varlığı yapımızın olduğunun göstergesidir. Spektrumda metoksi pikleri 55.5, 55.4 ve 54.1 ppm’de sinyal vermektedir. Spektruma bakıldığında kalan karbonların sırasıyla 163.0, 162.0, 157.4, 152.9, 152.5, 139.1, 133.8, 130.8, 130.2, 127.7, 127.0, 126.1, 124.4, 116.7, 104.9, 98.9, 27.8, 24.3 ppm’de sinyaller vererek yapıyı doğrulamaktadır.

2-metoksi-4-(p-tolil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5a)

Beyaz renkli kristal, Erime Noktası: 174-177°C, Verim: %88.25

IR(KBr, cm⁻¹): 2218, 1554, 1509, 1455, 1371, 1349, 1258, 1217, 1193, 1145, 1009, 829, 805, 767, 740, 729, 658, 624, 533, 509, 488, 454, 431.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.36 (dd, J= 8, 1.2 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.34 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.28-7.23 (m, 3H), 4.20 (d, J= 2 Hz, 3H), 2.85-2.82 (m,2H), 2.74-2.71 (m,2H), 2.45 (s,3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.1, 155.4, 153.5, 139.1, 138.9, 133.6, 132.3, 130.4, 129.4 (2C), 128.4, 127.7 (2C), 127.1, 126.2, 133.9, 115.7, 94.8, 54.2, 27.8, 24.5, 21.3.

2-metoksi-4-(m-tolil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5b)

Sarı renkli kristal, Erime Noktası: 118-120°C, Verim: %70

IR(KBr, cm⁻¹): 2218, 1547, 1452, 1377, 1360, 1343, 1258, 1217, 1186, 1156, 1135, 1026, 1002, 951, 889, 788, 771, 744, 706, 689, 655, 600, 566, 460, 433.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.38-8.35 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.13 (d, J= 8 Hz, 2H), 4.20 (s, 3H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.73-2.69 (m, 2H), 2.45 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.0, 155.5, 153.5, 138.9, 138.4, 135.2, 133.6, 130.5, 129.9, 128.9, 128.6, 127.7, 127.1, 126.2, 125.5, 122.8, 115.5, 94.8, 54.2, 27.8, 24.5, 21.5.

2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5c)

Kahverengi renkli kristal, Erime Noktası: 168-170°C, Verim: %92

IR(KBr, cm⁻¹): 2222, 1609, 1551, 1547, 1513, 1452, 1377, 1292, 1244, 1220, 1180, 1145, 1029, 1016, 1002, 839, 815, 767, 747, 729, 686, 662, 624, 577, 542, 518, 495, 471, 454, 420.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.37-8.34 (m,1H), 7.43-7.38 (m,2H), 7.31-7.24 (m,3H), 7.06-7.04 (m,2H), 4.19 (d, J= 9.2 Hz, 3H), 3.89 (d, J= 9.2 Hz, 3H), 2.86-2.82 (m,2H), 2.77-2.73 (m,2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.1, 160.2, 155.0, 153.5, 138.9, 133.7, 130.4, 130.0, 129.1, 127.7, 127.3, 127.1, 126.2, 123.0, 115.8, 114.5, 114.1, 94.9, 55.3, 54.2, 27.8, 24.6.

2-metoksi-4-(3-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5d)

Pembe renkli toz, Erime Noktası: 134-137°C, Verim: %72

IR(KBr, cm⁻¹): 2211, 1589, 1551, 1489, 1458, 1428, 1380, 1347, 1316, 1282, 1258, 1220, 1193, 1142, 1016, 955, 883, 767, 751, 737, 689, 655, 587, 542, 451.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.37-8.35(m, 1H), 7.5-7.35 (m, 3H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.86-2.83 (m, 2H), 2.74-2.70 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.0, 159.6, 155.0, 153.6, 138.9, 136.6, 133.6, 130.5, 129.9, 127.7, 127.1, 126.2, 122.8, 120.7, 115.4, 114.6, 114.2, 94.77, 55.3, 54.2, 27.8, 24.5.

4-(4-klorofenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5e)

Sarı renkli toz, Erime Noktası: 113-115°C, Verim: %85

IR(KBr, cm⁻¹): 2943, 2222, 1591, 1551, 1489, 1455, 1380, 1363, 1254, 1224, 1193, 1145, 1087, 1006, 951, 853, 832, 811, 771, 744, 733, 655, 611, 556, 505, 467, 444, 420.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.37-8.35 (m, 1H), 7.52 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 3H), 4.21 (s, 3H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.71-2.67 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.1, 153.9, 138.8, 137.1, 135.4, 133.6, 133.4, 130.7, 129.9, 129.1, 129.0, 127.8, 127.2, 126.3, 122.6, 122.4, 115.3, 94.66, 54.3, 27.7, 24.5.

4-(3-klorofenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5f)

Beyaz renkli toz, Erime Noktası: 204-206°C, Verim: % 95

IR(KBr, cm⁻¹): 2222, 1551, 1458, 1435, 1431, 1377, 1360, 1251, 1196, 1145, 1020, 948, 893, 860, 788, 764, 740, 716, 700, 658, 638, 620, 529, 467, 437.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.37-8.35 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 3H), 4.21-4.24 (m, 3H), 2.85 (dd, J= 16, 1.6 Hz, 2H), 2.81-2.66 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.1, 153.5, 138.8, 137.0, 134.7, 133.4, 130.7, 130.2, 129.4, 128.5, 127.8, 127.2, 126.7, 126.3, 122.6, 115.1, 109.5, 94.6, 54.3, 27.7, 24.5.

4-(4-bromofenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5g)

Beyaz renkli toz, Erime Noktası : 120-122°C, Verim: %95

IR(KBr, cm⁻¹): 2218, 2191, 2154, 1537, 1377, 1006, 853, 808, 788, 767, 744, 672, 549, 420.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.37-8.34 (m,1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.42-7.4 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 3H), 4.2 (s, 3H), 2.87-2.81 (M,2H), 2.71-2.67 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.3, 150.8, 139.4, 138.3, 137.8, 134.6, 132.2, 131.8, 131.3, 129.5, 128.0, 127.2, 125.3, 122.3, 121.2, 112.2, 109.7, 94.3, 53.4, 27.8, 24.4.

4-(3-bromofenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5h)

Turuncu renkli toz, Erime Noktası: 158-160°C, Verim: %84

IR(KBr, cm⁻¹): 1609, 1589, 1567, 1544, 1462, 1428, 1380, 1356, 1347, 1254, 1200, 1149, 1067, 1036, 1023, 992, 951, 873, 788, 778, 757, 740, 689, 655, 635, 618, 591, 440.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.36 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.66-7.55 (m,1H), 7.5 (d, J= 12.8 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m,2H), 7.34-7.29 (m,2H), 7.28-7.22 (m,1H), 4.21-4.07 (m,3H), 2.9-2.83(m,2H), 2.81-2.66 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.1, 153.9, 150.1, 138.8, 138.0, 137.3, 133.3, 132.3, 131.3, 130.4, 127.8, 127.2, 126.3, 125.2, 122.6, 121.9, 109.6, 94.6, 54.3, 27.7, 24.5.

4-(2,5-diflorofenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5j)

Beyaz renkli toz, Erime Noktası: 330°C üssü Verim:%92

IR(KBr, cm⁻¹): 2943, 2222, 1591, 1554, 1493, 1465, 1431, 1384, 1347, 1278, 1261, 1213, 1183, 1159, 1135, 1020, 876, 815, 788, 760, 740, 658, 638, 618, 546, 522, 464, 424.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.37-8.35 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 3H), 7.08-7.04 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 2.9-2.84 (m, 2H), 2.76-2.59 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.1, 157.3, 154.0, 147.8, 138.9, 133.2, 130.8, 127.8, 127.2, 126.3, 124.1, 123.5, 118.2, 117.9, 117.2, 117.0, 114.8, 95.0, 54.4, 27.5, 24.3.

2-metoksi-4-(tiyofen-2-il)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5k)

Kahverengi renkli kristal, Erime Noktası: 168-170°C, Verim:%83

IR(KBr, cm⁻¹): 1553, 1380, 1099, 770, 707, 640, 606.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.35-8.33 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.42-7.30 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 2H), 4.20-4.03 (m, 3H), 3.03-2.78 (m, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.2, 153.7, 148.0, 138.8, 134.6, 133.4, 130.6, 129.3, 128.0, 127.7, 127.5, 127.2, 126.2, 123.9, 115.4, 95.5, 54.3, 27.7, 24.7.

2-metoksi-4-(tiyofen-3-il)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5l)

Sarı renkli kristal, Erime Noktası: 150-154°C, Verim: %87

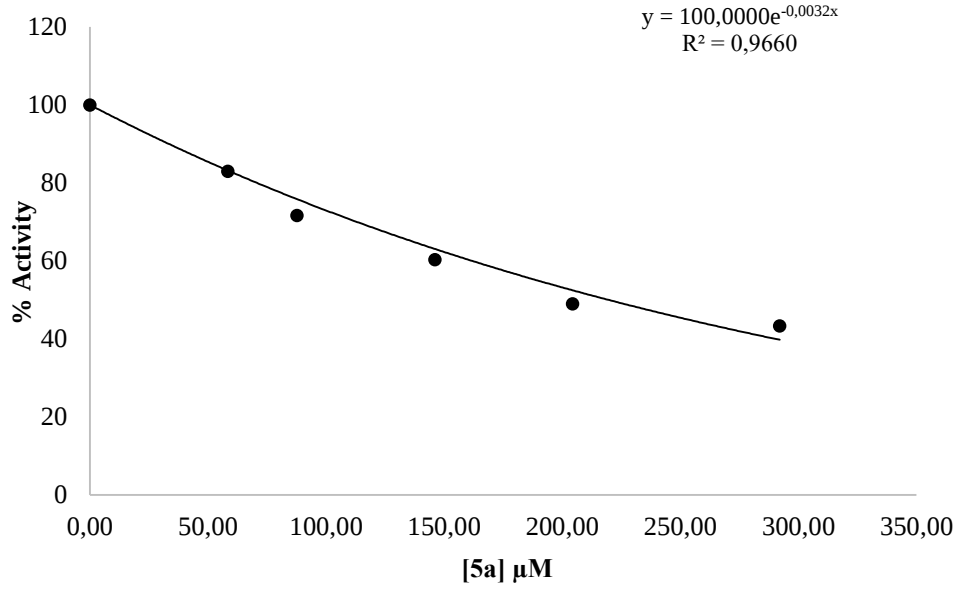
IR(KBr, cm⁻¹): 2218,1589, 1551, 1458, 1435, 1387, 1343, 1258, 1220, 1193, 1138, 1087, 1023, 1002, 951, 829, 791, 767, 740, 706, 658, 624, 593, 546, 460, 427.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.36-8.33 (m,1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.18-7.17 (m, 1H), 4.19 (d, J= 1.2 Hz, 3H), 2.85 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 2.82-2.78 (m, 2H).

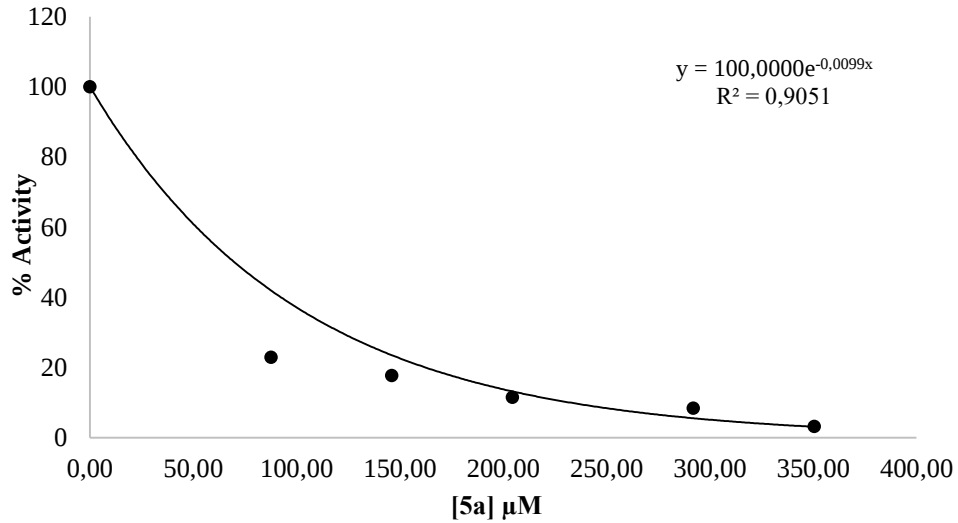
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.2, 153.7, 150.1, 138.8, 134.9, 133.6, 130.5, 127.9, 127.7, 127.1, 126.4, 126.2 (2C), 123.1, 115.7, 94.6, 54.3, 27.8, 24.7.

4.2. Tetralon Temelli Yeni 3-Siyano Kinolin Türevi Bileşiklerin İnsan Kanındaki Eritrositlerden Elde Edilmiş Karbonik Anhidraz (hCA) I ve II İzoenzimlerine Karşı Enzim İnhibisyon Sonuçları

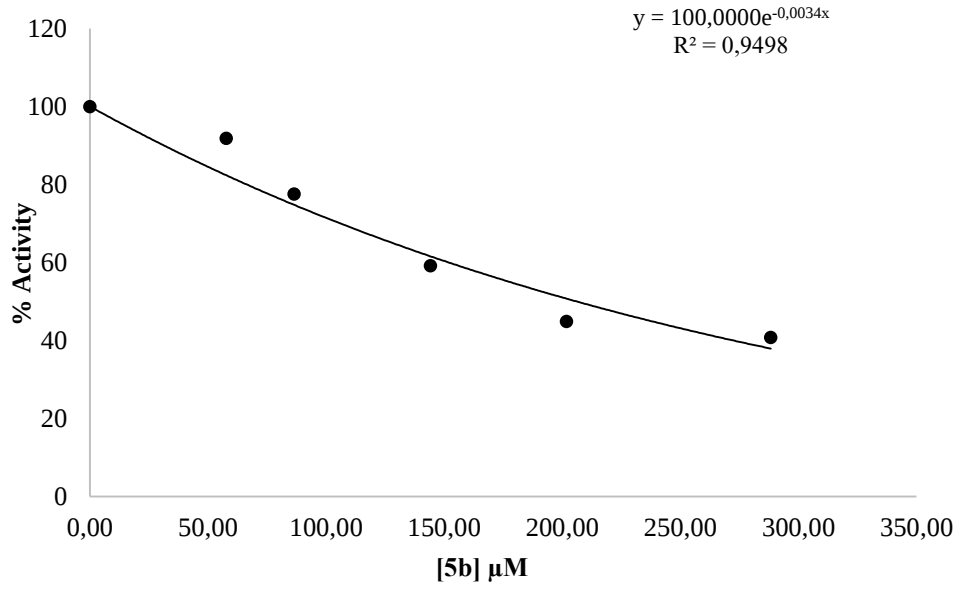
İnhibisyon özelliği gösteren Tetralon Temelli Yeni 3-Siyano Kinolin Türevi (5a – I)’nin hCA I ve hCA II izoenzimleri üzerine gösterdiği aktivite (%) – [5a - I] grafiği çizilmiştir. Hesaplanan IC₅₀ ise Tablo 3’de verilmiştir.



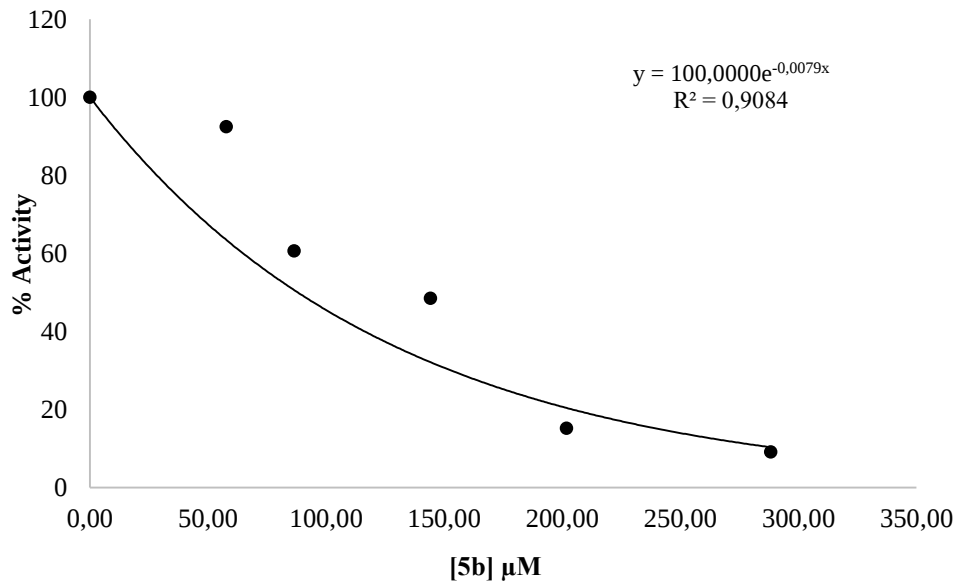
Şekil 4.3. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5a kodlu madde için aktivite (%) - [5a] grafiği.



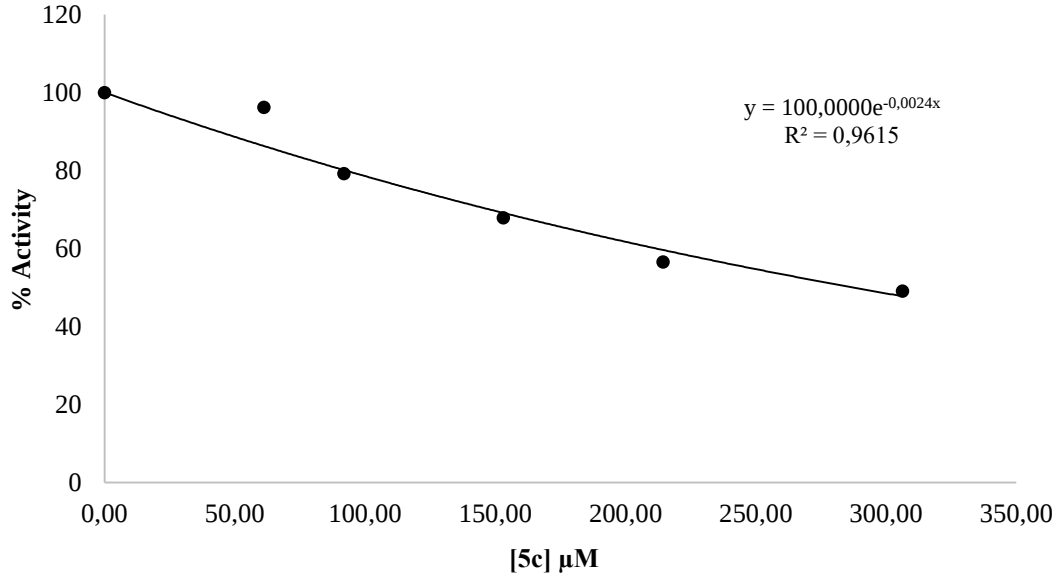
Şekil 4.4. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5a kodlu madde için aktivite (%) - [5a] grafiği.



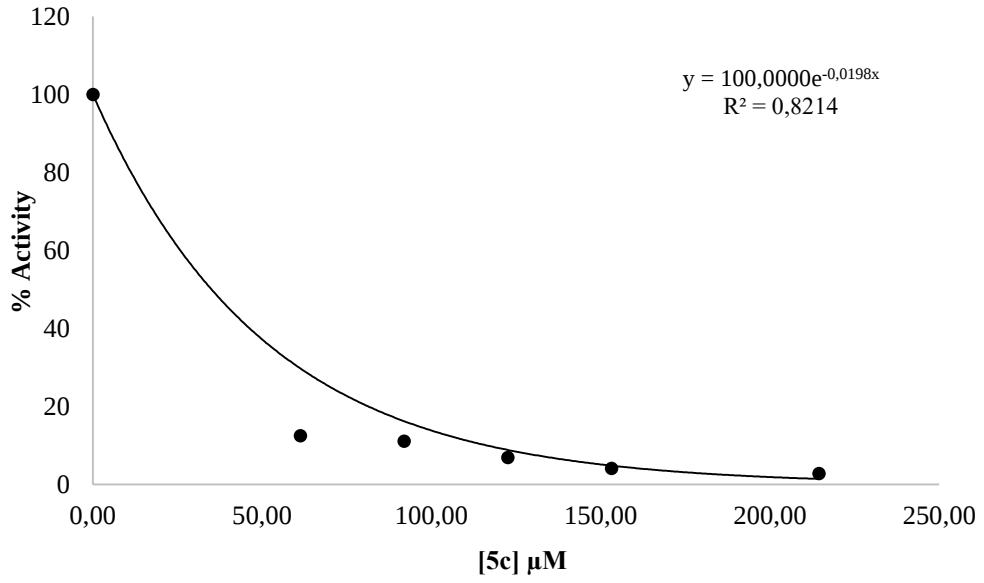
Şekil 4.5. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5b kodlu madde için aktivite (%) - [5b] grafiği.



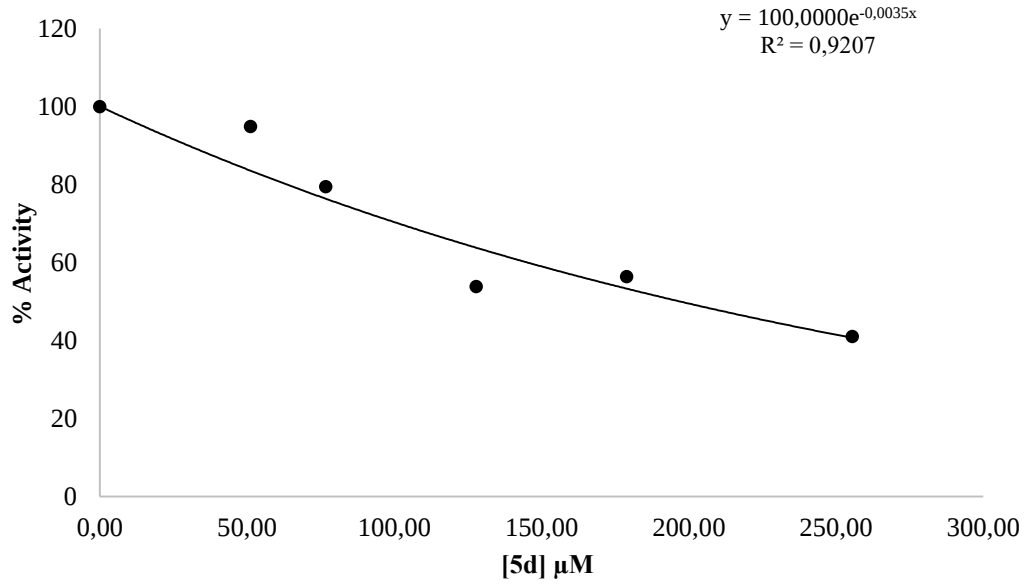
Şekil 4.6. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5b kodlu madde için aktivite (%) - [5b] grafiği.



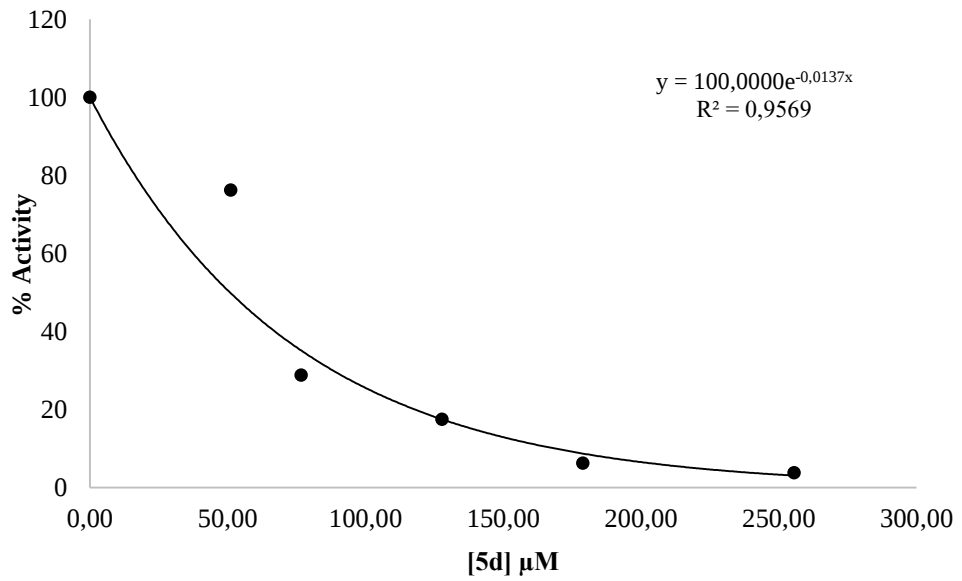
Şekil 4.7. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5c kodlu madde için aktivite (%) - [5c] grafiği.



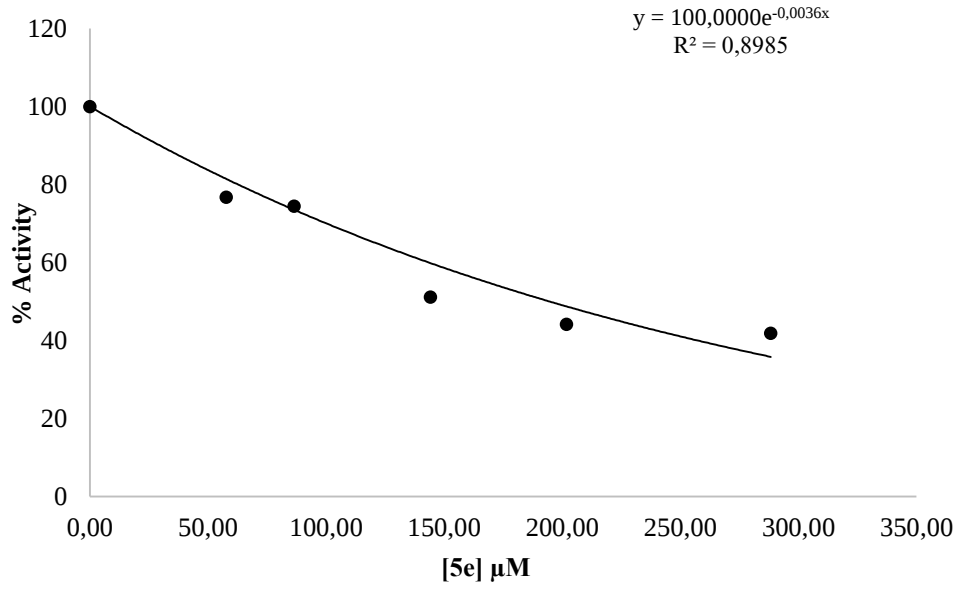
Şekil 4.8. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5c kodlu madde için aktivite (%) - [5c] grafiği.



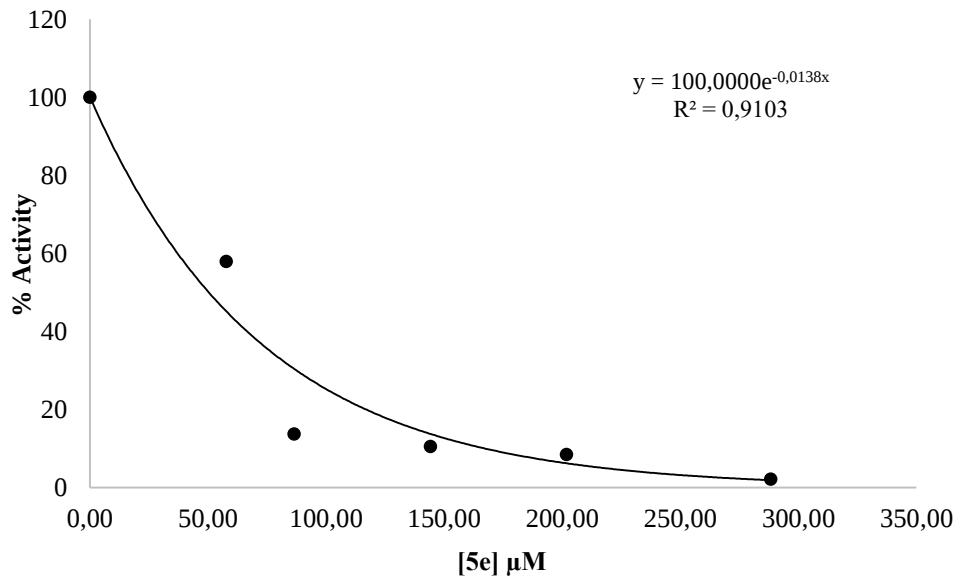
Şekil 4.9. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5d kodlu madde için aktivite (%) - [5d] grafiği.



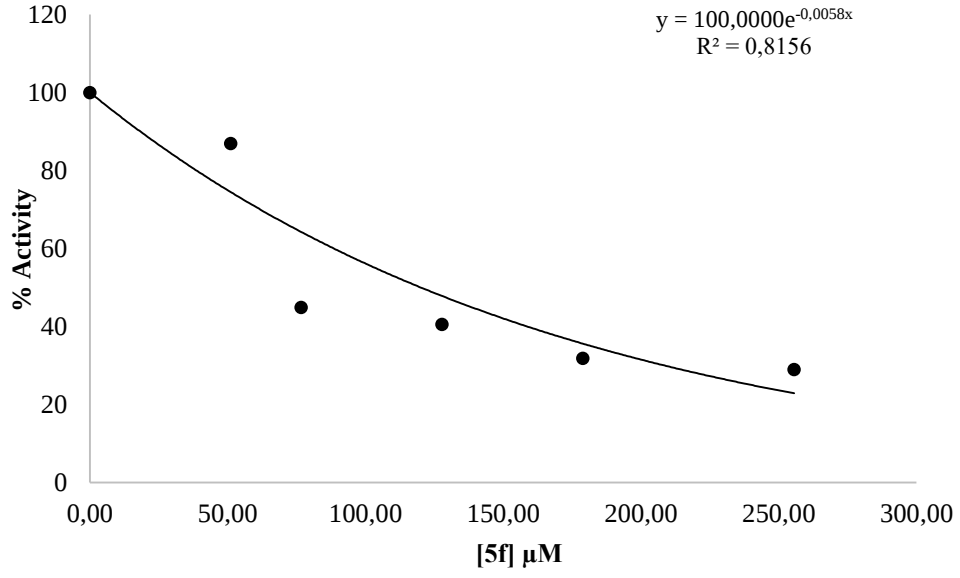
Şekil 4.10. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5d kodlu madde için aktivite (%) - [5d] grafiği.



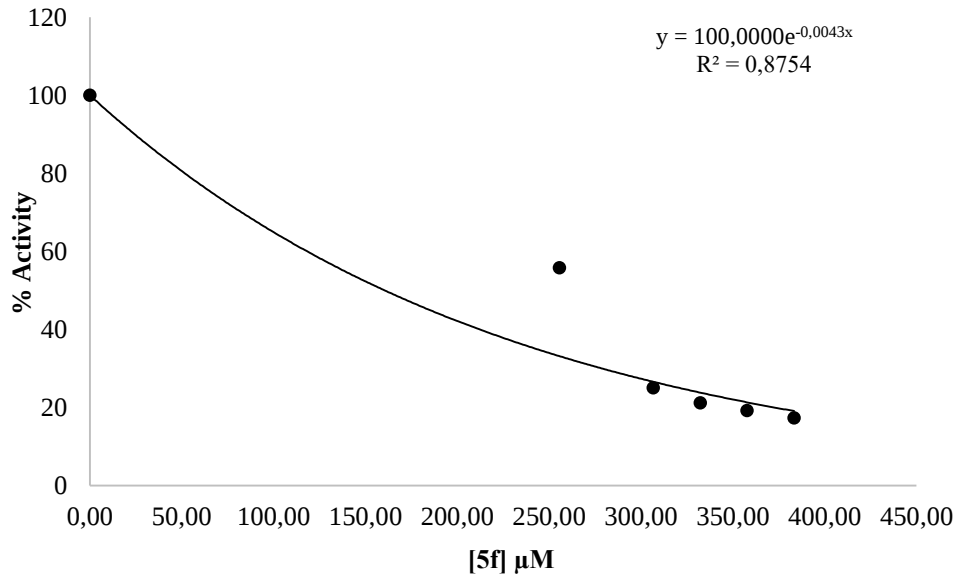
Şekil 4.11. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5e kodlu madde için aktivite (%) - [5e] grafiği.



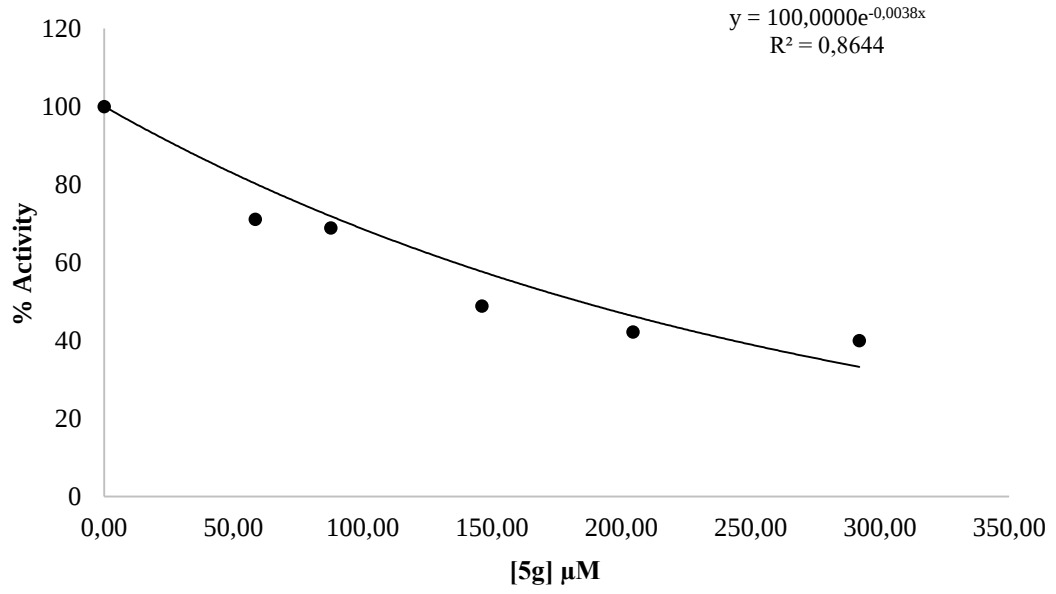
Şekil 4.12. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5e kodlu madde için aktivite (%) - [5e] grafiği.



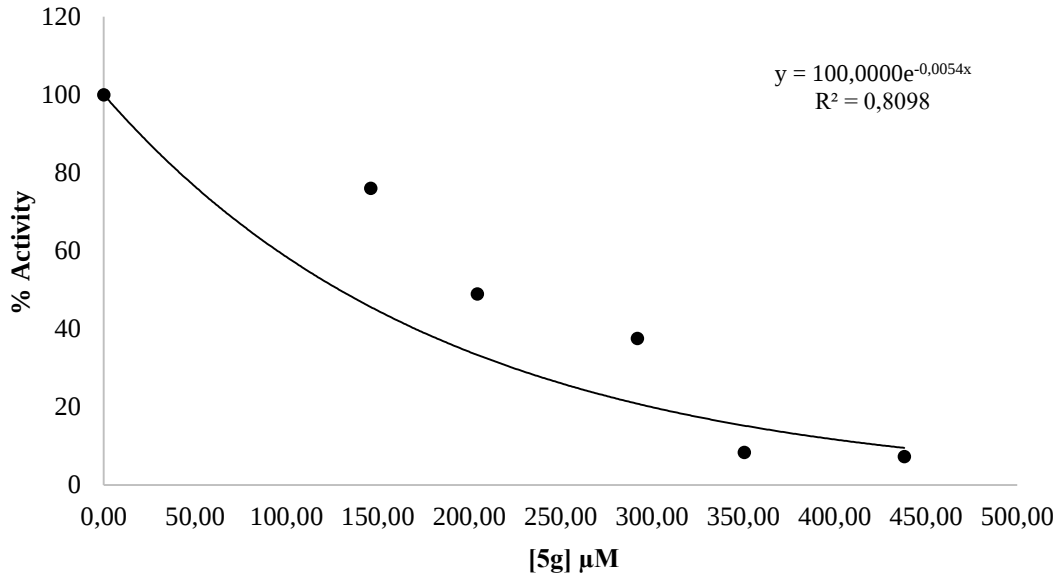
Şekil 4.13. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5f kodlu madde için aktivite (%) - [5f] grafiği.



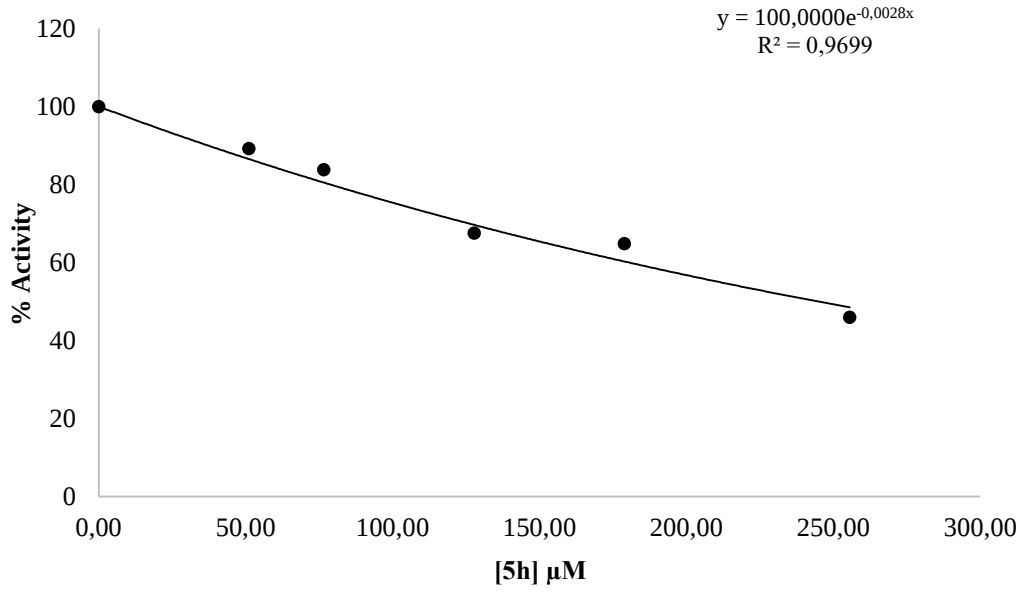
Şekil 4.14. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5f kodlu madde için aktivite (%) - [5f] grafiği.



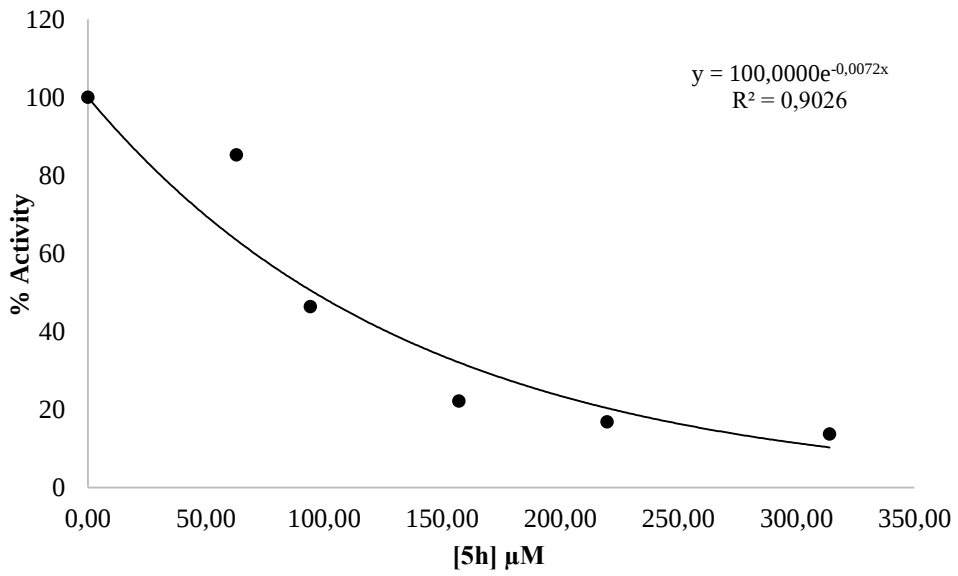
Şekil 4.15. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5g kodlu madde için aktivite (%) - [5g] grafiği.



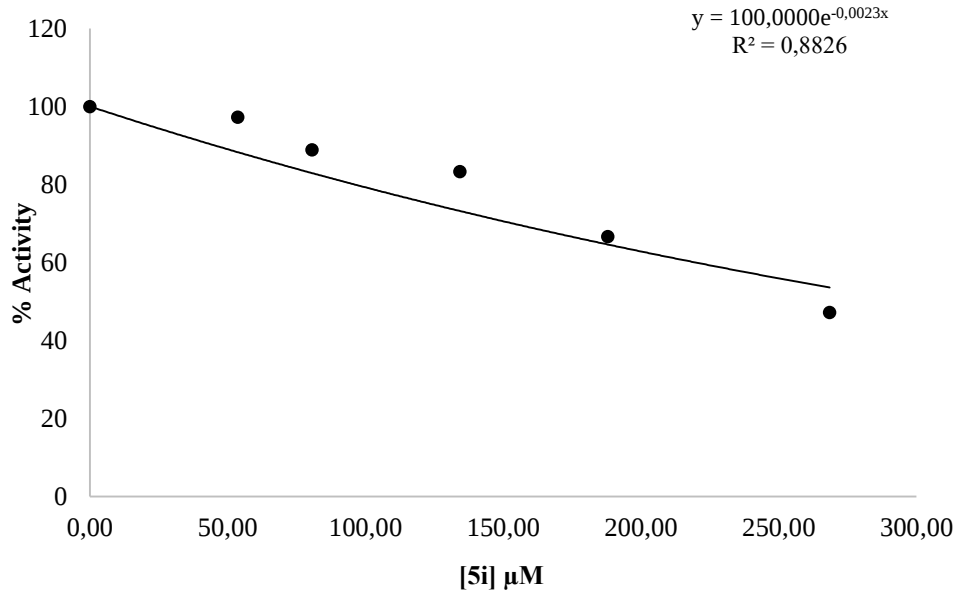
Şekil 4.16. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5g kodlu madde için aktivite (%) - [5g] grafiği.



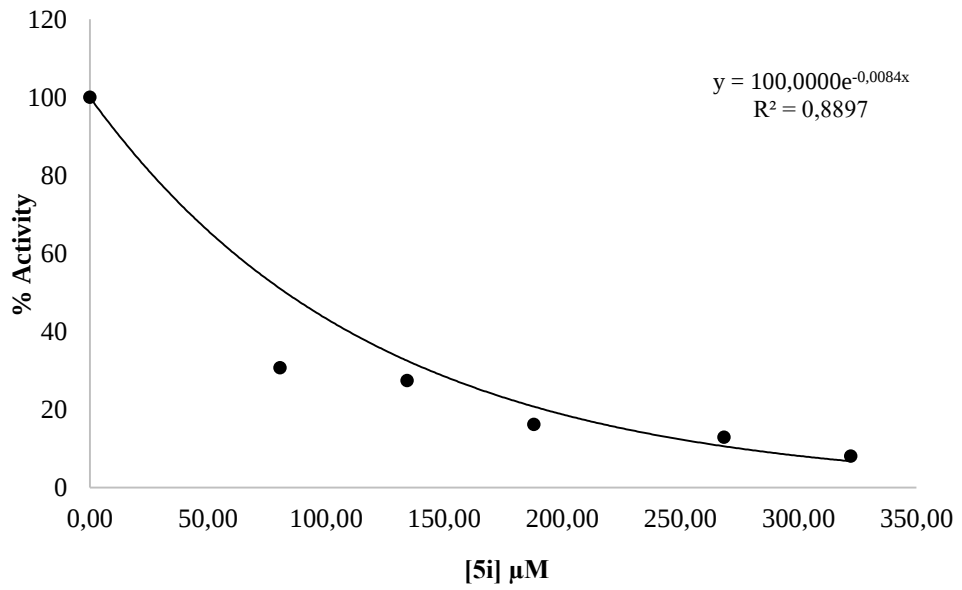
Şekil 4.17. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5h kodlu madde için aktivite (%) - [5h] grafiği.



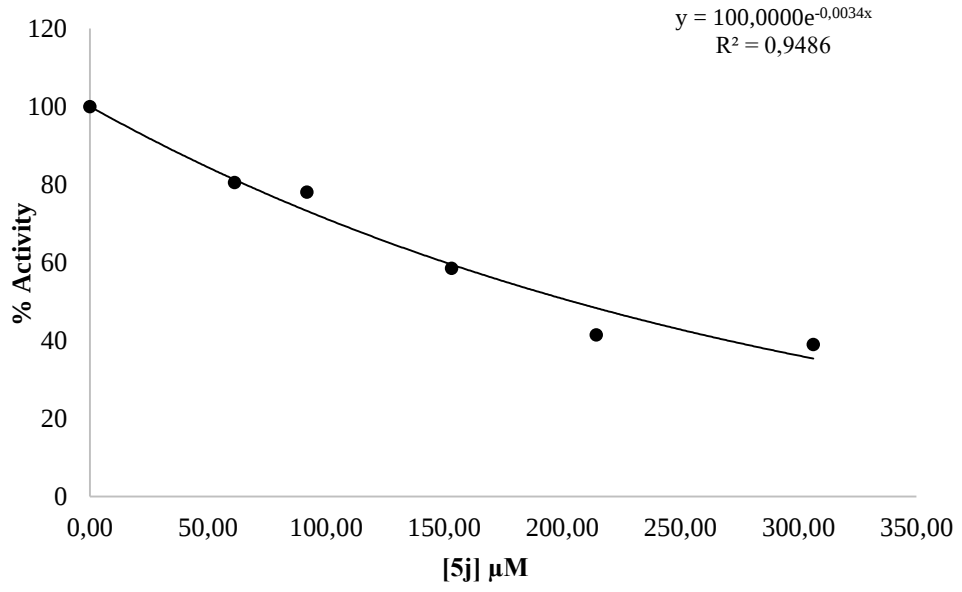
Şekil 4.18. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5h kodlu madde için aktivite (%) - [5h] grafiği.



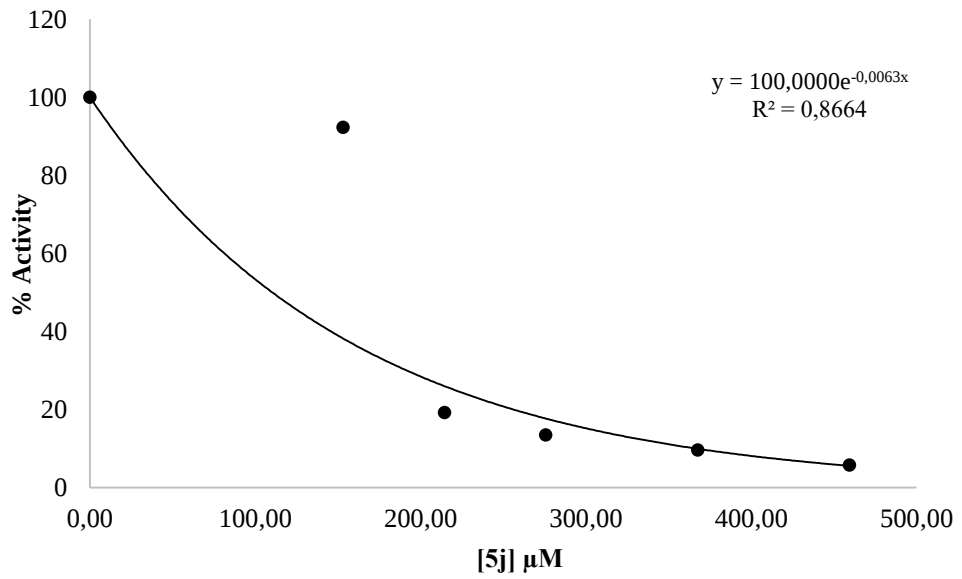
Şekil 4.19. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5i kodlu madde için aktivite (%) - [5i] grafiği.



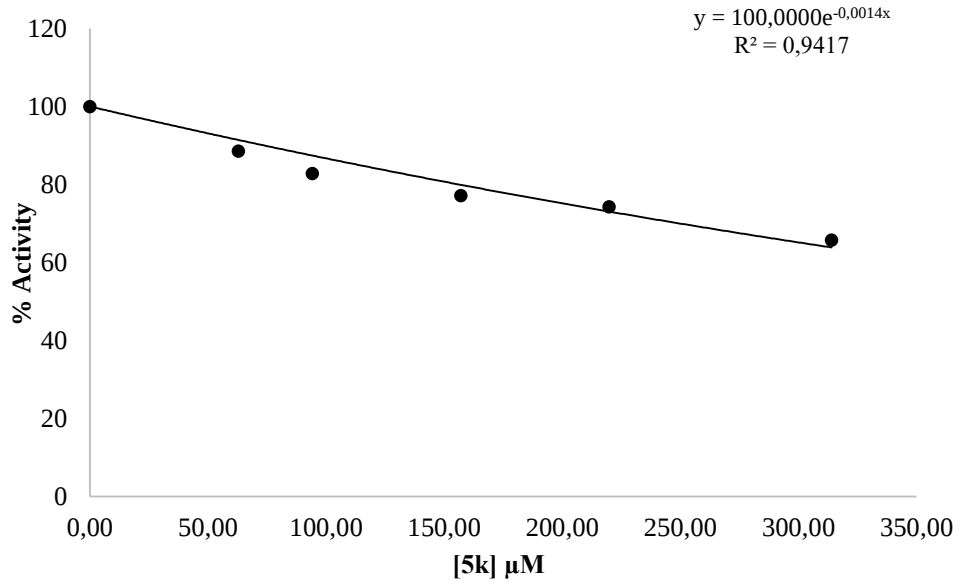
Şekil 4.20. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5i kodlu madde için aktivite (%) - [5i] grafiği.



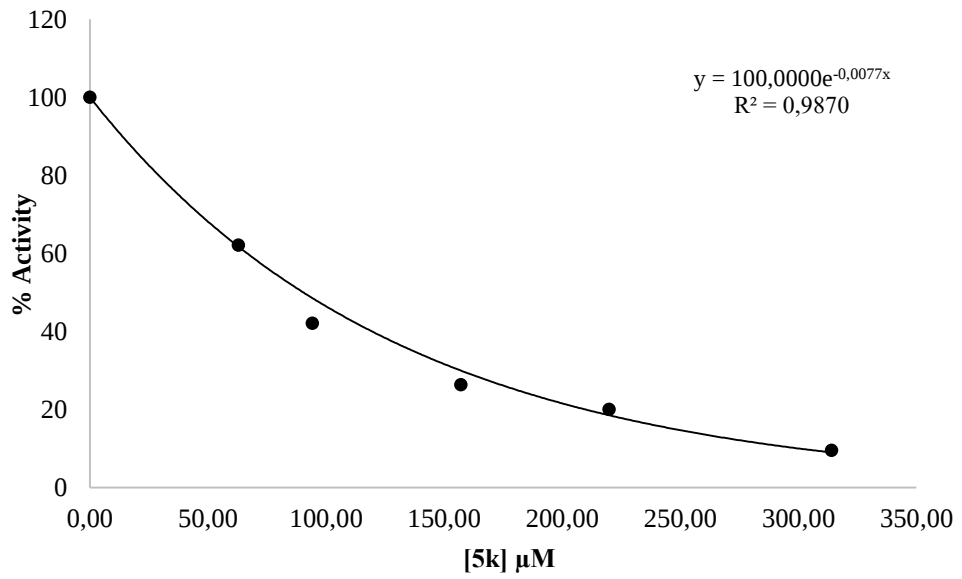
Şekil 4.21. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5j kodlu madde için aktivite (%) - [5j] grafiği.



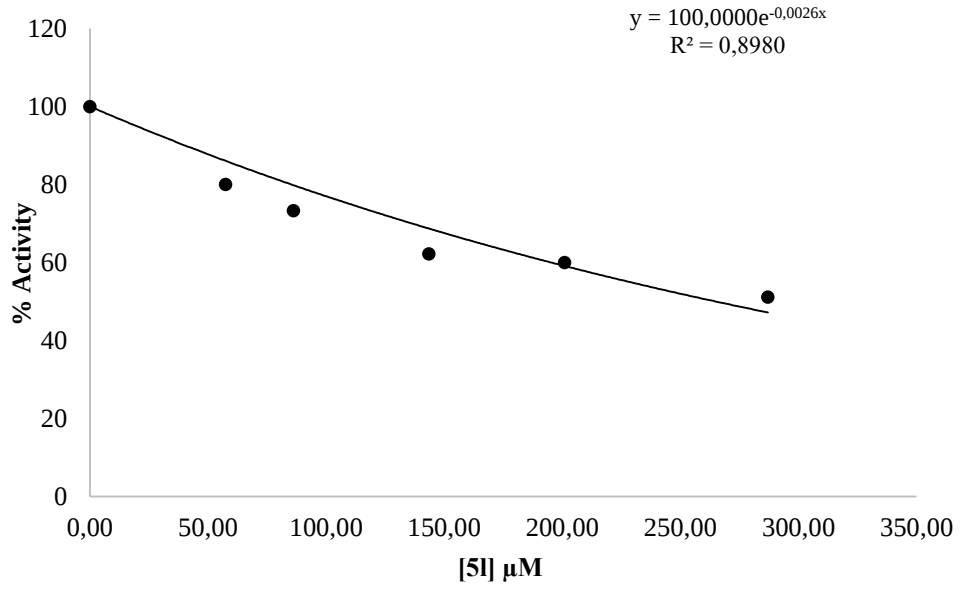
Şekil 4.22. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5j kodlu madde için aktivite (%) - [5j] grafiği.



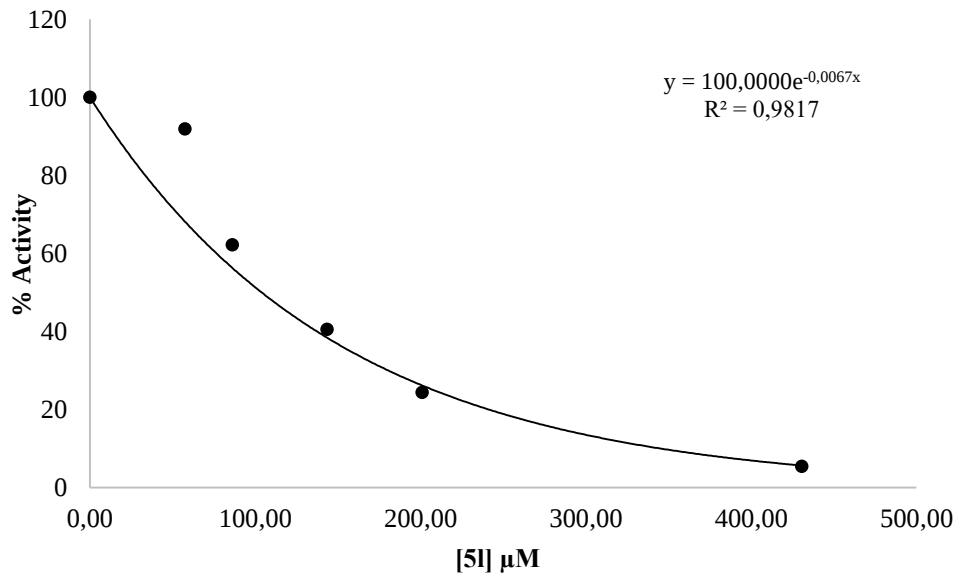
Şekil 4.23. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5k kodlu madde için aktivite (%) - [5k] grafiği.



Şekil 4.24. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5k kodlu madde için aktivite (%) - [5k] grafiği.



Şekil 4.25. hCA-I izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5l kodlu madde için aktivite (%) - [5l] grafiği.



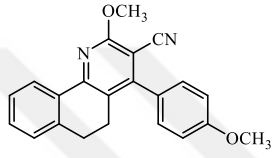
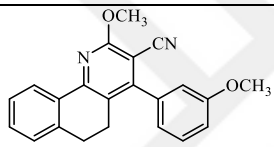
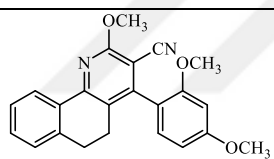
Şekil 4.26. hCA-II izoenzimi üzerine inhibisyon gösteren 5l kodlu madde için aktivite (%) - [5l] grafiği.

Tablo-3. hCA I ve II izoenzimlerini inhibe eden moleküllerin IC₅₀ değerleri.

Compounds	IC ₅₀ (μM)			
	hCA I	r ²	hCA II	r ²
5a	216.60	0.9660	70.01	0.9051
5b	203.86	0.9498	87.74	0.9084
5c	288.81	0.9615	35.00	0.8214
5d	198.04	0.9207	50.59	0.9569
5e	192.54	0.8985	50.22	0.9103
5f	119.50	0.8156	161.19	0.8754
5g	182.40	0.8644	128.36	0.8098
5h	247.55	0.9699	92.27	0.9026
5i	301.36	0.8826	82.51	88.97
5j	203.86	0.9486	110.02	0.8664
5k	495.10	0.9417	90.01	0.9870
5l	266.59	0.8980	103.45	0.9817
AZA	18.11	0.9387	20.65	0.9756

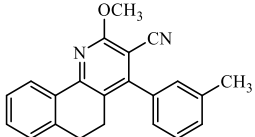
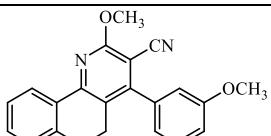
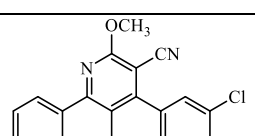
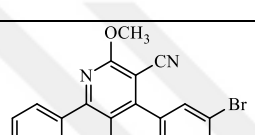
Fizyolojik açıdan önem taşıyan hCA I ve hCA II izoformu üzerindeki inhibasyon etkisi asetaolamid (AZA) kullanılarak incelenmiştir. Bileşiklerin hCA I ve II izoformlarına karşı inhibasyon verileri tablo 3'te verilmiştir (IC₅₀ değerleri mikromol (μM) olarak ifade edilmiştir). Tablo 3'e bakıldığında tüm bileşiklerin inhibitor özellik taşıdığı görülmektedir. Tetralon temelli yeni kinolin serisi (5a-l), hCA II'e karşı asetazolamide (AZA) göre daha yüksek mikromol aralıkta inhibasyon göstermiştir. 5k bileşiği hCA I'de en yüksek inhibasyonu 495.10 μM değeri göstermiştir. hCA II inhibasyonu hCA-I inhibasyonuna göre düşük değerler göstermiştir. 2,4-dimetoksili ve 4-metoksili sübstitüentlerine sahip 5i ve 5c bileşikleri, diğer bileşiklere göre hCA I'e karşı daha yüksek inhibitor etki göstermektedir.

Sentezlenen bileşikler (5a-l) hem sitozolik izoformlar olan hCA-I (IC_{50} , 495.10 ile 119.50 μM arasında değişmektedir) hem de hCA-II'yi (IC_{50} , 161.19 ile 35.00 μM arasında değişmektedir) önemli ölçüde inhibe etmiştir. 5c ve 5f sırasıyla 35.00 ve 119.50 μM IC_{50} değerleri ile bu izoformlar (hCA-I ve hCA-II) için en iyi inhibitörler olarak belirlenmiştir. 5i ve 5k moleküllerinin hCA-I, 5f ve 5j moleküllerinin de hCA-II için diğer moleküllere kıyasla daha yüksek IC_{50} değerlerine sahip olduğu bulunmuştur.

Molekül	hCA-I	hCA-II
	288.81	35.00
	198.04	50.59
	301.36	82.51

Tablo-4 Metoksi grubu içeren yapıların hCA-I ve hCA-II incelemesi

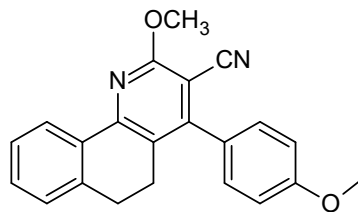
Enzim inhibasyonu metoksi grubunun bağlı olduğu bileşikleri incelediğimizde; 2-methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-5,6-dihydrobenzo[h]quinoline-3-carbonitrile (5c); 2-methoxy-4-(3-methoxyphenyl)-5,6-dihydrobenzo[h]quinoline-3-carbonitrile (5d); 4-(2,4-dimethoxyphenyl)-2-methoxy-5,6-dihydrobenzo[h]quinoline-3-carbonitrile (5i) bileşiklerine bakıldığında hCA-I enzimi için inhibasyon değerleri düşüktür. Sırasıyla IC_{50} değerleri 288.81, 198.04 ve 301.36. hCA-II enzimi için incelendiğinde p-metoksi (5c) inhibe özelliği yüksektir. IC_{50} değerinin düşük olması inhibasyon özelliğinin iyi olduğunu göstermektedir. Tablo-4’de görüldüğü üzere IC_{50} değerleri metoksi grubu içeren bileşikler için hCA-I enzimi için yüksek olmadığı görülmektedir.

Molekül	hCA-I	hCA-II
	203.86	87.74
	198.04	50.59
	119.50	161.19
	247.55	92.27

Tablo-5 Meta konumundaki bileşiklerin hCA-I ve hCA-II incelemesi

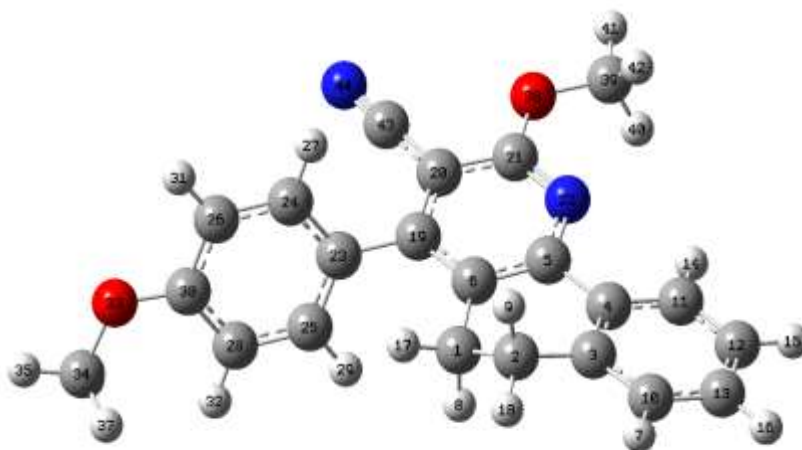
Meta konumunda hCA-I enziminin IC₅₀ değerleri arasında en iyi inhibasyon özelliği gösteren bileşik 4-(3-chlorophenyl)-2-methoxy-5,6-dihydrobenzo[h]quinoline-3-carbonitrile (5f) bileşiğidir. 5f kodlu bileşiğinin hCA-II enzime karşı inhibasyon değerine bakıldığında IC₅₀ değeri yüksek çıkmıştır. Bu da bu yapının hCA-I enzimin ekarşı inhibe özelliğinin iyi olup hCA-II enzimi için iyi olmadığını göstermektedir. IC₅₀ değeri düşük olan 2-methoxy-4-(3-methoxyphenyl)-5,6-dihydrobenzo[h]quinoline-3-carbonitrile (5d) bileşiğinin hCA-II inhibasyonu iyi iken aynı bileşiğin hCA-I enzimi için IC₅₀ değeri yüksektir.

4.3. 2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril bileşiği için hesaplamalı yöntemler



Teorik Çalışma

Moleküllerin en kararlı geometrilerinin kullanılması hesaplamalı yöntemlerin kullanılması açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle molekülün en kararlı geometrisini (atomların bağlanma şekilleri, bağ açıları, bağ uzunlukları vb.) belirlemek için 2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril bileşiğinin Gaussian 09w programı kullanılarak DFT hesaplamaları çerçevesinde B3LYP metodu 6-31+G(d,p) seti kullanılarak en uygun şekle sokma işlemi yaptık. Optimize ettiğimiz 2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril bileşiğinin enerjisi -1109.194 a.u. ve dipol momentı 5,6944 debye olarak hesapladık.

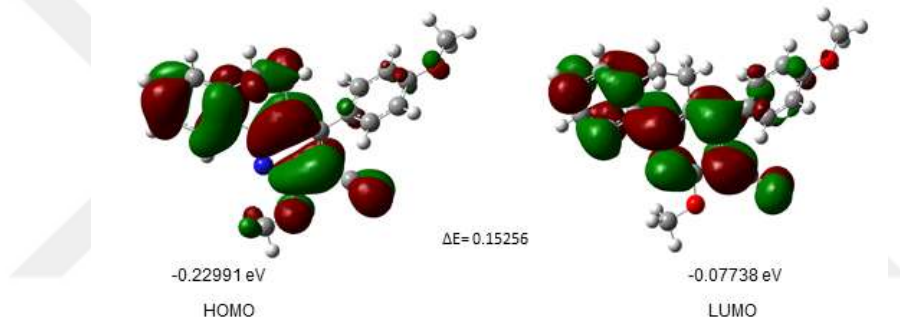


Şekil 4. 27. 2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril bileşiğinin B3LYP/ 6-31+G(d,p) optimize geometrisinin atom numaraları ile top-çubuk modeli

Molekül Orbital Özellikleri

Bileşiklerin kararlı konformerlerinin geometrik, elektronik ve absorpsiyon özellikleri arasındaki ilişkiyi kanıtlamak için yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) kullanılarak hesaplamalar yaptık. Teorik çalışmaların tamamı gaz fazında ve B3LYP/6-31G+(d,p) temel setindedir. HOMO-LUMO orbitalleri arasındaki enerji farkının büyüklüğü, molekülün stabilitesinin bir ölçüsü olarak kabul edilir.

Sertlik, moleküller arası yük transferini önlemek için bir önlem olarak kullanılır. Sertliği yüksek olan molekül daha az yük transferine sahiptir. Düşük kimyasal aktivite değeri ve yüksek kinetik stabilite, molekülün oldukça kararlı olduğunu gösterir. (Demircioğlu ve ark. 2019)



Şekil 4.28. 2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril bileşiğinin sınır moleküler orbitalleri (HOMO-LUMO) ve enerjileri

HOMO ve LUMO arasındaki enerji farkı (ΔE) molekülün kimyasal özellikleri hakkında fikir sunar (Kenichi Fukui 1982). ΔE 'nin büyük olması durumunda elektron dağılımında değişim azdır. ΔE 'nin küçük olması durumunda ise elektron dağılımı dış etkenlerle kolayca değiştirilebilir. Elektron dağılımında kutuplanma görülür (Ralph G Pearson 1986.) Etkileşen moleküler orbitallerin enerji seviyeleri ne kadar birbirine yakınsa yani ΔE enerji farkı ne kadar küçükse reaktantların etkileşimi ve reaksiyon o kadar kolay olacaktır. 2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril molekülü için ΔE değeri 0.15 eV'dur.

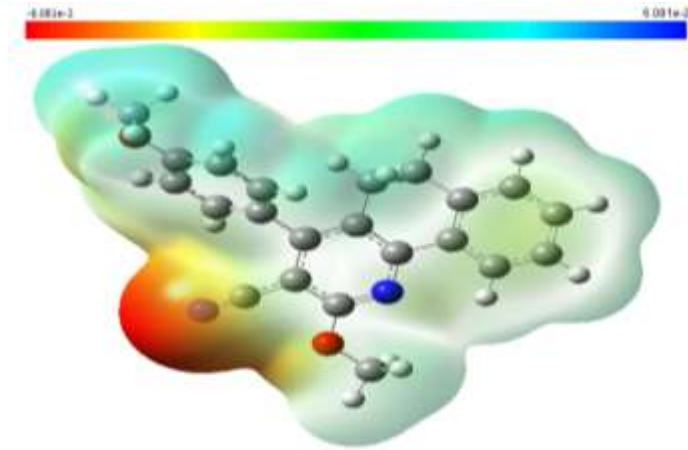
2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril molekülünün rahatlıkla reaksiyona girebileceğini gösterir. Elektrostatik potansiyel çizimine göre yeşil-kırmızı doğrultusunda elektron yoğunluğu artar. Yani, çizimlerde kırmızı ile gösterilen noktalar elektronca zengindir (Gümüş ve ark. 2017). DFT hesaplamaları ile elde edilen HOMO-LUMO orbitallerinin enerji farkları ile moleküllerin; Elektronegatiflik (χ), sertlik (η), elektrofiliklik indeksi (ω) ve kimyasal potansiyel (μ) gibi indeksler aşağıdaki formüllerle hesaplanabilir: (Hoque ve ark. 2018).

- Kimyasal potansiyel: $\mu = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) / 2$
- Kimyasal sertlik: $\eta = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}) / 2$
- Elektronegatiflik: $\chi = -(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) / 2$
- Elektrofiliklik indeksi: $\omega = \mu^2 / 2 \eta$.

Bileşik	μ	η	χ	ω
2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril	-0.1536	0.0763	0.1536	0.1547

Moleküler Elektrostatik Potansiyel Analizi

Molekülün moleküler elektrostatik potansiyeli (MEP), elektrostatik ve nükleofilik olarak aktif bölgelerinin belirlenmesi için DFT yöntemi kullanılarak B3LYP / 6-31G+(d, p) baz setinde gaz fazında hesaplamalar yapılmıştır (Politzer ve ark. 1991). Kırmızı renk yüksek elektron yoğunluğu ile elektrofilik saldırı için uygunken, mavi bölge düşük elektron yoğunluğu ile nükleofilik saldırı için uygundur. Yeşil alanlar nötr bölge olarak tanımlanır (Kawsar ve ark 2020). MEP, renk derecelendirmesi açısından moleküler boyut, şekil ve pozitif, negatif ve nötr elektrostatik potansiyel bölgelerini aynı anda gösterir. Biyolojik tanıma sürecini ve hidrojen bağı etkileşimini yorumlamaya yardımcı olur. Fizikokimyasal özelliklere sahip moleküler yapının incelenmesinde çok yararlıdır (Politzer ve ark. 2013).



Şekil 4.29. 2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril molekülünün MEP haritası

2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril bileşiğinin siyanür grubunun azot atomunda en yüksek elektron yoğunluğu olduğu MEP haritasında görülmektedir.

¹H-NMR Analizi

2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril bileşiğinin ¹H-NMR sonuçlarını; gaz fazında, IEFPCM modelinde DMSO varlığında DFT metodunda GIAO/B3LYP/6-31G+(d,p) setinde ve deneysel olarak elde ettik. Hesaplama ile elde ettiğimiz değerlerin birbirine yakın olduğu sapmanın %1 den az olduğunu gördük ve deneysel olarak elde edilen değerler için elde edilen hidrojenlere karşılık gelen numaralar yukarıdaki top çubuk modelinde verilmiştir.

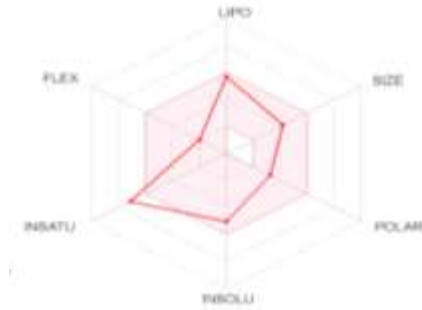
Tablo-6 2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril bileşiğinin ¹H-NMR kimyasal kayma (ppm) değerlerin karşılaştırması

Atom	$\delta_{(gaz)}$ Hesaplanan (ppm)	$\delta_{(DMSO)}$ Hesaplanan (ppm)	$\delta_{Deneysel}$ (ppm)
7-H	7.23	7.46	7.32
8-H	2.80	2.96	2.99
9-H	2.91	2.96	3.03
14-H	8.72	8.75	7.87
15-H	7.46	7.65	7.33
16-H	7.46	7.65	7.35
17-H	2.64	2.67	2.99
18-H	2.48	2.67	3.03
27-H	7.62	7.65	7.54
29-H	7.23	7.46	7.54
31-H	7.40	7.46	7.03
32-H	6.87	7.21	7.03
35-H	4.10	4.20	3.89
36-H	3.73	3.86	3.89
37-H	3.73	3.95	3.89
40-H	4.23	4.33	4.20
41-H	4.10	4.20	4.20
42-H	4.23	4.33	4.20

SwissADME ve ADMET ile İlaç Olabilirliği Hakkında Tahminler

Yeşil kimyanın önem kazandığı bu günlerde kimyasal madde kullanımını azaltmak ve bileşikler hakkında ön tahmin oluşturmak amacıyla hesaplamalı kimya çalışma alanı oluşmuştur. Böylece kimyasal madde kullanımı azaltılmış ve bileşiklerin gösterebileceği özellikler hakkında tahminlerde bulunmamız sağlanmıştır. İlaçlar üzerinde uzun yıllar yapılan çalışmalar sonucunda Lipinski kuralı, MDDR benzeri kural, Veber kuralı, Ghose filtresi, BBB kuralı, CMC-50 benzeri kural ve Quantification of Drug Benzerlik (QED) gibi çeşitli ilaç benzerlik kuralları oluşturulmuştur. Elde edilen. Maddeler bu benzerlik kurallarına uyuyorsa, ilaç olma olasılığı yüksek olarak kabul edilmiştir. Bu olasılıklardan yola çıkarak sentezlenen bileşiklerin ilaç etkinliğine sahip olduğu gözlemlenmiştir. SwissAdme programı ile yapılan hesaplamalar ile Lipinski, Ghose,

Veber, Egan, Muagge kurallarına 2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril bileşiğinin uygun olduğu, görülmüştür.



Şekil 4.30. 2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril bileşiğine ait Biyoaktivite radarı görüntüsü

2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril molekülü için biyoaktivite radarına bakıldığında radar alanı içinde kaldığı görülmektedir. Bu da ilaç özelliği gösterebileceğini tahmin etmemize neden olur. Lipofiliklik ve çözünürlük, ilacın vücut tarafından emilmesi için önemli parametrelerdir. Bu farmakokinetik parametreler, İlaç benzerlik hesaplamaları ile elde edilen değerlerde sentezlenen maddelerin Lipinski kuralına uygun olduğu görülmüştür. [Lipinski ve ark. 1997]. Bileşiklerin suda çözünürlüğü için AdmetSAR hesaplamasından elde edilen Log S (ESOL: Tahmini Sulu Çözünürlük) değerleri dikkate alındığında, yeni sentezlenen moleküller suda çözülür. Sentezlenen bileşiğin kan beyin bariyeri (BBB) kriterlerine olumlu yanıt verdiği ve BBB'den geçebileceği hesaplamalarla öngörülmüştür. Tüm ilaçlar III. Kategori akut oral toksisite gösterir, bu sonuç ilaç olarak kullanıldığında oral kullansım için uygunluğunu tahmin etmemize yardımcı olur. AdmetSAR hesaplaması, bileşiğin kanserojen olmadığını ve tropik kullanıma uygun olduğunu tahmin etmemize yardımcı olur. P-glikoprotein inhibitörü değildir. P-glikoprotein inhibisyonu, bileşiğin emilimini, geçirgenliğini ve tutulmasını bloke edebilir. Bununla birlikte, insan eter-a-go ile ilgili gen (hERG) için engelleyici olmayan özellik sergiler.

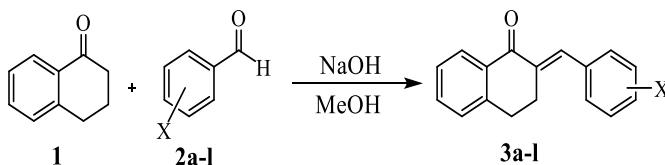
HERG inhibisyonu, uzun QT sendromuna yol açabilir, bu nedenle bu yönün daha fazla araştırılması gerekir. (Hoque ve ark. 2018).

Tablo-7 2-methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-5,6-dihydrobenzo[h]quinoline-3-carbonitrile bileşiği için ADMET ve SwissADME programlarından elde edilen veriler

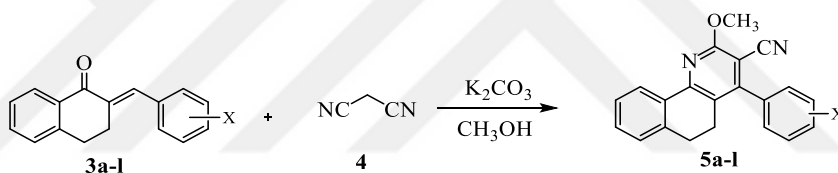
İlaç Benzerlik Özellikleri	2-methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-5,6-dihydrobenzo[h]quinoline-3-carbonitrile
Molekül Ağırlığı (g/mol)	342.40
Alogp	4.40
H-Bağ Alıcı	4
H- Bağ Verici	0
Kan Beyin Bariyeri	(+) 0.9805
İnsan Bağırsak Emilimi	(+) 0.9748
P-Glikoprotein İnhibitörü	(-) 0.8432
İnsan Eter-A-Go-Go İnhibasyonu	(+) 0.7877
Suda Çözünürlük (Logs)	-3.231
Plazma Protein Bağlanması (%100)	1.103
Akut Ağızdan Toksisite (kg/mol)	2.293
Akut Ağızdan Toksisite (C)	III-0.5077
Tpsa (Å ²)	55.14
Log Kp [Cm/S] (Cilt Geçirgenliği)	-5.24
Sentetik Erişilebilirlik	3.18

5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Bu çalışmada öncelikle, kalkon (3a-l) türevleri, ilgili aldehit (2a-l) türevleri ve 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalondan çıkılarak bazik ortamda yüksek verimli kalkon türevleri sentezlendi. Kalkon türevleri % 62-81 verimle sentezlendi.



İkinci aşamada sentezlenen kalkon (3a-l) türevlerine malanonitril (4) in katılma ve halkalaşma tepkimesi sonucu yüksek verimli benzo[h]kinolin (5a-l) türevleri sentezlendi. Benzo[h]kinolin türevleri % 70-95 verimle sentezlendi.



Sentezi gerçekleştirilen 5a-l katılma ürünlerinin yapıları spektroskopik analizler ve literatür bilgilerinden faydalanılarak aydınlatıldı.

Sonuç olarak bu çalışmada 12 adet kalkon türevine malanonitril'in katılma ve halkalaşma reaksiyon mekanizmaları verilmiştir.

Çalışmamızda elde edilen yeni sentez bileşiklerin (5a-l) hCA-I ve hCA-II izoenzimleri için olan inhibasyon sonuçları incelendiğinde hCA-I için en iyi inhibasyon 4-(3-chlorophenyl)-2-methoxy-5,6-dihydrobenzo[h]quinoline-3-carbonitrile (5f) (119.50 µM) bileşiğinde gözlemlenmiştir. hCA-II için ise en iyi inhibasyonu 2-methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-5,6-dihydrobenzo[h]quinoline-3-carbonitrile (5c) (35.00 µM) bileşiğinde gözlemlenmiştir.

Yapılan enzim aktivitesi çalışmasında hCA-I ve hCA-II enzimi üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Çalışılan maddelerin IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır. Sentezlediğimiz maddelerden kirliliği olan maddelerin enzim inhibasyon değerleri yüksek çıkmıştır. Temiz bileşiklerin ise IC₅₀ değerleri düşük çıkmıştır buda enzim inhibasyonunun yüksek olduğunu göstermektedir.

Bir yapının IC₅₀ değeri ne kadar düşükse enzim aktivitesi (hCA-I ve hCA-II) o kadar yüksektir.

Bu tez çalışmamızda sentezlediğimiz kinolin türevlerinin karakterizasyonu ve enzim aktivitesi çalışmalarına ait sonuçlar rapor edilmiştir. Karbonik anhidraz enziminin inhibe edici özelliklerine dayanarak geliştirdiğimiz bu bileşiklerin asetaolamid (AZA) sonuçlarına bakıldığında enzim inhibasyonunun yüksek olmadığı gözlemlenmiştir.

6.KAYNAKÇA

- Abdelhamid, A.A., Amer, A.A., 2017. Microwave-Assisted, One-Pot Multicomponent Synthesis of Some New Cyanopyridines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 54(6). 3126-3132.
- Abdel Motaal, E. A., El-Gaby, M. S. A., Salem, M. A., 2015. Design, synthesis and anticancer activity of new 3-cyano-2 (1H) -pyridone and 3-cyanopyridine-2-(1H)-thione Derivatives. *Oriental Journal Of Chemistry*, 31 (2), 875-884.
- Abuhashem, A., El-Gazzar, A.B.A., Abdelgawad, A., Gouda, M.A., (2021). Synthesis and chemical reactions of thieno[3,2-c]quinolines from arylamine derivatives, part (V): a review” *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 197-7, 665-688.
- Afzal, O., Kumar, S., Haider, M. R., Ali, M. R., Kumar, R., Jaggi, M., & Bawa, S. (2015). A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. *European journal of medicinal chemistry*, 97, 871-910.
- Afzal, S.M., Asiri, A.M., Razvi, M.A.N., Bakry, A.H., Khan, S.A., Zayed, M.E.M., 2016. Synthesis, Spectrofluorometric Studies, Micellization and non Linear Optical Properties of Blue Emitting Quinoline (AMQC) Dye. *Journal of Fluorescence*. 26(2). 559-566.
- Ahipa, T.N., Kamath, P.R., Kumar, V., Adhikari, A.V., 2014. New luminescent 2-methoxy-6-(4-methoxy-phenyl)-4-p-tolyl-nicotinonitrile: Synthesis, crystal structure, DFT and photophysical studies. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 124. 230-236.
- Ankur Çuhadar. Pharmaguideline. “ Synthesis, Reactions and Medicinal Uses of Quinoline ” (17.04.2024). Erişim Tarihi: 06.02.2025 <https://www.pharmaguideline.com/2022/02/synthesis-reactions-and-medicinal-uses-of-.html>.
- Albert, N., D. Ben Yaakov, Y. Shadkchan, D. P. Kontoyiannis, N. Osherov, J Antimicrob Chemother 2017, 72, 2263. [https:// doi.org/10.1093/jac/dkx117](https://doi.org/10.1093/jac/dkx117)
- Ayşegül Dinçer, Fenilüre içeren siyanopiridin türevlerinin sentezi (Tokat: Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2018),3.

- Baltacı, A. (2021). Bazı pestisitlerin karbonik anhidraz izoenzimleri üzerine etkilerinin araştırılması (Yüksek Lisans tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü).
- Cherian, M. A., & Ma, C. X. (2017). The role of neratinib in HER2-driven breast cancer. *Future Oncology*, 13(22), 1931-1943. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0186>
- Demircioğlu, Z., Ersanlı, C. C., & Alpaslan, G. (2019). (Z)-Etil 4-kloro-2-[2-(2-metiloksifenil) hidrazon]-3-okso-butanoat Kristalinin Hesaplamalı Kimya Yöntemiyle Lokal ve Global Kimyasal Aktivite Hesaplamaları ve DNA Bazları ile Yük Transferinin Tayini. *Sinop Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 4(2), 93-108.
- Erşatır, M., Yıldırım, M., 2021. Green synthesis of 2-amino-3-cyanopyridines via a cooperative vinylogous anomeric-based oxidation and their antiproliferative effects on liver, breast, and prostate cancer studies. *Synthetic Communications*. 51(8), 1252-1265.
- Faidallah, H. M., Al-Shaikh, K. M. A., Sobahi, T. R., Khan, K. A., Asiri, A. M., 2013. An Efficient Approach to the Synthesis of Highly Congested 9,10-Dihydrophenanthrene-2,4-dicarbonitriles and Their Biological Evaluation as Antimicrobial Agents. *Molecules*. 18(12). 15704-15016.
- Fouda, A.M., *Med Chem Res* 2017, 26, 302. <https://doi.org/10.1007/s00044-016-1747-z>.
- Fukui, K. 1982. Role of frontier orbitals in chemical reactions. *Science*, 218(4574), 747-754.
- García, E., J. C. Coa, E. Otero, M. Carda, I. D. Vélez, S. M. Robledo, W. I. Cardona, *Med Chem Res* 2018, 27, 497. <https://doi.org/10.1007/s00044-017-2076-6>.
- Gezegen, H., Gürdere, M. B., Dinçer, A., Özbek, O., Koçyiğit, Ü. M., Taslimi, P., Tüzün, B., Budak, Y., Ceylan, M., 2021. Synthesis, molecular docking, and biological activities of new cyanopyridine derivatives containing phenylurea. *Archiv Der Pharmazie*. 354(4). 2000334.

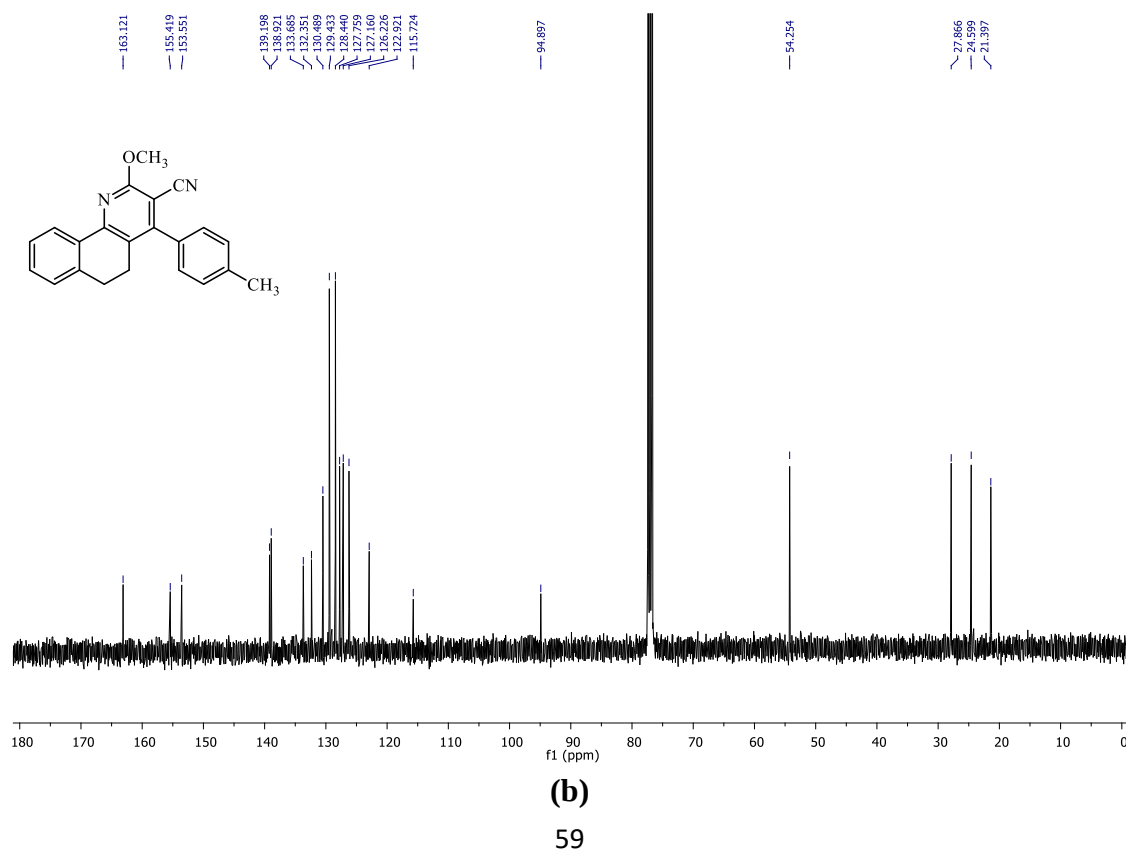
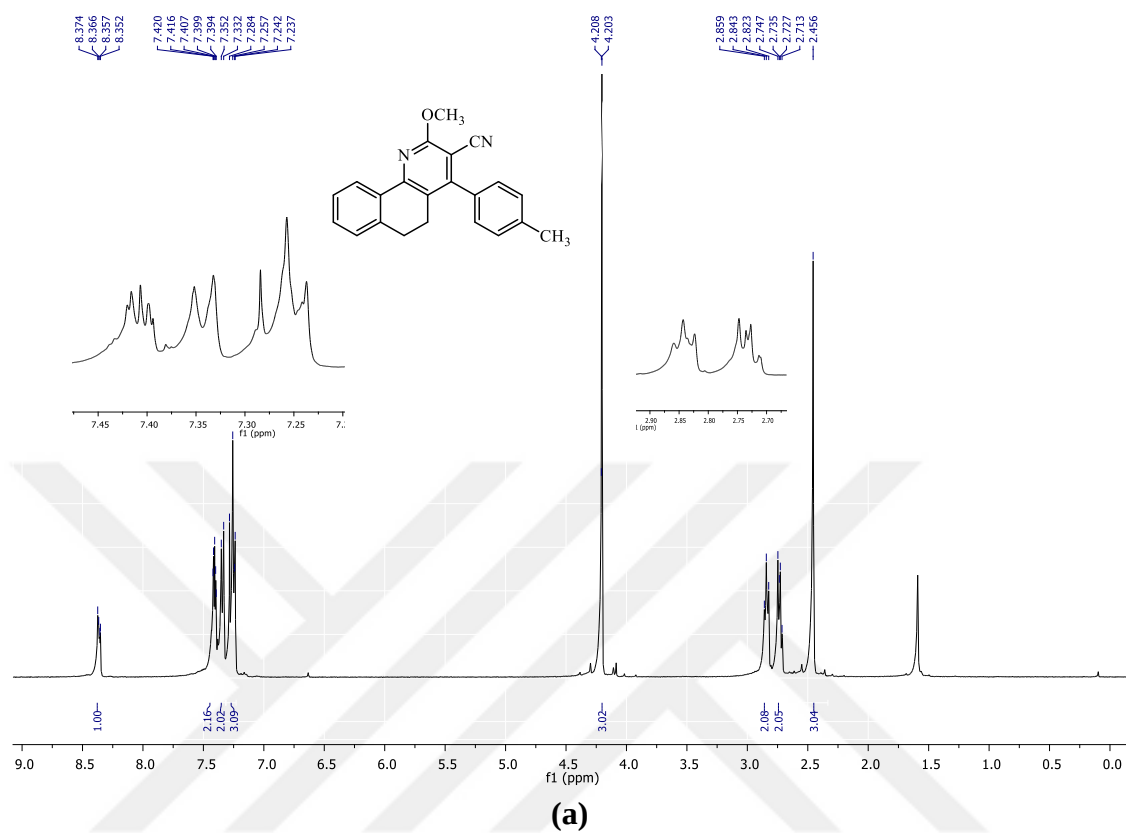
- Gümüş, H. P., & Atalay, Y. (2017). Molecular structure investigation of 3-hydroxy-4-hydroxyiminomethyl-5-hydroxymethyl-1, 2-dimethylpyridinium iodide molecule. *Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 21(3), 564-571.
- Gürbüzlü, B.(2014).Yeni7-aril-5,6,6a,7-tetrahidrobenzo[*b*]nafto[1,2e][1,4]tiyazepinlerin sentezi ve karakterizasyonu biyolojik aktivitelerinin incelenmesi (Yüksek Lisans Tezi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü).
- Hamissa, M. F. A. (2015). Design, Synthesis and Biological Evaluation of Certain 4-(Piperazin-1-yl) quinolineDerivatives (Doctoral dissertation, Cairo University).
- Hoşgör, Y., Tunca, E., & Bülbül, M. (2021). C Vitamininin Karbonik Anhidraz İzoenzimleri (hCA I Ve II) Üzerine Etkisi. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 21(5), 1038-1045.
- Hoque, M. J., Ahsan, A., & Hossain, M. B. (2018). Molecular Docking, Pharmacokinetic, and DFT Calculation of Naproxen and its Degradants. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 9(5), 7360-7365.
- İmdat, G. (2019). Aminopiridin türevlerinin ve metal komplekslerinin insan karbonik anhidraz enzimi üzerine etkisinin incelenmesi (Yüksek Lisans Tezi, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü).
- Kaya, S., Lgaz,h., Aldalbahi, A., Lee, H.S. 2024. Exploring the adsorption characteristics of quinoline derivatives on iron via ab initio DFT simulations and COSMO-RS profiles. *Journal of Molecular Liquids*.415(1), 126326.
- Kawsar, S. M., & Hossain, M. A. An Optimization and Pharmacokinetic Studies of some Thymidine derivatives. *Turkish Computational and Theoretical Chemistry*, 4(2), 59-66.
- Keri, R. S., Budagumpi, S., Adimule, V., 2025. Quinoline Synthesis: Nanocatalyzed Green Protocols-An Overview. *ACS Omega*. 9, 42630-42667.
- Kefayati, H., Karkhah, M. K., Shariati, S., 2020. Synthesis of benzo[h]quinolone and benzo[c]acridinone derivatives by Fe₃O₄@PS-Arginine[HSO₄] as an efficient magnetic nanocatalyst. *Journal Of Heterocyclic Chemistry*. 57(12). 4181-4191.
- Koltai T., Reshkin S.J., Harguindey S., 2020. Chapter 7 - Carbonic anhydrases. *An Innovative Approach to Understanding and Treating Cancer: Targeting pH*. p.157-176.

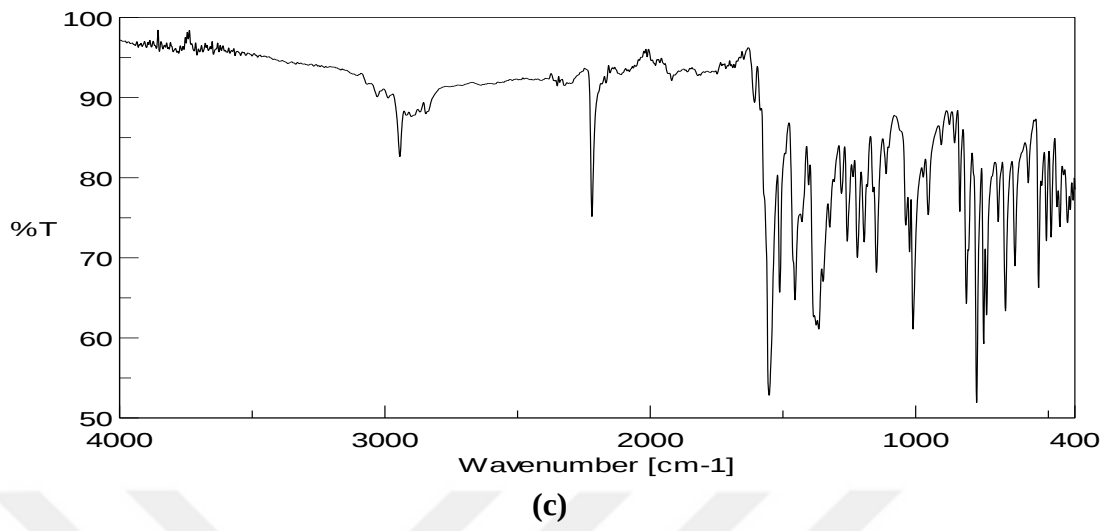
- Ling, Y., Hao, Z.Y., Liang, D., Zhang, C. L., Liu, Y. F., Wang, Y. 2021. The Expanding Role of Pyridine and Dihydropyridine Scaffolds in Drug Design. *Drug Design, Development and Therapy*. 13(15). 4289-4338.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 23(1-3), 3-25.
- Murugavel, S., C. S. Jacob Prasanna Stephen, R. N. Subashini, D. N. AnanthaKrishnan, J Photochem Photobiol B Biol 2017, 173, 216. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.05.043>.
- Nathubhai, A., T. Haikarainen, J. Koivunen, S. Murthy, F. Koumanov, M. D. Lloyd, G. D. Holman, T. Pihlajaniemi, D. Tosh, L. Lehtiö, M. D. Threadgill, J Med Chem. 2017, 60, 814. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01574>
- Öztürk, Ş., Gürdere, M. B., Gezezen, H., Ceylan, M., Budak, Y., 2016. Potassium carbonate mediated one-pot synthesis and antimicrobial activities of 2-alkoxy-4-(aryl)-5H-indeno[1,2- b]pyridine-3-carbonitriles. *Organic Communications*. 9(4). 125-132.
- Pinz, M. P., A. S. Reis, R. L. de Oliveira, G. T. Voss, A. G. Vogt, M. D. Sacramento, J. A. Roehrs, D. Alves, C. Luchese, E. A. Wilhelm, Regul Toxicol Pharmacol 2017, 90, 72. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.08.014>.
- Pearson, R. G. 1986. Absolute electronegativity and hardness correlated with molecular orbital theory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(22), 8440-8441
- Politzer P, Murray JS (1991) Molecular electrostatic potentials and chemical reactivity. *Reviews in computational chemistry* 2: 273-312.
- Politzer, P., & Truhlar, D. G. (Eds.). (2013). *Chemical applications of atomic and molecular electrostatic potentials: reactivity, structure, scattering, and energetics of organic, inorganic, and biological systems*. Springer Science & Business Media.

- Ramírez, H., Charris, K., Fernandez-Moreira, E., Noguera-Torres, B., Capparelli, M. V., Ángel, J., Charris, J., 2021. One-Pot Multicomponent Synthesis of Methoxybenzo[h]quinoline-3-carbonitrile Derivatives; Anti-Chagas, X-ray, and In Silico ADME/Tox Profiling Studies. *Molecules*. 26(22). 6977.
- Rammohan A., Bhaskar B.V., Venkateswarlu N., Gu W., Zyryanov G.V., 2020. Design, synthesis, docking and biological evaluation of chalcones as promising antidiabetic agents. *Bioorg Chem*. 95, 103527.
- Rammohan A., Reddy J.S., Sravya G., Rao C.N., Zyryanov G.V., 2020. Chalcone synthesis, properties and medicinal applications: a review. *Environmental Chemistry Letters*. 18:433–458.
- Reda Mohammed Keshk. 2020. Design and synthesis of new series of 3-cyanopyridine and pyrazolopyridine derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 57(9). 3384-3393.
- Ruijter, E., Scheffelaar, R., Orru, R. V. A., 2011. Multicomponent Reaction Design in the Quest for Molecular Complexity and Diversity. *Angewandte Chemie International Edition*. 50(28). 6234-6246.
- Sahu, D., Sreekanth, P.S.R., Behera, R. K., Pradhan, M. K., Patnaik, A., Salunkhe, S., Cep, R. 2024. Advances in synthesis, medicinal properties and biomedical applications of pyridine derivatives: A comprehensive review. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*. 12. 100210.
- Said MF, George RF, Petreni A, Supuran CT, Mohamed NM. (2022). Synthesis, molecular modelling and QSAR study of new N- phenylacetamide-2-oxoindole benzenesulfonamide conjugates as carbonic anhydrase inhibitors with antiproliferative activity. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2022 Dec;37(1):701-717.
- Sun, N., R. -L. Du, Y. -Y. Zheng, B. -H. Huang, Q. Guo, R. -F. Zhang, K. -Y. Wong, Y. -J. Lu, *Eur J Med Chem* 2017, 135(1), 1. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.04.018>
- Viola, D., Cappagli, V., & Elisei, R. (2013). Cabozantinib (XL184) for the treatment of locally advanced or metastatic progressive medullary thyroid cancer. *Future oncology*, 9(8), 1083-1092. <https://doi.org/10.2217/fon.13.128>

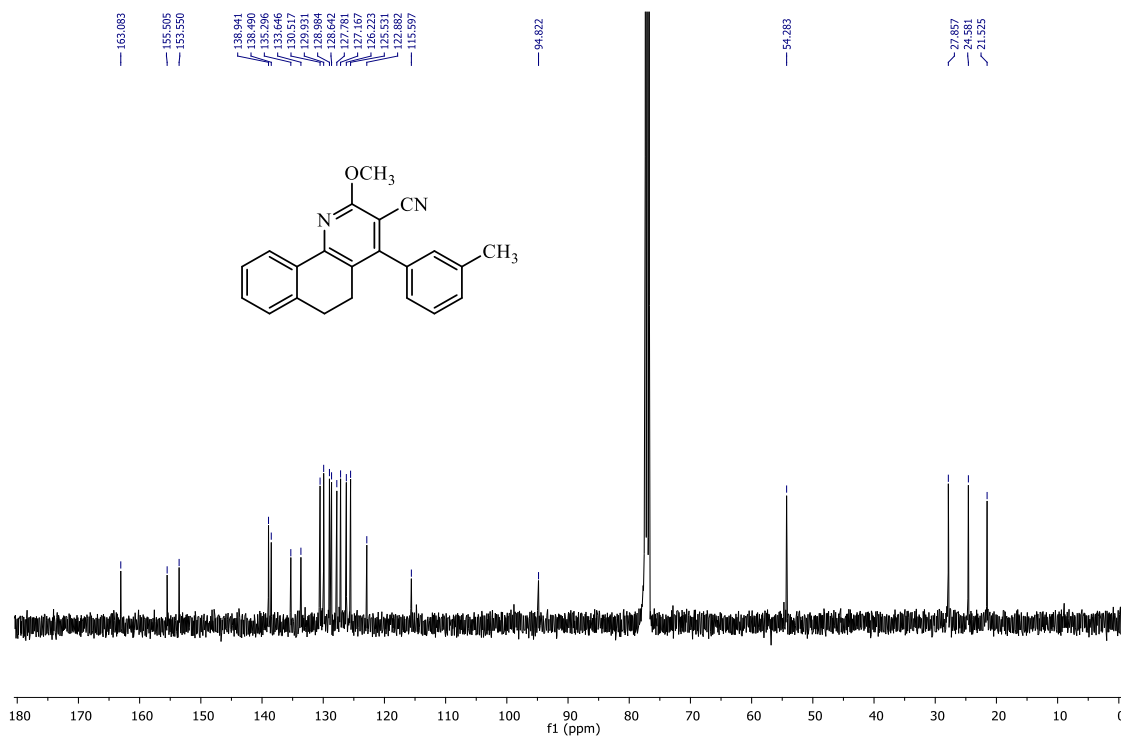
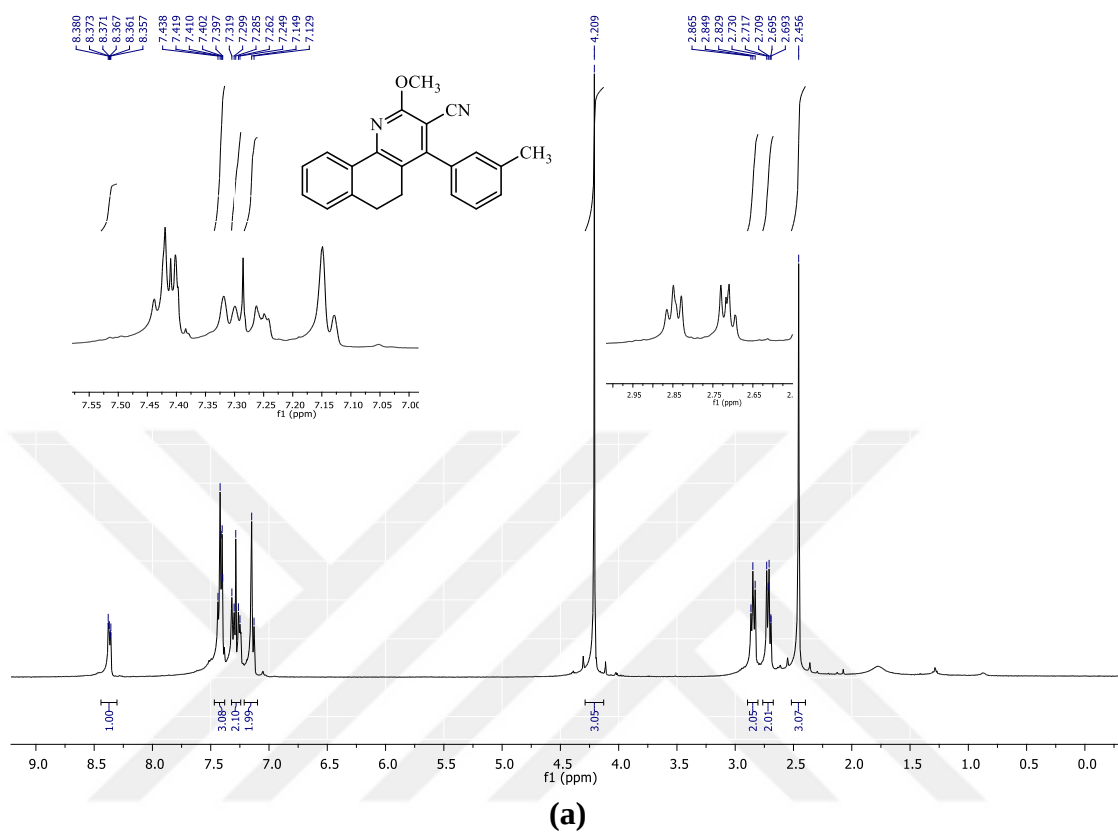
- Vultur, A., Buettner, R., Kowolik, C., Liang, W., Smith, D., Boschelli, F., & Jove, R. (2008). SKI-606 (bosutinib), a novel Src kinase inhibitor, suppresses migration and invasion of human breast cancer cells. *Molecular cancer therapeutics*, 7(5), 1185-1194. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-08-0126>
- Zablotskaya, A., Segal, I., A. Geronikaki, I. Shestakova, V. Nikolajeva, G. Makarenkova, *Pharmacol Rep* 2017, 69, 575. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.01.028>
- Zhong, F., G. Geng, B. Chen, T. Pan, Q. Li, H. Zhang, C. Bai, *Org Biomol Chem* 2015, 13, 1792. <https://doi.org/10.1039/c4ob02247e>
- Zhou, W. J., Ji, X. J., Shen, Z. L., 2006. An efficient synthesis of ferrocenyl substituted 3-cyanopyridine derivatives under ultrasound irradiation. *Journal of Organometallic Chemistry*. 691. 1356-1360.
- Wu, Y., Wu, T., Huang, Y., 2023. A review: Biological activities of novel cyanopyridine derivatives. *Archiv der Pharmazie*. 356(7). 2300067.

7.EKLER

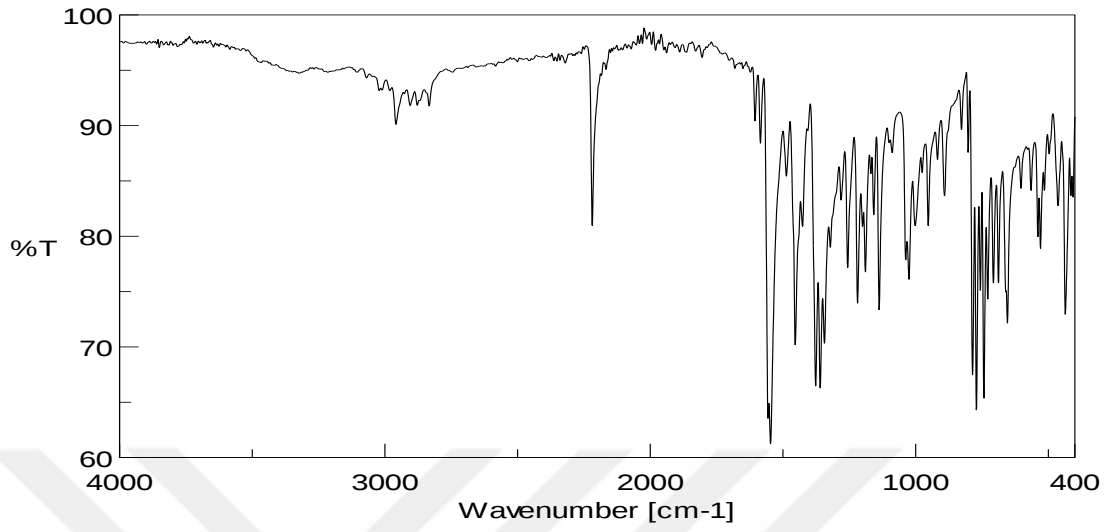




Şekil 7.1 2-metoksi-4-(p-tolil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (**5a**) **a)** ^1H NMR Spektrumu **b)** ^{13}C NMR Spektrumu **c)** IR Spektrumu

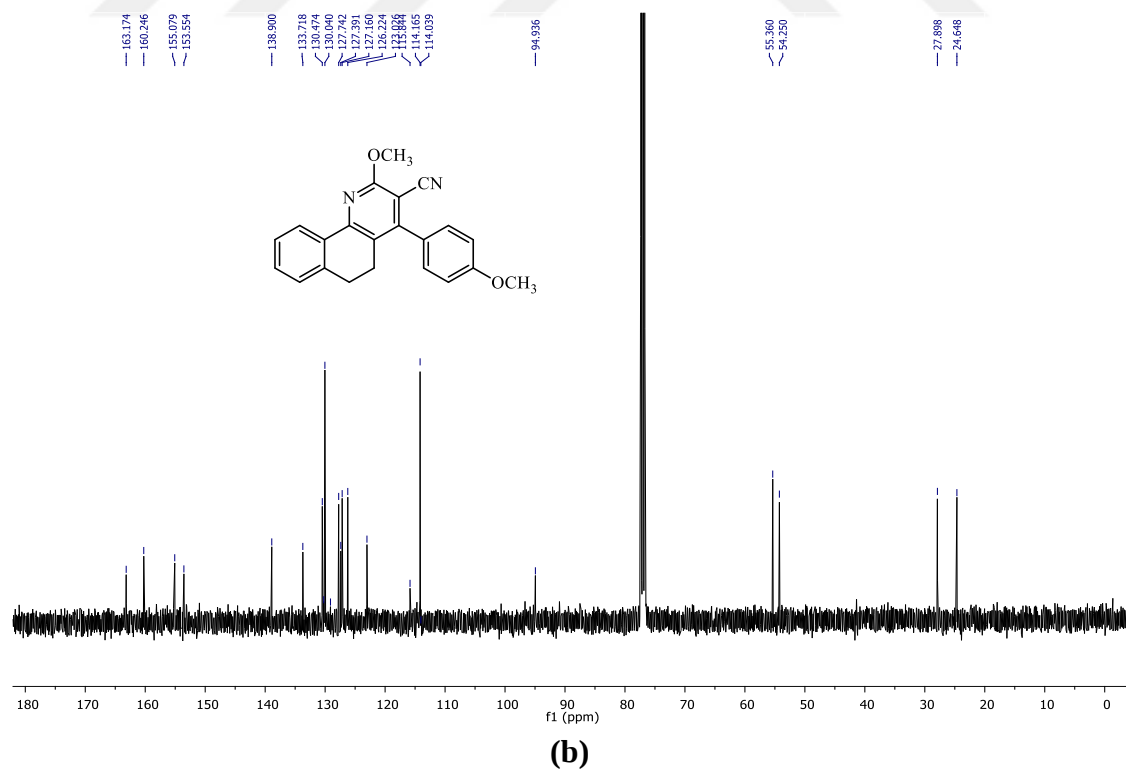
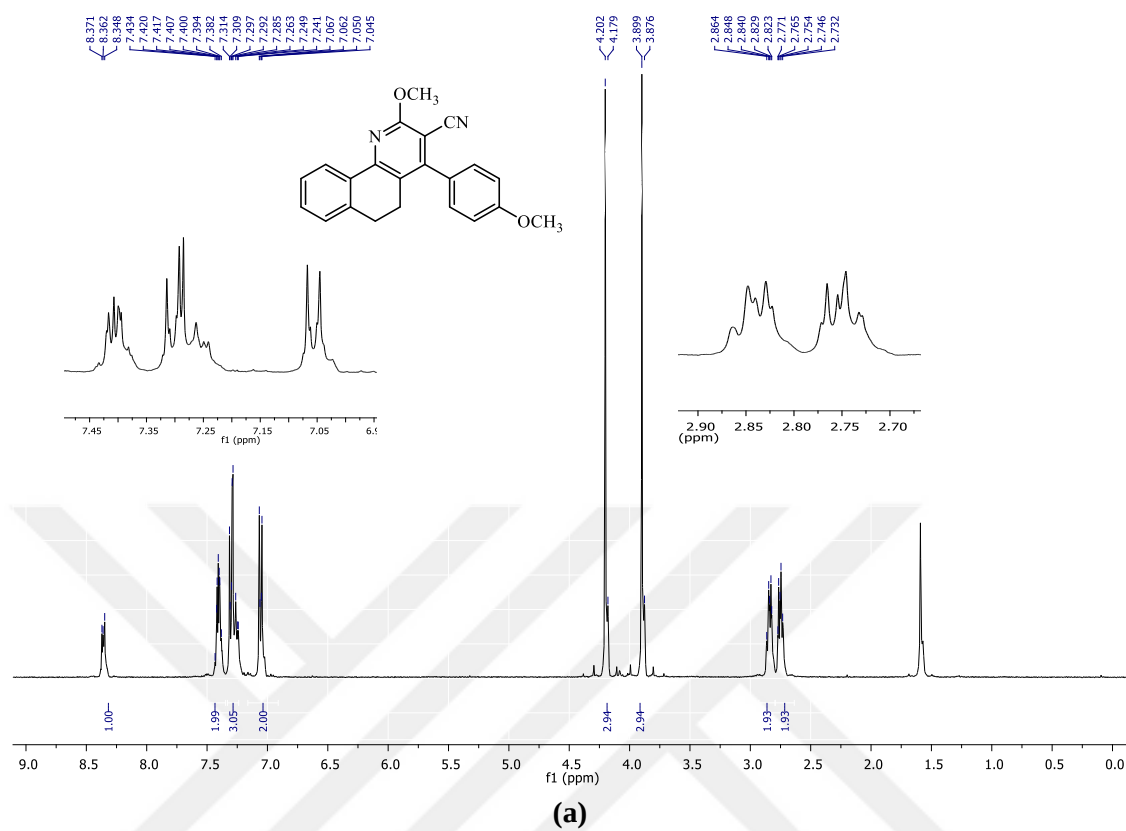


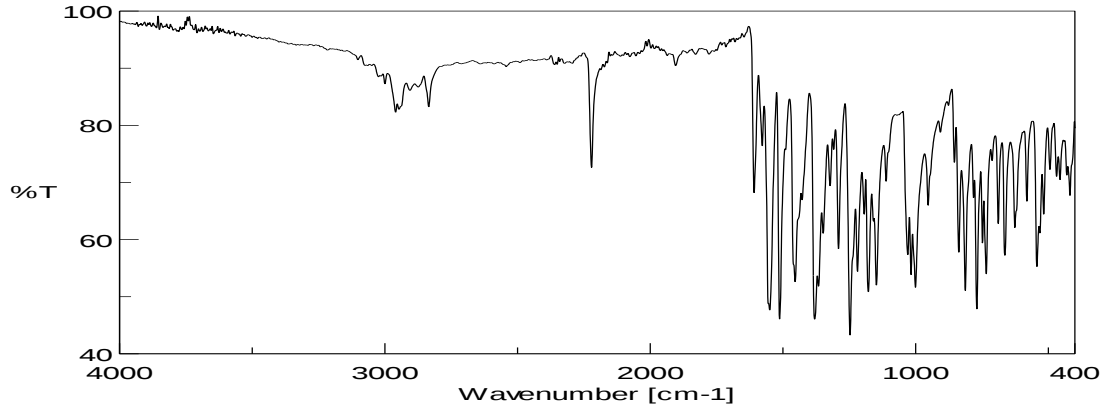
(b)



(c)

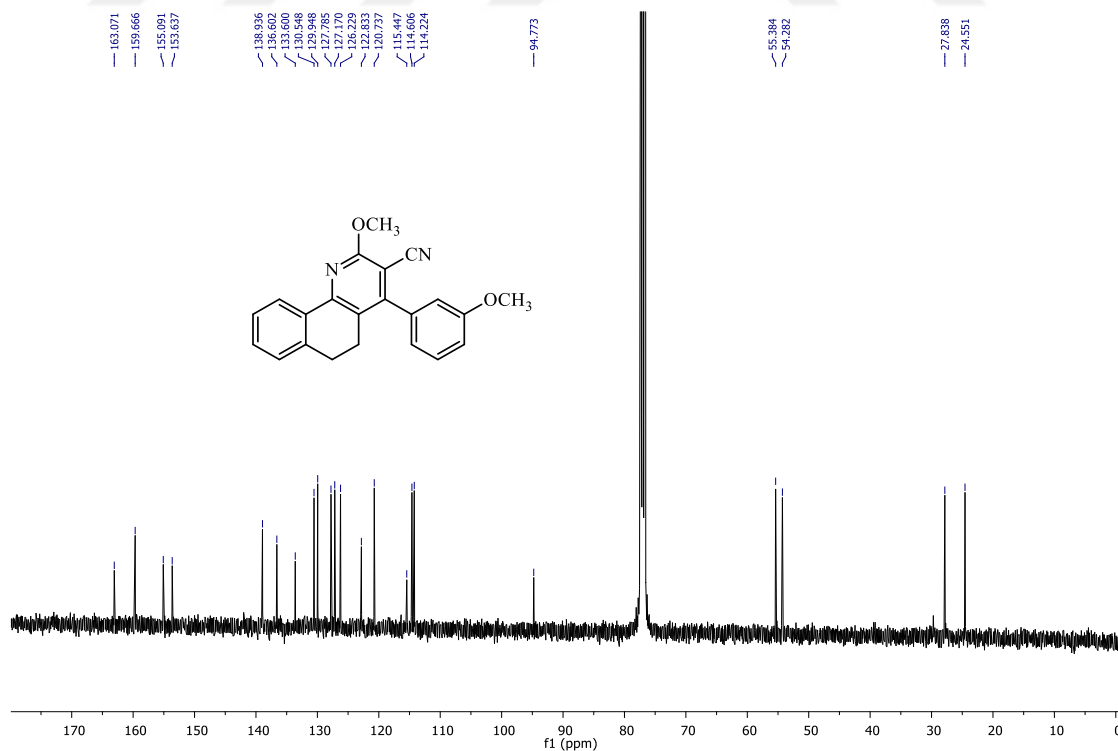
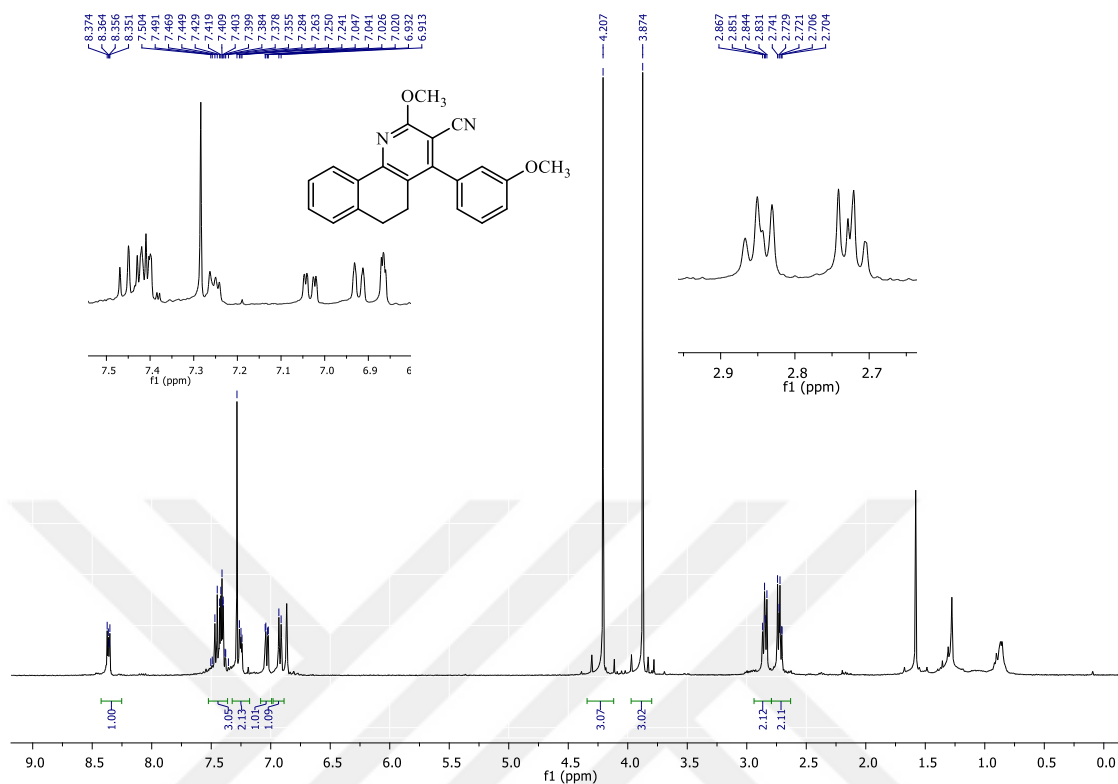
Şekil 7.2. 3-metoksi-1-(m-tolil)-9,10-dihidrofenantren-2-karbonitril (**5c**) **a)** ¹H NMR Spektrumu **b)** ¹³C NMR Spektrumu **c)** IR Spektrumu

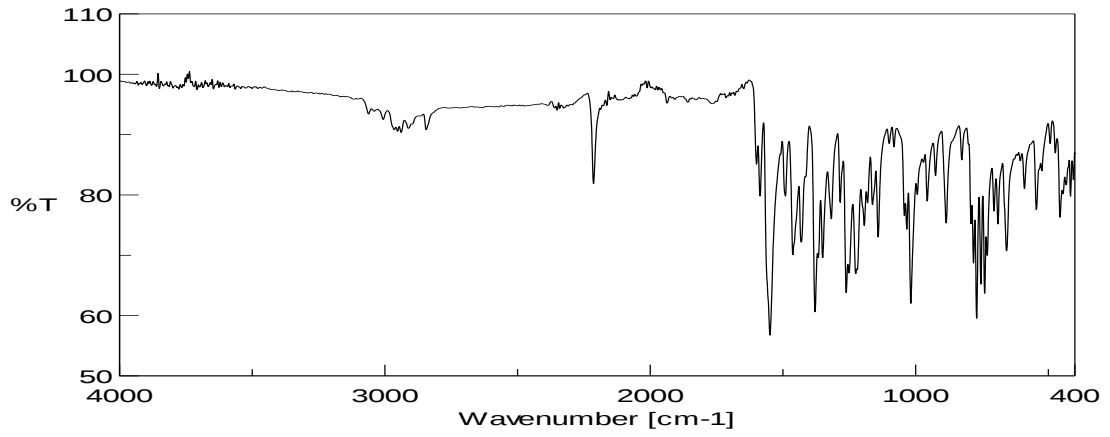




(c)

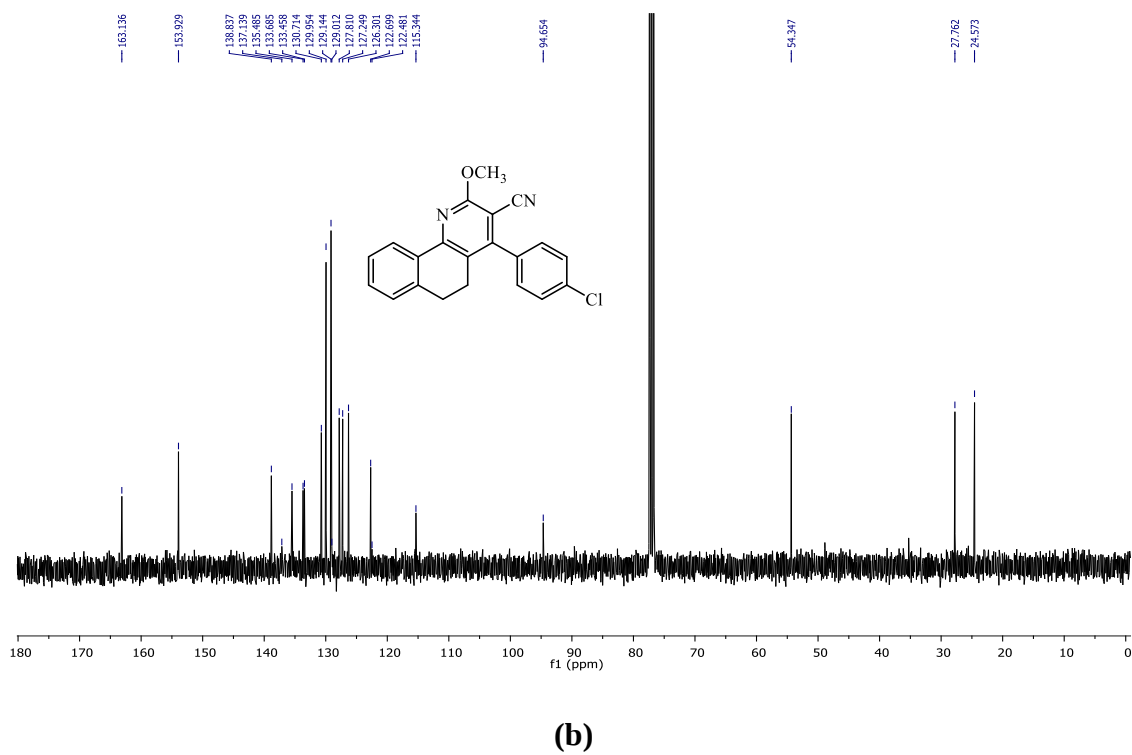
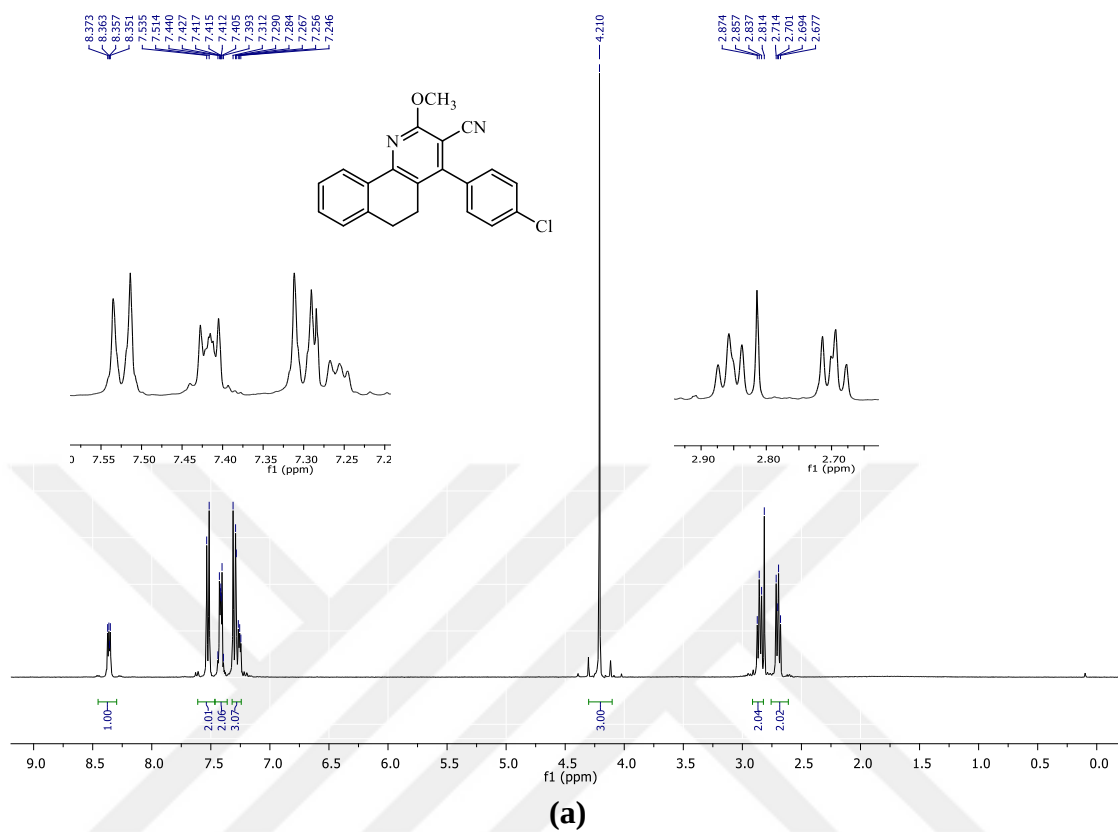
Şekil 7.3. 2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (**5c**)
a) ^1H NMR Spektrumu **b)** ^{13}C NMR Spektrumu **c)** IR Spektrumu

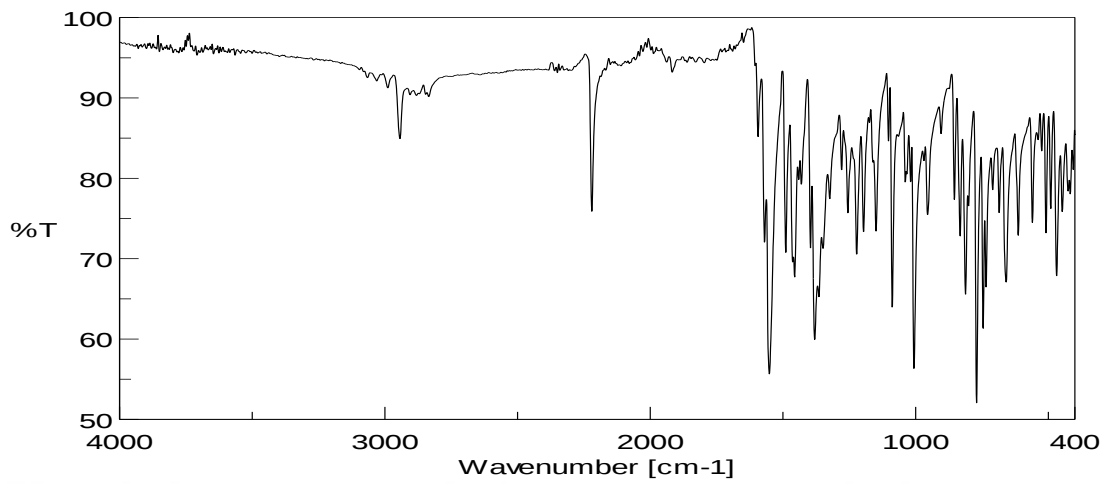




(c)

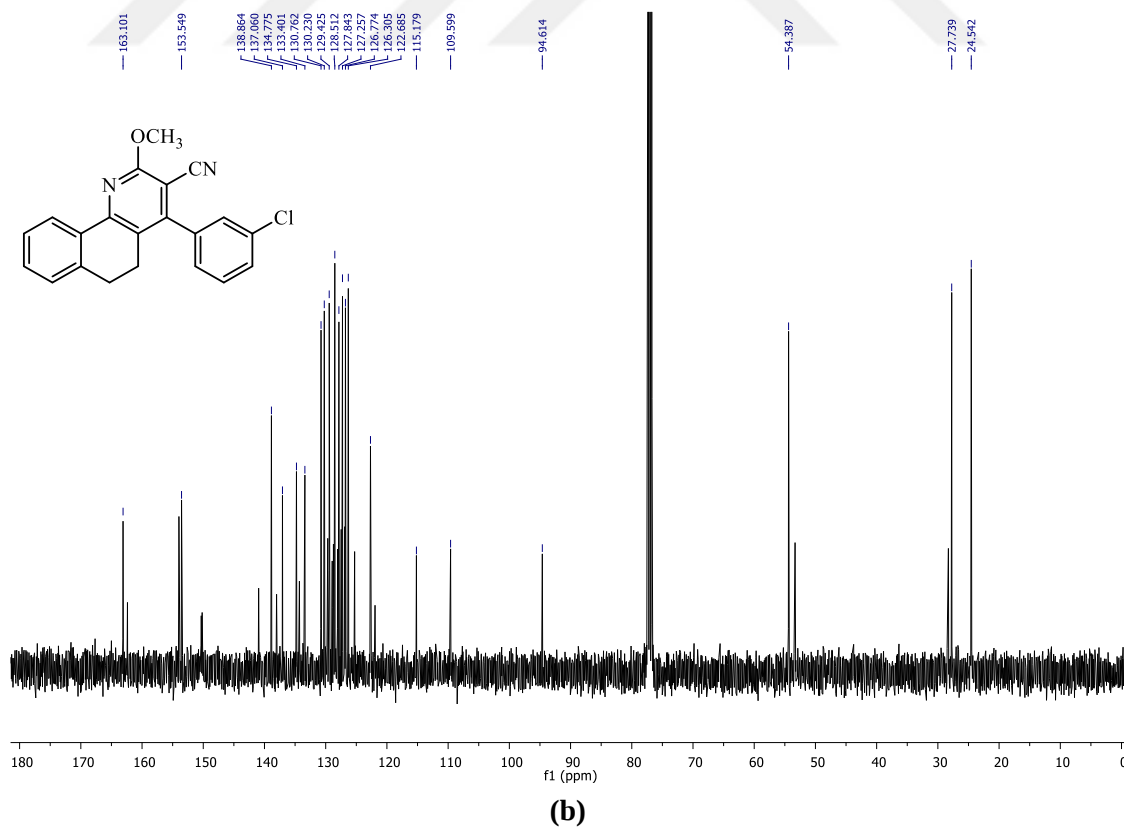
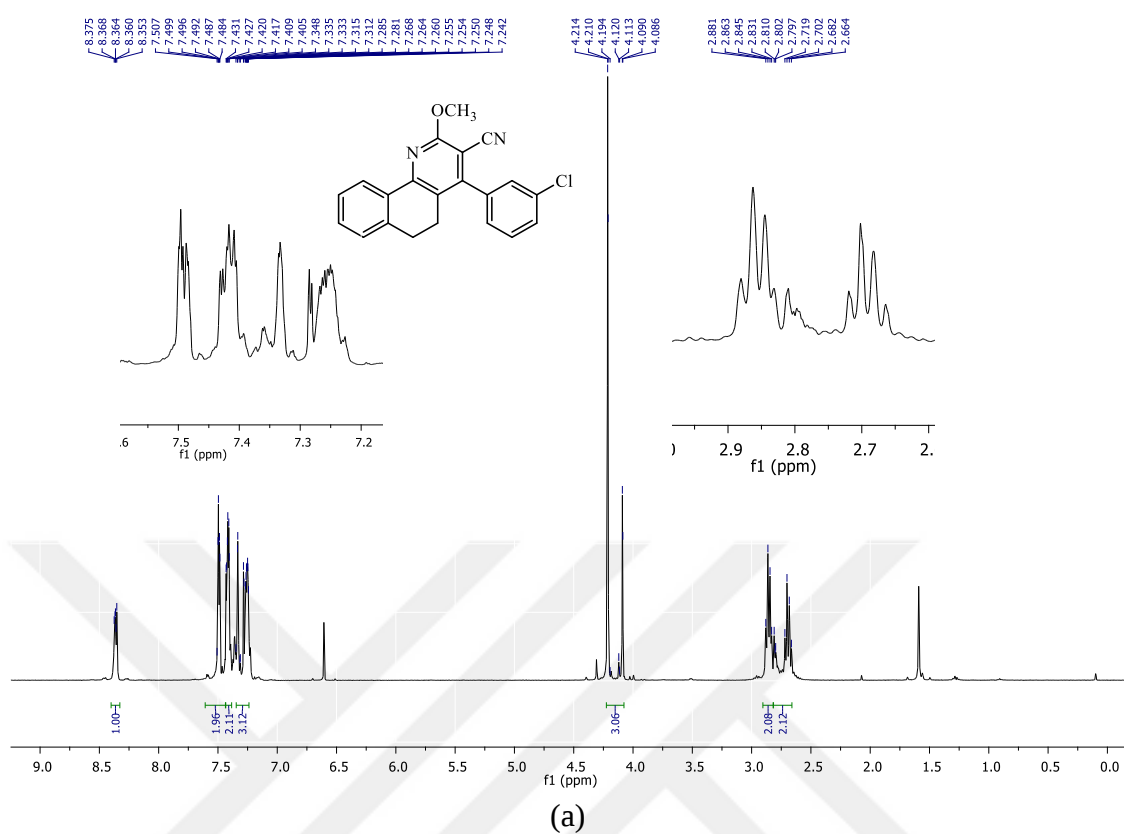
Şekil 7.4. 2-metoksi-4-(3-metoksifenil)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (**5d**) a) ¹H NMR Spektrumu b) ¹³C NMR Spektrumu c) IR Spektrumu

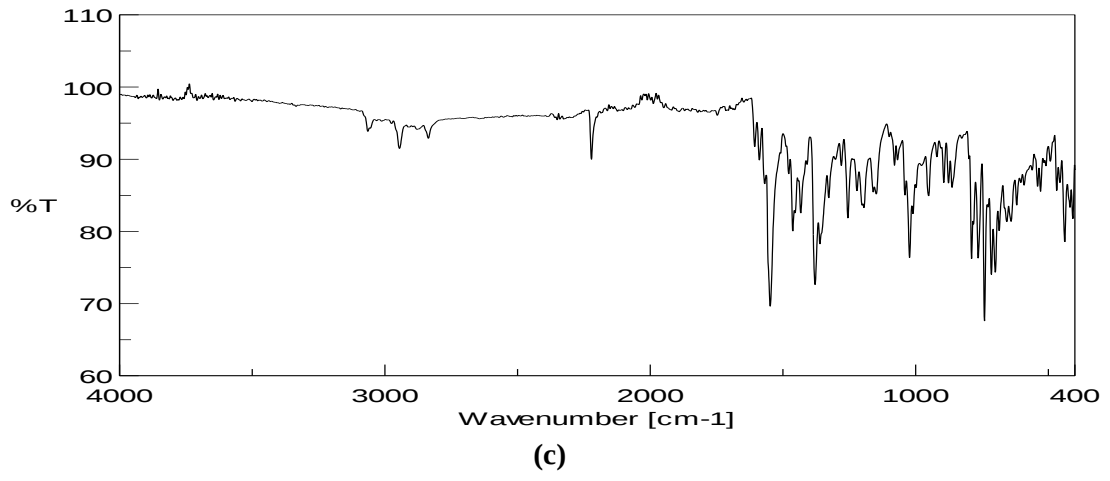




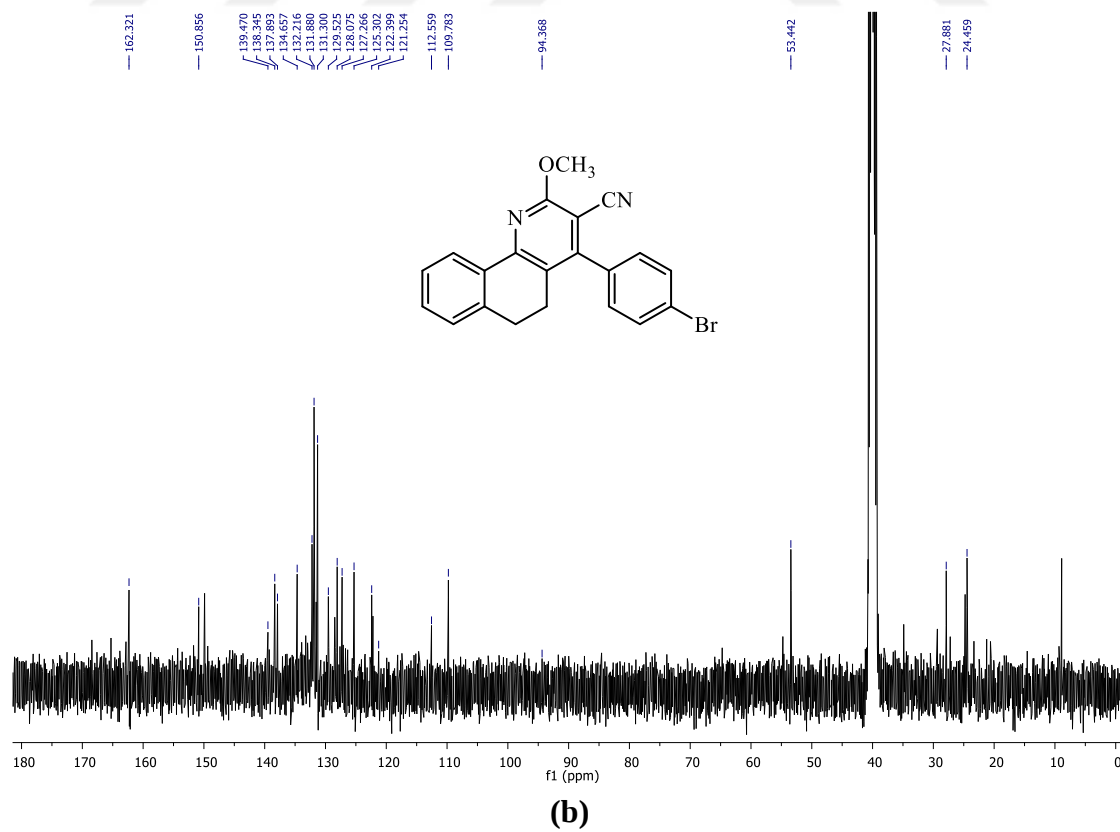
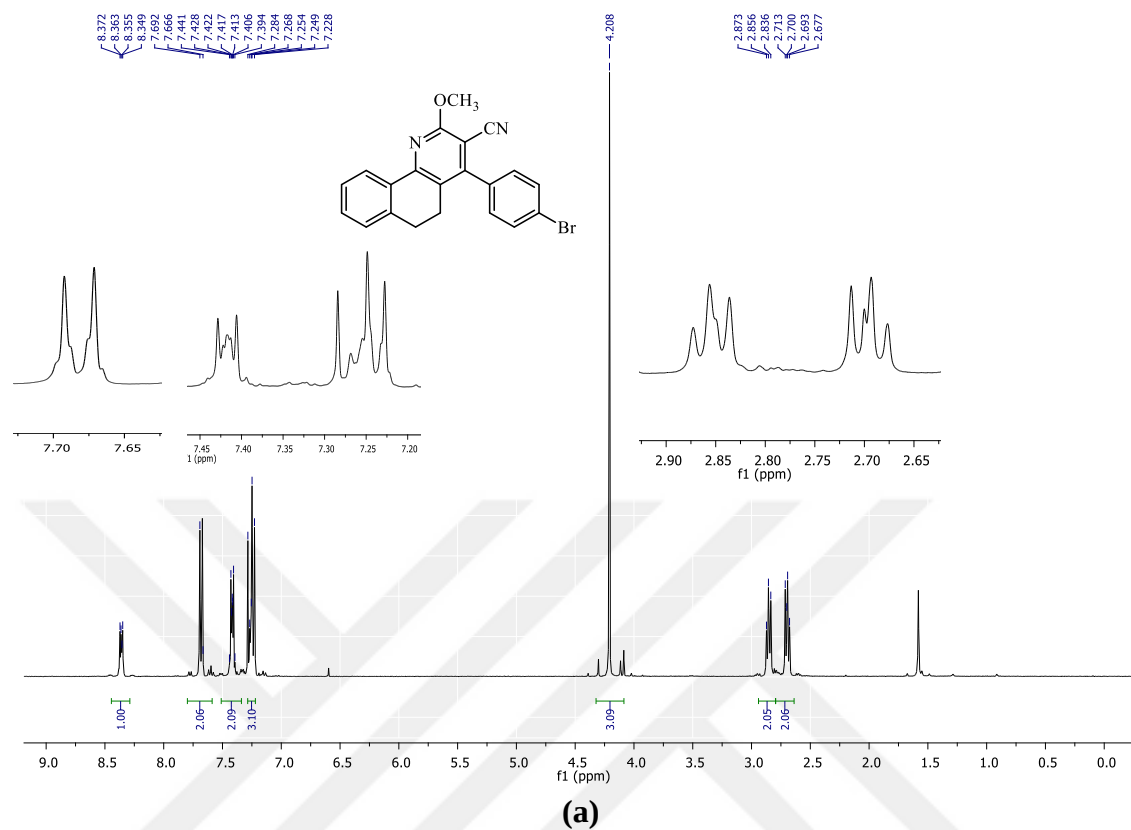
(c)

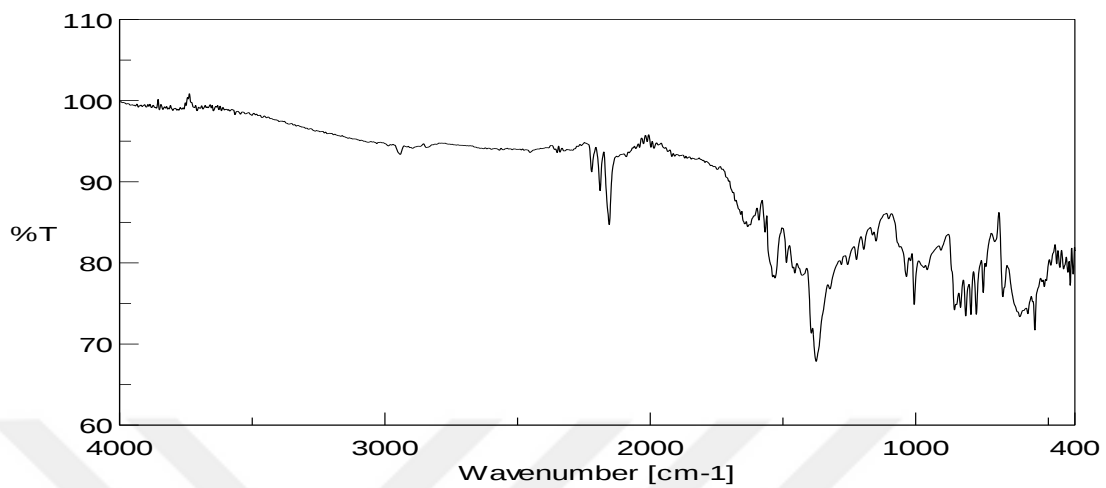
Şekil 7.5. 4-(4-klorofenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (**5e**) a) ¹H NMR Spektrumu b) ¹³C NMR Spektrumu c) IR Spektrumu





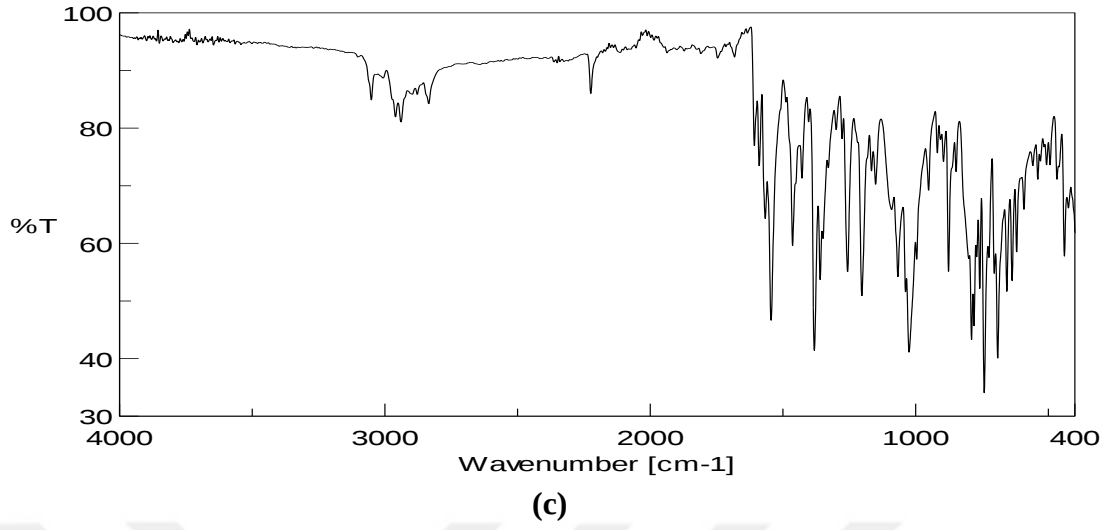
Şekil 7.6. 4-(3-klorofenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobzeno[h]kinolin-3-karbonitril (**5f**) a) ^1H NMR Spektrumu b) ^{13}C NMR Spektrumu c) IR Spektrumu



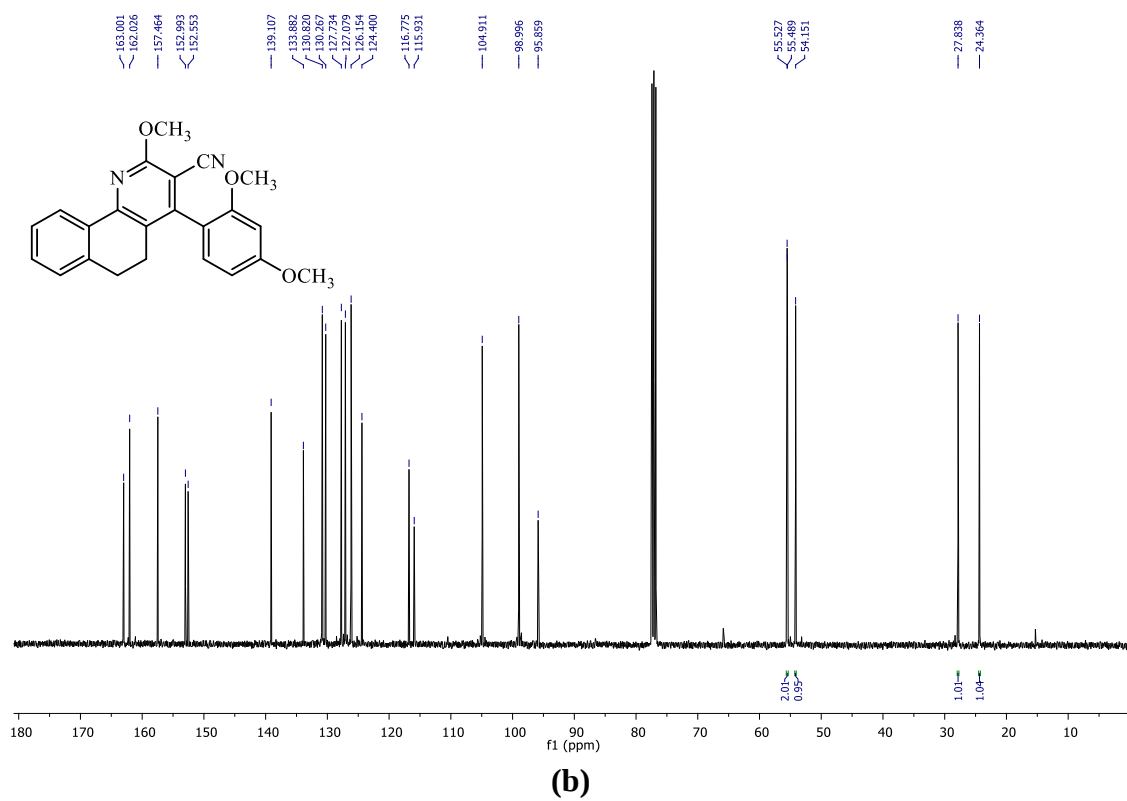
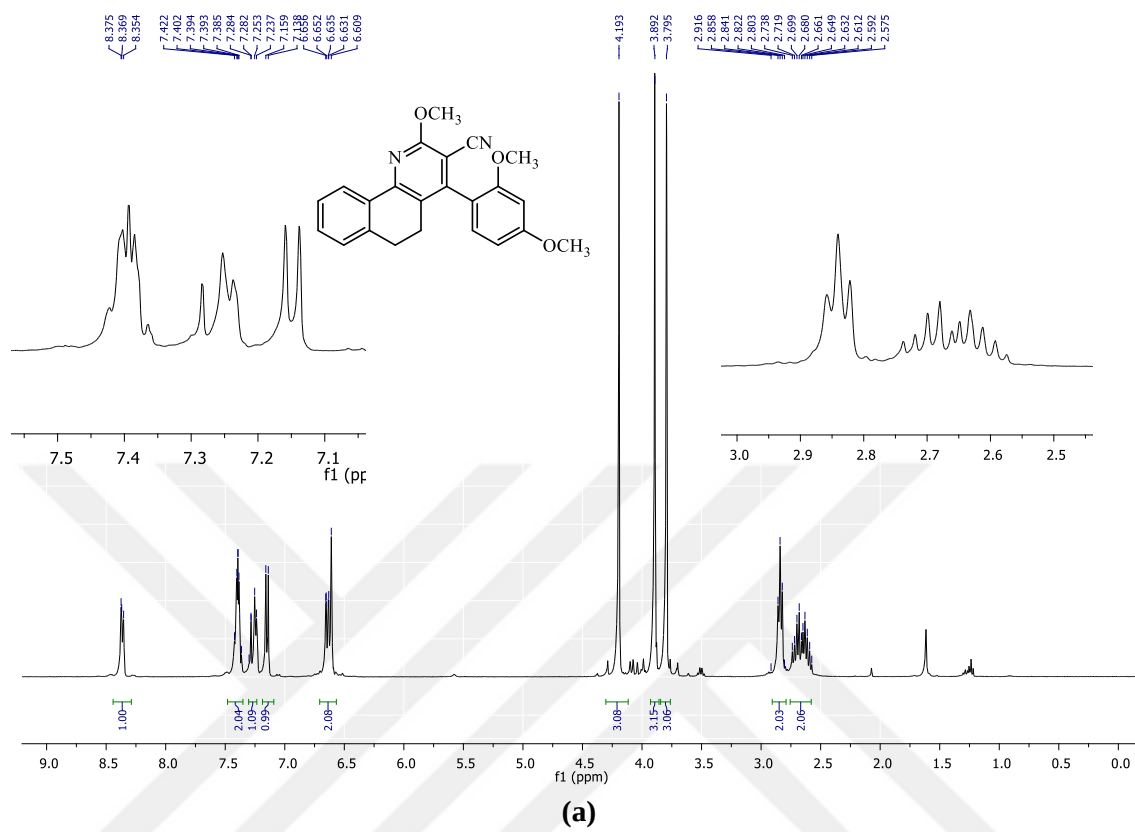


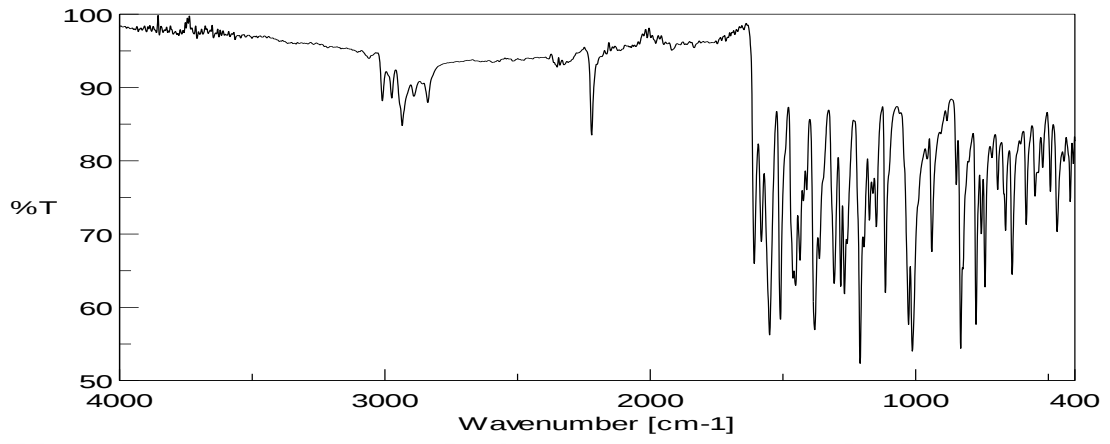
(c)

Şekil 7.7. 4-(4-bromofenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (**5g**) **a)** ^1H NMR Spektrumu **b)** ^{13}C NMR Spektrumu **c)** IR Spektrumu



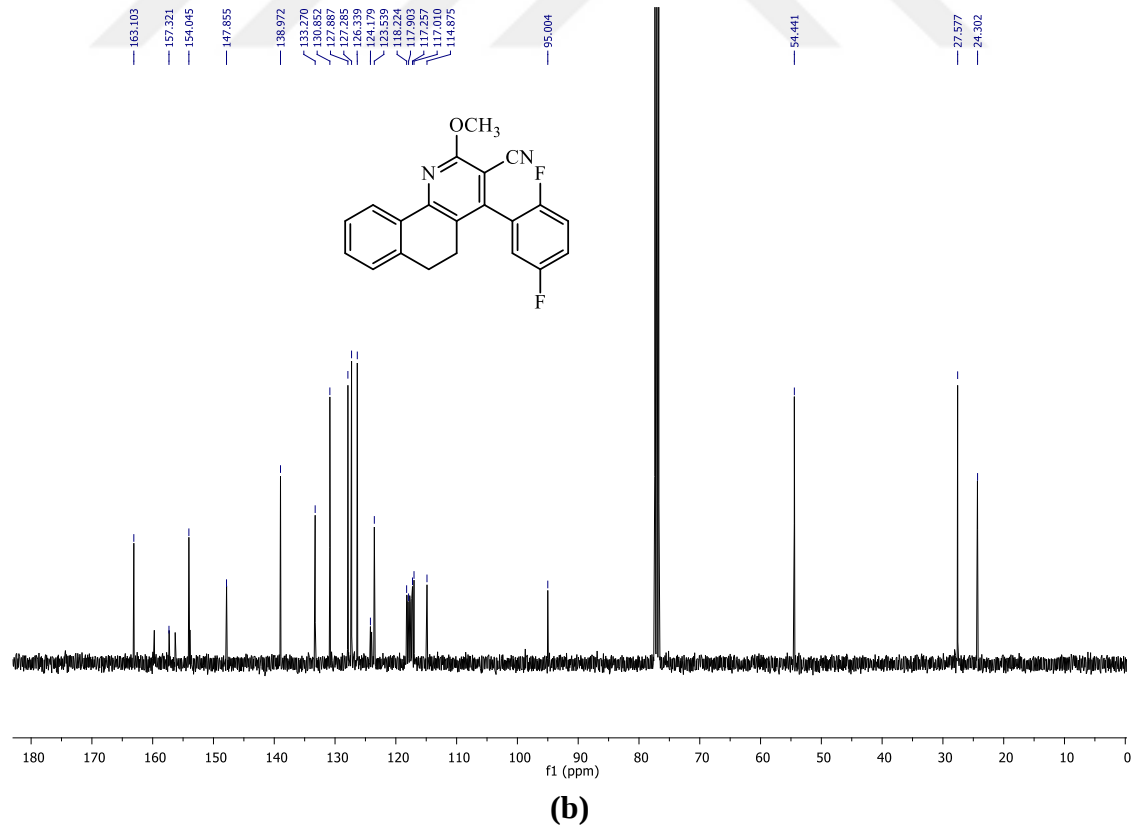
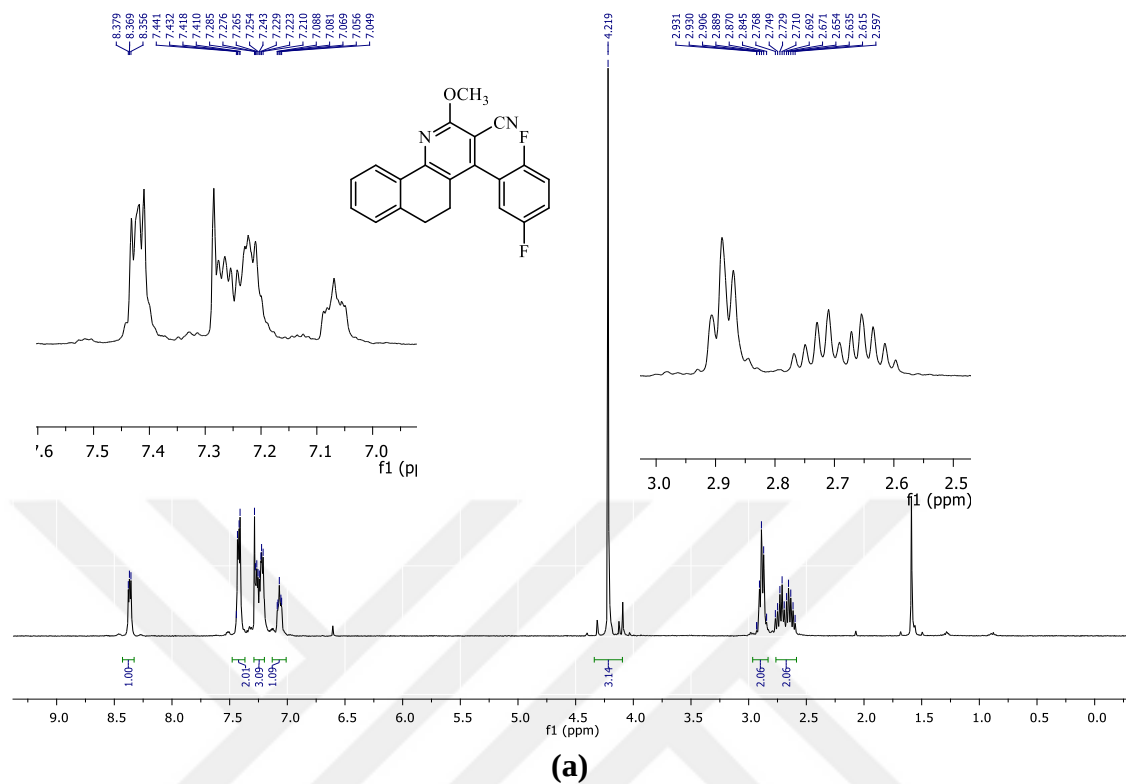
Şekil 7.8. 4-(3-bromofenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (**5h**) **a)** ¹H NMR Spektrumu **b)** ¹³C NMR Spektrumu **c)** IR Spektrumu

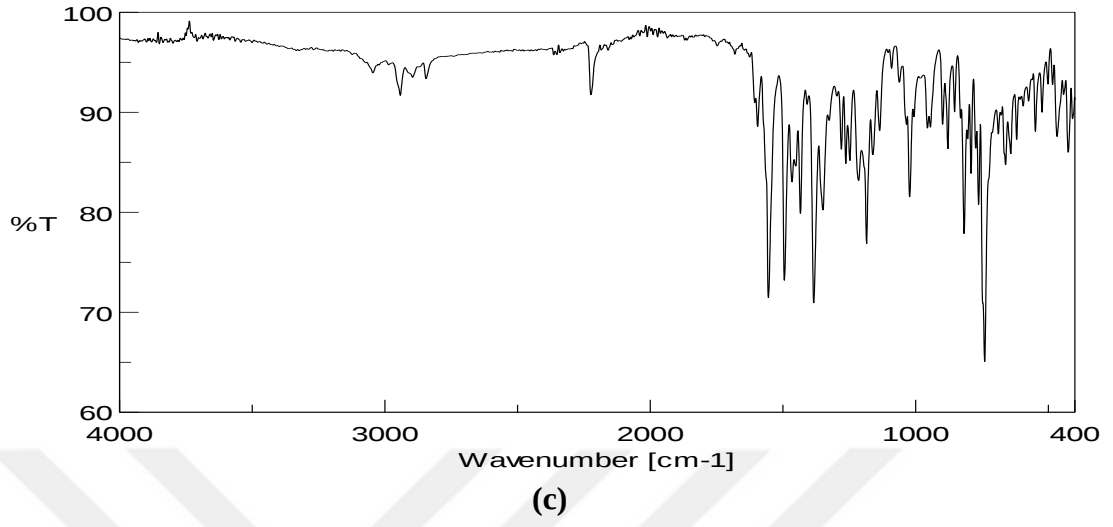




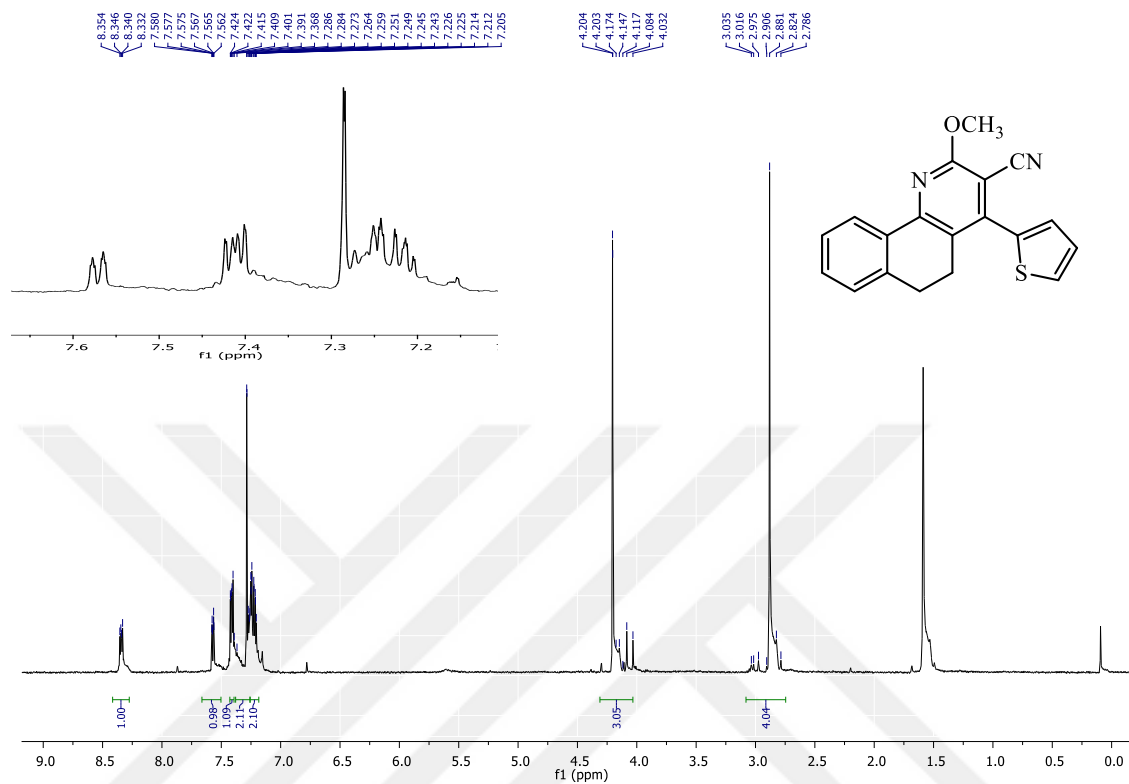
(c)

Şekil 7.9. 4-(2,4-dimetoksifenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5i) **a)** ¹H NMR Spektrumu **b)** ¹³C NMR Spektrumu **c)** IR Spektrumu

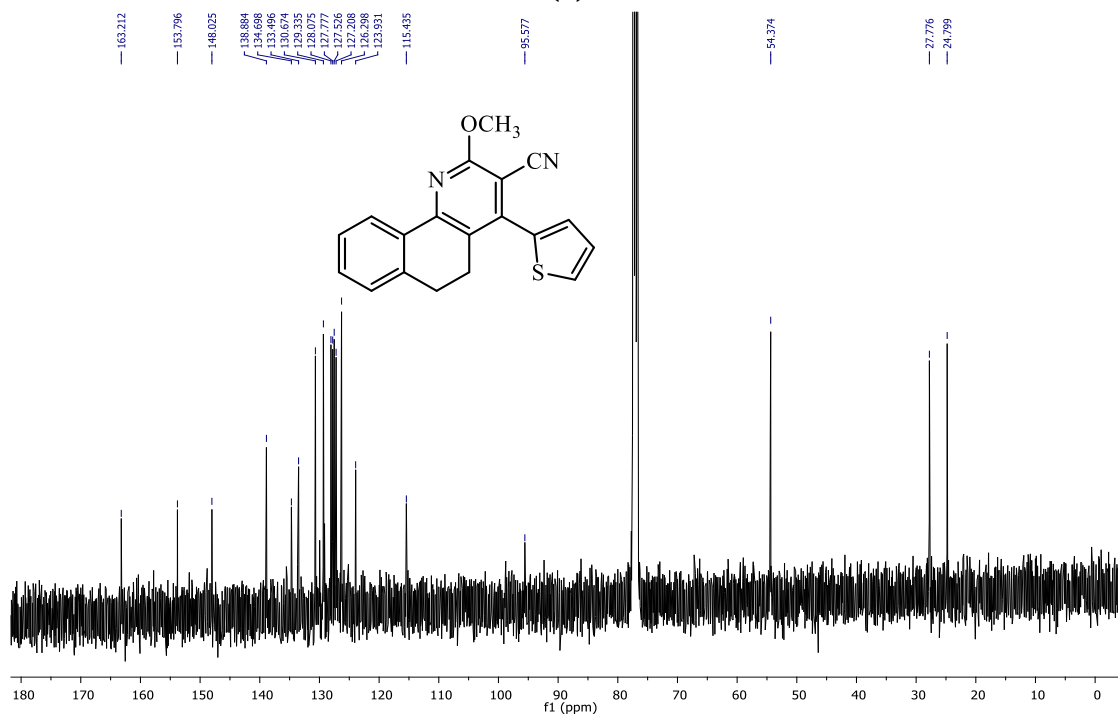




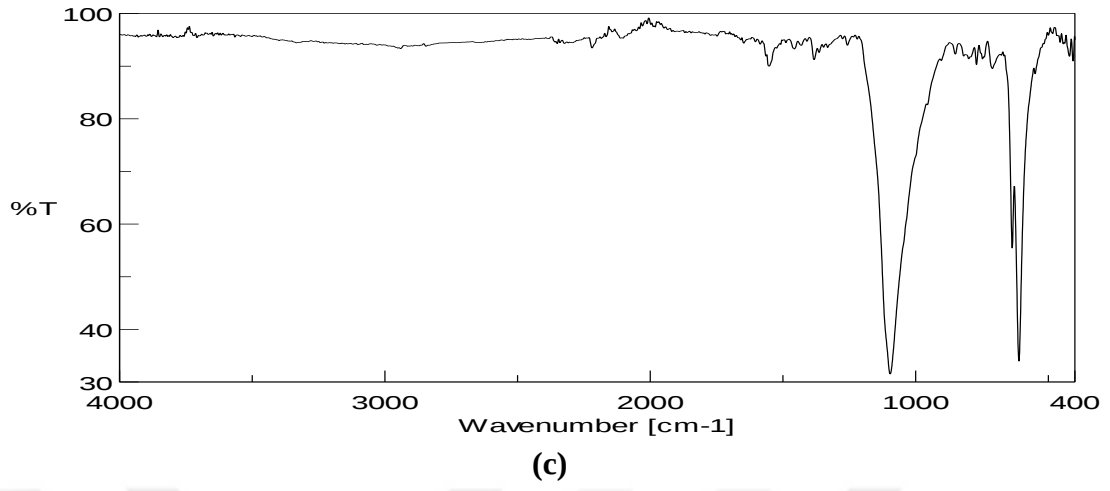
Şekil 7.10. 4-(2,5-diflorofenil)-2-metoksi-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (5j)
a) ^1H NMR Spektrumu b) ^{13}C NMR Spektrumu c) IR Spektrumu



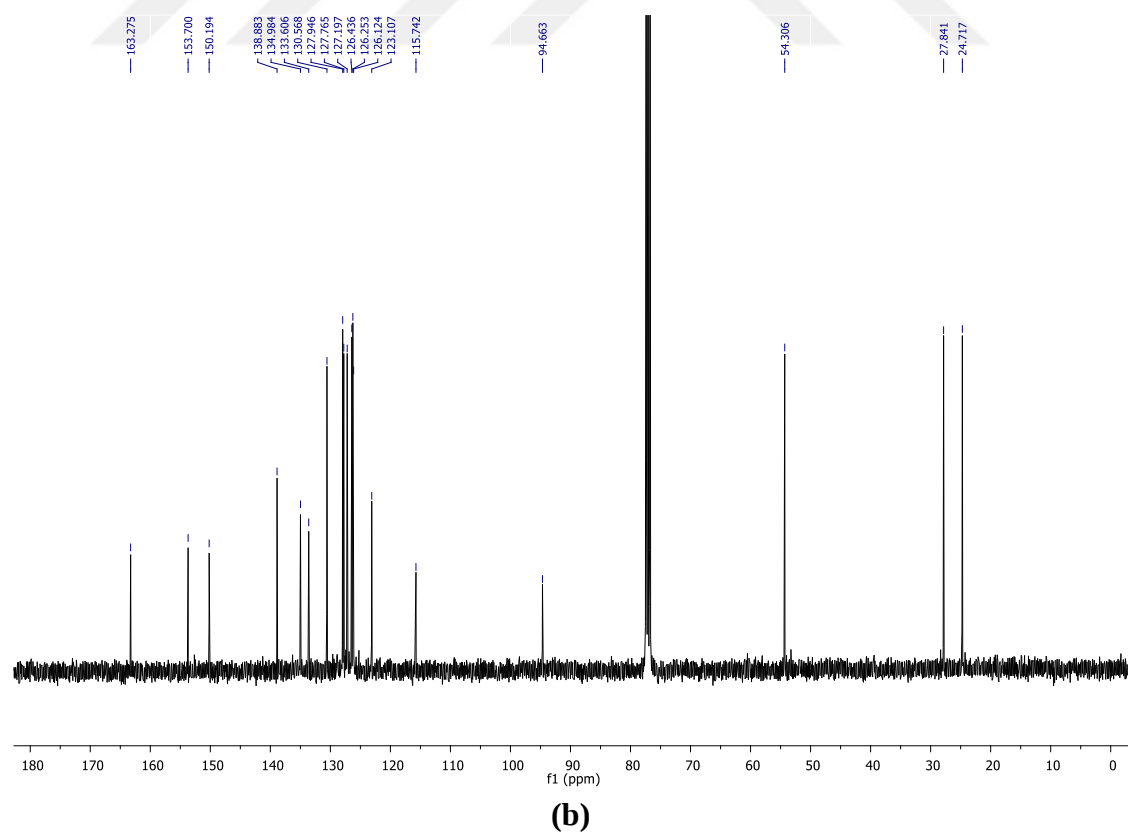
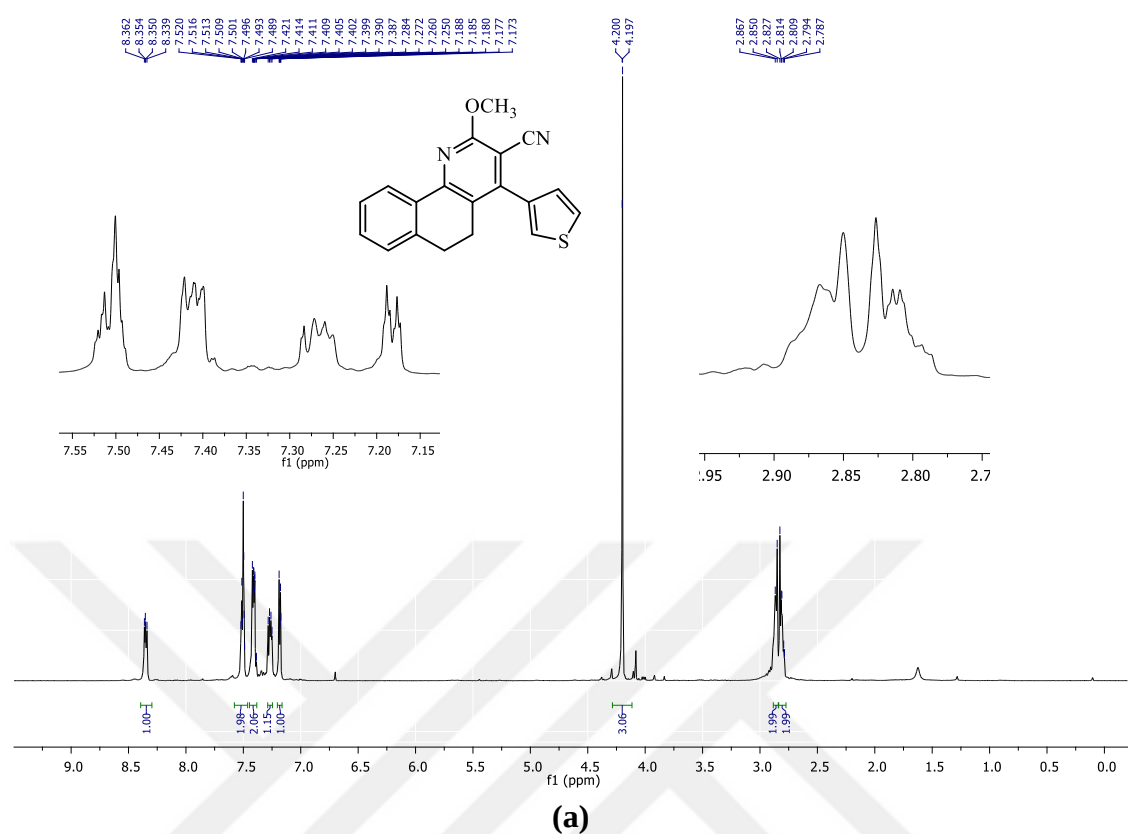
(a)

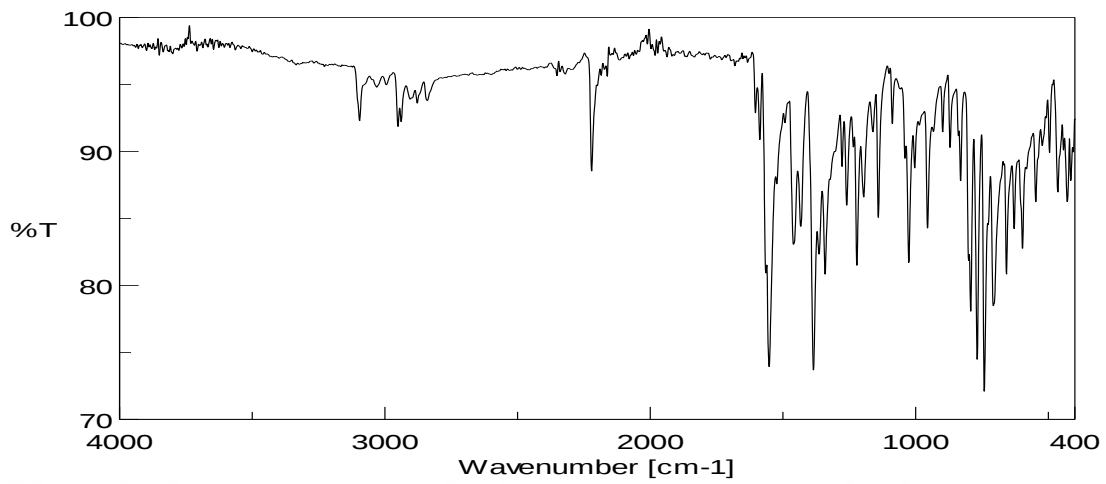


(b)



Şekil 7.11. 2-metoksi-4-(tiyofen-2-il)-5,6-dihidrobzeno[h]kinolin-3-karbonitril (**5k**) a) ^1H NMR Spektrumu b) ^{13}C NMR Spektrumu c) IR Spektrumu





(c)

Şekil 7.12. 2-metoksi-4-(tiyofen-3-il)-5,6-dihidrobenzo[h]kinolin-3-karbonitril (**5l**) a) ^1H NMR Spektrumu b) ^{13}C NMR Spektrumu c) IR Spektrumu