

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KONDANSE 1,4-DİHİDROPİRİDİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ İLE
ANTİMİKROBİYAL VE ANTİOKSİDAN ETKİLERİ ÜZERİNDE
ÇALIŞMALAR

Uzm. Ecz. Ece BAYDAR

Farmasötik Kimya Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2019

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KONDANSE 1,4-DİHİDROPİRİDİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ İLE
ANTİMİKROBİYAL VE ANTIOKSİDAN ETKİLERİ ÜZERİNDE
ÇALIŞMALAR**

Uzm. Ecz. Ece BAYDAR

**Farmasötik Kimya Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. O. Cihat ŞAFAK**

ANKARA

2019

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KONDANSE 1,4-DİHİDROPİRİDİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ İLE
ANTİMİKROBİYAL VE ANTIOKSİDAN AKTİVİTELERİ ÜZERİNDE
ÇALIŞMALAR

Öğrenci: Ece BAYDAR

Danışman: Prof. Dr. O. Cihat ŞAFAK

Bu tez çalışması 13.09.2019 tarihinde jürimiz tarafından "Farmasötik Kimya Programı"nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof. Dr. Ayla BALKAN

Hacettepe Üniversitesi

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. O. Cihat Şafak

Hacettepe Üniversitesi

Üye:

Prof. Dr. Rahime ŞİMŞEK

Hacettepe Üniversitesi

Üye:

Prof. Dr. Tijen ÖNKOL

Gazi Üniversitesi

Üye:

Doç. Dr. Miyase Gözde GÜNDÜZ

Hacettepe Üniversitesi

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

17 Eylül 2019

Prof. Dr. Diclehan Önkol

Enstitü Müdürü


YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan *“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”* kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... yıl ertelenmiştir. ¹
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. ²
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ³

17/09/2019

 Ec. Ece BAYDAR

i

i *“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”*

¹ Madde 6. 1. Lisansüstü teze ile ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

² Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

³ Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. O. Cihat ŞAFAK danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesi'ne göre yazıldığını beyan ederim.



Uzm. Ecz. Ece BAYDAR

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, bilimsel bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bu süreçte bana her zaman destek olan değerli danışman hocam Prof. Dr. O. Cihat ŞAFAK'a,

Bilgi ve tecrübeleri ile tez sürecimi kolaylaştıran, moleküler docking çalışmalarını gerçekleştiren Doç. Dr. Miyase Gözde GÜNDÜZ'e,

Kütle spektrum analizlerini yapan Prof Dr. Erhan PALASKA'ya,

NMR analizleri ile ve eleman analizlerini gerçekleştiren Prof. Dr. Hakan GÖKER'e,

İnfrared spektrumlarını gerçekleştiren Prof Dr. Tijen Önkol'a,

Desteklerini esirgemedi hayatımın her anında olduğu gibi bu süreçte de yanımda olan aileme,

Teşekkür ederim.

ÖZET

BAYDAR, E. Kondanse 1,4-Dihidropiridin Türevlerinin Sentezi ile Antimikrobiyal ve Antioksidan Etkileri Üzerinde Çalışmalar, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2019. Bu çalışmada, alkil 2,6,6 (2,7,7)-trimetil-4-(5 /6-bromo-1H-indol-3-il)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Bileşik **1-20**) yapısına sahip yirmi bileşiğin sentezi yapılmıştır. Bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopisi ile aydınlatılmış ve elemental analiz ile doğrulanmıştır. Ayrıca bileşik **7**'nin COSY ve bileşik **3**'ün X-Ray spektrumları alınmıştır. Bileşiklerin antibakteriyel etkileri *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*; antifungal etkileri *Candida albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* gibi maya benzeri funguslara karşı sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Bileşiklerin antimikobakteriyel aktiviteleri, Middlebrook 7H11 agar ortamında *Mycobacterium tuberculosis H37RV*'ye karşı *in vitro* olarak belirlenmiştir. Moleküler yerleştirme çalışmaları, M. tuberculosis enoil redüktaz (InhA) enziminin yayınlanmış kristal yapısının, 1-sikloheksil-N-(3,5-diklorofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksamitle oluşturduğu kompleksin kullanılması ile gerçekleştirilmiştir. Antioksidan etki çalışmaları, Gamry Reference 600 model potentiostat/galvanostat sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Hekzahidrokinolin, dihidropiridin, sentez, spektrum, antimikrobiyal aktivite, antioksidan aktivite, antitüberküler aktivite, moleküler yerleştirme çalışmaları

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi (Proje no: THD-2016-9674) tarafından desteklenmiştir.

ABSTRACT

BAYDAR, E. The Studies on Synthesis of Condensed 1,4-Dihydropyridine Derivatives and Their Antimicrobial and Antioxidant activities, Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences, Master Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Ankara, 2019. In this study twenty alkyl 2,6,6-(2,7,7)-trimethyl-4-(5/6-bromo-1H-indole-3-yl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate compounds (compound **1-20**) have been synthesized. The structure of the compounds were elucidated by IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, mass spectroscopy and confirmed by elemental analyses. Additionally, the COSY spectrum of compound **7** and the X-ray spectrum of compound **3** were obtained. The antibacterial activities of the compounds against to *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and the antifungal activities of the compounds to yeast-like fungi such as *Candida albicans krusei*, *C. parapsilosis* were determined by using liquid microdilution method *in vitro*. Their antimycobacterial activities were determined against *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* in Middlebrook 7H11 agar medium *in vitro*. Molecular docking studies were realized using the complex of 1-cyclohexyl-N-(3,5-dichlorophenyl)-5-oxopiperidine-3-carboxamide with the published crystal structure of *Mycobacterium tuberculosis* enoyl reductase enzyme (InhA). Antioxidant activity studies were realised by using Gamry Reference 600 model potentiostat/galvanostat system.

Keywords: Hexahydroquinoline, dihydropyridine, synthesis, spectrum, antimicrobial activity, antitubercular activity, antioxidant activity, molecular docking studies

This study was supported by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit (Project no: THD-2016-9674)

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	iv
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Dihidropiridinler	5
2.1.1. Kimyasal Özellikler	5
2.1.2. Sentezleri	6
2.1.3. Spektral Özellikler	15
2.2. Kinolinler	16
2.2.1. Sentezleri	17
2.2.2. Kimyasal özellikler	19
2.2.3. Farmakolojik Etkiler	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	38
3.1. Kimyasal Çalışmalar	38
3.1.1. Genel Sentez Yöntemleri	38
3.1.2. Analitik Yöntemler	39
3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları	40

3.2.1. Antibakteriyel, Antifungal ve Antimikobakteriyel Aktivite Çalışmaları	40
3.2.2. Antioksidan Etki Çalışmaları	43
4. BULGULAR	44
4.1. Kimyasal Çalışmalar	44
4.2. X-Işınları Analizi	69
4.3. Biyolojik Etki Çalışmaları	72
4.3.1. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Çalışmaları	72
4.3.2. Antimikobakteriyel Aktivite ve Sitotoksosite Çalışmaları	73
4.3.3. Antioksidan Etki Çalışmaları	74
5. TARTIŞMA	76
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	90
7. KAYNAKLAR	92
8. EKLER	
EK-1: Tez Çalışması ile İlgili Yayın	
EK-2: Tez Çalışması ile İlgili Bildiri	
EK-3: Turnitin Raporu	
EK-4: Turnitin Dijital Makbuzu	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

Aβ	Amiloid β
ATP	Adenozin trifosfat
CDCl₃	Dötoro kloroform
COSY	2D 1H-1homonükleer korelasyonlu spectrum
COX-2	Siklooksijenaz-2
DNA	Deoksiribonükleik asit
DHP	Dihidropiridin
DMSO	Dimetilsülfoksit
EI	Elektron iyonizasyon
ESI	Elektron spray iyonizasyon
ESR	Elektron spin rezonans
FT-IR	Fourier transform infrared
FT-NMR	Fourier transform nükleer manyetik rezonans
HIV	Human immunodeficiency virus
HHQ	Hekzahidrokinolin
IR	İnfrared
LC	Likit kromatografisi
MİK	Minimum inhibitor konsantrasyon
NAD	Nikotinamid adenin dinükleotit
NADH	İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotit
NMR	Nükleer manyetik rezonans
NO	Nitrik oksit
P-gp	P glikoprotein
UV	Ultraviyole

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1.1. Nifedipin.	1
1.2. 2,6-Dimetil-3,5-di-[N-(6-metilpiridin-2-il)]-4-(2-piridil)-1,4-DHP.	2
1.3. 3,5-Dikarbamoil-4-aril-1,4-DHP.	2
1.4. İmidazolil 1,4-DHP türevleri.	2
1.5. 5-Oksaheksahidrokinolin-3-karboksilat türevleri.	3
1.6. 1H-pirazol-4-il-2,6-dimetil-1,4-DHP-3,5-dikarboksilat.	3
2.1. DHP izomerleri.	5
2.2. 1-Alkil-1,4-DHP türevlerinin sentezi.	5
2.3. 1,4-DHP türevlerinin piridin analoglarına dönüşmesi.	6
2.4. Hantzsch reaksiyonu.	6
2.5. Hantzsch reaksiyonu ile akrinin oluşumu.	6
2.6. Enamin türevlerinden hareketle 1,4-DHP oluşumu.	7
2.7. α,β -Doymamış ketonlardan hareketle 1,4-DHP oluşumu.	7
2.8. Piridino[2,3-d]pirimidin türevlerinin sentezi.	7
2.9. β -aminokrotonoatlardan hareketle 1,4-DHP sentezi.	8
2.10. 1,3-Oksazinlerden hareketle 1,4-DHP sentezi.	8
2.11. 4-Aminourasilden hareketle 1,4-DHP türevlerinin sentezi.	8
2.12. Pirano-1,4-DHP türevlerinin sentezi.	9
2.13. İndenopiridin türevlerinin sentezi.	9
2.14. Hekzahidrokinolin türevlerinin sentezi.	9
2.15. 4-Alkinil-1,4-DHP türevlerinin sentezi.	10
2.16. Spiro-1,4-DHP'lerin sentezi.	10
2.17. Tiyeno-1,4-DHP'lerin sentezi.	10
2.18. 1,4-DHP ve kondanse analoglarının sentezi.	11
2.19. Spiroindolin türevlerinin sentezi.	11
2.20. N-(2-benzotiyazolil)-4-aril-1,4-DHP sentezi.	11
2.21. Enantiyomerik 1,4-DHP türevlerinin sentezi.	12
2.22. Kondanse 1,4-DHP türevlerinin sentezi.	12
2.23. Piridin ve piridinyum tuzlarının katalitik indirgenmesi.	12

2.24.	3,5-Diasetilpiridinin sodyum borohidürle redüksiyonu.	13
2.25.	4-Siyano-1,4-DHP türevlerinin sentezi.	13
2.26.	Ditanyonit reaksiyonu.	13
2.27.	3-benzoil-4-fenil-1,4-DHP sentezi.	13
2.28.	Piridin türevlerinin sodyum borohidürle redüksiyonu.	14
2.29.	Piridin türevlerine UV ışımının etkisi.	14
2.30.	Furano-1,4-DHP türevinin oluşumu.	14
2.31.	1,4-DHP analoglarının gama irradyasyonu etkisiyle radikal oluşumu.	15
2.32.	Piridin ve kinolinler.	16
2.33.	Kinolinlerin numaralandırılması.	16
2.34.	Skraup Sentezi.	17
2.35.	Kombes kinolin sentezi.	18
2.36.	Doebner Reaksiyonu.	18
2.37.	Doebner-Miller reaksiyonu.	18
2.38.	Conrad-Limpach reaksiyonu.	19
2.39.	Gould-Jacobs sentezi.	19
2.40.	Kinolinin nitrolanması.	20
2.41.	Kinolinin sülfonlanması.	20
2.42.	2-Süstitüe kinolin türevlerinin sentezi.	20
2.43.	Aminokinolin türevlerinin oluşumu.	21
2.44.	2-Etoksikinolin oluşumu.	21
2.45.	2,6-Dialkil-3,5-di-[N-(6-metilpiridin-2-il)]-4-(2-piridil)-1,4-DHP.	22
2.46.	4-Heteroaril-1,4-DHP türevleri.	22
2.47.	N-(2-metil-4-okso-3H-kinazolin-3-il) grubu taşıyan 1,4-DHP türevi.	23
2.48.	4-(2,4-diklorofenil)-5-oksoheksahidrokinolin ve 9-(3-nitrofenil) dekahidroakridin-1,8-dion.	23
2.49.	N-heteroaril-5-oksoheksahidrokinolin türevleri.	24
2.50.	3,4'-Bikinolin türevleri.	24
2.51.	N-naftil süstitüe hidrokinolinler.	25
2.52.	Kinolinotiyenopirimidin ve piridotiyenokinolin analogları.	25

2.53. Tetrazolokinolin türevleri.	26
2.54. Tiyazolibikinolin türevleri.	26
2.55. 4-Aril-1,4-DHP türevleri.	27
2.56. NAD ve NADH'nin yapıları.	29
2.57. 5-Oksoheksahidrokinolin-3-karboksilat türevleri.	29
2.58. 5-Hekzahidrokinolin türevleri.	29
2.59. 5-Oksoheksahidrokinolin-3-karboksilatlar.	30
2.60. 2-Metil-4-aril-1,4-DHP türevleri.	30
2.61. 2-Alkiltiyo-1,4-DHP'ler.	30
2.62. 1H-pirazol-4-il-2,6-dimetil-1,4-DHP-3,5-dikarboksilat türevleri.	31
2.63. Çeşitli sülfanil-1,4-DHP türevleri.	31
2.64. Siyano-1,4-DHP türevleri.	32
2.65. İsradipin.	32
2.66. Takrin-heksahidrokinolin türevi.	32
2.67. 2,4-Difenil-7,7-dimetil-5-oksoheksahidrokinolin.	33
2.68. Kumarin-heksahidrokinolin türevi.	33
2.69. Benzofuran-heksahidrokinolin hibrit molekülü.	34
2.70. 2,4-Disüstitüe heksahidrokinolin türevleri.	34
2.71. Sülfonilmetilfenil grubu taşıyan 5-oksoheksahidrokinolin türevleri.	35
2.72. 4-(4-Metilsülfonilfenil)-5-oksoheksahidrokinolin türevleri.	35
2.73. 4-Aril-5-oksoheksahidrokinolin türevleri.	35
2.74. Polialkil bishidroakridin-1,8-dion türevleri.	36
2.75. Karboksamido-5-oksoheksahidrokinolin türevi.	36
2.76. 3-Karbetoksiheksahidrokinolin türevleri.	37
4.1. Kristalografik analizde kullanılan atom numaralandırma sistemi ile bileşik 3'ün X-ray moleküler yapısı.	69
5.1. 1,4,5,6,7,8-heksahidrokinolin türevlerinin sentezi.	76
5.2. Hekzahidrokinolin oluşum mekanizması.	78
5.3. Bileşik 19'un IR spektrumu.	79
5.4. Bileşik 19'in DMSO-d ₆ içinde alınan ¹ H-NMR spektrumu.	80
5.5. Bileşik 19'un DMSO-d ₆ içinde alınan ¹³ C-NMR spektrumu.	81

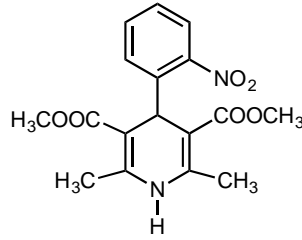
5.6. Bileşik 7'nin DMSO-d ₆ içinde alınan COSY spektrumu.	82
5.7. Bileşik 19'un kütle spektrumu.	83
5.8. Bileşik 19'un kütle spektrumunda temel parçalanmaları.	84
5.9. Bileşik 3'ün kristal diziliminin c ekseninden bir kesit.	84
5.10. 4TZK bağlanma cebi içindeki dolu bölgesi (ligandın çevresindeki küçük sarı kutu) ile bileşik 11'in bağlanma konformasyonu (A) ve bileşik 11'in enzimin bağlanma bölgesi ile üç boyutlu etkileşimleri ve farmakofor özellikleri (B).	86
5.11. 1-Sikloheksil-N-(3,5-diklorofenil)-5-oksoprolidin-3-karboksamitin enzimin bağlanma bölgesi (A) ile olan iki boyutlu etkileşimleri ve bileşik 11 ile ko-kristalize ligandın ortak etkileşimleri (B).	87
5.12. Bileşik 10 için deney koşulları kullanılarak farklı konsantrasyonlarda oksijen redüksiyon piklerinin DP voltamogramları.	88
5.13. Bileşik 10'un taşıyıcı çözeltinin antioksidan konsantrasyonuna karşılık oksijen redüksiyon akım dansitesindeki göreceli değişim eğrisi.	89

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
1.1. Sentezlenen bileşikler.	4
4.1. Bileşik 3'ün krisitallografik analiz verileri.	70
4.2. Seçilmiş bağlar ve uzunlukları (Å) ile torsiyon (burulma) açıları (°).	71
4.3. Hidojen bağı geometrisi (Å, °).	72
4.4. Bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları (MİK, µM/mL).	72
4.5. Bileşik 1-20 nin antitüberlüler akvite ve sitotoksisite sonuçları.	73
4.6. 1,4-DHP türevleri ve nifedipin için antioksidan aktivite katsayıları.	74
5.1. Sentezi yapılan bileşikler.	77

1. GİRİŞ

1,4-Dihidropiridin (DHP) yapısı taşıyan ilaçlar, angina pectoris ve hipertansiyon tedavisinde günümüzde yaygın kullanım alanı bulmuşlardır. 1,4-DHP'lerin ilk sentezleri 1882'de Hantzsch tarafından bildirilmiş, grubun prototipi olan nifedipin (Şekil 1.1) 'Adalat' ticari adıyla 1975 yılında Bayer tarafından Almanya'da tedaviye sunulmuştur.

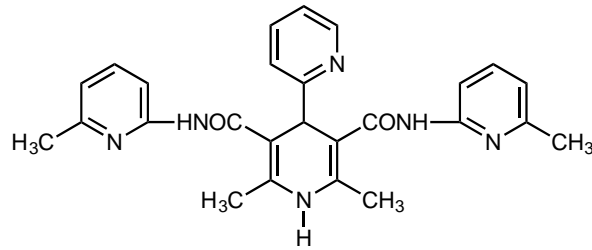


Şekil 1.1. Nifedipin.

Nifedipinin klinik kullanımının başarılı sonuçlar vermesi çalışmaların bu türevler üzerinde yoğunlaşmasına yol açmış, biyoyararlanımı geliştirmek, toksisitesini azaltmak ve uzun etkili yeni kuşak türevleri kazanmak için araştırmalara hız verilmiştir. 1,4-DHP yapısı esas alınarak bazı yapısal değişiklikler yapılmış, alkil gruplarının değiştirilmesi, ester gruplarının çeşitli açıl gruplarıyla yer değiştirmesi gerçekleştirilmiştir.

Antianginal etki bakımından önem kazanan 1,4-DHP türevi ilaçlar, bu etkilerinin yanı sıra değişik kullanımları bakımından ele alınmış, çeşitli analoglarının önemli ölçüde antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda, farklı yapıdaki 1,4-DHP türevlerinde antibakteriyel, antifungal ve antimikobakteriyel etkiler gösterilmiştir. Özellikle dört numaralı konumda heteroaromatik halkalar içeren 1,4-DHP ile bunun kondanse türevlerinde antimikrobiyal etkiler ile halka sisteminin üç numaralı konumunda farklı açıl grubu içeren bileşiklerde antimikobakteriyel etkiler vurgulanmıştır.

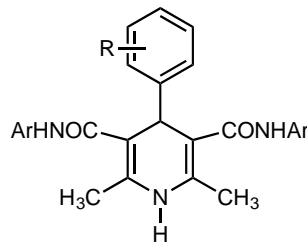
Sirisha ve arkadaşları (1),çeşitli bakteriler üzerinde yaptıkları çalışmalarda 1,4-DHP halkasının 4. konumunda 2-piridil ve 3. ile 5. konumlarında N-(6-metilpiridin-2-il) grubu içeren bileşiğin (Şekil 1.2) metisiline dirençli *S. aureus*'a karşı 1 mg/ml konsantrasyonda etkili olduğunu bulmuşlardır.



Şekil 1.2. 2,6-Dimetil-3,5-di-[N-(6-metilpiridin-2-il)]-4-(2-piridil)-1,4-DHP.

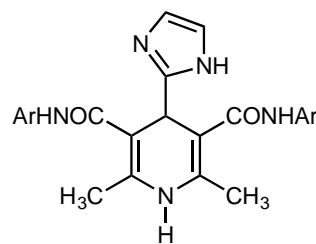
Üçüncü ve beşinci konumlarda izoksazol/piridin grubu ve 4. konumda aril grupları taşıyan bazı simetrik ve asimetrik 1,4-DHP'lerin *M. tuberculosis*'e karşı antitüberküler aktivite gösterdiği kaydedilmiştir (2-10).

Manvar ve arkadaşları, 3,5-dikarbamoil 1,4-DHP'lerin (Şekil 1.3) 4. konumunda aril grubu ile 3. ve 5. konumlarında çeşitli süstitüentler bulunan türevlerinin, rifampisinle karşılaştırıldığında, önemli ölçüde antitüberküler aktiviteye sahip olduğunu bildirmiştir (11).



Şekil 1.3. 3,5-Dikarbamoil-4-aril-1,4-DHP.

Çeşitli 4-(2-imidazolil)-1,4-DHP'lerin (Şekil 1.4) antitüberküler aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. (9, 12, 13) Çeşitli heterosiklik halkaları taşıyan bileşikler, antimikrobiyal ve antitüberküler de dahil olmak üzere yüksek biyoaktivite ile ilişkilendirilmiştir (2, 14-24).

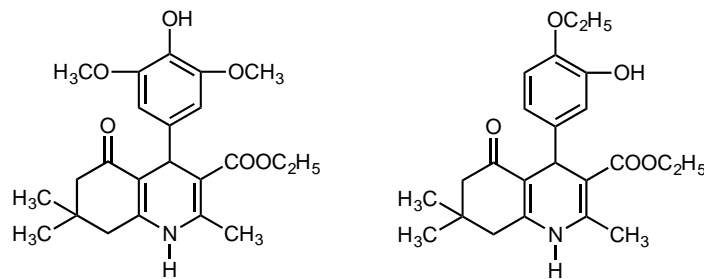


Ar: Aril

Şekil 1.4. İmidazolil 1,4-DHP türevleri.

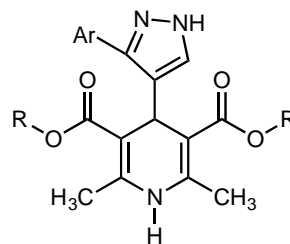
Antioksidanlar, oksidasyon reaksiyonlarını inhibe etmek ve durdurmak suretiyle DNA yıkımı, membran peroksidasyonu ve protein denatürasyonu, oksidatif stresi önleme gibi birçok reaksiyonu önleme özelliğine sahiptirler. Bu nedenle kanser, diyabet, nörolojik hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklarda geniş kullanım alanı bulmaktadırlar (25-27).

Çeşitli 1,4-DHP ve kondanse türevi olan heksahidrokinolin türevlerinin antioksidan özelliği gösterilmiştir. Özellikle 5-oksoheksahidrokinolin-3-karboksilat türevlerinin (Şekil 1.5) kayda değer antioksidan özelliklerinin olduğu vurgulanmıştır (28-30).



Şekil 1.5. 5-Oksoheksahidrokinolin-3-karboksilat türevleri.

Süstitüe 1H-pirazol-4-il-2,6-dimetil-1,4-DHP-3,5-dikarboksilatlar (Şekil 1.6) antioksidan aktivite göstermiştir (31, 32).



R: Alkil, Ar: Aril

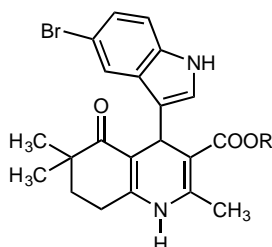
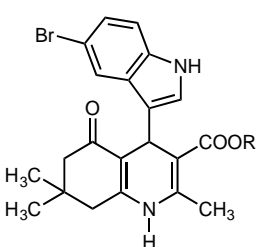
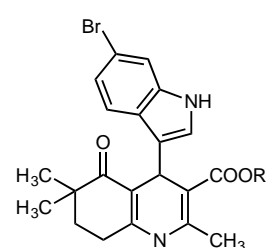
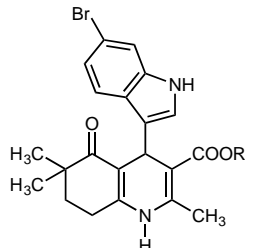
Şekil 1.6. 1H-pirazol-4-il-2,6-dimetil-1,4-DHP-3,5-dikarboksilat.

Bu tez çalışmasında, literatür verileri ile yapı-etki ilişkileri göz önünde bulundurularak;

Temel farmakofor olan 1,4-DHP yapısını kondanse sistem içinde taşıyan, halkanın üç numaralı konumdaki ester grubunun aktiviteye olan etkisini incelemek için farklı ester grupları taşıyan, dört numaralı konumda indolil grubu içeren

bileşiklerin sentezlenerek antimikrobiyal ve antioksidan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

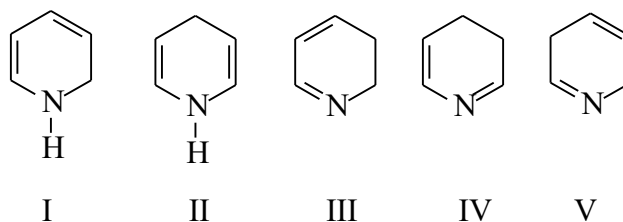
Tablo 1.1. Sentezlenen bileşikler.

			
Bileşik	R	Bileşik	R
1	CH ₃	2	CH ₃
5	C ₂ H ₅	6	C ₂ H ₅
9	CH(CH ₃) ₂	10	CH(CH ₃) ₂
13	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	14	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
17	C(CH ₃) ₃	18	C(CH ₃) ₃
			
Bileşik	R	Bileşik	R
3	CH ₃	4	CH ₃
7	C ₂ H ₅	8	C ₂ H ₅
11	CH(CH ₃) ₂	12	CH(CH ₃) ₂
15	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	16	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
19	C(CH ₃) ₃	20	C(CH ₃) ₃

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dihidropiridinler

Dihidropiridinler (DHP), piridin halkasının kısmi indirgenmesiyle oluşurlar (33). Piridin halkasına iki hidrojen katımıyla beş DHP izomeri (Şekil 2.1) yazılabilir (34).



Şekil 2.1. DHP izomerleri.

1,2-(I) ve 1,4-dihidro (II) izomerleri, en fazla sayıda sp^2 hibrit orbitali içerdiklerinden en kararlı izomerlerdir (35, 36).

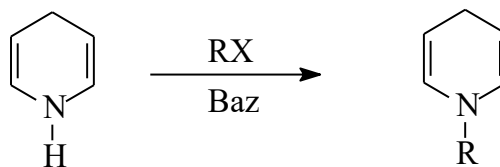
2.1.1. Kimyasal Özellikler

1,4-DHP'ler, hem zayıf asidik hem de zayıf bazik karakter gösterirler. Kuvvetli bir baz etkisiyle, alkil halojenürlerle kolay reaksiyona girerler (35).

1,4-DHP türevleri, çeşitli oksidanlarla piridin türevlerine dönüşür (37-40).

DHP'lerin katalitik indirgenmesi, tetra- veya heksahidro türevlerini vermektedir (41-43).

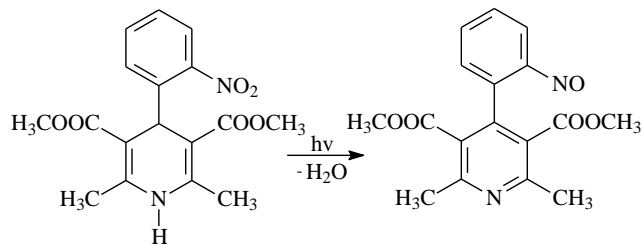
1,4-DHP, alkil halojenürlerle 1-alkil-1,4-DHP'leri (Şekil 2.2) verir (36).



R: Alkil

Şekil 2.2. 1-Alkil-1,4-DHP türevlerinin sentezi.

1,4-DHP türevleri ışık etkisiyle piridin analoglarına dönüşürler (44).



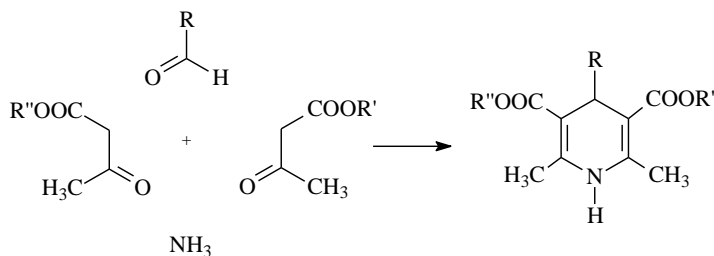
Şekil 2.3. 1,4-DHP türevlerinin piridin analoglarına dönüşmesi

2.1.2. Sentezleri

1,4-Dihidropiridinler, ilk kez Hantzsch tarafından kendi adıyla anılan reaksiyonla sentezlenmiştir. Bu reaksiyon üzerinde birçok modifikasyon yapılarak çeşitli yöntemler geliştirilmiştir (45, 46).

1,4-DHP'ler; Hantzsch reaksiyonu (Şekil 2.4), piridin türevlerinden yola çıkılarak gerçekleştirilen sentezler ve diğer yöntemlerle sentezlenebilir.

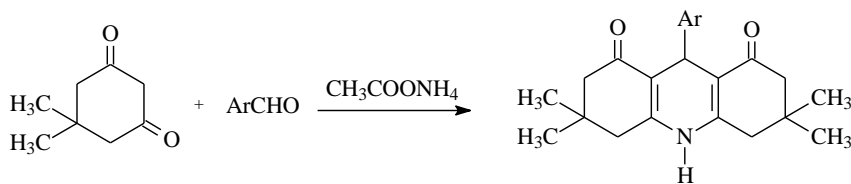
Hantzsch reaksiyonunda iki mol etil asetoasetat, bir mol aldehit ve amonyak reaksiyona sokulur (47-49).



R: Aril, R': C₂H₅

Şekil 2.4. Hantzsch reaksiyonu.

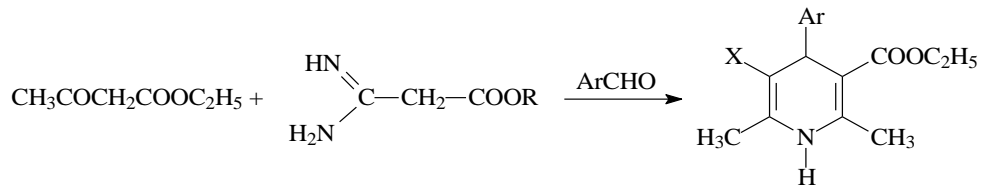
Hantzsch sentezinde bir azot kaynağına gereksinim vardır. Bu amaçla amonyak, amonyum asetat, aldehit-amonyak katım bileşikleri veya formamit kullanılabilir (Şekil 2.5) (34, 35, 50).



Ar: Aril

Şekil 2.5. Hantzsch reaksiyonuyla akrinin oluşumu.

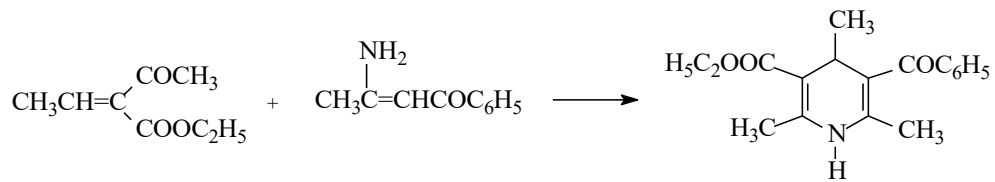
Bu yöntemde, aktif metilen bileşiği yerine enamin türevine dönüştürülmüş bir karbonil bileşiği veya amidin türevleri de kullanılabilir (Şekil 2.6) (51-53).



Ar: Aril

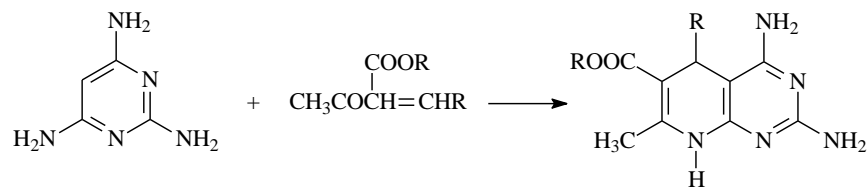
Şekil 2.6. Enamin türevlerinden hareketle 1,4-DHP oluşumu.

α,β -Doymamış ketonların enaminlerle reaksiyonu sonucu (Şekil 2.7) sentez gerçekleştirilmektedir (54).



Şekil 2.7. α,β -Doymamış ketonlardan hareketle 1,4-DHP oluşumu.

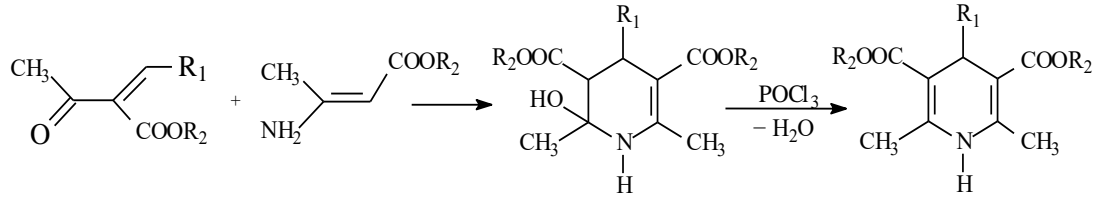
α,β -Doymamış ketonların uygun pirimidin türeviyle reaksiyonu sonucu piridino[2,3-d]pirimidin türevleri (Şekil 2.8) elde edilir (55).



R: Alkil

Şekil 2.8. Piridino[2,3-d]pirimidin türevlerinin sentezi.

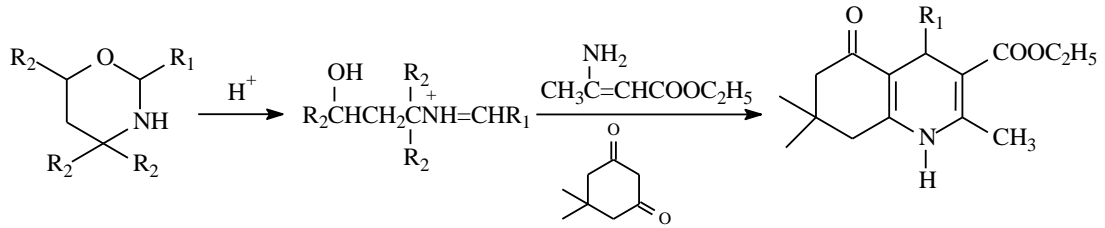
α -Alkoksikarbonil- α,β -doymamış ketonlarla β -aminokrotonoatlar (Şekil 2.9) reaksiyona sokularak elde edilen 1,2,3,4-tetrahidropiridinler, fosfor oksiklorür ile moleküler dehidratasyona uğrayarak molekülün sentezi gerçekleştirilir (37).



R₁: Aril, R₂: Alkil

Şekil 2.9. β-aminokrotonoatlardan hareketle 1,4-DHP sentezi.

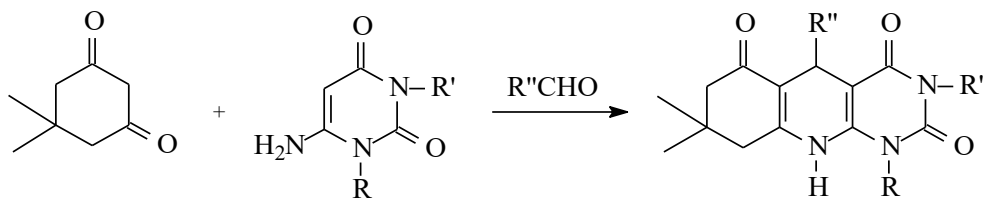
1,3-Oksazinlerin (Şekil 2.10) uygun ester türevi ve 1,3-sikloheksadion ile tepkimesi sonucu kondanse 1,4-DHP türevleri sentezlenir (43).



R₁, R₂: Alkil

Şekil 2.10. 1,3-Oksazinlerden hareketle 1,4-DHP sentezi.

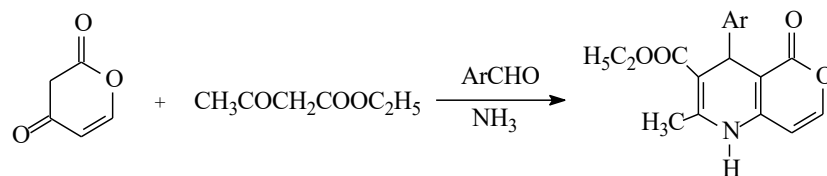
4-Aminourasil ve siklik 1,3-diketonların reaksiyonuyla simetrik olmayan 1,4-DHP türevleri (Şekil 2.11) sentezlenmektedir (34).



R': Alkil, R'': Aril

Şekil 2.11. 4-Aminourasilden hareketle 1,4-DHP türevlerinin sentezi.

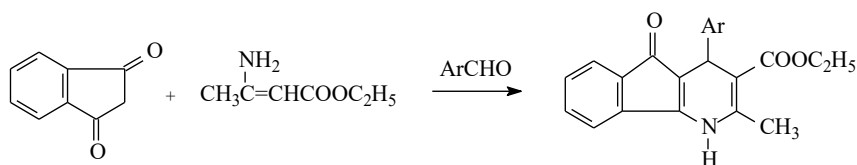
3H-Piran-2,4-dionun etil asetoasetat ile tepkimesi sonucu pirano-1,4-DHP türevleri (Şekil 2.12) elde edilebilir (47).



Ar: Aril

Şekil 2.12. Pirano-1,4-DHP türevlerinin sentezi.

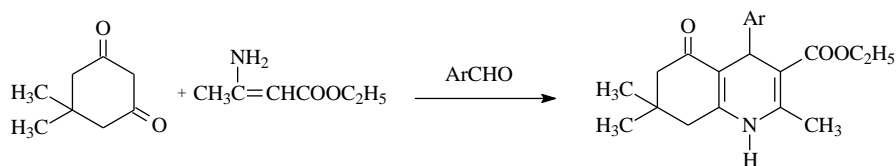
İnden halkasıyla kaynaşmış 1,4-DHP türevlerinin (Şekil 2.13) elde edilmesi için, 1,3-indandion ve aromatik aldehitler, etil 3-aminokrotonoat ile reaksiyona sokulmaktadır (56).



Ar: Aril

Şekil 2.13. İndenopiridin türevlerinin sentezi.

5,5-Dimetil-1,3-sikloheksandionun (dimedon) uygun aldehit ve etil β-aminokrotonoat ile reaksiyona sokulması sonucu heksahidrokinolin türevleri (Şekil 2.14) kazanılabilir (25, 57-59).

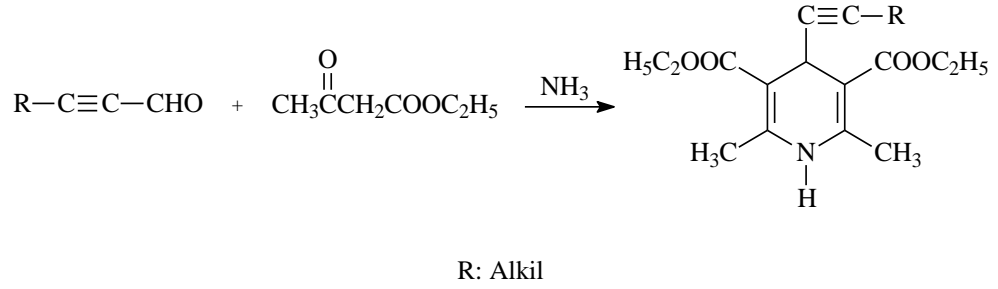


Ar: Aril

Şekil 2.14. Heksahidrokinolin türevlerinin sentezi.

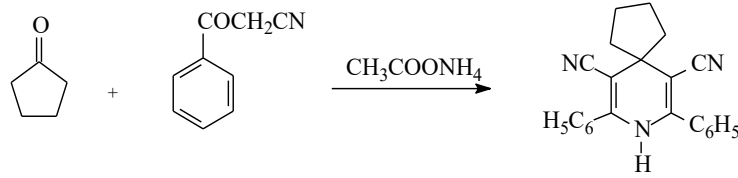
Aldehit türevi olarak formaldehit kullanıldığında 4. konumda süstitüent taşımayan 1,4-DHP'ler elde edilir. Keton türevleri kullanıldığında 4,4-disüstitüe-1,4-DHP türevleri oluşur (60, 61).

α,β-Asetilenik aldehitler kullanılarak dördüncü konumda asetilenik grup taşıyan 1,4-DHP'ler (Şekil 2.15) sentezlenebilir (60).



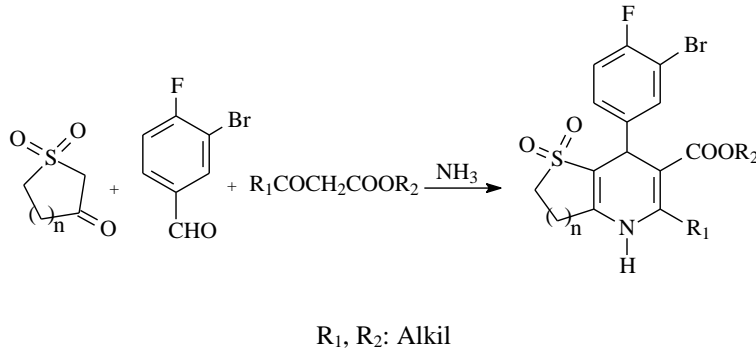
Şekil 2.15. 4-Alkinil-1,4-DHP türevlerinin sentezi.

2'-Siyanoasetofenonun, amonyum asetat varlığında, siklopentanonla reaksiyonu sonucu spiro 1,4-DHP'ler (Şekil 2.16) elde edilir (35).



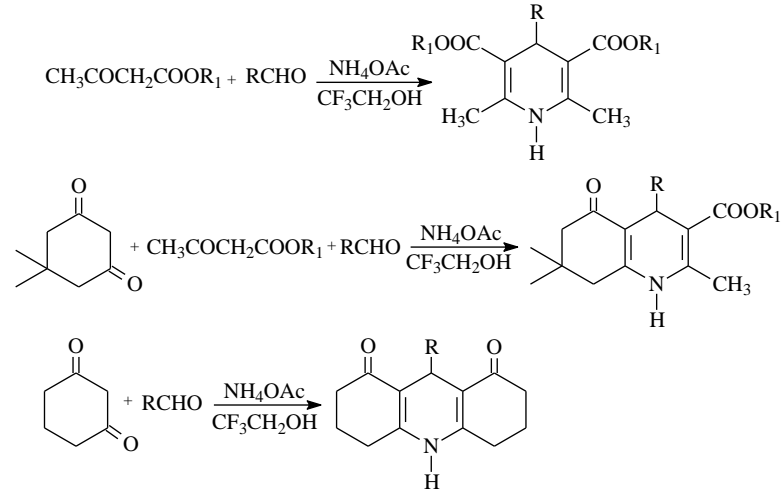
Şekil 2.16. Spiro-1,4-DHP'lerin sentezi.

Alkil asetoasetat türevi, süstitüe benzaldehit ve amonyakla uygun diketon türevinin reaksiyona sokulması sonucu beş ya da altı üyeli bir siklik sülfon halkasına kondanse 1,4-DHP'ler (Şekil 2.17) oluşur (62, 63).



Şekil 2.17. Tiyeno-1,4-DHP'lerin sentezi.

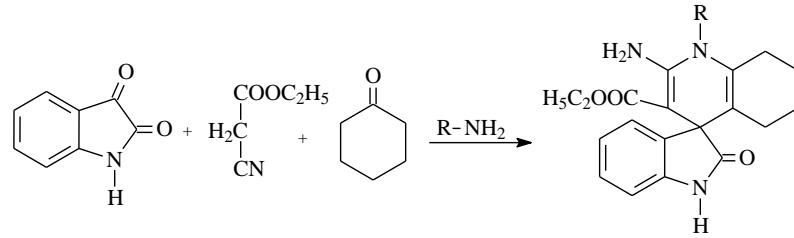
Trifloroetanol varlığında; diketonların amonyum asetatla reaksiyonu 1,4-DHP, heksahidrokinolin ve 1,8-dioksodekahidroakridinlerin (Şekil 2.18) oluşumuyla sonuçlanır (64).



R: Aril, R₁: Alkil

Şekil 2.18. 1,4-DHP ve kondanse analoglarının sentezi.

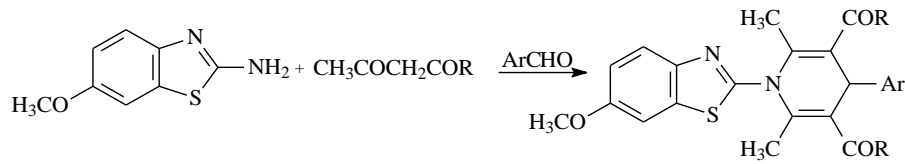
1,4-DHP türevlerinin sentezi mikrodalga yardımıyla da gerçekleştirilebilir. Primer amin, izatin, sikloheksanon ve etil siyanoasetatın mikrodalga ile katı destek üzerinde reaksiyona sokulmasıyla spiroindolin-1,4-DHP'ler (Şekil 2.19) elde edilebilir (46, 52).



R: Alkil

Şekil 2.19. Spiroindolin türevlerinin sentezi.

Bazı N-sübstitüe-4-aril-1,4-DHP türevlerinin (Şekil 2.20) sentezi, mikrodalga kullanılarak hızlı ve yüksek verimle gerçekleştirilmiştir (65).

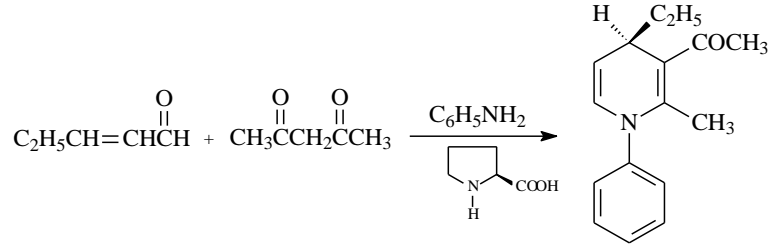


R: CH₃, OC₂H₅

Şekil 2.20. N-(2-benzotriazolil)-4-aril-1,4-DHP sentezi.

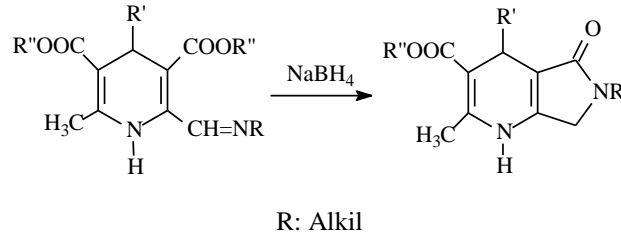
Lipaz enzimi kullanılarak enantiyomerik saflıkta 1,4-DHP sentezi gerçekleştirilmektedir (34).

Şiral merkez taşıyan pirolin, toluen varlığında, dikarbonil bileşiği ve α,β -doymamış aldehitle reaksiyona sokularak saf enantiyomer (Şekil 2.21) elde edilmektedir (66).



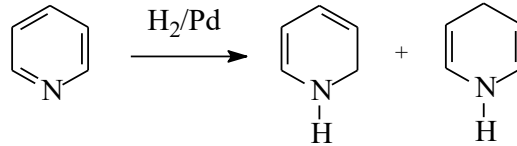
Şekil 2.21. Enantiyomerik 1,4-DHP türevlerinin sentezi.

2-İminometil-1,4-DHP'ler, sodyum borohidürle indirgenerek kondanse 1,4-DHP türevlerini (Şekil 2.22) oluşturur (67).



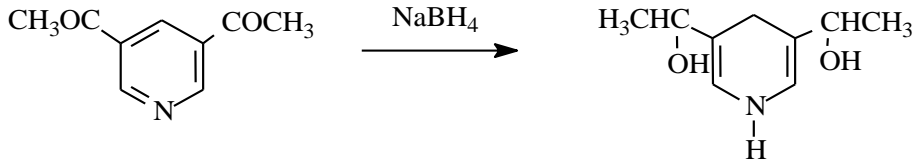
Şekil 2.22. Kondanse 1,4-DHP türevlerinin sentezi.

Piridin veya piridinyum tuzlarının katalitik hidrojenlenmesi sonucu 1,2- ve 1,4-DHP karışımı (Şekil 2.23) elde edilir.



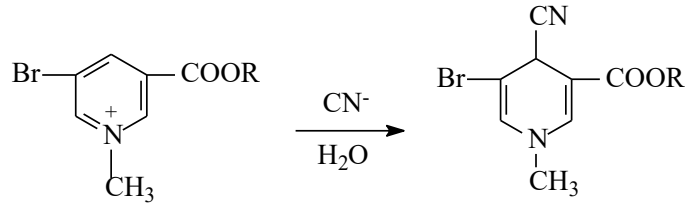
Şekil 2.23. Piridin ve piridinyum tuzlarının katalitik indirgenmesi.

Tepkimenin gerçekleşmesi için sodyum borohidür kullanılırken lityum alüminyum hidrür ile reaksiyon gerçekleşmez (67). 3,5-Diasetilpiridin'in sodyum borohidürle reaksiyonu sonucu 1-4-DHP-diol (Şekil 2.24) oluşur (35, 68).



Şekil 2.24. 3,5-Diasetilpiridin sodyum borohidürle redüksiyonu.

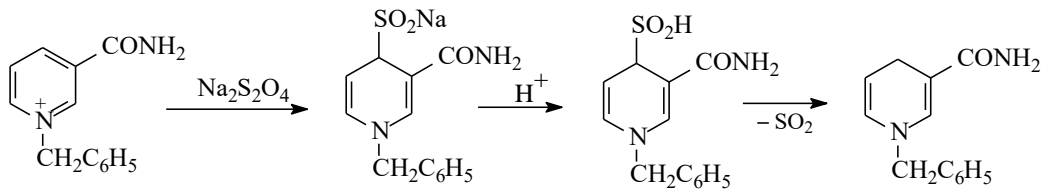
Piridinyum tuzları, siyanür iyonu ile reaksiyona sokulduğunda 1,4-DHP türevleri (Şekil 2.25) elde edilir.



R: Alkil

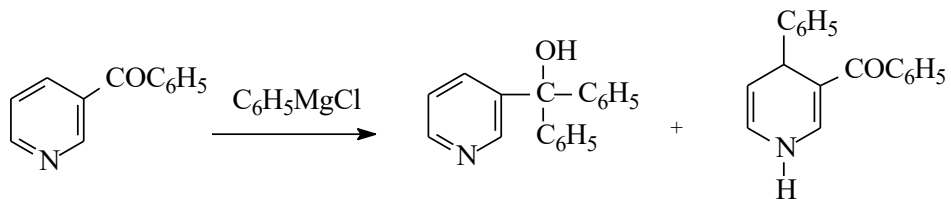
Şekil 2.25. 4-Siyano-1,4-DHP türevlerinin sentezi.

Piridinyum tuzları, sodyum ditiyonit ile tepkimeye girerek önce kararlı sodyum sülfat türevlerini, bu türevlerin alkali ortamda parçalanması sonucu 1,4-DHP'leri oluşturur (Ditiyonit reaksiyonu) (Şekil 2.26) (69, 70).



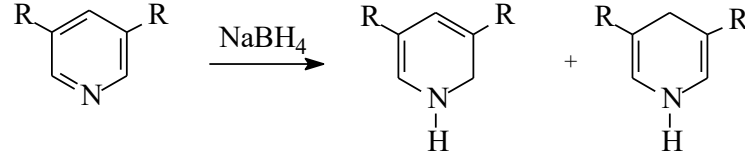
Şekil 2.26. Ditiyonit reaksiyonu.

3-Benzoilpiridin fenilmagnezyum klorür ile tepkimesi sonucu 3-piridildifenilkarbinol ve 3-benzoil-4-fenil-1,4-DHP (Şekil 2.27) elde edilir (71, 72).



Şekil 2.27. 3-Benzoil-4-fenil-1,4-DHP sentezi

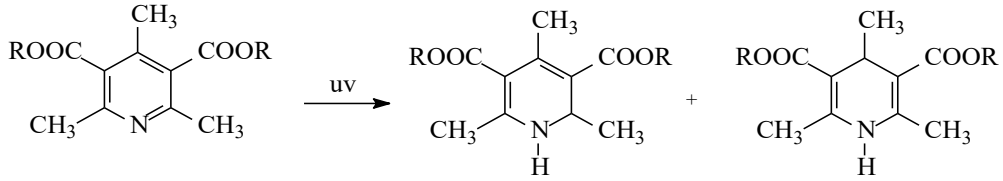
3,5-Diaçilpiridinler, sodyum borohidür veya sodyum siyanoborohidürle çözücüye bağlı olarak 1,2- ve 1,4-DHP izomer karışımını (Şekil 2.28) oluşturur (73-75).



R: CN, COOH, COOR

Şekil 2.28. Piridin türevlerinin sodyum borohidürle redüksiyonu.

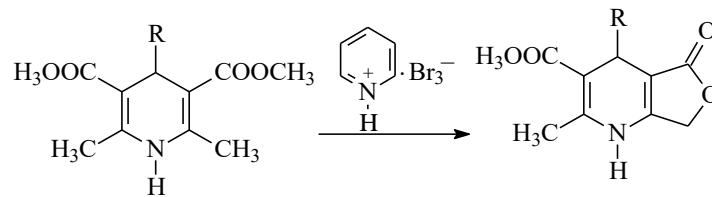
Piridin türevleri, UV ışına ile 1,2- ve 1,4-DHP'lere dönüşür (Şekil 2.29) (76).



R: Alkil

Şekil 2.29. Piridin türevlerine UV ışınının etkisi.

Uygun 1,4-DHP türevleri, piridinyum bromür perbromür ile tepkimeye girerek siklik ester türevlerine (Şekil 2.30) dönüşür (77).



R: Aril

Şekil 2.30. Furano-1,4-DHP türevinin oluşumu.

Primer aminler ile uygun bir piran türevinin reaksiyonuyla 1,4-DHP türevleri meydana gelir (50, 78).

2.1.3. Spektral Özellikler

Ultraviyole (UV) Spektrumları

1,4-DHP'ler, 240 nm üzerinde yapı için karakteristik olan iki absorpsiyon bandı verir (35).

İnfrared (IR) Spektrumları

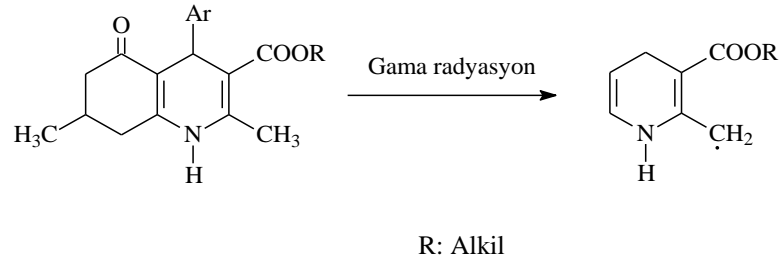
1,4-DHP'lerin infrared spektrumlarında; C=C titreşimleri 1600 cm^{-1} , C-N gerilim titreşimleri 1300 cm^{-1} , azot atomu üzerinde süstitüent içermeyen türevlerde 3200 cm^{-1} civarında N-H bükülme bantları gözlenmektedir (51).

Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektrumları

1,4-DHP türevleri yapıda taşıdıkları protonların konumlarına bağlı olarak beklenen kimyasal kayma değerlerine sahiptirler (53).

Elektron Spin Rezonans Spektrumları

Bazı heksahidrokinolin türevlerinin gama irradyasyonu ile serbest radikaller oluşturduğu (Şekil 2.31) elektron spin rezonans (ESR) ile kanıtlanmıştır (79).



Şekil 2.31. 1,4-DHP analoglarının gama irradyasyonu etkisiyle radikal oluşumu.

Kütle Spektrumları

Kütle spektrumlarında aromatikleşme sonucu piridin analogu oluşumu, piridinyum iyonu oluşumu ve 1,4-DHP halkasının açılması önemli olgulardır (35, 73, 74).

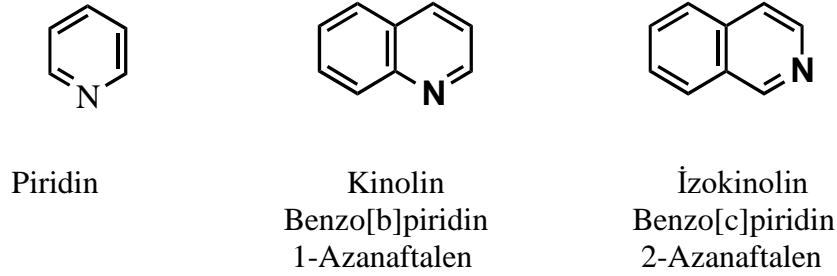
Aril süstitüe türevlerde, aril grubunun ayrılmasıyla temel pikin oluştuğu belirlenmiştir (69, 71, 72, 75).

2.1.3.6. X Işınları Analizleri

X-Işınları analizleri, 1,4-DHP türevlerinin yapılarının aydınlatılmasında sık kullanılan yöntemlerden biridir (80-85).

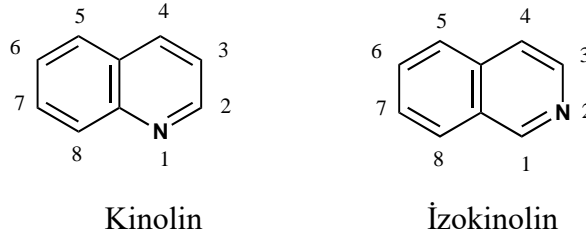
2.2. Kinolinler

Kinolin yapısı, benzen ve piridin halkalarının benzo[b]piridin (Şekil 2.32) şeklinde kaynaşmış şeklindedir. 1-Azanaftalen olarak da adlandırılır. İki halkanın kaynaşması benzo[c]piridin şeklinde gerçekleştiğinde ise izokinolin (2-azanaftalen) oluşur.



Şekil 2.32. Piridin ve kinolinler.

Halkaların numaralandırılması (Şekil 2.33) köprü başına komşu olan atomdan başlar.



Şekil 2.33. Kinolinlerin numaralandırılması.

Kinolin, nem çekme özelliğine sahip keskin kokulu bir aromatik bileşiktir. Normal koşullar altında renksizdir, ışığa maruz kaldığında önce sarı sonra kahverengi renk alır. Organik çözücüler ve sıcak suda iyi, soğuk suda ise az çözünür.

Kinolin halkası günümüzde çok sayıda ilaç molekülünün yapısında yer almaktadır. Bunlara örnek olarak bitkilerde bulunan bir alkaloid olan kinin molekülü verilebilir. İlk kez Friedlieb Ferdinand Runge, 1834 yılında kömür katranından

kinolin izole etmeyi başarmıştır. Runge, bulduğu bu molekülü kelime kökeni Yunancadan gelen ve beyaz yağ anlamındaki lökol olarak adlandırmıştır (86).

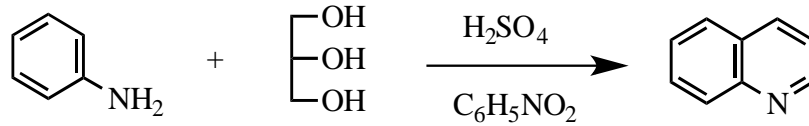
1842’de ise Fransız kimyager Charles Gerhardt kinin, striknin veya çinkoninin potasyum hidroksitle kuru damıtılması sonucu elde ettiği bileşiği kinolin veya kinolein olarak adlandırmıştır (87). Alman kimyager August Hoffman, bu iki bileşiğin aynı olduğunu ve tepkimelerdeki farklılığın reaksiyon ortamındaki safsızlıklara bağlı olduğunu farketmiştir (88).

2.2.1. Sentezleri

Kinolin ve türevlerinin sentezi için farklı yöntemler mevcuttur.

Skraup Sentezi

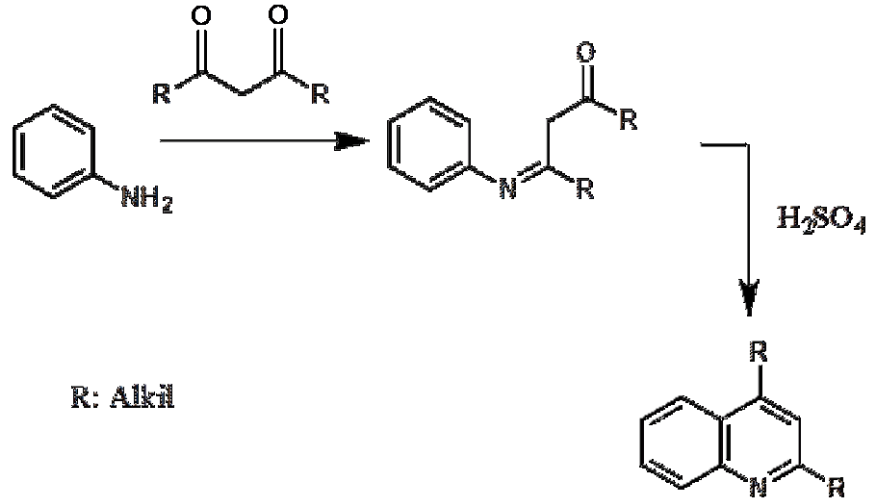
Yöntem (Şekil 2.34), Çek kimyacı Zdenko Hans Skraup tarafından bulunmuştur. Kinolin sentezi için en çok kullanılan yöntemdir. Bu reaksiyonda anilin ile gliserol, nitrobenzen ve sülfürik asitli ortamda tepkimeye girerek kinolin oluşturur (89).



Şekil 2.34. Skraup Sentezi.

Combes Kinolin Sentezi

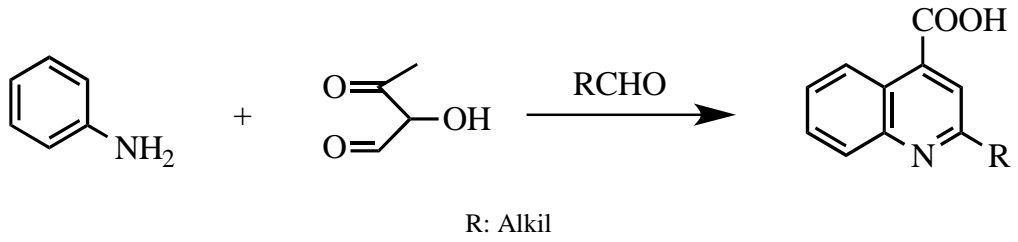
Combes tarafından bildirilen yöntemde, sübstitüe olmayan anilinin β -diketonlarla kondenzasyonu sonucu ara ürün olan bir Schiff bazı oluşumu ve bu bileşiğin asit katalizörlüğünde siklizasyonu ile sübstitüe kinolinler oluşur (90, 91). Combes sentezi (Şekil 2.35), substrat olarak β -diketon kullanımıyla diğer kinolin sentez reaksiyonlarından ayrılır. Genellikle 2,4-sübstitüe kinolin oluşturmak için kullanılır.



Şekil 2.35. Kombes kinolin sentezi.

Doebner Reaksiyonu

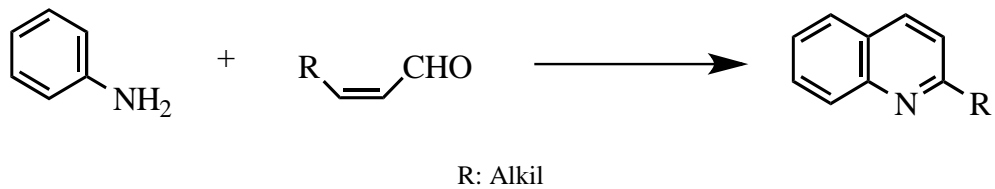
Anilin türevlerinin pirüvik asit ve aldehit türeviyle reaksiyonu sonucu kinolin-4-karboksilik asit türevleri oluşur (Şekil 2.36) (92).



Şekil 2.36. Doebner Reaksiyonu

Doebner–Miller Reaksiyonu

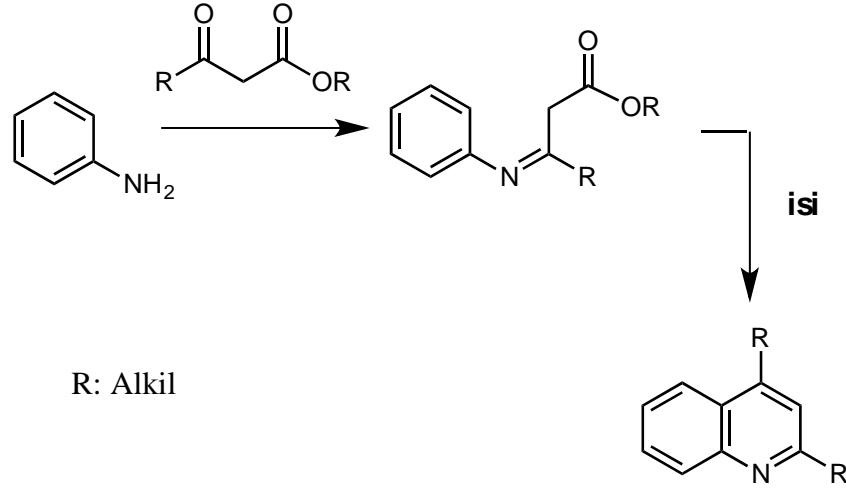
Anilin analoglarının α,β -doymamış karbonil türevleriyle reaksiyonu sonucu 2-sübstitüe kinolin türevleri oluşur (Şekil 2.37) (93-97).



Şekil 2.37. Doebner-Miller reaksiyonu.

Conrad–Limpach sentezi

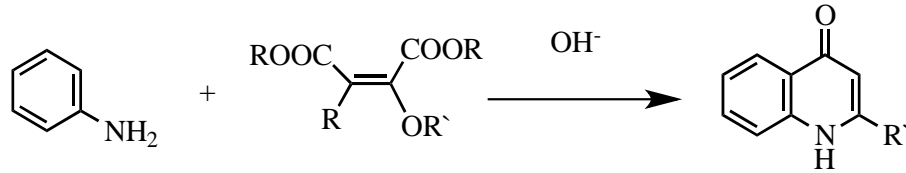
Bu reaksiyonda, anilin türevlerinin β -ketoesterlerle kondenzasyonu sonucu bir Schiff bazı aracılığıyla 4-hidroksikinolin türevleri oluşur (Şekil 2.38) (98).



Şekil 2.38. Conrad-Limpach reaksiyonu.

Gould–Jacobs Sentezi

Bu yöntemde (Şekil 2.39) anilin veya anilin türevlerinin açılmalonik esterlerle tepkimesi sonucu 4-hidroksikinolin türevleri oluşur (99, 100).

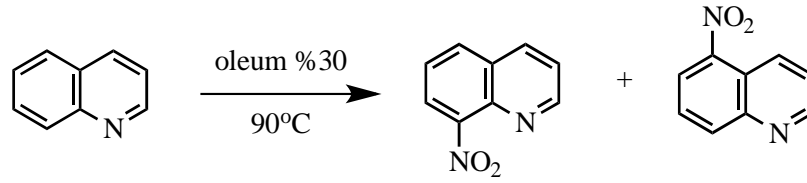


R: Alkil

Şekil 2.39. Gould-Jacobs sentezi.

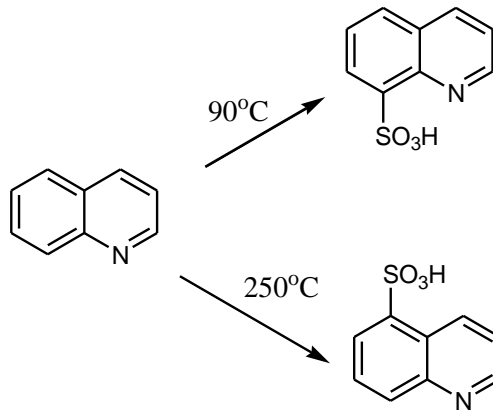
2.2.2. Kimyasal Özellikler

Kinolin ve izokinolinler, kuvvetli asidik ortamda amonyum tuzu aracılığıyla elektrofilik reaksiyon gerçekleştirir. Elektrofil, halka sisteminin benzen kısmına atak yapar. Kinolin ve izokinolinlerin elektrofilik reaksiyonları piridinden daha hızlıyken naftalene göre daha yavaş gerçekleşir. Kinolinin nitrolanması (Şekil 2.40) ile 5- ve 8-nitrokinolin izomer karışımı oluşur (97).



Şekil 2.40. Kinolinin nitrolanması.

Kinolinin dumanlı sulfuric asitle sülfonlanması (Şekil 2.41), düşük sıcaklıkta kinolin-8-sülfonik asit, yüksek sıcaklıkta ise kinolin-5-sülfonik asit oluşumuyla sonuçlanır.

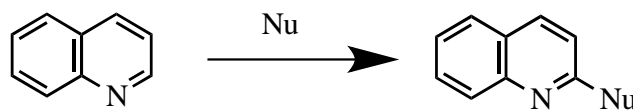


Şekil 2.41. Kinolinin sülfonlanması.

Kinolin halkasının halojenlenmesi sonucu oluşacak ürünler, reaksiyon koşullarına bağlı olarak değişiklik gösterir. Halojenin kinolin halkasının piridin kısmına girdiği bilinmektedir. Kinolinler, Friedel-Crafts alkimleme ve açilleme reaksiyonlarını vermez (101).

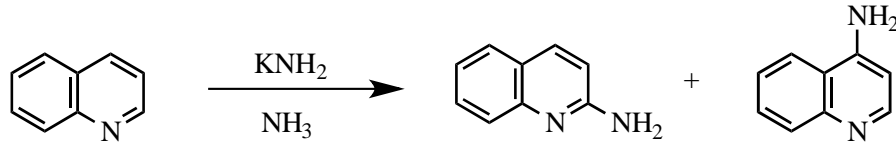
Kinolin ve izokinolinin nükleofilik reaksiyonlarla tepkimesinde, nükleofilik grup benzen halkasından ziyade heterosiklik halkaya girer (102).

Kinolinin karbon nükleofilleri ile reaksiyonu sonucu 2-sübtitüe kinolin türevleri (Şekil 2.42) oluşur.



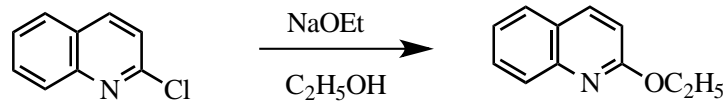
Şekil 2.42. 2-Sübtitüe kinolin türevlerinin sentezi.

Kinolin ile potasyum amidürün, amonyak varlığında reaksiyonu sonucu 2- ve 4-aminokinolin (Şekil 2.43) meydana gelir.



Şekil 2.43. Aminokinolin türevlerinin oluşumu.

2-Klorokinolin ile sodyum etoksitin etanol içerisinde tepkimesi sonucu 2-etoksikinolin (Şekil 2.44) meydana gelir.



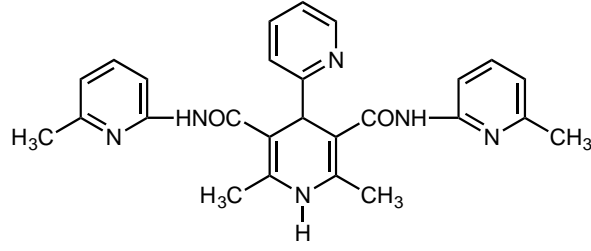
Şekil 2.44. 2-Etoksikinin oluşumu.

2.2.3. Farmakolojik Etkiler

1,4-DHP türevleri ile kondanse analoglarının, kardiyovasküler hastalıklar başta olmak antimikrobiyal, antikanser, antioksidan, antiastma, antiülser, antiobezite, serebral yetmezlik, intestinal spazm, üriner sistem vb. hastalıklarında kullanımları bilinmektedir.

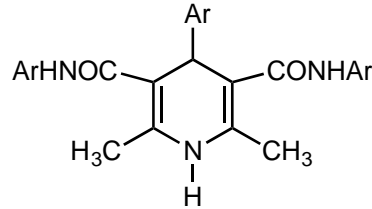
Antimikrobiyal Etkileri

Sirisha ve arkadaşları tarafından *Bacillus subtilis* ve *S.aureus* olmak üzere iki Gram-pozitif ve *E.coli* ve *Proteus vulgaris* olmak üzere iki Gram-negatif bakteri suşu üzerinde 1,4-DHP türevleriyle yaptıkları çalışmada halkanın 4. konumunda 2-piridil ile 3. ve 5. konumlarında N-(6-metilpiridin-2-il)karbamoil grubu içeren bileşiğin (Şekil 2.45) Gram-negatif bakterilere karşı streptomisin/tetrasiklin kadar etkili olduğu bulunmuştur (1).



Şekil 2.45. 2,6-Dialkil-3,5-di-[N-(6-metilpiridin-2-il)karbamoil]-4-(2-piridil)-1,4-DHP.

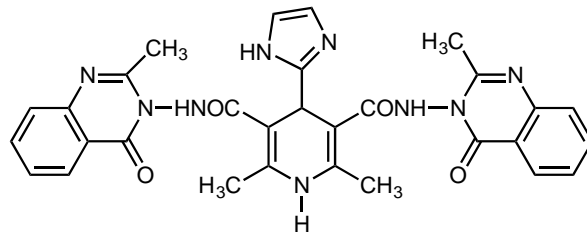
Bazı 4-heteroaril-1,4-DHP türevleri (Şekil 2.46), 1 mg/ml konsantrasyonda metisiline dirençli *S. aureus*'a karşı etkili bulunmuştur (1).



Ar: 2-Piridil, 2-imidazolil

Şekil 2.46. 4-Heteroaril-1,4-DHP türevleri

Dördüncü konumda 2-imidazolil grubuyla 3. ve 5. konumlarda N-(2-metil-4-okso-3H-kinazolin-3-il) grubu taşıyan 1,4-DHP türevi (Şekil 2.47) antibakteriyel ve antitüberküler aktivite göstermiştir (1).



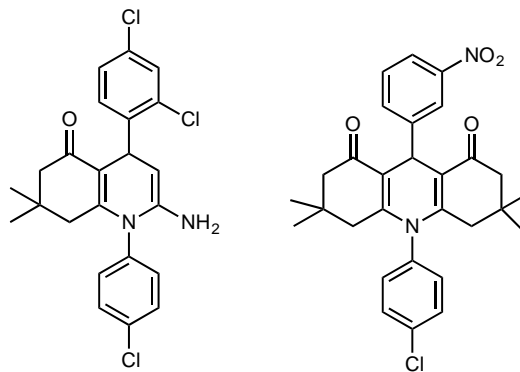
Şekil 2.47. N-(2-Metil-4-okso-3H-kinazolin-3-il) grubu taşıyan 1,4-DHP türevi.

Bu çalışma ayrıca 4. konumdaki 2-piridil ile 3. ve 5. konumlardaki karbamoil grubunun azot atomlarında 6-metilpiridin-2-il gruplarını taşıyan türevlerin antibakteriyel ve antitüberküler etki gösterdikleri bulunmuştur (1).

Sirisha ve arkadaşlarının aynı suşlar üzerinde yaptıkları diğer bir çalışmada, 4-sübstitüe-2,6-dimetil-3,5-bis-N-(fenil/sübstitüefenil)-karbamoil-1,4-DHP'ler

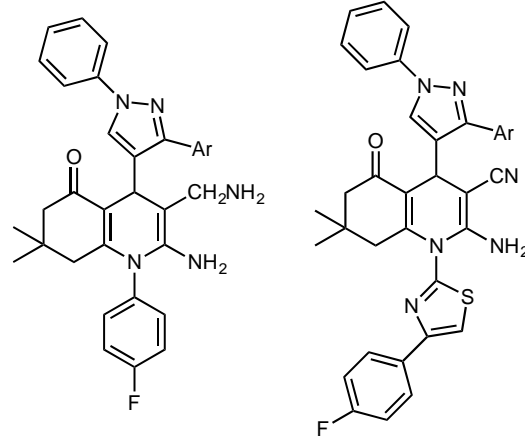
sentezlemiştir. Bu bileşiklerin özellikle Gram-negatif bakteriler üzerinde etkili olduğu bulunmuştur. 3. ve 5. konumlarında N-(4-metilfenil) ve 4. konumunda 2-pirolil grubu taşıyan türev, *E. coli*'ye karşı streptomisin ve tetrasiklin kadar etkili bulunmuştur. 1,4-DHP halkasının 3. ve 5. konumlarında fenilaminokarbonil ve 4. konumunda 2-piridil grubu taşıyan türev *B. subtilis*'e karşı etkili bulunmuştur (24). 1,4-DHP halkasının 3. ve 5. konumlarında fenilaminokarbonil ve 4- konumunda 2-furil grubu taşıyan türevlerin, metisiline dirençli *S. aureus*'a karşı 1mg/ml konsantrasyonda oldukça yüksek inhibitör etki gösterdikleri bulunmuştur (24).

Sabbagh ve arkadaşları, 4-(2,4-diklorofenil)-5-oksoheksahidrokinolin ve 9-(3-nitrofenil)dekahidroakridin-1,8-dion yapısındaki bileşiklerinin (Şekil 2.48) disk difüzyon metodu kullanılarak Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler üzerinde etkili olduğunu bildirmiştir (103).



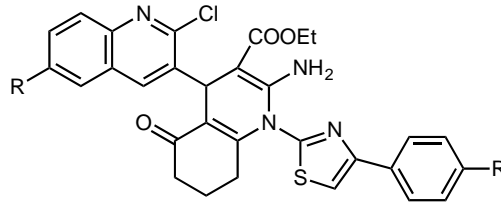
Şekil 2.48. 4-(2,4-diklorofenil)-5-oksoheksahidrokinolin ve 9-(3-nitrofenil)dekahidroakridin-1,8-dion.

Thumar ve Patel, 4. konumda aril yapısı taşıyan N-heteroaril süstitüe 5-oksoheksahidrokinolin türevlerini (Şekil 2.49) sentezleyerek *B. subtilis*, *Clostridium tetani*, *S. pneumonia*, *S. typhi*, *Vibrio cholera* ve *E. coli* suşlarına karşı etkilerini incelemiştir. Bileşiklerin çoğu yüksek antibakteriyel etkili bulunmuştur. En yüksek antibakteriyel etki *B. subtilis* ve *C. tetani* suşlarında görülmüştür. Ayrıca bileşiklerin *C. albicans*'a karşı antifungal etkileri de saptanmıştır (104).



Şekil 2.49. N-heteroaril-5-oksoheksahidrokinolin türevleri.

Shah ve arkadaşları tarafından tiyazol grubu taşıyan bazı yeni 3,4'-bikinolin türevleri (Şekil 2.50) sentezlenmiş ve bazı *E. coli*, *B. subtilis* ve *S. aureus* suşlarına karşı antibakteriyel aktivite gözlenmiştir (105).



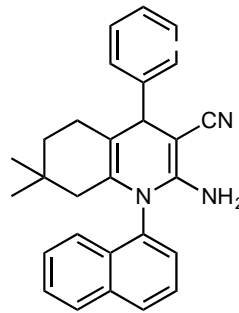
Şekil 2.50. 3,4'-Bikinolin türevleri.

3-Metil-5-izopropil/etil-6-metil-4-nitrofenil-1,4-DHP-3,5-dikarboksilat türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri incelendiğinde, prokaryotların (bakteri) bu bileşiklerin antimikrobiyal etkilerine ökaryotlardan (ipliksi fungus) daha duyarlı olduğu gözlenmiştir. *Mycobacterium smegmatis*, *S. aureus* ve *E. coli* için 2-siyano-3-okso-3-fenilprop-1-en-1-il ve alliliminometil grupları taşıyan türevlerin diğerlerine oranla çok daha inhibitör etkili olduğu saptanmıştır. Yapı-aktivite ilişkileri, 2. konumdaki süstitüentin kütledeki artışın antibakteriyel etkide artışa yol açtığına işaret etmektedir. Ayrıca lipofilisite artışının da etkiyi artırdığı ortaya konmuştur (106).

Antihipertansif etkili amlodipin ve lasidipinin *in vitro* ve oral yolla farelere uygulandığında *Leishmania donovani* enfeksiyonunu inhibe ettikleri gösterilmiştir.

Bu 1,4-DHP türevleri, kaspaz-3'e benzer aktivasyon aracılı parazit hücre ölümünü, oksijen tüketiminin doza bağımlı inhibisyonu yoluyla gerçekleştirir (107). Mahedra ve arkadaşları (108) ile Amini ve arkadaşlarının çalışmalarında da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (8).

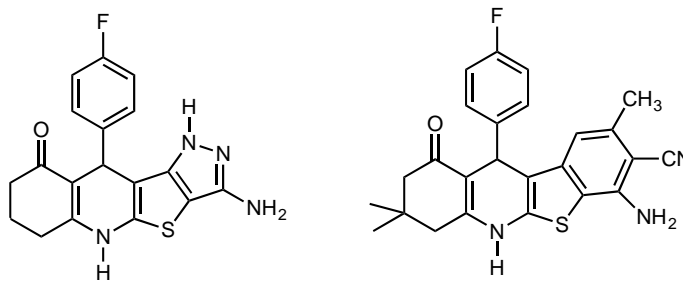
Abdel-Gawad ve arkadaşları, bir grup yeni N-naftil sübstitüe hidrokinolinler (Şekil 2.51) ve pirimidokinolinler sentezleyerek *Saccharomyces cerevisiae* üzerinde antifungal etkilerini incelemişlerdir (109).



X: Br, F

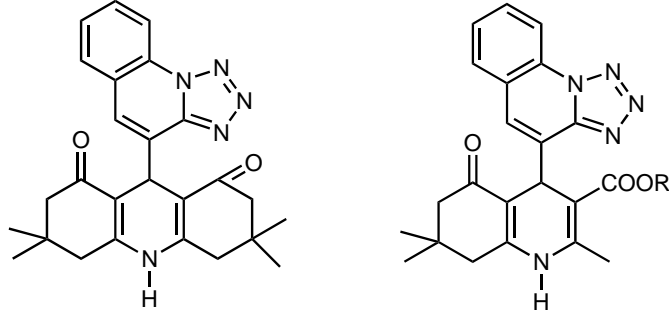
Şekil 2.51. N-naftil sübstitüe hidrokinolinler.

Başka bir çalışmada, bazı yeni kinolinotiyenopirazol ve kinolinotiyenopiridin analogları (Şekil 2.52) sentezlenmiş olup mikostatin kadar etkili bulunmuştur (110).



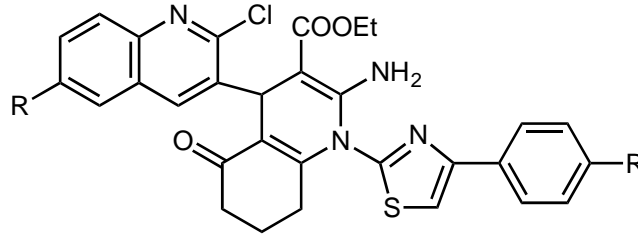
Şekil 2.52. Kinolinotiyenopirazol ve kinolinotiyenopiridin analogları.

Ladani ve arkadaşları, 4. konumunda tetrazolokinolin grubu taşıyan bazı polihidrokinolinlerin (Şekil 2.53) sentezlerini yaparak ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Elde edilen sonuçlar bazı türevlerin *R. oryzae*'ye karşı griseofulvine yakın fungisidal aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (40).



Şekil 2.53. Tetrazolokinolin türevleri.

Shah ve arkadaşları tarafından tiyazol grubu taşıyan bazı yeni bikinolin türevleri (Şekil 2.54) sentezlenmiş, bileşiklerin *A. niger*, *F. oxysporum* ve *R. oryzae* suşlarına karşı antifungal aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (105).



Şekil 2.54. Tiyazolilbikinolin türevleri.

Tüberküloz günümüzde en tehlikeli hastalıklardan biridir. Morbidite ve mortalite, çoklu direnç zincirine ve HIV/tüberküloz enfeksiyonlarına bağlı olarak gerçekleşir. Bu nedenle, günümüzde kullanılan ilaçlardan farklı mekanizmalara sahip yeni kemoterapötik ajanlara gereksinim vardır.

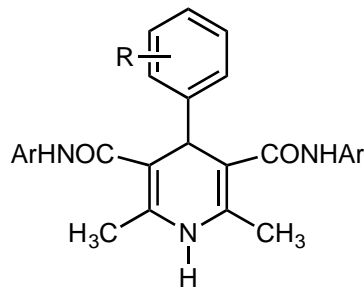
Bazı 1,4-DHP türevlerinin, antimikrobiyal, sitotoksik ve antineoplastik etkileri incelenmiştir (111). İzoniyazid ve alkilenmiş tetrazollerle süstitüe piridinlerin, *M. tuberculosis*'in H37Rv suşu üzerinde antitüberküler aktivite gösterdiği kaydedilmiştir. (2) 3. ve 5. konumlarda izoksazol/piridin grubu ve 4. konumda aril grupları taşıyan bazı simetrik ve asimetrik 1,4-DHP'ler sentezlenmiş ve bileşiklerin *M. tuberculosis*'in H37Rv suşu üzerindeki antitüberküler etkileri incelenmiştir (3-5).

Lipofilik grup taşıyan bazı 1,4-DHP-3,5-karbamoil türevlerinin belirgin antitüberküler aktivite gösterdiği bildirilmiştir. 4. Konumda nitroimidazol grubuyla 3. ve 5. konumlarda farklı ester grupları taşıyan asimetrik DHP analoglarının

antimikobakteriyel etkileri *M. tuberculosis*'e karşı değerlendirilmiştir. Aril esterlerinin alkil esterlerine oranla daha etkili olduğu bulunmuştur. 3-Fenilpropil grubu taşıyan türev, izoniyazit ile benzer antitüberküler aktivite göstermiştir (112).

Manvar ve arkadaşları, 3,5-dikarbamoil 1,4-DHP'lerin 4. konumunda fenil veya sübtitüe fenil grubu ile 3. ve 5. konumlarında çeşitli sübtitüentler bulunan analoglarının, rifampisinle karşılaştırıldığında, orta derecede antitüberküler aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir (11).

Bazı 4-aril-1,4-DHP'lerin antitüberküler aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (9, 12).



R: Alkil, Ar: Aril

Şekil 2.55. 4-Aril-1,4-DHP türevleri.

1,4-DHP'nin 4. konumundaki fenil halkasında yer alan büyük sübtitüentlerin varlığı hedef bağlanma bölgesiyle etkileşim sayesinde aktiviteye katkı sağladığı bilinmektedir. Fenil halkasının 3. ve 5. konumlarındaki sübtitüentlerin antitüberküler aktivite için elektronik etkisi m>p>o sırasıyla önemli olduğu vurgulanmıştır.(9,113).

N,N-dietilkarbamoil ve ester grubu içeren 1,4-DHP'ler, *M. tuberculose* karşı uygun bileşikler olarak değerlendirilmiştir (113).

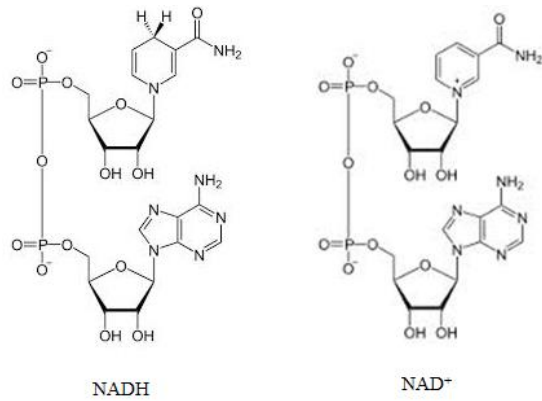
3,5-Dikarbamoil-1,4-DHP'ler *M. tuberculosis* H37Rv'e karşı dikkate değer aktivite göstermiştir. (3, 6) Kardiyovasküler etkileri ile bilinen 1,4-DHP'lerin 3. ve 5. konumlarına N-aril karbamoil grubu taşıyan esterlerin sübtitüsüyonu ile kalsiyum kanal antagonist etkide azalma olmasına karşın antitüberküler aktivitede artış gözlenmiştir (7). Ayrıca, karbamoilfenil grubunun 2. konumunda metoksi gibi

elektron verici bir grup taşıyan DHP'lerin en yüksek antitüberküler etkiyi gösterdiği belirtilmiştir (8). Benzer şekilde 1-4-DHP halkası üzerinde 4. konumda imidazolil grupları ile 3. ve 5. konumlarında çeşitli süstitüe fenil veya piridil karboksamit grupları taşıyan bazı yeni 3,5-dikarbamoil 1,4-DHP'ler de dikkate değer antitüberküler aktivite gözlenmiştir. (9) Süstitüe imizadol grubu taşıyan türevler, antitüberküler aktiviteden sorumlu nitrofenil grubuna eşdeğer bir aktivite gösterir. Bazı 3,5-dikarbamoil 1,4-DHP'ler, *S. aureus* ve *B. subtilis* üzerinde zayıf-orta antibakteriyel aktivite gösterir. (114) Gunics ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda 4. konumunda kloro veya tiyometilfenil grubu içeren bazı 4-aril-3,5-diasetil-2,6-dimetil-1,4-DHP'lerin eritrosin ile sinerjik antibakteriyel etki gösterdiği, ayrıca çoklu ilaç dirençli *E. coli* üzerine etkisi belirtilmiştir (115). Rokad ve arkadaşları tarafından da bazı N-aril-1,4-DHP türevlerinin sentezi, antitüberküler, antifungal ve antibakteriyel etkileri değerlendirilmiştir (13). 1,4-DHP halkasının 4. konumunda 1H-pirazolil grubu ile 3. ve 5. konumlarında karbetoksi ve asetil grubu taşıyan yeni N-aril-1,4-DHP'ler sentezlenmiştir (116).

1,4-DHP halkasının 4. konumunda 1H-pirazolil grubu ile 3. ve 5. konumlarında karbetoksi ve karbametoksi grubu taşıyan yeni N-aril-1,4-DHP'ler Hantzsch reaksiyonu ile sentezlenmiştir. *M. tuberculosis* H37Rv üzerinde gerçekleştirilen *in vitro* deneylerde, izoniyazitle kıyaslandığında, 1,4-dihidro-4-(3-(4-nitrofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2,6-dimetilpiridin-3,5-dikarboksi-lat, dietil 1,4-dihidro-4-(3-(4-florofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2,6-dimetilpiridin-3,5-dikarboksilat ve 1,4-dihidro-4-(3-(4-bromofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2,6-dimetilpiridin-3,5-dikarboksilatın düşük MİK değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (10).

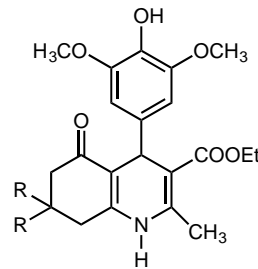
Antioksidan Aktiviteleri

NAD⁺-NADH (Şekil 2.56) redoks sisteminde önemli bir rol üstlenen DHP yapısı, oksidatif aromatikleşme gibi reaksiyonlarda yer alır.



Şekil 2.56. NAD ve NADH'nin yapıları.

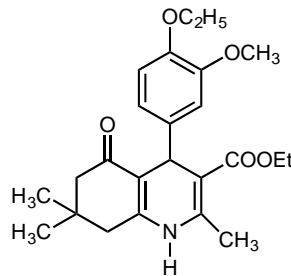
Dördüncü konumda sübstitüe fenil grupları içeren bir dizi 5-oksoheksahidrokinolin-3-karboksilat türevleri (Şekil 2.57) sentezlenerek antioksidan aktivite açısından değerlendirilmiş, metoksifenil grubu içeren türevlerde antioksidan aktivitede artış olduğu gözlenmiştir (28).



R: H, CH₃

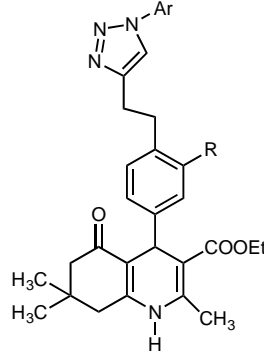
Şekil 2.57. 5-Oksoheksahidrokinolin-3-karboksilat türevleri

Montes-Avila ve arkadaşları, DHP, polihidrokinolin ve polihidroakridin türevleri üzerinde yaptıkları çalışmalarda, bunlar arasında en aktif türevlerin 5-hekzahidrokinolin iskeleti taşıyan bileşikler (Şekil 2.58) olduğunu saptamıştır (29).



Şekil 2.58. 5-Hekzahidrokinolin türevleri.

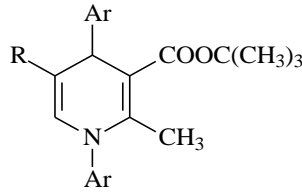
Üçüncü konumda karboksilat grubu taşıyan 5-oksoheksahidrokinolinler (Şekil 2.59) antioksidan etki gösterir ve bu halkanın DHP veya hidroakridinle değiştirilmesi aktivitede azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (30, 117).



R: Alkil, Ar: Aril

Şekil 2.59. 5-Oksoheksahidrokinolin-3-karboksilatlar.

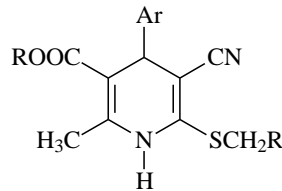
Dördüncü konumunda aril taşıyan 2-metil-1,4-DHP'lerin tersiyer bütül esterleri (Şekil 2.60) antioksidan aktivite gösterir (118).



R: Alkil, Ar: Aril

Şekil 2.60. 2-Metil-4-aril-1,4-DHP türevleri.

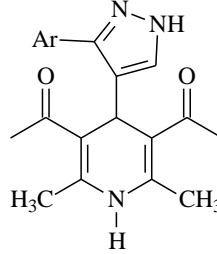
2-Alkiltiyo-1,4-DHP'lerle (Şekil 2.61) yapılan deneylerde maksimum aktivitenin 4-dihidroksifenil süstitüenti taşıyan türevlerde olduğu gözlenmiştir (119).



R: Alkil, Ar: Aril

Şekil 2.61. 2-Alkiltiyo-1,4-DHP'ler.

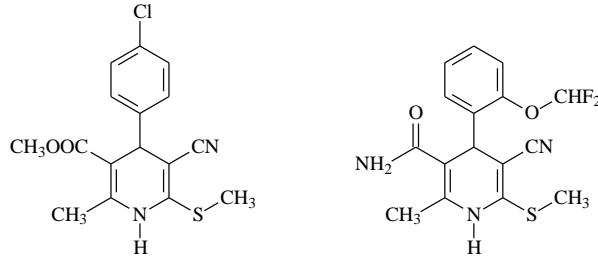
4-Nitrofenil-1,4-DHP türevleri, bazı lipofilik ilaçların yıkımında oluşan oksidatif stresi önlemektedir (120, 121). Sübstitüe 1H-pirazol-4-il-2,6-dimetil-1,4-DHP-3,5-dikarboksilatlar (Şekil 2.62), radikal süpürücü deneylerde antioksidan aktivite gösterdikleri ortaya konmuştur (31, 32).



Ar: Aril

Şekil 2.62. 1H-Pirazol-4-il-2,6-dimetil-1,4-DHP-3,5-dikarboksilat türevleri.

Çeşitli sülfanil-1,4-DHP'ler (Şekil 2.63) sıçanlarla gerçekleştirilen aktivite çalışmalarında lipit peroksidasyonuna karşı mitokondri koruyucu etki göstermiştir (122).



Şekil 2.63. Bazı sülfanil-1,4-DHP türevleri.

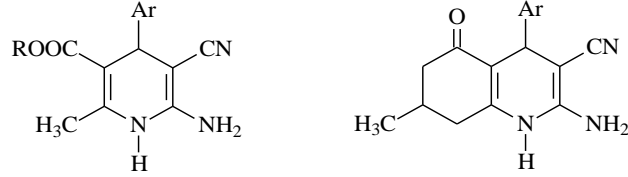
1,4-DHP yapısı taşıyan bazı analogların antioksidan özellikleri de gösterilmiştir (123, 124).

Anti-Alzheimer ve Nöroprotektif Etkileri

Alzheimer hastalığı, β -amiloid ($A\beta$) plakların, tau protein agregasyonu, oksidatif stres ve düşük asetilkolin seviyeleriyle karakterizedir (125, 126). Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin kullanılması ve beyindeki asetilkolin düzeylerinin artırılması, Alzheimer'ın tedavisindeki birincil terapötik yaklaşımdır (127). Ayrıca, Ca^{2+} 'nın kalsiyum kanallarından girişinin düzenlenmesi; Alzheimer'ın patojenezinde

yer alan Ca^{2+} aşırı yükü ve fonksiyon bozukluğu, A β oluşumunu ve hücre ölümünü artırdığından bunu önlemek için iyi bir stratejidir (128).

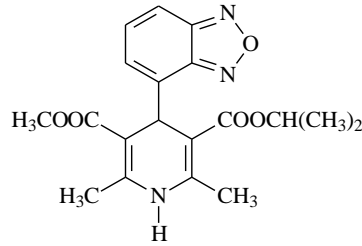
6-Amino-5-siyano-1,4-dihidropiridin ve 2-amino-3-siyano-4-aril-5-okso-7-metilhekzahidrokinolin türevleri (Şekil 2.64) yüksek nöroprotektif etki gösterdikleri açıklanmıştır (128).



Ar: Aril

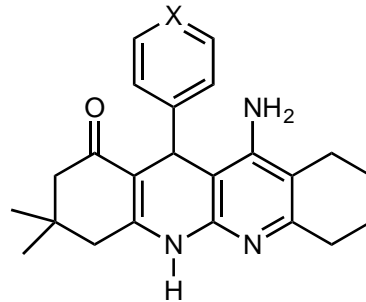
Şekil 2.64. Siyano-1,4-DHP türevleri.

İsradipinin (Şekil 2.65) nöroprotektif etkisi nedeniyle Parkinson hastalığında kullanılabileceği bildirilmiştir (129).



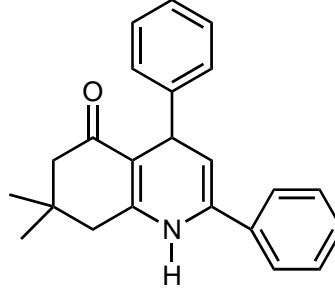
Şekil 2.65. İsradipin.

Leon ve arkadaşları, asetilkolinesteraz enzimini ve kalsiyum girişini inhibe ederek nöroprotektif etki gösteren bir dizi yeni takrin-hekzahidrokinolin (Şekil 2.66) türevi geliştirmiştir (130).



Şekil 2.66. Takrin-hekzahidrokinolin türevi.

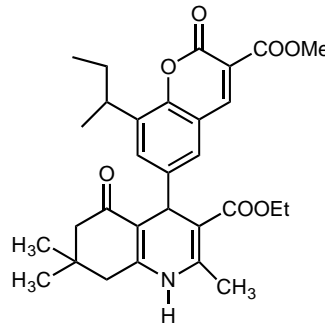
Kalsiyum girişinde etkili bir inhibitör olan 2,4-difenil-7,7-dimetil-5-oksoheksahidrokinolinin (Şekil 2.67). orta derecede nöroprotektif ve antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir (131).



Şekil 2.67. 2,4-Difenil-7,7-dimetil-5-oksoheksahidrokinolin.

Antiosteoporoz Etkileri

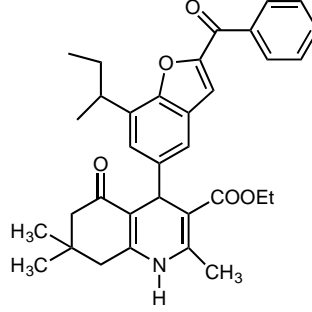
Sashidhara ve arkadaşları, postmenopozal osteoporoz için ovaryumu çıkarılmış kemirgende kemik kitle yoğunluğunu ve hacmini, osteojenik genlerin ekspresyonunu, kemik oluşum oranını, mineral katılma oranını, trabeküler mikromimariyi geliştiren ve kemik dönüş hızını azaltan güçlü bir antiosteoporotik ajan keşfetmiştir. Ayrıca kumarin-heksahidrokinolin türevinin (Şekil 2.68) kumarinlerden veya nifedipin ve benzofuran-HHQ hibritlerinden daha etkili olduğu kanıtlanmıştır (132).



Şekil 2.68. Kumarin-heksahidrokinolin türevi.

Bazı benzofuran-heksahidrokinolin hibrit molekülleri (Şekil 2.69), kemik anabolik aktiviteleri açısından değerlendirilmiş, bu hibritin kendini oluşturan moleküllerden daha aktif olduğu belirtilmiştir (132). Bu molekül, osteoblast farklılaşmasını ve kemik morfojenik protein-2'yi önemli ölçüde uyarmış, alkale

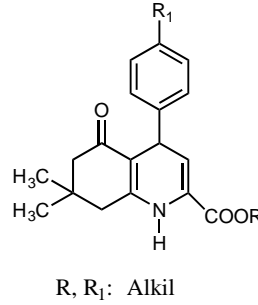
fosfataz aktivitesini ve hücre dışı matristeki mineralizasyon aktivitesini geliştirerek osteoblastları arttırmıştır (133).



Şekil 2.69. Benzofuran-hekzahidrokinolin hibrit molekülü.

Antidiyabetik ve Antidislipidemik Etkileri

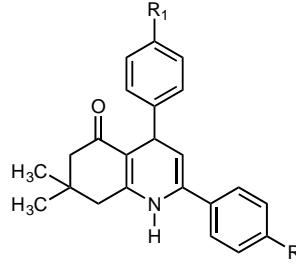
Bir grup 2,4-disübstitüe hekzahidrokinolin türevi (Şekil 2.70), antidiyabetik ve antidislipidemik aktiviteleri için sentezlenerek değerlendirilmiştir (134, 135).



Şekil 2.70. 2,4-Disübstitüe hekzahidrokinolin türevleri.

COX-2 İnhibitör ve Antienflamatuvar Etkileri

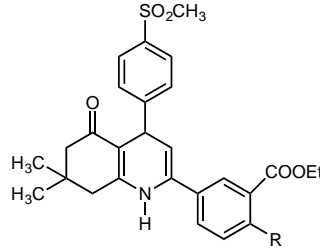
Sülfonilmetilfenil farmakoforu taşıyan bazı yeni 5-oksohekzahidrokinolin türevleri (Şekil 2.71), selektif COX-2 inhibitörü olarak etki göstermiştir. Bu farmakoforu 2. konumdaki fenil halkasında taşıyan türevler 4. konumda taşıyanlara göre daha seçici olarak bulunmuştur. 2. veya 4. konumdaki fenil halkasına klor, brom veya nitro grubu eklenmesi sonucu COX-2 inhibitör etkide ve seçicilikte azalma gözlenmiştir (136).



R, R₁: CH₃, SO₂CH₃

Şekil 2.71. Sülfonilmetilfenil grubu taşıyan 5-oksoheksahidrokinolin türevleri.

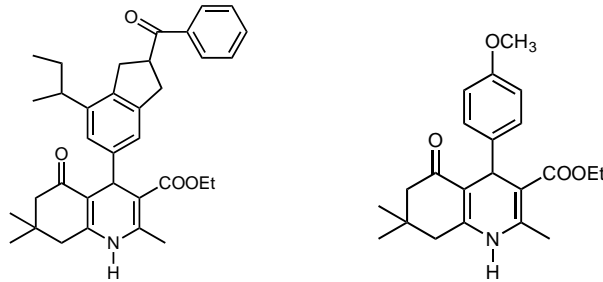
5-Oksoheksahidrokinolin halkasının 2. konumunda alkil ve 3. konumunda karbetoksi grubu taşıyan 4-(4-metilsülfonilfenil)-5-oksoheksahidrokinolin (Şekil 2.72) türevleri değerlendirilmiştir. 2. Konumda küçük alkil grupları COX-2 inhibitör aktivite için tercih edilir. (30) Propil veya fenil gibi daha büyük grupların getirilmesi ile aktivitede kayıp gözlemlendiği bildirilmiştir. Karbetoksi grubunun karbbenziloksi grubuna dönüştürülmesi aktivitenin azalmasına yol açar (137).



R, R₁: Alkil

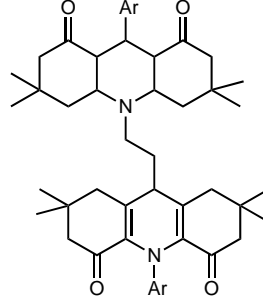
Şekil 2.72. 4-(4-Metilsülfonilfenil)-5-oksoheksahidrokinolin türevleri.

Bazı 4-Aril-5-oksoheksahidrokinolin türevleri (Şekil 2.73) ile yapılan çalışmalarda, fenil halkasında yer alan elektron verici grupların antienflamatuvar aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir (138).



Şekil 2.73. 4-Aril-5-oksoheksahidrokinolin türevleri.

Abd-Allah ve arkadaşları, polialkil bishidroakridin-1,8-dionların (Şekil 2.74), indometazine kıyasla daha iyi antienflamatuvar etki gösterdiğini belirtmiştir. Hidroakridinlerdeki elektron verici alkil grupların antienflamatuvar aktiviteyi arttırdığı vurgulanmıştır (139).



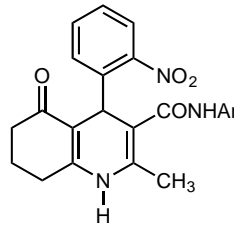
Ar: Aril

Şekil 2.74. Polialkil bishidroakridin-1,8-dion türevleri

Çoklu İlaç Direncine Etkileri

Kanser hücrelerinde P-gp'nin aşırı ekspresyonu kemoterapötik ilaçların birikmesinde düşüşe neden olur (140, 141).

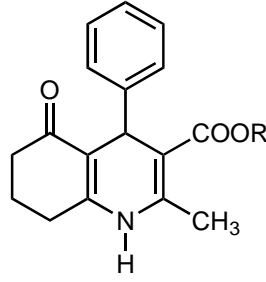
Shahraki ve arkadaşları, 4. konumda nitrofenil ve 3. konumda farklı karboksamit sübstitüentleri taşıyan bazı 5-oksoheksahidrokinolinler (2.75) sentezleyerek, 2-nitrofenil grubu içeren türevin iyi aktivite gösterdiğini bulmuştur (142).



Ar: Aril

Şekil 2.75. 3-N-sübstitüe karbamoil-5-oksoheksahidrokinolin türevi.

Üçüncü ve dördüncü konumda farklı sübstitüentler içeren heksahidrokinolin türevleri (Şekil 2.76) sentezlenmiş, ana yapının 4. konumunda nitro, siyano, kloro ve bromo gibi elektron çeken gruplar taşıyan fenil grubunu içeren türevlerin verapamilden daha yüksek P-gp inhibitör etkiyi gösterdikleri bulunmuştur (143).



R: Alkil

Şekil 2.76. 3-Karbetoksiheksahidrokinolin türevleri.

Diğer bir çalışmada 3. konumda 2- ve 3-piridilpropilkarboksilat taşıyan 5-oksoheksahidrokinolinlerin ümit verici P-gp inhibitör etkiyi gösterdikleri belirtilmiştir (30, 144).

Kalsiyum Kanal Modülatör Etkileri

Kalsiyum iyonlarının kalp ve düz kas hücreleri üzerinde önemli fizyolojik etkileri olduğu bilinmektedir. Ringer, kurbağa kalbi üzerinde yapılan çalışmalarda kalp kasılması ile Ca^{2+} iyonları arasındaki ilişkiyi açıklamıştır (36, 61, 64, 118, 145-157).

Son geliştirilen 1,4-DHP türevleri, ikinci kuşak kalsiyum kanal blokörü bileşiklerdir. Bunlar, vasküler düz kaslar için seçici ve uzun etki sürelidir. Kan basıncını düşürmesi yanı sıra endotelde nitrik oksit (NO) salıcı etki gösterir. (120)

Potasyum Kanallarına Etkileri

1,4-DHP'lerin, ATP-duyarlı potasyum kanallar aracılığıyla kalsiyum girişini inhibe ederek membran potansiyelini düşürdükleri bilinmektedir (64, 67, 157).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Kimyasal Çalışmalar

Kullanılan tüm kimyasal maddeler, Merck ve Aldrich firmalarının ürünleridir. Mikrodalga yardımıyla gerçekleştirilen sentezlerde ``*CEM Cooperation Discover SP Microwave Synthesis System*`` kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin saflığı, mobil faz olarak etil asetat-hekzan (1:1) çözücü sistemi kullanılarak Silikajel 60 F254 ile kaplanmış alüminyum plaklar (Merck) yardımıyla kontrol edilmiştir. İnce tabaka kromatografisi (İTK) plaklarındaki lekeleri izlemek için, kısa dalga boyu (254 nm) UV ışınından (*Camag UV Cabinet, Wiesloch, Germany*) yararlanılmıştır.

3.1.1. Genel Sentez Yöntemleri

Alkil 2,6,6 (2,7,7)-trimetil-4-(5/6-bromo-1H-indol-3-il)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilatlar (Bileşik 1-20)

Yöntem-1

0,002 mol 4,4- veya 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion, 0,002 mol uygun alkil asetoasetat, 0,002 mol 5- ve/veya 6-bromo-1H-indol-3-il karbaldehit ve 0,04 mol amonyum asetat 20 mL metanol içerisinde su banyosunda geri çeviren soğutucu altında reaksiyon tamamlanincaya kadar (4-6 saat) ısıtılmıştır. Reaksiyonun gidişi ince tabaka kromatografisi ile izlenmiştir. Karışım soğutulmuş ve oluşan katı madde süzülerek uygun çözücülerden kristallendirilmiştir.

Yöntem-2

0,001 mol 4,4- veya 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion, 0,001 mol uygun alkil asetoasetat, 0,002 mol 5- ve/veya 6-bromo-1H-indol-3-il karbaldehit ve 0,04 mol amonyum asetat 20 mL metanol içerisinde 15 dakika 150 °C de mikrodalga irradyasyona tabi tutulmuştur. Reaksiyonun gidişi ince tabaka kromatografisi ile izlenmiştir. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon içeriği alçak basınçta uçurulmuş ve oluşan çökelti uygun çözücülerden kristallendirilmiştir.

3.1.2. Analitik Yöntemler

3.1.2.1. Erime Derecesi Tayinleri

Bileşiklerin erime dereceleri, “*Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus*” (*Philadelphia, PA, USA*) erime derecesi tayin cihazıyla saptanmış ve sonuçlar düzeltilmemiştir.

3.1.2.2. Spektral Yöntemler

İnfrared Spektrumları

Bileşiklerin IR spektrumları, *MIRacle ATR accessory (Pike technologies)* ile donatılmış Perkin Elmer Spektrum BX FT-IR spektrofotometresinde (*Beaconsfield, UK*) toz numune üzerinden alınmış ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirilmiştir.

Nükleer Manyetik Rezonans Spektrumları

Bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve COSY spektrumları dimetilsülfoksit (DMSO-d₆) içerisinde Ankara Üniversitesi Merkez Laboratuvarı’nda *Varian Mercury 400, 400 MHz High Performance Digital FT-NMR Spektrometre* cihazında (*Palo Alto, CA, USA*) iç standart olarak tetrametilsilan (TMS) kullanılarak alınmıştır. Kimyasal kayma değerleri ppm olarak bildirilmiştir.

Kütle Spektrumları

Bileşiklerin kütle spektrumları, elektron sprey iyonizasyon tekniği ile *Micromass ZQ-4000 single quadrupole LC-MS Spektrofotometresi (Waters, Eschborn, Germany)* kullanılarak alınmıştır.

3.1.2.3. Eleman Analizleri

Eleman analizleri, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’nde *Leco CHNS-932* elementel analiz cihazında (*Philadelphia, PA, USA*) yapılmıştır.

3.1.2.4. X-Işınları Analizi

Sentezi yapılan bileşiklerden bileşik **3**’ün X – ışınları analizi yapılmıştır. Söz konusu analizde aşağıda belirtilen parametreler ve programlar uygulanmıştır:

X ışınları analizleri Department of Chemistry, Howard University, Waashington (USA)'da Ray J. Butcher tarafından gerçekleştirilmiştir. Sentezi yapılan bileşiklerden X-ray analizi için bileşik **3**, reaksiyon karışımlarından oda sıcaklığında yavaş uçurmayla elde edilen tek kristali fiberglasa yerleştirilerek veri koleksiyonunda kullanılmıştır. Bileşiğin X – ray ölçümleri 100 K (173.15 °C) sıcaklıkta gerçekleştirilmiştir. Kristal verileri, grafit monokromatize Mo K α radyasyon ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) ışına kullanılarak Bruker APEX-II diffraktometresi ile toplanmıştır. Kristal konumu, hücre saflık ve yoğunluk ölçümleri, Ψ -tarama ölçümlerini kullanan CAD - 4PC programı ile gerçekleştirilmiştir.

Yapı, çakışmayan yansımalar kullanılarak çözülmüş ve SHELXTL HKLF5 formatındaki tüm veri kullanılarak rafine edilmiştir. Bu formatta yansımalar birleştirilemez. Bu nedenle veriler %100'den daha fazla tamamlanmış gibi görünmektedir. Yapılar, SHELXT [23] programı kullanılarak doğrudan yöntemle çözülmüş ve SHELXT 2016/6 [23] kullanılarak **F2**'ye karşı full-matriks least-square teknikleri kullanılarak rafine edilmiştir.

3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları

3.2.1. Antibakteriyel, Antifungal ve Antimikobakteriyel Aktivite Çalışmaları

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri, “*Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*” tarafından önerilen sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Antibakteriyel aktivite testi için Mueller Hinton Broth (Difco-ABD), mayaların antifungal aktivite testi için ise L-glutamin içeren RPMI-1640 ve MOPS tampon (ICN-Flow, ABD) kullanılmıştır. Antibakteriyel aktivite testlerinde levofloksazin, antifungal aktivite çalışmalarında ise flukonazol standart olarak kullanılmıştır. Bu yöntemde mikrotitrasyon plaklarının ilk çukurlarına bileşikler ve standart antibiyotik çözeltilerinden 50'şer μ l damlatılmıştır. Çok kanallı pipet yardımı ile tüm bileşiklerin iki kat artan seri dilüsyonları yapılmıştır. Böylece araştırılacak bileşikler için 1024

$\mu\text{g/mL}$ ile $1 \mu\text{g/mL}$ ve standart antibiyotiklerden flukonazol için $64-0.0625 \mu\text{g/ml}$ ve levofloksasin için $154-0.15 \mu\text{g/ml}$ olacak şekilde dilusyonlar elde edilmiştir. Tüm çukurlara 0.5 McFarland bulanıklığına ayarlanmış bakteri ve maya süspansiyonları eklenmiştir. Mikrotitrasyon plaklarının son sırasında bulunan çukurlardan biri üreme kontrolü diğeri ise besiyeri kontrolü olarak kullanılmıştır. Plaklar hafifçe çalkalanarak $35 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de $18-24$ saat inkübe edilmiştir. Inkübasyon süresi sonunda bulanıklığın olmadığı son çukur minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) olarak belirlenmiştir. İncelenen bileşikler dimetilsülfoksit (DMSO) içinde çözülmüştür.

Mikroorganizma İnokulumu Hazırlanması

Mueller Hinton Agar (MHA, Difco-ABD) besiyerinde $18-24$ saat $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de inkübe edilen referans mikroorganizma kültürlerinden Mueller Hinton Broth (MHB) içeren tüplere ekim yapılmış ve $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de $2-6$ saat inkübe edilmiştir. Daha sonra tüplerdeki bulanıklık 0.5 McFarland süspansiyonuna eşdeğer bulanıklığa getirilmiştir. Steril distile su kullanılarak son inokülüm bakteriler için 5×10^5 cfu/ml, mantarlar için $0,5-2,5 \times 10^3$ cfu/ml olacak şekilde sulandırılmıştır.

Çalışmada Kullanılan Mikroorganizmalar

Antibakteriyel aktivite çalışmalarında *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213); Antifungal aktivite çalışmalarında ise *Candida albicans* (ATCC 90028), *C. krusei* (ATCC 6258), *C. parapsilosis* (ATCC 90018) gibi maya tipi mantarlar kullanılmıştır.

Antimikobakteriyel Aktivite ve Sitotoksisite Çalışmaları

Bileşiklerin antimikobakteriyel aktiviteleri, Medicinal Chemistry & Antimycobacterial Research Laboratory, Pharmacy Group, Birla Institute of Technology & Science – Pilani, Jawahar Nagar, Hyderabad Andhra Pradesh, Hindistan'da gerçekleştirilmiştir.

Hedef bileşikler, Klinik Laboratuvar Standartları'nın Ulusal Komitesi tarafından önerilen üç kopya olarak Minimum inhibitör konsantrasyon MİK saptanması (1995) için agar dilüsyon metoduna benzer olan OADC eklenmiş

Middlebrook 7H11 agar ortamında *M. tuberculosis*'e karşı antimikobakteriyel aktivite açısından *in vitro* olarak gözlenmiştir. MİK değeri bakteriyel büyümenin tamamen inhibisyonunu sağlayan minimum bileşik konsantrasyonu olarak tanımlanmıştır.

Bileşikler, Klinik Laboratuvar Standartları Ulusal Komitesi tarafından önerilen tekrarlı MİK saptanması yöntemiyle [*L. Collins, S. G. Franzblau, Antimicrob. Agents Chemother. 41, 1004 (1997)*] aynı olarak, MABA (Microplate Alamar Blue Assay) metodu tarafından OADC büyüme takviyesi ile desteklenen Middle Brook 7H9 ortamındaki *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294 türü)'ne karşı *in vitro* antimikobakteriyel aktivite tayini için taramadan geçirilmiştir. MABA analizi, hücre büyümesinin bir fonksiyonu olarak Alamar Blue'nun oksidasyon-redüksiyonuna dayanmaktadır. Boyanın mavi, floresan olmayan ve oksitlenmiş formu, hücre büyümesinin varlığı durumunda oluşan redüksiyon esnasında pembe ve floresana dönüşür. Renkteki bu değişim ölçülür ve bakteriyel büyümenin %99'unun inhibisyonunu sağlaması gerekli olan bileşiklerin minimum konsantrasyonları olan MİK değerleri belirlenir. Sentezlenen bileşiklerin saptanan MİK değerleri, standart ilaçlar olan izoniyazid, etambutol ve siprofloksazin ile karşılaştırılmıştır.

Bileşiklerin *in vitro* toksisiteleri, RAW 264.7 hücrelerinin 25 µg/mL konsantrasyonda büyüme inhibisyonuna karşı 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) ile değerlendirilmiştir (158).

Moleküler Yerleştirme Çalışmaları

Bileşiklerin kimyasal formülleri, Chembiodraw Ultra 12.0 programıyla çizilmiş ve Simplified Molecule Entry System (SMILES) dosyası olarak kaydedilmiştir. Bu dosya, yerleşim çalışması için uygun olan dosyayı hazırlamak için Ligand Scout 3.1'e transfer edilmiştir (159). Bu amaçla, yapılar Ligand Scout 3.1'deki MMFF94x güç alanı kullanılarak üç boyutlu yapıya geometrik açıdan optimize ve enerji olarak minimize edilmiştir. Moleküler yerleştirme çalışmaları, *M. tuberculosis* enoil redüktaz (InhA) enziminin yayınlanmış kristal yapısının, 1-sikloheksil-N-(3,5-diklorofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksamid (Protein Veri Bankası Kodu: 4TZK) (160) ile oluşturduğu kompleksin kullanılması ile gerçekleştirilmiştir. Tüm yerleştirme yürütmeleri varsayılan parametreler ve

puanlama fonksiyonu olarak Gold Score ile GOLD 5.4 (CCDC, Cambridge, UK) (161) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hidrojen atomları eklenerek ko-kristallenmiş ligand ve tüm su molekülleri yapıdan uzaklaştırılmıştır. Aktif bölgenin seçimi ko-kristallenmiş ligandın konumuna ve 10Å civarından seçilen orijinal ligandın etrafındaki kalıntılara dayandırılmıştır. Ligand Scout yazılımı üç boyutlu farmakofor analizi ve görüntüleme için kullanılmıştır.

3.2.2. Antioksidan Etki Çalışmaları

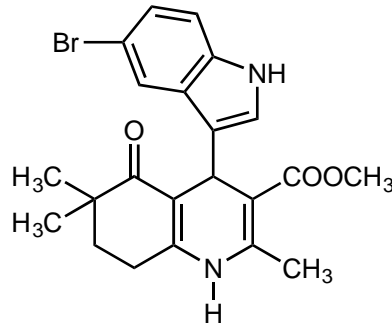
Antioksidan aktivite çalışmaları Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Tüm deneyler Gamry Reference 600 model (Gamry Instruments, PA, ABD) potentiostat/galvanostat kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma elektrotu olarak tek kullanımlık kalem grafit elektrot (PGE), referans elektrotu olarak doymuş 3 M potasyum klorür içeren Ag/AgCl elektrot ve karşı elektrot olarak platin telden oluşan üç elektrotlu bir sistem kullanılmıştır. 0,1 M tetrabütülamonyum iyodür tuzu içeren 3 ml diklorometan çözeltisi kullanılmıştır. Voltammogramlar, Ag/AgCl referans elektrotuna karşı 0.0 V -2.0 V potansiyel aralığı koşullarında kaydedilmiştir.

Oksijen redüksiyonu tepe akımının 0.1 - 0.5 mg / mL aralığında, bileşik konsantrasyonuyla doğru orantılı olduğu saptanmıştır. Oksijen pik akımları, bileşik konsantrasyonunun artmasıyla doğrusal olarak azamıştır. İncelenen bileşiklerin antioksidan aktivite katsayısı (K) hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Kimyasal Çalışmalar

Metil 4-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2,6,6-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8- heksahidrokinolin-3-karboksilat (1)



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, metil asetoasetat, 5-bromo-1H-indol-3-karbaldehit, ve amonyum asetatın hareketle Yöntem-1'e göre elde edilmiştir kazanılmıştır. Verim %69.

Bileşiğin erime derecesi 130°C'dir. Su, petrol eteri (40-60°C) ve n-hekzanda çözünmez; etanol, dimetilformamit, aseton ve kloroformda çözünür.

IR (ν , cm^{-1}); 3295 (N-H gerilim), 3215 (N-H gerilim), 3095 (C-H gerilim, aromatik), 2926 (C-H gerilim, alifatik), 1643 (C=O gerilim, ester), 1608 (C=O gerilim, keton), 1432 (C=C gerilim), 1385 (C-O gerilim) ve 781 cm^{-1} 'de (C-H eğilme, 1,2,4-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ (δ); 0,87 (3H; s; 6- CH_3), 0,97 (3H; s; 6- CH_3), 1,60-1,80 (2H; m; H-7), 2,26 (3H; s; 2- CH_3), 2,48-2,56 (2H; m; H-8), 3,33 (3H; s; O- CH_3), 5,07 (1H; s; H-4), 6,87 (1H; d; J: 2.4 Hz; indol H-2), 7,10 (H; dd; J: 8,4/2,0 Hz; indol H-6), 7,23 (1H; d; J: 8,4 Hz; indol H-7), 7,85 (1H; d; J: 2,0 Hz; indol H-4), 9,20 (1H; s; HHQ (heksahidrokinolin) N-H), 10,85 (1H; s; indol N-H) ppm'de pikler görülür.

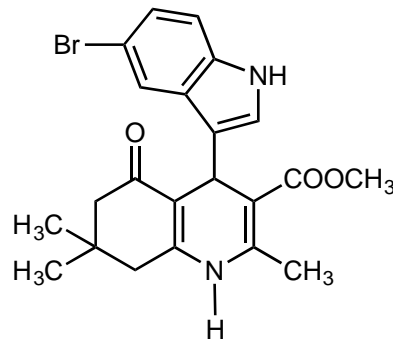
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ); 18,1 (2- CH_3), 24,1 (6- CH_3), 24,9 (6- CH_3), 31,4 (C-8), 36,2 (C-7), 38,8 (C-6), 40,0 (C-4), 50,3 (COOCH_3), 104,8 (C-3), 110,7 (C-4a), 122,4, 125,0, 125,8, 126,0, 126,2, 126,5, 127,6 129,7 (indol halkası), 144,0 (C-2), 149,3 (C-8a), 167,4 (COO) ve 199,5 (C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle (m/z); 465/467 [M+Na]⁺/[M+2+Na]⁺, 272, 250, 248 (100%), 204, 216, 190, 90, 73 ve 56'da pikler görülür.

Analiz: C₂₂H₂₃BrN₂O₃ (M.A. 443,33) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	59,60	5,23	6,32
Bulunan :	59,44	5,30	6,29

**Metil 4-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2,7,7-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-
hekzahidrokinolin-3-karboksilat (2)**



5,5-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, metil asetoasetat, 5-bromo-1H-indol-3-karbaldehit, ve amonyum asetatтан hareketle Yöntem-1'e göre elde edilmiştir. Verim %79.

Bileşiğin erime derecesi 194°C'dir. Su, petrol eteri (40-60°C) ve n-hekzanda çözünmez; etanol, dimetilformamit, aseton ve kloroformda çözünür.

IR (ν, cm⁻¹); 3351 (N-H gerilim), 3304 (N-H gerilim), 3060 (C-H gerilim, aromatik), 2953 (C-H gerilim, alifatik), 1699 (C=O gerilim, ester), 1590 (C=O gerilim, keton) 1477 (C=C gerilim), 1380 (C-O gerilim) ve 791 cm⁻¹ 'de (C-H eğilme, 1,2,4-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR (δ); 0,79 (3H; s; 7-CH₃), 1,00 (3H; s; 7-CH₃), 1,95 (H; d; J: 16 Hz; H-8a), 2,15 (H; d; J: 16 Hz; H-8b), 2,27 (3H; s; 2-CH₃), 2,29 (H; d; J: 17,2 Hz; H-6a), 2,46 (H; d; J: 17,2 Hz; H-6b), 3,33 (3H; s; OCH₃), 5,07 (1H; s; H-4), 6,93 (1H; d; J: 2,0 Hz; indol H-2), 7,08 (1H; dd; J: 8,4/2,0 Hz; indol H-6), 7,22 (1H; d; J:8,4

Hz; indol H-7), 7,70 (1H; d; J: 2,0 Hz; indol H-4), 9,20 (1H; s; HHQ N-H), 10,88 (1H; s; indol N-H) ppm'de pikler görülür.

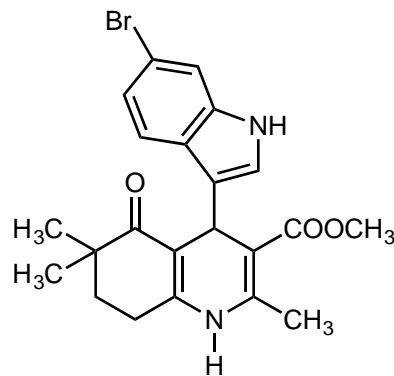
^{13}C -NMR (δ); 18,1 (2-CH₃), 24,1 (6-CH₃), 24,9 (6-CH₃), 31,2 (C-8), 36,2 (C-7), 38,8 (C-6), 40,0 (C-4), 50,3 (COOCH₃), 104,8 (C-3), 110,7 (C-4a), 122,4, 125,0, 125,8, 125,9, 126,2, 126,5, 127,6 129,7 (indol halkası), 142,2 (C-2), 149,3 (C-8a), 167,6 (COO) ve 199,5 (C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle (m/z); 465/467 [M+Na]⁺/[M+2+Na]⁺, 248 (100%), 216, 193, 164, 149, 132 ve 56'da pikler görülür.

Analiz: C₂₂H₂₃BrN₂O₃ (M.A. 443,33) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	59,60	5,23	6,32
Bulunan :	59,11	5,42	6,10

Metil 4-(6-bromo-1H-indol-3-il)-2,6,6-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (3)



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, metil asetoasetat, 6-bromo-1H-indol-3-karbaldehit, ve amonyum asetatın hareketle Yöntem-1'e göre elde edilmiştir. Verim %84.

Bileşiğin erime derecesi 197°C'dir. Su, petrol eteri (40-60°C) ve n-hekzanda çözünmez; etanol, dimetilformamit, aseton ve kloroformda çözünür.

IR (ν , cm^{-1}); 3449 (N-H gerilim)-, 3291 (N-H gerilim), 3283 (C-H gerilim, aromatik), 2955 (C-H gerilim, alifatik), 1690 (C=O gerilim, ester), 1641 (C=O gerilim, keton), 1598 (C=C gerilim), 1373 (C-O gerilim) ve 776 cm^{-1} 'de (C-H eğilme, 1,2,4-trisübstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ (δ); 0,83 (3H; s; 6- CH_3), 0,95 (3H; s; 6- CH_3), 1,61-1,71 (2H; m; H-7), 2,24 (3H; s; 2- CH_3), 2,45-2,48 (2H; m; H-8), 3,49 (3H; s; OCH_3), 5,07 (1H; s; H-4), 6,83 (1H; d; J: 2,4 Hz; indol H-2), 7,01 (1H; dd; J: 8,4/1,6 Hz; indol H-5), 7,41 (1H; d; J: 1,6 Hz; indol H-7), 7,48 (1H; d; J: 8,4 Hz; indol H-4), 9,14 (1H; s; HHQ N-H), 10,76 (1H; s; indol N-H) ppm'de pikler görülür.

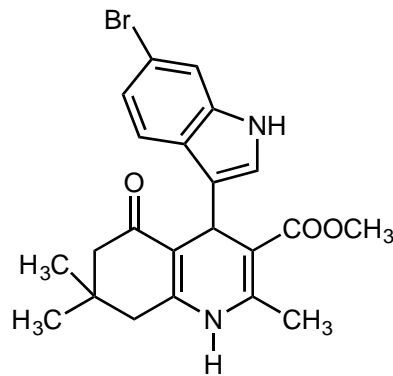
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ); 18,0 (2- CH_3), 24,0 (6- CH_3), 25,2 (6- CH_3), 34,1 (C-8), 39,5 (C-7), 39,5 (C-6), 39,9 (C-4), 50,5 (COOCH_3), 103,0 (C-3), 109,0 (C-4a), 113,1 113,6, 120,8, 121,1, 121,6, 123,6, 124,6, 137,0 (indol halkası), 144,2 (C-2), 149,1 (C-8a), 167,5 (COO) ve 199,4 (C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle (m/z); 465/467 $[\text{M}+\text{Na}]^+ / [\text{M}+2+\text{Na}]^+$, 248 (100%), 216, 204, 188, 173 ve 56'da pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_3$ (M.A. 443,33) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	59,60	5,23	6,32
Bulunan :	59,32	5,04	6,52

Metil 4-(6-bromo-1H-indol-3-il)-2,7,7-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (4)



5,5-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, metil asetoasetat, 6-bromo-1H-indol-3-karbaldehit, ve amonyum asetatın hareketle Yöntem-1'e göre elde edilmiştir. Verim %88.

Bileşiğin erime derecesi 227°C'dir. Su, petrol eteri (40-60°C) ve n-hekzanda çözünmez; etanol, dimetilformamit, aseton ve kloroformda çözünür.

IR (v, cm⁻¹); 3342 (N-H gerilim), 3081 (C-H gerilim, aromatik), 2961 (C-H gerilim, alifatik), 1682 (C=O gerilim, ester), 1608 (C=O gerilim, keton), 1488 (C=C gerilim), 1380 (C-O gerilim) ve 802 cm⁻¹ 'de (C-H eğilme, 1,2,4-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR (δ) ;0,75 (3H; s; 7-CH₃), 0,97 (3H; s; 7-CH₃), 1,92 (H; d; J: 16,4 Hz; H-6a), 2,12 (H; d; J: 16,4 Hz; H-6b), 2,25 (3H; s; 2-CH₃), 2,27 (H; d; J: 17,2 Hz; H-8a), 2,38 (H; d; J: 17,2 Hz; H-8b), 3,48 (3H; s; OCH₃), 5,09 (1H; s; H-4), 6,88 (1H; d; J: 2,4 Hz; indol H-2), 7,00 (1H; dd; J: 8,4/1,6 Hz; indol H-5), 7,75 (1H; d; J: 1,6 Hz; indol H-7), 7,79 (1H; d; J: 8,4 Hz; indol H-4), 9,10 (1H; s; HHQ N-H), 10,76 (1H; s; indol N-H) ppm'de pikler görülür.

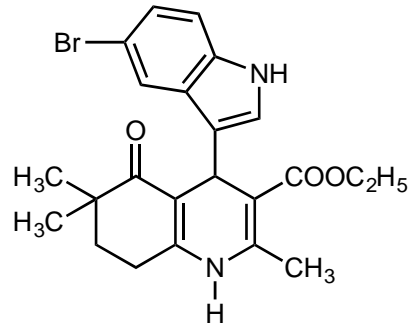
¹³C-NMR (δ); 18,1 (2-CH₃), 26,5 (6-CH₃), 27,0 (6-CH₃), 28,0 (C-8), 29,7 (C-7), 31,9 (C-6), 41,1 (C-4), 50,3 (COOCH₃), 103,0 (C-3), 113,7 (C-4a), 115,7, 120,8, 121,2, 121,6, 123,7, 124,6, 137,0, 139,2 (indol halkası), 144,2 (C-2), 149,0 (C-8a), 167,5 (COO) ve 194,2 (C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle (m/z); 465/467 [M+Na]⁺/[M+2+Na]⁺, 256, 248 (100%), 216, 188, 73 ve 56 pikler görülür.

Analiz: C₂₂H₂₃BrN₂O₃ (M.A. 443,33) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	59,60	5,23	6,32
Bulunan :	59,26	4,95	5,90

**Etil 4-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2,6,6-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-
hekzahidrokinolin-3-karboksilat (5)**



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, etil asetoasetat, 5-bromo-1H-indol-3-karbaldehit, ve amonyum asetatтан hareketle Yöntem-1'e göre elde edilmiştir. Verim %80.

Bileşiğin erime derecesi 183°C'dir. Su, petrol eteri (40-60°C) ve n-hekzanda çözünmez; etanol, dimetilformamit, aseton ve kloroformda çözünür.

IR (ν , cm^{-1}); 3339 (N-H gerilim), 3283 (N-H gerilim), 3075 (C-H gerilim, aromatik), 2957 (C-H gerilim, alifatik), 1657 (C=O gerilim, ester), 1598 (C=O gerilim, keton), 1480 (C=C gerilim), 1367 (C-O gerilim) ve 776 cm^{-1} 'de (C-H bükülme, 1,2,4-trisübstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ (δ); 0,87 (3H; s; 6-CH₃), 0,98 (3H; s; 6-CH₃), 1,15 (3H; t; J: 6,8 Hz; CH₂CH₃), 1,62-1,76 (2H; m; H-7), 2,25 (3H; s; 2-CH₃), 2,46-2,54 (2H; m; H-8), 3,98 (2H; q; J: 6,8 Hz; OCH₂), 5,08 (1H; s; H-4), 6,83 (1H; d; J: 2,4 Hz; indol H-2), 7,09 (1H; dd; J: 8,4/2,0 Hz; indol H-6), 7,22 (1H; d; J: 8,4 Hz; indol H-7), 7,73 (1H; d; J: 2,0 Hz; indol H-4), 9,16 (1H; s; HHQ N-H), 10,85 (1H; s; indol N-H) ppm'de pikler görülür.

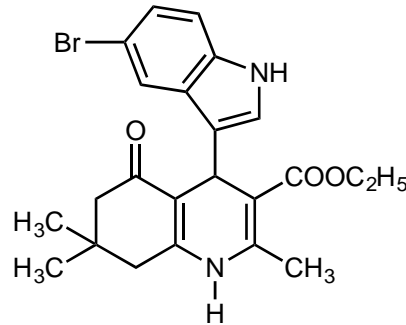
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ); 14,5 (CH₂CH₃), 18,6 (2-CH₃), 24,1 (6-CH₃), 24,3 (6-CH₃), 25,2 (C-8), 27,4 (C-7), 36,7 (C-6), 43,5 (C-4), 56,9 (COOCH₂), 103,4 (C-3), 104,3 (C-4a), 111,3, 114,5, 120,0, 123,5, 127,3, 128,9, 130,2, 135,6 (indol halkası), 145,6 (C-2), 148,7 (C-8a), 167,6 (COO) ve 195,7 (C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle (m/z); 479/481[M+Na]⁺/[M+2+Na]⁺, 263, 262, 235, 234(100%), 219, 190, 176 ve 56'da pikler görülür.

Analiz: C₂₃H₂₅BrN₂O₃ (M.A. 457,36) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	60,40	5,51	6,13
Bulunan :	60,20	5,30	5,95

**Etil 4-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2,7,7-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-
heksahidrokinolin-3-karboksilat (6)**



5,5-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, etil asetoasetat, 5-bromo-1H-indol-3-karbaldehit, ve amonyum asetatтан hareketle Yöntem-1'e göre elde edilmiştir. Verim %82.

Bileşiğin erime derecesi 195°C'dir. Su, petrol eteri (40-60°C) ve n-hekzanda çözünmez; etanol, dimetilformamit, aseton ve kloroformda çözünür.

IR (v, cm⁻¹); 3301(N-H gerilim), 3290 (N-H gerilim), 2970 (C-H gerilim, alifatik), 1706 (C=O gerilim, ester), 1587 (C=O gerilim, keton), 1472 (C=C gerilim), 1382 (C-O gerilim) ve 793 cm⁻¹ 'de (C-H eğilme, 1,2,4-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR (δ); 0,80 (3H; s; 7-CH₃), 1,00 (3H; s; 7-CH₃), 1,12 (3H; t; J: 7,2 Hz; CH₂CH₃), 1,94 (H; d; J: 16 Hz; H-8a), 2,14 (H; d; J: 16 Hz; H-8b), 2,26 (3H; s; 2-CH₃), 2,30 (H; d; J: 16,8 Hz; H-6a), 2,42 (H; d; J: 16,8 Hz; H-6b), 3,95 (2H; q; J: 7,2 Hz; OCH₂), 5,07 (1H; s; H-4), 6,93 (1H; d; J: 2,4 Hz; indol H-2), 7,08 (1H; dd; J: 8,4/1,6 Hz; indol H-6), 7,22 (1H; d; J: 8,4 Hz; indol H-7), 7,70 (1H; d; J: 1,6 Hz; indol H-4), 9,17 (1H; s; HHQ N-H), 10,88 (1H; s; indol N-H) ppm'de pikler görülür.

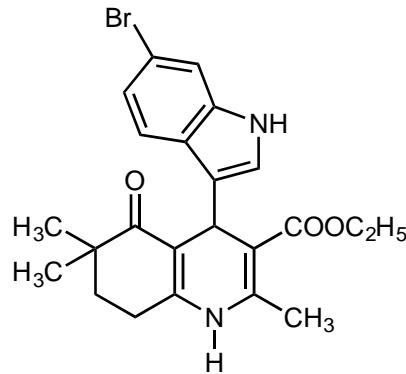
^{13}C -NMR (δ); 14,5 (CH_2CH_3), 18,6 (2- CH_3), 24,1 (6- CH_3), 24,3 (6- CH_3), 24,9 (C-8), 31,4 (C-7), 38,8 (C-6), 40,0 (C-4), 50,3 (COOCH_2), 122,4 (C-3), 125,0 (C-4a), 125,8, 126,0, 126,2, 126,5, 127,6, 129,7, 136,2, 142,2 (indol halkası), 144,0 (C-2), 149,3 (C-8a), 167,4 (COO) ve 199,5 (C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle (m/z); 479/481 $[\text{M}+\text{Na}]^+ / [\text{M}+2+\text{Na}]^+$, 262, 234 (100%), 178, 150'de pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_3$ (M.A. 457,36) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	60,40	5,51	6,13
Bulunan :	60,64	5,09	5,77

**Etil 4-(6-bromo-1H-indol-3-il)-2,6,6-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-
heksahidrokinolin-3-karboksilat (7)**



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, etil asetoasetat, 6-bromo-1H-indol-3-karbaldehit, ve amonyum asetatın hareketle Yöntem-1'e göre elde edilmiştir. Verim %76.

Bileşiğin erime derecesi 190°C 'dir. Su, petrol eteri ($40-60^\circ\text{C}$) ve n-hekzanda çözünmez; etanol, dimetilformamit, aseton ve kloroformda çözünür.

IR (ν , cm^{-1}); 3281 (N-H gerilim), 3222 (N-H gerilim), 3080 (C-H gerilim, aromatik), 2969 (C-H gerilim, alifatik), 1676 (C=O gerilim, ester), 1644 (C=O gerilim, keton), 1575 (C=C gerilim), 1323 (C-O gerilim) ve 780 cm^{-1} 'de (C-H eğilme, 1,2,4-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ (δ); 0,84 (3H; s; 6- CH_3), 0,96 (3H; s; 6- CH_3), 1,05 (3H; t; J: 6.8 Hz; CH_2CH_3), 1,60-1,71 (2H; m; H-7), 2,24 (3H; s; 2- CH_3), 2,45-2,50 (2H; m; H-8), 3,95 (2H; q; 6,8 Hz; OCH_2), 5,08 (1H; s; H-4), 6,84 (1H; d; J: 2,0 Hz; indol H-2), 7,01 (1H; dd; J: 8,4/2,0 Hz; indol H-5), 7,41 (1H; d; J: 2,0 Hz; indol H-7), 7,49 (1H; d; J: 8,4 Hz; indol H-4), 9,08 (1H; s; HHQ N-H), 10,73 (1H; s; indol N-H) ppm'de pikler görülür.

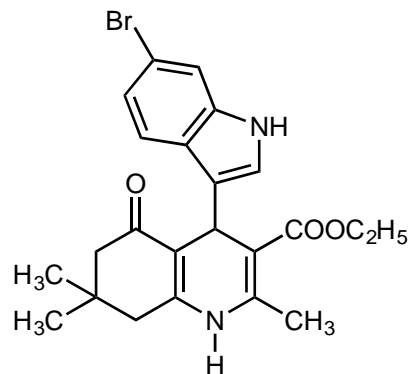
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ); 14,2 (CH_2CH_3), 18,1 (2- CH_3), 22,8 (6- CH_3), 24,1 (6- CH_3), 25,2 (C-8), 31,4 (C-7), 38,8 (C-6), 40,0 (C-4), 50,3 (COOCH_2), 122,4 (C-3), 125,0 (C-4a), 109,1, 113,1, 120,8, 121,2, 121,9, 123,7, 124,8, 137,0 (indol halkası), 143,8 (C-2), 149,1 (C-8a), 167,2 (COO) ve 199,4 (C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle (m/z); 479/481 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 263, 262 $[\text{M}+2+\text{Na}]^+$, (100%), 234, 219, 190 ve 56'da pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_3$ (M.A. 457.36) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	60,40	5,51	6,13
Bulunan :	60,43	5,76	6,01

Etil 4-(6-bromo-1H-indol-3-il)-2,7,7-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (8)



5,5-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, etil asetoasetat, 6-bromo-1H-indol-3-karbaldehit, ve amonyum asetatтан hareketle Yöntem-1'e göre elde edilmiştir. Verim %69.

Bileşğin erime derecesi 147°C'dir. Su, petrol eteri (40-60°C) ve n-hekzanda çözünmez; etanol, dimetilformamit, aseton ve kloroformda çözünür.

IR (ν , cm^{-1}); 3468 (N-H gerilim), 3210 (N-H gerilim), 3083 (C-H gerilim, aromatik), 2959 (C-H gerilim, alifatik), 1679 (C=O gerilim, ester), 1606 (C=O gerilim, keton), 1484 (C=C gerilim), 1379 (C-O gerilim) ve 804 cm^{-1} 'de (C-H eğilme, 1,2,4-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ (δ); 0,,77 (3H; s; 7-CH₃), 0,99 (3H; s; 7-CH₃), 1,10 (3H; t; J: 7.2 Hz; CH₂CH₃), 1,93 (H; d; J: 16 Hz; H-8a), 2,13 (H; d; J: 16 Hz; H-8b), 2,26 (3H; s; 2-CH₃), 2,28 (H; d; J: 16,8 Hz; H-6a), 2,40 (H; d; J: 16,8 Hz; H-6b), 3,94 (2H; q; J: 7,2 Hz; OCH₂), 5,10 (1H; s; H-4), 6,91 (1H; d; J: 2,0 Hz; indol H-2), 7,02 (1H; dd; J: 8,4/2,0 Hz; indol H-5), 7,43 (1H; d; J: 2,0 Hz; indol H-7), 7,48 (1H; d; J: 8,4 Hz; indol H-4), 9,08 (1H; s; HHQ N-H), 10,78 (1H; s; indol N-H) ppm'de pikler görülür.

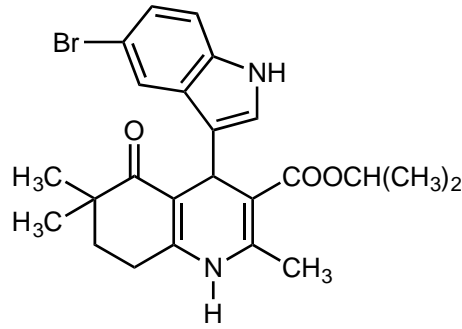
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ); 14,2 (CH₂CH₃), 18,1 (2-CH₃), 26,5 (6-CH₃), 27,1 (6-CH₃), 29,1 (C-8), 32,0 (C-7), 35,5 (C-6), 40,0 (C-4), 50,3 (COOCH₂), 113,1 (C-3), 113,7 (C-4a), 113,7, 120,8, 121,2, 121,8, 123,8, 124,8, 137,0, 143,9 (indol halkası), 143,8 (C-2), 148,9 (C-8a), 167,1 (COO) ve 194,3 (C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle (m/z); 479/481 [M+Na]⁺/[M+2+Na]⁺, 272, 262, 234 (100%), 219, 190, 176'da pikler görülür.

Analiz: C₂₃H₂₅BrN₂O₃ (M.A. 457,36) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	60,40	5,51	6,13
Bulunan :	60,83	5,55	6,00

**İzopropil 4-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2,6,6-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-
hekzahidrokinolin-3-karboksilat (9)**



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, izopropilasetoasetat, 5-bromo-1H-indol-3-karbaldehit, ve amonyum asetatтан hareketle Yöntem-1'e göre elde edilmiştir. Verim %63.

Bileşiğin erime derecesi 121°C'dir. Su, petrol eteri (40-60°C) ve n-hekzanda çözünmez; etanol, dimetilformamit, aseton ve kloroformda çözünür.

IR (ν , cm^{-1}); 3290 (N-H gerilim), 3223 (N-H gerilim), 3078 (C-H gerilim, aromatik), 2961 (C-H gerilim, alifatik), 1676 (C=O gerilim, ester), 1607 (C=O gerilim, keton), 1486 (C=C gerilim), 1382 (C-O gerilim) ve 799 cm^{-1} 'de (C-H eğilme, 1,2,4-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ (δ); 0,75 (3H; s; 6- CH_3), 0,95 (3H; s; 6- CH_3), 0,97 (3H; d; J: 6.4 Hz; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.17 (3H; d; J: 6,4 Hz; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,62-1,76 (2H; m; H-7), 2,27 (3H; s; 2- CH_3), 2,51-2,57 (2H; m; H-8), 4,76 – 4,81 (H; m; OCH_2), 5,01 (1H; s; H-4), 6,94 (1H; d; J: 2,4 Hz; indol H-2), 7,08 (1H; dd; J: 8,8/2,0 Hz; indol H-6), 7,22 (1H; d; J: 8,8 Hz; indol H-7), 7,71 (1H; d; J: 2,0 Hz; indol H-4), 9,13 (1H; s; HHQ N-H), 10,85 (1H; s; indol N-H) ppm'de pikler görülür.

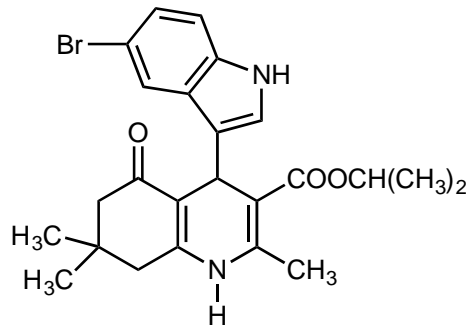
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ); 14,2 (CHCH_3), 14,3 (CHCH_3), 22,9 (2- CH_3), 26,5 (6- CH_3), 27.1 (6- CH_3), 29,1 (C-8), 32,0 (C-7), 35,5 (C-6), 40,0 (C-4), 50,3 (COOCH), 113,1 (C-3), 113,7 (C-4a), 113,7, 120,8, 121,2, 121,5, 123,8, 137,0, 142,2, 143,9 (indol halkası), 144,0 (C-2), 149,3 (C-8a), 167,4 (COO) ve 199,5 (C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle (m/z); 493/495 $[\text{M}+\text{Na}]^+ / [\text{M}+2+\text{Na}]^+$, 276, 256, 234 (100%), 212, 190, 176 ve 56'da pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_3$ (M.A. 471,39) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	61,15	5,77	5,94
Bulunan :	61,36	5,73	6,12

**İzopropil 4-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2,7,7-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-
heksahidrokinolin-3-karboksilat (10)**



5,5-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, izopropil asetoasetat, 5-bromo-1H-indol-3-karbaldehit, ve amonyum asetatтан hareketle Yöntem-1'e göre elde edilmiştir. Verim %65'tir.

Bileşiğin erime derecesi 198°C'dir. Su, petrol eteri (40-60°C) ve n-hekzanda çözünmez; etanol, dimetilformamit, aseton ve kloroformda çözünür.

IR (ν , cm^{-1}); 3302 (N-H gerilim), 3290 (N-H gerilim), 3064 (C-H gerilim, aromatik), 2928 (C-H gerilim, alifatik), 1701 (C=O gerilim, ester), 1650 (C=O gerilim, keton), 1589 (C=C gerilim), 1368(C-O gerilim) ve 792 cm^{-1} 'de (C-H eğilme, 1,2,4-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ (δ); 0,81 (3H; s; 7- CH_3), 0,97 (3H; d; J: 6,4 Hz; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,00 (3H; s; 7- CH_3), 1,17 (3H; d; J: 6,4 Hz; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,93 (H; d; J: 16,4 Hz; H-8a), 2,14 (H; d; J: 16,4 Hz; H-8b), 2,25 (3H; s; 2- CH_3), 2,29 (H; d; J: 17,2 Hz; H-6a), 2,42 (H; d; J: 17,2 Hz; H-6b), 4,76-4,81 (1H; m; OCH), 5,05 (1H; s; H-4), 6,94 (1H; d; J: 2,4 Hz; indol H-2), 7,08 (1H; dd; J: 8,8/2,0 Hz; indol H-6), 7,22 (1H; d; J: 8,8 Hz; indol H-7), 7,71 (1H; d; J: 2,0 Hz; indol H-4), 9,13 (1H; s; HHQ N-H), 10,85 (1H; s; indol N-H). ppm'de pikler görülür.

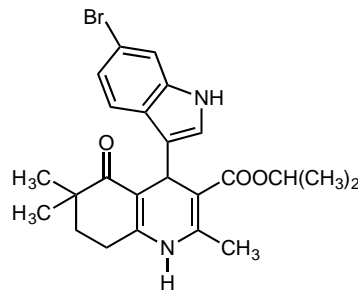
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ); 14,2 (CHCH_3), 14,3 (CHCH_3), 22,9 (2- CH_3), 26,5 (6- CH_3), 27,1 (6- CH_3), 29,1 (C-8), 32,0 (C-7), 35,5 (C-6), 50,3 (C-4), 66,0 (COOCH), 104,3 (C-3), 109,8 (C-4a), 110,8, 113,1, 121,8, 122,0, 122,6, 124,5, 127,6, 134,6 (indol halkası), 143,5 (C-2), 149,0 (C-8a), 166,7 (COO) ve 194,3 (C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle (m/z); 493/495 $[\text{M}+\text{Na}]^+ / [\text{M}+2+\text{Na}]^+$, 276, 256, 234 (100%), 212, 178 56'da pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_3$ (M.A. 471,39) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	61,15	5,77	5,94
Bulunan :	61,02	5,82	6,23

**İzopropil 4-(6-bromo-1H-indol-3-il)-2,6,6-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-
heksahidrokinolin-3-karboksilat (11)**



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, izopropil asetoasetat, 6-bromo-1H-indol-3-karbaldehit, ve amonyum asetatтан hareketle Yöntem-1'e göre elde edilmiştir. Verim %70.

Bileşiğin erime derecesi 202°C 'dir. Su, petrol eteri ($40-60^\circ\text{C}$) ve n-hekzanda çözünmez; etanol, dimetilformamit, aseton ve kloroformda çözünür.

IR (ν , cm^{-1}); 3275 (N-H gerilim), 3217 (N-H gerilim), 3078 (C-H gerilim, aromatik), 2933 (C-H gerilim, alifatik), 1676 (C=O gerilim, ester), 1576 (C=O gerilim, keton), 1466 (C=C gerilim), 1358 (C-O gerilim) ve 768 cm^{-1} 'de (C-H eğilme, 1,2,4-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ (δ); 0,83 (3H; s; 6- CH_3), 0,97 (3H; s; 6- CH_3), 0,98 (3H; d; J: 6,0 Hz; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,15 (3H; d; J: 6,0 Hz; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,63-1,70 (2H; m; H-7), 2,25 (3H; s; 2- CH_3), 2,47-2,50 (2H; m; H-8), 4,75 – 4,82 (1H; m; OCH), 5,08 (1H; s; H-4), 6,88 (1H; d; J: 2,4 Hz; indol H-2), 7,04 (1H; dd; J: 8,8/1,6 Hz; indol H-5), 7,43 (1H; d; J: 1,6 Hz; indol H-7), 7,51 (1H; d; J: 8,8 Hz; indol H-4), 9,08 (1H; s; HHQ NH), 10,76 (1H; s; indol N-H) ppm’de pikler görülür.

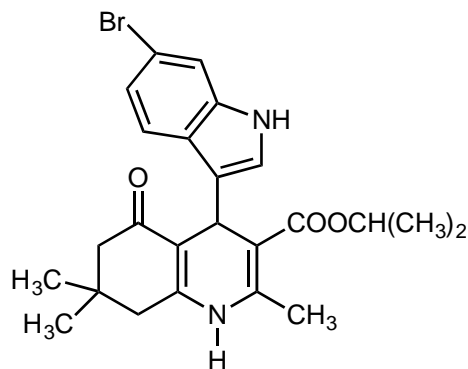
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ); 14,2 (CHCH_3), 14,3 (CHCH_3), 22,9 (2- CH_3), 25,2 (6- CH_3), 27,1 (6- CH_3), 27,4 (C-8), 34,2 (C-7), 39,5 (C-6), 48,36 (C-4), 65,9 (COOCH), 103,8 (C-3), 109,0 (C-4a), 109,0, 113,1, 113,7, 120,7, 121,3, 122,0, 123,8, 124,9 (indol halkası), 137,0 (C-2), 143,5 (C-8a), 166,8 (COO) ve 199,4 (C=O) ppm’de pikler görülür.

Kütle (m/z); 493/495 $[\text{M}+\text{Na}]^+ / [\text{M}+2+\text{Na}]^+$, 276, 256, 234 (100%), 212, 190, 176 ve 56’da pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_3$ (M.A. 471,39) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	61,15	5,77	5,94
Bulunan :	60,97	5,81	6,16

İzopropil 4-(6-bromo-1H-indol-3-il)-2,7,7-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (12)



5,5-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, izopropil asetoasetat, 6-bromo-1H-indol-3-karbaldehit, ve amonyum asetatтан hareketle Yöntem-1’e göre elde edilmiştir. Verim %64.

Bileşiğin erime derecesi 150°C'dir. Su, petrol eteri (40-60°C) ve n-hekzanda çözünmez; etanol, dimetilformamit, aseton ve kloroformda çözünür.

IR (ν , cm^{-1}); 3260 (N-H gerilim), 3220 (N-H gerilim), 2960 (C-H gerilim, alifatik), 1678 (C=O gerilim, ester), 1649 (C=O gerilim, keton), 1579 (C=C gerilim), 1381 (C-O gerilim) ve 803 cm^{-1} 'de (C-H eğilme, 1,2,4-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ (δ); 0,76 (3H; s; 7- CH_3), 0,96 (3H; d; J: 6.0 Hz; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,99 (3H; s; 7- CH_3), 1,14 (3H; d; J: 6,0 Hz; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,92 (H; d; J: 16 Hz; H-8a), 2,12 (H; d; J: 16 Hz; H-8b), 2,25 (3H; s; 2- CH_3), 2,28 (H; d; J: 16,8 Hz; H-6a), 2,40 (H; d; J: 16,8 Hz; H-6b), 4,78 (1H; m; OCH), 5,08 (1H; s; H-4), 6,92 (1H; d; J: 2,4 Hz; indol H-2), 7,02 (1H; dd; J: 8,0/2,4 Hz; indol H-5), 7,42 (1H; s; J: 2,4 Hz; indol H-7), 7,47 (1H; d; J: 8,0 Hz; indol H-4), 9,08 (1H; s; HHQ N-H), 10,79 (1H; s; indol N-H) ppm'de pikler görülür.

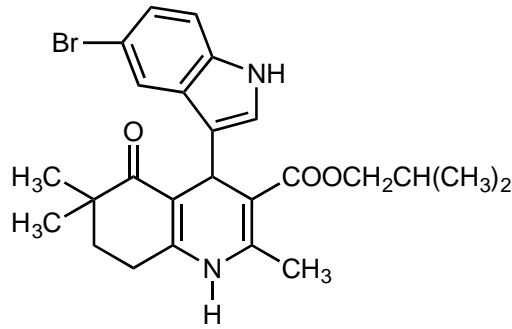
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ); 14,2 (CHCH_3), 14,3 (CHCH_3), 22,9 (2- CH_3), 25,2 (6- CH_3), 27,2 (6- CH_3), 29,1 (C-8), 32,0 (C-7), 39,5 (C-6), 50,3 (C-4), 65,9 (COOCH), 109,6 (C-3), 113,0 (C-4a), 113,7, 120,7, 121,3, 121,8, 123,9, 122,0, 124,8, 126,9 (indol halkası), 143,5 (C-2), 148,9 (C-8a), 166,6 (COO) ve 199,3 (C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle (m/z); 497, 493/495 $[\text{M}+\text{Na}]^+ / [\text{M}+2+\text{Na}]^+$, 276, 256, 234 (100%), 212, 178, 150 ve 56'da pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_3$ (M.A. 471,39) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	61,15	5,77	5,94
Bulunan :	60,65	5,98	5,97

İzobütül 4-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2,6,6-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (13)



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, izobutil asetoasetat, 5-bromo-1H-indol-3-karbaldehit, ve amonyum asetattan hareketle Yöntem-2'ye göre elde edilmiştir. Verim %59.

Bileşiğin erime derecesi 157°C'dir. Su, petrol eteri (40-60°C) ve n-hekzanda çözünmez; etanol, dimetilformamit, aseton ve kloroformda çözünür.

IR (ν , cm^{-1}); 3210 (N-H gerilim), 2961 (C-H gerilim, alifatik), 1614 (C=O gerilim, ester), 1572 (C=O gerilim, keton), 1448 (C=C gerilim), 1387 (C-O gerilim) ve 745 cm^{-1} 'de (C-H eğilme, 1,2,4-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ (δ); 0,73 (3H; d; J: 6,8 Hz; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,75 (3H; d; J: 6,8 Hz; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,75 (3H; s; 6- CH_3), 0,95 (3H; s; 6- CH_3), 1,58-1,65 (1H; m; $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,62-1,76 (2H; m; H-7), 2,25 (3H; s; 2- CH_3), 2,51-2,57 (2H; m; H-8), 3,30 (2H; m; OCH_2), 5,11 (1H; s; H-4), 6,83 (1H; d; J: 2,4 Hz; indol H-2), 7,00 (H; dd; J: 8,4/1,6 Hz; indol H-6), 7,40 (H; d; J: 1,6 Hz; indol H-7), 7,51 (H; d; J: 8,4 Hz; indol H-4), 9,13 (1H; s; HHQ N-H), 10,74 (1H; s; indol NH) ppm'de pikler görülür.

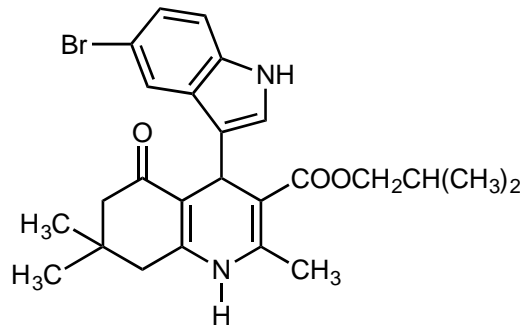
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ); 19,2 (CHCH_3), 19,4 (CHCH_3), 24,3 (CH_2CH), 24,9 (2- CH_3), 31,4 (6- CH_3), 32,2 (6- CH_3), 29,1 (C-8), 32,0 (C-7), 39,5 (C-6), 50,3 (C-4), 65,9 (COOCH_2), 122,4 (C-3), 125,0 (C-4a), 125,8, 126,2, 126,5, 127,6, 129,7, 122,0, 136,2, 142,2 (indol halkası), 144,0 (C-2), 149,3 (C-8a), 167,4 (COO) ve 199,5 (C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle (m/z); 511, 507/509 $[\text{M}+\text{Na}]^+ / [\text{M}+2+\text{Na}]^+$ (100%), 291, 290, 234, 178 ve 56'da pikler görülür.

Analiz: C₂₅H₂₉BrN₂O₃ (M.A. 485,41) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	61,86	6,02	5,77
Bulunan :	61,65	5,98	5,97

**İzobütil 4-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2,7,7-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-
heksahidrokinolin-3-karboksilat (14)**



5,5-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, izobutil asetoasetat, 5-bromo-1H-indol-3-karbaldehit, ve amonyum asetattan hareketle Yöntem-2'ye göre elde edilmiştir. Verim %49.

Bileşiğin erime derecesi 213°C'dir. Su, petrol eteri (40-60°C) ve n-hekzanda çözünmez; etanol, dimetilformamit, aseton ve kloroformda çözünür.

IR (v, cm⁻¹); 3308 (N-H gerilim), 3280 (N-H gerilim), 3083 (C-H gerilim, aromatik), 2963 (C-H gerilim, alifatik), 1702 (C=O gerilim, ester), 1648 (C=O gerilim, keton), 1592 (C=C gerilim), 1382 (C-O gerilim) ve 802 cm⁻¹ 'de (C-H eğilme, 1,2,4-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR (δ); 0,76 (3H; d; J: 6,8 Hz; CH(CH₃)₂), 0,77 (3H; s; 7-CH₃), 0,80 (3H; d; J: 6,8 Hz; CH(CH₃)₂), 0,99 (3H; s; 7-CH₃), 1,76-1,82 (H; m; CH₂CH(CH₃)₂), 1,95 (H; d; J: 16 Hz; H-8a), 2,4 (H; d; J: 16 Hz; H-8b), 2,28 (H; d; J: 16,8 Hz; H-6a), 2,29 (3H; s; 2-CH₃), 2,41 (H; d; J: 16,8 Hz; H-6b), 3,66-3,73 (2H; m; OCH₂), 5,09 (1H; s; H-4), 6,93 (1H; d; J: 2,4 Hz; indol H-2), 7,08 (1H; dd; J: 8,4/2,0 Hz; indol H-6), 7,21 (1H; d; J: 8,4 Hz; indol H-7), 7,74 (1H; d; J: 2,0 Hz; indol H-4), 9,18 (1H; s; HHQ N-H), 10,87 (1H; s; indol N-H) ppm'de pikler görülür.

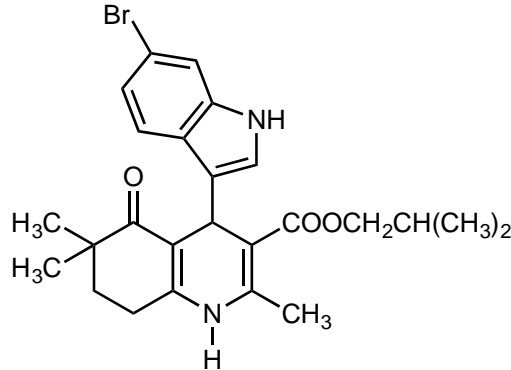
^{13}C -NMR (δ); 18,2 (CHCH_3), 18,9 (CHCH_3), 24,3 (CH_2CH), 24,9 (2- CH_3), 31,4 (6- CH_3), 32,2 (6- CH_3), 29,1 (C-8), 32,0 (C-7), 39,5 (C-6), 50,3 (C-4), 69,1 (COOCH_2), 109,9 (C-3), 110,7 (C-4a), 113,0, 126,2, 121,6, 122,0, 122,7, 124,4, 127,5, 134,7 (indol halkası), 144,1 (C-2), 148,9 (C-8a), 167,1 (COO) ve 194,3 (C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle (m/z); 507/509 $[\text{M}+\text{Na}]^+ / [\text{M}+2+\text{Na}]^+$ (100%), 291, 290, 234, 178 ve 56'da pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{BrN}_2\text{O}_3$ (M.A. 485,41) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	61,86	6,02	5,77
Bulunan :	61,58	6,08	6,05

**İzobütil 4-(6-bromo-1H-indol-3-il)-2,6,6-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-
heksahidrokinolin-3-karboksilat (15)**



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, izobutil asetoasetat, 6-bromo-1H-indol-3-karbaldehit, ve amonyum asetatтан hareketle Yöntem-2'ye göre elde edilmiştir. Verim %64.

Bileşiğin erime derecesi 164°C 'dir. Su, petrol eteri ($40-60^\circ\text{C}$) ve n-hekzanda çözünmez; etanol, dimetilformamit, aseton ve kloroformda çözünür.

IR (ν , cm^{-1}); 3293 (N-H gerilim), 2962 (C-H gerilim, aromatik), 2928 (C-H gerilim, alifatik), 1666 (C=O gerilim, ester), 1609 (C=O gerilim, keton), 1586 (C=C

gerilim), 1384 (C-O gerilim) ve 801 cm^{-1} 'de (C-H eğilme, 1,2,4-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ (δ); 0,73 (3H; d; J: 6,8 Hz; $\text{CH}(\text{CH}_3)^2$), 0,75 (3H; d; J: 6,8 Hz; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,81 (3H; s; 6- CH_3), 0,96 (3H; s; 6- CH_3), 1,58-1,65 (1H; m; $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,67-1,76 (2H; m; H-7), 2,27 (3H; s; 2- CH_3), 2,45-2,51 (2H; m; H-8), 3,30 (2H; m; OCH_2), 5,10 (1H; s; H-4), 6,83 (1H; d; J: 2,4 Hz; indol H-2), 7,00 (1H; dd; J: 8,4/1,6 Hz; indol H-5), 7,40 (1H; d; J: 1,6 Hz; indol H-7), 7,51 (1H; d; J: 8,4 Hz; indol H-4), 9,13 (1H; s; HHQ N-H), 10,74 (1H; s; indol NH) ppm'de pikler görülür.

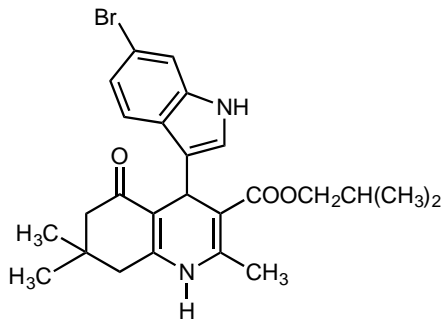
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ); 18,2 (CHCH_3), 18,9 (CHCH_3), 19,0 (CH_2CH), 22,8 (2- CH_3), 24,1 (6- CH_3), 25,3 (6- CH_3), 27,2 (C-8), 27,3 (C-7), 34,1 (C-6), 39,5 (C-4), 69,1 (COOCH_2), 103,1 (C-3), 109,2 (C-4a), 113,1, 113,6, 120,8, 121,3, 121,8, 123,8, 124,7, 137,1 (indol halkası), 144,2 (C-2), 149,0 (C-8a), 167,2 (COO) ve 199,4 (C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle (m/z); 507/509 $[\text{M}+\text{Na}]^+ / [\text{M}+2+\text{Na}]^+$, 491, 290, 272, 242, 235, 234 (100%), 219, 218, 190 ve 176'da pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{BrN}_2\text{O}_3$ (M.A. 485,41) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	61,86	6,02	5,77
Bulunan :	61,63	6,16	6,06

İzobütül 4-(6-bromo-1H-indol-3-il)-2,7,7-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (16)



5,5-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, izobutil asetoasetat, 6-bromo-1H-indol-3-karbaldehit, ve amonyum asetatın hareketle Yöntem-2'ye göre elde edilmiştir. Verim %68.

Bileşimin erime derecesi 209°C'dir. Su, petrol eteri (40-60°C) ve n-hekzanda çözünmez; etanol, dimetilformamit, aseton ve kloroformda çözünür.

IR (ν , cm^{-1}); 3302 (N-H gerilim), 3060 (C-H gerilim, aromatik), 2966 (C-H gerilim, alifatik), 1595 (C=O gerilim, ester), 1528 (C=O gerilim, keton), 1469 (C=C gerilim), 1376 (C-O gerilim) ve 800 cm^{-1} 'de (C-H eğilme, 1,2,4-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ (δ); 0,72 (3H; d; J: 7,2 Hz; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,75 (3H; d; J: 7,2 Hz; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,77 (3H; s; 7- CH_3), 0,97 (3H; s; 7- CH_3), 1,72-1,79 (1H; m; $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,92 (H; d; J: 16 Hz; H-8a), 2,12 (H; d; J: 16 Hz; H-8b), 2,25 (H; d; J: 16,8 Hz; H-6a), 2,28 (3H; s; 2- CH_3), 2,38 (H; d; J: 16,8 Hz; H-6b), 3,68 (2H; d; OCH_2), 5,11 (1H; s; H-4), 6,88 (1H; d; J: 2,0 Hz; indol H-2), 7,00 (1H; dd; J: 8,4/2,0 Hz; indol H-5), 7,41 (1H; d; J: 2,0 Hz; indol H-7), 7,50 (1H; d; J: 8,4 Hz; indol H-4), 9,12 (1H; s; HHQ N-H), 10,77 (1H; s; indol N-H). ppm'de pikler görülür.

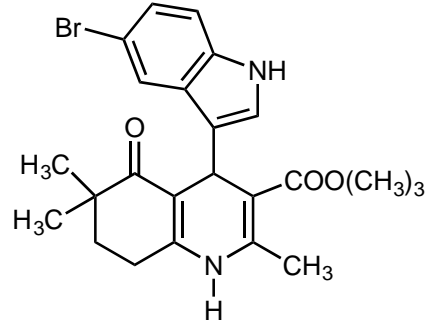
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ); 18,2 (CHCH_3), 18,9 (CHCH_3), 19,0 (CH_2CH), 27,1 (2- CH_3), 27,3 (6- CH_3), 28,0 (6- CH_3), 29,1 (C-8), 32,0 (C-7), 39,5 (C-6), 50,3 (C-4), 69,1 (COOCH_2), 103,4 (C-3), 109,8 (C-4a), 113,1, 113,7, 120,7, 121,3, 121,6, 123,8, 123,8, 137,0 (indol halkası), 144,2 (C-2), 149,0 (C-8a), 167,1 (COO) ve 194,3 (C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle (m/z); 507/509 $[\text{M}+\text{Na}]^+ / [\text{M}+2+\text{Na}]^+$ (100%), 290, 234, 216, 181, 178, 150 ve 56'da pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{BrN}_2\text{O}_3$ (M.A. 485,41) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	61,86	6,02	5,77
Bulunan :	60,89	5,85	5,77

**Terbütil 4-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2,6,6-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-
hekzahidrokinolin-3-karboksilat (17)**



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, tersiyer butil asetoasetat, 5-bromo-1H-indol-3-karbaldehit, ve amonyum asetatтан hareketle Yöntem-2'ye göre elde edilmiştir. Verim %48.

Bileşiğin erime derecesi 179°C'dir. Su, petrol eteri (40-60°C) ve n-hekzanda çözünmez; etanol, dimetilformamit, aseton ve kloroformda çözünür.

IR (ν , cm^{-1}); 3303 (N-H gerilim), 3075 (C-H gerilim, aromatik), 2926 (C-H gerilim, alifatik), 1676 (C=O gerilim, ester), 1599 (C=O gerilim, keton), 1485 (C=C gerilim), 1381 (C-O gerilim) ve 784 cm^{-1} 'de (C-H eğilme, 1,2,4-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ (δ); 0,86 (3H; s; 6-CH₃), 0,97 (3H; s; 6-CH₃), 1,31 (9H; s; C(CH₃)₃), 1,62-1,76 (2H; m; H-7), 2,19 (3H; s; 2-CH₃), 2,46-2,52 (2H; m; H-8), 5,01 (1H; s; H-4), 6,85 (1H; d; J: 2,0 Hz; indol H-2), 7,07 (H; dd; J: 8,4/2,0 Hz; indol H-6), 7,21 (H; d; J: 8,4 Hz; indol H-7), 7,76 (H; d; J: 2,0 Hz; indol H-4), 9,08 (1H; s; HHQ N-H), 10,87 (1H; s; indol N-H). ppm'de pikler görülür.

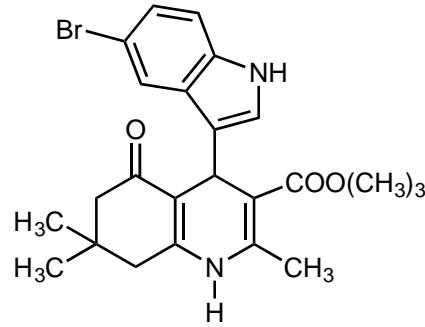
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ); 27,0 (CH₃), 27,0 (CH₃), 27,0 (CH₃), 27,1 (2-CH₃), 27,3 (6-CH₃), 28,0 (6-CH₃), 29,1 (C-8), 32,0 (C-7), 35,0 (COOC), 39,5 (C-6), 50,3 (C-4), 103,4 (C-3), 109,8 (C-4a), 110,7, 113,1, 121,6, 122,6, 124,2, 125,3, 127,6, 134,8, (indol halkası), 142,5 (C-2), 149,4 (C-8a), 172,7 (COO) ve 199,4 (C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle (m/z); 507/509 [M+Na]⁺/[M+2+Na]⁺, 290, 257, 256 (100%), 234, 212, 176 ve 56'da pikler görülür.

Analiz: C₂₅H₂₉BrN₂O₃ (M.A. 485,41) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	61,86	6,02	5,77
Bulunan :	61,95	5,73	5,85

**Terbütil 4-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2,7,7-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-
heksahidrokinolin-3-karboksilat (18)**



5,5-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, tersiyer butil asetoasetat, 5-bromo-1H-indol-3-karbaldehit, ve amonyum asetattan hareketle Yöntem-2'ye göre elde edilmiştir. Verim %56.

Bileşiğin erime derecesi 168°C'dir. Su, petrol eteri (40-60°C) ve n-hekzanda çözünmez; etanol, dimetilformamit, aseton ve kloroformda çözünür.

IR (v, cm⁻¹); 3303 (N-H gerilim), 3075 (C-H gerilim, aromatik), 2926 (C-H gerilim, alifatik), 1677 (C=O gerilim, ester), 1600 (C=O gerilim, keton), 1484 (C=C gerilim), 1381 (C-O gerilim) ve 784 cm⁻¹ 'de (C-H eğilme, 1,2,4-trisübstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR (δ); 0,80 (3H; s; 7-CH₃), 0,99 (3H; s; 7-CH₃), 1,29 (9H; s; C(CH₃)₃), 1,94 (H; d; J: 16,4 Hz; H-8a), 2,12 (H; d; J: 16,4 Hz; H-8b), 2,21 (3H; s; 2-CH₃), 2,29 (H; d; J: 17,2 Hz; H-6a), 2,39 (H; d; J: 17,2 Hz; H-6b), 5,01 (1H; s; H-4), 6,92 (1H; d; J: 2,4 Hz; indol H-2), 7,08 (1H; dd; J: 8,4/1,6 Hz; indol H-6), 7,22 (1H; d; J: 8,4 Hz; indol H-7), 7,72 (1H; d; J: 1,6 Hz; indol H-4), 9,03 (1H; s; HHQ N-H), 10,83 (1H; s; indol N-H) ppm'de pikler görülür.

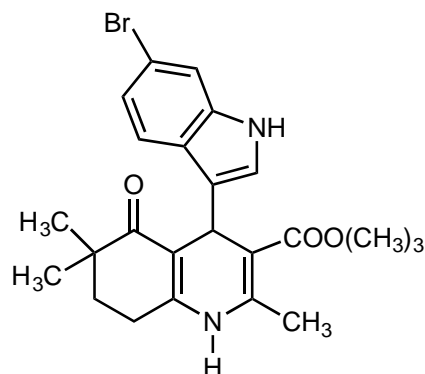
^{13}C -NMR (δ); 27,0 (CH₃), 27,9 (CH₃), 27,0 (CH₃), 27,9 (2-CH₃), 29,3 (6-CH₃), 29,1 (6-CH₃), 32,0 (C-8), 39,3 (C-7), 39,5 (COOC), 39,7 (C-6), 50,3 (C-4), 105,5 (C-3), 109,8 (C-4a), 110,8, 113,1, 121,6, 122,1, 122,6, 124,3, 127,6, 134,7, (indol halkası), 142,4 (C-2), 149,1 (C-8a), 166,8 (COO) ve 194,2 (C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle (m/z); 507/509 [M+Na]⁺/[M+2+Na]⁺, 290, 256 (100%), 234, 212, 178, 150 ve 56'da pikler görülür.

Analiz: C₂₅H₂₉BrN₂O₃ (M.A. 485,41) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	61.86	6.02	5.77
Bulunan :	60.17	5.63	5.89

Terbütil 4-(6-bromo-1H-indol-3il)-2,6,6-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (19)



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, tersiyer butil asetoasetat, 6-bromo-1H-indol-3-karbaldehit, ve amonyum asetatın hareketle Yöntem-2'ye göre elde edilmiştir. Verim %55.

Bileşiğin erime derecesi 207°C'dir. Su, petrol eteri (40-60°C) ve n-hekzanda çözünmez; etanol, dimetilformamit, aseton ve kloroformda çözünür.

IR (ν , cm⁻¹); 3352 (N-H gerilim), 3281 (N-H gerilim), 3069 (C-H gerilim, aromatik), 2916 (C-H gerilim, alifatik), 1673 (C=O gerilim, ester), 1578 (C=O

gerilim, keton), 1477 (C=C gerilim), 1327 (C-O gerilim) ve 771 cm^{-1} 'de (C-H eğilme, 1,2,4-trisüstitie benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ (δ); 0,84 (3H; s; 6- CH_3), 0,96 (3H; s; 6- CH_3), 1,28 (9H; s; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,62-1,69 (2H; m; H-7), 2,20 (3H; s; 2- CH_3), 2,44-2,50 (2H; m; H-8), 5,03 (1H; s; H-4), 6,85 (1H; d; J: 2,0 Hz; indol H-2), 7,02 (1H; dd; J: 8,8 /2,0 Hz; indol H-5), 7,42 (1H; d; J: 2,0 Hz; indol H-7), 7,53 (1H; d; J: 8,8 Hz; indol H-4), 8,98 (1H; s; HHQ N-H), 10,73 (1H; s; indol N-H) ppm'de pikler görülür.

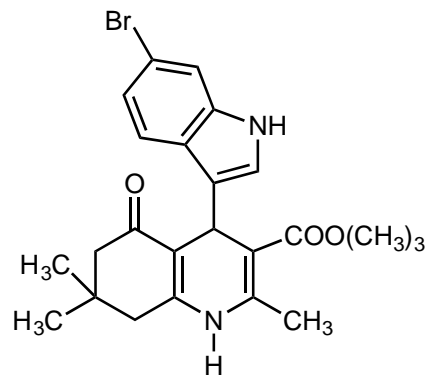
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ); 27,0 (CH_3), 27,9 (CH_3), 27,0 (CH_3), 24,2 (2- CH_3), 25,3 (6- CH_3), 25,3 (6- CH_3), 27,6 (C-8), 27,9 (C-7), 34,2 (COOC), 39,5 (C-6), 50,3 (C-4), 78,5 (C-3), 105,0 (C-4a), 108,8, 111,1, 113,0 113,6, 120,6, 121,4, 123,6, 137,1 (indol halkası), 142,5 (C-2), 149,2 (C-8a), 165,7 (COO) ve 196,1 (C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle (m/z); 507/509 $[\text{M}+\text{Na}]^+ / [\text{M}+2+\text{Na}]^+$, 257, 256 (100%), 234, 212, 190, 176 ve 56'da pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{BrN}_2\text{O}_3$ (M.A. 485,41) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	61,86	6,02	5,77
Bulunan :	61,44	5,96	5,90

**Terbütil 4-(6-bromo-1H-indol-3il)-2,7,7-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-
heksahidrokinolin-3-karboksilat (20)**



5,5-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, tersiyer butil asetoasetat, 6-bromo-1H-indol-3-karbaldehit, ve amonyum asetatın hareketle Yöntem-2'ye göre elde edilmiştir. Verim %40.

Bileşiğin erime derecesi 166°C'dir. Su, petrol eteri (40-60°C) ve n-hekzanda çözünmez; etanol, dimetilformamit, aseton ve kloroformda çözünür.

IR (v, cm⁻¹); 3241 (N-H gerilim), 3100 (C-H gerilim, aromatik), 2959 (C-H gerilim, alifatik), 1678 (C=O gerilim, ester), 1580 (C=O gerilim, keton), 1488 (C=C gerilim), 1381 (C-O gerilim) ve 805 cm⁻¹ 'de (C-H eğilme, 1,2,4-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR (δ); 0,76 (3H; s; 7-CH₃), 0,98 (3H; s; 7-CH₃), 1,27 (9H; s; (CH₃)₃), 1,91 (H; d; J: 16 Hz; H-8a), 2,10 (H; d; J: 16 Hz; H-8b), 2,21 (3H; s; 2-CH₃), 2,33 (H; d; J: 16,8 Hz; H-6a), 2,37 (H; d; J: 16,8 Hz; H-6b), 5,03 (1H; s; H-4), 6,90 (1H; d; J: 2,0 Hz; indol H-2), 7,00 (1H; dd; J: 8,8/2,0 Hz; indol H-5), 7,43 (1H; d; J: 2,0 Hz; indol H-7), 7,49 (1H; d; J: 8,8 Hz; indol H-4), 8,99 (1H; s; HHQ N-H), 10,76 (1H; s; indol N-H) ppm'de pikler görülür.

¹³C-NMR (δ); 26,6 (CH₃), 27,5 (CH₃), 27,9 (CH₃), 24,2 (2-CH₃), 25,3 (6-CH₃), 25,3 (6-CH₃), 27,6 (C-8), 27,9 (C-7), 34,2 (COOC), 39,5 (C-6), 50,3 (C-4), 105,2 (C-3), 109,4 (C-4a), 113,0 113,7 120,6 121,3, 121,7, 123,7, 124,8, 137,0 (indol halkası), 142,5 (C-2), 149,0 (C-8a), 166,7 (COO) ve 194,1 (C=O) ppm'de pikler görülür.

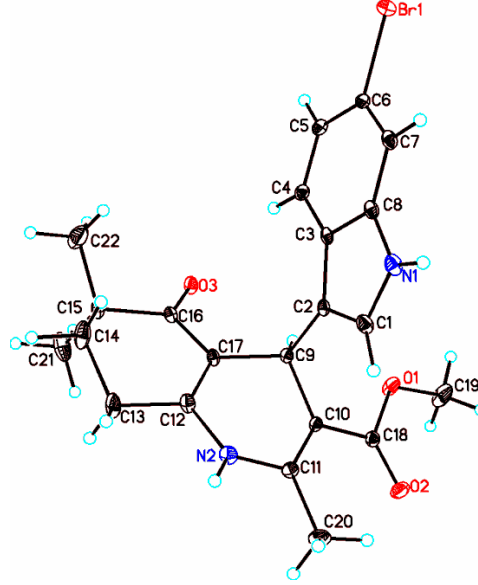
Kütle (m/z); 507/509 [M+Na]⁺/[M+2+Na]⁺, 290, 256 (100%), 234, 212, 178, 150 ve 55'te pikler görülür.

Analiz: C₂₅H₂₉BrN₂O₃ (M.A. 485,41) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	61,86	6,02	5,77
Bulunan :	61,44	6,96	5,89

4.2. X-Işınları Analizi

Hazırlanan bileşiklerden sadece bileşik **3**'ün X-ışınları analizi gerçekleştirilmiştir. Sonuçları değerlendirmede aşağıdaki numaralandırma sistemi kullanılmıştır.



Şekil 4.1. Kristalografik analizde kullanılan atom numaralandırma sistemi ile bileşik **3**'ün X-ray moleküler yapısı.

X-ışınları analizine ilişkin veriler Tablo 4.1'de ve seçilmiş bağlar ve uzunlukları ile torsiyon (burulma) açıları Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Bileşik 3'ün kristallografik analiz verileri.

Ampirik formül	C ₂₂ H ₂₃ BrN ₂ O ₃
Molekül ağırlığı	443,33
Kristal sistemi	Triclinic
Space grubu	P -1
a (Å), b (Å), c(Å)	7.1562(2), 11.0144(3), 13.6556(8)
α (°), β (°), γ (°)	105.007(4), 101.328(4), 92.781(3)
Hacim (Å ³)	1013.76(8)
Z	2
D (hesaplanan) (mg/m ³)	1.452
F(000)	456
Absorbsiyon katsayısı (mm ⁻¹)	2.053
Absorbsiyon doğrulama tipi type	multi-scan
Kristal boyutu (mm)	0.414 x 0.182 x 0.090
Diffraksiyon saçılma tipi	CuKα
λ (Å)	0,71073
Monokromatör	Grafit
Diffraksiyon ölçme cihaz tipi	Bruker APEX-II diffraktometre
Diffraksiyon ölçme programı	Ψ-scan ölçümü ile CAD-4PC
Toplanan yansıma sayısı	13550
Bağımsız yansıma sayısı	13550
I > 2σ(I) için toplam yansıma	3821
Rint	0,0994
h, k, l aralıkları	-11<=h<=11, -17<=k<=17, -22<=l<=21
Veri toplanırkenki θ _{min} , θ _{max} (°)	3.324, 35.238
Solüsyon	Direct methods, SHELXS-97, SHELXL-97, SHELXTL
Leastsquaresrefine weightingdetails	w = 1/[σ ² (Fo ²) + (0.0764P) ² + 1.7455P] where P = (Fo ² + 2Fc ²)/3
Veri/ kısıtlama/ parametreler	13550 / 0 / 258
Son R indeksi [I>2σ(I)]	R1 = 0.0581, wR2 = 0.1383
R indeksi (tüm very)	R1 = 0.0953, wR2 = 0.1509
S(F ₂)	0.979
Δρμ _{αξ} , Δρμ _{ιν} (ε/⊕3)	1.165, -1.053

Tablo 4.2. Seçilmiş bağlar ve uzunlukları (Å) ile torsiyon (burulma) açıları (°).

Br(1)-C(6)	1.897(3)	N(1)-C(1)	1.364(4)
O(1)-C(18)	1.359(3)	N(1)-C(8)	1.365(4)
O(1)-C(19)	1.439(4)	N(2)-C(12)	1.367(4)
O(2)-C(18)	1.209(4)	N(2)-C(11)	1.392(4)
O(3)-C(16)	1.238(3)		
C(18)-O(1)-C(19)	116.1(2)	N(2)-C(11)-C(20)	113.4(2)
C(1)-N(1)-C(8)	109.3(2)	C(17)-C(12)-N(2)	119.7(3)
C(12)-N(2)-C(11)	122.6(2)	N(2)-C(12)-C(13)	117.0(2)
N(1)-C(1)-C(2)	110.5(3)	O(3)-C(16)-C(17)	121.5(2)
C(7)-C(6)-Br(1)	118.9(2)	O(3)-C(16)-C(15)	118.7(2)
C(5)-C(6)-Br(1)	118.1(2)	O(2)-C(18)-O(1)	120.6(3)
N(1)-C(8)-C(7)	130.1(3)	O(2)-C(18)-C(10)	128.7(3)
N(1)-C(8)-C(3)	107.6(2)	O(1)-C(18)-C(10)	110.7(2)
C(10)-C(11)-N(2)	118.5(2)		
Br(1)-C(6)	1.897(3)	N(1)-C(1)	1.364(4)
O(1)-C(18)	1.359(3)	N(1)-C(8)	1.365(4)
O(1)-C(19)	1.439(4)	N(2)-C(12)	1.367(4)
O(2)-C(18)	1.209(4)	N(2)-C(11)	1.392(4)
O(3)-C(16)	1.238(3)		
C(18)-O(1)-C(19)	116.1(2)	N(2)-C(11)-C(20)	113.4(2)
C(1)-N(1)-C(8)	109.3(2)	C(17)-C(12)-N(2)	119.7(3)
C(12)-N(2)-C(11)	122.6(2)	N(2)-C(12)-C(13)	117.0(2)

Bileşik 3'e ait hidrojen bağı değerleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hidojen bağı geometrisi (Å, o)

D—H···A	D—H	H···A	D···A	D—H···A
N1—H1B···Br1 <i>i</i>	0.88	3.00	3.650 (2)	131.8
N2—H2A···O3 <i>ii</i>	0.88	2.03	2.890 (3)	166.9
C20—H20A···O2	0.98	2.25	2.910 (4)	123.8
Simetri kodu: (i) $-x+1, -y, -z+2$; (ii) $x+1, y, z$.				

4.3. Biyolojik Etki Çalışmaları

4.3.1. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Çalışmaları

Bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivite çalışmalarında kullanılan bakteri ve funguslarla bileşiklere ilişkin MİK değerleri Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları (MİK, µg/mL)

BİLEŞİK	BAKTERİ				FUNGUS		
	A	B	C	D	E	F	G
1	128	512	512	512	128	256	128
2	256	512	512	512	128	128	128
3	128	512	512	512	128	128	128
4	256	256	512	512	128	128	256
5	256	256	512	1024	128	128	128
6	256	512	512	1024	128	128	128
7	256	512	256	512	128	128	256
8	256	512	256	256	128	128	128
9	512	256	512	512	128	128	128
10	512	256	512	512	128	128	128
11	128	512	1024	1024	128	128	128
12	128	256	512	512	128	128	256
13	128	128	256	256	64	64	64
14	512	512	512	512	256	128	256
15	512	512	512	512	256	128	256
16	256	1024	512	512	128	128	128
17	128	1024	512	512	128	128	128
18	128	512	512	256	256	256	128
19	128	256	512	256	128	128	256

20	128	256	512	512	128	128	256
Levoksazin	0,3	1,2	2,4	< 0.15	-	-	-
Flukonazol	-	-	-	-	0,5	16	1

A: S.aureus ATCC 29213, **B:** E.Faecalis ATCC29212, **C:** P.aeruginosa ATCC27853, **D:** E.coli ATCC 25922, **E:** C. albicans ATCC 90028, **F:** C. krusei, ATCC6258, **G:** C. parapsilosis ATCC 90018

4.3.2. Antimikobakteriyel Aktivite ve Sitotoksosite Çalışmaları

İzoniyazit, etambutol ve siprofloksazin referans alınarak gerçekleştirilen antitüberküler aktivite ve sitotoksosite test sonuçları, tüm bileşikler için Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Bileşik 1-20 nin antitüberküler aktivite ve sitotoksosite sonuçları

Bileşik	MİK (µM)	% inhibisyon (25 µg/mL konsantrasyon)*
1	28,22	test edilmedi
2	14,11	24,83
3	28,22	test edilmedi
4	56,43	test edilmedi
5	13,68	29,97
6	13,68	22,72
7	13,68	23,56
8	27,35	test edilmedi
9	26,54	test edilmedi
10	13,27	27,3
11	13,27	31,25
12	13,27	28,94
13	25,77	test edilmedi
14	25,77	test edilmedi
15	25,77	test edilmedi
16	51,55	test edilmedi
17	51,55	test edilmedi
18	51,55	test edilmedi
19	>51.55	test edilmedi
20	25,77	test edilmedi

İzoniyazid	0,7	test edilmedi
Etambutol	7,6	test edilmedi
Siprofloksazin	4,7	test edilmedi

*: Sitotoksosite, fare makrofaj hücre hattında (RAW 264.7) test edilmiştir.

4.3.3. Antioksidan Etki Çalışmaları

Nifedipin referans ilaç alınarak gerçekleştirilen antioksidan aktivite test sonuçları bileşik 1-20 için Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. 1,4-DHP türevleri ve nifedipin için antioksidan aktivite katsayıları.

Bileşik	Redüksiyon Potansiyeli (V)	*Kav	Ortalama bağlanım denklemleri	r değeri
1	-729.6	-0.63	$y = - 0.6303x + 1.3563$	$r = 0.9578$
2	-729.6	-0.68	$y = - 0.6766x + 1.3967$	$r = 0.9764$
3	-729.6	-0.62	$y = - 0.6250x + 1.4309$	$r = 0.9744$
4	-789.5	-0.66	$y = - 0.6625x + 1.3938$	$r = 0.9780$
5	-729.7	-1.23	$y = - 1.2287x + 1.4328$	$r = 0.8920$
6	-709.6	-0.94	$y = - 0.9335x + 1.3495$	$r = 0.9549$
7	-689.6	-0.69	$y = - 0.6875x + 1.5596$	$r = 0.9833$
8	-749.6	-0.63	$y = - 0.6125x + 1.5304$	$r = 0.9893$
9	-669.6	-0.58	$y = - 0.5828x + 1.4109$	$r = 0.9808$
10	-649.6	-1.54	$y = - 1.5424x + 1.4815$	$r = 0.9958$
11	-669.6	-0.50	$y = - 0.5000x + 1.3550$	$r = 0.9989$
12	-689.7	-0.49	$y = - 0.5000x + 1.4684$	$r = 0.9883$

13	-629.8	-1.71	$y = - 1.7092x + 1.2418$	$r = 0.9867$
14	-629.7	-1.54	$y = - 1.5463x + 1.5744$	$r = 0.9965$
15	-629.8	- 0.69	$y = - 0.6878x + 1.1945$	$r = 0.9893$
16	-689.7	-1.09	$y = - 1.0919x + 1.4978$	$r = 0.9895$
17	-669.7	-0.71	$y = - 0.7050x + 1.2437$	$r = 0.9577$
18	-649.7	-0.90	$y = - 0.8997x + 1.4436$	$r = 0.9879$
19	-629.7	-0.27	$y = - 0.2730x + 1.1619$	$r = 0.9784$
20	-629.7	-0.23	$y = - 0.2297x + 1.2120$	$r = 0.9866$
Nifedipin	-709.7	-0.68	$y = - 0.6744x + 1.4439$	$r = 0.9912$

$ay = bx + a$; $x = \text{konsantrasyon (mg.mL}^{-1}\text{)}$, $y = \text{tepe akımı } (\mu\text{A})$, $a = \text{kesim}$, $b = \text{eğim}$.

Antioksidan aktivite katsayısını hesaplamada aşağıdaki formülden yararlanılır:

$$K = \frac{\Delta j}{(j_{or} - j_{res}) \Delta c}$$

Δj : Test edilen 1,4-DHP lerle nifedipin ilavesiyle oksijen redüksiyon akım dansitesindeki değişim.

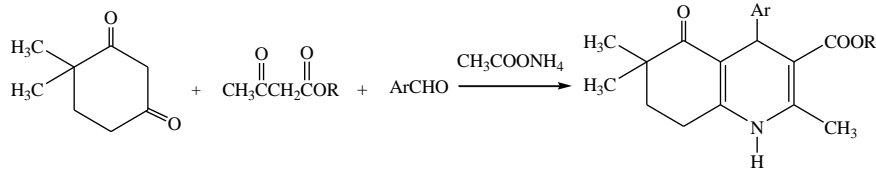
Δc : Antioksidan konsantrasyon değişimi (mg.mL⁻¹).

j_{or} : Çözeltide antioksidan yokluğunda oksijen redüksiyon sınırlayıcı akım dansitesi .

j_{res} : Oksijenin solüsyon içerisindeki nitrojen tarafından çıkartılmasından sonraki rezidüel dansite.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, alkil 2,6,6 (veya 2,7,7)-trimetil-4-(5 veya 6-bromo-1H-indol-3-il)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (bileşik **1-20**) (Tablo 5.1) yapısına sahip yirmi bileşiğin sentezi yapılmıştır. Tez çalışmasındaki bileşiklerden dört tanesi (bileşik **1, 2, 5** ve **6**) daha önce sentezlenmiş ve kalsiyum kanal modülatör etkisi yönünden incelenerek yayınlanmıştır (162). Çalışmanın bütünlüğü açısından bu bileşikler de sentezlenip yapıları aydınlatılarak tez kapsamına alınmıştır. Bileşiklerin sentezi, 4,4-/5,5-dimetil-1,3-sikloheksandionun uygun alkil asetoasetat ve 5/6-bromo-1H-indol-3-il karbaldehitin reaksiyonuyla (Şekil 5.1) yapılmıştır.

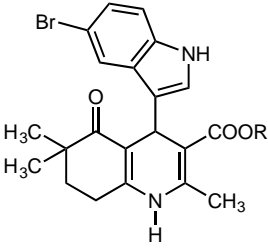
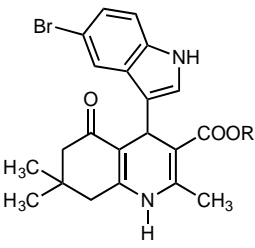
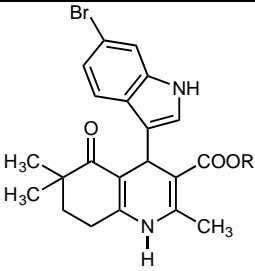
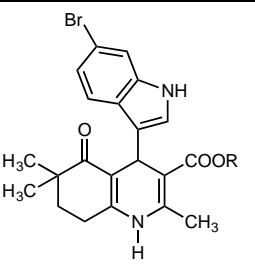


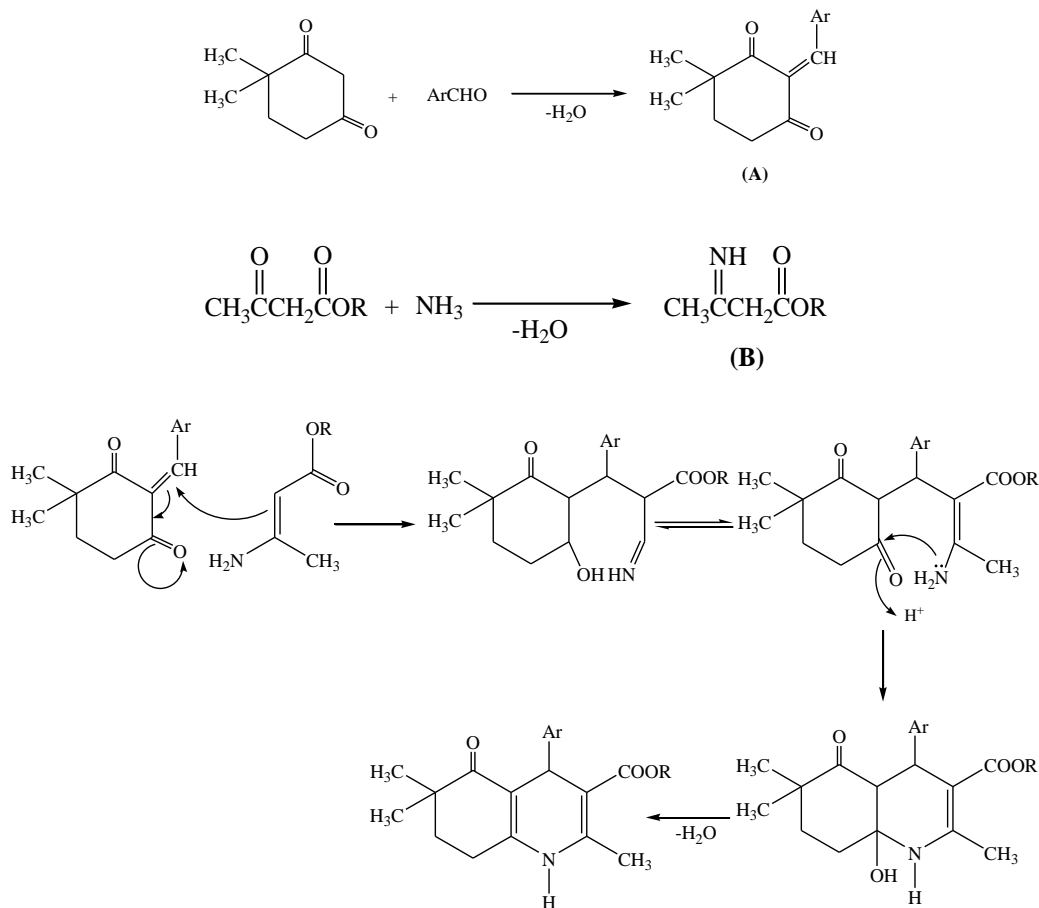
Şekil 5.1. 1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin türevlerinin sentezi.

Tez kapsamındaki bileşiklerin elde edilmesi için klasik Hantzsch sentezi uygulanmıştır. Bunun için, 4,4- veya 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion, uygun alkil asetoasetat ve 5- veya 6-bromo-1H-indol-3-ilkarbaldehitin metanoldeki çözeltisi su banyosunda ısıtılmış ve bu süre sonunda reaksiyon karışımının yoğunlaştırılması sonucu oluşan çökelti alkolden kristallendirilmiştir. Geleneksel yöntemle sentezlenmesinde zorlukla karşılan bileşiklerin kazanılması için, ekimolar oranda hareket maddeleri ve amonyum asetatın metanoldeki çözeltisine 150°C’de 15 dakika mikrodalga ışığa uygulanmış, bu süre sonunda reaksiyon karışımının benzer şekilde yoğunlaştırılması ve oluşan çökeltinin alkolden kristallendirilmesiyle amaçlanan bileşiklere ulaşılmıştır. Geleneksel yöntem, mikrodalga yöntemiyle karşılaştırıldığında; mikrodalga uygulanan yöntemin daha süratli ve reaksiyon verimlerinin daha yüksek olduğu söylenebilir.

Bileşiklerin sentezinde, aktif metilen bileşiğinin, bir azot kaynağı varlığında, aldehitle reaksiyonu sonucu meydana gelen ariliden türevi, önce hidroksitetrahidropiridin türevini oluşturmaktadır. Sonrasında yapıdan su çıkışıyla heksahidrokinolin oluşur (Şekil 5.2).

Tablo 5.1. Sentezi yapılan bileşikler.

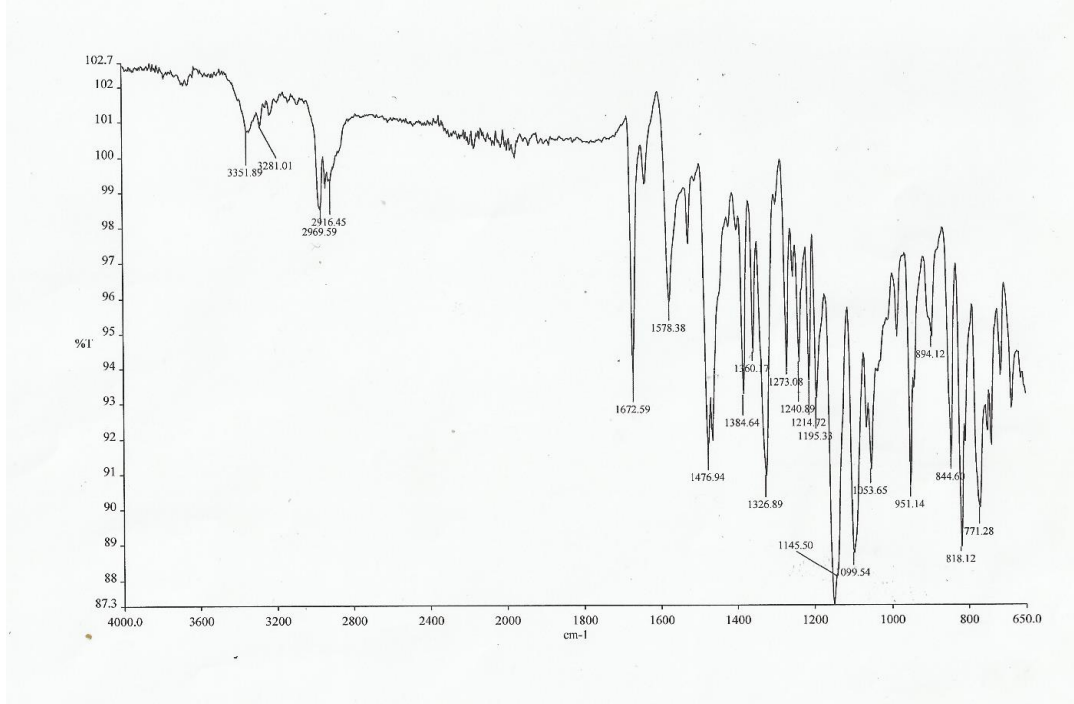
			
Bileşik	R	Bileşik	R
1	CH ₃	2	CH ₃
5	C ₂ H ₅	6	C ₂ H ₅
9	CH(CH ₃) ₂	10	CH(CH ₃) ₂
13	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	14	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
17	C(CH ₃) ₃	18	C(CH ₃) ₃
			
Bileşik	R	Bileşik	R
3	CH ₃	4	CH ₃
7	C ₂ H ₅	8	C ₂ H ₅
11	CH(CH ₃) ₂	12	CH(CH ₃) ₂
15	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	16	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
19	C(CH ₃) ₃	20	C(CH ₃) ₃



Şekil 5.2. Hekzahidrokinolin oluşum mekanizması.

Bileşiklerin yapılarının kanıtlanmasında; IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, kütle spektroskopisi ile bileşik **7**'nin COSY spektral analizi gerçekleştirilmiştir. Bileşik **3**'ün X ışınları analizi gerçekleştirilmiştir.

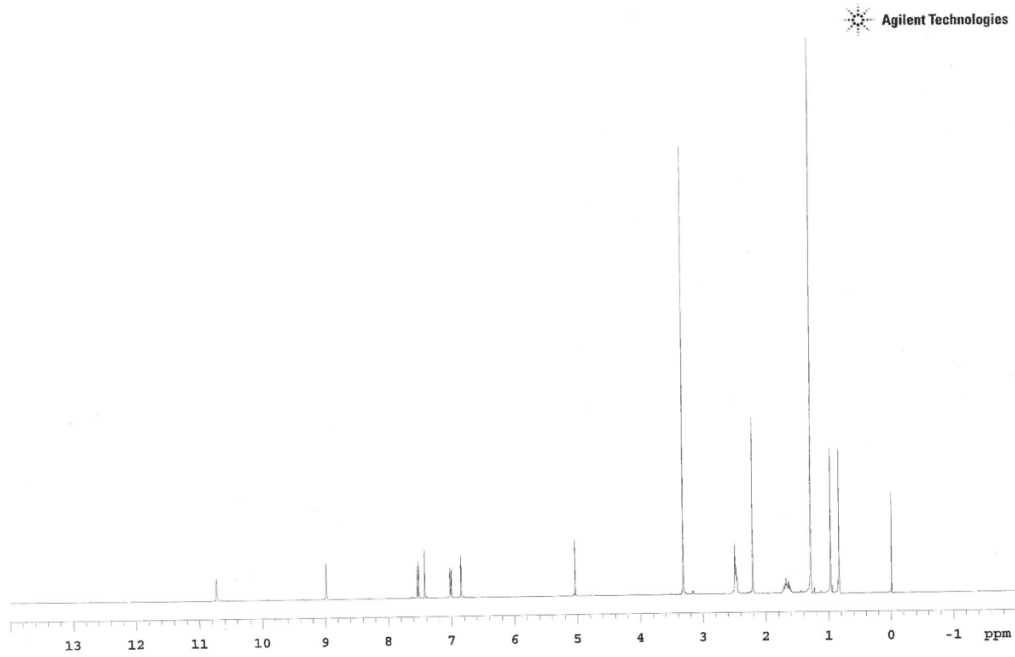
Bileşiklerin IR spektrumlarında, yapılarında yer alan fonksiyonel grupları tanımlayan karakteristik bantlar, uygun değerlerde bulunmuştur. Tüm bileşiklerin yapılarında bulunan N-H gruplarına ait gerilme bantları $3300\text{-}3280\text{ cm}^{-1}$ civarında, keton grubuna ait C=O gerilim bantları, 1615 cm^{-1} civarında gözlenmiştir. Ester bantları, 1700 cm^{-1} civarındadır. Bileşik **19**'un IR spektrumu, Şekil 5.3'de verilmiştir.



Şekil 5.3. Bileşik 19'un IR spektrumu.

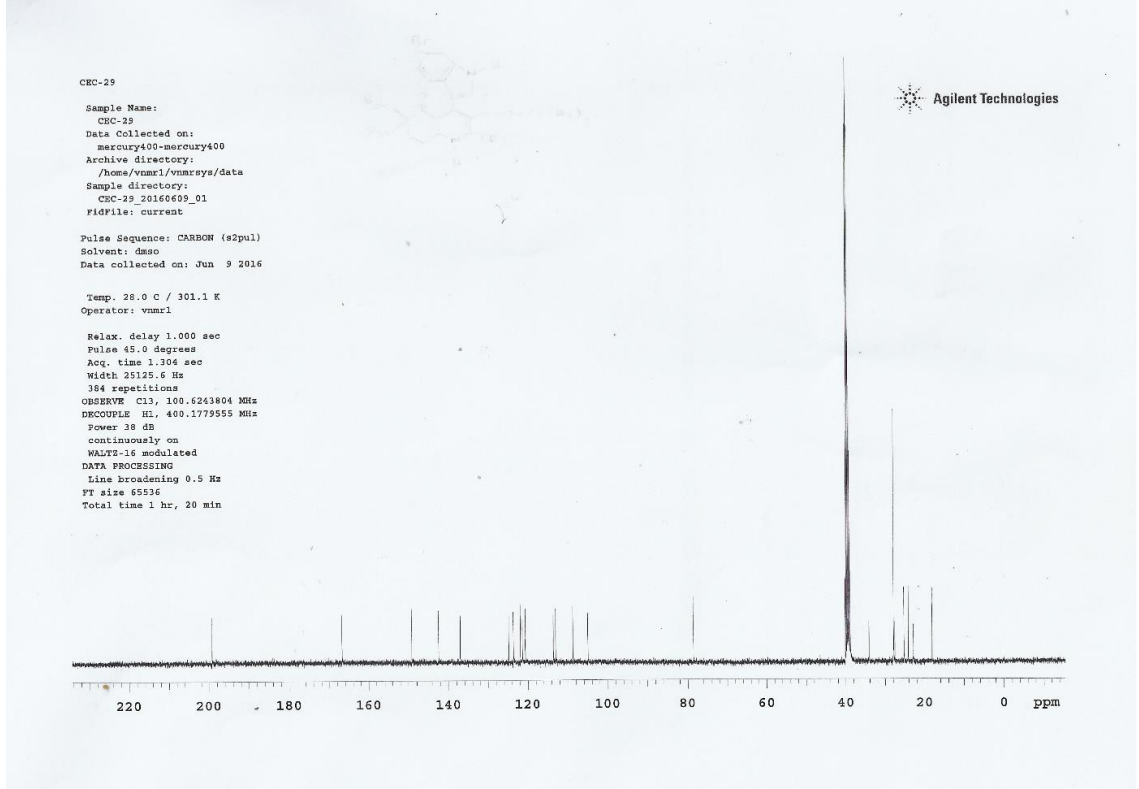
Bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında, 0.73 ve 0.99 ppm civarında gözlenen pikler 6/7-metil gruplarını, 2.22-2.34 ppm arasında izlenen pikler ise 2-metil gruplarının varlığını kanıtlamaktadır. Bileşiklerdeki indol halkasına ait protonlar, aromatik bölgede ve uygun integral değerlerinde gözlenmiştir. Hekzahidrokinolin halkasının metilen gruplarına ait H7 ve H8 protonları 1.51-2.56 ppm arasında gözlenmektedir. Dört numaralı konumdaki metin protonu 4.96-5.63 ppm arasında singlet olarak izlenmiştir.

Bileşiklerin yapılarında yer alan ester gruplarının içerdiği protonlara ait pikler literatürde benzer yapılar için verilen değerlerle uygun kimyasal kayma ve integral değerlerine sahiptir. (163) İndol halkasına ait N-H protonları 11 ppm civarında gözlenirken, heksahidrokinolinin N-H protonları 9 ppm civarında gözlenmektedir. Bileşik 19'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu Şekil 5.4'de verilmiştir.



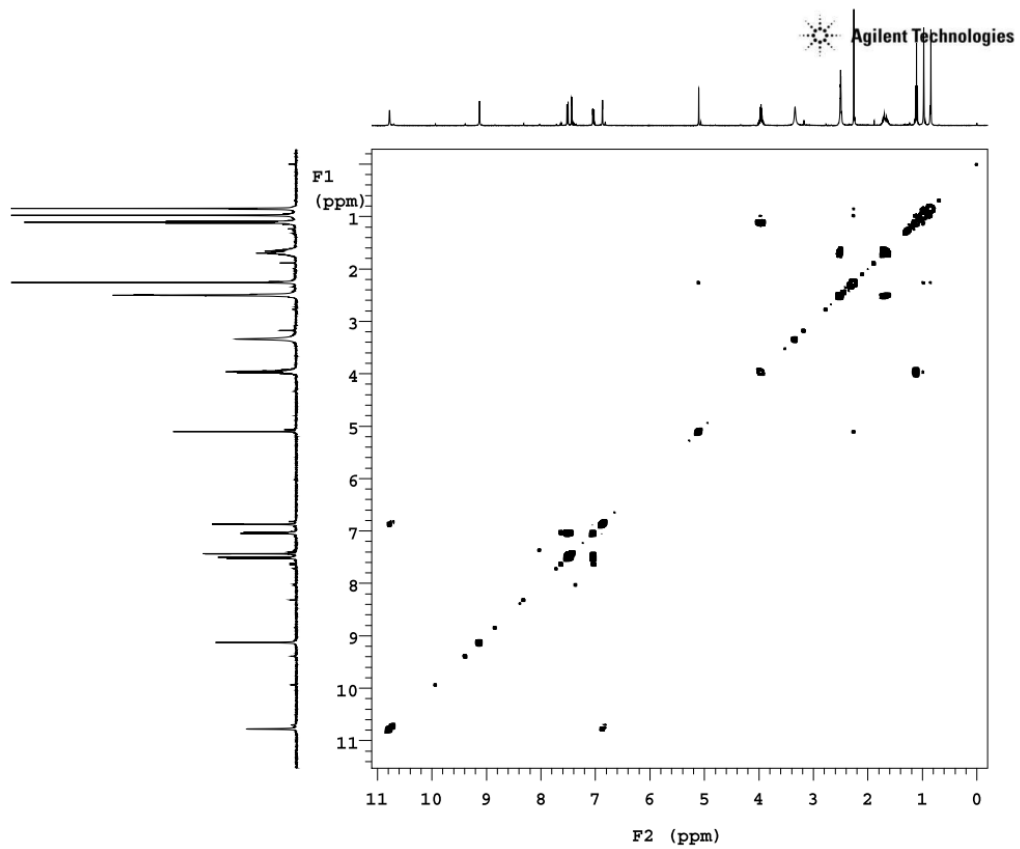
Şekil 5.4. Bileşik **19**'in DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumu.

Sentezi yapılan bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları, bileşiklerin içerdiği karbon sayısına uygun ve beklenen kimyasal kayma değerlerinde gözlenmektedir. Bileşik **19**'un ¹³C-NMR spektrumu Şekil 5.5'te verilmiştir.



Şekil 5.5. Bileşik 19'un DMSO-d₆ içinde alınan ¹³C-NMR spektrumu.

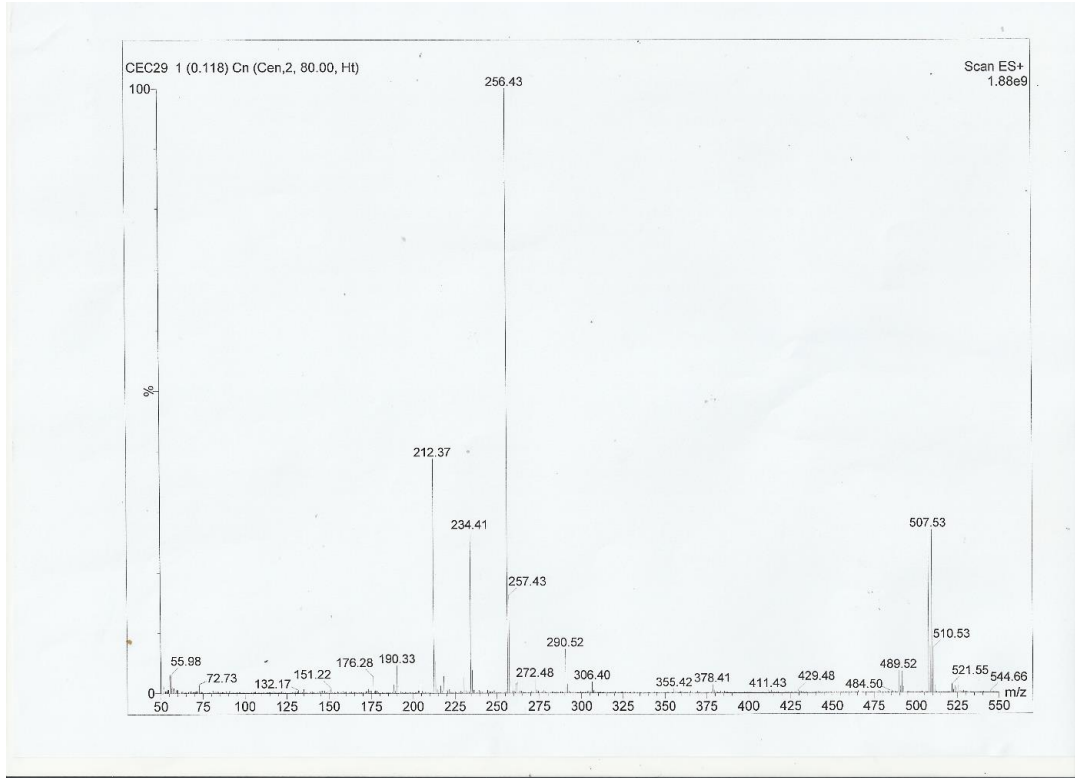
Bileşik 7'nin COSY spektrumunda, gruplar arasındaki proton etkileşmeleri uygun değerlerde ve yapıyı doğrular niteliktedir (Şekil 5.6). Özellikle bileşiklerin yapılarında yer alan 1,4-DHP halkasına ait N-H ile indol halkasına ait N-H gruplarının tanımlanmasında, COSY spektrumundan yararlanılmış ve uygun etkileşmelerin değerlendirilmesi sonucu yapının tanımlanması yapılmıştır.



Şekil 5.6. Bileşik 7'nin DMSO-d₆ içinde alınan COSY spektrumu.

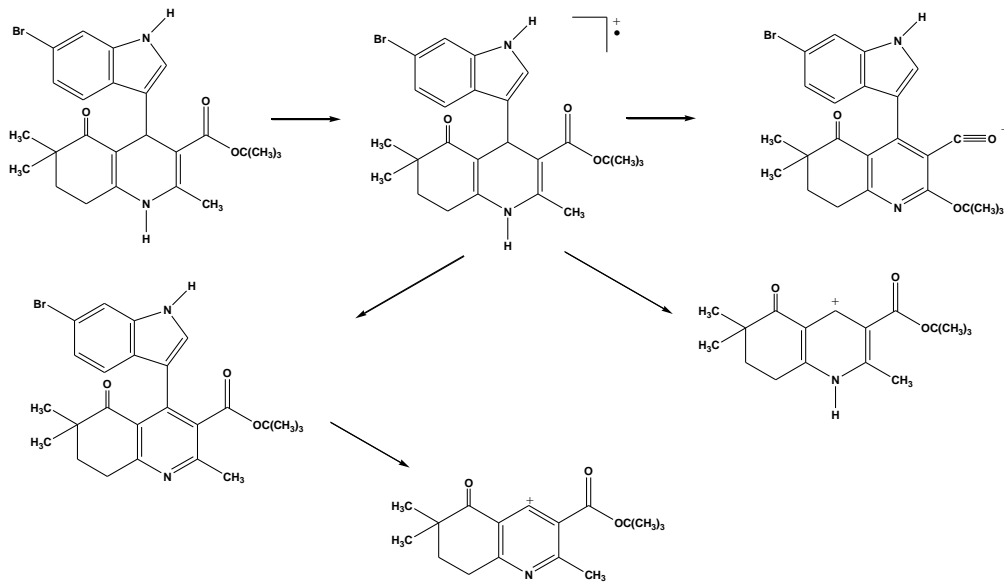
Bileşiklerin kütle spektrumları, elektron sprey iyonizasyon (EI) tekniği ile alınmıştır. Tüm bileşiklerde, spektrum çekimi sırasında yapının sodyum iyonu tutması sonucu bazı bileşiklerde M+Na pikleri temel pik olarak gözlenmiştir. 1,4-DHP halkasının piridin halkasına dönüşmesi sonucu oluşan M-1 pikleri gözlenmektedir. Yapıdan aril grubunun ayrılması ve ester grubunun parçalanmasıyla oluşan pikler gözlenmektedir. Hekzahidrokinolin halkasının sikloheksan kısmının açılmasıyla oluşan iyonlara ait pikler de spektrumlarda yer almaktadır.

Elde edilen bulgular, literatürde benzer yapılar için verilen değerlerle uyum göstermektedir. (35, 73, 74) Şekil 5.7'te Bileşik 19'un kütle spektrumu verilmiştir.



Şekil 5.7. Bileşik 19'un kütle spektrumu.

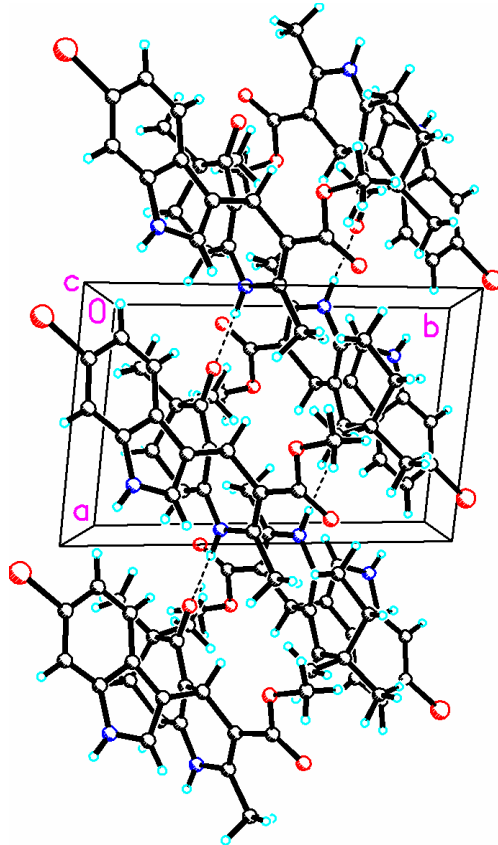
Bileşik 19'un kütle spektrumunda temel parçalanmaları Şekil 5.8' de verilmiştir.



Şekil 5.8. Bileşik 19'un kütle spektrumunda temel parçalanmaları

Spektral bulgular ve kütle spektrometresi analizlerine ek olarak, bileşiklerin eleman analiz sonuçları kabul edilen sınırlar içindedir.

Bileşik **3** için elde edilen kristalografik veriler, moleküler yapı geliştirmesi, ilgili bağ uzunlukları ve bağ açıları destekleyici bilgi olarak sunulmuştur. Bileşik **3**'teki siklohekzen halkası sandalye konformasyonunda [$QT = 0.486(1) \text{ \AA}$, $\theta = 117.3(1)^\circ$, $\varphi = 295.0(1)^\circ$] ve 1.4-DHP halkası hafif bir kayık konformasyonundadır. İndol halka sistemindeki pirol ve benzen halkaları 4.06° derecelik bir değer ile dihedral açı gösterir (Şekil 6). Moleküler yapı, moleküller arası ve molekül içi hidrojen bağlarıyla stabilize olur. Kristalde, moleküller Şekil 5.9'da gösterildiği gibi $N-H \cdots Br$, $N-H \cdots O$ ve $C-H \cdots O$ hidrojen bağlarıyla bağlanmıştır. Moleküllerarası ve molekül içi hidrojen bağlarını içeren bilgi destekleyici olarak verilmiştir. Bağ uzunluk ve açı değerleri, daha önce bildirilen ilişkili oldukları yapılar ile uygunluk göstermektedir.



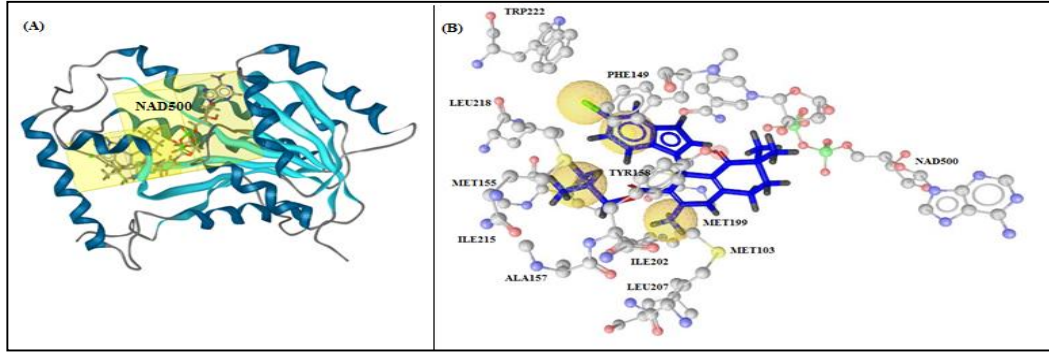
Şekil 5.9. Bileşik **3**'ün kristal diziliminin c ekseninden bir kesit. Hidrojen bağları kesikli çizgilerle gösterilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları Tablo 4.4'te verilmektedir. Bileşiklerin MİK aralığı, test edilen bakteriler için 1024-128 µg/ml, mantarlar için 1024-64 µg/ml olarak bulunmuştur. Bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerinde, Gram (-) ve Gram (+) bakteriler yönünden farklılık görülmemiştir. Tüm bileşikler içinde antifungal aktivitesi en yüksek olan bileşik **13** olup antifungal aktivitesi 64 µg/ml olarak bulunmuştur. Bu bileşiğin antibakteriyel aktivitesi de diğer bileşiklerle kıyaslandığında daha yüksektir (128-256 µg/ml) (Tablo 4.4).

Sentezlenen tüm bileşikler *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294 zinciri)'ne karşı anti-tüberküler aktivite testine tabi tutulmuştur. Sentezlenen tüm bileşikler mikromolar aralıkta (13.27– >51.55 µM) MİK değerleri göstermiştir. Yedi bileşik 13.27-14.11 µM aralığında MİK değerleri sergilemiştir. MİK ≤ 14.11 µM değerlerine sahip olan moleküllerin *in vitro* hücre canlılığı HEK-293T (insan embriyonik böbrek) hücre hattına karşı 25 µg/m konsantrasyonda MTT deneyi kullanılarak değerlendirilmiştir. İlgili bileşiklerin MİK değerlerinin yanı sıra, yüzde inhibitör sitotoksosite verileri Tablo 4.5'te gösterilmiştir. Genel olarak, aktif olan bileşiklerin çoğu non-toksik (<50% inhibisyon) olarak bulunmuş ve **2, 5-7, 10-12** numaralı bileşikler bu molekül serileri içerisinde sonraki çalışmalar için anti-tüberküler öncü aktif moleküller olarak öne çıkmıştır.

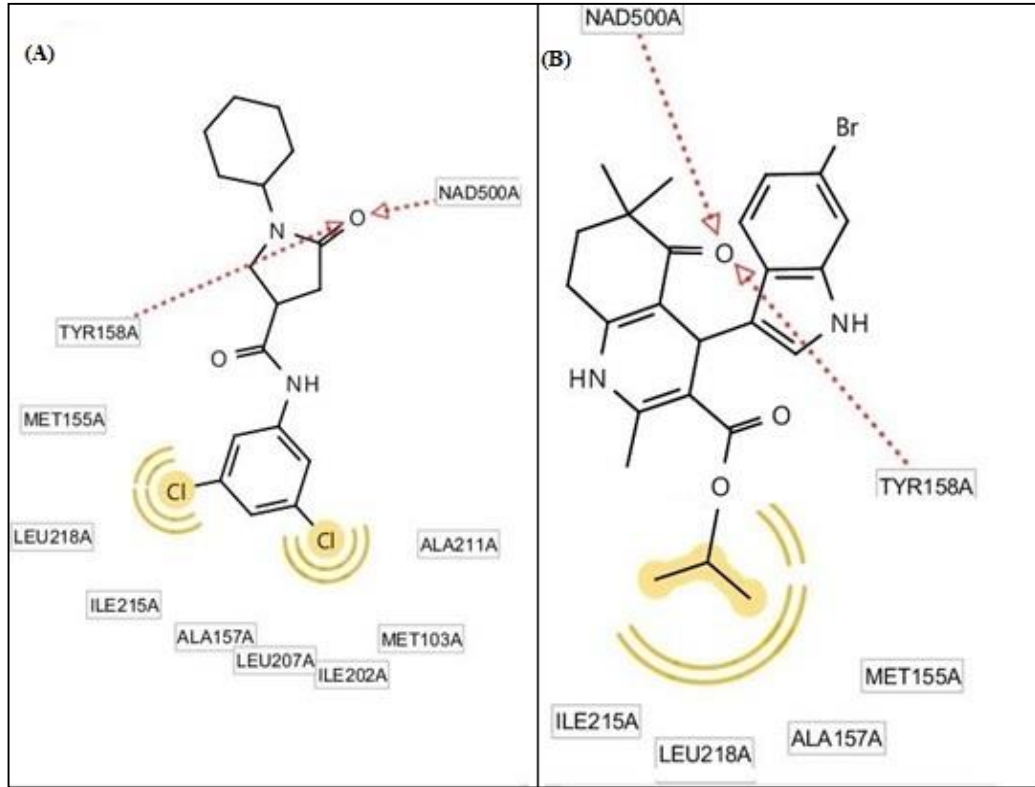
Sentezlenen bileşiklerdeki ester fonksiyonundaki alkil grubunu izopropilden izobütile veya t-bütil grubuna değiştirmek aktivitenin azalmasına yol açmıştır. Hekzahidrokinolin halkasının siklohekzen kısmında yer alan dimetil gruplarının konumunun aktivite üzerine bir etkisi gözlenmemiştir.

Tüberkülozis enoil redüktaz (InhA) enziminin 1-sikloheksil-N-(3,5-diklorofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksamit ile olan kompleksini araştırmak için gerçekleştirilen teorik çalışmaların sonrasında 1,4-DHP türevlerinin antitüberküler özellikleri için olası bir mekanizma olarak InhA enziminin inhibisyonu önerilmiştir. (164) Tüm bileşikler, InhA'nın aktif bölgesine bağlanmıştır. Bileşik **11**'in InhA enziminin bağlanma cebindeki bağlanma konformasyonu ve farmakofor özellikleri ile Bileşik **11**'in enzimin bağlanma bölgesi ile olan etkileşimleri Şekil 5.10'da gösterilmiştir.



Şekil 5.10. 4TZK bağlanma cebi içindeki dolu bölgesi (ligandın çevresindeki küçük sarı kutu) ile bileşik **11**'in bağlanma konformasyonu (A) ve bileşik **11**'in enzimin bağlanma bölgesi ile üç boyutlu etkileşimleri ve farmakofor özellikleri (B).

Hekzahidrokinolin halkasının karbonil oksijeni ligand bağlanma cebinde Tyr158 ve NAD500 ile ko-kristalize ligandla aynı olacak şekilde iki ana hidrojen bağı oluşturur. Ile215, Leu218, Ala157 ve Met155 amino asitleri tarafından oluşturulmuş hidrofobik cep, ester grubunun alkil zincirini bulundurduğu için önemlidir. Metil grubunun etil ve izopropil gruplarıyla kıyaslandığında hidrofobik bölgeyi dolduramayışı, hidrofobik etkileşim kaybıyla sonuçlandığı, ester zincirindeki daha büyük grupların (izobütil, t-bütil) söz konusu hidrofobik cep tarafından taşınmadığı söylenebilir. Bu durum çeşitli ester alkil zincirleri arasındaki aktivite farkını açıklar. 2-Metil grubu ile Met103, Ile 202 ve Leu207 arasında fazladan hidrofobik etkileşimler gözlenmiştir. Ayrıca Met199, Trp222, Leu218 ve Phe149 ile hidrofobik etkileşimler için indol halkası ve brom atomu kullanılmıştır. Hekzahidrokinolin halkasındaki dimetil grupları enzimle etkileşmez; bu nedenle bu grupların konumu antitüberküler aktivitenin saptanması etken değildir. Ko-kristalize ligand ve Bileşik **11**'in bağlanma cebi ile olan ortak etkileşimleri Şekil 5.11'de gösterilmiştir.



Şekil 5.11. 1-Sikloheksil-N-(3,5-diklorofenil)-5-oksopiperidin-3-karboksamitin enzimin bağlanma bölgesi (A) ile olan iki boyutlu etkileşimleri ve Bileşik 11 ile ko-kristalize ligandın ortak etkileşimleri (B).

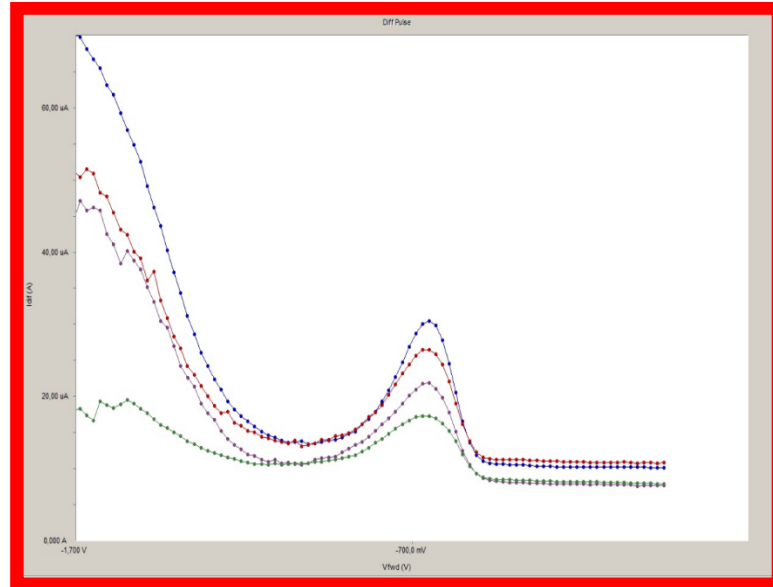
Antioksidanlar, birçok hastalığa karşı biyolojik sistemleri korumada önemli rol oynayan türlerdir (165). Son yıllarda, oksidatif stresi önlemek ve geciktirmek için farklı endüstri ve ilaç alanlarında antioksidanların belli ölçüde takviyesi yaygın olarak kullanılmaktadır. 1,4-DHP'ler kalsiyum kanal modülatörleri olarak iyi bilinmektedir. Bu çalışmada diferansiyel titreşim voltametri (differential pulse voltammetry – DPV) kullanılarak bileşiklerin elektrokimyasal davranışlarının incelenmesi ve bunun sonucu olarak oksijen değerlerinin katodik redüksiyon pikleri üzerinden antioksidan aktivitenin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Antioksidan aktiviteye karşılık oksijen redüksiyon akım dansitelerindeki rölatif değişim ($j / (j_{or} - j_{res})$) pikleri Şekil 5.12'te gösterilmiştir. 1,4-DHP türevlerinin antioksidan aktivite katsayıları (K) hesaplanmıştır (Tablo 4.6). Referans molekül olarak nifedipin seçilmiş ve ayrıca karşılaştırmak için bilinen antioksidan aktiviteler de kullanılmıştır.

Bileşikler ve nifedipinin yapılarına bağlı olarak, farklı antioksidan aktivite değerleri tek kullanımlık PGE yüzeyinde elde edilmiştir. K değerleri formül üzerinden hesaplanmıştır ve oksijen redüksiyon akım dansitelerindeki göreceli

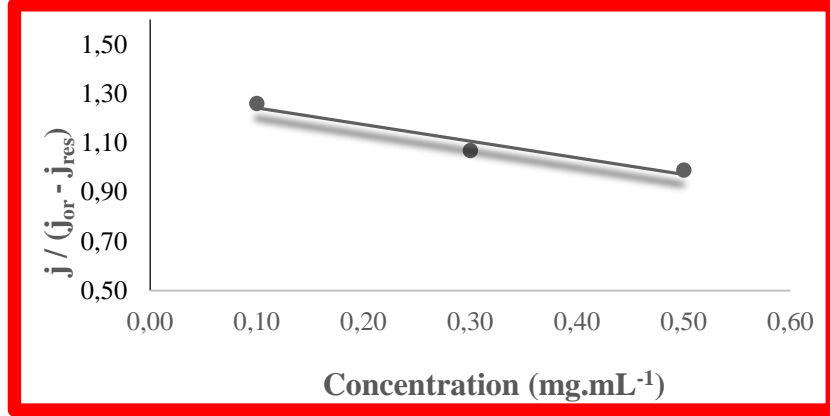
değişim değerleri birbirine yakındır. Ayrıca, bileşiklerle nifedipinin antioksidan aktiviteleri de yakın olarak bulunmuştur. Oksijen redüksiyon tepe akımlarından yola çıkılarak 6,6-dimetil-4-(5-bromo-3-indolil)hekzahidrokinolin (bileşik **1, 5, 9, 13, 17**) (**Grup I**) ve 7,7-dimetil-4-(5-bromo-3-indolil)hekzahidrokinolin) yapısı taşıyanların (bileşik **2, 6, 10, 14, 18**) (**Grup II**) antioksidan aktivite katsayıları 6,6-dimetil-4-(6-bromo-3-indolil)hekzahidrokinolin (bileşik **3, 7, 11, 15, 19**) (**Grup III**) ve 7,7-dimetil-4-(6-bromo-3-indolil)hekzahidrokinolin yapısı taşıyan türevlerine (bileşik **4, 8, 12, 16, 20**) (**Grup IV**) göre daha yüksek bulunmuştur. Bu grupların antioksidan aktivitelerinde farklı R sübstitüentlerine bağlı olarak önemli değişiklikler gözlenmemiştir.

Bileşiklerin antioksidan aktivitesi DPV yöntemi kullanılarak saptanmıştır. Bileşiklerin antioksidan aktivite katsayısı (K) hesaplanmış ve standart olarak alınan nifedipinle karşılaştırılmıştır.

Grup I ve II'de yer alan bileşiklerin antioksidan katsayıları Grup III ve IV'de yer alan bileşiklerin K değerlerinden daha yüksek bulunmuştur. Bileşiklerin R gruplarının değişimine bağlı olarak antioksidan aktivitelerinde önemli bir farklılık gözlenmemiştir.



Şekil 5.12. Bileşik 10 için deney koşulları kullanılarak farklı konsantrasyonlarda oksijen redüksiyon piklerinin DP voltamogramları. 0.1 M TBAI – DCM solüsyonu içerisinde (a) Destekleyici elektrolit, (b) 0.1, (c) 0.3 ve (d) 0.5 mg.mL⁻¹



Şekil 5.13. Bileşik 10'un taşıyıcı çözeltinin antioksidan konsantrasyonuna karşılık oksijen redüksiyon akım dansitesindeki göreceli değişim eğrisi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, 4,4/5,5-dimetil-1,3-sikloheksandionun uygun alkil asetoasetat ve 5/6-bromo-1H-indol-3-il karbaldehitin reaksiyonuyla 2,6,6 (2,7,7)-trimetil-4-(5/6-bromo-1H-indol-3-il)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat yapısına sahip yirmi bileşiğin sentezi yapılmıştır. Bileşiklerin yapıları çeşitli enstrümental teknikler yardımıyla doğrulanmıştır.

Bileşiklerin antibakteriyel etkileri *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*; antifungal etkileri *Candida albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* gibi maya benzeri funguslara karşı belirlenmiştir. Bileşiklerin incelenen bakteriler için MİK değerleri 1024-128 µg/ml, mantarlar için 1024-64 µg/ml olarak bulunmuştur. Bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerinde, Gram (-) ve Gram (+) bakteriler yönünden farklılık görülmemiştir. Bileşik **13**' ün antibakteriyel aktivitesi, diğer bileşiklere oranla daha yüksektir (128-256 µg/ml) Antifungal aktivitesi en yüksek olan bileşik **13** olup MİK değeri 64 µg/ml olarak bulunmuştur.

Tüm bileşikler *M. tuberculosis*'e karşı antitüberküler aktivite testine tabi tutulmuş ve antimikobakteriyel aktiviteleri, Middlebrook 7H11 agar ortamında *M. tuberculosis*'e karşı *in vitro* olarak belirlenmiştir. Tüm bileşikler mikromolar aralıkta (13.27– >51.55 µM) MİK değerleri göstermiştir. Yedi bileşik (**2**, **5-7**, **10-12**) 13.27-14.11 µM aralığında MİK değerleri sergilemiştir. Aktif bileşiklerin çoğu non-toksik (<50% inhibisyon) olarak bulunmuş ve **2**, **5-7**, **10-12** numaralı bileşikler antitüberküler öncü moleküller olarak öne çıkmıştır. Bileşiklerdeki ester fonksiyonundaki alkil grubunu izopropilden izobütile veya t-bütül grubuna değiştirmek aktivitenin azalmasıyla sonuçlanmıştır. Hekzahidrokinolin halkasının sikloheksen kısmında yer alan dimetil gruplarının konumunun aktivite üzerine bir etkisi gözlenmemiştir.

Moleküler yerleştirme çalışmaları, *M. tuberculosis* enoil redüktaz (InhA) enziminin yayınlanmış kristal yapısının, 1-sikloheksil-N-(3,5-diklorofenil)-5-oksirolidin-3-karboksamitle oluşturduğu kompleksin kullanılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda, bileşiklerin yapılarında bulunan hekzahidrokinolin halkasının karbonil oksijeni ligand bağlanma cebinde Tyr158 ve

NAD500 ile ko-kristalize ligandla aynı olacak şekilde iki ana hidrojen bağı oluşturduğu gözlenmiştir.

Antioksidan etki çalışmaları, Gamry Reference 600 model potentiostat/galvanostat kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin farklı antioksidan aktivite değerleri, tek kullanımlık PGE yüzeyinde elde edilmiştir. K değerleri formül üzerinden hesaplanmış ve oksijen redüksiyon akım dansitelerindeki göreceli değişim değerleri birbirine yakın bulunmuştur. Ayrıca, bileşiklerle standart olarak kullanılan nifedipinin antioksidan aktiviteleri de yakın olarak bulunmuştur. Oksijen redüksiyon tepe akımlarından yola çıkılarak bileşiklerden 6,6-dimetil-4-(5-bromo-3-indolil)hekzahidrokinolin (bileşik **1, 5, 9, 13, 17**) (**Grup I**) ve 7,7-dimetil-4-(5-bromo-3-indolil)hekzahidrokinolin yapısı taşıyanların (bileşik **2, 6, 10, 14, 18**) (**Grup II**) antioksidan aktivite katsayıları 6,6-dimetil-4-(6-bromo-3-indolil)hekzahidrokinolin (bileşik **3, 7, 11, 15, 19**) (**Grup III**) ve 7,7-dimetil-4-(6-bromo-3-indolil) hekzahidrokinolin yapısı taşıyan türevlerine (bileşik **4, 8, 12, 16, 20**) (**Grup IV**) göre daha yüksek bulunmuştur. Bu grupların antioksidan aktivitelerinde farklı R süstitüentlerine bağlı olarak önemli değişiklikler gözlenmemiştir.

Tüm veriler, sentezlenen hekzahidrokinolin türevlerinin anılan aktiviteler açısından anlamlı olduğunu göstermektedir. Bu temel yapıya sahip çok sayıda bileşiğin sentezlenerek aktivitelerinin daha kapsamlı araştırılması, yapı-etki ilişkilerinin değerlendirilmesi bu konudaki çalışmalara ışık tutacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Sirisha K, Achaiah G, Reddy V. M. Facile synthesis and antibacterial, antitubercular, and anticancer activities of novel 1,4-dihydropyridines. *Arch Pharm Chem Life Sci.* 2010, 343, 342–352.
2. Wachter GA, Davis MC, Martin AR, Franzblau SG. Antimycobacterial activity of substituted isosteres of pyridine- and pyrazinecarboxylic acids. *J Med Chem.* 1998; 41: 2436-2438.
3. Desai B, Sureja D, Naliapara Y, Shah A, Saxena AK. Synthesis and QSAR studies of 4-substituted phenyl-2,6-dimethyl-3, 5-bis-N-(substituted phenyl)carbamoyl-1,4-dihydropyridines as potential antitubercular agents. *Bioorg Med Chem* 2001; 9: 1993-1998.
4. Gaveriya H, Desai B, Vora V, Shah A. Synthesis and antitubercular activity studies of some unsymmetrical 1,4-dihydropyridines. *Indian J Pharm Sci.* 2002; 64: 59-62.
5. Kharkar PS, Desai B, Gaveriya H, Varu B, Loriya R, Naliapara Y, ve ark. Three-dimensional quantitative structure-activity relationship of 1,4-dihydropyridines as antitubercular agents. *J Med Chem.* 2002; 45: 4858-4867.
6. Prashantha BR, Kumar S, Yuvaraj A, Srivastava V, Chaturvedi YK, Manju B, ve ark. CoMFA Study, Syntheses, Antitubercular and Anticancer Activity of Some Novel 1,4-Dihydropyridines. *Lett Drug Des Discov.* 2008; 5: 7-14.
7. Gaveriya H, Desai H, Vora V, Shah A. Synthesis of some new unsymmetrical 1,4-dihydropyridine derivatives as potent antitubercular agents. *Hetero Comm.* 2001; 5: 481-484.
8. Amini M, Navidpour L, Shafiee A, Synthesis and antitubercular activity of new N,N-diaryl-4-(4,5-dichloroimidazole-2-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridine dicarboxamides. *DARU.* 2008; 16: 9-12.
9. Fassihi A, Azadpour Z, Delbari N, Saghale L, Memarian HR, Sabet R, ve ark. Synthesis and antitubercular activity of novel 4-substituted imidazolyl-2,6-dimethyl-N3,N5-bisaryl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxamides. *Eur J Med Chem.* 2009; 44: 3253-3258.
10. Trivedi A, Dodiya D, Dholariya B, Kataria V, Bhuvra V, Shah V. Synthesis and biological evaluation of some novel 1,4-dihydropyridines as potential antitubercular agents. *Chem Biol Drug Des.* 2011; 78(5): 881-6.
11. Manvar AT, Pissurlenkar RR, Virsodia VR, Upadhyay KD, Manvar DR, Mishra AK, ve ark. Synthesis, in vitro antitubercular activity and 3D- QSAR study of 1,4-dihydropyridines. *Mol Divers.* 2010; 14: 285-305.
12. Khoshneviszadeh M, Edraki N, Javidnia K, Alborzi A, Pourabbas B, Mardaneh J, ve ark. Synthesis and biological evaluation of some new 1,4-dihydropyridines containing different ester substitute and diethyl carbamoyl group as anti-tubercular agents. *Bioorg Med Chem.* 2009; 17: 1579-1586.
13. Rokad SV, Tala SD, Akbari JD, Dhaduk MF, Joshi HS. Synthesis, antitubercular and antimicrobial activity of some new N-aryl-1,4-dihydropyridines containing furan nucleus. *J Indian Chem. Soc.* 2009; 86: 186.

14. Higashio Y, Shoji T. Heterocyclic compounds such as pyrrole, pyridines, pyrrolidine, piperidine, indole, imidazol and pyrazines. *Appl Catal A Gen.* 2004; 260: 251-259.
15. Stark H, Kathman M, Schlicker E, Schunack W, Schlegel B, Sippl W. Medicinal chemical and pharmacological aspects of imidazole-containing histamine H3 receptor antagonists. *Mini Rev Med Chem.* 2004; 4: 965-977.
16. Meotti FC, Silva DO, dos Santos ARS, Zeni G, Rocha JBT, Nogueira CW. Thiophenes and furans derivatives: a new class of potential pharmacological agents. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2003; 15: 37-44.
17. Hough LB, Menge WMPB, van de Stolpe AC, Nalwalk JW, Leurs R, de Esch IJP. Antinociceptive activity of furan-containing congeners of imipran and ranitidine. *Bioorg Med Chem Lett.* 17 (2007) 5715-5719.
18. Lohray BB, Lohray V. Novel pyrrole-containing hypoglycemic and hypotriglyceridemic compounds. *Pure Appl Chem.* 2005; 77: 179-184.
19. Ansari KF, Lal C. Synthesis and biological activity of some heterocyclic compounds containing benzimidazole and beta-lactam moiety. *J Chem Sci.* 2009; 121: 1017-1025.
20. Bondock S, Rabie R, Etman HA, Fadda AA. Synthesis and antimicrobial activity of some new heterocycles incorporating antipyrine moiety. *Eur J Med Chem.* 2008; 43: 2122-2129.
21. Letafat B, Emami S, Aliabadi A, Mohammadhosseini N, Moshafi MH, Asadipour A, Shafiee A, Foroumadi A. Synthesis and in vitro antibacterial activity of 5-substituted 1-methyl-4-nitro-1H-imidazoles. *Arch Pharm.* 2008; 341: 497-501.
22. Parai MK, Panda G, Chaturvedi V, Manju YK, Sinha S, Thiophene containing triarylmethanes as antitubercular agents *Bioorg Med Chem. Lett.* 18 (2008) 289-292.
23. Biava M, Poretta GC, Pompel R, Tafi A, Manetti F. Antimycobacterial compounds. New pyrrole derivatives of BM212. *Bioorg Med Chem.* 2004; 12: 1453-1458.
24. Sirisha K, Bikshapathi D, Achaiah G, Reddy V M. Synthesis, antibacterial and antimycobacterial activities of some new 4-aryl/heteroaryl-2,6-dimethyl-3,5-bis-N-(aryl)-carbamoyl-1,4-dihydropyridines. *Eur J Med Chem.* 2011; 46: 1564-1571.
25. Li H, Xia N, Förstermann U. Cardiovascular effects and molecular targets of the resveratrol. *Nitric Oxide.* 2012; 26: 102-110.
26. Klein JA, Ackerman SL. Oxidative stress, cell cycle and neurodegeneration. *J Clin Invest.* 2003; 111: 785-794.
27. Cocheme HM, Murphy MP. Can antioxidants be effective therapeutics. *Curr Opin Invest Drugs.* 2010; 11: 426-431.
28. Aswin K, Logaiya K, Sudhan PN, Mansoor SS. An efficient one-pot synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives through Hantzsch reaction catalysed by melamine trisulfonic acid. *J Taibah Univ Sci.* 2012; 6: 1-9.

29. Montes-Avila J, Delgado-Vargas F, Díaz-Camacho SP, Rivero IA. Microwave-assisted synthesis of hydropyridines and study of the DPPH-scavenging activity. *RSC Adv.* 2012; 2:1827–1834.
30. Ranjbar S, Edraki N, Firuzi O, Khoshneviszadeh M, Miri R. 5-Oxo-hexahydroquinoline: an attractive scaffold with diverse biological activities. *Mol Divers.* 2019; 23: 471-508.
31. Prasanthi G, Prasad KV, Bharathi K. Design, synthesis and evaluation of dialkyl 4-(benzo[d][1,3]dioxol-6-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-1-substituted pyridine-3,5-dicarboxylates as potential anticonvulsants and their molecular properties prediction. *Eur J Med Chem.* 2013; 66: 516-525.
32. Prasanthi G, Prasad KV, Bharathi K. Synthesis, anticonvulsant activity and molecular properties prediction of dialkyl 1-(di(ethoxycarbonyl)methyl)-2,6-dimethyl-4-substituted-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylates. *Eur J Med Chem.* 2014; 73: 97-104.
33. Kuthan J, Kurfurst A. (1982). Development in dihydropyridine chemistry. *Ind Eng Chem Prod Res Dev.* 1982; 21(2): 191-261.
34. Eisner U, Kuthan J. Chemistry of dihydropyridines. *Chem Rev.* 1972; 72(1): 1-42.
35. Rampe D, Triggle D J. Ion channels. *Drug Dev Res.* 1994; 3(3): 189-372.
36. Triggle DJ. Pharmacology of agents that affect calcium - Agonists and antagonists. *Chest.* 1980; 78(1): 174-179.
37. Katsuyama, I, Funabiki K, Matsui M, Muramatsu H, Shibata K. An effective synthesis of trifluoromethyl-substituted 1,4-dihydropyridines with phosphorus oxychloride pyridine adsorbed on silica gel. *Tetrahedron Lett.* 1996; 37(24): 4177-4178.
38. Berson J A, Brown E. Studies on dihydropyridines. 1. The preparation of unsymmetrical 4-aryl-1,4-dihydropyridines by the Hantzsch-Beyer synthesis. *J Am Chem Soc.* 1955; 77(2): 444-447.
39. Ruiz E, Rodriguez H, Coro J, Salfran E, Suarez M, Martinez-Alvarez R, et al. Ultrasound-assisted one-pot, four component synthesis of 4-aryl 3,4-dihydropyridone derivatives. *Ultraso Sono.* 2011; 18 (1): 32-36.
40. Ladani NK, Mungra DC, Patel MP, Patel RG. Microwave assisted synthesis of novel Hantzsch 1,4-dihydropyridines, acridine-1,8-diones and polyhydroquinolines bearing the tetrazolo[1,5-a]quinolone moiety and their antimicrobial activity assess. *Chin Chem Lett.* 2011; 22 (12): 1407-1410.
- 41 Enders D, Miller S, Demir AS. Enantioselective Hantzsch dihydropyridine synthesis via metalated chiral alkyl acetoacetate hydrazones 1. *Tetrahedron Lett.* 1998; 29 (49): 6437-6440.
- 42 Kosugi Y, Hori M, Tatsuo N. Synthesis of optically pure 1,4-dihydropyridine derivatives by means of diastereoisomeric separation of the Hantzsch intermediates bearing (R)-1-phenylethylamino group. *Hetero.* 1994; 39 (2): 591-602.

- 43 Singh H, Singh K, Kaur P, Sarin P. Carbon-transfer reactions with heterocycles. 7. A facile synthesis of unsymmetrically substituted 1,4-dihydropyridines. *J Chem Res.* 1993; 3: 120-121.
44. Rose U. 5-Oxo-1,4-Dihydroindenopyridines-Calcium modulators with partial calcium agonistic activity. *J Het Chem.* 1990; 27(2): 237-242.
- 45 Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann Chem*, 1882; 215: 1-82.
- 46 Goldmann S, Stoltefuss J. 1,4-Dihydropyridines - Effects of chirality and conformation on the calcium-antagonist and calcium agonist activities. *Angew Chem-Int Ed Eng.* 1991; 30(12): 1559-1578.
- 47 Sausins A, Duburs G. Synthesis of 1,4-dihydropyridines by cyclocondensation reactions. *Hetero.* 1988; 27(1): 269-289.
- 48 Berson J A, Brown E. Studies on dihydropyridines. 1. The preparation of unsymmetrical 4-aryl-1,4-dihydropyridines by the Hantzsch-Beyer synthesis. *J Am Chem Soc.* 1955; 77(2): 444-447.
- 49 Ashimori A, Ono T, Uchida T, Ohtaki Y, Fukaya C, Watanabe M, et al. Novel 1,4-dihydropyridine calcium-antagonists. 1. Synthesis and hypotensive activity of 4-(substituted pyridyl)-1,4-dihydropyridine derivatives. *Chem Pharm Bull.* 1990; 38(9): 2446-2458.
50. Stout DM, Meyers AI. Recent advances in the chemistry of dihydropyridines. *Chem Rev.* 1982; 82(2): 223-243.
51. Goldmann S, Born L, Kazda S, Pittel B, Schramm M. Synthesis, pharmacological effects and conformation of 4,4-disubstituted 1,4-dihydropyridines. *J Med Chem.* 1990; 33(5): 1413-1418.
52. Hatamjafari F. New protocol to synthesize spiro-1,4-dihydropyridines by using a multicomponent reaction of cyclohexanone, ethyl cyanoacetate, isatin, and primary amines under microwave irradiation. *Synth Comm.* 2006; 36(23): 3563-3570.
53. Zolfigol MA, Salehi P, Khorramabadi-Zad A, Shayegh M. Iodine-catalyzed synthesis of novel Hantzsch N-hydroxyethyl 1,4-dihydropyridines under mild conditions. *J Mol Catal Chem.* 2007; 261(1): 88-92.
- 54 Beyer, C. Über den Mechanismus der Hantzsch'schen Pyridinsynthesen. *Chem Ber.* 1891; 24(1): 1662-1670.
55. Janis RA, Triggle DJ. 1,4-Dihydropyridine Ca^{2+} channel antagonists and activators - a comparison of binding characteristics with pharmacology. *Drug Dev Res.* 1984; 4(3): 257-274.
56. Şafak C, Şimşek R, Altaş Y, Boydağ S, Erol K. 2-methyl-3-acetyl-4-aryl-5-oxo-1,4-dihydro-5H-indeno(1,2-b) pyridine derivatives studies and their calcium antagonistic activities. *Boll Chim Farm.* 1997; 136(11): 665-669.
- 57 Pope JE, Thompson AE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: A meta-analysis. *Arth Rheum.* 2003; 48(9): S627-S627.
- 58 Towart R, Schramm M. Calcium channel modulators and calcium channels. *Biochem Soc Symp.* 1985; 50: 81-95.

- 59 Dodd JH, Schwender CF, Moore JBJr, Ritchie DM, Gray-Nunez Y, Loughney D. ve ark. Design and discovery of RWJ 22108-a novel bronchoselective calcium channel blocker. *Drug Des Dis.* 1998; 15(3): 135-148.
60. Bohlmann F, Rahtz D. Über Eine Neue Pyridinsynthese. *Che Ber.* 1957; 90(10): 2265-2272.
61. Godfraind T, Miller R, Wibo M. Calcium antagonism and calcium entry blockade. *Pharm Rev.* 1986; 38(4): 321-416.
62. Carroll WA, Altenbach RJ, Bai H, Brioni JD, Brune ME, Buckner SA, ve ark. Synthesis and structure-activity relationships of a novel series of 2,3,5,6,7,9-hexahydro thieno[3,2-b]quinolin-8(4H)-one 1,1-dioxide K-ATP channel openers: Discovery of (-)-(9S)-9-(3-bromo-4-fluorophenyl)-2,3,5,6,7,9-hexahydrothieno [3,2-b] quinolin-8(4H)-one 1,1-dioxide (A-278637), a potent K-ATP opener that selectively inhibits spontaneous bladder contractions. *J Med Chem.* 2004; 47(12): 3163-3179.
63. Gündüz MG, Şafak C, Kaygısız B, Koşar BC, Şimşek R, Erol K, ve ark. Synthesis of cyclopentapyridine and thienopyridine derivatives as potential calcium channel modulators. *Arzneim Forsch Drug Res.* 2012; 62: 167-175.
64. Heydari A, Khaksar S, Tajbakhsh M, Bijanzadeh HR. One-step, synthesis of Hantzsch esters and polyhydroquinoline derivatives in fluoro alcohols. *J Fluor Chem.* 2009; 130(7): 609-614.
65. Ojha KG, Mithlesh S, Pareek PK, Kant R. Conventional- and microwave-induced synthesis of biologically active 1,4-dihydropyridine derivatives containing benzothiazolyl moiety. *Main Group Chem.* 2009; 8(4): 323-335.
66. Jorgensen KA, Franke PT, Johansen RL, Bertelsen S. Organocatalytic enantioselective one-pot synthesis and application of substituted 1,4-dihydropyridines-Hantzsch ester analogues. *Chem Asian J.* 2008; 3(2): 216-224.
67. Sausins A, Duburs G. Reactions of 1,4-dihydropyridines. *Hetero.* 1988; 27(1): 291-314.
- 68 Freedman DD, Waters DD. 2nd generation dihydropyridine calcium-antagonists-greater vascular selectivity and some unique applications. *Drugs.* 1987; 34(5): 578-598.
69. Wallenfels K, Schüly H. Zum Mechanismus der Reduktion von Pyridiniumsalzen mit Natriumdithionit. Isolierung eines kristallinen Intermediärproduktes. *Angew Chem.* 1958; 70(15): 471-477.
70. Carelli V, Liberatore F, Scipione L, Di Rienzo B, Tortorella S. Dithionite adducts of pyridinium salts: regioselectivity of formation and mechanisms of decomposition. *Tetrahedron.* 2005; 61(43): 10331-10337.
71. Fuson RC, Miller JJ. (1957). The condensation of grignard reagents with 3-pyridyl and 3-quinolyl ketones. *J Am Chem Soc.* 1957; 79(13): 3477-3480.
72. Lyle RE, Nelson DA. Partially reduced pyridines properties of 3-benzoyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridine. *J Org Chem.* 1963; 28(1): 169-172.

73. Lyle RE, Nelson DA, Anderson PS. The mechanism of the reduction of pyridinium ions with sodium borohydride. *Tetrahedron Lett.* 1963; 13: 553-557.
74. Booker E, Eisner U. Reduction of 3,5-disubstituted pyridines to dihydropyridines. *J Chem Soc-Perkin Trans 1.* 1975; 10: 929-931.
75. Liberato F, Carelli V, Cardelli M. Borohydride reduction of pyridinium salts formation of tetrahydropyridines. *Tetrahedron Lett.* 1968; 46: 4735-4738.
76. Kellogg RM, van Bergen TJ, Wynberg H. Photochemical ring contraction, reduction, and solvent addition in pyridines. *Tetrahedron Lett.* 1969; 59: 5211-5214.
77. Young SD. Facile conversion of Hantzsch type 4-aryl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-carboxylates into 4-aryl-2-methyl-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro [3,4-b]pyridine-3-carboxylates. *Synth.* 1984; 7: 617-618.
78. De Lucas AI, Fernandez-Gadea J, Martin N, Seoane C. A new synthetic approach to N-substituted 1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron.* 2001; 57(26): 5591-5595.
79. Aydın M, Şimşek R, Gündüz MG, Osmanoğlu YE. ESR study of some gamma irradiated amino acids and condensed 1,4-dihydropyridines, *J Mol Struct.* 2013; 1035: 378-382.
- 80 Linden A, Şimşek R, Gündüz MG, Şafak C. (±)- Methyl and (±)-ethyl 4-(2,3-difluoro-phenyl)-2,6,6-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate. *Acta Cryst C.* 2005; 61: 731-734.
- 81 Linden A, Şimşek R, Gündüz MG, Şafak C. Co-crystals of diastereoisomers of 1,4-dihydropyridine derivatives. *Acta Cryst C.* 2006; 62: 227-230.
- 82 Yıldırım SO, Butcher RJ, El-Khouly A, Şafak C, Şimşek R, 3,3,6,6-tetramethyl-9-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridine-1,8-dione. *Acta Cryst E.* 2012; 68(2): 3365-3366.
- 83 Gündüz MG, Butcher RJ, Yıldırım SO, El-Khouly A, Şafak C, Şimşek R. Ethyl 4-(5-brom-1H-indol-3-yl)-2,6,6-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate. *Acta Cryst E.* 2012; 68(2): 3404-3405.
- 84 Yıldırım SO, Butcher RJ, Gündüz MG, El-Khouly A, Şimşek R, Şafak C. Ethyl 2,7,7-trimethyl-4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate. *Acta Cryst E.* 2013; 69: 40-41.
- 85 Yıldırım SO, Butcher RJ, Şimşek R, El-Khouly A, Şafak C. 2,7,7,7-tetramethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinoline-1,8-dione, *Acta Cryst E.* 2013; 69: 88-89.
86. Collin G, Hartmut H. Quinoline and Isoquinoline. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Weinheim: Wiley-VCH, 2005.
87. Gerhardt C. Untersuchungen über die organischen Basen. *Ann Chem Pharm.* 1842; 42: 310-313.
88. Hoffmann AW. Chemische Untersuchungen der organischen Basen im Steinkohlen-Theeröl. *Ann Chem Pharm.* 1843; 47: 37-87.
89. Skraup ZH. Eine Synthese des Chinolins. *Chem Ber.* 1880; 13: 2086.
90. Combes A. *Bull. Chim Soc France.* 1888; 49: 89,

91. Bergstrom FW. Heterocyclic Nitrogen Compounds Part IIA Hexacyclic Compounds: Pyridine, Quinoline, and Isoquinoline. *Chem Rev.* 1944; 35: 156. doi:10.1021 /cr60111a001.
92. Doebner, O. *Ann.* 1887, 242 & 265, Bergstrom, F. W. *Chem Rev.* 1944, 35, 156
93. Doebner O, Miller W. Ueber eine dem Chinolin homologe Base. *Chem Ber.* 1881; 14 (2): 2812.
- 94 Doebner O, Miller W. Ueber Phenylchinolin. *Chem Ber.* 1883; 16 (2): 1664.
95. Doebner O, Miller W. Ueber Chinaldinbasen. *Chem Ber.* 1883; 16 (2): 2464.
96. Doebner O, Miller W. Ueber die Homologen des Chinaldins. *Chem Ber.* 1884; 17 (2): 1712.
97. Bergström FW. Heterocyclic Nitrogen Compounds Part IIA Hexacyclic Compounds: Pyridine, Quinoline, and Isoquinoline. *Chem Rev.* 1944; 35 (2): 153.
98. Conrad M, Limpach L. Synthesen von Chinolinderivaten mittelst Acetessigester. *Ber Dtsch Chem Ges.* 1887; 20 (1): 944-948.
99. Li, Jie Jack. "Gould–Jacobs reaction". *Name reactions: A collection of detailed reaction mechanisms.* Berlin, Heidelberg: Springer. 2006; pp. 289–290.
100. Wang, Zerong. "Gould-Jacobs Reaction". *Comprehensive organic name reactions and reagents.* John Wiley & Sons, Inc. 2010.
101. Joule JA, Mills K, Smith GF. *Heterocyclic Chemistry.* 3. Springer; 1995.
102. Davies DT. *Aromatic Heterocyclic Chemistry.* Oxford Chemistry Primers; 1992.
103. Sabbagh OIE, Shabaan MA, Kadry HH, Al-Din ES. Synthesis of new nonclassical acridines, quinolines, and quinazolines derived from dimedone for biological evaluation. *Arch Pharm.* 2010; 343: 519–527.
104. Thumar NJ, Patel MP. Synthesis and antimicrobial activity of some new N-substituted quinoline derivatives of 1H-pyrazole. *Arch Pharm.* 2011; 344: 91–101.
105. Shah NK, Shah NM, Patel MP, Patel RG. Design, synthesis and antimicrobial activity of new biquinoline derivatives. *J Serb Chem Soc.* 2012; 77: 279–286.
106. Olejníková P, Svorec L, Olšovská D, Panáková A, Vihonská Z, Kovaryová K, Marchalín S. Antimicrobial activity of novel C2-substituted 1,4-dihydropyridine analogues. *Sci Pharm.* 2014; 82(2): 221-32.
107. Palit P, Ali N. Oral therapy with amlodipine and lacidipine, 1,4-dihydropyridine derivatives showing activity against experimental visceral Leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(1): 374-7.
108. Mahendra M, Doreswamy BH, Sridhar MA, Prasad JS, Parecha AR, Patel JA, ve ark. Synthesis and structural conformation of N-substituted 1,4-dihydropyridine derivatives. *Cryst Res Tech:* 2006; 41(1), 92-97.
109. Abdel-Gawad S, El-Gaby M, Heiba H, Aly H, Ghorab M. Synthesis and radiation stability of some new biologically active hydroquinoline and pyrimido [4, 5-b] quinoline derivatives. *J Chin Chem Soc.* 2005; 52: 1227–1236.

110. El-Gaby M, Abdel-Gawad S, Ghorab M, Heiba H, Aly H. Synthesis and biological activity of some novel thieno [2,3-b] quinoline, quinolino [3,2: 4,5] thieno [3, 2-d] pyrimidine and pyrido [2,3:4,5] thieno [2,3-b] quinoline derivatives. *Phosph Sulf Silic Relat Elem.* 2006; 181: 279–297.
111. Fiszer-Maliszewska L, Wieczorek J, Mordarski M, Balicki R, Kaczmarek L, Nantka-Namirski P. Biological activity of 1,4-dihydropyridine derivatives. *Arch Immunol Ther Exp. (Warsz).* 1985; 33: 345-352.
112. Khoshneviszadeh M, Edraki N, Javidnia K, Alborzi A, Pourabbas B, Mardaneh J, Miri R. Synthesis and biological evaluation of some new 1,4-dihydropyridines containing different ester substitute and diethyl carbamoyl group as anti-tubercular agents. *Bioorg Med Chem.* 2009; 17(4):1579-86.
113. Carosati E, Ioan P, Micucci M, Broccatelli F, Cruciani G, Zhorov BS, Chiarini A, Budriesi R. 1,4-Dihydropyridine scaffold in medicinal chemistry, the story so far and perspectives (part 2): action in other targets and antitargets. *Curr Med Chem.* 2012; 19; 4306-4323.
114. Prashantha Kumar PR, Pankaj M, Karthikeyan E, Bansal A, Suja, Vijayan P. Synthesis of novel Hantzsch dihydropyridines and Biginelli dihydropyrimidines of biological interest: a 3D-QSAR study on their cytotoxicity. *Med Chem Res.* 2010; 19: 344-363.
115. Gunics G, Farkas S, Motohashi N, Shah A, Harsukh G, Kawase M, Molnar J. Interaction between 3,5-diacetyl-1,4-dihydropyridines and ampicillin, and erythromycin on different *E. coli* strains. *Int J Antimicrob Agents.* 2002; 20: 227-229.
116. Trivedi AR, Dodiya DK, Dholariya BH, Kataria VB, Bhuva VR, Shah VH. Synthesis and biological evaluation of some novel N-aryl-1,4-dihydropyridines as potential antitubercular agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2011; 21(18): 5181-3.
117. Mansoor SS, Aswin K, Logaiya K, Sudhan PN, Malik S (2014) Silica-supported perchloric acid ($\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$): a mild, reusable and highly efficient heterogeneous catalyst for multicomponent synthesis of 1,4-dihydropyridines via unsymmetrical Hantzsch reaction. *Res Chem Intermed.* 2014; 40: 357–369.
118. Visentin S, Rolando B, Di Stilo A, Fruttero R, Novara M, Carbone E, et al. (2004). New 1,4-dihydropyridines endowed with NO-donor and calcium channel agonist properties. *J Med Chem.* 2004; 47(10): 2688-2693.
119. Tabrizchi R. Amlodipine and endothelial nitric oxide synthase activity. *Card Res.* 2003; 59(4): 807-809.
120. Vanhoutte PM. Calcium-entry blockers, vascular smooth-muscle and systemic hypertension. *Ame J Card.* 1985; 55(3): B17-B23.
121. Schramm M, Thomas G, Towart R, Franckowiak G. Activation of calcium channels by novel 1,4-dihydropyridines. A new mechanism for positive inotropics or smooth muscle stimulants. *Arzneim Forsch Drug Res.* 1983; 33 (9): 1268-1272.
122. Akaguchi M, Shibata T, Hattori K, Hirai H, Hosono M, Aoyama T, et al. Orally administered benidipine and manidipine prevent ischemia - Reperfusion injury in the rat heart. *Circ J.* 2004; 68 (3): 241-246.

123. Bisenieks EA, Uldrikis JR, Kirule IE, Tirzitis GD, Duburs GJ. Synthesis and antioxidant activities of 2-methyl-5-oxo-1,4-dihydroindeno[1,2-b]pyridines, *Chem Hetero Compd.* 1982; 18: 1187.
124. Sürücü Ö, Bolat G, El-Khouly A, Gündüz MG, Şimşek R, Abacı S, Kuralay F, Şafak C. Electrochemical Detection of Antioxidant Activities of 1,4-Dihydropyridine Derivatives. *Hacettepe J Biol Chem.* 2016; 44 (4): 535–548.
125. Nunomura A, Castellani RJ, Zhu X, Moreira PI, Perry G Smith MA. Involvement of oxidative stress in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006; 65: 631–641.
126. Ittner LM, Götz J. Amyloid- β and tau—a toxic pas de deux in Alzheimer’s disease. *Nat Rev Neurosci.* 2011; 12: 67–72.
127. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer’s disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ.* 2005; 331: 321–327.
128. LaFerla FM. Calcium dyshomeostasis and intracellular signalling in Alzheimer’s disease. *Nat Rev Neurosci.* 2002; 3: 862–872.
- 129 Ilijic E, Guzman JN, Surmeier DJ. The L-type channel antagonist isradipine is neuroprotective in a mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2011; 43(2): 364-371.
130. León R, de los Ríos C, Marco-Contelles J, Huertas O, Barril X, Luque FJ, ve ark. New tacrine-dihydropyridine hybrids that inhibit acetylcholinesterase, calcium entry, and exhibit neuroprotection properties. *Bioorg Med Chem.* 2008; 16: 7759–7769.
131. Tenti G, Egea J, Villarroya M, León R, Fernández JC, Padin JF, ve ark. Identification of 4,6-diaryl-1,4-dihydropyridines as a new class of neuroprotective agents. *Med Chem Comm.* 2013; 4: 590–594.
132. Sashidhara KV, Kumar M, Khedgikar V, Kushwaha P, Modukuri RK, ve ark. Discovery of coumarin–dihydropyridine hybrids as bone anabolic agents. *J Med Chem.* 2012; 56: 109-122.
133. Modukuri RK, Choudhary D, Gupta S, Rao KB, Adhikary S, Sharma T, ve ark. Benzofuran-dihydropyridine hybrids: a new class of potential bone anabolic agents. *Bioorg Med Chem.* 2017; 25: 6450–6466.
134. Kumar A, Sharma S, Tripathi VD, Maurya RA, Srivastava SP, Bhatia G, ve ark. Design and synthesis of 2,4-disubstituted polyhydroquinolines as prospective antihyperglycemic and lipid modulating agents. *Bioorg Med Chem.* 2010; 18: 4138–4148.
135. Olefsky JM, Nolan JJ. Insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus: cellular and molecular mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 1995; 61: 980S–986S.
136. Zarghi A, Sabakhi I, Topuzyan V, Hajimahdi Z, Daraie B. Design, synthesis and biological evaluation of 5-oxo-1,4,5,6,7,8 hexahydroquinoline derivatives as selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Iran J Pharm Res.* 2014; 13: 61.

137. Sabakhi I, Topuzyan V, Hajimahdi Z, Daraei B, Arefi H, Zarghi A. Design, synthesis and biological evaluation of new 1,4-dihydropyridine (DHP) derivatives as selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Iran J Pharm Res.* 2015; 14(4): 1087–1093.
138. Teng LL, Zhou XL, Ma GZ. Synthesis of 4-arylpolyhydroquinoline derivatives and evaluation of their anti-inflammatory on endometritis. *Biomed Res.* 2016; 27: 1060–1063.
139. Abd-Allah O, Abdelhamid A, Mohamed S. (2015) Synthesis and anti-inflammatory study of novel N-substituted hydroacridine-1,8-diones and bis-hexahydroacridine-1,8-dione derivatives. *Med Chem.* 2015; S2: 2161–0444
140. Kathawala RJ, Gupta P, Ashby CR, Chen ZS. The modulation of ABC transporter-mediated multidrug resistance in cancer: a review of the past decade. *Drug Resist Update.* 2015; 18: 1–17.
141. Riganti C, Mini E, Nobili S. Multidrug resistance in cancer: pharmacological strategies from basic research to clinical issues. *Front Oncol.* 2015; 5: 105.
142. Shahraki O, Edraki N, Khoshnevizadeh M, Zargari F, Ranjbar S ve ark. Novel 5-oxo-hexahydroquinoline derivatives: Design, synthesis, in vitro P-glycoprotein-mediated multidrug resistance reversal profile and molecular dynamics simulation study. *Drug Res Dev Therapy.* 2017; 11: 407.
143. Ranjbar S, Firuzi O, Edraki N, Shahraki O, Saso L, Khoshneviszadeh M, ve ark. Tetrahydroquinolinone derivatives as potent P-glycoprotein inhibitors: Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking analysis. *Med Chem Comm.* 2017; 8: 1919–1933.
144. Ranjbar S, Design, synthesis and in vitro evaluation of cytotoxicity and MDR reversal activity of novel fused dihydropyridine-cyclohexanone or cyclopentanone derivatives containing different pyridine ester groups [PhD thesis] Shiraz University of Medical Sciences; 2017
145. Zamponi GW. Antagonist binding sites of voltage-dependent calcium channels. *Drug Dev Res.* 1997; 42: 131–143.
146. Dolphin AC. A short history of voltage-gated calcium channels. *Br J Pharmacol.* 2006; 147: S56–S62.
147. Gaudio AC, Korolkovas A, Takahata Y. Quantitative structure-activity relationships for 1,4-dihydropyridine calcium channel antagonists (nifedipine analogues): A quantum chemical/classical approach. *J Pharm Sci.* 1994; 83: 1110–1115.
148. Edraki N, Mehdipour AR, Khoshneviszadeh M, Miri R. Dihydropyridines: evaluation of their current and future pharmacological applications. *Drug Discov Today.* 2009; 14: 1058–1066.
149. Mojarrad JS, Miri R, Knaus EE. Design and synthesis of methyl 2-methyl-7,7-dihalo-5-phenyl-2-azabicyclo [4.1.0] hept-3-ene-4-carboxylates with calcium channel antagonist activity. *Bioorg Med Chem.* 2004; 12: 3215–3220.
150. Saddala MS, Kandimalla R, Adi PJ, Bhashyam SS, Asupatri UR. Novel 1,4-dihydropyridines for L-type calcium channel as antagonists for cadmium toxicity. *Sci Rep.* 2017; 7: 45211.

151. Rose U. Vinylogous and coupled hexahydroquinolinones and dihydropyridines with calcium-modulating effects. *Pharm Acta Helv.* 1990; 65: 178–185
152. Rose U, Draeger M. Synthesis, configuration, and calcium modulatory properties of enantiomerically pure 5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylates. *J Med Chem.* 1992; 35: 2238–2243.
153. Rose U. Hexahydrochinolinone mit calciummodulatorischem Effekt-Synthese und pharmakologische Wirkung. *Arch Pharm.* 1990; 323: 281–286.
154. Şimşek R, İsmailoğlu UB, Şafak C, Şahin-Erdemli I. Synthesis and calcium antagonistic activity of 2,6,6-trimethyl-3-carbomethoxy (ethoxy)-4-aryl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives. *Il Farmaco.* 2000; 55: 665–668.
155. Şimşek R, Şafak C, Erol K, Sırmagül B. Studies on calcium antagonist activities of 2-ethyl-3-carbomethoxy-4-aryl-5-oxo-6,6-dimethyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives. *Arzneim Forsch Drug Res* 2001; 51: 959–963.
156. Bladen C, Gündüz MG, Şimşek R, Şafak C, Zamponi GW. Synthesis and Evaluation of 1,4-Dihydropyridine Derivatives with Calcium Channel Blocking Activity. *Pflugers Arch - Eur J Physiol.* 2014; 466(7): 1355-1363.
157. Rose U. Calcium modulators with anellated dihydropyridine structure-synthesis and pharmacological action. *Arzneim Forsch Drug Res.* 1989; 39-2(11): 1393-1398.
158. Gerlier D, Thomasset N. Use of MTT colorimetric assay to measure cell activation *J Immunol Methods.* 1986; 94: 57-63.
159. Wolber G, Langer T. LigandScout: 3-D Pharmacophores Derived from Protein-Bound Ligands and Their Use as Virtual Screening Filters. *J Chem Inf Model.* 2005; 45: 160-169.
160. He X, Alian A, Stroud R, Ortiz de Montellano PR. Pyrrolidine Carboxamides as a Novel Class of Inhibitors of Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase from *Mycobacterium tuberculosis*. *J Med Chem.* 2006; 49: 6308-6323.
161. Jones G, Willett P, Glen RC, Leach AR, Taylor R. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. *J Mol Biol.* 1997; 267: 727-748.
162. El-Khouly A, Gündüz MG, Çengelli Ç, Şimşek R, Erol K, Şafak C, Öztürk Yıldırım S, Butcher RJ. Microwave-assisted synthesis and spasmolytic activity of 4-indolylhexahydroquinoline derivatives. *Drug Res.* 2013; 63 (11): 579-585.
163. Szeleszczuk L, Zielinska-Pisklak M, Pisklak DM. Structural studies of calcium channel blockers used in the treatment of hypertension – ¹H and ¹³C-NMR characteristics of nifedipine analogues. *Letter-Spect Assign.* 2019; 57: 149-160.
164. Mahnam K, Sadeghi A, Mohammadpour M, Fassihi A. Theoretical studies of 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxamides as possible inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* enoyl reductase. *Monat Fur Chem.* 2012; 143: 19-27.
165. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nut.* 1996; 16: 33-50.

8. EKLER

EK-1. Tez çalışması ile ilgili yayın

Res Chem Intermed
DOI 10.1007/s11164-017-3087-0



Synthesis, crystal structure and antimycobacterial activities of 4-indolyl-1,4-dihydropyridine derivatives possessing various ester groups

Ece Baydar¹ · Miyase Gözde Gündüz¹ · Vagolu Siva Krishna² · Rahime Şimşek¹ · Dharmarajan Sriram² · Sema Öztürk Yıldırım³ · Ray J. Butcher⁴ · Cihat Şafak¹

Received: 19 May 2017 / Accepted: 21 July 2017
© Springer Science+Business Media B.V. 2017

Abstract The present study reports the synthesis of a series of alkyl 4-(5/6-bromo-1H-indole-3-yl)-2,6,6/2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate derivatives by a simple, rapid and convenient modified Hantzsch condensation reaction under microwave irradiation. The structure elucidation of the target compounds was carried out by different spectral techniques including IR, ¹H-NMR, COSY, ¹³C-NMR, and mass analysis. Additionally, the proposed structure of compound **3** was proved by single crystal X-ray analysis. In vitro anti-tubercular activity of the compounds was evaluated against *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv. The obtained results indicated that some compounds exhibited moderate antimycobacterial activity with weak cytotoxicity. Among them, compounds carrying ethyl or isopropyl groups in their ester moiety were found to be the most active compounds in this series. Molecular modeling studies were carried out to gain an idea about the mechanism of action of the active compounds. According to the results, the interactions were found quite similar with the co-crystallized ligand of *M. tuberculosis* enoyl reductase (InhA).

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s11164-017-3087-0) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Miyase Gözde Gündüz
miyasegunduz@yahoo.com

¹ Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, 06100 Ankara, Turkey

² Department of Pharmacy, Birla Institute of Technology and Science-Pilani, Hyderabad Campus, Jawahar Nagar, Hyderabad 500078, India

³ Department of Physics, Faculty of Sciences, Erciyes University, 38039 Kayseri, Turkey

⁴ Department of Chemistry, Howard University, 525 College Street NW, Washington, DC 20059, USA

EK-2: Tez çalışması ile ilgili bildiri

2nd International Gazi Symposium Series | Faculty of Pharmacy - Gazi University

P152

SYNTHESIS, CRYSTAL STRUCTURE AND ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVITIES OF 4-INDOLYL-1,4-DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES CONTAINING DIFFERENT ESTER GROUPS

Miyase Gozde Gunduz¹, Ece Baydar¹, Rahime Simsek¹, Vagolu Siva Krishna², Dharmarajan Sriram², Sema Ozturk Yildirim³, Ray J. Butcher⁴, Cihat Safak¹

¹Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, 06100, Ankara, Turkey

²Department of Pharmacy, Birla Institute of Technology & Science-Pilani, Hyderabad campus, Jawahar nagar, Hyderabad-500078, India

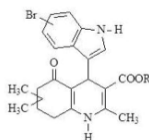
³Department of Physics, Faculty of Sciences, Erciyes University, 38039, Kayseri, Turkey

⁴Department of Chemistry, Howard University, 525 College Street NW, Washington, DC 20059, USA

Tuberculosis (TB) is one of the most important infectious diseases caused by Mycobacterium tuberculosis. Human TB has existed for thousands of years and still remains a major global health problem. The recent emergence of multidrug resistance to the first-line drugs have made the treatment of TB more complicated and indicates clearly the urgent need for the development of new drugs with divergent structure and preferably novel mechanism of action for the successful clinical control of patients with TB.

Within the scope of new antitubercular drug design; preparation and antimycobacterial evaluation of some 1,4-dihydropyridines (DHP) with lipophilic groups have been reported to possess considerable antitubercular activity. The indole moiety is the most widely spread nitrogen heterocyclic structure found in numerous natural and synthetic compounds with a wide variety of biological activities including antitubercular effect.

In the present study, we aimed to synthesize twenty condensed 1,4-dihydropyridine derivatives with indole moiety as antimycobacterial agents. The compounds were obtained by an easy, very rapid and convenient method under microwave irradiation. Among them, seven compounds were found to be promising antitubercular agents with a good safety profile. It is important to note that the introduction of ethyl or isopropyl groups to the ester moiety significantly improved the preferential activity. Docking results presented that the compounds are likely to bind InhA as their possible target enzyme. Our data suggest that a condensed dihydropyridine-based scaffold with the indole ring may serve as a new pharmacophore for antimycobacterial activity.



R: CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃

References

- [1] W. H. World Health Organization and Global Tuberculosis Programme, WHO Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis: 2016 Update. (World Health Organization, 2016)
- [2] Trivedi A et al., Chem. Biol. Drug Des., 2011, 78, 881.
- [3] Fassih A et al., Eur. J. Med. Chem., 2009, 44, 3253.

EK-3: Turnitin raporu

KONDANSE 1,4-
DİHİDROPIRİDİN
TÜREVLERİNİN SENTEZİ İLE
ANTİMİKROBİYAL VE
ANTİOKSİDAN ETKİLERİ
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

Yazar Ece Baydar

Gönderim Tarihi: 17-Eyl-2019 10:58AM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 1174332926

Dosya adı: KONDANSE 1,4-DĀ"HĀ"DROPĀ"RĀ"DĀ"N TĀREVLERĀ"NĀ"N SENTEZĀ" Ā"LE
ANTĀ"MĀ"KROBĀ"YAL VE ANTĀ"OKSĀ"DAN ETKĀ"LERĀ" ĀZERĀ"NDE ĀALIĀMALAR.docx (18.7M)

Kelime sayısı: 13327

Karakter sayısı: 91387



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KONDANSE 1,4-DİHİDROPİRİDİN TÜREYLERİNİN SENTEZİ İLE
ANTİMİKROBİYAL VE ANTİOKSİDAN ETKİLERİ ÜZERİNDE
ÇALIŞMALAR

Uzm. Ecz. Ece BAYDAR

Farmasötik Kimya Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2019

KONDANSE 1,4-DİHİDROPIRİDİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ İLE ANTİMİKROBİYAL VE ANTIOKSİDAN ETKİLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

ORJİNALLIK RAPORU

%36	%26	%17	%28
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	%13
2	link.springer.com İnternet Kaynağı	%10
3	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%7
4	Ece Baydar, Miyase Gözde Gündüz, Vagolu Siva Krishna, Rahime Şimşek et al. "Synthesis, crystal structure and antimycobacterial activities of 4-indolyl-1,4-dihydropyridine derivatives possessing various ester groups", Research on Chemical Intermediates, 2017 Yayın	%2
5	David Schaller, Miyase Gözde Gündüz, Fang Xiong Zhang, Gerald W. Zamponi, Gerhard Wolber. "Binding mechanism investigations guiding the synthesis of novel condensed 1,4-	%1

9. ÖZGEÇMİŞ

ECE BAYDAR

KİŞİSEL BİLGİLER

Uyruđu	T.C.
Dođum Yeri	Ankara
Dođum Tarihi	25/04/1990
Medeni Durum	Bekar
Telefon	0536 345 5559
E-posta	ecz.ebaydar@gmail.com

EĞİTİM DURUMU

2013 Güz Dönemi –Devam	:Hacettepe Üniversitesi Farmasötik Kimya ABD Yüksek Lisans Programı
2007 – 2012	: Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
2004 – 2007	: Hüseyin Avni Sözen Anadolu Lisesi
1996 – 2004	: Anakent Koleji / Kadıköy-İstanbul

İŞ TECRÜBESİ

07/2012 – 06/2013	: Anadolu Sağlık Merkezi/ Gebze - Hastane Eczacısı
07/2013 –08/2013	: Hakkari İl Sağlık Müdürlüğü - Eczacı
09/2013- Devam	: Türk Patent ve Marka Kurumu Sınai Mülkiyet Uzman Yardımcısı