

## AKRIDİN VE KARBONİL GRUBU İÇEREN LİGANDALARIN METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE BAZİBİYOAKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ<sup>1</sup>

*Synthesis metal complexes of ligands containing the carbonyl group and acridine  
and the investigation of some bioactivity properties*

Sadet KARABULUT  
Kimya Anabilim Dalı

Emel YILDIZ  
Kimya Anabilim Dalı

### ÖZET

Bu çalışmada, akridin ve karbonil grubu içeren ligandların Fe (III), Mn (III), Al(III), metal tuzları ile 12 tane özgün metal kompleks sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları, FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, LC-MS, TG, Arjantometri, Atomik Absorpsiyon ve Elementel analiz yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Ligandların, farmakolojik ve asetilkolinesteraz inhibitör özellikleri sıçanların kan ve dokuları üzerinde incelenmiştir. Bu ligantların Alzheimer Hastalığının tedavisinde yeni ilaç sentezinde faydalı olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Akridin, alloxazin, metal kompleks, Alzheimer Hastalığı, asetilkolinesteraz

### ABSTRACT

In this study, ligands which consist of acridine and carbonyl group Fe (III), Mn(III), Al(III), 12 original metal complex with metal salts were synthesized. The characterizations of all the synthesized compounds were determined by using, FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, LC-MS, TG, argentometry, atomic absorption and elemental analysis techniques. Ligands acetylcholinesterase and pharmacological inhibitory properties were studied on rats blood and tissues. This ligands considered to be useful for the new drug synthesis of Alzheimer's disease treatment.

**Key Words:** Acridine, alloxazin, metal complex, Alzheimer's disease, acetylcholinesterase

### Giriş

Ağır metaller; metalik özellik gösteren, göreceli olarak yüksek yoğunluğa sahip, düşük konsantrasyonlarında bile toksik etki gösterebilen elementlerdir. Canlı organizmalar değişen miktarlarda ağır metallere gereksinim duyarlar. Gereksinim duyulan bu ağır metaller, organizmaların büyüme, gelişme ve fizyolojik işlevleri sırasında kullanılan eser elementlerin içinde yer almaktadır. Örneğin; insanların Fe, Co, Cu, Mn, Mo ve Zn gibi metallere gereksinimi varken diğer Al, Au, Sb, As, Ba, Bi, Hg, Ga, Ag, Hf, In, Ir, Y, Cd, Sn, Pb, La, Ni, Pd, Pt gibi ağır metallere ihtiyacı yoktur. Ağır metallerin oluşturdukları toksitenin genel olarak; kimyasal reaksiyonlar,

---

<sup>1</sup>Aynı başlıklı Doktora tezinden üretilmiştir.

taşıma sistemleri, yapı taşları üzerine, alerjen, kanserojen, mutajen ve spesifik etkileri olduğunu söyleyebiliriz (Çandar, 2011).

Serbest radikaller, dış orbitallerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron taşıyan, hücre metabolizmasındaki tepkimeler esnasında ortaya çıkan ve diğer biyolojik materyaller ile tepkimeye girme eğilimi olan atom veya moleküllerdir. Eşleşmemiş elektronlar bitişiklerindeki lipidler, karbonhidratlar, proteinler ve DNA'ya karşı aşırı reaktiftirler. Serbest radikallerin hedefi olan membran yapısında bulunan fosfolipidler, glikolipidler, doymamış yağ asitleri ve membran proteinleri oksidan ajanların arttığı ve antioksidan ajanların azaldığı veya yetersiz kaldığı durumlarda oluşan oksidatif strese maruz kalırlar. Sonuçta serbest radikaller hücre hasar meydana getirirler. Son yıllarda demir ve Alzheimer hastalığı arasında bir bağlantı bulunmuştur. Demirin uyardığı oksidatif stresin nörodejenerasyona ve Alzheimer hastalığının oluşumuna yol açabileceği, serum demir ve beyin demir düzeyleri arasında bir bağlantı olduğu daha önceki çalışmalarda bulunmuştur (Whitnall, 2006). Mn metabolizması demire benzer ve incebağırsakta absorbe edilir. Aşırı Mn salınması safra ve pankreas salgılaması ile olur. Çok az bir kısmı ise idrarla atılmaktadır. Mn (III), Mn (II) den daha toksik etkiye sahiptir. Sinir sistemi dokularında meydana gelen bozukluklarda (Nörodejenerasyon), demir oksidasyonunun yükselmesine neden olduğu görülmüştür (Vajragupta, 2003). Bu nedenle Mn(III) ve Fe(III)'ün hücre içerisinden uzaklaştırılması gerekir, bunun için de şelat yapıcı ligandlara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada Al(III), Fe(III) ve Mn(III) metal iyonlarının invitro koşullarda Akridin ve karbonil grubu içeren ligandlarla kompleksleri sentezlenmiş daha sonrada invivo şartlarda sıçanlarda denemeleri yapılmıştır.

## **Materyal ve Metot**

### **Materyal**

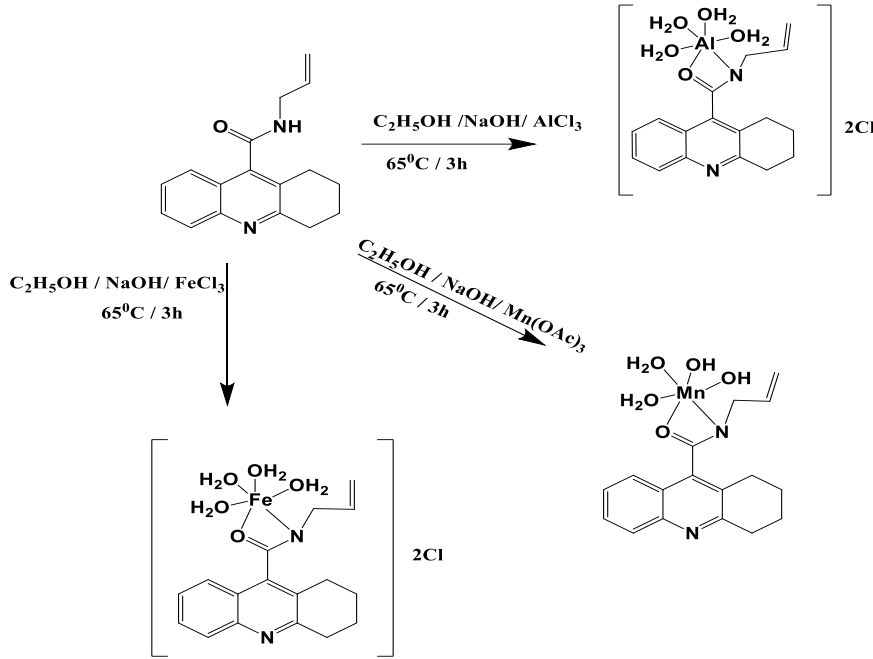
İnvitro çalışmalarında; N-(4-metilfenil) - 1,2,3,4-tetra hidro,9-akridinkarboksiamid, N-alil-1,2,3,4-tetrahidro, 9-akridinkarboksiamid, Alloxazin ve 3,5-pirazoldikarboksilik asit ligandları ile FeCl<sub>3</sub>, FeCl<sub>3</sub>6(H<sub>2</sub>O), Mn(Ac)<sub>3</sub>6(H<sub>2</sub>O), AlCl<sub>3</sub>6(H<sub>2</sub>O) tuzları kullanılarak kompleksler sentezlenmiştir. İnvivo çalışmaları; Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Bölümü, Patoloji, DETAUM merkezi ve Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji laboratuvarlarında ve Mustafa Kemal Üniversitesi'nde gerçekleştirilmiştir. Ayrıca Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınarak etik kurul kurallarına uygun bir şekilde yapılmıştır. Çalışmada 50 adet Wistar- Albino cinsi, 200-250 g ağırlığında dişi sıçanlar kullanıldı. Çalışmadaki sıçanların hepsi deney süresince standart nem, ışık (12 saat gün ışığı/ 12 saat karanlık ) ve oda ısısı koşullarında (25°C) bulunduruldu. Sıçanların her bir grubu ayrı kafeslere konarak yeterli miktarda içme suyu ve standart sıçan pellet yemi verildi.

## Metot

### Metal Komplekslerin Genel Sentezi

#### N-alil-1,2,3,4-tetrahidro, 9-akridinkarboksiamidin ( L<sup>1</sup> ) Metal Komplekslerinin Sentezi

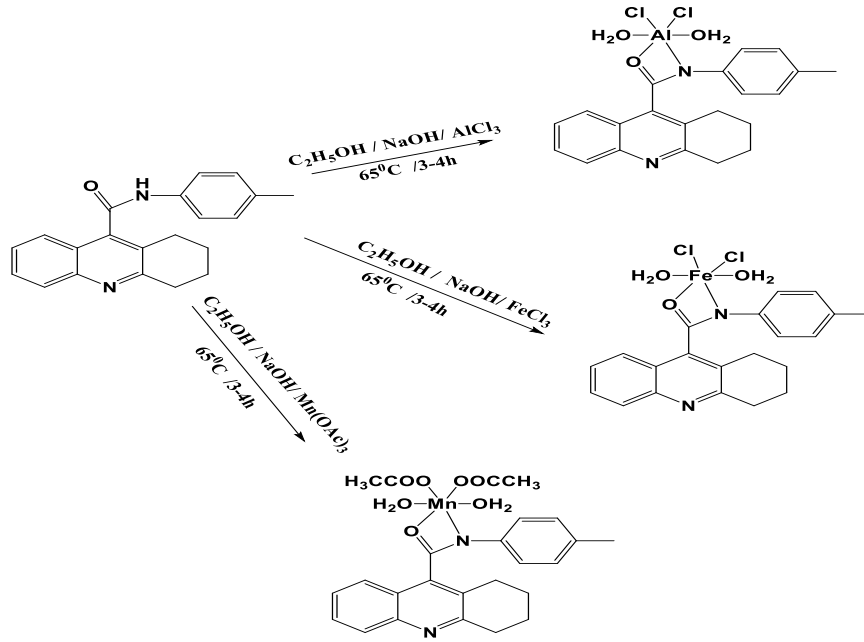
0.1 mmol N-alil-1,2,3,4-tetrahidro, 9-akridinkarboksiamidligandının 10 mL etanoldeki çözeltisi üzerine 0.05 mmol metal tuzunun etanoldeki çözeltisi ilave edildi. Karışım 65°C'de geri soğutucu altında 3 saat karıştırıldıktan sonra çözeltinin pH'sını 4'den 7 civarına getirmek için 0.04 M NaOH kullanıldı. Çökme olayından sonra çözücüsü buharlaştırılıp çökelti filtre edildi, etanol ve saf sudan geçirilerek saflaştırıldı. Vakum altında kurutulduktan sonra elde edilen N-alil-1,2,3,4-tetrahidro, 9-akridinkarboksiamidligandının farklı metallerle komplekslerinin genel sentez yöntemi ve oluşan olası farklı yapılar aşağıda özetlenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. N-alil-1,2,3,4-tetrahidro, 9-akridinkarboksiamid ligandı ile sentezlenen metal komplekslerin olası yapıları

#### Genel N-(4-metilfenil) 1,2,3,4-tetra hidro, 9-akridinkarboksiamid (L<sup>2</sup>) Metal Komplekslerinin Sentezi

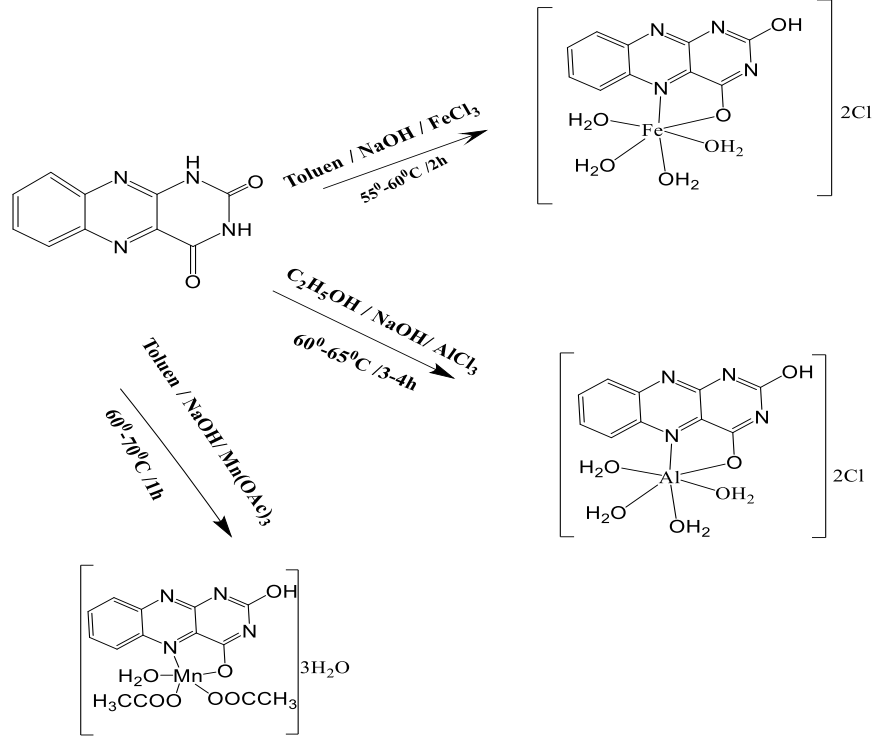
Sentez aşaması yukarıda verildiği gibidir. N-(4-metilfenil) - 1,2,3,4-tetra hidro, 9-akridinkarboksiamid ligandının farklı metallerle komplekslerinin genel sentez yöntemi ve oluşan olası farklı yapılar(Şekil 2) de özetlenmiştir.



Şekil 2. N-(4-metilfenil) - 1,2,3,4-tetrahidro, 9-akridinkarboksiamid ile sentezlenen metal komplekslerin olası yapıları

### Genel Alloxazin ( $\text{L}^3$ ) Metal Komplekslerinin Sentezi

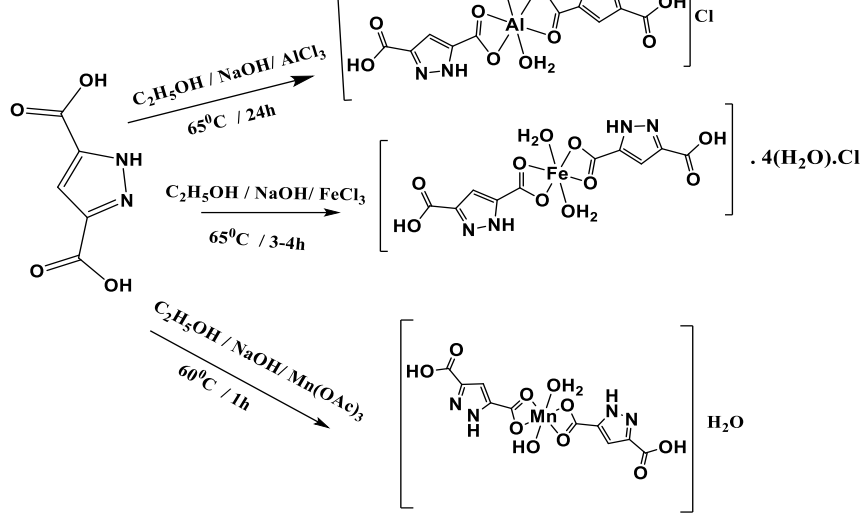
Sentez aşaması yukarıda verildiği gibidir. Alloxazin ligandının farklı metallerle komplekslerinin genel sentez yöntemi ve oluşan olası farklı yapılar Şekil 3'de özetlenmiştir.



Şekil 3. Alloxazin ile sentezlenen metal komplekslerin olası yapıları

### Genel 3,5 – pirazoldikarboksilikasit Ligand ( $\text{L}^4$ ) Metal Komplekslerinin Sentezi

Sentez aşaması yukarıda verildiği gibidir. 3,5 – pirazoldikarboksilik asit ligandının farklı metallerle komplekslerinin genel sentez yöntemi ve oluşan olası farklı yapılar Şekil 4’de özetlenmiştir.



Şekil 4 . 3,5 – pirazoldikarboksilik asit ile sentezlenen metal komplekslerin olası yapıları

#### Deney Grupları

Sıçanlar rastgele beşerli gruplar halinde seçilerek 10 gruba ayrıldı.

- Grup I (kontrol grubu= 5) (Kontrol): 10 gün boyunca oral (gavaj ) yoldan içme suyu verildi.
- Grup II ( Aşırı demir yükü grubu= 5): 10 gün boyunca günde 1 kez 100 mg / kg Fe(III) kas içi enjeksiyon ( i.m.) ile verildi.
- Grup III (Aşırı Alüminyum grubu = 5): 10 gün boyunca günde 1 kez 17 mg / kg (Al(III)) karın boşluğu içi enjeksiyon (i.p.) ile verildi (Yassin, 2013).
- Grup IV ( $L^2$  kontrol grubu= 5 ): 3 gün boyunca günde 1 kez 10 mg / kg i.p. yoldan verildi. Ancak sıçanlar öldü. Bu gruba daha sonra 10 gün boyunca günde 1 kez 2.5 mg/ kg gavaj yoldan verildi.
- Grup V ( $L^3$  kontrol grubu= 5): 2 gün boyunca günde 1 kez 10 mg / kg i.p. yoldan verildi. Ancak sıçanlar öldü. Bu gruba daha sonra 10 gün boyunca günde 1 kez 2.5 mg/ kg gavaj yoldan verildi.
- Grup VI ( $L^4$  kontrol grubu =5): 5 gün boyunca 2.5 mg/kg i.p olarak verildi ancak 5.gün sonunda sıçanlar öldü.
- Grup VII ( $L^2$  ve demir grubu=5) : 10 gün boyunca günde 1 kez  $L^2$  2.5 mg/ kg gavaj yoldan verildi. Aynı anda günde 1 kez 100 mg / kg Fe (III) i.m. yoldan verildi. Sıçanlar öldü.
- Grup VIII ( $L^2$  ve alüminyum grubu=5) : 10 gün boyunca günde 1 kez  $L^2$  2.5 mg/ kg gavaj yoldan verildi. Aynı anda günde 1 kez 17 mg / kg Al(III) i.p. yoldan verildi. Sıçanlar öldü.

- Grup IX (  $L^3$  ve demir grubu= 5): 10 gün boyunca Alloxazin günde 1 kez 2.5 mg/kg gavaj yoldan verildi. Aynı anda günde 1 kez 100 mg / kg Fe(III) i.m. yoldan verildi. Sıçanlar öldü.
- Grup X (  $L^3$  ve alüminyum grubu= 5) : Bu gruba 10 gün boyunca günde 1 kez 2.5 mg/ kg gavaj yoldan verildi. Aynı anda günde 1 kez 17 mg / kg Al(III)i.p. yoldan verildi.

Bu sürenin sonunda sıçanlara ketamin (50 mg/kg) anestezisi uygulandı. Abdominal bölgeden yapılan diseksiyonla periton içindeki organlar incelendi. Abdominalaortadan tüm sistemik kan (yaklaşık 5 mL) alındı. Karaciğer, dalak ve beyin morfolojik inceleme amacıyla çıkarılarak fikse edildi (Seymen ve ark., 1999).

#### **Histopatolojik İncelemeler**

Sıçanların karaciğer ve dalak doku örnekleri % 10'luk formaldehit çözeltisi içerine konularak parafinle üzeri kapatıldı. Parafin bloklardan alınan 5 µm kalınlığındaki kesitler Hematoksilen & Eozin ve Masson Trikrom ile boyandı ve preparatlar Olympus BX50 araştırma mikroskopunda incelenerek fotoğrafları çekildi ayrıca demir tespiti için Prusya mavisini kullanıldı ( Yıldız, 2010).

#### **Asetilkolinesteraz Yöntemi**

Asetilkolinesteraz (AChE), asetiltiyokolinin tiyokolin ile asetata parçalanması reaksiyonunu katalizleyen bir enzimdir. AChE aktivitesi, tiyokolin ile 5,5'-Ditiyo-bis (2-Nitrobenzoik Asit) (DTBN) arasındaki reaksiyonun sonucunda oluşan 5- tiyo-2- nitrobenzoik asitin verdiği sarı rengin yoğunluğunun, 412 nm dalga boyunda spektrofotometrede ölçülmesi sonucu belirlenmiştir (Ellman, 1961).

#### **Araştırma Bulguları**

Bu çalışmada; Ligandların metal komplekslerinin sentezi ve yapı karakterizasyonları, Ligandların farmakolojik ve asetilkolinesteraz inhibitör özelliklerinin belirlenmesi için sıçanlara uygulanması, kan ve doku örneklerinin alınarak incelenmesi şeklinde iki grupta gerçekleşmiştir. Sentezlenen metal komplekslerinin karakterizasyonları; Elementel, FT-IR,  $^1H$ -NMR, LC-MS, TG, Arjantometri, Atomik Absorpsiyon gibi analitik ve spektroskopik yöntemler kullanılarak yapıları aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapısal karakterizasyonuna ait değerlendirmeler aşağıda verilmiştir.

#### **FT-IR spektrumlarının Değerlendirilmesi**

$L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$  ve  $L^4$  ligandları ile Fe(III), Mn(III), Al(III) tuzları kullanılarak 12 tane kompleksin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen komplekslerin yapıları incelendiğinde, elementel analiz verilerinde elde edilen deneysel sonuçlar teorik sonuçlarla uyum içinde bulunmuştur. FT-IR spektrumlarında kompleksleşmenin olduğunu gösteren en önemli bulgular; ligandların spektrumundaki  $3473-3200\text{ cm}^{-1}$ 'deki N-H pikinin komplekslerin FT-IR spektrumunda kaybolmasıdır.  $3300-3200$

cm<sup>-1</sup>'deki O-H yayvan pikinin görülmesidir. Ayrıca, ligandların 1660-1636 cm<sup>-1</sup>'deki C=O pikinin, komplekslerin spektrumunda 1667-1650 cm<sup>-1</sup>'e kaymış olması metalin, ligandın amin ve karbonil grubundan bağlandığını desteklemektedir (Çizelge 1).

**Çizelge 1. Ligand komplekslerinin FT-IR spektrumları**

Bileşik Adı	FT-IR Spektrumları (cm <sup>-1</sup> )				
	ν (O-H)	ν (N-H)	ν (C=O)	ν(M-N)	ν (M-O)
L <sup>1</sup>	-	3473	1636	-	-
L <sup>1</sup> Al	3421	-	1659	510	455
L <sup>1</sup> Fe	3325	-	1600	513	487
L <sub>1</sub> Mn	3239	-	1633	548	428
L <sup>2</sup>	-	3461	1637	-	-
L <sup>2</sup> Al	3448	-	1651	467	417
L <sup>2</sup> Fe	3445	-	1652	485	448
L <sup>2</sup> Mn	3243	-	1667	457	435
L <sup>3</sup>	-	3177	1735	-	-
L <sup>3</sup> Al	3462	-	1577	559	469
L <sup>3</sup> Fe	3400	-	1674	510	425
L <sup>3</sup> Mn	3450	-	1527	460	432
L <sup>4</sup>	-	3206	1681	-	-
L <sup>4</sup> Al	3434	3195	1613	545	509
L <sup>4</sup> Fe	3442	3196	1613	511	500
L <sup>4</sup> Mn	3524	3208	1594	594	534

#### **<sup>1</sup>H-NMR spektrumlarının Değerlendirilmesi**

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda kompleksleşmenin tamamlandığını gösteren bulgu 11- 10 ppm civarlarında gözlenmesi gereken Ar- N-H ait singlet piklerin kaybolmasıdır. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda gözlenen diğer pikler ise; 8-7 aralığında gözlenen aromatik halkadaki protonlara ait piklerdir (Çizelge 2).



Çizelge 2. Ligand Komplekslerinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrum Değerleri

Bileşik Adı	<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm ) 25 °C
L <sup>2</sup> Al	10.66 (s, H, OH), 7.20 - 8.10 (m, H, Ar-H ), 3.00 - 3.10 (d, H, C-H), 2.40 - 2.50, (d, H, C-H)
L <sup>2</sup> Mn	10.77 (s, 1H , O-H), 7.80-8.01 (m, H,C-H), 3.66( m, H , C-H), - 2.02 (m, H, CH <sub>2</sub> )
L <sup>3</sup> Al	10.60 (s, H, O-H), 8.10 - 7.57 (t, H, Ar-H )
L <sup>3</sup> Mn	10.50 (s, H, O-H), 8.00 - 7.47 (t, H, Ar-H )
L <sup>4</sup> Mn	14.50 (s, H, NH), 12.90 (s, H, O-H), 7.20 (s, H, CH)

### Elementel Analiz, AAS ve Arjantometri Analizlerinin Değerlendirilmesi

L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup> ve L<sup>4</sup> ligandları ile Fe(III), Mn(III), Al(III)komplekslerinin elementel analiz, atomik absorpsiyon ve arjantometri gibi analitik yöntemler kullanılarak analizleri yapılmıştır (Çizelge 3).

Çizelge 3. Ligand Komplekslerinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrum Değerleri

Kompleks	Elementel Analiz (%)						Metal (%)		Cl (%)	
	Teorik			Deneyisel			Teorik Deneyisel		Teorik Deneyisel	
	C	H	N	C	H	N				
L <sup>1</sup> Fe	47.59	4.89	6.54	49.29	5.11	5.55	12.99	13.99	16.56	16.99
L <sup>1</sup> Al	56.26	5.79	6.09	56.14	5.16	6.23	6.76	7.28	22.49	21.89
L <sup>1</sup> Mn	53.17	5.74	5.91	53.29	5.52	5.29	11.58	12.04	-----	-----
L <sup>2</sup> Fe	47.66	4.59	6.54	49.31	5.10	5.51	11.68	11.29	14.83	14.19
L <sup>2</sup> Al	56.26	5.79	6.09	56.14	5.16	6.23	6.01	7.58	15.78	16.99
L <sup>2</sup> Mn	53.17	5.74	5.91	53.29	5.52	5.29	11.58	12.04	-----	-----
L <sup>3</sup> Fe	29.15	3.18	13.60	28.04	2.43	10.56	13.56	15.89	17.21	19.40
L <sup>3</sup> Al	34.31	3.45	16.10	34.61	2.61	16.14	7.71	7.77	20.23	20.43
L <sup>3</sup> Mn	25.66	3.49	12.12	27.42	3.67	12.18	23.78	20.02	-----	-----
L <sup>4</sup> Fe	28.63	1.92	13.36	27.20	1.88	12.32	13.31	13.90	8.45	10.77
L <sup>4</sup> Al	29.39	2.47	13.71	29.57	2.71	13.74	6.60	5.80	9.08	10.40
L <sup>4</sup> Mn	28.72	2.65	13.40	29.69	2.71	13.83	13.14	12.04	-----	-----

### **Ligandların Farmakolojik ve Histopatolojik İncelenmesi**

Kontrol olgularda karaciğer dokusunda sinüzoidal lenfostik infiltrasyon, Kupffer hücre belirginliği ve hafif konjesyon ve bir odakta tek hücre nekrozu dışında patolojik bulgu izlenmedi. Kontrol olgularda karaciğer dokusunda Prusya Mavisini boyası ile demir pigmentleri görülmedi. Kontrol olgularda dalak dokusunda minimal demir pigmentler izlendi. Demir yüklemesi yapılan gruba ait karaciğer ve dalak dokularında demir birikimi görülmüştür. Dalak dokusunda beyaz pulpada genişleme, kırmızı pulpada belirgin konjesyon görüldü. Alüminyum yüklemesi yapılan gruba ait karaciğer ve dalak dokularında alüminyum birikimi görülmüştür. L<sup>2</sup> karaciğer örneğinde hematoksilen eosin boyalı kesitlerde portal alanlarda mono nükleer inflamasyon dışında parankimde hepatositlerde nükleer irileşme gibi belirgin rejenerasyon bulguları ve yer yer tek hücre nekrozları izlendi. Aynı örneklere uygulanan Prusya Mavisini özel boyası ile portal makrofajlarda, Kupffer hücrelerinde ve yer yer hepatosit sitoplazmalarında demir pigment birikimi görüldü. L<sup>2</sup> dalak örneğinde belirgin konjesyon dışında patolojik bulgu saptanamadı. L<sup>3</sup> karaciğer dokusunda portal alanlarda mono nükleer iltihabi hücre infiltrasyonu parankimde yer yer yamasal nekroz (confluent nekroz) dikkati çekti. Ayrıca hepatositlerde rejenerasyon bulguları izlendi. Prusya Mavisini boyası ile bu örnekte hemosiderin pigment birikimi görülmedi. L<sup>3</sup> dalak dokusunda hematoksilen eosin kesitlerde kırmızı pulpada genişleme, belirgin konjesyon saptandı. Bu olgularda Prusya Mavisini boyası ile özellikle lenfoid folliküller çevresinde yoğunlaşan yaygın ve kuvvetli demir pigment birikimi gözlemlendi.

L<sup>4</sup> verilen grupta sıçanlar öldüğü için karaciğer ve dalak dokuları değerlendirilememiştir. Verilen ligand dozu başlangıçta 10 mg/ kg olarak uygulanmıştır ancak sıçanların ölmesi nedeniyle doz ayarlanması 2.5 mg/ kg olarak değiştirilmiştir. Bu dozun ise biraz düşük olduğu, bunda karaciğer ve dalak örneklerinde hasarın az olmasına neden olduğu düşünülmektedir.

### **Ligandların Asetilkolinesteraz İnhibitör Özelliklerinin Değerlendirilmesi**

Kontrol grubu ile ligandların AChE inhibitör özellikleri sıçanların beyin dokularında incelenmiştir. Al verilen grupta asetilkolinesteraz seviyesi 0.93 µmol/mg olarak ölçülmüştür. Alzheimer Hastalığında bulunan değere, 0.79 µmol/mg yakın bulunmuştur (Yassin, 2013).

L<sup>3</sup> ve alüminyum verilen grupta ise bu değer 0.0550 µmol/mg olarak ölçülmüştür. Kontrol grubu ile L<sup>3</sup> grubunun AChE aktivitesi birbirine yakın bulunmuştur. Bu sonuçlara göre beyin dokusundaki alüminyum ile L<sup>3</sup> ligandımızın kompleks oluşturarak asetilkolinesteraz enzim aktivitesinin düşmesine neden olduğu düşünülmektedir (Çizelge 4).

Çizelge 4. L<sup>3</sup> Ligandının AChE Aktivitesi

Gruplar	AChE (µmol/mg protein)
Kontrol	0.0438
Al (III)	0.9333
L <sup>3</sup>	0.0667
L <sup>3</sup> - Al	0.0550

### Tartışma ve Sonuçlar

Çalışma kapsamında ilk aşamada L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup> ve L<sup>4</sup> ile Fe(III), Mn(III) , Al(III) tuzları kullanılarak özgün nitelikte 12 tane farklı metal kompleksin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları elemental analiz, FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, LC-MS, TG, Arjantometri ve Atomik absorpsiyon gibi analitik ve spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmanın ikinci aşamasında, ligandlar sıçanlara 10 günlük sürelerde daha önceden belirlenen dozlarda intraperitoneal olarak 10 mg/ kg uygulandı fakat sıçanların ölmesi üzerine ligand dozu 2.5 mg/ kg verildi. Elde edilen sonuçlara göre bu dozun toksik etkilerinin görülmesi nedeniyle de uygulamanın oral gavaj yöntemi ile yapılması tercih edilmiştir. L<sup>3</sup> ligandı, Alzheimer Hastalığının tedavisinde uzun yıllardan beri asetilkolinesteraz inhibitörü olarak kullanılan Takrin adlı ilaçla benzer kimyasal yapı içermesi açısından önemlidir. Ancak Takrin, hastaların karaciğerlerine zarar verdiği için son yıllarda bu ilaca alternatif olabilecek yeni ilaç sentezleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bizim çalışmamızda kullanılan Ligandların, sıçanların karaciğer dokularına zarar vermediği görülmüştür.

Ligandların sıçanlardan alınan beyin dokuları üzerindeki asetilkolinesteraz inhibitör özellikleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında azda olsa bir azalma olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın, Alzheimer Hastalığının tedavisinde yeni ilaç sentezi açısından daha ileri çalışmalarda değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Ligandlardan özellikle L<sup>3</sup>, serum fizyolojik uygulanan kontrol grubuna göre demiri bağladığı ve demir bağlama kapasitesini arttırdığı tespit edilmiştir. Bu sonuç ayrıca Talasemi Hastalığı'nın tedavisinde de demir birikiminin önlenmesi açısından dikkate değerdir. L<sup>3</sup>Al grubu serum fizyolojik uygulanan kontrol grubuna göre demiri bağladığı ve demir bağlama kapasitesini arttırdığı tespit edilmiştir. AChE enzim düzeylerine bakıldığında ise kontrol grubu ile tek başına L<sup>3</sup> ligandının değerleri benzer bulunmuştur. Al verilen grup ile AH benzer AChE enzim yüksekliği anlamlı bir şekilde tespit edilmiştir.

L<sup>3</sup>Al grubu ile kontrol grubunun değerleri birbirine yakın bulunmuştur.

L<sup>2</sup> grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

L<sup>2</sup>Al grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

İleriki çalışmalar için ligand miktarı artırılarak farmakoloji uygulamaları detaylandırılabilir.

Çalışmamızda üç tip ligand türü seçilmiştir. Akridin, Alloxazin ve Karbonil içeren gruplarla invitro koşullarda metal kompleksler oluşmasına rağmen, invivo çalışmalarında sadece her iki gruba benzer yapı gösteren Alloxazin ligandı etkin olmuştur.

Takrin ve Silybin ligandlarında olduğu gibi Alloxazin ile birlikte flavonoid içeren ligandlar birlikte kullanılarak, Talasemi ve AH tedavisine ışık tutacak yeni ilaç sentezi geliştirilmesi bakımından önemlidir.

#### **KAYNAKLAR**

- Çandar T., 2011. Alüminyum ve insan. Tıp Başkent.edu.tr./kw/upload/600/ dosyalar / cg/ sempozyumu
- Ellman, G.L., Courtney, K:D.; Andres, V., Featherstone, R.M., 1961. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, 7: 88-95
- Seymen H. O., Mengi M., Özçelik D., Gülyaşar T., Seymen P., Yiğit G., 1999. Effect of iron overloading on the plasma copper and the zinc levels. *Cerrahpaşa J Med* ; 30 (2): 155-158
- Whitnall M., And Richardson D. R, 2006. Iron: A New Target for Pharmacologica Intervention in Neurodegenerative Diseases. *Semin Pediatr Neurol* 13:186-197 .Elsevier
- Vajragupta O., Boonchoog P., Sumanont Y., Watanabe H., Wongkrajanga Y., 2003. Neuroprotective Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 11 , 2329–2337
- Yassin N., El-Shenawy S., Mahdy K., 2013. Effect of *Boswellia serrata* on Alzheimer's disease induced in rats. *Journal of Arab Society for Medical*.8;1-11
- Yıldız E., Karabulut S., Pınar N., Karatas Y., Doran F. 2010, Trivalent iron chelator with flavone moiety :synthesis and pharmacological properties. *Chinese Journal of Inorganic Chemistry* . 10, 1743-1749