

T.C  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ GAYAKOL İÇEREN OKSİPRONOLAMİN  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK  
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ABDUL GHAFOOR HAJIZADA

Enstitü Anabilim Dalı

: KİMYA

Enstitü Bilim Dalı

: ORGANİK KİMYA

Tez Danışmanı

: Prof. Dr. Mustafa ZENGİN

Eylül 2021

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ GAYAKOL İÇEREN OKSİPROPANOLAMİN  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK  
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ABDUL GHAFOOR HAJIZADA

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez .../.../2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği / oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

Üye

Üye

## **BEYAN**

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

Abdul Ghafoor HAJIZADA

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitiminin boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bilgi ve desteğini almaktan çekinmediğim, araştırmanın planlanmasından yazılmasına kadar tüm aşamalarında yardımını esirgemeyen, teşvik eden, aynı titizlikle beni yönlendiren değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa ZENGİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Aynı ortamda çalıştığım gerek derslerde gerekse laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen çok kıymetli hocalarım; Sayın Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU'na, Prof. Dr. Mustafa ARSLAN'a ve Doç. Dr. Hayriye GENÇ BİLGİÇLİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca desteklerini esirgemeyen laboratuvar çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Öğrenim hayatım süresince maddi ve manevi her türlü destekleriyle yanımda olan; aileme, eşime ve desteğini gördüğüm herkese teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ .....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
TABLolar LİSTESİ .....	vii
ÖZET.....	viii
SUMMARY .....	ix
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ .....	1
BÖLÜM 2.	
KAYNAK ARAŞTIRMASI .....	3
2.1. Karanfil .....	4
2.2. Eugenol .....	4
2.3. Gayakol (2-metoksi fenol) .....	5
2.4. Epoksit .....	6
2.5. Oksipropanolamin.....	8
2.5.1. Penbutolol .....	9
2.5.2. Pindolol .....	9
2.5.3. Atenolol.....	9
2.5.4. Bisoprolol.....	10
2.5.5. Nadolol.....	10
2.5.6. Timolol.....	11
2.5.7. Metoprolol.....	11
2.5.8. Betaxolol .....	12

### BÖLÜM 3.

MATERYAL VE METOT.....	15
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar .....	15
3.2. Deneysel Çalışmalar.....	15
3.2.1. Gayakol (2-metoksifenol) içeren yeni oksipropanolamin türevlerinin sentezi .....	16
3.2.2. Sentezlenen bileşiklerin spektral verileri .....	21

### BÖLÜM 4.

TARTIŞMA VE SONUÇ.....	25
KAYNAKLAR.....	27
EKLER .....	30
ÖZGEÇMİŞ .....	56

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

$\beta$	: Beta
$\delta$	: Delta
$^{13}\text{C}$	: Karbon-13 izotopu
$^1\text{H}$	: Proton
$^{\circ}\text{C}$	: Santigrat derece
Ar	: Aril
$\text{CDCl}_3$	: Dötero kloroform
EtOH	: Etil alkol
g	: Gram
Hz	: Hertz
IUPAC	: International Union of Pure and Applied Chemistry
IR	: Infrared Spektroskopi
KOH	: Potasyum hidroksit
MeOH	: Metil alkol
$\text{Na}_2\text{SO}_4$	: Sodyum sülfat
MHz	: Megahertz
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
mmol	: Milimol
nm	: Nanometre
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
ppm	: Milyonda bir

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Eugenolün kimyasal yapısı.....	5
Şekil 2.2.	Gayakolün kimyasal yapısı.....	5
Şekil 2.3.	Tetragayakolün oluşum reaksiyonu.....	6
Şekil 2.4.	Üç üyeli en basit epoksit/etilen oksit.....	7
Şekil 2.5.	Epoksitlerin bazik ortamdaki reaksiyonu .....	7
Şekil 2.6.	Asimetrik epoksitin bazik ortamdaki reaksiyonu .....	7
Şekil 2.7.	Epoksitlerin asidik ortamdaki reaksiyonu .....	8
Şekil 2.8.	Asimetrik epoksitin asidik ortamdaki reaksiyonu .....	8
Şekil 2.9.	Penbutolol.....	9
Şekil 2.10.	Pindolol.....	9
Şekil 2.11.	Atenolol .....	10
Şekil 2.12.	Bisoprolol .....	10
Şekil 2.13.	Nadolol .....	11
Şekil 2.14.	Timolol .....	11
Şekil 2.15.	Metoprolol .....	12
Şekil 2.16.	Betaxolol.....	12
Şekil 2.17.	Timol türevli oksipropanolaminler.....	13
Şekil 2.18.	Karvakrol türevli oksipropanolaminler .....	13
Şekil 2.19.	Eugenol türevli oksipropanolamin .....	14
Şekil 3.1.	Reaksiyon şeması .....	16
Şekil 3.2.	Gayakol ile epoksit sentezi.....	16
Şekil 3.3.	2G bileşiğinin sentezi .....	17
Şekil 3.4.	3G bileşiğinin sentezi .....	17
Şekil 3.5.	4G bileşiğinin sentezi .....	18
Şekil 3.6.	5G bileşiğinin sentezi .....	18
Şekil 3.7.	6G bileşiğinin sentezi .....	19

Şekil 3.8.	7G bileşiminin sentezi .....	19
Şekil 3.9.	8G bileşiminin sentezi .....	20
Şekil 3.10.	9G bileşiminin sentezi .....	20
Şekil 4.1.	Gayakol içeren oksipropanolamin türevlerinin sentezi için muhtemel reaksiyon mekanizması .....	26



## TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. Karanfil bitkisinin içeriği .....	4
Tablo 3.1. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal sonuçları .....	21



## ÖZET

Anahtar kelimeler: 2-metoksi fenol, gayakol, oksiran, oksipropanolamin, antibiyotik.

Oksipropanolaminler beta adrenoseptör olarak kullanıldıkları uzun zamandır bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde ve diüretik olarak kullanılmaktadırlar. Bu ilaçların etki gösterdiği alanlar hipertansiyon, kalp ritmi düzenleme, kalp düşüş hızı kontrolü, kan akış hızını düzenlemektedir. Ayrıca oksipropanolamin türevi içeren ajanlar anti-anjina ve anti-hipertansif ajanlarıdır.

Bakterilerin ilaçlara karşı direnç kazanması ve yakın zamanda kullanıma sunulmuş olan antibiyotiklere dahi direncin gelişmesi göz önünde bulundurularak, çeşitli enfeksiyonlara neden olan gram pozitif bakterilere karşı direnç gösterebilecek yeni antibiyotik ilaçlara ihtiyaç duyulduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmada 2-metoksi fenol (gayakol) kullanılarak 8 adet yeni oksipropilamin sentezlenmiş olup, sentezlenen bu bileşiklerin *Staphylococcus Aureus*, *Enterococcus Feacalis*, *Esherichia Coli*, *Klebsiella Pneumoniae* ve *Pseudomonas Aeuruginosa* bakterilerine karşı antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır.

# SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF THE BIOLOGICAL PROPERTIES OF NEW OXYPRONOLAMINE DERIVATIVES CONTAINING GUAIACOL

## SUMMARY

Keywords: 2-methoxyphenol, guaiacol, oxirane, oxypropylamine, antibiotic.

It has long been known that oxypropanolamines are used as beta adrenoceptors. They are used in the treatment of many diseases, including cardiovascular diseases, and as a diuretic. The areas where these drugs act are hypertension, heart rhythm regulation, heart rate control, and blood flow rate. In addition, agents containing oxypropanolamine derivative are anti-angina and anti-hypertensive agents.

It has been observed that there is a need for new antibiotic drugs that can show resistance against gram-positive bacteria that cause various infections, considering the resistance of bacteria to drugs and the development of resistance even to recently introduced antibiotics.

In this study, 8 new oxypropylamines were synthesized using 2-methoxyphenol (guaiacol), and the antimicrobial activities of these synthesized compounds against *Staphylococcus Aureus*, *Enterococcus Faecalis*, *Escherichia Coli*, *Klebsiella Pneumoniae* and *Pseudomonas Aeuruginosa* bacteria were investigated.

## BÖLÜM 1. GİRİŞ

Antibiyotikler, mikroorganizmalara/bakterilere karşı aktivite gösteren maddelerdir. Bakteriyal enfeksiyonlarla mücadelede en önemli antibakteriyal madde olan antibiyotikler; enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Antibiyotikler mikroorganizmaların/bakterilerin çoğalmasını engeller veya bakteriyi direkt olarak öldürür. Antibiyotikler virüslere karşı etkili değildirler (soğuk algınlığı, grip vb.); bu tarz ilaçlara yani virüslere karşı etkili olan ilaçlara antiviral ilaçlar denir [1]. Son yıllarda antibiyotik dünyasına çok sayıda yeni antimikrobiyal ajan girmiştir. Antibiyotikler başta insan ve hayvan sağlığı olmak üzere gıda piyasasında besinlerin muhafaza edilmesi, ilaç endüstrisinde ve hastanelerde bilimsel araştırma çalışmaları için de kullanılmaktadır. Antibiyotik üretimi, onu üreten mikroorganizma için seçici bir avantaj sağlar [2].

Antibiyotikler, biyostatik ve biyosidal olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Biyostatik antibiyotikler ise mikroorganizmaların/bakterilerin büyümesini ve çoğalmasını/üremesini engelleyen antibiyotikler olarak tanımlanmaktadır. Biyosidal antibiyotikler mikroorganizmaları/bakterileri öldüren antibiyotiklerdir. Her ne kadar sadece mikroorganizmaların/bakterilerin ürettiklerini antibiyotik olarak tanımlasakta günümüzde antibiyotik tanımı patojenlere zarar veren tüm kimyasal çeşitleri için kullanılmaya başlanmıştır. Bundan dolayı bitkiler, hayvanlar ve mikroorganizmalar/bakteriler tarafından doğal yollarla üretilebilen bu tür kimyasalların hepsi antibiyotik olarak tanımlanmaktadır [2].

Antibiyotikler doğal yollarla elde edilebildikleri gibi daha etkili antibiyotikler elde etmek için sentetik olarak da üretilmektedirler. Örnek vermek gerekirse, doğal olarak üretilen penisilinlerin kimyasal olarak modifiye edilerek daha etkili olmaları sağlanabilmektedir. Başka bir örnek verecek olursak kloramfenikol isimli antibiyotiğe

deęinebiliriz. Eski dönemlerde tamamen doğal yollarla elde edilen bu antibiyotik günümüzde tamamen sentetik yollarla elde edilmektedir [2].

Bakterilerin tamamında  çoğalma devresi vardır. Bunlar; yavaş gelişme, hızlı gelişme ve dinlenme dönemlerinden oluşmaktadır. Antibiyotikler bakterilerin hızlı ve yavaş gelişme dönemlerinde etki gösterirler. Bu etkileşim ya bakterilerin gelişiminin/üremesinin durdurulması (bakterisid etki) ya da bakterilerin öldürülmesi (bakteriostatik etki) ile gerçekleşir [3].

Bu çalışmada başlangıç maddesi olarak gayakol (2-metoksi fenol) kullanılarak ilk aşamada elde edilen epoksit bileşiği çeşitli amin grupları ile bazik ortamda açılarak 8 adet yeni oksipropanolamin sentezi gerçekleştirilmiş. Sentezlenen bileşiklerin çeşitli bakteriler üzerindeki etkisi incelenmiştir.

## **BÖLÜM 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI**

Bitki uçucu yağları, birçok yönüyle olduğu gibi biyolojik aktivite etkileri yönüyle de farklılık göstermektedirler. Bunun sebebi içerisinde birçok farklı bileşeni içeren karışımlar olmalarıdır. Etki seviyeleri içerdikleri karışımların içerisindeki etken maddenin özelliğine bağlı şekilde farklılık gösteren birçok uçucu yağın, antimikrobiyal özellik gösterdiği bilinmektedir. Bugün tıbbi bitkilerden elde edilen etken maddeler ile üretilen ilaçlar pek çok hastalığa karşı kullanılır. Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde yaygın şekilde kullanılan flavonoid, tanin, alkaloid, kinin, terpenoid, berberin ve emetinler gibi kimyasallar bitkiler tarafından sentezlenmektedir. Birçok uçucu yağ; antimikrobiyal karminatif, koloretik, sedatif, diüretik, antispazmodik gibi etkilere sahiptir. Bunun yanı sıra içerdikleri etken maddelere göre etkileri de değişiklik göstermektedir [4].

Tıbbi aromatik bitkilerden elde edilen esansiyel yağlar genelde berrak, sıvı, değişik renklerde ve karmaşıktırlar. İçerisinde bulunan bileşikleri uçucudur. Mikroorganizmalar ile haşerelere karşı bitkiyi korumak için ikincil olarak sentezlenen bu bileşikler kuvvetli bir koku ile tanınırlar. Bu bileşikler pek çok bitki organından sentezlenebilirler. Kümes hayvanlarında, bağırsak içeriğinin kontrolü, bakterilerin sebep olduğu hastalıkların kontrolü açısından son derece önemlidir. Bu sebeple antibiyotiklerin kullanımının yasaklanmasının ardından esansiyel yağların bağırsak içeriğindeki antibakteriyel etkileri öne çıkmıştır [5].

Son zamanlarda tıbbi ve aromatik bitkilere ve bu bitkilerden elde edilen ürünlere talep hızla artmaktadır. Bu sebeple gelecek dönemlerde devamlı artan talebi karşılayabilmek ve uygun standartlarda ürün elde edebilmek için tıbbi ve aromatik bitki üretiminin, bu bitkilerden elde edilen ekstratların ve bu ürünleri işleyen sanayi kollarının büyümesi ve artış göstermesi beklenmektedir [6].

## 2.1. Karanfil

Karanfil; öğütülerek baharat olarak kullanılabilen, ağızda bir süre tutulduğunda veya çiğnendiğinde nefesi taze ve temiz tutan güzel kokuya sahip tıbbi aromatik bir bitkidir. Karanfil içerdiği eugenol etken maddesinin etkisi ile hafif ve orta şiddetteki diş ağrılarına karşı yatıştırıcı etkisi bulunmaktadır. Diş ağrılarının dışında ağız içi iltihaplarında antiseptik ve ağrı kesici olarak, sindirime yardımcı olarak ve ateş düşürücü olarakta kullanılmaktadır (Tablo2.1.) [7].

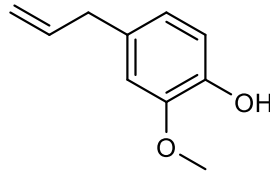
Tablo 2.1. Karanfil bitkisinin içeriği [8]

%	Karanfil	Yaprak	Kök
Eugenol	36-90	75-90	85-95
Eugenol Asetat	11-227	~10	~5
Beta-Caryophyllene	~16	15-19	2.5-3.5
Alfa-Humulene	~2	1.5-2.5	0.3-0.4

Karanfil içerisinde yaklaşık %15 ila %20 arasında uçucu yağ, %13 oranında tanen ve %10 oranında sabit yağ içerdiği bilinmektedir. Genellikle çiçek sapları ve çiçek tomurcukları kurutularak kullanılmaktadır. Kurutulan bu kısımlar ağızda çiğneme veya tanelerinin suda kaynatılarak demlemesi ile çayının içilmesi şeklinde tüketilmektedir [9].

## 2.2. Eugenol

Eugenol, IUPAC adıyla 4-allil-2-metoksi olarak bilinen  $C_{10}H_{12}O_2$  kapalı formülüne sahip bir bileşiktir (Şekil 2.1.) [10]. Kısa hidrokarbon zincirli bir metoksifenol olan eugenol, orjini *Syzygium* türünden gelen, başta karanfilin karakteristik kokusuna sahip olmakla beraber bazı diğer baharatlarda; tarçın, defne yaprağı, hindistan cevizi bitkilerinin uçucu yağlarından ortaya çıkan sarı fenolik yapıdaki bileşiktir [11, 12].



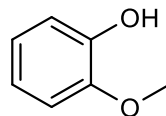
Şekil 2.1. Eugenolün kimyasal yapısı [10]

Antioksidan olarak bilinen eugenol, kozmetik sektöründe koku verici olarak gıda sektöründe ise lezzet verici madde olarak kullanılmaktadır. Eugenolün antioksidan etkisi, peroksi radikalleri taşıyan zincirleri bloke etmesinden kaynaklanmaktadır. Eugenol ile ilgili yapılan bir çalışmada *L. Monocytogenes*, *B. Cereus*, *E. Coli*, *S. Enterica* ve *Enterobakter* gibi bakterilere ve *Aspergillus* ve *Penicillium* gibi küflere karşı eugenolün antifungal aktivide gösterdiği tespit edilmiştir [13].

Laboratuvar fareleri üzerinde yapılan bir çalışmada ise fareler üzerinde toksit etkiye rastlanmamış olup sadece çok az cilt ve göz tahrişine sebep olduğu anlaşılmıştır. Gıda tüketimindeki toksit etki araştırmasında ise herhangi bir toksit etki göstermeyip ancak aşırı solunumda toksit etki gösterdiği tespit edilmiştir [14].

### 2.3. Gayakol (2-metoksi fenol)

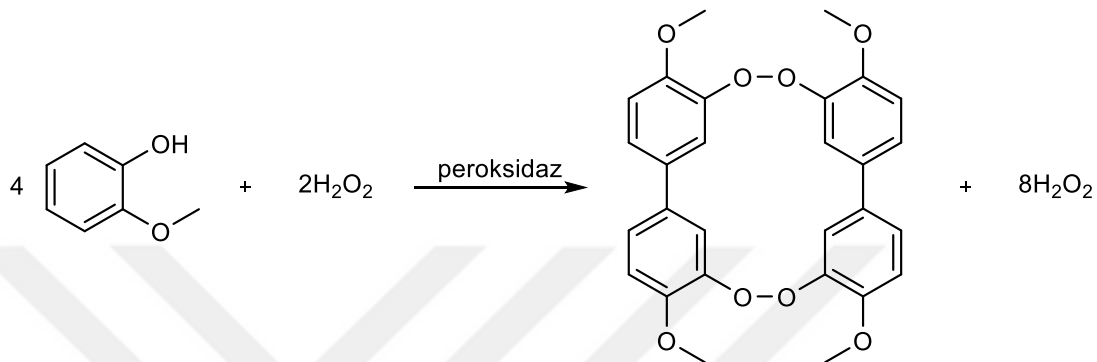
Gayakol  $C_7H_8O_2$  kapalı formülüne sahip doğal bir bileşiktir (Şekil 2.3.). IUPAC adı 2-metoksifenol olan gayakol çeşitli organizmalar tarafından biyosentezlenmesine rağmen guaiacum veya ahşap krezottan da elde edilebilmektedir. Kereviz tohumları, tütün yaprakları, portakal yaprakları ve limon kabuğundan elde edilen uçucu yağların içerisinde de bulunur. Oda şartlarında renksizdir fakat hava ışığa maruz kaldığında sarı renge dönüşerek bozunur. Gayakol ayrıca odun dumanında ligninin pirolizinden kaynaklı olarak mevcuttur. Viski ve kavrulmuş kahve gibi birçok gıdada aroma verici olarak kullanılır [15].



gayakol

Şekil 2.3. Gayakolün kimyasal yapısı [15]

Gayakol diğer bileşiklerin sentezleri için başlangıç maddesi olarakta kullanılmaktadır. Gayakol diğer bir yandan peroksidaz enzimlerinin kantifikasyonu için kullanılan iyi bir reaktiftir. Çünkü gayakol hidrojen peroksit varlığında aşağıdaki reaksiyonda verilen 420-470 nm'de absorbans veren renkli bileşik olan tetragayakolü oluşturur (Şekil 2.4.) [16].

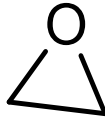


Şekil 2.4. Tetragayakol oluşum reaksiyonu [16]

Gayakol tıbbi amaçlı olarak balgam söktürücü, antiseptik ve lokal anestezi gibi alanlarda kullanılmaktadır. Gayakol, *Schistocerca gregaria* çöl çekirgelerinin bağırsaklarında bitki materyalinin parçalanmasıyla üretilir. Bu işlem, bağırsak bakterisi *Pantoea agglomerans* (*Enterobacter*) tarafından gerçekleştirilir. Çekirge sürülerinin oluşmasına neden olan feromonların ana bileşenlerinden biridir [17].

## 2.4. Epoksit

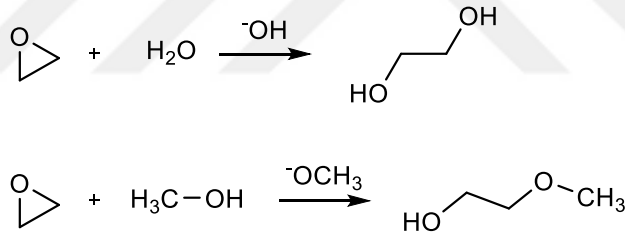
Epoksitler, üç üyeli siklik yapıda olan eterler sınıfına girmektedir (Şekil 2.5.). Aynı zamanda epoksitler, oksiran olarak da bilinmektedir. Epoksitler sentetik organik kimyada kullanılan önemli bileşiklerdir ve pek çok kompleks biyoaktif molekülün sentezlenmesi için sıkça epoksitlerin nükleofilik halka açılması reaksiyonu kullanılır. Bu yöntem  $\beta$ -aminoalkollerin sentezlenmesi için kolay bir yöntem olduğu için çekicidir. Klasik olarak  $\beta$ -aminoalkoller bir epoksitle aşırı miktarda aminin seçimli bir sıcaklıktaki reaksiyonuyla elde edilir.  $\beta$ -aminoalkoller tıp alanında ve organik kimyada pek çok uygulamalara sahip olan ve asimetrik sentezlerde kiral yardımcılar olarak kullanılan önemli bileşiklerdir [18].



Şekil 2.5. Üç üyeli en basit epoksit/etilen oksit [18]

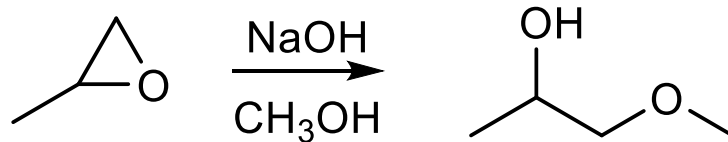
Epoksitler, halkada bulunan karbon atomları arasındaki gergin sistemden dolayı güçlü bir nükleofil karşısında reaktif davranarak halka açılması reaksiyonu gösterirler. Epoksitlerde bulunan halka gerginliği ve C-O bağlarının polarlığı eterlere göre daha aktif olmalarını sağlar. Üç üyeli bir halkanın açılması daha kararlı ve daha düşük enerjili ürün verir. Epoksitlerin standart tepkimeleri, asidik ve bazik her iki ortam koşullarında meydana gelen halka açılmasıdır. Epoksitlerin bu tepkimeleri bazik ya da asidik ortamda parçalanma tepkimeleri olarak tanımlanır [19].

Epoksitler hidroksit iyonu ya da alkoksitler gibi kuvvetli nükleofillerle  $S_N2$  tepkimesi üzerinden reaksiyona girerler (Şekil 2.6.).



Şekil 2.6. Epoksitlerin bazik ortamdaki reaksiyonu [19]

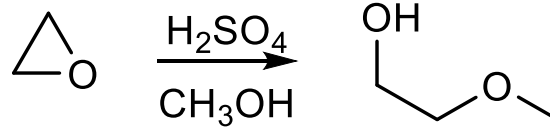
Bazik koşullarda asimetrik epoksit kullanılırsa reaksiyon  $S_N2$  mekanizması üzerinden yürür ve nükleofil daha az sterik engelli karbona ( $1^\circ > 2^\circ > 3^\circ$ ) saldırır (Şekil 2.7.)



Şekil 2.7. Asimetrik epoksitin bazik ortamdaki reaksiyonu [19]

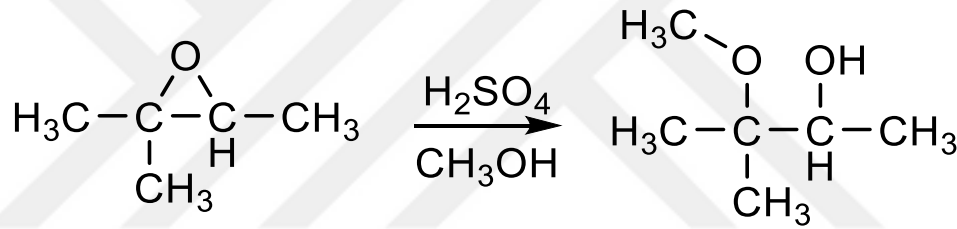
Epoksitler asidik ortamda da halka açılması gerçekleşir. Ancak reaksiyon bazik şartlarda olduğu gibi  $S_N2$  mekanizması üzerinden değil  $S_N1$  mekanizması üzerinden

yürür. Önce epoksitin oksijeni protonlanır daha sonra protonlanmış olan epoksit alkol, su ya da halojenür iyonları gibi zayıf nükleofillerin saldırısına uğrar (Şekil 2.8.) [20].



Şekil 2.8. Epoksitlerin asidik ortamdaki reaksiyonu [20]

Asidik ortamda asimetrik epoksit kullanılırsa, bazik ortamdaki reaksiyonun aksine halka açılması daha fazla sterik engelli karbon atomu üzerinden gerçekleşir. Protonlanmış epoksit karbokatyon gibi davranır ve reaksiyon daha kararlı karbokatyon üzerinden gerçekleşir (Şekil 2.9.) [20].



Şekil 2.9. Asimetrik epoksitin asidik ortamdaki reaksiyonu [20]

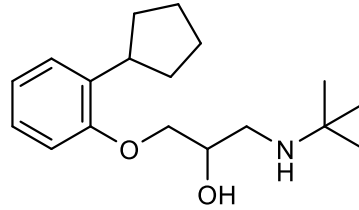
## 2.5. Oksipropanolamin

Oksipropanolaminler beta adrenoseptör olarak kullanıldıkları uzun zamandır bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde ve diüretik olarak kullanılmaktadırlar [21].

Bu ilaçların etki gösterdiği alanlar hipertansiyon, kalp ritmi düzenleme, kalp düşüş hızı kontrolü, kan akış hızını düzenlemektedir. Ayrıca oksipropanolamin türevi içeren ajanlar anti-anjina ve anti-hipertansif ajanlarıdır [22].

### 2.5.1. Penbutolol

Yüksek tansiyon tedavisinde kullanılan beta bloker sınıfında yer alan ilaç türüdür. Penbutolol hem beta-1 adrenerjik reseptörlere hem de beta-2 adrenerjik reseptörlere bağlanabilir; bu özelliği penbutolölü seçici olmayan bir beta bloker ilaç yapar [23].

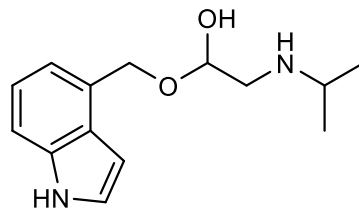


Penbutolol

Şekil 2.10. Penbutolol [23]

### 2.5.2. Pindolol

Visken markası adıyla piyasada yer alan pindolol seçici olmayan beta blokerdir. ABD, Kanada ve çoğu Avrupa ülkelerinde hipertansiyon tedavisi için ve ayrıca ABD dışında anjina pektoris için kullanılmaktadır. Hipertansiyon için tek başına kullanıldığında kan basıncını ve kalp atış ritmini önemli derecede düşürebilir. Ayrıca bazı ülkelerde aritmiler ve akut stres hastalıklarının tedavisinde profilaksisi olarakta kullanılmaktadır [24].



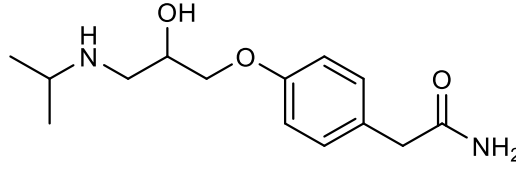
Pindolol

Şekil 2.11. Pindolol [24]

### 2.5.3. Atenolol

Atenolol esas olarak yüksek kan basıncı ve kalp ile ilişkili göğüs ağrısı tedavi etmek için kullanılan bir beta bloke ilaçtır. Atenolol, hipertansiyon, anjin, uzun QT

sendromu, akut miyokardiyal enfarktüs, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi ve alkol yoksunluğu semptomları gibi bir dizi durumda kullanılır. Diğer kullanımlar arasında migrenlerin önlenmesi ve belirli düzensiz kalp atışlarının tedavisi yer alır. Aynı zamanda, diğer tansiyon ilaçları ile kullanılabilir. Kalpteki  $\beta_1$ -adrenerjik reseptörleri bloke ederek çalışmasından dolayı kalp atış hızını ve iş yükünü azaltır [25].

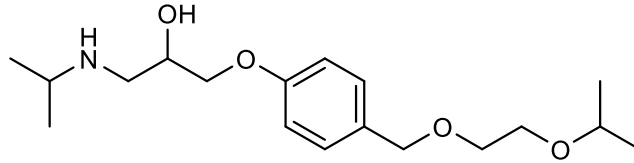


Atenolol

Şekil 2.12. Atenolol [25]

#### 2.5.4. Bisoprolol

Bisoprolol, Concor ticari adıyla piyasada yer alan kalp hastalıkları için en yaygın kullanılan beta bloker ailesinden ilaçtır ve  $\beta_1$  seçici tiptedir. Bisoprolol, yüksek kan basıncı (yüksek tansiyon), kalp (kardiyak iskemi), azaltılmış kan akışı tedavisinde de faydalıdır [26].



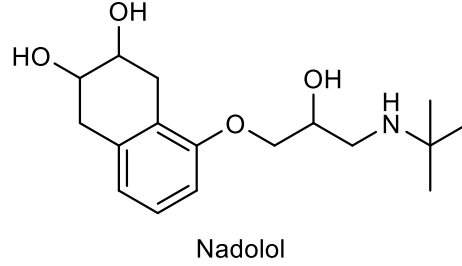
Bisoprolol

Şekil 2.13. Bisoprolol [26]

#### 2.5.5. Nadolol

Nadolol, QT aralığının kısaltılması ve ventriküler aritminin önlenmesi için LQTS'li hastaların tedavisinde tercih edilen beta blokerlerden biridir. Ani kardiyak olayların önlenmesinde metoprolol ve propanolol gibi kardiyoselektif beta blokerlere göre daha etkilidir. Nadolol, günde bir kez dozlaşma avantajına sahiptir ve bu nedenle hasta

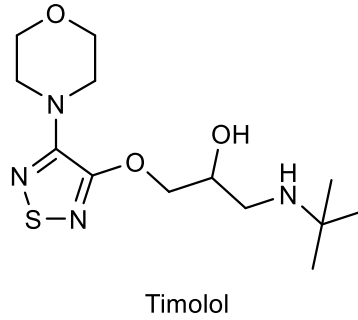
uyumunu iyileştirmiştir. Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda, nadolol daha az dozda verilebilir. Migren ataklarının önlenmesi, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu gibi çeşitli nörolojik bozukluklar için yararlı (etiket dışı) olduğu da bulunmuştur [27].



Şekil 2.14. Nadolol [27]

### 2.5.6. Timolol

Timolol, ağız yoluyla veya göz damlası olarak kullanılan bir beta bloker ilaçtır. Göz damlası olarak, oküler hipertansiyon ve glokomda olduğu gibi göz içindeki artan basıncı tedavi etmek için kullanılır. Ağız yoluyla, yüksek tansiyon, kalbe yetersiz kan akışı nedeniyle göğüs ağrısı, kalp krizi sonrası başka komplikasyonları önlemek ve migreni önlemek için kullanılır [28].

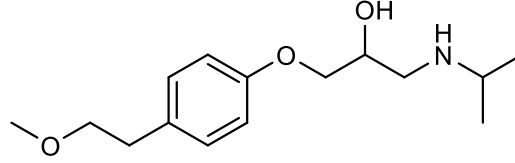


Şekil 2.15. Timolol [28]

### 2.5.7. Metoprolol

Metoprolol, Lopressor adıyla piyasada yer alan selektif beta bloker ilaçtır. Yüksek tansiyon, kalbe giden zayıf kan akışına bağlı göğüs ağrısını ve anormal derecede hızlı kalp atışını içeren bir dizi durumu tedavi etmek için kullanılır. Miyokard

enfarktüsünden sonra daha fazla kalp problemini önlemek ve migreni olanlarda baş ağrısını önlemek için de kullanılır [29].

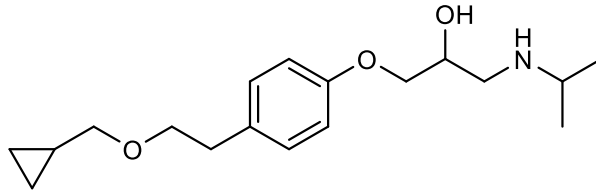


Metoprolol

Şekil 2.16. Metoprolol [29]

### 2.5.8. Betaxolol

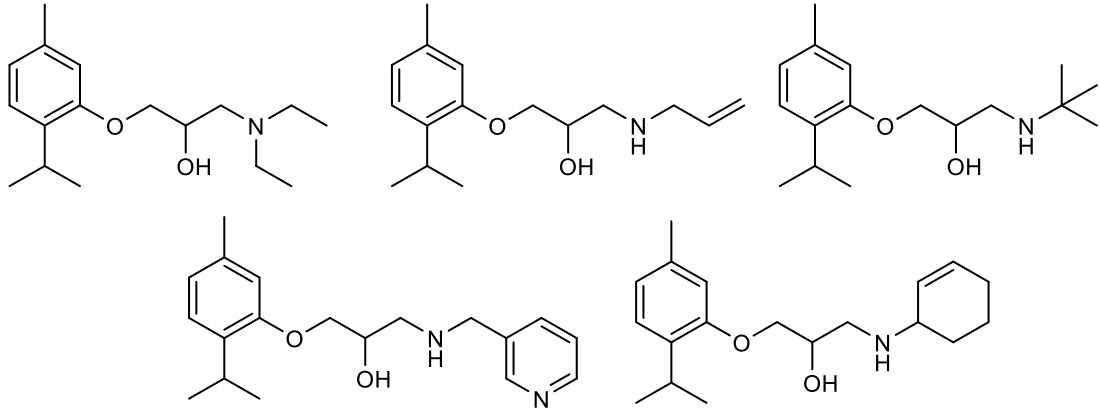
Betaxolol, hipertansiyon ve glokom tedavisinde kullanılan seçici bir beta reseptör blokeridir. Beta reseptörleri için seçici olduğundan, tipik olarak seçici olmayan beta blokerlere göre daha az sistemik yan etkiye sahiptir. Betaxolol ayrıca beta<sub>1</sub> reseptörleri için metoprololden daha fazla afinite gösterir. Betaxolol, kalp üzerindeki etkisinin yanı sıra göz içindeki basıncı azaltır. Bu etkinin, göz içindeki sıvının üretiminin azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu etkinin kesin mekanizması bilinmemektedir. Göz içi basıncındaki azalma, glokoma bağlı göz içi basıncı yükselmiş hastalarda optik sinire zarar verme ve görme kaybı riskini azaltır [30].



Betaxolol

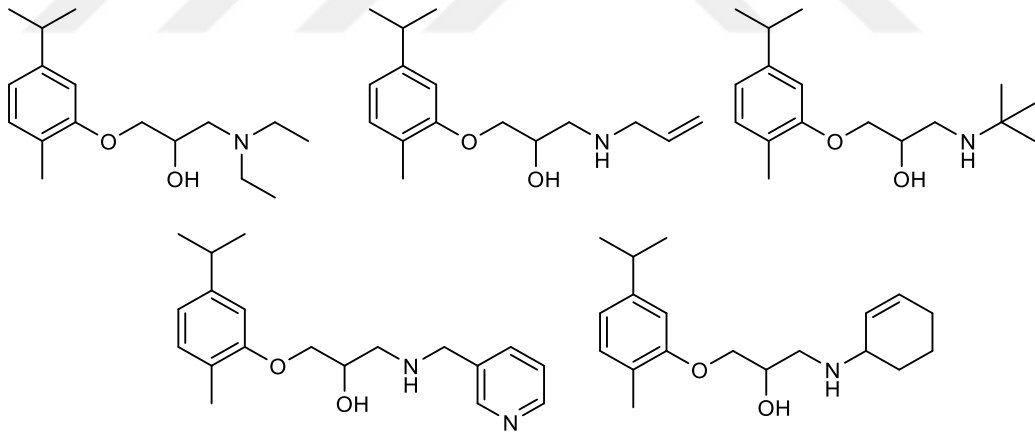
Şekil 2.17. Betaxolol [30]

Ayrıca çalışma grubumuz tarafından yapılan çalışmada timol etken maddesi kullanılarak epiklorohidrin ile önce bir epoksit elde edilmiş daha sonra elde edilen epoksit bileşiği çeşitli amin bileşikleriyle reaksiyona sokularak halka açılması gerçekleştirilerek oksipropanolamin bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin biyolojik özellikleri araştırılmış olup literatüre timol eklentili yeni oksipropanolamin türevleri kazandırılmıştır [31].



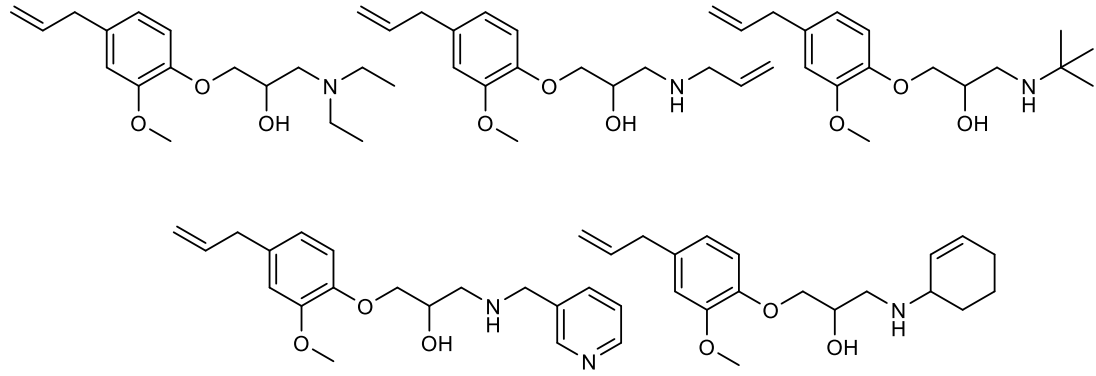
Şekil 2.18. Timol türevli oksipropanolaminler [31]

Grubumuz tarafından yapılan diğer bir çalışmada karvakrol etken maddesi kullanılarak epiklorohidrin ile önce bir epoksit elde edilmiş daha sonra elde edilen epoksit bileşiği çeşitli amin bileşikleriyle reaksiyona sokularak halka açılması gerçekleştirilerek oksipropanolamin bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin biyolojik özellikleri araştırılmış olup literatüre karvakrol eklentili yeni oksipropanolamin türevleri kazandırılmıştır [32].



Şekil 2.19. Karvakrol türevli oksipropanolaminler [32]

Grubumuz tarafından yapılan diğer bir çalışmada eugenol etken maddesi kullanılarak epiklorohidrin ile önce bir epoksit elde edilmiş daha sonra elde edilen epoksit bileşiği çeşitli amin bileşikleriyle reaksiyona sokularak halka açılması gerçekleştirilerek oksipropanolamin bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin biyolojik özellikleri araştırılmış olup literatüre yeni eugenol eklentili oksipropanolamin türevleri kazandırılmıştır [33].



Şekil 2.20. Eugenol türevli oksipropanolaminler [33]



## **BÖLÜM 3. MATERYAL ve METOT**

### **3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar**

Deneysel çalışmalarda ısıtıcı olarak HEIDOLPH marka ısıtıcılı karıştırıcılar kullanılmıştır. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde HEIDOLP Labaroto 4000 marka döner buharlaştırıcı cihaz kullanılmıştır. Tartımlar OHAUS Analytical marka hassas terazide yapılmıştır. Kurutma işlemleri VACUCELL marka vakum etüvünde yapılmıştır.

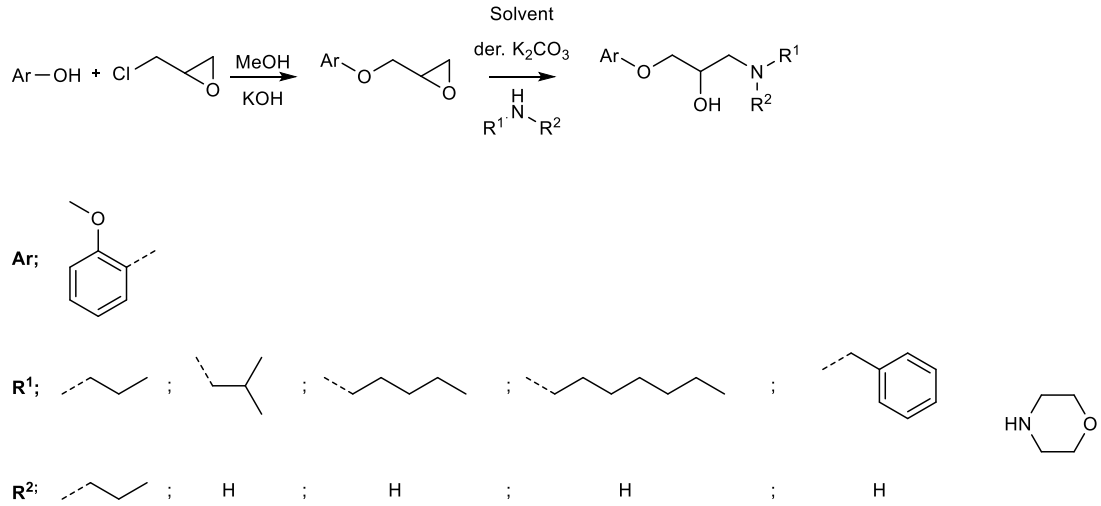
Elde edilen bileşiklerin erime noktaları ELEKTROTHERMAL 2000 marka erime noktası tayin cihazı kullanılarak tespit edilmiştir.

Yapı aydınlatılmasında alınan  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları VARIAN marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edilmiştir. IR spektrumları ise Perkin Elmer IR cihazı ile elde edilmiştir.

Çalışmada kullanılan çözücü ve kimyasallar; Fluka, Merck, Alfa Easer ve Sigma firmalarından temin edilmiştir.

### **3.2. Deneysel Çalışmalar**

Doğal alkol olan guaiacol (2-metoksifenol) kullanılarak; önce epiklorohidrin bileşiği ile bir oksiran bileşiği sentezlenmiştir. Sentezlenen oksiran bileşiği ise daha sonra farklı amin gruplarıyla açılarak yeni 8 adet oksipropilamin türevi bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 3.1.).



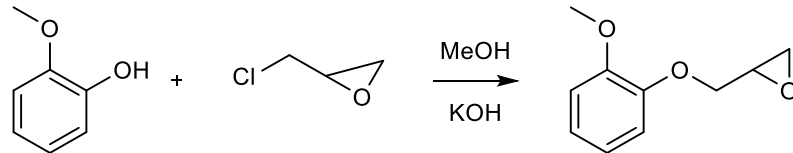
Şekil 3.1. Reaksiyon şeması

### 3.2.1. Guaiacol (2-metoksifenol) içeren yeni oksipropilamin türevlerinin sentezi

#### 2-((2-metoksifenoksi)metil)oksiran (G)

150 mL'lik balona 1 g gayakol (8.05 mmol) ve 0.67 g (12.08 mmol) alınır ve 10 mL metil alkolde ile çözülür. Çözünme işlemi sona erdikten sonra damla damla epiklorohidrin 1.26 mL (16.11 mmol) ilave edilir. Karışım 45 dk. boyunca 80 °C'de ısıtıcılı manyetik karıştırıcı ile karıştırılır. Reaksiyon sona erdikten metil alkol döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır ve kalıntıya etil asetat-tuzlu su ile ekstraksiyon yapılır. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulan organik çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır.

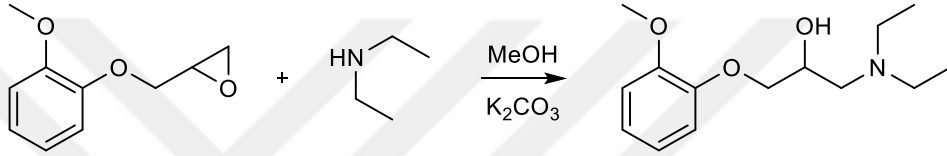
Bu adımda elde edilen ürüne kolon kromatografisi uygulanarak; önce %5'lik hekzan/etil asetat birkaç defa geçirilir ve daha sonra %10'luk hekzan/etil asetat geçirilerek ham ürün saf halde elde edilir (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. Gayakol ile epoksit sentezi (G)

### 1-(dietilamino)-3-(2-metoksifenoksi)propan-2-ol (2G)

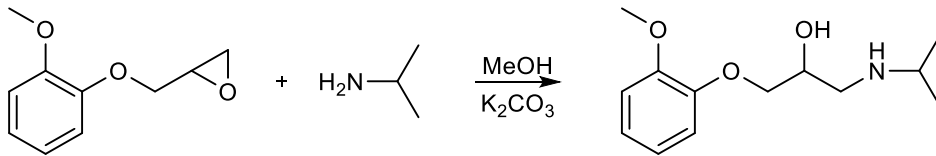
Sentezlenen oksiran bileşiğinden (G) 1 gram alınarak 150 mL'lik balona konular ve 5 mL metil alkolde çözündürülür. Üzerine dietilamin bileşiğinden 2 ekivalent eklenerek 2 mL doygun  $K_2CO_3$  sulu çözeltisinden ilave edilerek 24 saat boyunca oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırılır. Reaksiyon sonunda metil alkol döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır ve kalıntıya etil asetat-tuzlu su ekstraksiyon yapılır. Organik çözücü  $Na_2SO_4$  ile kurutulur ve döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Elde edilen ürün herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadan saf bir şekilde elde edildi (Şekil 3.3.).



Şekil 3.3. 2G bileşiğinin sentezi

### 1-(isopropilamino)-3-(2-metoksifenoksi)propan-2-ol (3G)

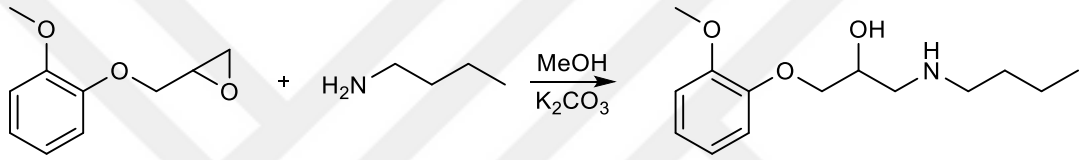
Sentezlenen oksiran bileşiğinden (G) 1 gram alınarak 150 mL'lik balona konular ve 5 mL metil alkolde çözündürülür. Üzerine izopropilamin bileşiğinden 2 ekivalent eklenerek 2 mL doygun  $K_2CO_3$  sulu çözeltisinden ilave edilerek 24 saat boyunca oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırılır. Reaksiyon sonunda metil alkol döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır ve kalıntıya etil asetat-tuzlu su ekstraksiyon yapılır. Organik çözücü  $Na_2SO_4$  ile kurutulur ve döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Elde edilen ürün hekzan ile muamele edilerek çöktürüldü. Oluşan katı kısım süzöldü ve kurutulularak ham ürün saf bir şekilde elde edildi (Şekil 3.4.).



Şekil 3.4. 3G bileşiğinin sentezi

### 1-(bütülamino)-3-(2-metoksifenoksi)propan-2-ol (4G)

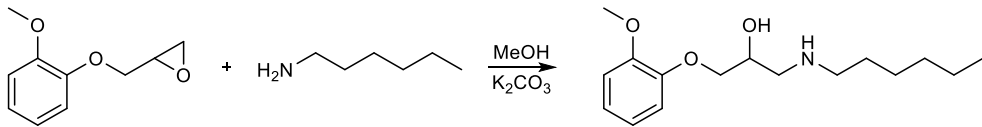
Sentezlenen oksiran bileşiğinden (G) 1 gram alınarak 150 mL'lik balona konular ve 5 mL metil alkolde çözündürülür. Üzerine bütülamın bileşiğinden 2 ekivalent eklenerek 2 mL doygun  $K_2CO_3$  sulu çözeltisinden ilave edilerek 24 saat boyunca oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırılır. Reaksiyon sonunda metil alkol döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır ve kalıntıya etil asetat-tuzlu su ekstraksiyon yapılır. Organik çözücü  $Na_2SO_4$  ile kurutulur ve döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Elde edilen ürün hekzan ile muamele edilerek çöktürüldü. Oluşan katı kısım süzöldü ve kurutulularak ham ürün saf bir şekilde elde edildi (Şekil 3.5.)



Şekil 3.5. 4G bileşiğinin sentezi

### 1-(hekzilamino)-3-(2-metoksifenoksi)propan-2-ol (5G)

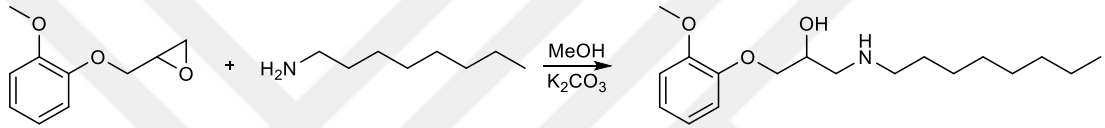
Sentezlenen oksiran bileşiğinden (G) 1 gram alınarak 150 mL'lik balona konular ve 5 mL metil alkolde çözündürülür. Üzerine hekzilamin bileşiğinden 2 ekivalent eklenerek 2 mL doygun  $K_2CO_3$  sulu çözeltisinden ilave edilerek 24 saat boyunca oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırılır. Reaksiyon sonunda metil alkol döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır ve kalıntıya etil asetat-tuzlu su ekstraksiyon yapılır. Organik çözücü  $Na_2SO_4$  ile kurutulur ve döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Elde edilen ürün hekzan ile muamele edilerek çöktürüldü. Oluşan katı kısım süzöldü ve kurutulularak ham ürün saf bir şekilde elde edildi (Şekil 3.6.).



Şekil 3.6. 5G bileşiğinin sentezi

### 1-(2-metoksifenoksi)-3-(oktilamino)propan-2-ol (6G)

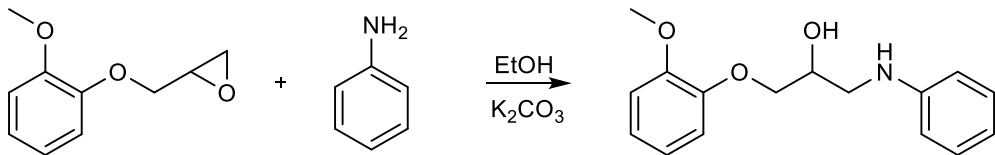
Sentezlenen oksiran bileşiğinden (G) 1 gram alınarak 150 mL'lik balona konular ve 5 mL metil alkolde çözündürülür. Üzerine oktilamin bileşiğinden 2 ekivalent eklenerek 2 mL doygun  $K_2CO_3$  sulu çözeltisinden ilave edilerek 24 saat boyunca oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırılır. Reaksiyon sonunda metil alkol döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır ve kalıntıya etil asetat-tuzlu su ekstraksiyon yapılır. Organik çözücü  $Na_2SO_4$  ile kurutulur ve döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Elde edilen ürün hekzan ile muamele edilerek çöktürüldü. Oluşan katı kısım süzöldü ve kurutulularak ham ürün saf bir şekilde elde edildi (Şekil 3.7.).



Şekil 3.7. 6G bileşiğinin sentezi

### 1-(2-metoksifenoksi)-3-(fenilamino)propan-2-ol (7G)

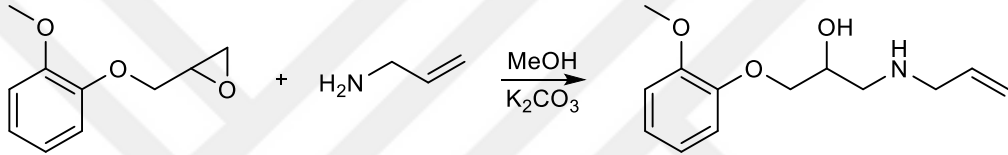
Sentezlenen oksiran bileşiğinden (G) 1 gram alınarak 150 mL'lik balona konular ve 5 mL etil alkolde çözündürülür. Üzerine anilin bileşiğinden 2 ekivalent eklenerek 5 mL doygun  $K_2CO_3$  sulu çözeltisinden ilave edilerek 24 saat boyunca oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırılır. Reaksiyon sonunda metil alkol döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır ve kalıntıya etil asetat-tuzlu su ekstraksiyon yapılır. Organik çözücü  $Na_2SO_4$  ile kurutulur ve döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Elde edilen ürün hekzan ile muamele edilerek çöktürüldü. Oluşan katı kısım süzöldü ve kurutulularak ham ürün saf bir şekilde elde edildi (Şekil 3.8.).



Şekil 3.8. 7G bileşiğinin sentezi

### 1-(allilamino)-3-(2-metoksifenoksi)propan-2-ol (8G)

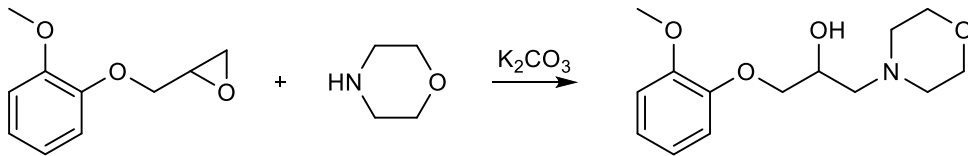
Sentezlenen oksiran bileşiğinden (G) 1 gram alınarak 150 mL'lik balona konular ve 5 mL metil alkolde çözündürülür. Üzerine allilamin bileşiğinden 2 ekivalent eklenerek 2 mL doymun  $K_2CO_3$  sulu çözeltisinden ilave edilerek 24 saat boyunca oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırılır. Reaksiyon sonunda metil alkol döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır ve kalıntıya etil asetat-tuzlu su ekstraksiyon yapılır. Organik çözücü  $Na_2SO_4$  ile kurutulur ve döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Elde edilen ürün hekzan ile muamele edilerek çöktürüldü. Oluşan katı kısım süzöldü ve kurutulularak ham ürün saf bir şekilde elde edildi (Şekil 3.9.).



Şekil 3.9. 8G bileşiğinin sentezi

### 1-(2-metoksifenoksi)-3-morfopropan-2-ol (9G)

Sentezlenen oksiran bileşiğinden (G) 1 gram alınarak 150 mL'lik balona konular ve üzerine morfolin bileşiğinden 2 ekivalent eklenir. Daha 5 mL doymun  $K_2CO_3$  sulu çözeltisinden ilave edilerek 24 saat boyunca 100 C'de ısıtıcıly manyetik karıştırıcı ile karıştırılır. Reaksiyon sonunda etil asetat-tuzlu su ekstraksiyon yapılır. Organik çözücü  $Na_2SO_4$  ile kurutulur ve döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Elde edilen ürün herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadan saf bir şekilde elde edildi (Şekil 3.10.).



Şekil 3.10. 9G bileşiğinin sentezi

Sentezlenen bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivite Tayini çalışmaları Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Prof. Dr. Mehmet Köroğlu ve ekibi

tarafından yapılmıştır ve Tablo 3.1.'de sentezlenen bileşiklere ait antimikrobiyal sonuçlar yer almaktadır.

Tablo 3.1. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal sonuçları

Madde	Staphylococcus	Enterococcus	Escherichia	Klebsiella	Pseudomonas
	Aureus	Feacalis	Coli	Pneumoniae	Aeuruginosa
2G	1/8	1/8	1/8	1/8	1/8
3G	1/16	1/16	1/16	1/16	1/8
4G	1/32	1/16	1/16	1/16	1/16
5G	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4
6G	1/8	1/8	1/8	1/8	1/8
7G	1/4	1/4	1/8	1/8	1/8
8G	1/16	1/32	1/8	1/16	1/32
9G	1/4	1/8	1/8	1/8	1/8

### 3.2.2. Sentezlenen bileşiklerin spektral verileri

#### 2-((2-metoksifenoksi)metil)oksiran (G)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  6.97 – 6.82 (m, 4H), 4.21 (dt, J = 11.3, 3.0 Hz, 1H), 3.99 (dtd, J = 12.8, 5.4, 4.6, 2.3 Hz, 1H), 3.83 (s, J = 3.4, 1.9 Hz, 3H), 3.35 (tq, J = 5.8, 2.7, 2.0 Hz, 1H), 2.89 – 2.82 (m, 1H), 2.70 (dq, J = 4.9, 2.6, 2.1 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.92, 148.27, 122.19, 121.10, 114.58, 112.28, 70.48, 56.09, 50.44, 45.07

#### 1-(dietilamino)-3-(2-metoksifenoksi)propan-2-ol (2G)

Şeffaf sarı sıvı, %92.5 verim;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  6.98 – 6.81 (m, 4H), 4.13 – 3.96 (m, 3H), 3.83 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 2.77 – 2.44 (m, 7H), 1.03 (tt, J = 7.2, 1.8 Hz, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.96, 148.72, 121.79, 121.12, 114.50, 112.23, 72.49, 66.38, 56.16, 56.09, 47.47, 12.19.

**1-(isopropilamino)-3-(2-metoksifenoksi)propan-2-ol (3G)**

Beyaz katı, %73.4 verim;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  6.98 – 6.85 (m, 4H), 4.10 – 3.94 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.88 – 2.69 (m, 3H), 1.07 (dd, J = 6.2, 1.5 Hz, 6H), Erime noktası: 79 °C.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.93, 148.42, 122.07, 121.21, 114.78, 112.10, 73.10, 68.63, 56.01, 49.55, 49.09, 23.30.

**1-(bütilamino)-3-(2-metoksifenoksi)propan-2-ol (4G)**

Beyaz katı, %91.3 verim;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  6.91 (qdd, J = 7.8, 3.4, 1.8 Hz, 4H), 4.03 (dddd, J = 16.1, 9.4, 3.7, 1.8 Hz, 3H), 3.84 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.88 – 2.72 (m, 2H), 2.63 (td, J = 6.5, 1.5 Hz, 2H), 1.47 (pd, J = 6.8, 3.4 Hz, 2H), 1.41 – 1.30 (m, 2H), 0.91 (td, J = 7.2, 1.5 Hz, 3H), Erime noktası: 70 °C.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.90, 148.42, 122.03, 121.19, 114.70, 112.01, 72.96, 68.37, 56.01, 52.14, 49.90, 32.41, 20.64, 14.27.

**1-(hekzilamino)-3-(2-metoksifenoksi)propan-2-ol (5G)**

Krem katı, %68.3 verim;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  7.11 – 6.78 (m, 4H), 4.17 – 3.93 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.95 – 2.76 (m, 5H), 2.76 – 2.57 (m, 2H), 1.47 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.34 – 1.24 (m, 5H), 0.96 – 0.79 (m, 3H), Erime noktası: 56 °C.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.87, 148.42, 122.02, 121.21, 114.67, 112.10, 112.03, 72.92, 68.37, 56.01, 52.12, 50.21, 31.99, 30.19, 27.20, 22.86, 14.31.

**1-(2-metoksifenoksi)-3-(oktilamino)propan-2-ol (6G)**

Beyaz katı, %70 verim;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  6.98 – 6.82 (m, 4H), 4.63 (dq, J = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 4.16 – 4.00 (m, 2H), 3.80 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.40 – 3.22 (m, 2H), 3.04 (dd, J = 10.1, 6.4 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 17.5 Hz, 12H), 0.89 – 0.81 (m, 3H), Erime noktası: 62 °C.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.34, 149.69, 147.83, 122.46, 121.29, 114.80, 112.09, 77.73, 77.30, 76.88, 71.82, 65.59, 55.98, 51.25, 48.91, 31.92, 31.20, 29.35, 29.26, 26.96, 26.09, 22.82, 14.32.

**1-(2-metoksifenoksi)-3-(fenilamino)propan-2-ol (7G)**

Koyu kahverengi katı, verim %48.6;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  7.22 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.07 – 6.90 (m, 4H), 6.84 – 6.65 (m, 3H), 4.28 (tt, J = 6.8, 4.1 Hz, 1H), 4.19 – 4.02 (m, 2H), 3.88 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 3.44 (ddd, J = 12.6, 4.5, 1.6 Hz, 1H), 3.34 – 3.26 (m, 1H), Erime noktası: 65 °C.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.89, 148.56, 148.27, 129.57, 122.38, 121.40, 118.06, 115.58, 114.94, 114.86, 113.55, 112.14, 72.79, 68.83, 56.06, 46.84.

**1-(allilamino)-3-(2-metoksifenoksi)propan-2-ol (8G)**

Açık sarı katı, %73.3 verim;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  6.90 – 6.84 (m, 4H), 5.88 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.0 Hz, 1H), 5.26 – 4.99 (m, 2H), 4.18 – 4.07 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 6.8, 3.1 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 3.57 – 3.40 (m, 2H), 3.26 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.91 – 2.64 (m, 2H), Erime noktası: 58 °C.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.66, 148.38, 136.57, 121.82, 121.20, 116.63, 114.19, 111.94, 72.73, 68.51, 55.93, 52.47, 51.60.

**1-(2-metoksifenoksi)-3-morfopropan-2-ol (9G)**

Şeffaf sarı sıvı, %64.5 verim;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  6.86 (tddd, J = 9.0, 6.3, 3.3, 1.2 Hz, 4H), 4.11 (tdd, J = 7.8, 5.0, 1.8 Hz, 1H), 4.00 – 3.93 (m, 2H), 3.81 – 3.77 (m, 3H), 3.66 (ddd, J = 6.0, 4.0, 2.3 Hz, 4H), 2.63 – 2.35 (m, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.67, 148.42, 121.76, 121.08, 114.22, 112.01, 72.34, 66.98, 66.22, 61.46, 55.85, 54.11.



## BÖLÜM 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

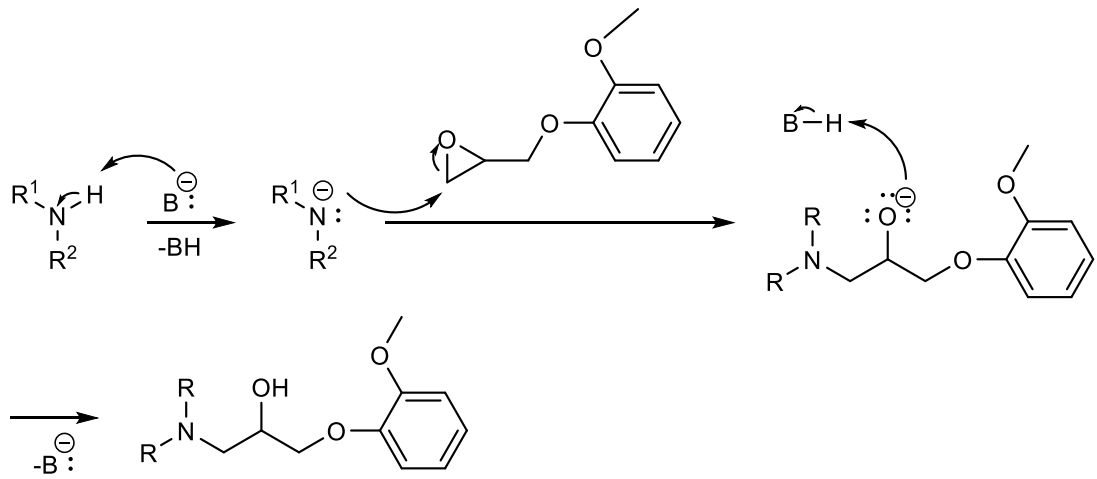
<sup>1</sup>H NMR spektrumuna bakıldığında 2.5 - 4.5 ppm arasında epoksit bileşiğinde bulunan hidrojen atomlarına ait piklerin görüldüğü ve <sup>13</sup>C NMR spektrumuna bakıldığında ise 40-70 ppm aralığında epoksit bileşiğinde bulunan karbon atomlarının görüldüğü sentezlenmesi hedeflenen **G** bileşiğinin sentezlendiğini göstermektedir. **G** bileşiğinin çeşitli aminlerle reaksiyonu sonucu elde edilen **2G-9G** bileşiklerinin <sup>1</sup>H NMR spektrumuna bakıldığında epoksit bileşiğinden kaynaklanan protonlara ait piklerinin kimyasal kayma değerlerinin değiştiği (2.8 ppm civarından 2.5 ppm'e doğru) aynı zamanda amin bileşiklerine ait hidrojen atomlarına ait piklerin görülmesi istenilen bileşiklerin sentezlendiğini göstermektedir.

Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesinin belirlenmesi için *Staphylococcus Aureus*, *Enterococcus Faecalis*, *Escherichia Coli*, *Klebsiella Pneumoniae* ve *Pseudomonas Aeruginos* standart bakteri suşları kullanılmıştır. Antimikrobiyal aktivite tayini ölçülmesi için hazırlanan çözeltilerin antibakteriyal etkinliğinin belirlenmesinde gelişmiş bir yöntem olan mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Mikrodilüsyon yönteminde çeşitli derişimlerde hazırlanan antimikrobiyal maddenin belirli derişimlerdeki mikroorganizmaya karşı etkisi incelenmektedir.

Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal sonuçları Gram (+) bakterilerden *Staphylococcus Aureus* ve *Enterococcus Faecalis* ve Gram (-) bakterilerden *Escherichia Coli*, *Klebsiella Pneumoniae* ve *Pseudomonas Aeruginosa* suşlarına karşı çalışılmıştır. *Staphylococcus Aureus* bakterisine karşı en iyi aktiviteyi bütül amin grubu taşıyan **4G** bileşiği göstermiştir. *Enterococcus Faecalis* bakterisine karşı en iyi aktiviteyi allil amin grubu taşıyan **8G** bileşiği göstermiştir. *Escherichia Coli* bakterisine karşı en iyi aktiviteyi izopropil amin ve bütül amin grubu taşıyan **3G** ve **4G** bileşikleri göstermiştir. *Klebsiella Pneumoniae* bakterisine karşı en iyi aktiviteyi

izopropil amin, bütül amin ve allil amin grubu taşıyan **3G**, **4G** ve **8G** bileşikleri göstermiştir. *Pseudomonas Aeuruginosa* bakterisine karşı en iyi aktiviteyi allil amin grubu taşıyan **8G** bileşiği göstermiştir.

Bileşikler taşıdıkları fonksiyonel gruplara göre değerlendirildiğinde, izopropil, bütül ve allil amin grubu taşıyan **3G**, **4G** ve **8G** bileşiklerinin göreceli olarak daha etkin antibakteriyel değere sahip olduğu söylenebilir. Etkinliği en düşük olan bileşik ise heksil grubu taşıyan **5G** bileşiğidir. Bileşikteki fonksiyonel grupta hidrokarbon sayısındaki artışın antibakteriyel etkinlikte olumsuz katkısı olduğu sonucuna varılabilir. Benzer şekilde sekonder amin grubu taşıyan dietil amin yan gruplu **2G** bileşiği ve morfolin yan grubuna sahip **9G** bileşiklerinde etkinlik göreceli olarak daha düşüktür. Bu bileşikler daha etkin olan **3G**, **4G** ve **8G** ile kıyaslandığında yine daha fazla hidrokarbona sahip bileşiklerdir. Aromatik amin grubuna sahip **7G** bileşiği ise yine etkinliği düşük olan bileşikler arasında sayılabilir. Bu bileşiklerin antibakteriyel etkinlik gösterme mekanizmasının nasıl olduğu bilinmemektedir. Bununla birlikte, farklı fonksiyonel grupların antibakteriyel etkinlik üzerine etkileri incelendiğinde alifatik ve primer aminle elde edilen, amine bağlı en fazla dört karbon atomu bulunan oksipropanol amin türevlerinin daha etkin oldukları söylenebilir.



Şekil 4.1. Gayakol içeren oksipropanolamin türevlerinin sentezi için muhtemel reaksiyon mekanizması [34]

## KAYNAKLAR

- [1] Davies, J., 2006, Are antibiotics naturally antibiotics?, *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 7(1): 496-499.
- [2] Michael, A., Fischbach T., Christopher, T., 2009, Walsh antibiotics for emerging pathogens, *Science*, 325, 1089-1093.
- [3] Evans, R.J., 1991, *Clinical pharmacology: The rational basis of drug therapy*, Blackwell Science, 3, 829-856.
- [4] Korukluođlu, M., İrkin, R., Sertel, S., 2006, Salmonella ve Shigella türlerinin gelişmesini engelleyen tıbbi bitkiler ve esansiyel yağlar, *Gıda Dergisi*, 31(6): 319-324.
- [5] Miliauskasa, G., Venskutonisa, P.R., Van Beekb, T.A., 2004, Screening of radical scavenging activity of some medicinal and aromatic plant extracts, *Food Chemistry*., 85(2): 231–237.
- [6] Andrea L., Robert V., 2001, Cultivation of medicinal and aromatic plants for specialty industrial materials. *Industrial Crops and Products*., 34(1): 785–801.
- [7] Guo-Qiang Z., Patrick, M., Kenney and Lam, L.K.T., 1992, Sesquiterpenes from clove (*eugenia caryophyllata*) as potential anticarcinogenic agents, *Journal of Natural Products*., 55(7): 999-1003.
- [8] Lis-Balchin, M., 2006, *Aromatherapy Science: A Guide for Healthcare Professionals*; Pharmaceutical Press.
- [9] Matan, N., Rimkeeree, H., Mawson, A.J., Chompreeda, P., Haruthaithanasan, V. and Parker, M., 2006, Antimicrobial activity of cinnamon and clove oils under modified atmosphere conditions. *International Journal of Food Microbiology*., 107(2): 180-185.
- [10] He, M., Du, M., Fan, M., Bian, Z., 2007, In vitro activity of eugenol against *Candida albicans* biofilms. *Mycopathologia*., 163(3): 137-143.
- [11] Arun K.T., Shikha M., 2016, *Plant Monoterpenoids in Ecofriendly Pest Management for Food Security*.
- [12] Solmaz M.N., Özgüneş, H., Başaran N., 2017, Pharmacological And Toxicological Properties Of Eugenol, 14(2).

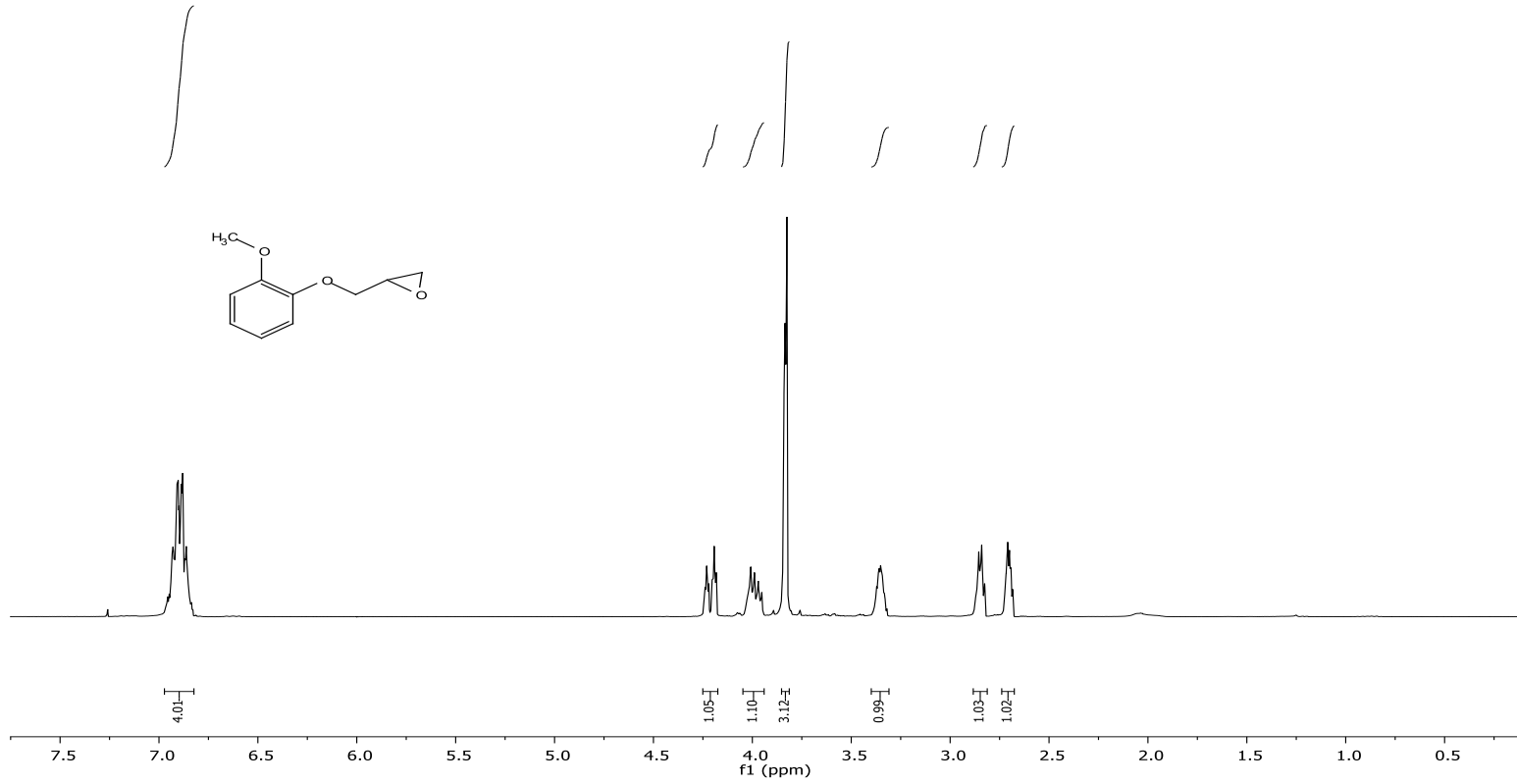
- [13] Lauber, F.U. & Hollander, F., 1950, Toxicity of the Mucigogue, eugenol, administered by stomach tube to dogs. *Gastroenterol.* 5(2): 481-486.
- [14] Dundee and Clarke, 2008, Fish, in *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. Second Edition.
- [15] Duffey, S. S., Aldrich, J. R., Blum, M. S., 1977, Biosynthesis of phenol and guaiacol by the hemipteran *Leptoglossus phyllopus*, *Comparative Biochemistry and Physiology Biochemistry & Molecular Biology*, 56 (2): 101–102.
- [16] Liao, C.C., 2005, Masked o-benzoquinone strategy in organic synthesis: Short and efficient construction of cis-decalins and linear triquinanes from 2-methoxyphenols, *Pure and Applied Chemistry*, 77 (7): 1221–1234.
- [17] Azadfar, M., Gao, A. H., Bule, M. V., Chen, S., 2015, Structural characterization of lignin: a potential source of antioxidants guaiacol and 4-vinylguaiacol, *International Journal of Biological Macromolecules*, 75, 58–66.
- [18] Tayaksi, A., Şen, N., Uyanık, İ., 2006, Epoksit ve Aminlerden  $\beta$ -Aminoalkol Sentezi, XX. Ulusal Kimya Kongresi, Kayseri, 36.
- [19] Siemel, G., Rieth, R., Rowbottom, K. T., 2000, Epoxides, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 139-143.
- [20] <http://w3.balikesir.edu.tr/~hnamli/okdn9/HN-OK-DN9.pdf>, Erişim Tarihi: 09.05.2021
- [21] Carre, M.C., Youllassani, A., Caubere, P., 1984, Synthesis of a novel series of propanolamines: new selective beta 2-blocking agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, 27(6): 792-799.
- [22] De Almeida, C.G., Reis, S.G., De Almeida, A.M., Diniz, C.G., Da Silva, V. L., Le Hyaric, M., 2011, Synthesis and Antibacterial Activity of Aromatic and Heteroaromatic Amino Alcohols, *Chemistry Biology Drug Design*, 78(5): 876–880.
- [23] Frishman, W.H., Covey, S., 1990, Penbutolol and carteolol: two new beta-adrenergic blockers with partial agonism, *Journal of Clinical Pharmacology*, 30(5): 412–21.
- [24] Liu, Y., Zhou, X., Zhu, D, Chen, J., Qin, B., Zhang, Y., Wang, X., Yang, D., Meng H., Luo, Q., Xie, P., 2015, Is pindolol augmentation effective in depressed patients resistant to selective serotonin reuptake inhibitors? A systematic review and meta-analysis, *Humanity Psychopharmacol*, 30(3): 132–42.

- [25] Tomiyama, H., Yamashina, A., 2014, Beta-blockers in the management of hypertension and/or chronic kidney disease, *International Journal of Hypertension*, 1-7.
- [26] Leopold, G., 1986, Balanced pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 8(11): 16–20.
- [27] Giannelli, V., Lattanzi, B., Thalheimer, U., Merli, M., 2014, Beta-blockers in liver cirrhosis, *Annals of Gastroenterology*, 27(1): 20–26.
- [28] Volotinen, M., Turpeinen, M., Tolonen, A., Uusitalo, J., Mäenpää, J., Pelkonen, O., 2007, Timolol metabolism in human liver microsomes is mediated principally by CYP2D6, *Drug Metabolism and Disposition*, 35(7): 1135–1141.
- [29] Regardh, C., Jordo, L., Ervik, M., Lundborg, P., Olsson, R., Ronn, O., 1981, Pharmacokinetics of metoprolol in patients with hepatic cirrhosis, *Clinical Pharmacokinetics*, 6, 375-388.
- [30] Buckley, M.M.T., Goa, K.L., Clissold, S.P., 1990, Ocular betaxolol a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in glaucoma and ocular hypertension, *Drugs*, 40(1): 75-90.
- [31] Zengin, M., Genç, H., Taslimi, P., Kestane, A., Güçlü, E., Öğütlü, A., Gülçin, İ., 2018, Novel thymol bearing oxypropanolamine derivatives as potent some metabolic enzyme inhibitors their antidiabetic, anticholinergic and antibacterial potentials, *Bioorganic Chemistry*, 81, 119-126.
- [32] Bytyqi-Damoni, A., Kestane, A., Taslimi, P., Tuzun, B., Zengin, M., Bilgiçli, H. G., Gulcin, İ., 2020, Novel carvacrol based new oxypropanolamine derivatives: Design, synthesis, characterization, biological evaluation, and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*, 1202, 127297.
- [33] Bilgiçli, H. G., Kestane, A., Taslimi, P., Karabay, O., Bytyqi-Damoni, A., Zengin, M., Gulçin, İ., 2019, Novel eugenol bearing oxypropanolamines: Synthesis, characterization, antibacterial, antidiabetic, and anticholinergic potentials. *Bioorganic Chemistry*, 88, 102931.
- [34] Ergön, D., 2020, 2-metoksifenol eklentili yeni propanol amin türevlerinin sentezi ve biyolojik özelliklerinin incelenmesi, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Yüksek Lisans Tezi.

# EKLER

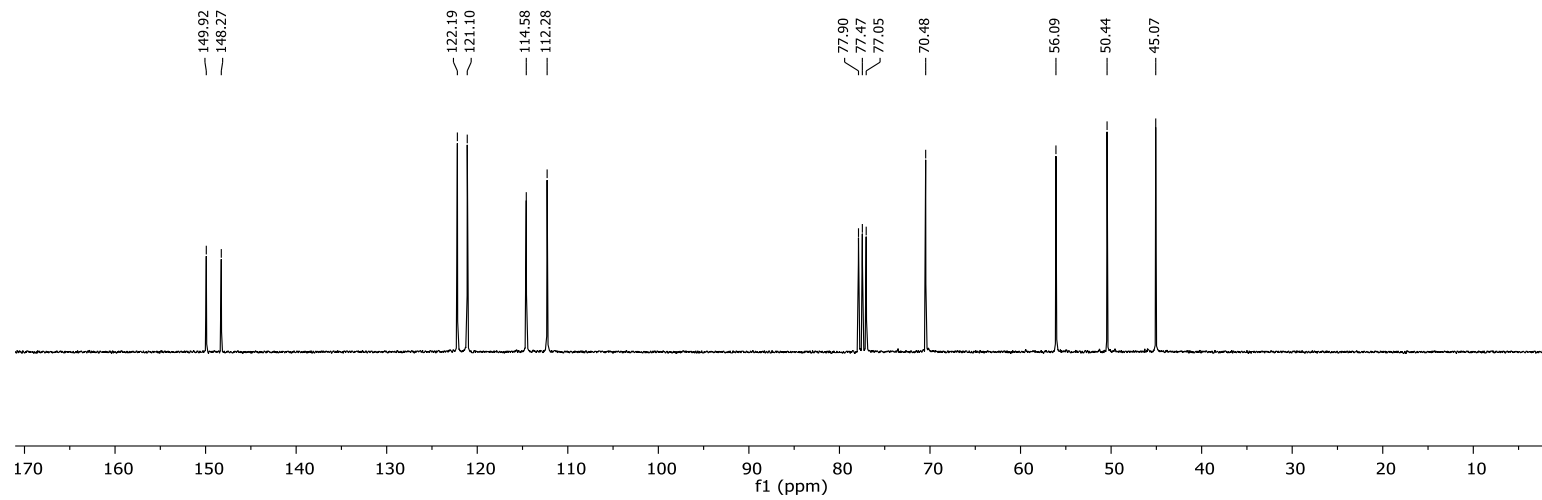
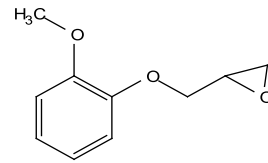
## EK 1: G bileşiğinin $^1\text{H}$ NMR spektrumu (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ )

PROTON



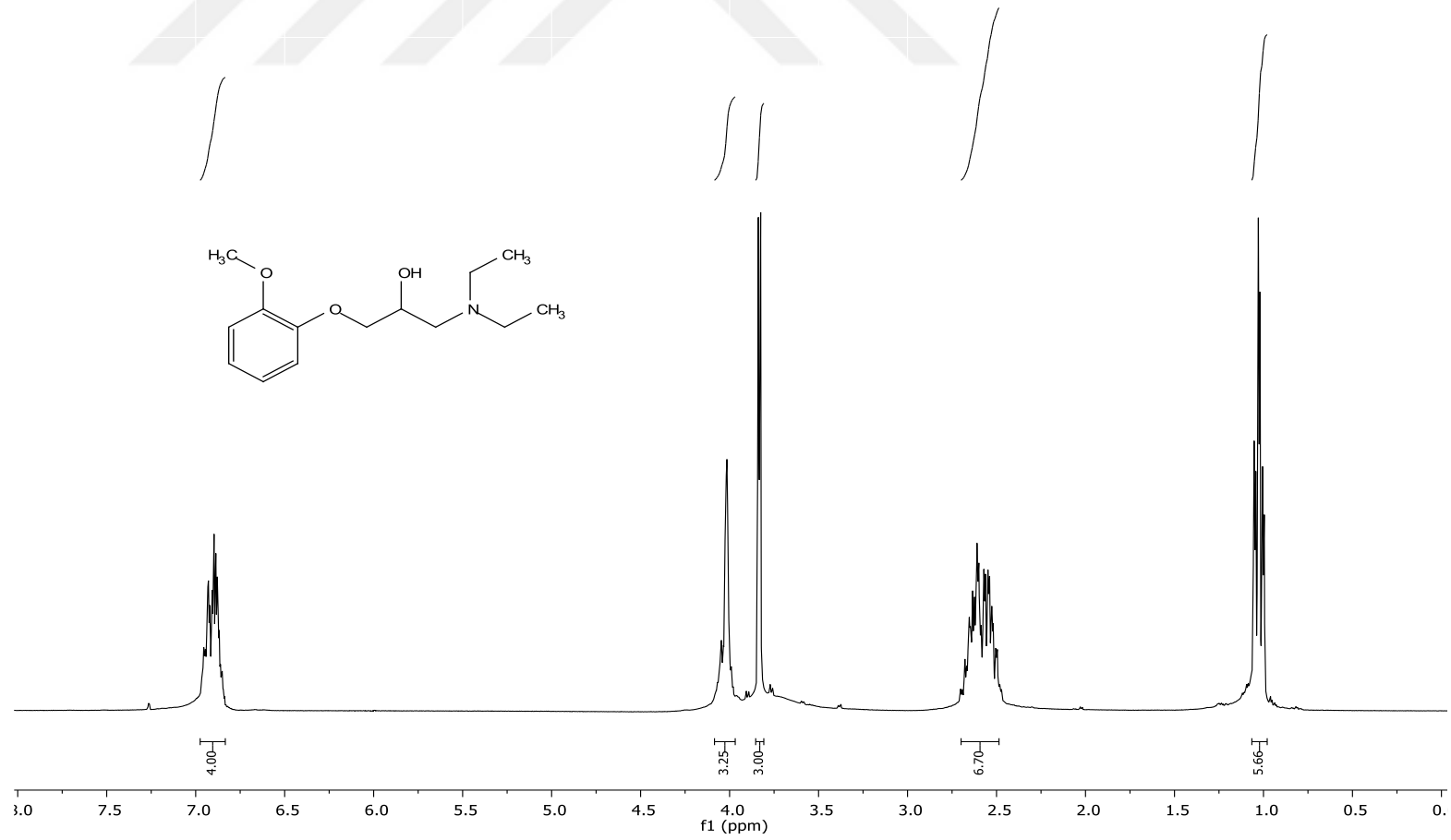
**EK 2: G bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

CARBON



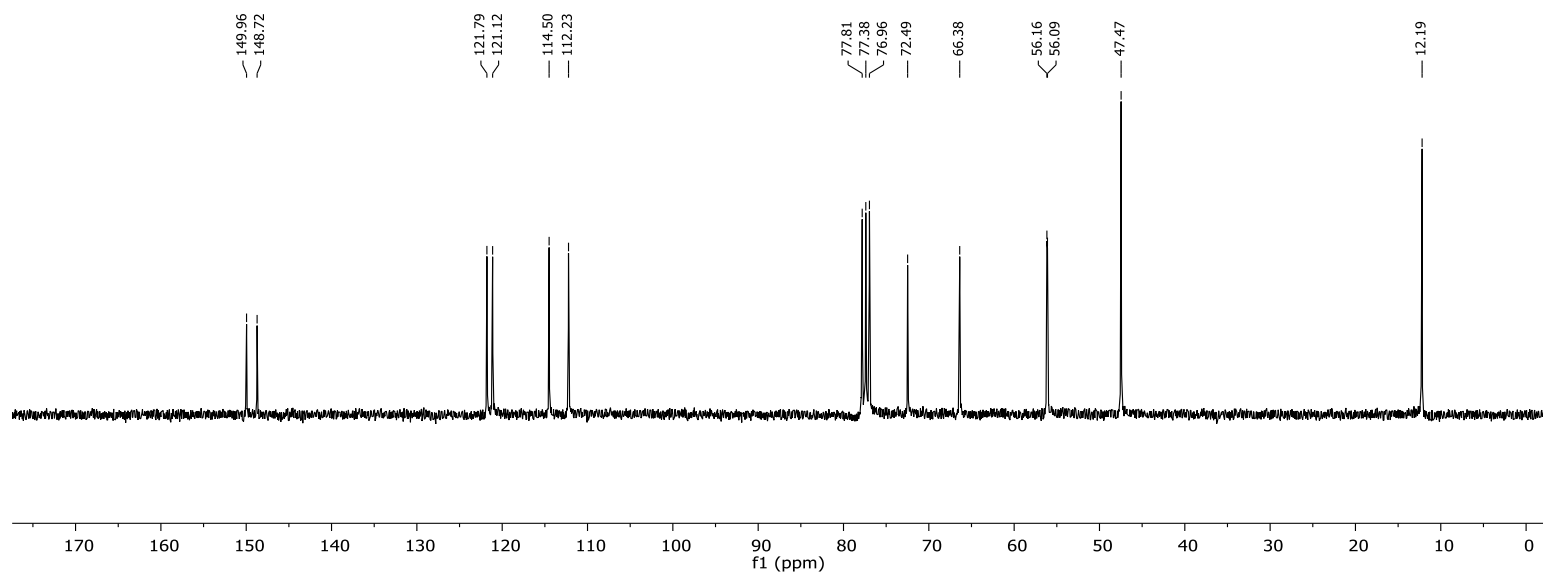
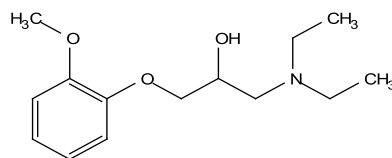
**EK 3: 2G bileşiminin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

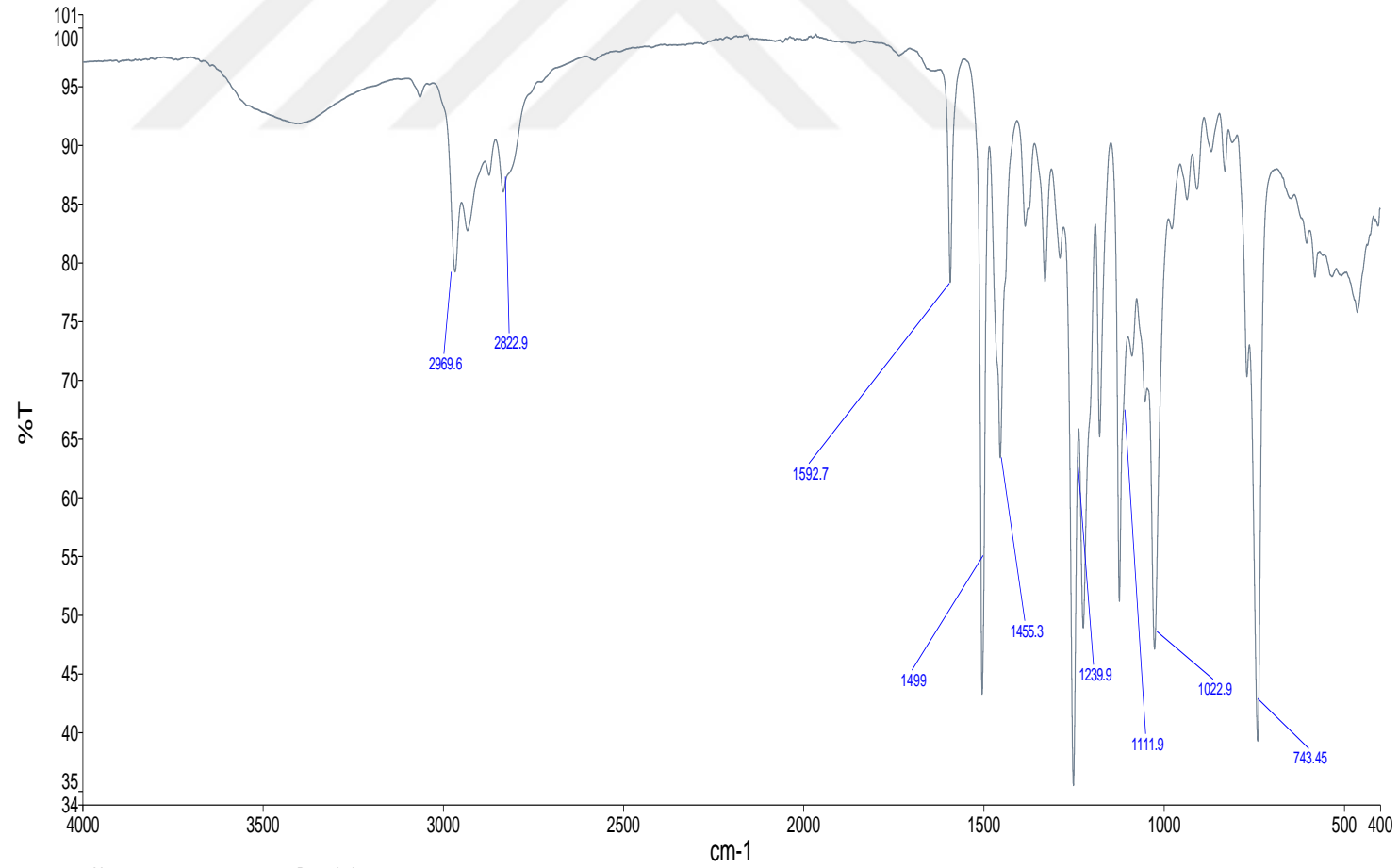
PROTON



**EK 4: 2G bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

CARBON



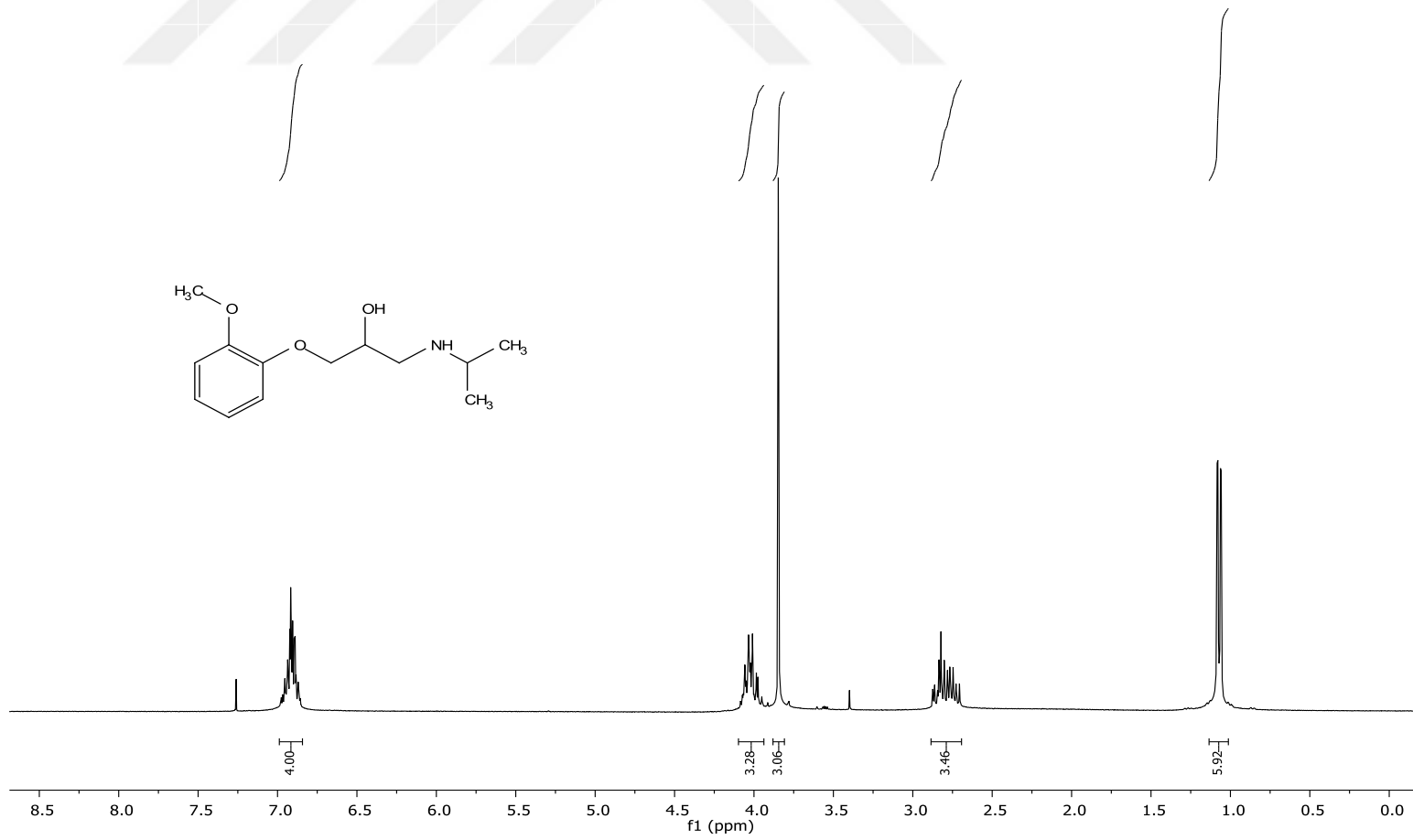
**EK 5: 2G bileşinin IR spektrumu**

Name Description

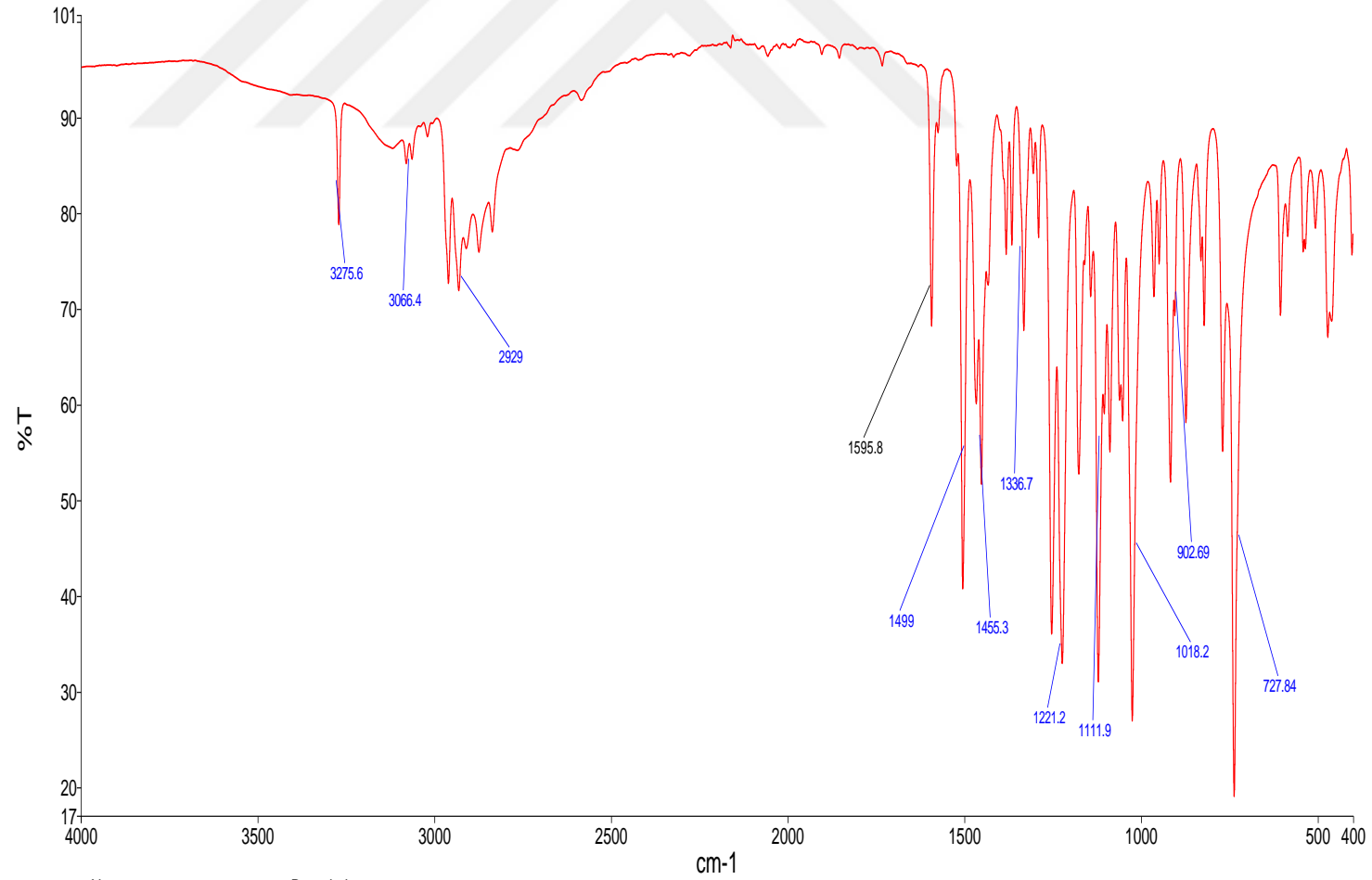
AG-39 Sample 001 By SAU IR 1 Date Sunday, March 28 2021

**EK 6: 3G bileşiminin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

PROTON



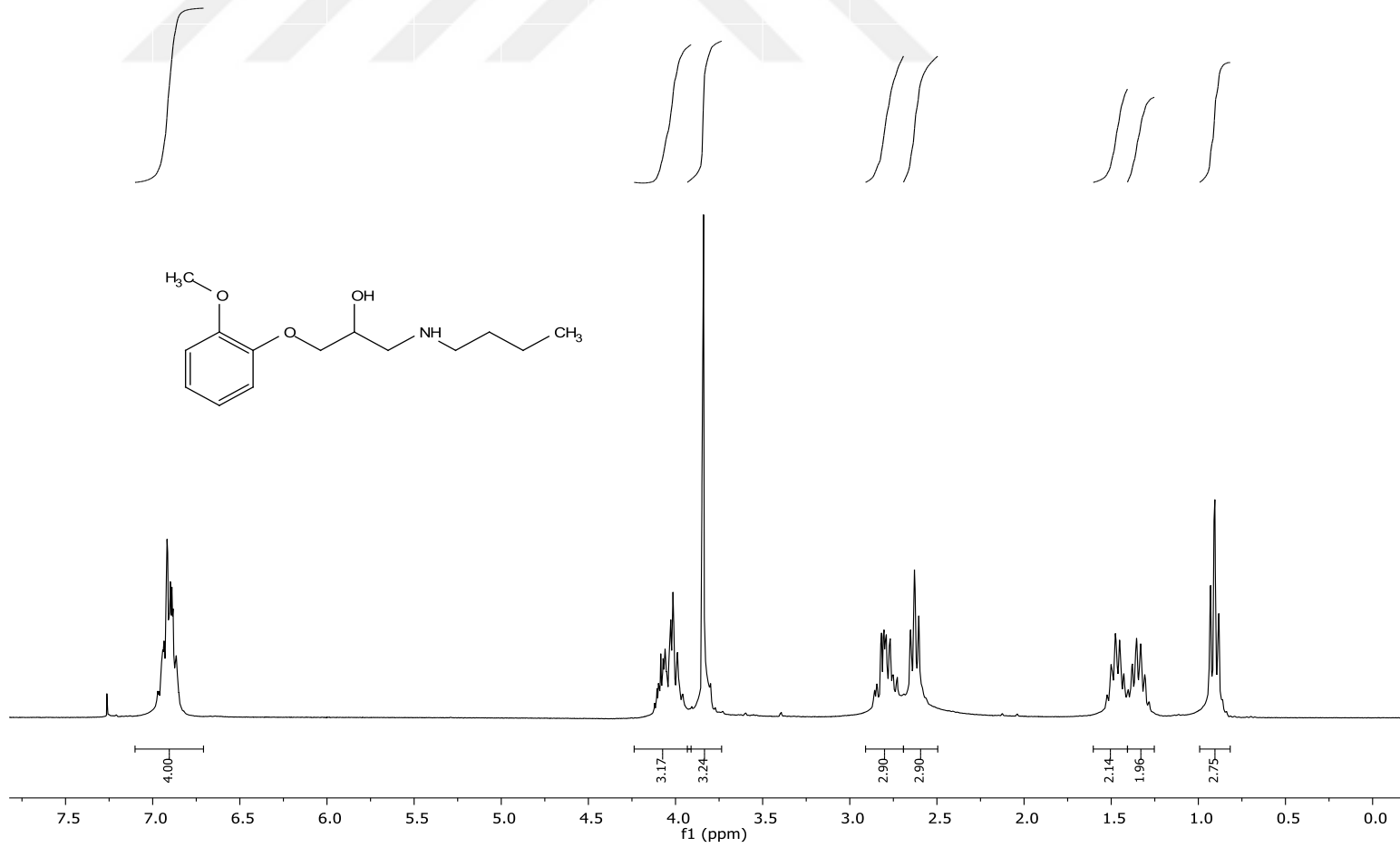


**EK 8: 3G bileşiminin IR spektrumu**

Name Description  
— AG-41 Sample 228 By SAU IR 1 Date Sunday, March 28 2021

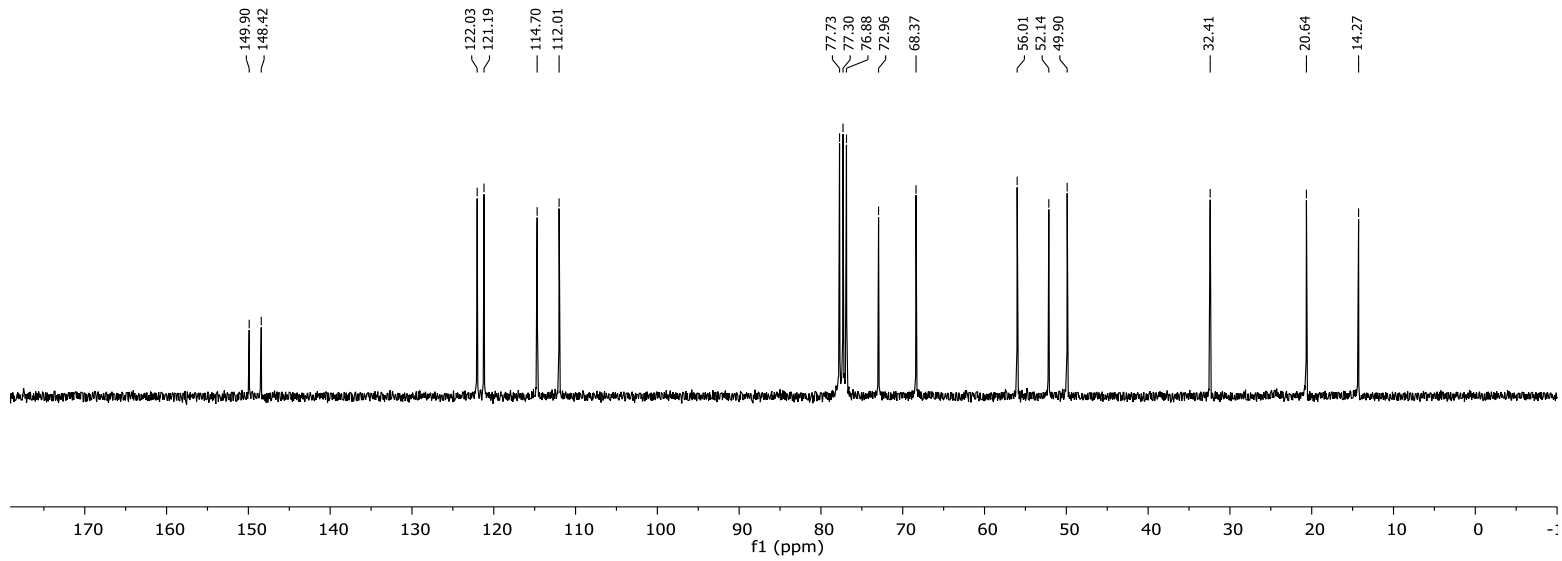
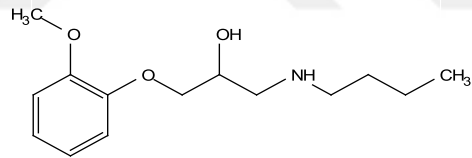
**EK 9: 4G bileşiminin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

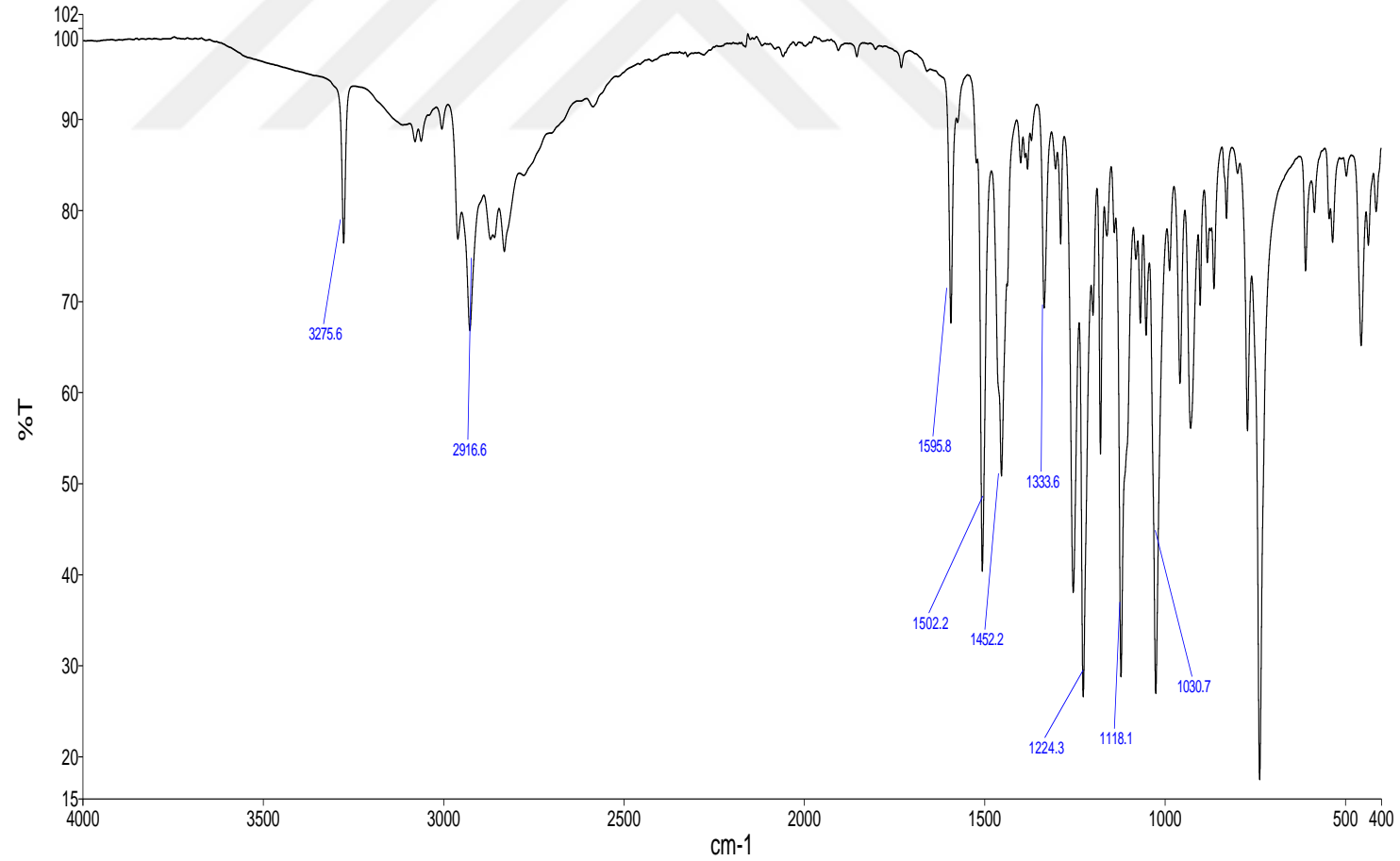
PROTON



**EK 10: 4G bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

CARBON

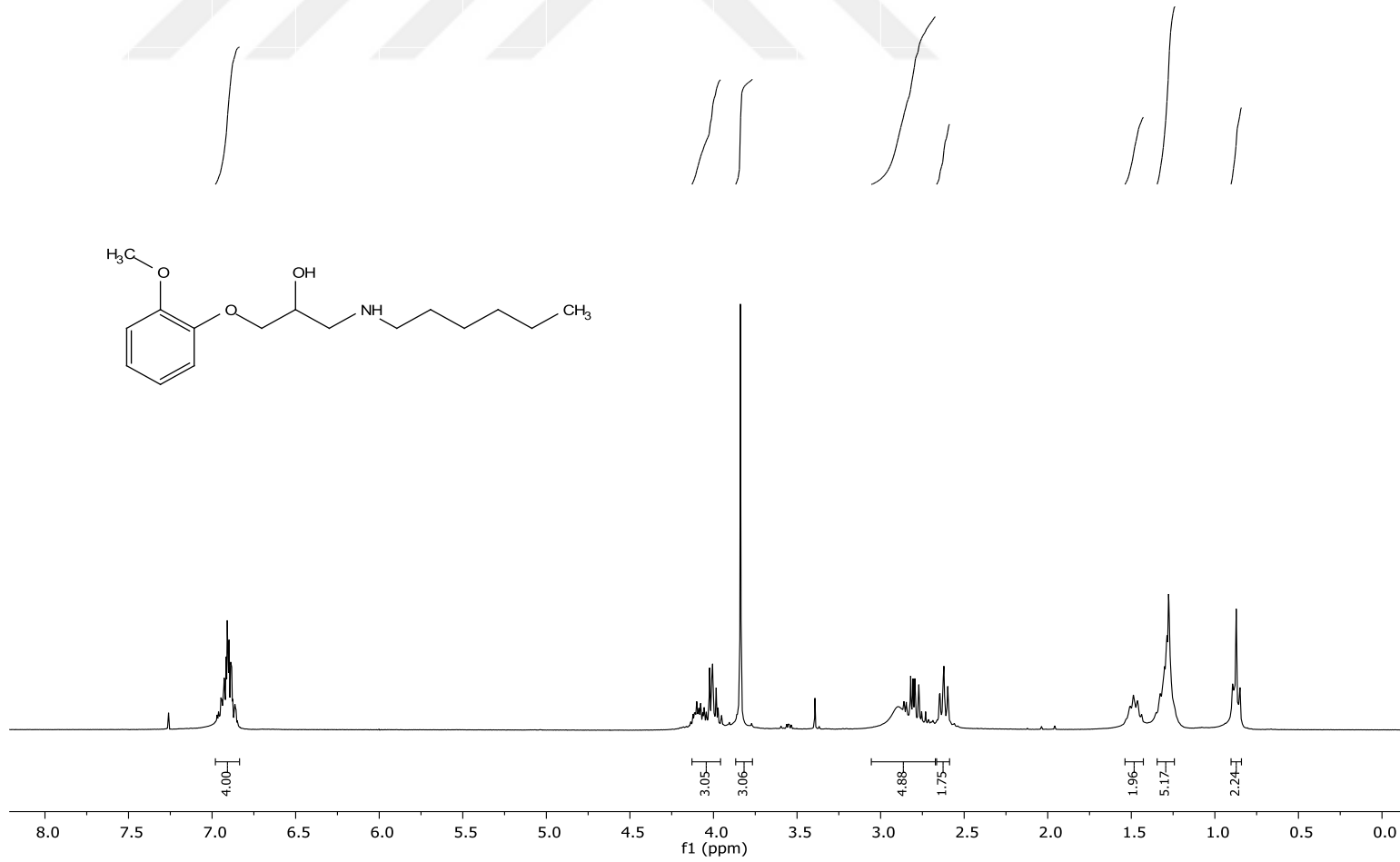


**EK 11: 4G bileşğinin IR spektrumu**

Name	Description
AG-42	Sample 227 By SAU IR 1 Date Sunday, March 28 2021

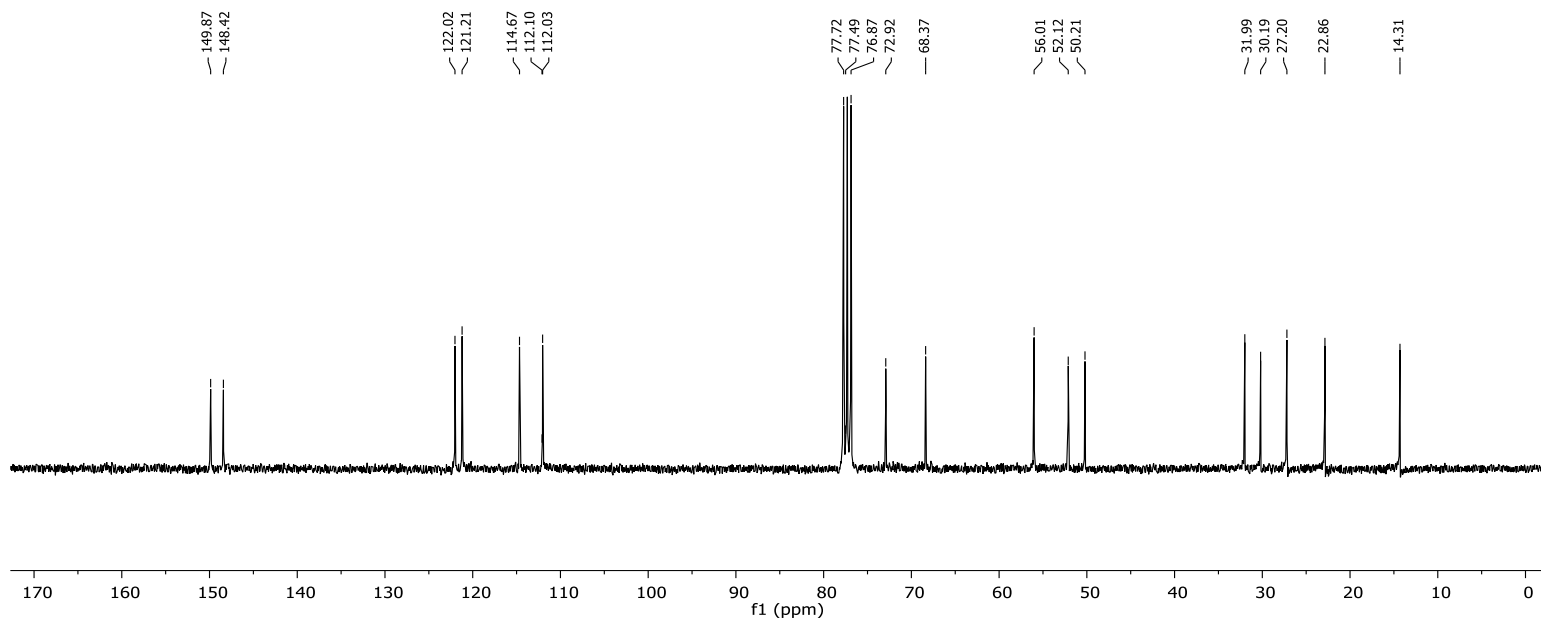
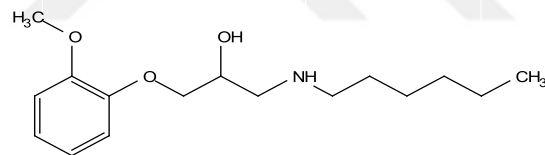
**EK 12: 5G bileşinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

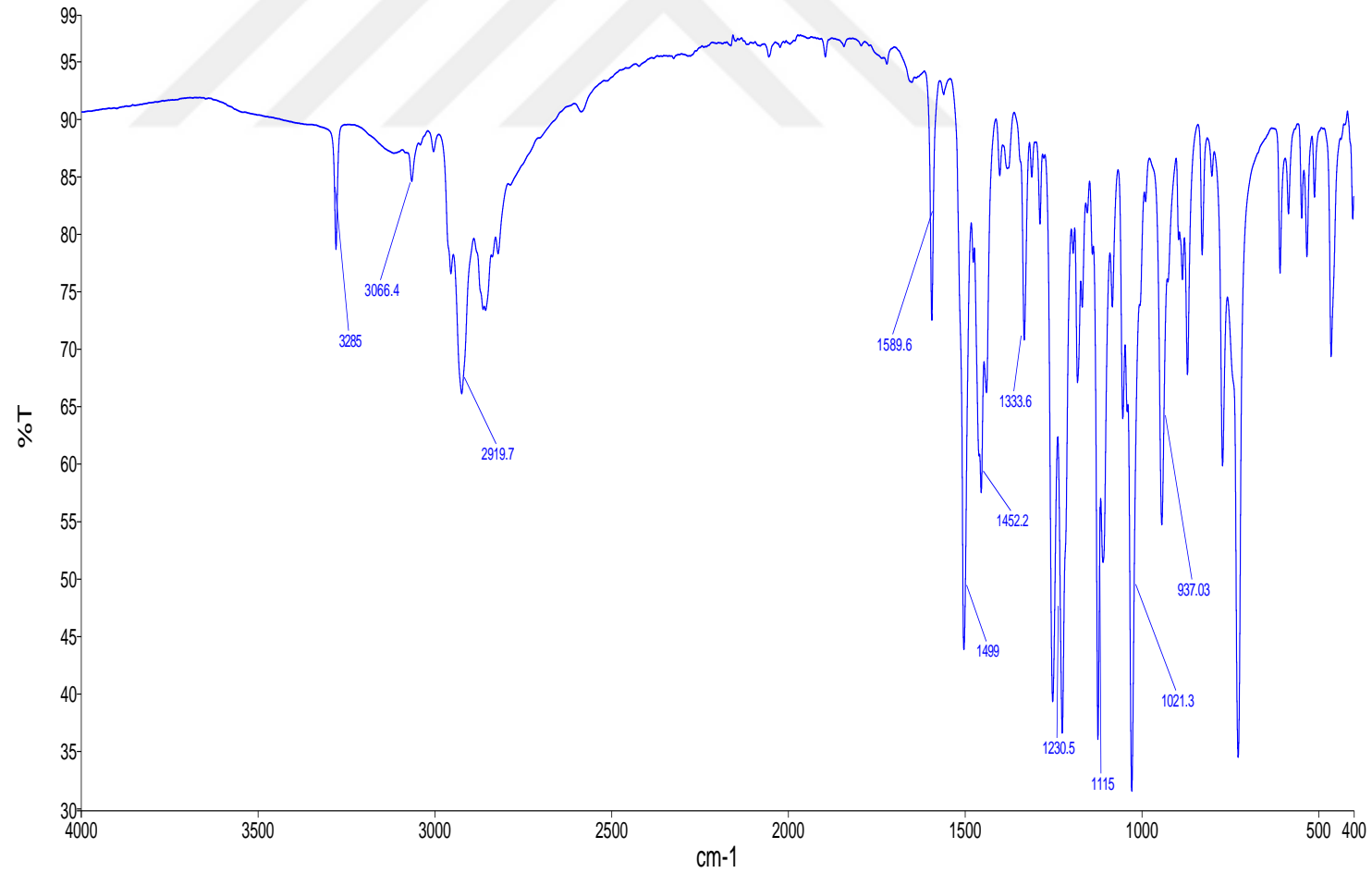
PROTON



**EK 13: 5G bileşiminin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

CARBON



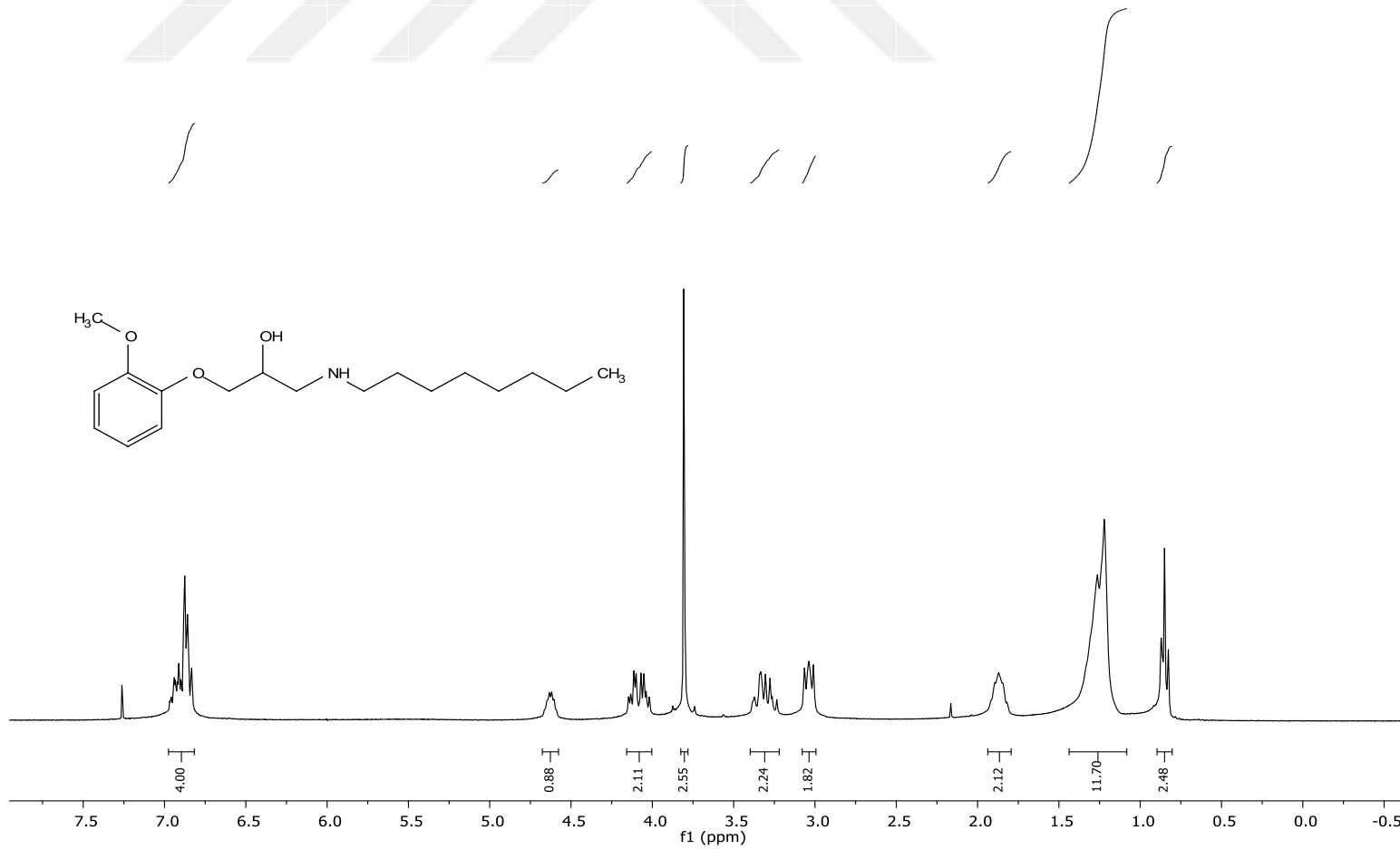
**EK 14: 5G bileşğinin IR spektrumu**

Name Description

AG-44 Sample 229 By SAU IR 1 Date Sunday, March 28 2021

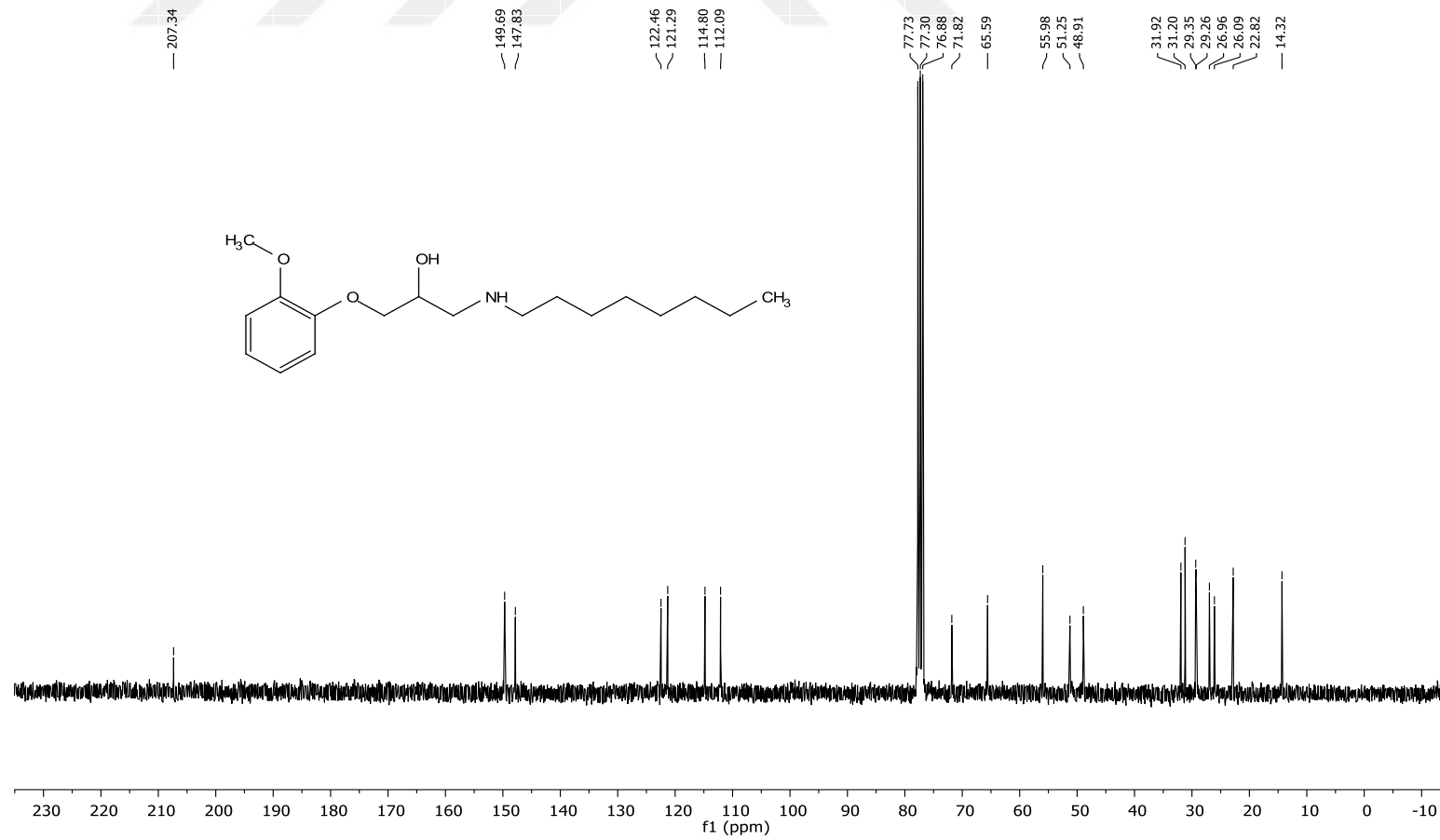
**EK 15: 6G bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

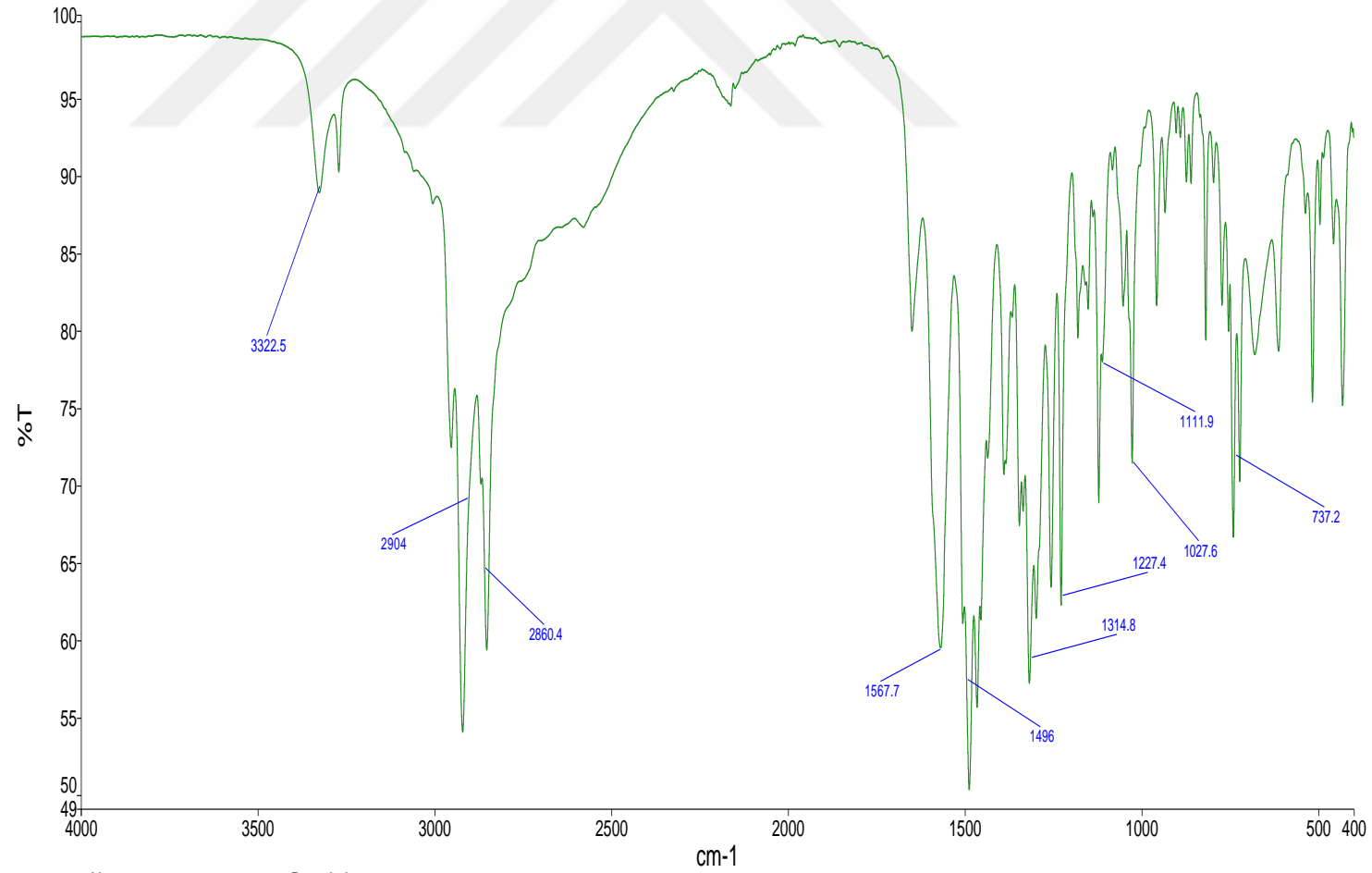
PROTON



**EK 16: 6G bileşinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

CARBON

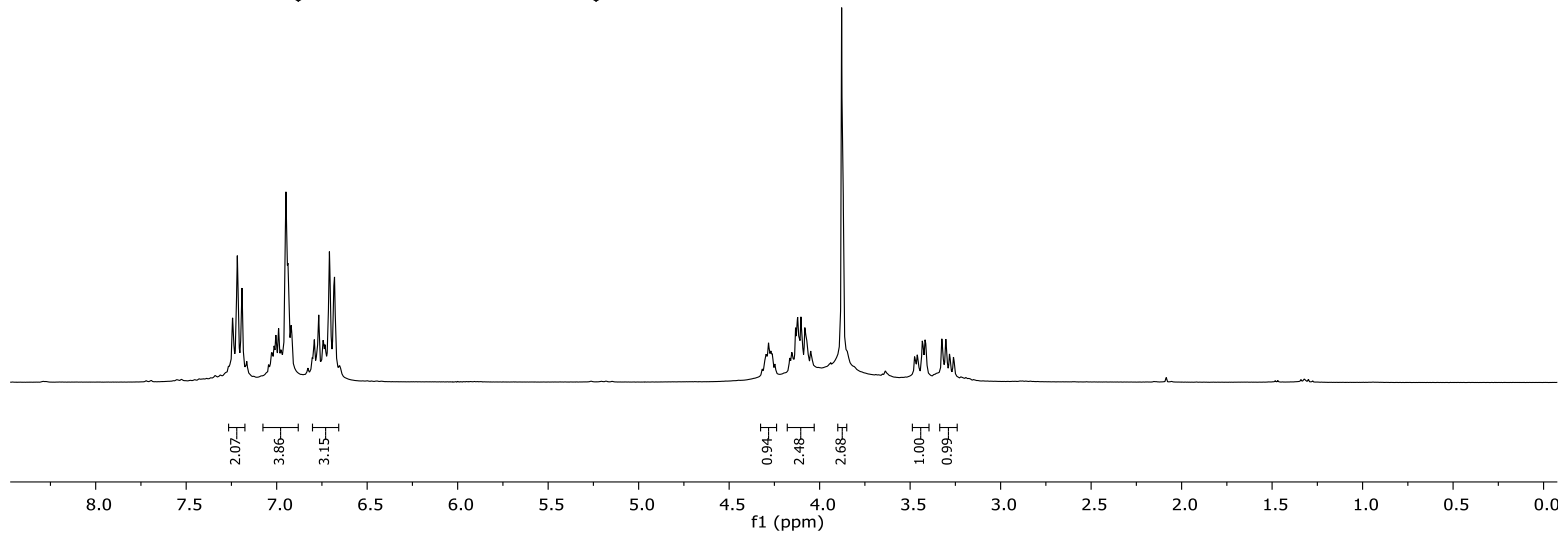
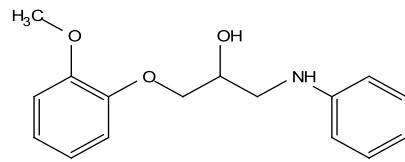


**EK 17: 6G bileşğinin IR spektrumu**

Name	Description
AG-53	Sample 230 By SAU IR 1 Date Sunday, March 28 2021

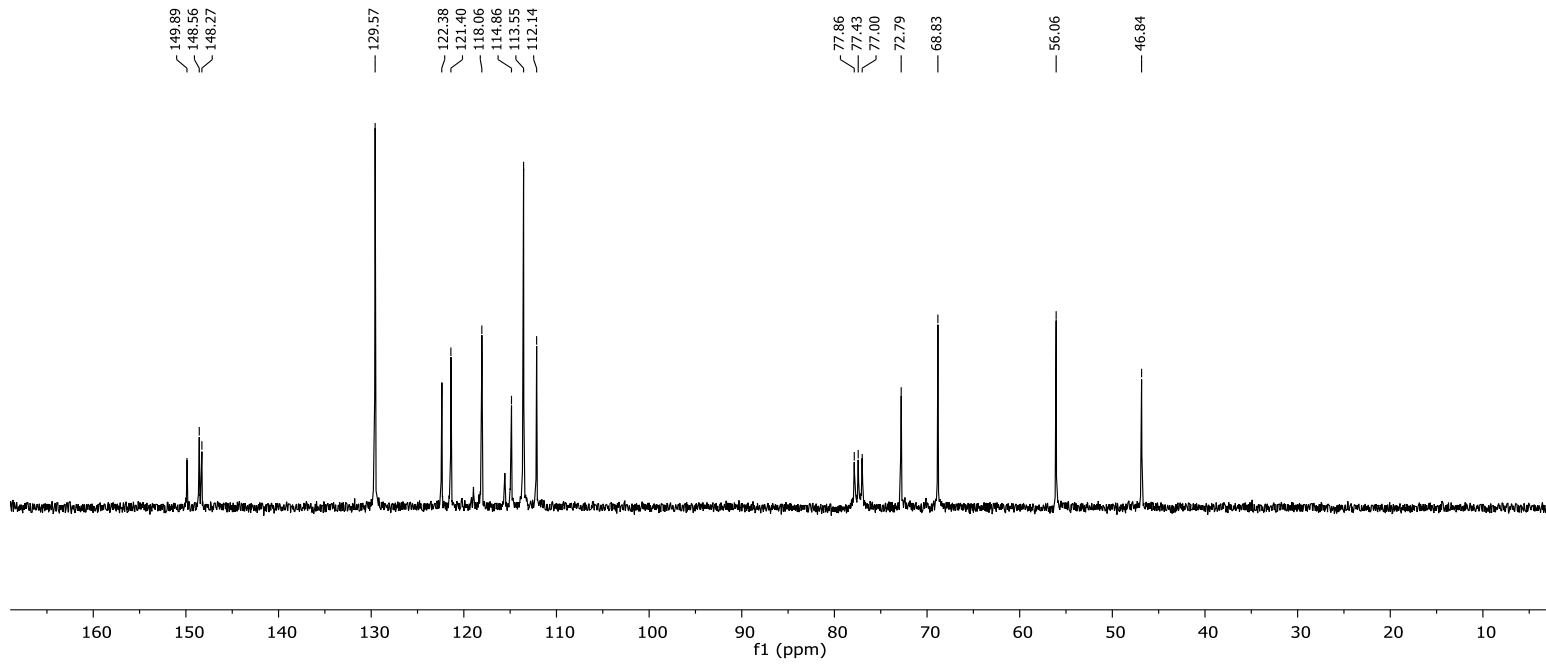
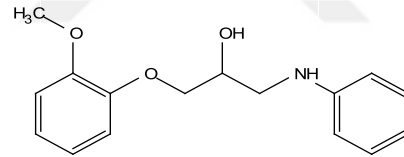
**EK 18: 7G bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

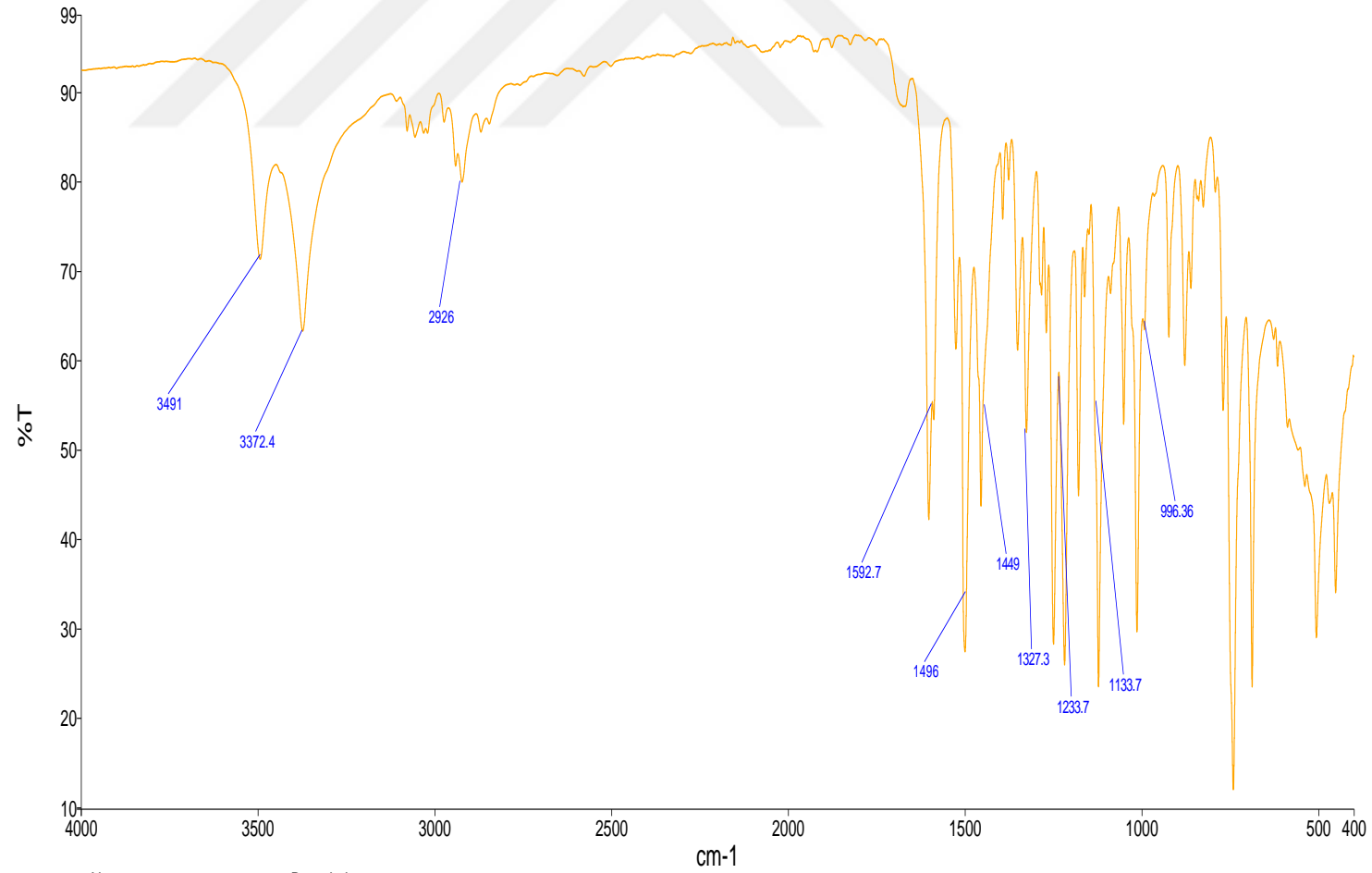
PROTON



**EK 19: 7G bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

CARBON

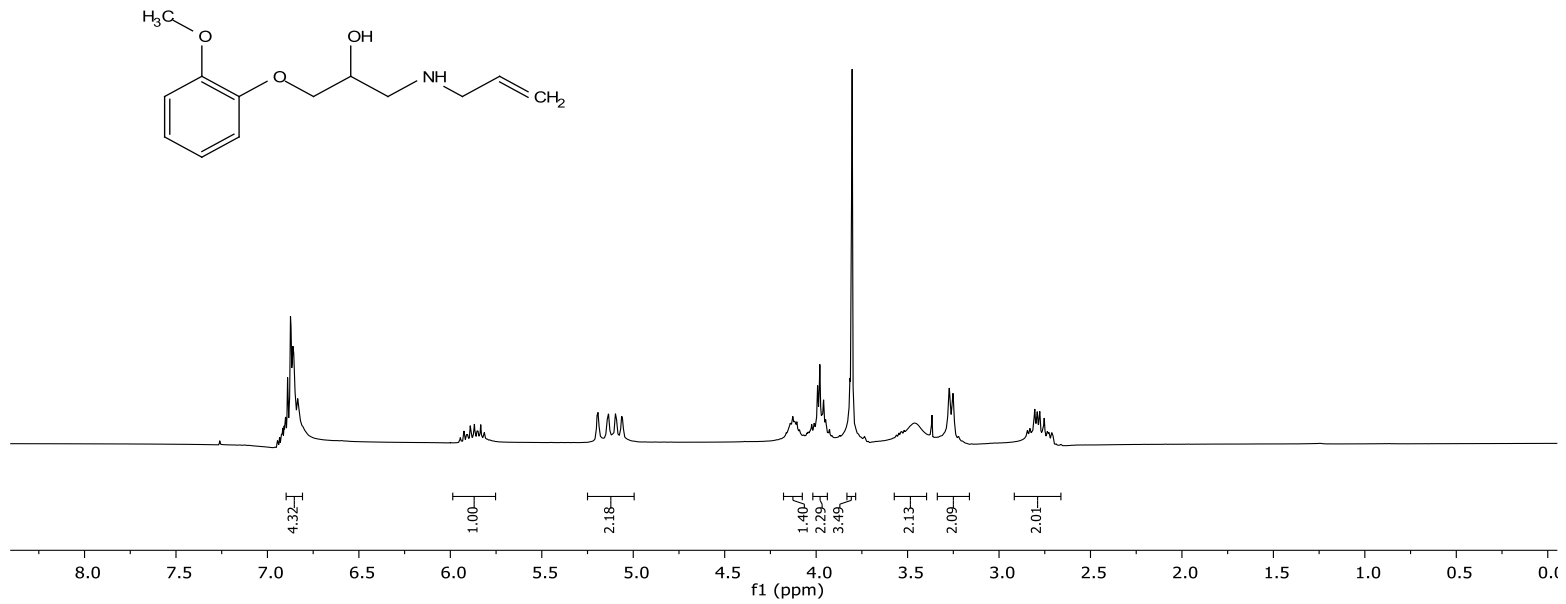


**EK 20: 7G bileşiğinin IR spektrumu**

Name Description  
AG-69 Sample 231 By SAU IR 1 Date Sunday, March 28 2021

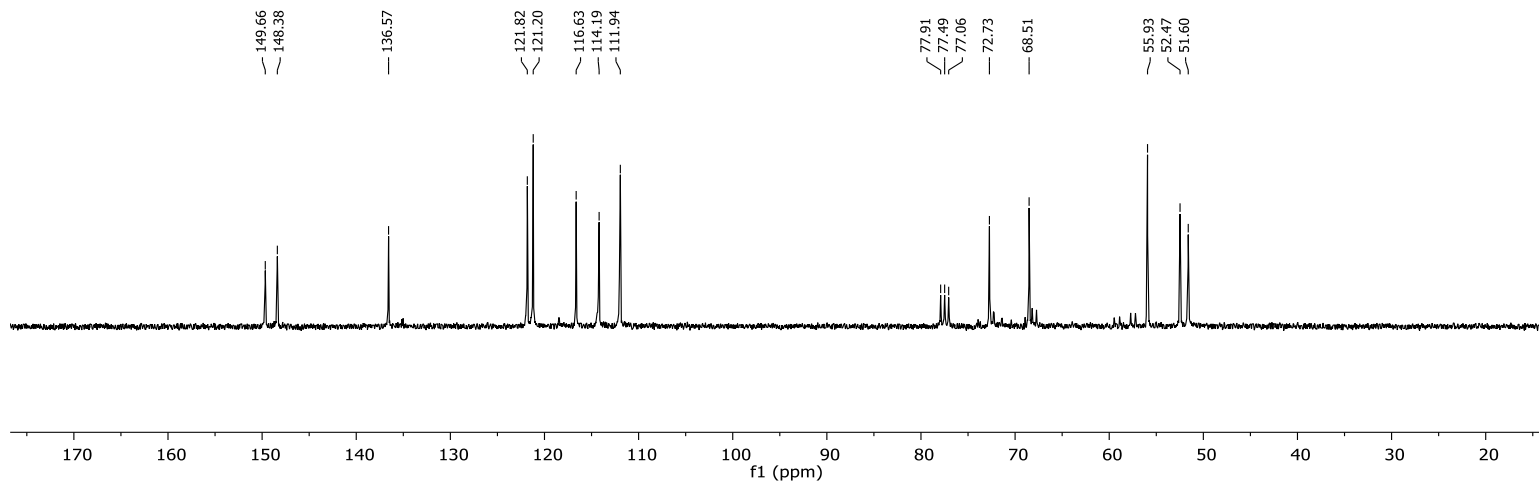
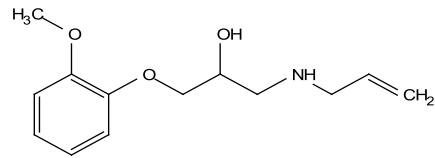
**EK 21: 8G bileşğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

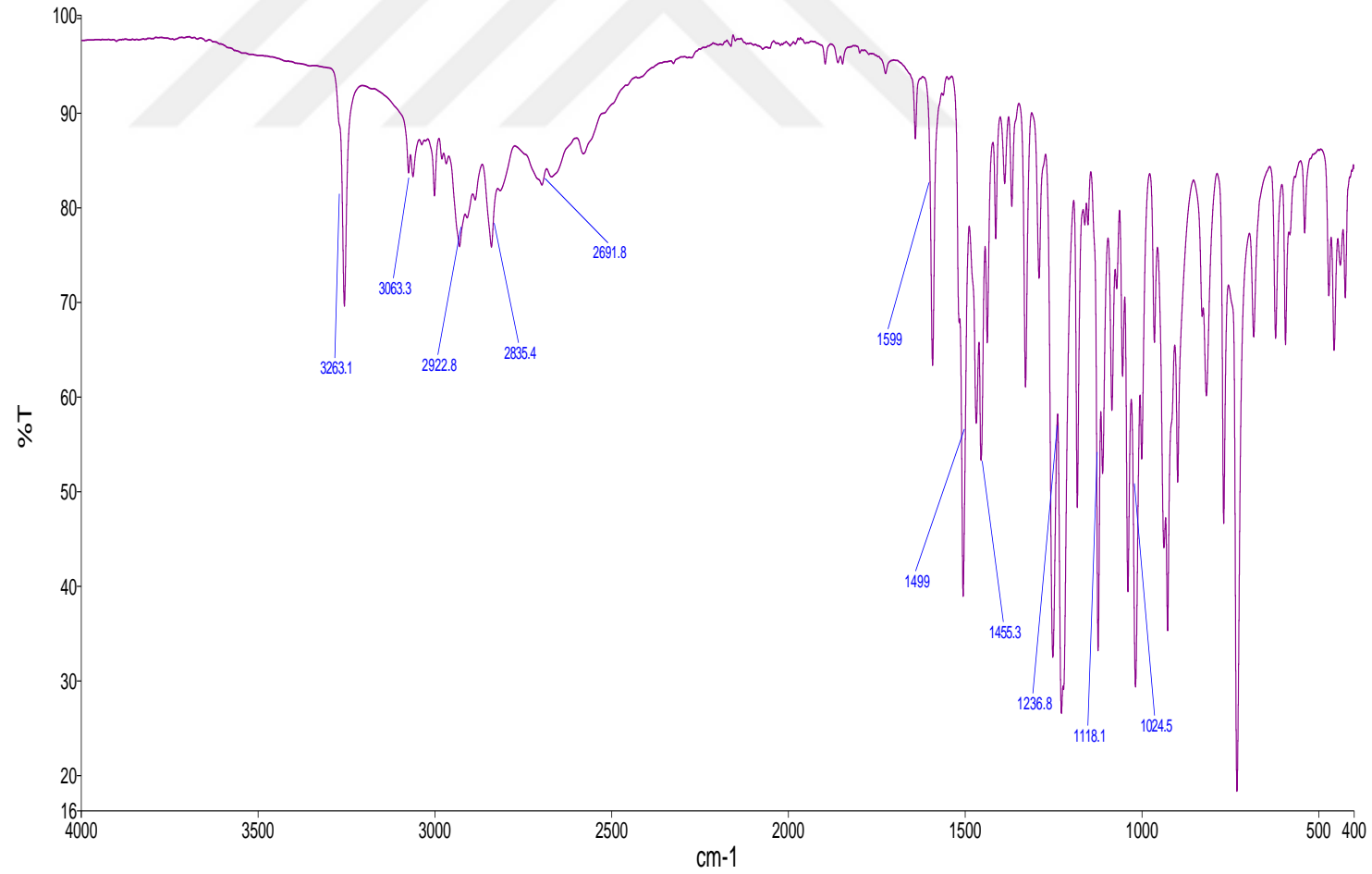
PROTON



**EK 22: 8G bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

CARBON

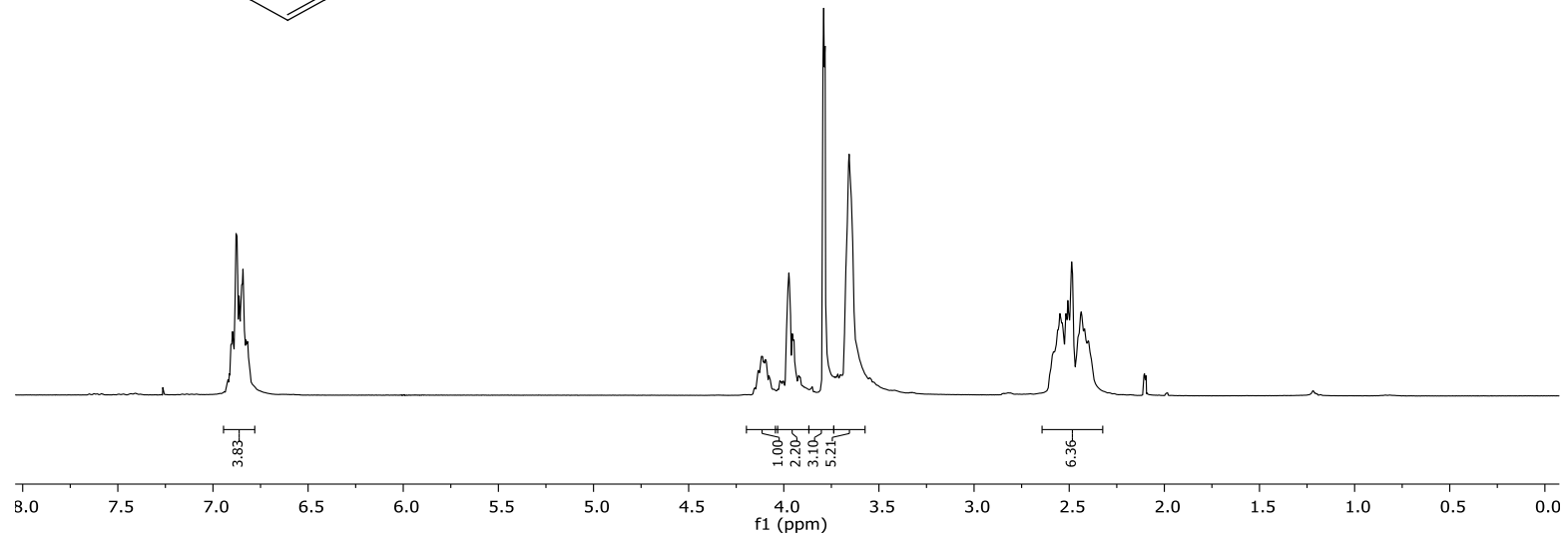
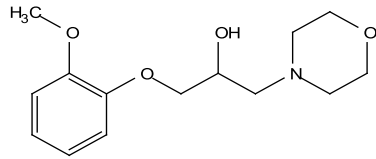


**EK 23: 8G bileşğinin IR spektrumu**

Name	Description
AG-65	Sample 232 By SAU IR 1 Date Sunday, March 28 2021

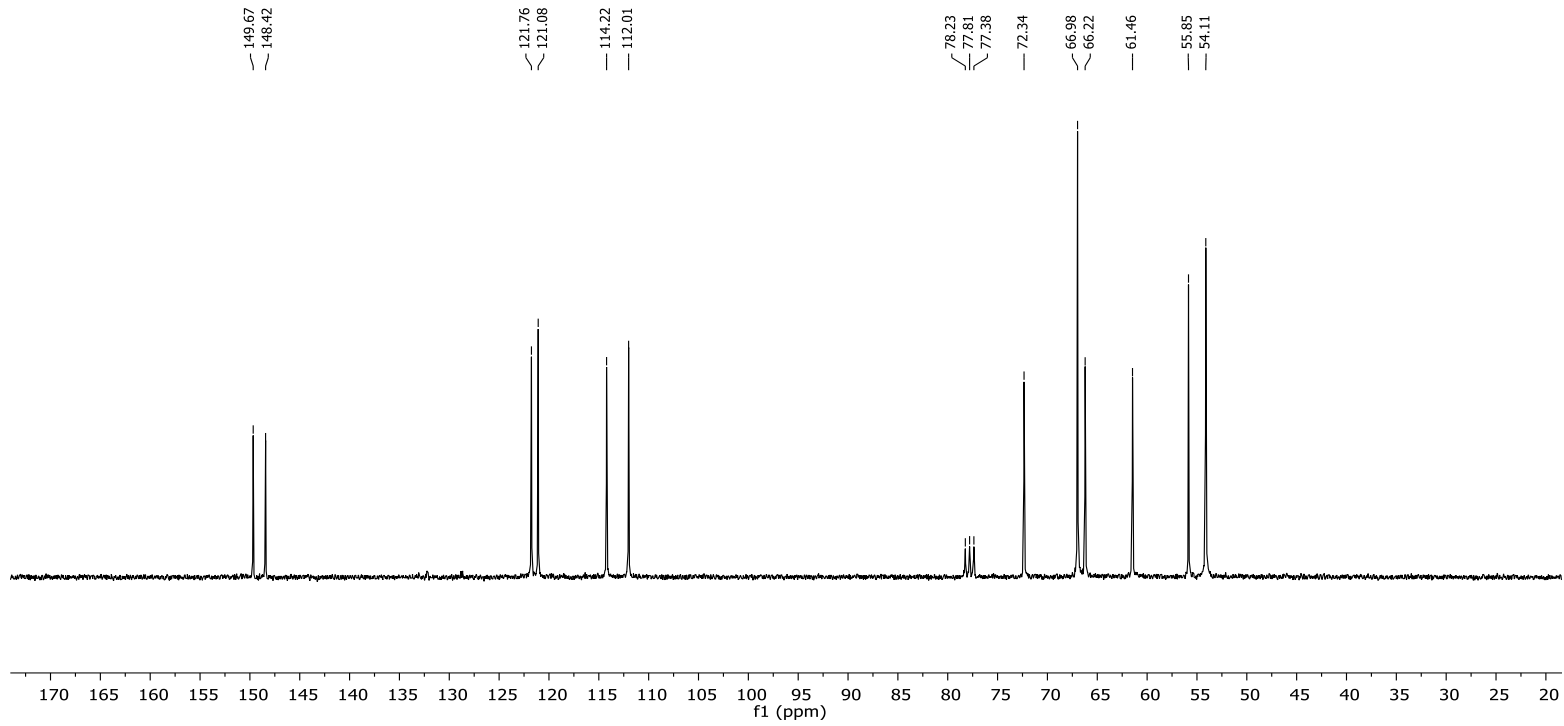
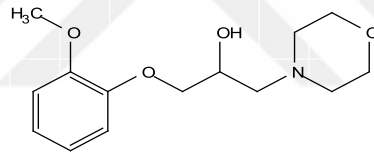
**EK 24: 9G bileşğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

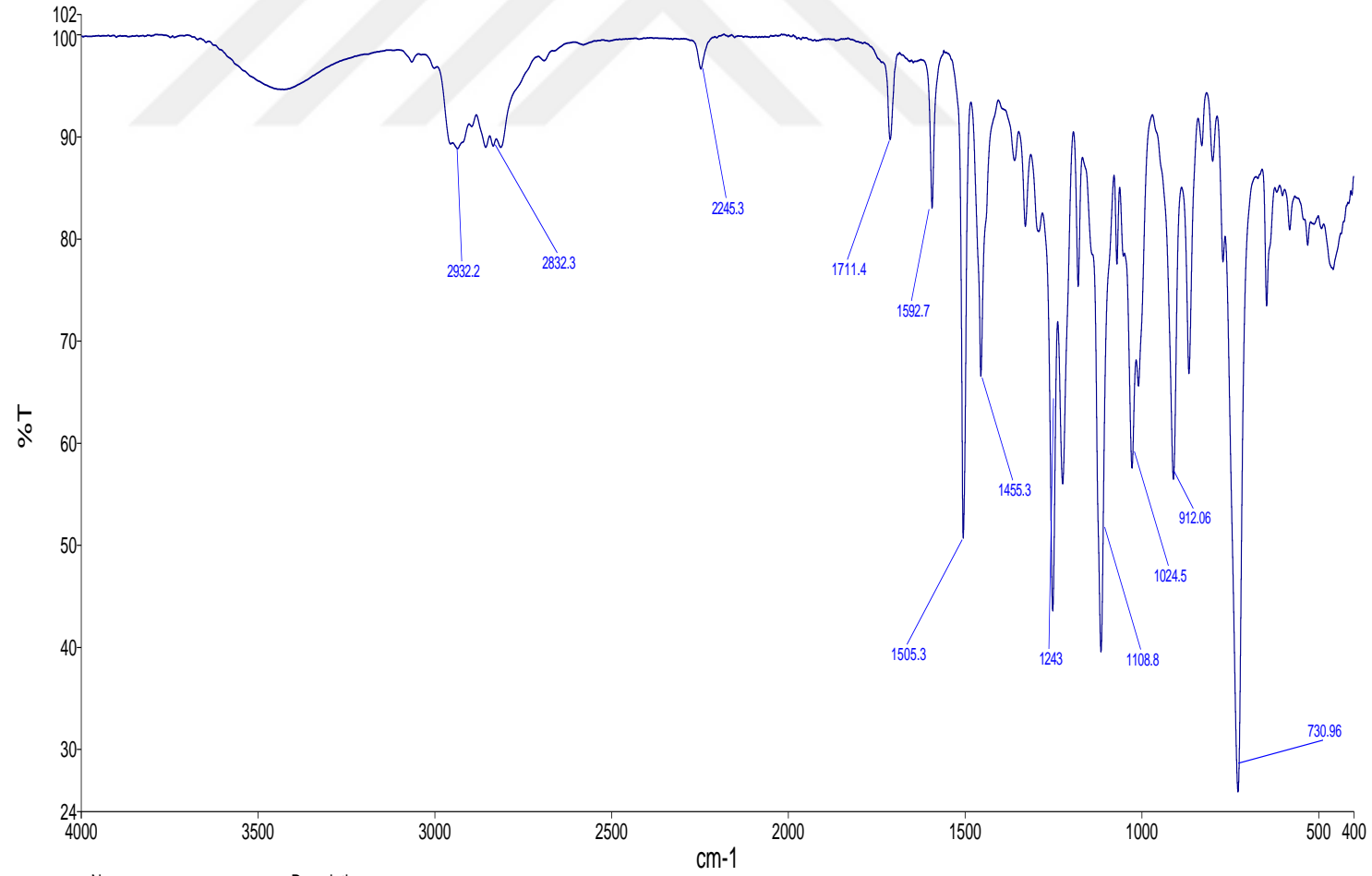
PROTON



**EK 25: 9G bileşğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

CARBON



**EK 26: 9G bileşğinin IR spektrumu**

Name Description

AG-63 Sample 002 By SAU IR 1 Date Sunday, March 28 2021

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Abdul Ghafoor HAJIZADA

### ÖĞRENİM DURUMU

<b>Derece</b>	<b>Eğitim Birimi</b>	<b>Mezuniyet Yılı</b>
Yüksek Lisans	Sakarya Üniversitesi/Fen Bilimleri Enstitüsü/Kimya/Organik Kimya	2017-Halen
Lisans	Balkh Üniversitesi/Kimya Bölümü	2013

### YABANCI DİL

İngilizce, Farsça