



**BAZI İNDAN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTiOKSİDAN  
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**DOKTORA TEZİ**

**ELİF GÖKÇAY BİLİCİ**

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA  
ANABİLİM DALI**

**MERSİN  
TEMMUZ-2024**

**BAZI İNDAN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTIOKSİDAN  
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**DOKTORA TEZİ**

**ELİF GÖKÇAY BİLİCİ**  
**ORCID ID: 0000-0003-1509-2350**

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA**  
**ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN**  
**PROF. DR. NERMİN ŞİMŞEK KUŞ**  
**ORCID ID: 0000-0002-5402-2614**

**MERSİN**  
**TEMMUZ-2024**

## ÖZET

### BAZI İNDAN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTIOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Aromatik halka içeren laktonların ilaç endüstrisinde önemli bir yere sahip olması antioksidan, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antitümör gibi çeşitli biyolojik aktivitelerinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, ilaç geliştirme sürecinde aktif bileşenler olarak kullanılırlar. Bu tez kapsamında keten katılma ve daha ileri reaksiyonlar üzerinden haloketon ve halolakton moleküllerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Diğer taraftan, haloindanların biyolojik aktivitesinden dolayı 1,1,3,3-tetrabromoindan sentezi hedeflenmiş olup, sentezlenen moleküllerin ve diğer indan türevlerinin antioksidan kapasiteleri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçların karşılaştırılması amacıyla antioksidan kapasitesi yüksek olan askorbik asit,  $\alpha$ -tokoferol ve BHA ile kıyaslama yapılarak hem sentezlenen moleküllerin hem de diğer indan türevlerinin antioksidan özellikleri incelenmiştir. DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) çözeltisi serbest radikallerin tespit edilmesi için kullanılan bir radikal türü olup hem sentezlenen moleküllerin hem de indan türevlerinin antioksidan kapasitelerini belirlemek için kullanılmıştır. Böylece hem sentezlenen moleküllerin hem de diğer indan türevlerinin  $IC_{50}$  başlangıç DPPH konsantrasyonunu %50 azaltmak için gerekli olan antioksidan miktarları hesaplanarak elde edilen sonuçlar en düşüğe doğru sıralanmıştır. Diğerlerine göre daha düşük olan  $IC_{50}$  değerleri antioksidan kapasitesinin düşük konsantrasyonlarda bile aktif ve etkili olduğunu göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Keten Katılma, Haloketon, Halolakton, Antioksidan, DPPH

**Danışman:** Prof. Dr. Nermin Şimşek Kuş, Mersin Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, Mersin.

## ABSTRACT

### SYNTHESIS OF SOME INDANE DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF THEIR ANTIOXIDANT PROPERTIES

Aromatic ring-containing lactones have an important place in the pharmaceutical industry due to their various biological activities such as antioxidant, antibacterial, antifungal, antiviral, and antitumor. Therefore, they are used as active ingredients in the drug development process. Within the scope of this thesis, the synthesis of haloketone and halolactone molecules was carried out through the addition of ketene and further reactions. On the other hand, due to the biological activity of halo-indanes, the synthesis of 1,1,3,3-tetrabromoindanes was targeted and the antioxidant capacities of the synthesized molecules and other indane derivatives were investigated. To compare the results obtained, the antioxidant properties of both the synthesized molecules and other indan derivatives were examined by comparing with ascorbic acid,  $\alpha$ -tocopherol and BHA which have high antioxidant capacity. DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) solution is a type of radical used to detect free radicals and was used to determine the antioxidant capacity of both synthesized molecules and indan derivatives. Thus, the antioxidant amounts required to reduce the IC<sub>50</sub> initial DPPH concentration of both the synthesized molecules and other indan derivatives by 50% were calculated and the results obtained were ranked from the lowest to the highest. IC<sub>50</sub> values lower than the others showed that the antioxidant capacity was active and effective even at low concentrations.

**Keywords:** Ketene Addition, Haloketone, Halolactone, Antioxidant, DPPH

**Advisor:** Prof. Dr. Nermin Şimşek Kuş, Department of Chemistry, Mersin University, Mersin.

## TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışma, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından (Proje No: 2023-1-TP3-4799) desteklenen bir araştırma projesi olup, Prof. Dr. Nermin ŞİMŞEK KUŞ yöneticiliğinde gerçekleşmiştir.

Doktora tez çalışması olarak sunduğum bu çalışmada bana her türlü desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Nermin ŞİMŞEK KUŞ'a en derin sevgi ve saygılarımı sunarım.

Sentezlenen bileşiklerin NMR ve GC-MS spektrumlarının alınmasında gösterdikleri titizlikten ve ilgiden dolayı Uzman Tuncay İNCE, Uzman F. Defne YALDIZ ve Uzman Cihan GEÇGEL'e,

Tüm yaşamımda beni maddi, manevi hep destekleyen, hiçbir zaman yalnız bırakmayan ve ilgilerini eksik etmeyen başta eşim Ömer Erdal BİLİCİ, kızlarım Beliz BİLİCİ ve Duru BİLİCİ olmak üzere tüm aileme teşekkür ederim.

Varlığımı hep hissettiğim merhum Mehmet GÖKÇAY anısına,



## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>İÇ KAPAK</b>	<b>i</b>
<b>ONAY</b>	<b>ii</b>
<b>ETİK BEYAN</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vii</b>
<b>TABLOLAR DİZİNİ</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>xi</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	<b>xiii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI</b>	<b>5</b>
2.1. Keten Katılma Reaksiyonları	5
2.2. İndan Türevlerinin Biyolojik Özellikleri	7
2.3. Laktonların Sentezi	8
2.4. Sonokimya	12
2.5. Laktonların Biyolojik Aktiviteleri	12
2.5.1. Antimikrobiyal Etkiler	12
2.5.2. Antienflamatuar Etkiler	13
2.5.3. Antitümör Etkiler	14
2.5.4. Antikanser Etkiler	14
2.5.5. Antihipertansif Etkiler	15
2.5.6. Antibiyotik Etkiler	15
2.6. İndan Türevlerinin Sentezi	16
2.7. Antioksidanlar	17
<b>3. MATERYAL ve YÖNTEM</b>	<b>19</b>
3.1. Materyal	19
3.1.1. Kullanılan Kimyasallar	19
3.1.1.1. Asetik Asit	19
3.1.1.2. Aseton	19
3.1.1.3. Askorbik Asit	19
3.1.1.4. BHA	19
3.1.1.5. Brom	19
3.1.1.6. Bromo-inden (23)	19
3.1.1.7. Çinko	20
3.1.1.8. Dietileter	20
3.1.1.9. DPPH (1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil)	20
3.1.1.10. Etanol	20
3.1.1.11. Etilasetat	20
3.1.1.12. Fosforiklorür	20
3.1.1.13. Hekzan	20
3.1.1.14. İndan (19)	21
3.1.1.15. İnden (88)	21
3.1.1.16. 1-İndanon (20)	21
3.1.1.17. 2-İndanol (21)	21
3.1.1.18. İndan-1,3-dion (22)	21
3.1.1.19. Karbontetraklorür	21
3.1.1.20. Kloroform	21
3.1.1.21. Kloroform D1	21
3.1.1.22. Lityum Alüminyum Hidrür	22
3.1.1.23. Magnezyum Sülfat (susuz)	22
3.1.1.24. <i>meta</i> -Kloro Perbenzoik Asit	22

	<b>Sayfa</b>
3.1.1.25. Metil inden (24)	22
3.1.1.26. Silika Jel	22
3.1.1.27. Sodyum bikarbonat	22
3.1.1.28. Trikloroasetil klorür	22
3.1.1.29. $\alpha$ -Tokoferol	22
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	23
3.1.2.1. Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi (NMR)	23
3.1.2.2. Gaz Kromatografisi Kütle Spektroskopisi (GC-MS)	23
3.1.2.3. Kızıl Ötesi Spektrometri (FT-IR)	24
3.1.2.4. Spektrofotometre	25
3.1.2.5. Diğer Yardımcı Gereçler	25
3.2. Yöntem	25
3.2.1. Keten Katılma Tepkimesi	25
3.2.2. Halo-Keton Eldesi	26
3.2.3. Bromo-inden'den (23) Bromo-dikloroeton 17'nin Sentezi	26
3.2.4. Metil inden'den (24) Metil Dikloroeton 18'in Sentezi	26
3.2.5. Lakton Sentezi	26
3.2.6. 1,1,3,3-Tetrabromoindan'ın (16) Sentezi	26
3.3. Antioksidan Etki Tayini (DPPH Yöntemi)	27
<b>4. BULGULAR ve TARTIŞMA</b>	<b>29</b>
4.1. Bulgular	29
4.1.1. Bileşiklerin Sentezleri	29
4.1.1.1. Keten Katılma Tepkimesi	29
4.1.1.2. Halo Keton Sentezi	32
4.1.1.3. Bromo-inden'den (23) Bromo-dikloroeton 17'nin Sentezi	35
4.1.1.4. Metil inden'den (24) Metildikloroeton 18'in Sentezi	36
4.1.1.5. Lakton Sentezi	37
4.1.1.6. 1,1,3,3-Tetrabromoindan'ın (16) Sentezi	40
4.1.2. Antioksidan Ölçümü Yapılan İndan Türevleri	43
4.1.3. Antioksidan Ölçüm Deneyleri	43
4.1.3.1. Dikloroeton 13'ün Antioksidan Ölçüm Değerleri	45
4.1.3.2. Diklorolakton 15'in Antioksidan Ölçüm Değerleri	46
4.1.3.3. 1,1,3,3-Tetrabromoindan'ın (16) Antioksidan Ölçüm Değerleri	48
4.1.3.4. İndan 19'un Antioksidan Ölçüm Değerleri	50
4.1.3.5. 1-İndanon'un (20) Antioksidan Ölçüm Değerleri	52
4.1.3.6. 2-İndanol'ün (21) Antioksidan Ölçüm Değerleri	54
4.1.3.7. İndan-1,3-dion'un (22) Antioksidan Ölçüm Değerleri	56
4.1.3.8. Bromo-inden'in (23) Antioksidan Ölçüm Değerleri	58
4.1.3.9. Metil inden'in (24) Antioksidan Ölçüm Değerleri	60
4.1.4. IC <sub>50</sub> Değerleri ( $\mu$ M)	62
4.2. Tartışma	64
<b>5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER</b>	<b>73</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>75</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>81</b>

## TABLULAR DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 4.1.</b> Askorbik asit, $\alpha$ -tokoferol ve BHA'ya ait %SCV değerleri .....	44
<b>Tablo 4.2.</b> Dikloroketon <b>13</b> 'ün %SCV (inhibisyon) değerleri.....	44
<b>Tablo 4.3.</b> Diklorolakton <b>15</b> 'in %SCV (inhibisyon) değerleri .....	46
<b>Tablo 4.4.</b> 1,1,3,3-Tetrabromoindan'ın ( <b>16</b> ) %SCV (inhibisyon) değerleri .....	48
<b>Tablo 4.5.</b> İndan <b>19</b> 'un %SCV (inhibisyon) değerleri.....	50
<b>Tablo 4.6.</b> 1-İndanon'un ( <b>20</b> ) %SCV (inhibisyon) değerleri.....	52
<b>Tablo 4.7.</b> 2-İndanol'ün ( <b>21</b> ) %SCV (inhibisyon) değerleri.....	54
<b>Tablo 4.8.</b> İndan-1,3-dion'un ( <b>22</b> ) %SCV (inhibisyon) değerleri .....	56
<b>Tablo 4.9.</b> Bromo-inden'in ( <b>23</b> ) %SCV (inhibisyon) değerleri .....	58
<b>Tablo 4.10.</b> Metil inden'in ( <b>24</b> ) %SCV (inhibisyon) değerleri.....	60
<b>Tablo 4.11.</b> Regresyon denklemleri ve IC <sub>50</sub> değerleri (45 dk).....	63
<b>Tablo 4.12.</b> Regresyon denklemleri ve IC <sub>50</sub> değerleri (90 dk).....	63

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Keten katılma tepkimeleri.....	1
Şekil 1.2. Ketenler üzerinden elde edilebilecek moleküller.....	2
Şekil 1.3. Sentezlenecek hedef moleküller <b>13-18</b> .....	2
Şekil 2.1. Difenil keton radikali <b>25</b> ve difenil keten <b>26</b> .....	5
Şekil 2.2. Ketenin HOMO ve LUMO orbitalleri.....	5
Şekil 2.3. Dialkil keten <b>28</b> 'in sentezi.....	5
Şekil 2.4. 2-Propanon'dan ( <b>29</b> ) keten <b>30</b> 'un sentezi.....	6
Şekil 2.5. Keten <b>30</b> 'un endüstriyel sentezi.....	6
Şekil 2.6. Dimetilenoksetan ( <b>35</b> ) sentezi.....	6
Şekil 2.7. Siklobütanon <b>38</b> 'in sentezi.....	6
Şekil 2.8. Dimetilenoksetan'ın ( <b>35</b> ) nükleofillerle verdiği tepkimeler.....	7
Şekil 2.9. İlaç olarak kullanılan indan ve lakton türevlerine örnekler.....	8
Şekil 2.10. Laktik asit ( <b>44</b> ) ve $\alpha$ -propiolakton ( <b>45</b> ).....	8
Şekil 2.11. Laktonlar.....	9
Şekil 2.13. Laktonlar <b>48-50</b> .....	9
Şekil 2.14. Seskiterpen laktonlar.....	10
Şekil 2.15. Yamaguchi esterleşmesi.....	10
Şekil 2.16. Shiina laktonizasyonu.....	10
Şekil 2.17. Corey-Nicolaou makrolaktonizasyonu.....	11
Şekil 2.18. Baeyer-Villiger yükseltgenmesi.....	11
Şekil 2.19. 1,4-Sikloheksadien'den ( <b>70</b> ) dikloro keten <b>71</b> 'in sentezi.....	12
Şekil 2.20. Ultrasonik dalgalar.....	12
Şekil 2.21. Antimikrobiyal laktonlara örnekler.....	13
Şekil 2.22. Antienflamatuvar laktonlara örnekler.....	13
Şekil 2.23. Antitümör laktona örnek.....	14
Şekil 2.24. Antikanser laktonlara örnekler.....	14
Şekil 2.25. Antihipertansif laktona örnek.....	15
Şekil 2.26. Antibiyotik laktonlara örnekler.....	15
Şekil 2.27. 1,1,3,3-Tetrabromoindan ( <b>16</b> ), indenon türevleri <b>83</b> ve <b>84</b> 'ün sentezi.....	16
Şekil 2.28. İndan-1,3-dion'un ( <b>22</b> ) sentezi.....	16
Şekil 2.29. 1-İndanon'un ( <b>20</b> ) sentezi.....	17
Şekil 2.30. DPPH'nin radikalik ve hidrojenlenmiş durumu.....	18
Şekil 4.1. Dikloro keten <b>13</b> 'ün sentezi.....	29
Şekil 4.2. Dikloro keten <b>13</b> 'ün 400 MHz <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	30
Şekil 4.3. Dikloro keten <b>13</b> 'ün APT NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	30
Şekil 4.4. Dikloro keten <b>13</b> 'ün FT-IR spektrumu.....	31
Şekil 4.5. Dikloro keten <b>13</b> 'e ait GC-MS spektrumu.....	31
Şekil 4.6. Monokloro keten <b>14</b> 'ün sentezi.....	32
Şekil 4.7. Monokloro keten <b>14</b> 'ün 400 MHz <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	32
Şekil 4.8. Monokloro keten <b>14</b> 'ün APT NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	33
Şekil 4.9. Monokloro keten <b>14</b> 'ün FT-IR spektrumu.....	34
Şekil 4.10. Monokloro keten <b>14</b> 'e ait GC-MS spektrumu.....	34
Şekil 4.12. Reaksiyon karışımının 400 MHz <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	35
Şekil 4.13. Metil dikloro keten <b>18</b> 'in dikloro keten ile reaksiyonu.....	36
Şekil 4.14. Reaksiyon karışımının 400 MHz <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	36
Şekil 4.15. Dikloro lakton <b>15</b> 'in sentezi.....	37
Şekil 4.16. Dikloro lakton <b>15</b> 'in 400 MHz <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	37
Şekil 4.17. Dikloro lakton <b>15</b> 'in APT NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	38
Şekil 4.18. Dikloro lakton <b>15</b> 'in FT-IR spektrumu.....	39
Şekil 4.19. Dikloro lakton <b>15</b> 'e ait GC-MS spektrumu.....	39
Şekil 4.20. 1,1,3,3-Tetrabromoindan'ın ( <b>16</b> ) sentezi.....	40
Şekil 4.21. 1,1,3,3-Tetrabromoindan'ın ( <b>16</b> ) 400 MHz <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	41

Şekil 4.22. 1,1,3,3-Tetrabromoindan'ın (16) APT NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	41
Şekil 4.23. 1,1,3,3-Tetrabromoindan'ın (16) FT-IR spektrumu.....	42
Şekil 4.24. 1,1,3,3-Tetrabromoindan'a (16) ait GC-MS spektrumu .....	42
Şekil 4.25. Tez çerçevesinde sentezlenen moleküller .....	43
Şekil 4.26. Antioksidan ölçümü yapılan diğer indan ve inden türevleri .....	43
Şekil 4.27. Dikloro keton 13'ün % SCV (inhibisyon) değerleri (45 ve 90 dk).....	45
Şekil 4.29. 1,1,3,3-Tetrabromoindan'ın (16) % SCV (inhibisyon) değerleri (45 ve 90 dk) .....	49
Şekil 4.30. İndan 19'un % SCV (inhibisyon) değerleri (45 ve 90 dk).....	51
Şekil 4.31. 1-İndanon'un (20) % SCV (inhibisyon) değerleri (45 ve 90 dk).....	53
Şekil 4.32. 2-İndanol'ün (21) % SCV (inhibisyon) değerleri (45 ve 90 dk).....	55
Şekil 4.33. İndan-1,3-dion'un (22) % SCV (inhibisyon) değerleri (45 ve 90 dk).....	57
Şekil 4.34. Bromo-inden'in (23) % SCV (inhibisyon) değerleri (45 ve 90 dk).....	59
Şekil 4.35. Metil inden'in (24) % SCV (inhibisyon) değerleri (45 ve 90 dk).....	61
Şekil 4.36. Tez kapsamında sentezlenen moleküller.....	64
Şekil 4.37. Sentezlenen moleküllerin %SCV (inhibisyon) değerleri (45 ve 90 dk).....	65
Şekil 4.38. Antioksidan ölçümü yapılan moleküller .....	66
Şekil 4.40. Sentezlenen moleküllerin ve indan türevlerinin %SCV değerleri (45 ve 90 dk).....	68
Şekil 5.1. Hedeflenen keten katılma ürünleri (13, 14, 17 ve 18).....	73
Şekil 5.2. Sentezlenen diğer indan molekülleri (15 ve 16) .....	73

---

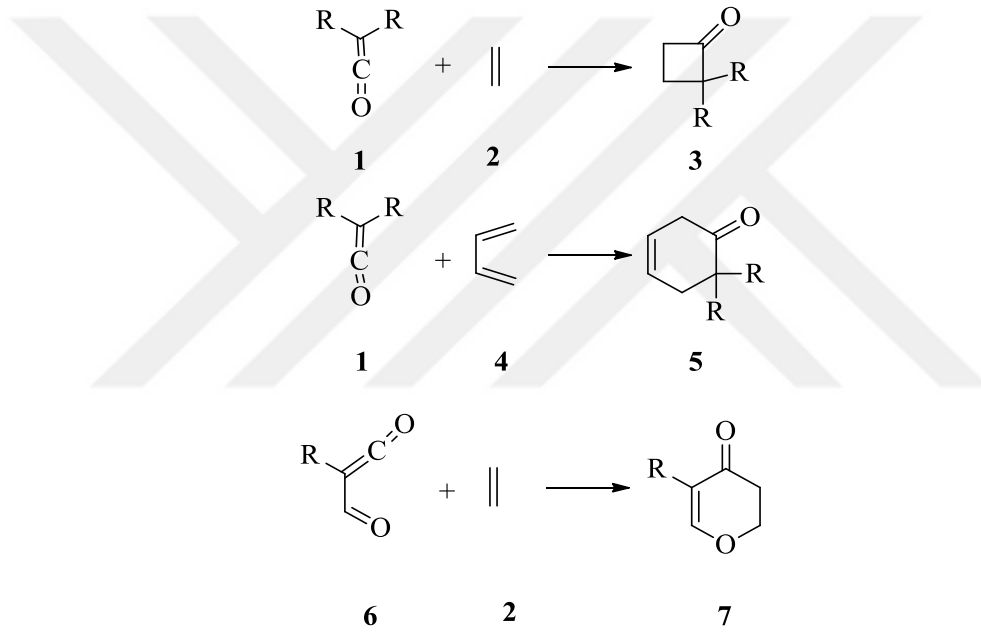
## SİMGELER ve KISALTMALAR

Kısaltma/Simgesi	Tanım
NMR	Nükleer manyetik rezonans
<sup>13</sup> C-NMR	Karbon NMR spektrumu
<sup>1</sup> H-NMR	Hidrojen NMR spektrumu
APT	Attach proton test
BHA	Butillenmişhidroksianisol
C	Konsantrasyon (µM)
C <sub>2</sub> OCl <sub>4</sub>	Trikloro asetil klorür
CDCl <sub>3</sub>	Döterokloroform
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diklorometan (metilen klorür)
CH <sub>3</sub> COOH	Asetik asit
COSY	Correlation spectroscopy
DPPH	1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil
FT-IR	Fourier transform infrared spektroskopisi
GC-MS	Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi
HETCOR	Heteronuclear correlation spectroscopy
HOMO	Highest occupied molecular orbital
IC <sub>50</sub>	Başlangıç DPPH kons. % 50 azaltmak için gerekli antioksidan miktarı (µM)
<i>J</i>	Etkileşme sabiti (Hz)
LiAlH <sub>4</sub>	Lityum alüminyum hidrür
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
MgSO <sub>4</sub>	Magnezyum Sülfat
<i>m</i> -KPBA	<i>meta</i> -Kloroperbenzoikasit
NaBH <sub>4</sub>	Sodyum bor hidrür
NaHCO <sub>3</sub>	Sodyum bikarbonat
NaOCH <sub>3</sub>	Sodyum metoksit
NaOH	Sodyum hidroksit
NMO	N-metilmorfolin-N-oksit
POCl <sub>3</sub>	Fosforil klorür
SCV	Radikal süpürücü etki
TLC	İnce tabaka kromatografisi
Zn	Çinko

## 1. GİRİŞ

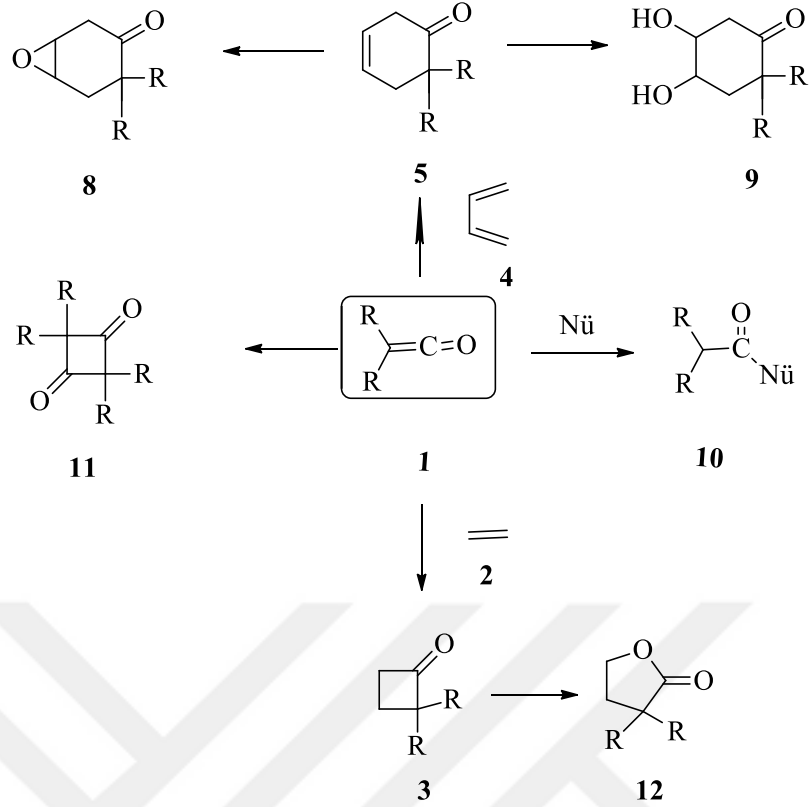
Aromatik halka içeren laktonların ilaç endüstrisinde aktif bir bileşen olarak önemli bir yere sahip olmasının başlıca nedenleri arasında biyolojik aktiviteleri, bir diğer deyişle farmasötik etkinlik göstermeleridir. Bitkilerde doğal olarak bulunan aromatik halka içeren laktonlar, keten katılma tepkimeleri ile metal katalizörler kullanılarak sentetik olarak da üretilmektedir.

Ketenler doymamış bileşiklerle reaksiyona girerek dört üyeli veya daha büyük halkalar oluşturabildiklerinden, sentetik organik kimya için son derece önemli ara ürünlerdir ve [2+2] katılma tepkimesi vererek siklobütanon **3** türevlerine dönüşebilirler. Bunun yanı sıra [3+2] katılma tepkimesi vererek sikloheksanon **5** türevlerini verebilirler. Yine [4+2] siklokatılma tepkimeleri vererek farklı büyüklükte halkalı keton **7** türevlerini oluştururlar (Şekil 1.1) (Staudinger, 1912).



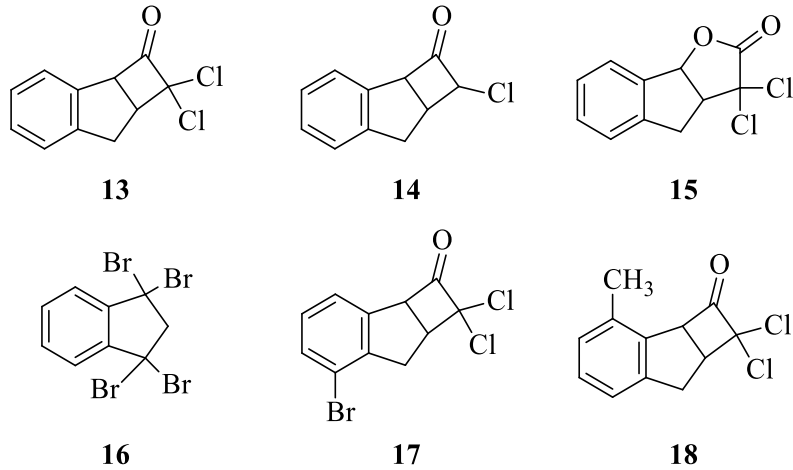
Şekil 1.1. Keten katılma tepkimeleri

Keten katılma tepkimeleri üzerinden biyolojik aktivite gösterebilecek çok farklı moleküller elde edilebilmektedir. Keten **1**'e nükleofil katılırsa keton **10**, keten **1** dimerleşirse diketon **11**, keten **1**'e alken katılırsa keton **3**, keten **1**'e alkadien katılırsa keton **5** elde edilir (Şekil 1.2). Keton **5**'den epoksiketon **8** veya ketodiol **9** elde edilebilir. Diğer taraftan lakton türevlerinin de biyolojik aktivitelerinin yüksek olduğu bilinmektedir (Pass vd., 1999). Özellikle kumarinler, seskiterpen laktonlar, spiroalaktonlar ve ftalid aromatik halka içeren laktonların önemli biyolojik aktiviteleri bulunmaktadır (Sartori vd., 2021).



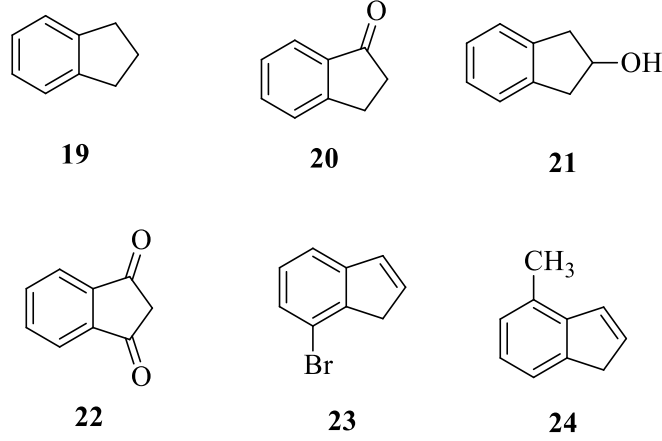
Şekil 1.2. Ketenler üzerinden elde edilebilecek moleküller

Tez kapsamında keten katımlar üzerinden halo-keton **13**, **14**, **17** ve **18**, halo-lakton **15** sentezi ve halojenin etkisini incelemek için de 1,1,3,3-tetrabromoindan (**16**) (Tutar vd., 2001) sentezi üzerinden bir çalışma planlanmıştır (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Sentezlenecek hedef moleküller **13-18**

Tez kapsamında sentezlenecek moleküllerin yanısıra literatürde ticari olarak satılan farklı indan **19-22** ve indan **23**, **24** moleküllerinin antioksidan aktivitelerinin incelenmesi hedeflenmiştir (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Farklı indan **19-22** ve inden **23, 24** molekülleri

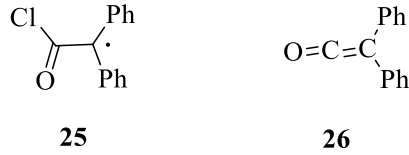
Antioksidanların insan vücudundaki serbest radikalleri temizleme özelliği vardır ve bitki bazlı gıdaların; kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve tip 2 diyabet gibi hastalıklara karşı koruyucu etkisinin olduğu ileri sürülmüştür. Bununla birlikte, C vitamini, E vitamini, karotenoidler, çinko veya selenyum gibi bazı antioksidanların kullanıldığı çalışmalar antioksidanların bu hastalıkların riskini azalttığını göstermiştir. Canlı sistemlerde serbest radikallerin yarattığı en büyük zarar hücre zarları üzerinedir. Radikaller hücre zarlarından elektron alarak eşleşir ve sonuç olarak hücre zarı ve hücre yapısını bozar. Ayrıca serbest radikaller vücuttaki hücrelerin membranına, hücre yapısında bulunan lipitlere, proteinlere, nükleik asitlere ve DNA'ya zarar verir. Böylece başta kanser, kronik hastalıklar, diyabet, katarakt, karaciğer tahribatı gibi pek çok hastalığa neden olurlar. Antioksidanlar serbest radikallere elektron vererek serbest radikallerin zararlı etkilerini ortadan kaldırır (Stanner ve Weichselbaum, 2013). Bu sebeple tez kapsamında sentezlenecek moleküllerin yanı sıra bazı indan türevlerinin de antioksidan aktiviteleri ölçülecektir.



## 2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

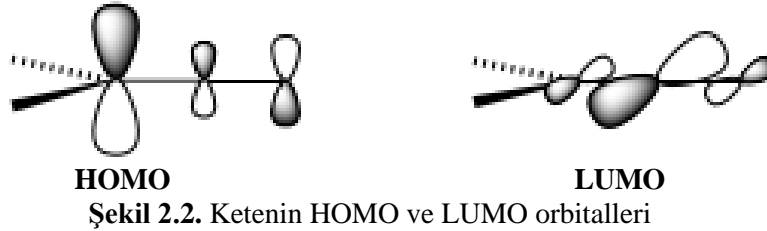
### 2.1. Keten Katılma Reaksiyonları

1900'lü yılların başında ketenin ilk sentezi Nobel ödüllü Alman bilim adamı Hermann Staudinger tarafından, radikal **25**'i keşfetme amacıyla yapılan tepkime sonucunda, difenilketen **26**'nın eldesi ile olmuştur (Şekil 2.1).

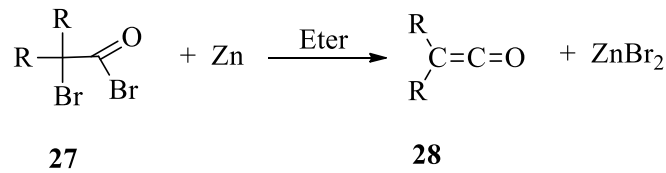


Şekil 2.1. Difenil keton radikali **25** ve difenil keten **26**

Kümüle karbonil ve karbon-karbon çift bağlarına sahip maddelere keten denir ve bilindiği gibi sıra dışı ilginç özelliklere sahiptir. Ketene tek bir grup (alkil veya aril) bağlı ise aldo-ketenler, iki grup bağlı ise keto-ketenler olarak adlandırılır. Ketenlerin benzersiz özellikleri kümülen yapılarından kaynaklanmaktadır. Kümülen, üç karbon atomu arasında iki çift bağa sahip organik bir bileşiktir. HOMO orbitali keten düzlemine dik, LUMO orbitali ise keten düzleminde bulunur (Tidwell, 2006) (Şekil 2.2).

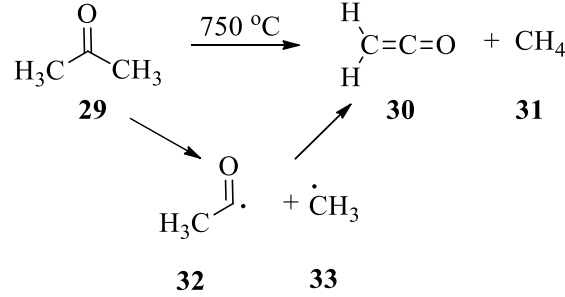


Keten eldesi için literatürde birkaç yöntem bulunmaktadır. En basit yöntem  $\alpha$ -bromo propanoil bromür **27**'nin çinko ile reaksiyonu sonucu oluşur (Şekil 2.3).



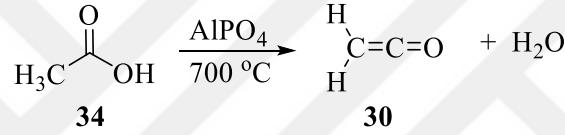
Şekil 2.3. Dialkil keten **28**'in sentezi

Diğer bir yöntem ise, 2-propanon (**29**) buharının oksijensiz ortamda 750 °C'ye kadar ısıtılması sonucu C-C bağları parçalanır, etanoil radikali **32** ve metil radikali **33** oluşur, daha sonra **32**'den **33**'e bir hidrojen atomunun transferi ile de keten **30** ve metan **31** meydana gelir (Şekil 2.4).



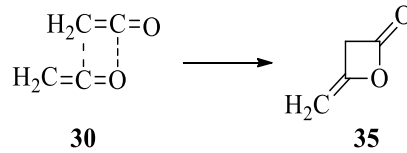
Şekil 2.4. 2-Propanon'dan (**29**) keten **30**'un sentezi

Endüstriyel olarak keten **30** ise, asetik asit'in (**34**) dehidrasyonu ile hazırlanır (Şekil 2.5).



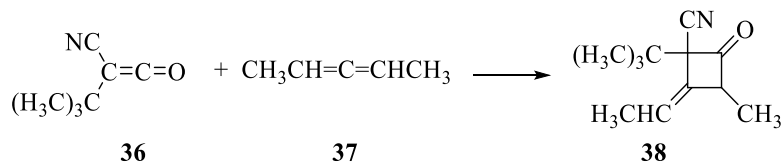
Şekil 2.5. Keten **30**'un endüstriyel sentezi

Keten **30** -56 °C kaynama noktasına sahiptir ve normalde çelik silindirlerde basınç altında saklanır. Ancak keten kararsız olduğundan dimetilenoksetan **35**'e dönüşebilir ve son derece reaktif bir maddedir (Şekil 2.6).



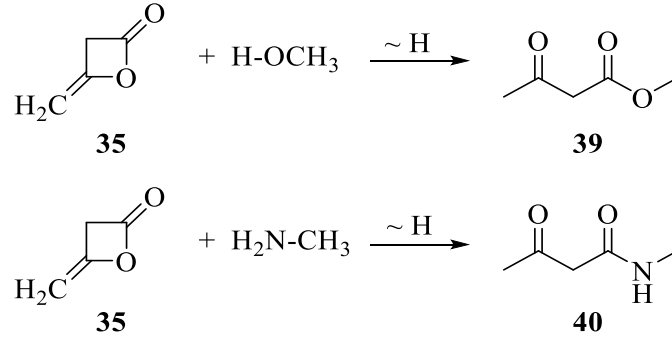
Şekil 2.6. Dimetilenoksetan (**35**) sentezi

Ketenler genel olarak alkollerin ve aminlerin açillenmesi için kullanılan reaktiflerdir. Ayrıca uygun aktif alkenlerle [2+2] siklokatalıma tepkimesiyle siklobutanon türevlerinin sentezi için de kullanılırlar. Robert ve Caserio (1977), keten **36** ve kümüle dien **37**'nin siklokatalıma tepkimesinden siklobütanon **38**'i elde etmişlerdir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Siklobütanon **38**'in sentezi

Robert ve Caserio (2024), tarafından yapılan bir çalışmada, dimetilenoksetan (**35**) özellikle alkoller ve aminlerle reaksiyona girerek 3-oksobütanoik asit türevleri (**39** ve **40**) sentezlenmiştir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Dimetilenoksetan'ın (**35**) nükleofillerle verdiği tepkimeler

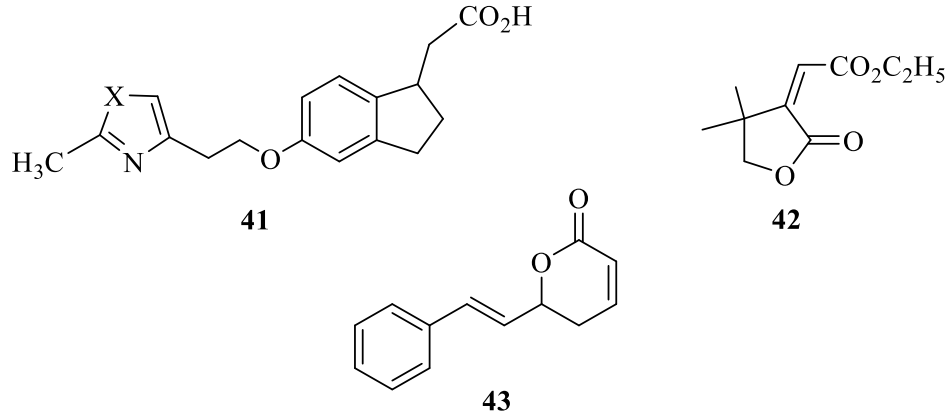
## 2.2. İndan Türevlerinin Biyolojik Özellikleri

Siklobütanon moleküllerinin yanı sıra, kimyasal reaktivitesi nedeniyle indan türevleri farklı farmakolojik hastalıkların tedavisi için yeni ilaç adaylarının elde edilmesinde oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. İndan türevlerinin çok yönlü biyolojik aktiviteleri özellikle fizyolojik, antibakteriyel, antitümör, antioksidan ve antienflamatuar aktiviteleri ile ilaç endüstrisinde oldukça büyük ilgi görmektedir. Bunun başlıca sebebi elde edilen bileşiklerin peptitlerin yapısını taklit edebilme ve proteinlere bağlanma yeteneklerinden kaynaklanmaktadır. Lowe vd. (2002) tarafından inden asetik asit türevleri **41** sentezlenmiş ve farmakolojik materyal olarak kullanılmak üzere patenti de alınmıştır.

Diğer taraftan lakton türevlerinin de biyolojik aktivitelerinin yüksek olduğu bilinmektedir. Literatürde bu konuda çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Cateni vd. (2006) yapmış oldukları çalışmada lakton türevi **42**'yi sentezlemiş ve tümör hücrelerine karşı antiproliferatif etkilerinin yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir.

Fatima vd. (2006), tarafından stiril lakton **43**'ün, özellikle kanser hücrelerine karşı antiproliferatif aktivite olmak üzere, birçok biyolojik özelliklere sahip olduğu kanıtlanmış, hedef hücrelerde apoptozun indüksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (Şekil 2.9)\*.

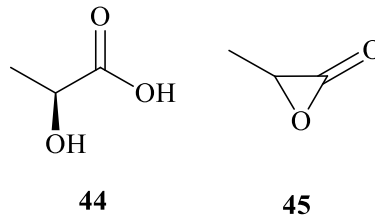
\* Apoptoz; Hücrelerin programlanmış ölümü olarak bilinen biyolojik bir süreçtir.



**Şekil 2.9.** İlaç olarak kullanılan indan ve lakton türevlerine örnekler

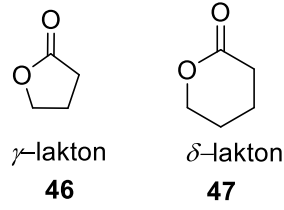
### 2.3. Laktonların Sentezi

Lakton terimi, laktik asit'in (**44**) (2-hidroksipropanoik asit) dehidrasyonu ile oluşan ve halkalı yapıya sahip bir bileşik olan "laktit" adından gelir. Bu halkalı bileşik, laktik asidin hidroksil (-OH) ve karboksil (-COOH) grubunun reaksiyonu ile oluşur. Hidroksil ve karboksil grubundan su molekülünün ayrılması ve bir iç ester bağının oluşması ile lakton oluşur. Bu nedenle, laktonlar laktik asidin veya diğer hidroksikarboksilik asitlerin dehidrasyonu ile oluşan halkalı bileşiklerdir. Laktik asit ise adı ekşimiş süttten (Latince: lac, lactis) alır. Bu isim, onu ilk kez 1844 yılında laktik asit türevi olarak elde eden Fransız kimyager Theophile-Jules Pelouze tarafından verilmiştir. 1880'de Alman kimyager Wilhelm Rudolph Fittig,  $\alpha$ -propiyolakton'u (**45**) elde ederek lakton adını tüm molekül içi karboksilik esterleri kapsayacak şekilde genişletmiştir (Şekil 2.10).



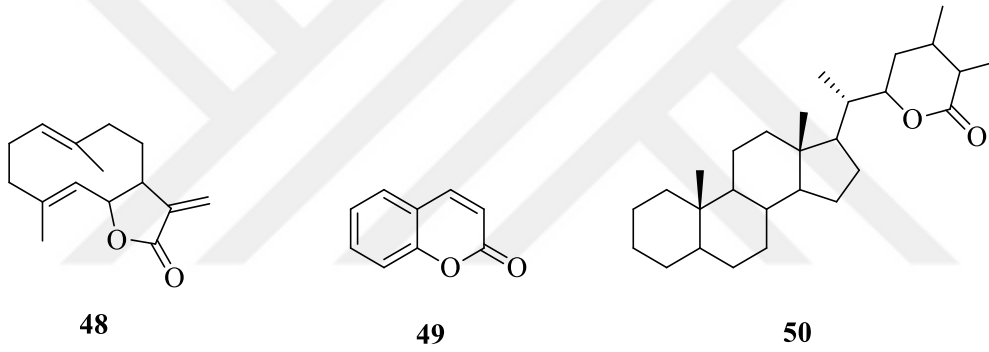
**Şekil 2.10.** Laktik asit (**44**) ve  $\alpha$ -propiolakton (**45**)

Kısaca laktonlar hidroksikarboksilik asitlerden türetilen molekül içi esterlerdir, siklik karboksilik ester olarak tanımlanabilir. Doymuş veya doymamış yapıda olabilirler. Laktonlar, doğada yaygın olarak bulunan bir bileşik grubudur (Bassey vd., 2021; Mishra vd., 2021; Surowiak vd., 2021; Sun vd., 2022). Kimyasal olarak, farklı karbon sayısına sahip hidroksi karboksilik asitlerin intramoleküler esterleri olarak sınıflandırılabilirler. Halka yapısının kararlılığı nedeniyle, en yaygın olanları beş ve altı üyeli  $\gamma$ - ve  $\delta$ -laktonlardır (**46** ve **47**) (Sartori vd., 2021). Ancak, diğer halka boyutlarına sahip laktonlar doğal kaynaklardan izole edilebilir veya kimyasal olarak sentezlenebilir (Yang vd., 2016; Fan vd., 2020).



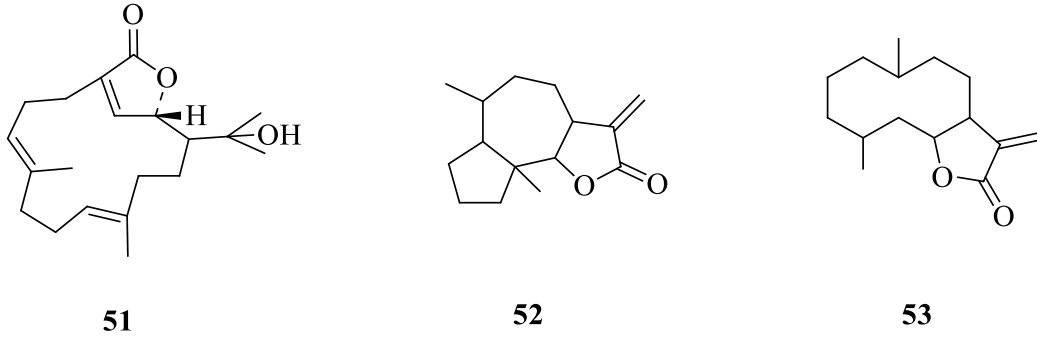
Şekil 2.11. Laktonlar

Laktonlar sahip olduğu karbon iskeletlerine göre seskiterpen laktonlar **48** (Padilla-Gonzalez vd., 2016; Moujir vd., 2020), kumarinler **49** (Annunziat vd., 2020) veya steroid iskelet laktonları **50** (Jastrzebska, 2020) gibi farklı şekilde de gruplandırılabilir (Şekil 2.13). Laktonlar, sitotoksik (Pawlak vd., 2017; Kim ve Choi, 2019; Wloch vd., 2020), antienflamatuar (Drogosz ve Janecka, 2018; Matos vd., 2021), antiplasmodial (Bordignon vd., 2018), antiviral (Wang vd., 2021) ve antibakteriyel gibi önemli biyolojik özelliklere sahip moleküllerdir.



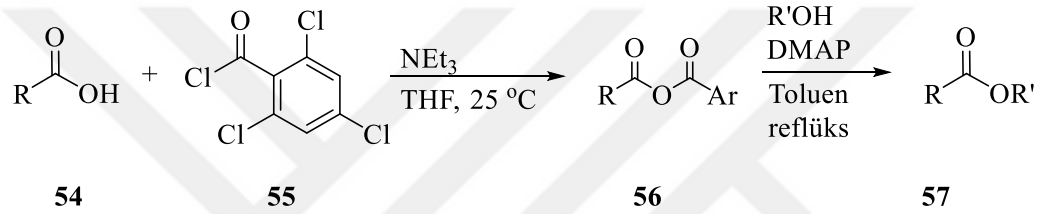
Şekil 2.13. Laktonlar 48-50

Örneğin, terpenoid laktonlar **51**, bitkilerde ve hayvanlarda doğal olarak bulunurlar ve aynı zamanda kimyasal sentez yoluyla da elde edilebilirler. Lakton yapısına sahip terpenoidler, sitotoksik, antienflamatuar, antimikrobiyal, antikanser ve antimalaryal aktiviteleriyle bilinirler. Örneğin, artemisinin adlı bir terpenoid lakton, sıtma karşıtı bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Söz konusu özelliklerinden dolayı hem izole edilen hem de sentezlenen yeni terpenoid laktonların aktivitesi özellikle lakton yapısıyla ilişkilidir; bu nedenle birçok hastalığa karşı potansiyel etkin ajanlar olarak kabul edilmektedirler (Surowiak vd., 2021). Yine bir terpenoid alt grubu olan seskiterpen laktonlar **52** ve **53** ortak bir fonksiyonel yapı olan  $\alpha$ -metilen- $\gamma$ -lakton grubunu içerir ve seskiterpen laktonların biyoaktivitelerinin bu gruplardan kaynaklandığını düşündürmektedir. Hem in vitro hücre kültürü hem de in vivo hayvan modellerinden elde edilen sonuçlar, seskiterpen laktonların antikanser özelliğinin metastazın önlediği ve bunun apoptozun indüksiyonu yoluyla gerçekleştirdiğini göstermiştir (Siyuan vd., 2005) (Şekil 2.14).



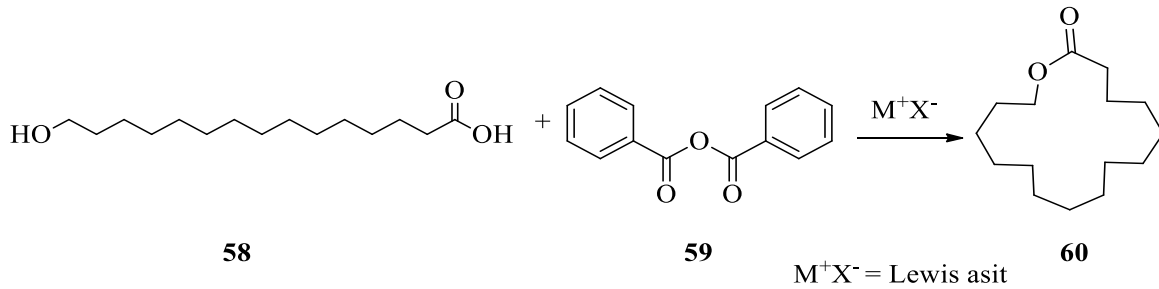
Şekil 2.14. Seskiterpen laktonlar

En temel lakton sentezleri arasında Yamaguchi esterleşmesi (Dhimitruka ve SantaLucia, 2006) yer alır (Şekil 2.15). Özellikle hacimli, büyük laktonların sentezinde tercih edilen bir yöntemdir.



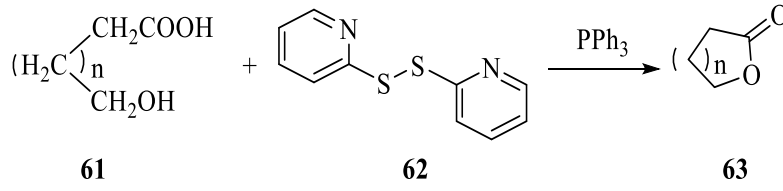
Şekil 2.15. Yamaguchi esterleşmesi

Shiina laktonizasyonu (Shiina ve Mukaiyama, 1994), yine büyük hacimli lakton **60**'ın sentezine diğer bir örnek olarak verilebilir (Şekil 2.16).



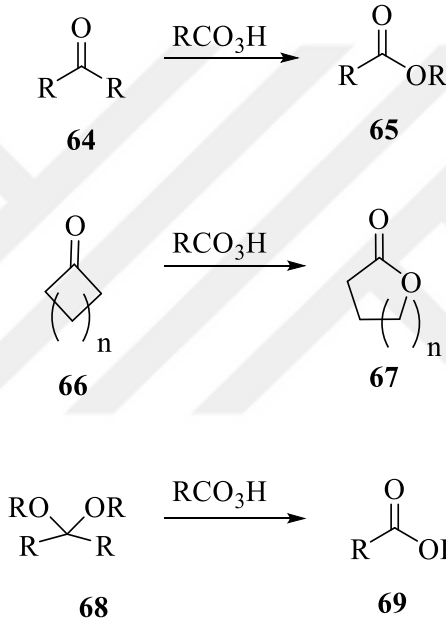
Şekil 2.16. Shiina laktonizasyonu

Corey-Nicolaou makrolaktonizasyonu (Corey ve Nicolaou, 1974), ılıman koşullarda gerçekleşen, sentezde karboksilik asitlerin kullanıldığı bir yöntemdir (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. Corey-Nicolaou makrolaktonizasyonu

Baeyer-Villiger yükseltgenmesi (Laszlo ve Barbara, 2005), keton **64**'ün ester **65**'e, siklik keton **66**'nın lakton **67**'ye ve asetal **68**'in ester **69**'a dönüştürülmesi gibi çeşitli uygulamalara sahiptir. Bu reaksiyon, organik sentezlerdeki çeşitli alanlarda, özellikle de ilaç kimyasında kompleks moleküllerin sentezinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Şekil 2.18).



Şekil 2.18. Baeyer-Villiger yükseltgenmesi

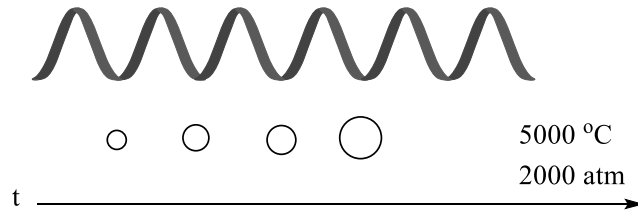
Keten katılma üzerinden lakton sentezine güzel örneklerden bir tanesi Sezen vd. (2023), tarafından sunulmuştur. Sezen vd. (2023), keten katılma reaksiyonlarında verimin artırılması ve reaksiyon süresinin azaltılması ile ilgili olarak ultrasonik ses dalgalarını kullanarak 1,4-sikloheksadien'den (**70**) yüksek verimle dikloroketon **71**'i elde etmişlerdir (Şekil 2.19). Ultrason teknolojisi bir diğer adıyla sonokimya ile ilgili çalışmalar endüstriyel uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Kimyasal reaksiyonlarda ultrasonik ses dalgaları ile reaksiyon süresinin azaltılarak verimin artırılması amacıyla da çalışmalar yapılmaktadır.



Şekil 2.19. 1,4-Sikloheksadien'den (70) dikloro keton 71'in sentezi

## 2.4. Sonokimya

Sonokimya, ultrasonun kimyasal reaksiyonlara ve proseslere uygulanmasıdır. Sıvılarda sonokimyasal etkilere neden olan mekanizma akustik kavitasyondur. Akustik kavitasyon, bir sıvı içinde yüksek frekanslı ses dalgaları uygulandığında oluşan bir olgudur. Bu süreç, sıvıdaki mikroskobik gaz kabarcıklarının büyüüp küçülmesine ve sonunda patlamasına neden olur. Ultrasonik dalgalar ise çoğu kez kimyasal reaksiyonları hızlandırır (Şekil 2.20). Ultrason uygulandığında sıvı sıkıştırılır ve ani bir basınç düşüşü gaz halindeki maddelerin küçük, salımlı kabarcıklar oluşturmasına sebep olur. Bu kabarcıklar, uygulanan ultrasonik enerjinin her döngüsünde kararsız bir boyuta ulaşıncaya kadar genişler; daha sonra çarpışabilir ve şiddetli bir şekilde patlayabilir. Bu da geçiş kompleksinin oluşumuna katkıda bulunur, enerjinin düşmesine neden olur. Böylece reaksiyon süresinde düşüş, reaksiyon veriminde artış ve gerçekleşmeyen reaksiyonların gerçekleşmesine sebep olur (Savun-Hekimoğlu, 2020; Li, vd., 2021).



Şekil 2.20. Ultrasonik dalgalar

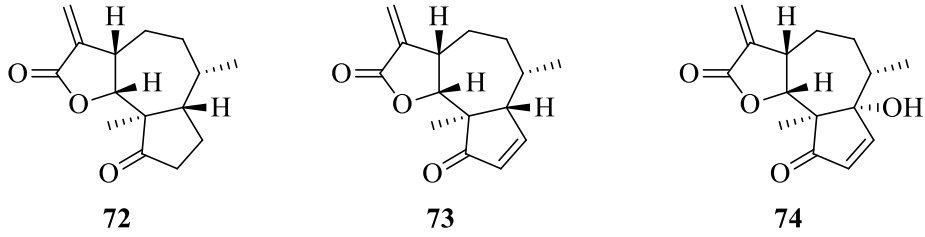
## 2.5. Laktonların Biyolojik Aktiviteleri

### 2.5.1. Antimikrobiyal Etkiler

Antimikrobiyal etkinin mekanizması, hedeflenen mikroorganizmaya ve kullanılan maddenin türüne bağlı olarak değişmektedir.

Lakton ailesi içinde, bitkiler ve hayvanlar için en güçlü antimikrobiyal ajanlar mantar ve bakterilerin hücre duvarını bozarak hareket eden seskiterpenlerdir. Bu antimikrobiyal etki, bitkilerin ve hayvanların savunma sistemlerinin bir parçası olarak doğal olarak meydana gelir. Seskiterpenlerin hücre duvarını bozarak etki göstermesi, mikroorganizmaların hücrelere zarar vermesini engelleyerek bitkilerin

ve hayvanların sağlığını korur. Antimikrobiyal seskiterpen laktonların bazı örnekleri ise damsiniik asit, damsini (72), ambrosini (73) ve hymenini'dir (74) (Padilla-Gonzalez vd., 2016) (Şekil 2.21). Özellikle, bu bileşiklerin hücre duvarı ile etkileşimi, hücre zarında yapısal bozulmalara ve zarın bütünlüğünün kaybına yol açar. Sonuç olarak, hücre zarındaki bu bozulmalar, hücrenin içerisine zararlı mikroorganizmaların girişini kolaylaştırır ve hücrenin normal fonksiyonlarını bozar. Bu mekanizma, bakterilerin ve mantarların büyümesini ve çoğalmasını engeller, böylece antimikrobiyal etki gösterir.

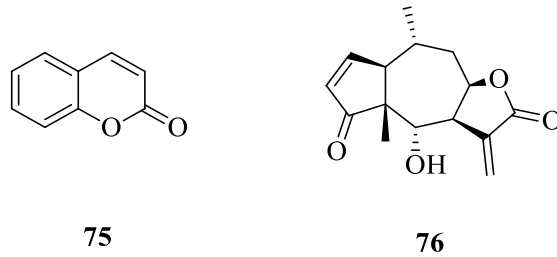


Şekil 2.21. Antimikrobiyal laktonlara örnekler

### 2.5.2. Antienflamatuar Etkiler

Enflamasyon, vücudun bir doku hasarı, enfeksiyon veya yabancı maddeye yanıt olarak verdiği kompleks bir biyolojik tepkidir. Enflamasyon, vücudun patojenlere karşı doğal savunma mekanizmalarını başlatır ve yaralı dokuların onarımına yardımcı olur. Ancak, kronik enflamasyon durumlarında, bu süreç normalden uzun sürebilir ve hücresel hasara ve hastalıklara katkıda bulunabilir. Kumarinlerin (75) doku iltihabını ve ödemi azalttığı ve prostaglandinlerin biyosentezini engellediği gösterilmiştir (Fylaktakidou vd., 2004) (Şekil 2.22).\*

Ayrıca bu kombine etkiler büyük önem taşımaktadır çünkü prostaglandinler inflamatuvar araçlardır (Fylaktakidou vd., 2004). Helenalin (76) ise bir diğer antienflamatuar bileşiktir. Helenalin (76),  $\alpha$ -metilen- $\gamma$ -lakton halkasını içeren bir diterpenoiddir (Şekil 2.22).

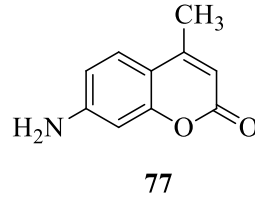


Şekil 2.22. Antienflamatuar laktonlara örnekler

\* Prostaglandinler; Hayvanların vücudunda önemli görevleri olan, yağ asitlerinden enzimatik olarak türeyen, lipid bileşenlerdir.

### 2.5.3. Antitümör Etkiler

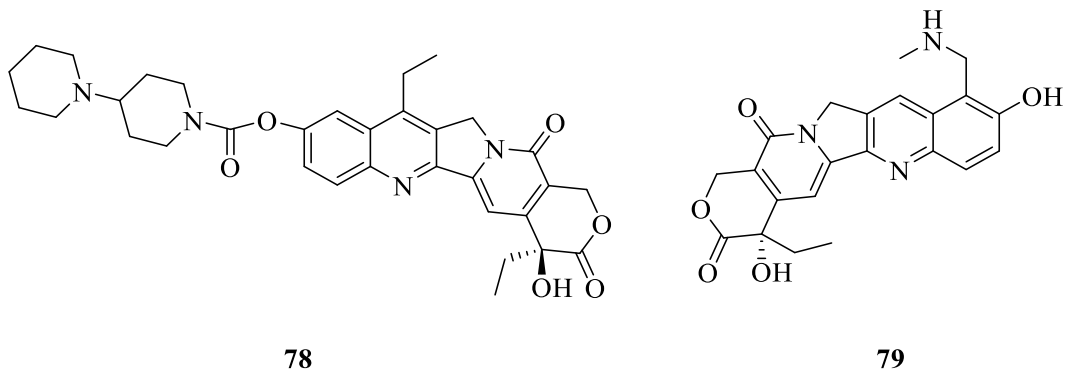
Antitümör ajanlar, kanser hücrelerinin oluşumunun veya büyümesinin önlenmesinde veya inhibisyonunda görev yapan, genellikle hızlandırılmış bölünmeye uğrayan anormal hücrelerin ölümünü teşvik eden kimyasal maddelerdir (Dong vd., 2010). Bir amino kumarin olan 7-amino-4-metil-2H-kromen-2-on (**77**) önemli kanser hücresi inhibitör aktivitesine sahiptir (Dong vd., 2010) (Şekil 2.23).



Şekil 2.23. Antitümör laktona örnek

### 2.5.4. Antikanser Etkiler

Antikanser etki, kanser hücrelerinin büyümesini durdurma, çoğalmasını engelleme veya kanser hücrelerini öldürme yeteneğini ifade eder. Antikanser etkiler, kanser tedavisi için kullanılan ilaçların veya tedavi yöntemlerinin hedefidir. İndol'den yola çıkılarak sentezlenen irinotekan (**78**) ve topotekan (**79**) bu grubun önemli antikanser ajanlarıdır. İrinotekan (**78**), kolon, rektum, akciğer, yumurtalık ve meme kanserlerinin tedavisi için belirtilen bir antineoplastik ajandır (Fujita vd., 2015; Buzun vd., 2020) (Şekil 2.24). Topotekan (**79**), meme kanserini tedavi etmek için kullanılan güçlü bir kemoterapötik ajandır (Alavi-Tabari vd., 2018).

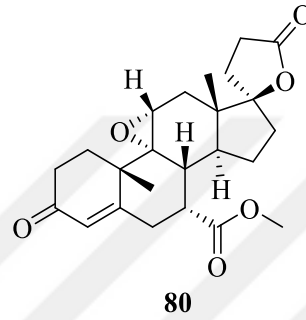


Şekil 2.24. Antikanser laktonlara örnekler

### 2.5.5. Antihipertansif Etkiler

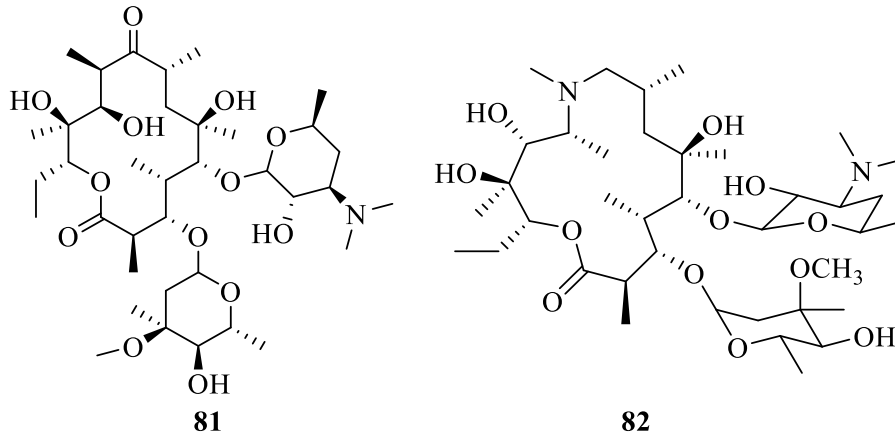
Antihipertansif etkiler, yüksek tansiyon veya hipertansiyon olarak da bilinen bir durumu düşürmeyi amaçlayan ilaçlar veya tedavilerin sağladığı etkilerdir. Hipertansiyon, kan basıncının normalden yüksek olduğu bir durumdur ve uzun vadede kalp hastalığı, inme, böbrek hastalığı ve diğer sağlık sorunlarına yol açabilir.

Eplerenon (**80**), hipertansiyonu tedavi etmek için kullanılan başka bir steroidal laktondur. Hipertansiyon tedavisi için ve miyokard enfarktüsü olan hastalarda ikincil kalp yetmezliği için birinci basamak ilaç olarak endikedir (Craft, 2004) (Şekil 2.25).



Şekil 2.25. Antihipertansif laktona örnek

### 2.5.6. Antibiyotik Etkiler



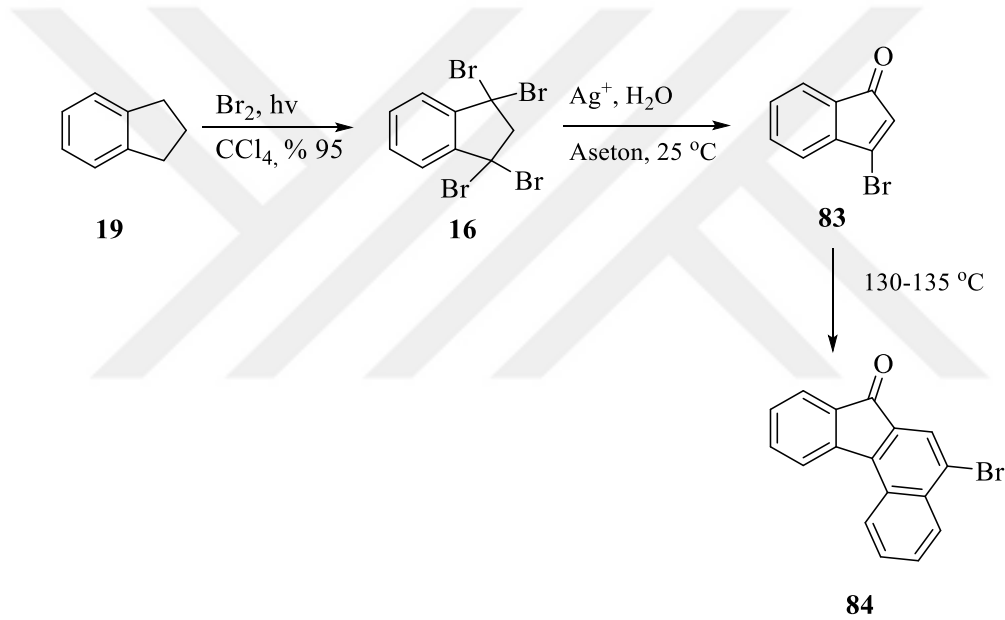
Şekil 2.26. Antibiyotik laktonlara örnekler

Bakteriler, insan ve hayvan sağlığını en çok etkileyen mikroorganizmalardan bazılarıdır. Antibiyotikler bu mikroorganizmalarla savaşma kapasitesine sahip ilaçlardır. Eritromisin (**81**) ve

azitromisin (**82**) çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan makrolaktonlardır (Jelic ve Antolovic, 2016; Shafia vd., 2016) (Şekil 2.26).

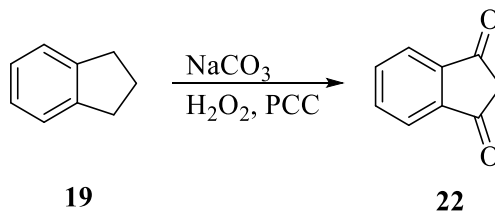
## 2.6. İndan Türevlerinin Sentezi

İndan türevleri biyolojik aktivite sergileyebilen bir grup bileşik olup, bu aktiviteler genellikle moleküler yapısına ve kullanıldığı hedef organizmaya bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Örneğin indanon türevleri, biyolojik etkileri nedeniyle araştırma ve ilaç geliştirme alanında kullanılmaktadır. Tutar vd. (2001) yapmış oldukları çalışmada indanon türevlerinin sentezini önce indan **19**'un fotokimyasal olarak bromlanması, sonra 1,1,3,3-tetrabromoindan'ın (**16**) dehidrobrominasyon reaksiyonundan bromindenon **83** ve bromindenon **83**'ün termolizinden mutajenik etkiye sahip olan benzo[*c*]fluorenon **84**'ü sentezlemişlerdir (Şekil 2.27).



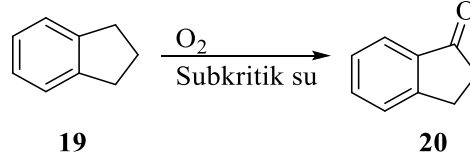
Şekil 2.27. 1,1,3,3-Tetrabromoindan (**16**), indenon türevleri **83** ve **84**'ün sentezi

İndan-1,3-dion (**22**), biyoalgılama, biyoaktivite, biyogörüntülemeye elektronik veya fotopolimerizasyona kadar çok sayıda uygulamada kullanılan çok yönlü bir yapı taşıdır. Pigot vd. (2022), indan **19**'dan yola çıkarak indan-1,3-dion'u (**22**), birkaç yöntem ile elde etmişlerdir (Şekil 2.28).



Şekil 2.28. İndan-1,3-dion'un (**22**) sentezi

Özen ve Şimşek Kuş (2006), tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise indan **19**'dan yola çıkarak moleküler oksijenin subkritik su ortamında oksidasyonu ile 20 bar'a kadar dört farklı basınç altında yüksek verimlerde 1-indanon'u (**20**) elde etmişlerdir (Şekil 2.29).



**Şekil 2.29.** 1-İndanon'un (**20**) sentezi

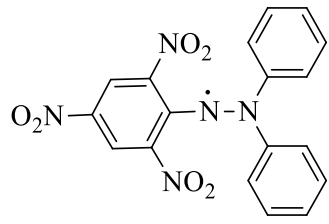
## 2.7. Antioksidanlar

Radikaller biyolojik sistemlerde üretilebilen, bunun yanı sıra sisteme dışarıdan da alınabilen, mutajenez, karsinogenez, kardiyovasküler bozukluklar ve yaşlanma gibi çeşitli dejeneratif bozukluklara neden olan, eşleşmemiş elektronu olan atom, molekül veya iyonlardır (Singh ve Singh, 2008). Antioksidanlar, biyolojik sistemde serbest radikalleri yakalayan moleküllerdir (Cui vd., 2004). Bu antioksidanlar biyolojik sistem tarafından da üretilebildiği gibi birçok besinde doğal olarak da bulunabilir. Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki denge ise sağlık ve enerjiyi belirlemektedir (Halliwell, 1996).

Antioksidan kullanmak gıdaların bozunmasının önlenmesi, oksidatif hasara karşı koruması, ticari ve besin değerinin kaybının önlenmesinde son derece önemlidir (Halliwell, 1997). Bir molekülün antioksidan özelliğini bulabilmek için de çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden biri DPPH yöntemidir.

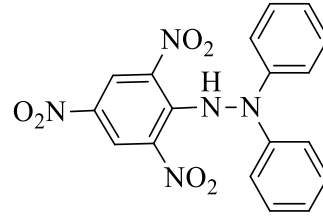
DPPH testi, antioksidan aktiviteyi belirlemek amacıyla Blois (1958) tarafından geliştirilen bir yöntemdir. Bu yöntem, kararlı bir serbest radikal olan DPPH kullanılarak benzer bir şekilde antioksidan aktivitesini ölçmeyi amaçlamaktadır. Yöntem, antioksidanların DPPH'ye karşı temizleme kapasitesinin ölçülmesine dayanır. DPPH molekülü, bir serbest radikal olan nitrojen içeren bir yapıdır. Bu molekülün içindeki azot atomu bir tek elektron taşır yani serbest radikaldir. Antioksidanlar, serbest radikallerle reaksiyona girme yeteneğine sahiptir. Bu durumda, DPPH molekülü antioksidanlar tarafından etkileşime girer. Antioksidanlar, azot atomundaki tek elektronu alır ve tepkime sonucunda ise hidrazin adı verilen bir bileşik oluşmaktadır (Contreras-Guzman ve Srong, 1982).

DPPH, molekülü elektronun delokalizasyonu nedeniyle kararlı bir serbest radikaldir (Şekil 2.30). Bu moleküllerin çoğu diğer serbest radikaller gibi dimerleşmez. Delokalizasyon aynı zamanda etanol çözeltilisinde 520 nm civarında bir absorpsiyonla menekşe rengini oluşturur. DPPH çözeltisi ile bir hidrojen atomu verebilen bir madde karıştırıldığında, menekşe renginin kaybolması ile indirgenmiş formu difenilpikrilhidrazin **86** ortaya çıkmaktadır.



Difenilpikrilhidrazil radikalı

85



Difenilpikrilhidrazin

86

Şekil 2.30. DPPH'nin radikalik ve hidrojenlenmiş durumu



### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Kullanılan Kimyasallar

###### 3.1.1.1. Asetik Asit

Kapalı Formülü:  $C_2H_4O_2$ , Molekül Ağırlığı: 60.05 g/mol, Yoğunluğu: 1.04 g/mL (25 °C), Kaynama Noktası: 117-118 °C, Alevlenme Noktası: 40 °C, Erime Noktası: 16.2 °C, Katalog Numarası: 64-19-7, Marka: Sigma Aldrich.

###### 3.1.1.2. Aseton

Kapalı Formülü:  $C_3H_6O$ , Molekül Ağırlığı: 58.08 g/mol, Erime Noktası: -95 °C, Kaynama Noktası: 56-57 °C, Yoğunluğu: 0.79 g/mL (25 °C), Katalog Numarası: 67-64-1, Marka: Sigma Aldrich.

###### 3.1.1.3. Askorbik Asit

Kapalı Formülü:  $C_6H_8O_6$ , Molekül Ağırlığı: 176.12 g/mol, Erime Noktası: 190-194 °C, Katalog Numarası: 50-81-7, Marka: Sigma.

###### 3.1.1.4. BHA (butilatlı hidroksianisol)

Kapalı Formülü:  $C_{11}H_{16}O_2$ , Molekül Ağırlığı: 180.25 g/mol, Erime Noktası: 60 °C, Katalog Numarası: 25013-16-5, Marka: Sigma.

###### 3.1.1.5. Brom

Kapalı Formülü:  $Br_2$ , Molekül Ağırlığı: 159.81 g/mol, Erime Noktası: -7.2 °C, Kaynama Noktası: 59 °C, Katalog Numarası: 7726-95-6, Marka: Sigma.

###### 3.1.1.6. Bromo-inden (23)

Kapalı Formülü:  $C_9H_7Br$ , Molekül Ağırlığı: 195.06 g/mol, Yoğunluğu: 1.453 g/mL (25 °C), Erime Noktası: 35 °C, Katalog Numarası: 16657-07-1, Marka: abcr GmbH.

### 3.1.1.7. Çinko

Kapalı Formülü: Zn, Molekül Ağırlığı: 63.8 g/mol, Yoğunluğu: 7.14 g/mL (25 °C), Erime Noktası: 419 °C, Kaynama Noktası: 907 °C, Katalog Numarası: D138401, Marka: Sigma Aldrich.

### 3.1.1.8. Dietileter

Kapalı Formülü: C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O, Molekül Ağırlığı: 74.12 g/mol, Yoğunluğu: 0.71 g/mL (25 °C), Kaynama Noktası: 35 °C, Katalog Numarası: 60-29-7, Marka: Merck.

### 3.1.1.9. DPPH (1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil)

Kapalı Formülü: 2,4,6-(O<sub>2</sub>N)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>NHN(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, Molekül Ağırlığı: 395.33 g/mol, Yoğunluğu: 1.4 g/mL (25 °C), Erime Noktası: 135 °C, Bozunma Sıcaklığı: > 55 °C, Katalog Numarası: 1707-75-1, Marka: Sigma Aldrich.

### 3.1.1.10. Etanol

Kapalı Formülü: CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH, Molekül Ağırlığı: 46.07 g/mol, Yoğunluğu: 0.79 g/mL (25 °C), Erime Noktası: -114 °C, Kaynama Noktası: 78 °C, Alevlenme Noktası: 13 °C, Katalog Numarası: 64-17-5, Marka: Merck.

### 3.1.1.11. Etilasetat

Kapalı Formülü: C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>, Molekül Ağırlığı: 88.11g/mol, Yoğunluğu: 0.968 g/mL, Erime Noktası: -84 °C, Kaynama Noktası: 77 °C, Alevlenme Noktası: -3 °C (kapalı kap), Katalog Numarası: 141-78-6, Marka: Merck.

### 3.1.1.12. Fosforiklorür

Kapalı Formülü: POCl<sub>3</sub>, Molekül Ağırlığı: 153.33 g/mol, Yoğunluğu: 1.645 g/mL (25 °C), Erime Noktası: 1.25 °C, Kaynama Noktası: 106 °C, Katalog Numarası: 100-25-87-3, Marka: Merck.

### 3.1.1.13. Hekzan

Kapalı Formülü: C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>, Molekül Ağırlığı: 86.18 g/mol, Yoğunluğu: 0.66 g/mL, (25 °C), Erime Noktası: -94.3 °C, Kaynama Noktası: 69 °C, Alevlenme Noktası: -22 °C, Katalog Numarası: 110-54-3, Marka: Merck.

#### **3.1.1.14. İndan 19**

Kapalı Formülü:  $C_9H_{10}$ , Molekül Ağırlığı: 118.18 g/mol, Buhar Yoğunluğu: 0.960 g/mL (25 °C), Erime Noktası: -51 °C, Kaynama Noktası: 176 °C, Katalog Numarası: 496-11-7, Marka: Merck.

#### **3.1.1.15. İnden (88)**

Kapalı Formülü:  $C_9H_8$ , Molekül Ağırlığı: 116.16 g/mol, Yoğunluğu: 0.99 g/mL (25 °C), Erime Noktası: -2 °C, Kaynama Noktası: 182 °C, Katalog Numarası: 95-13-6, Marka: Merck.

#### **3.1.1.16. 1-İndanon (20)**

Kapalı Formülü:  $C_9H_8O$ , Molekül Ağırlığı: 132.16 g/mol, Erime Noktası: 38-42 °C, Kaynama Noktası: 243-245 °C, Katalog Numarası: 83-33-0, Marka: Merck.

#### **3.1.1.17. 2-İndanol (21)**

Kapalı Formülü:  $C_9H_{10}O$ , Molekül Ağırlığı: 134.18 g/mol, Erime Noktası: 76-78 °C, Kaynama Noktası: 253 °C, Katalog Numarası: 4254-29-9, Marka: Merck.

#### **3.1.1.18. İndan-1,3-dion (22)**

Kapalı Formülü:  $C_9H_6O_2$ , Molekül Ağırlığı: 146.14 g/mol, Erime Noktası: 127-130 °C, Kaynama Noktası: 337 °C, Katalog Numarası: 606-23-5, Marka: Merck.

#### **3.1.1.19. Karbontetraklorür**

Kapalı Formülü:  $CCl_4$ , Molekül Ağırlığı: 153.82 g/mol, Yoğunluğu: 1.594 g/mL (25 °C), Erime Noktası: -23 °C, Kaynama Noktası: 77 °C, Katalog Numarası: 56-23-5, Marka: Merck.

#### **3.1.1.20. Kloroform**

Kapalı Formülü:  $CHCl_3$ , Molekül Ağırlığı: 119.3 g/mol, Yoğunluğu: 1.492 g/mL (25 °C), Erime Noktası: -63 °C, Kaynama Noktası: 60 °C, Katalog Numarası: 67-66-3, Marka: Merck.

#### **3.1.1.21. Kloroform-D<sub>1</sub>**

Kapalı Formülü:  $CDCl_3$ , Molekül Ağırlığı: 120.38 g/mol, Yoğunluğu: 1.5 g/mL (25 °C), Erime Noktası: -64 °C, Kaynama Noktası: 60 °C, Katalog Numarası: 865-49-6, Marka: Merck.

### 3.1.1.22. Lityum Alüminyum Hidrür

Kapalı Formülü:  $\text{LiAlH}_4$ , Molekül Ağırlığı: 37.95 g/mol, Yoğunluğu: 0.91 g/mL (25 °C), Erime Noktası: 150 °C, Katalog Numarası: 16853-85-3, Marka: Merck.

### 3.1.1.23. Magnezyum Sülfat (susuz)

Kapalı Formülü:  $\text{MgSO}_4$ , Molekül Ağırlığı: 120.37 g/mol, Yoğunluğu: 2.66 g/mL (25 °C), Erime Noktası: 1.124 °C, Bozunma Sıcaklığı: 1.124 °C, Katalog Numarası: 7487-88-9, Marka: Merck.

### 3.1.1.24. *meta*-Kloroperbenzoik Asit

Kapalı Formülü:  $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$ , Molekül Ağırlığı: 172.57 g/mol, Erime Noktası: 69-71 °C, Katalog Numarası: 273031-25G, Marka: Sigma Aldrich.

### 3.1.1.25. Metil inden (24)

Kapalı Formülü:  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}$ , Molekül Ağırlığı: 206.28 g/mol, Yoğunluğu: 1.453 g/mL (25 °C), Erime Noktası: -2 °C, Kaynama Noktası: 182 °C, Katalog Numarası: 159531-97-2, Marka: abcr GmbH.

### 3.1.1.26. Silika Jel

Kapalı Formülü:  $\text{SiO}_2$ , Molekül Ağırlığı: 60.08 g/mol, Erime Noktası: 1.713 °C, Katalog Numarası: 107734, Marka: Merck.

### 3.1.1.27. Sodyum Bikarbonat

Kapalı Formülü:  $\text{NaHCO}_3$ , Molekül Ağırlığı: 84.01 g/mol, Erime Noktası: 50 °C, Kaynama Noktası: 851 °C, Yoğunluğu: 2.20 g/mL (25 °C), Katalog Numarası: 144-55-8 Marka: Merck.

### 3.1.1.28. Trikloroasetil Klorür

Kapalı Formülü:  $\text{C}_2\text{OCl}_4$ , Molekül Ağırlığı: 181.83 g/mol, Yoğunluğu: 1.62 g/mL (20 °C), Kaynama Noktası: 118 °C, Katalog Numarası: 76-02-8, Marka: Merck.

### 3.1.1.29. $\alpha$ -Tokoferol

Kapalı Formülü:  $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_2$ , Molekül Ağırlığı: 430.72 g/mol, Yoğunluğu: 0.95 g/cm<sup>3</sup> (25 °C), Erime Noktası: 3 °C, Katalog Numarası: 10191-41-0, Marka: Merck.

### 3.1.2. Kullanılan Cihazlar

#### 3.1.2.1. Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi (NMR)

Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi, atom çekirdeklerinin manyetik özelliklerini inceleyen bir analitik teknik olup, birçok bilimsel disiplinde yaygın olarak kullanılmaktadır. NMR spektroskopisi, moleküllerin yapılarını, hareketlerini ve etkileşimlerini belirlemek için bilgi sağlar.

NMR spektroskopisinin temel prensibi, bir manyetik alan içine yerleştirilen bir örneğin (genellikle bir çözelti) atom çekirdeklerinin manyetik alanlara tepkisini ölçmektir. Atom çekirdekleri manyetik momentlere sahiptir ve bir manyetik alan içinde bulduklarında bu momentler belirli bir enerji düzeyine çekilirler. Bu çekirdekler, harici bir manyetik alan tarafından belirli bir frekansla uyarılabilirler. Atom çekirdekleri, bu uyarımla rezonans frekansına gelerek enerji absorbe ederler. Bu rezonans frekansı, çekirdeklerin manyetik momentinin molekül içindeki kimyasal ortamına bağlıdır ve bu nedenle molekül yapısı hakkında bilgi sağlar.

NMR spektroskopisinin ana bileşenleri aşağıda verilmiştir:

**Manyetik alan:** Atom çekirdeklerinin manyetik özelliklerini incelemek için kullanılan sabit bir manyetik alandır.

**Radyo frekans (RF) bobini:** Örneği (genellikle bir çözelti) manyetik alan içine koyan ve RF enerjisi uygulayan bir bobindir.

**Algılama bobini:** Atom çekirdeklerinden gelen sinyalleri algılayan bir bobindir.

**Spektrometre:** Manyetik alanı sağlayan, RF enerjisi üreten ve sinyalleri işleyen bir cihazdır.

NMR spektroskopisinin çeşitli uygulamaları vardır, bunlar arasında kimyasal bileşiklerin tanımlanması, moleküler yapıların belirlenmesi, protein-küçük molekül etkileşimlerinin incelenmesi, biyokimyasal reaksiyonların izlenmesi ve ilaç geliştirme süreci kullanım alanları arasında bulunmaktadır.

#### 3.1.2.2. Gaz Kromatografisi Kütle Spektroskopisi (GC-MS)

Gaz kromatografisi kütle spektroskopisi (GC-MS), bir analitik kimya tekniği kombinasyonudur. Bu teknik, gaz kromatografisi (GC) ve kütle spektroskopisi (MS) adı verilen iki ayrı tekniğin birleşimidir.

**Gaz Kromatografisi (GC):** Bir karışım içindeki bileşenlerin ayrılmasını sağlar. Karışım, bir taşıyıcı gaz yardımıyla bir kolon içinden geçirilir. Kolon, çeşitli bileşenlerin farklı hızlarda hareket etmesine izin veren özel bir kaplama içerir. Sonuç olarak, bileşenler ayrılır ve farklı zamanlarda detektörden geçerler.

**Kütle Spektroskopisi (MS):** Bileşenlerin moleküler yapılarını ve kimliklerini belirlemek için kullanılır. Bu teknikte, bir bileşiğin iyonlaşması ve kütle-şarj oranının belirlenmesi sağlanır. Böylece, bileşiğin moleküler ağırlığı ve yapısal bilgisi elde edilir.

GC-MS, özellikle karmaşık karışımları analiz etmek için yaygın olarak kullanılır. GC, bileşenleri ayırıştırır ve ardından MS, her bir ayrı bileşiğin kimliğini belirleyerek analiz edilen maddenin tanımlanması ve miktarının belirlenmesini sağlar.

GC (Gaz Kromatografisi), karışımın bileşenlerini ayırıştırarak her bir bileşiği ayrı ayrı analiz edilmek üzere MS (Kütle Spektrometrisi) sistemine iletir. MS, her bir bileşiğin kütle spektrumunu elde ederek kimyasal yapısını tanımlar ve bileşiklerin miktarlarını belirler. Bu kombinasyon hem nitel hem de nicel analizler için son derece hassas ve doğru sonuçlar sağlar. Ayrıca, kütle spektrometrisi (MS), izotop dağılımlarını belirleme yeteneği ile bileşiklerin izotopik kompozisyonunu analiz etmede de kullanılır. Bu tez kapsamında “Agilent” marka “7890A GC sistem, 5975C MSD” model GC-MS cihazı kullanılmıştır.

### 3.1.2.3. Kızıl Ötesi Spektrometri (FT-IR)

Kızıl ötesi spektrometri, kızıl ötesi (IR) radyasyonunun numuneden geçirilmesiyle elde edilen spektrumların analiz edilmesine dayanan bir analitik kimya tekniğidir. Genellikle Fourier dönüşümü (FT) algoritması kullanılarak veri toplanır ve işlenir, bu nedenle “FT-IR” olarak da bilinir. FT-IR spektrometresi, numune üzerine bir ışık demeti gönderir ve numunedeki moleküller bu ışığı belirli dalga boylarında soğurur veya saçır. Bu soğurma veya saçılma deseni, numunenin bileşimi ve kimyasal yapısı hakkında bilgi sağlamaktadır.

FT-IR spektrometrisinin temel prensipleri aşağıda verilmiştir.

**Işık Kaynağı:** Kızıl ötesi ışık genellikle bir globalar veya kızıl ötesi diyot lazer gibi bir kaynaktan gelir.

**Monokromatör:** Geniş spektrumlu ışık, belirli dalga boylarına ayıran bir monokromatörden geçirilir.

**Numune:** Numune, ince bir film halinde veya katı, sıvı veya gaz halinde yer alabilir. Numune, ışığın kızıl ötesi bölgesinde soğurulur veya saçılır.

**Detektör:** Numunedeki ışık soğurulduktan veya saçıldıktan sonra, detektör bu ışığı algılar. Genellikle bir hedef veya fotodedektör kullanılır.

**Veri İşleme:** FT-IR spektrometresi, interferometri prensibine dayanan bir Fourier dönüşümü algoritması kullanarak ışık sinyalinin zaman alanından frekans alanına dönüştürür. Bu, spektrumun toplanmasını ve işlenmesini hızlandırır ve hassasiyeti artırır.

FT-IR spektrometrisi birçok uygulama alanında kullanılır, örneğin: kimyasal bileşim belirlemede organik ve inorganik bileşiklerin tanımlanması ve miktarlarının belirlenmesini sağlamaktadır. Bu tez kapsamında “PerkinElmer” marka “UATR diamond crystal” model FT-IR cihazı kullanılmıştır.

### 3.1.2.4. Spektrofotometre

Ultraviyole-Görünür (UV-Vis) spektrofotometre, bir maddenin ultraviyole ve görünür ışık bölgesindeki soğurma veya saçılma özelliklerini ölçmek için kullanılan bir cihazdır. Bu cihaz, bir örneğin bir çözeltilisinden geçirilen ışığın soğurma veya saçılma miktarını belirler ve bu veriler daha sonra maddenin konsantrasyonunu veya kimyasal yapısını belirlemek için kullanılmaktadır. Bu tez kapsamında Chebios marka Optiumum-One UV-VIS Spektrofotometre kullanılmıştır.

UV-Vis spektrofotometreler genellikle aşağıdaki ana bileşenlere sahiptir:

**Işık Kaynağı:** Genellikle cihazda bir lamba olarak bulunur ve çeşitli dalga boylarında ışık üretir.

UV-Vis spektrofotometrelerinde, döteryum veya tungsten lambalar sıklıkla kullanılır.

**Monokromatör:** Geniş spektrumdaki ışığı belirli bir dalga boyunda filtreleyen bir monokromatördür. Bu, ölçümün belirli bir dalga boyunda yapılmasını sağlar.

**Örnek Hazne:** örnek çözeltilisinin yerleştirildiği kap, ışığın çözeltiden geçmesini sağlar.

**Algılama Sistemi:** Örnekten geçen ışığın miktarını ölçen bir algılama sistemi vardır. Bu, fotodetektörler veya foto tüpler kullanılarak gerçekleştirilir.

**Veri İşleme Sistemi:** Algılanan ışık miktarı, cihaz tarafından okunur ve bilgisayar yazılımı aracılığıyla işlenir.

### 3.1.2.5. Diğer Yardımcı Gereçler

Kolon kromatografisinde “Merck silika jel 60 (0.063-0.200 mm)” ; TLC’de floresans indikatörlü “Merck 5554” tabakalar; preparatif tabaka hazırlanmasında “Merck silika jel 60 HF 254” ve kromatografi sonuçlarının incelenmesinde “Camag 254/366 nm” ı lamba kullanılmıştır.

Bileşiklerin elde edilmesi ve kromatografik işlemler ile saflaştırması sonrasında çözücülerin uzaklaştırılması için “Heidolph” marka “laborota 4000” model döner buharlaştırıcı kullanılmıştır.

## 3.2. Yöntem

### 3.2.1. Keten Katılma Tepkimesi

İnden **88** ve aktif çinko çift boyunlu balona konularak eter içerisinde karıştırıldı. Üzerine trikloroasetil klorür ve fosforiklorürün eterdeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında ultrasonik banyoda 4 saat karıştırıldı. Daha sonra karışım selit üzerinden süzüldü, süzülme işlemi tamamlandıktan sonra etil asetat ile, önce su, sonra NaHCO<sub>3</sub>, tekrar su ile yıkanarak organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu (Şengül vd., 2000). Çözücünün uzaklaştırılmasıyla dikloroeton **13** sentezlendi (Krepski ve Hassner, 1978).

### 3.2.2. Halo-Keton Eldesi

Metalik çinko asetik asitte karıştırılırken, asetik asit içerisinde çözünen dikloro keton **13** damla damla verilerek bir gece 70 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon tamamlanınca elde edilen ürün ayırma hunisinde önce etil asetat sonra su ve tekrar etil asetat ile yıkandı. Ardından NaHCO<sub>3</sub> ile tekrar yıkama işlemi yapıldı. Organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutularak monokloro keton **14** elde edildi (Şengül vd., 2000).

### 3.2.3. Bromo-inden'den (23) Dikloro Keten ile reaksiyonu

Bromo-inden (**23**) ve aktif çinko iki boyunlu balona konarak üzerine eter ilave edildi. Karıştırılan çözeltiliye trikloroasetil klorür ve fosforiklorürün eterdeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Geri soğutucu altında ultrasonik banyoda 4 saat karıştırıldı. Daha sonra karışım selit üzerinden süzülme işleminden sonra etil asetat ile, önce su, sonra NaHCO<sub>3</sub>, tekrar su ile yıkanarak MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu ve çözücü uzaklaştırıldı (Şengül vd., 2000). Bromo-inden'den (**23**) yola çıkarak bromo-dikloro keton **17** sentezi başarısızlıkla sonuçlandı.

### 3.2.4. Metil inden'in (24) Dikloro Keten ile reaksiyonu

Metil inden (**24**) ve aktif çinko iki boyunlu balona konarak üzerine eter ilave edildi. Karıştırılan çözeltiliye trikloroasetil klorür ve fosforiklorürün eterdeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Geri soğutucu altında ultrasonik banyoda 4 saat karıştırıldı. Daha sonra karışım selit üzerinden süzülme işlemi tamamlandıktan sonra etil asetat ile, organik faz önce su, sonra NaHCO<sub>3</sub>, tekrar su ile yıkanarak MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu ve çözücü uzaklaştırıldı (Şengül vd., 2000). Metil inden'den (**24**) yola çıkarak metildikloro keton **18** sentezi başarısızlıkla sonuçlandı.

### 3.2.5. Lakton Sentezi

Dikloro keton **13** kloroformda çözüldü ve üzerine *meta*-kloroperbenzoik asit'in kloroformdaki çözeltisi ilave edildi. Oda sıcaklığında reaksiyon tamamlanınca kadar karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, organik faza kloroform eklenerek önce su sonra NaHCO<sub>3</sub> ve tekrar su ile yıkanıp MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu, çözücüsü evaporatörde uzaklaştırılarak (Yılmaz vd., 2015; Bekfelavi vd., 2021), dikloro keton **13**'den dikloro lakton **15** elde edildi.

### 3.2.6. 1,1,3,3-Tetrabromoindan'ın (16) Sentezi

Brom çözeltisi, karbontetraklorür içerisindeki inden **19**'un üzerine, fotokimyasal reaksiyon aparatında ve manyetik karıştırıcı altında, 35 dakika süresince damla damla eklendi. Foto-kimyasal reaksiyon düzeneği için sodyum lambası kullanıldı. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından fazla brom

ve çözücü uzaklaştırıldı ve kloroform içerisinde bekletilerek 1,1,3,3- tetrabromoindan (**16**) kristalleri elde edildi (Tutar vd., 2001).

### 3.3. Antioksidan Etki Tayini (DPPH Yöntemi)

Sentezlenen moleküllerin her birinden ayrı ayrı 0.1 g tartıldı ve balon joje içerisindeki 10 mL etanolde çözüldü. Hazırlanan çözeltiler ana stok olarak kabul edildi ve bu çözeltiden 5 ayrı deney tüpüne sırasıyla 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 ve 1 mL alındı. Ardından her bir deney tüpü etanol ile 10 mL'ye tamamlandı. Hazırlanan bu maddelerin her biri 5 ayrı deney tüpüne 0.1'er mL olacak şekilde hazırlandı ve üzerlerine taze hazırlanmış  $6 \times 10^{-5}$  M etanollü DPPH çözeltisinden 0.29 ml ilave edildi ve 45 ve 90 dakika karanlıkta inhibisyona bırakıldı. DPPH radikal temizleme metodu, bileşiklerin serbest radikallerle reaksiyona girerek antioksidan kapasitelerini belirlemeye izin verir. Standart olarak askorbik asit,  $\alpha$ - tokoferol ve BHA kullanıldı. Standartların da her birinden 0.1 g tartıldı ve balon joje içerisindeki 10 mL etanolde çözüldü. Hazırlanan çözeltilerinde her birinden 5 ayrı deney tüpüne sırasıyla 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 ve 1 mL alındı ve etanol ile 10 mL'ye tamamlandı. Daha sonra her bir standarttan 5 ayrı deney tüpüne 0.1 mL alındı ve üzerlerine taze hazırlanmış  $6 \times 10^{-5}$  M etanollü DPPH çözeltisinden 0.29 mL ilave edildi ve 45 dakika ve 90 dakika karanlıkta inhibisyona bırakıldı. Süre bitiminde her bir örnekten 1  $\mu$ L küvet içerisine koyuldu, spektrofotometre cihazı ile 517 nm'deki absorbans değerleri ölçüldü. Radikal süpürücü etki, % inhibisyon olarak (Formül 3.1)'e göre hesaplandı (Edamatsu vd., 1989).

$$\text{DPPH Radikal Süpürücü Etki (\%)} = \frac{(A_0 - A_1)}{A_0} \times 100 \quad (3.1)$$

Bu formülde;

$A_0$ = Kontrolün (DPPH çözeltisi) absorbansı

$A_1$ = Numune varlığında ölçülen absorbansı temsil eder.



## 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

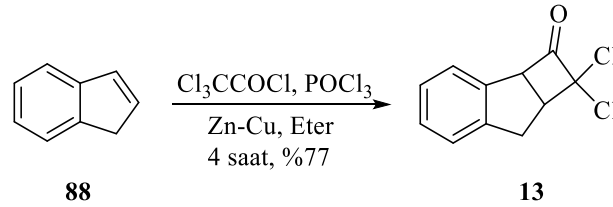
### 4.1. Bulgular

#### 4.1.1. Bileşiklerin Sentezleri

##### 4.1.1.1. Keten Katılma Tepkimesi

2 g (17.2 mmol) inden **88** tartılıp, çift boyunlu balon içerisine alındı, üzerine 1.34 g (20.5 mmol) aktif çinko (Zn-Cu) ve 10 mL eter eklenip manyetik karıştırıcıyla karıştırıldı. Balonun bir tarafına ucunda azot gazı bulunan geri soğutucu takıldı ve ortam iki defa azot gazı ile yıkanarak inert hale getirildi. Balonun diğer ucuna damlatma hunisi takılıp içerisine 1.61 g (20.5 mmol)  $\text{Cl}_3\text{CCOCl}$  ve 3.14 g (20.5 mmol)  $\text{POCl}_3$  eklenip, üzerine 50 mL eter ilave edilip, ortam bir kez daha  $\text{N}_2$  gazıyla yıkandı. Damlatma hunisindeki karışım damla damla balonun içerisine ilave edilerek karışması sağlandı (Şengül vd., 2000).

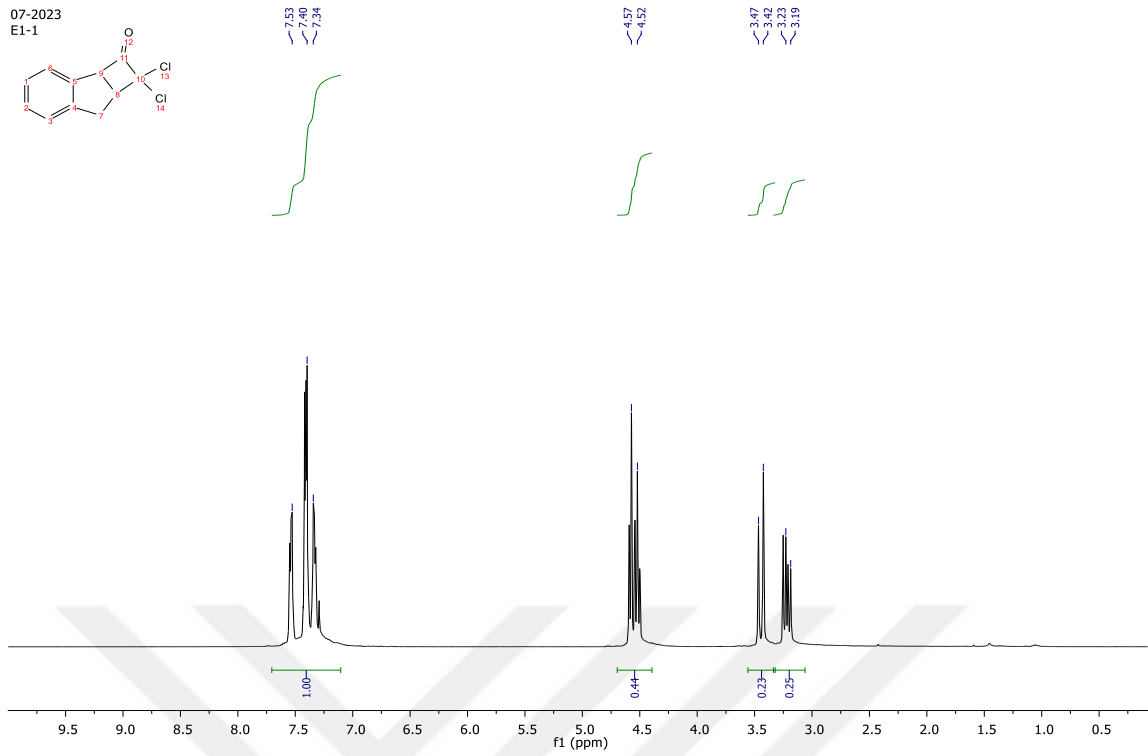
Geri soğutucu altında ultrasonik banyoda 4 saat karıştırıldı. Karışım selit üzerinden süzüldü. Elde edilen ürün ayırma hunisinde önce etil asetat sonra su ve tekrar etil asetat ile yıkandı. Ardından  $\text{NaHCO}_3$  ile tekrar yıkama işlemi yapıldı. Organik faz  $\text{MgSO}_4$  ile kurutulup çözücü uzaklaştırıldı ve % 77 verimle,  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda keten katılma ürünü tek ürün olarak 1,1-dikloro-1,2a,7,7a-tetrahidro-2H-siklobuta[ $\alpha$ ]inden-2-on (**13**) (Krepki ve Hassner, 1978) elde edildi (Şekil 4.1).



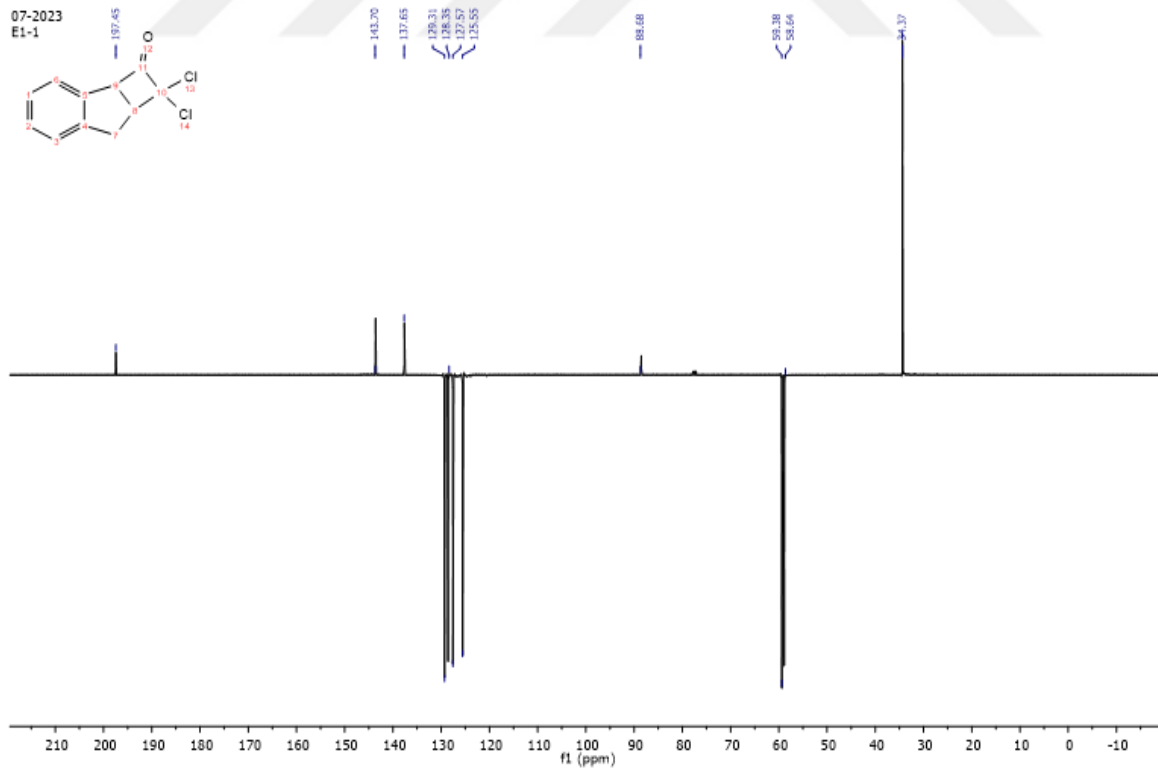
Şekil 4.1. Dikloro keton **13**'ün sentezi

Dikloro keton **13**'ün  $^1\text{H NMR}$  spektrumunda aromatik halka protonları 7.55-7.32 ppm'de multiplet, metin protonu 4.59-4.57 ppm'de dublet ( $J = 7.9$  Hz), diğer metin protonu ise 4.54-4.49 ppm'de tripletin dubleti ( $J = 9.3, 1.4$  Hz) olarak, metilen protonları 3.46-3.19 ppm'de AB sisteminde rezonans olmuştur. AB sisteminin A kısmı 3.46-3.42 ppm'de dublet ( $J = 16.9$  Hz), AB sisteminin B kısmı ise 3.25-3.16 ppm'de dubletin dubleti ( $J = 16.9, 9.3$  Hz) olarak sinyal vermiştir (Şekil 4.2).

Dikloro keton **13**'ün APT NMR spektrumunda karbonil karbonu 197.2 ppm'de pozitif sinyal, kuarterner karbonları 143.6 ve 137.5 ppm'de pozitif sinyal, aromatik halka 129.6, 128.6, 127.8 ve 127.7 ppm'de negatif sinyal, 88.7 ppm de kuarterner karbon, metin karbonları 59.4 ve 58.6 ppm'de negatif sinyal, 34.4 ppm'de metilen karbonları pozitif sinyal vermişlerdir (Şekil 4.3).

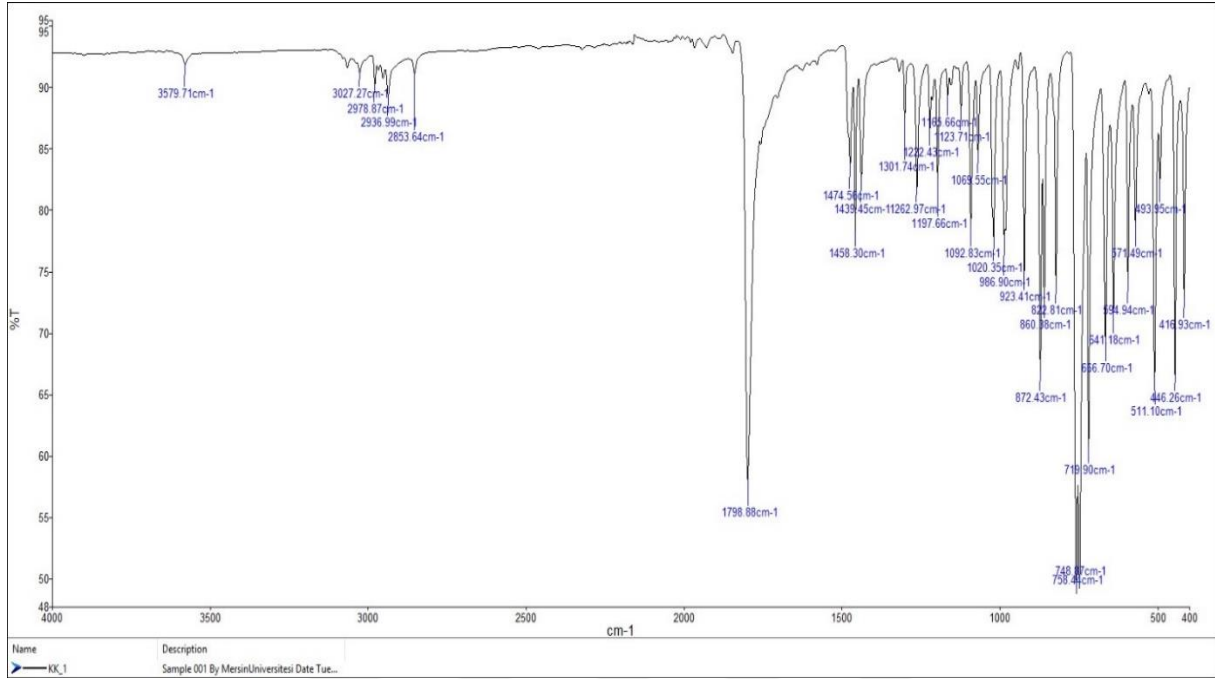


Şekil 4.2. Dikloroketon 13'ün 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

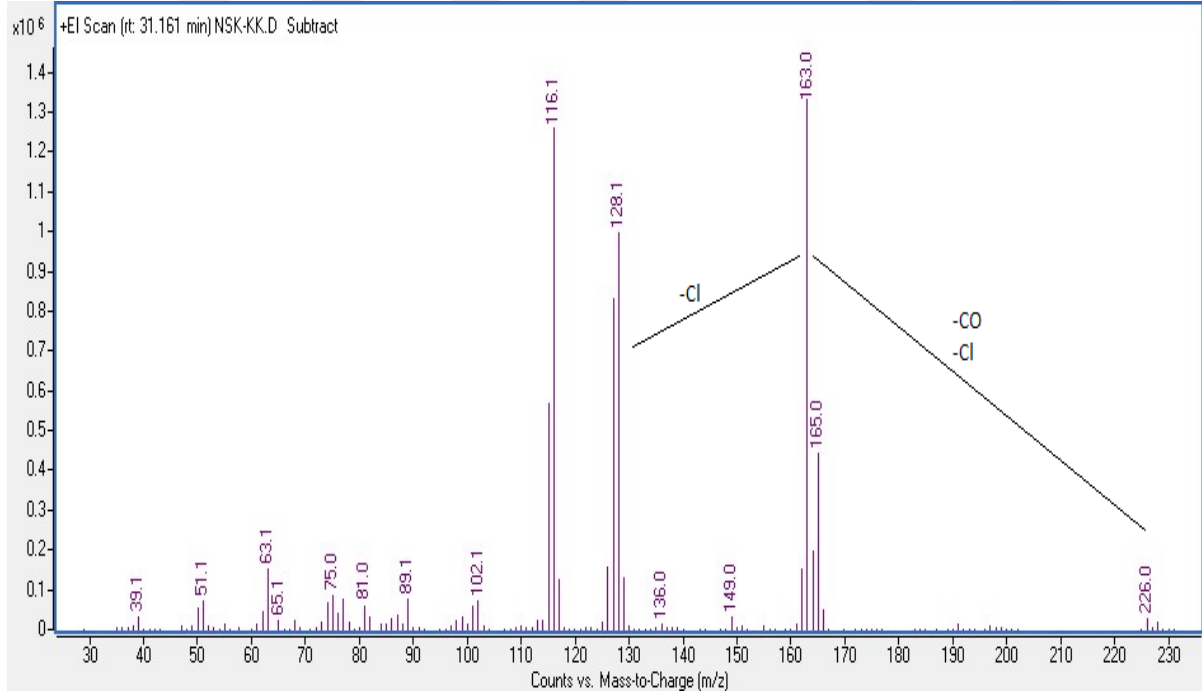


Şekil 4.3. Dikloroketon 13'ün APT NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

Dikloroeton **13**'ün FT-IR spektrumunda karbonil grubu  $1798.8\text{cm}^{-1}$ 'de keskin sinyal vermiştir (Şekil 4.4). Bu bulgu yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.4. Dikloroeton **13**'ün FT-IR spektrumu

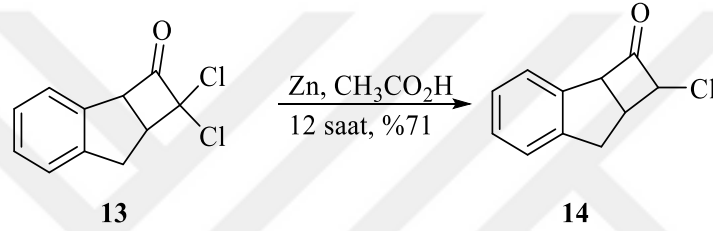


Şekil 4.5. Dikloroeton **13**'e ait GC-MS spektrumu

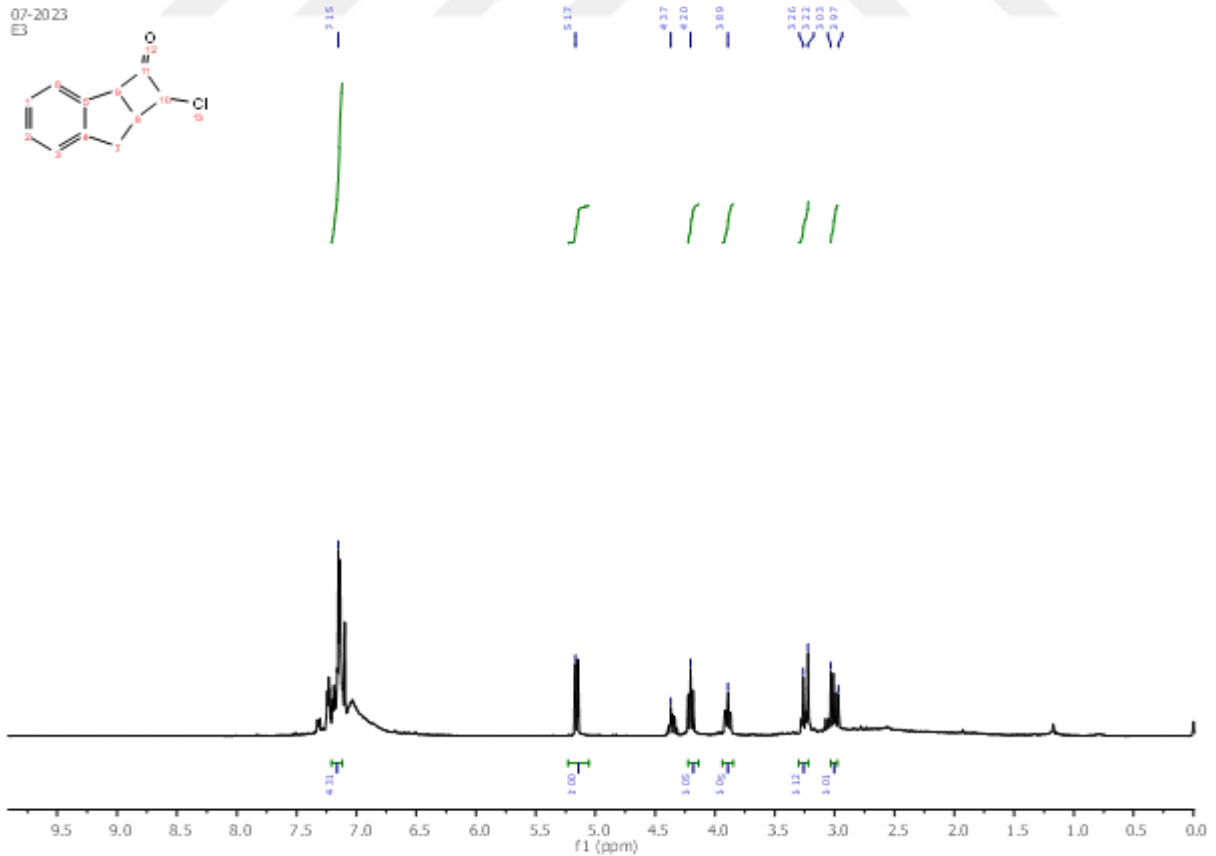
Dikloro keton **13**'ün GC-MS spektrumunda gözlenen parçalanmalar yapı ile uyumludur (Şekil 4.5).

#### 4.1.1.2. Halo Keton Sentezi

1.34 g (20.5 mmol) metalik çinko 100 mL asetik asitte karıştırılırken, 10 mL asetik asit içerisinde çözünen 1.84 g (10 mmol) dikloro keton **13** damla damla verilerek bir gece 70 °C'de karıştırıldı. Elde edilen ürün ayırma hunisinde önce etil asetat sonra su ve tekrar etil asetat ile yıkandı. Ardından NaHCO<sub>3</sub> ile tekrar yıkama işlemi yapıldı. Organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu ve %71 verimle, <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda tek bir ürün olan, 1-kloro-1,2a,7,7a-tetrahidro-2H-siklobuta[a]inden-2-on (**14**) elde edildi (Şengül vd. 2000) (Şekil 4.6).



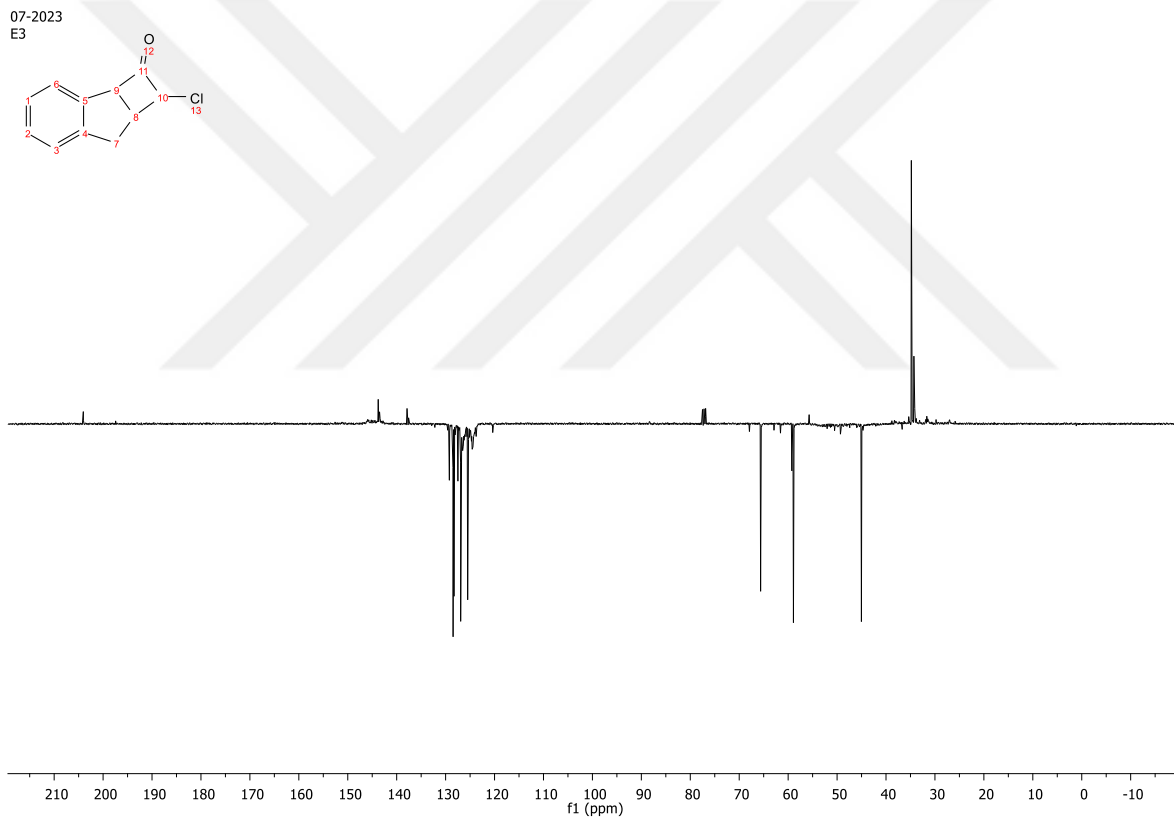
Şekil 4.6. Monokloro keton **14**'ün sentezi



Şekil 4.7. Monokloro keton **14**'ün 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

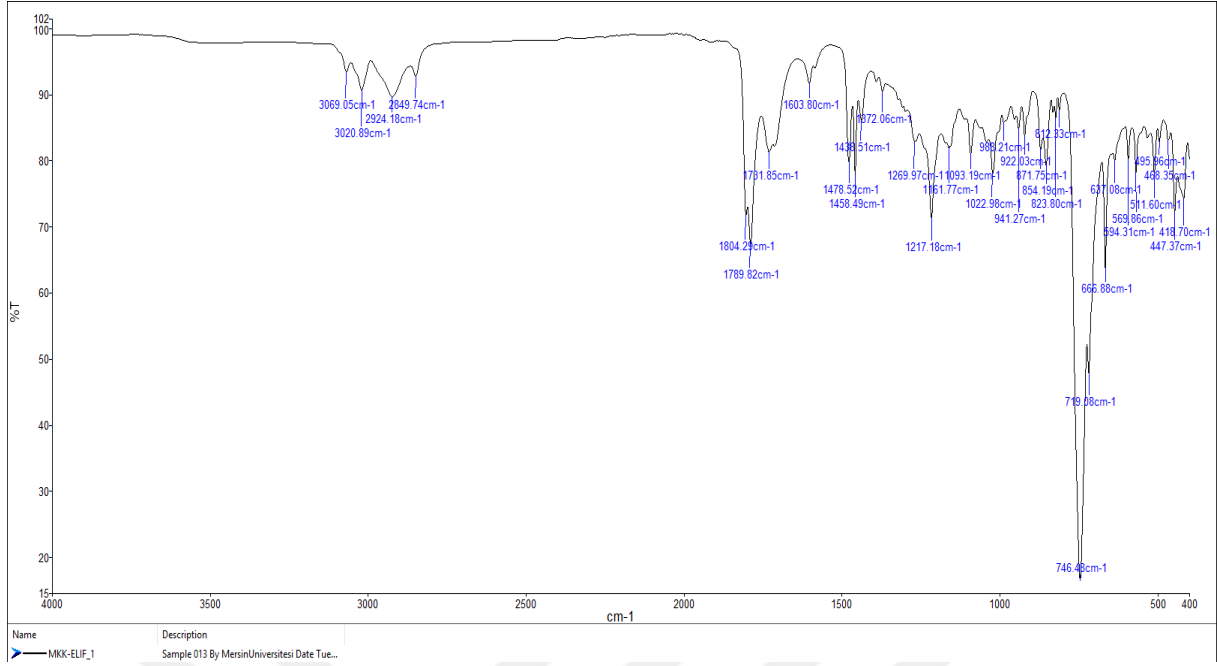
Monokloro keton **14**'ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda aromatik halka protonları 7.33-7.03 ppm'de, klorun bağlı olduğu karbonun metin protonu 5.17-5.14 ppm'de dubletin dubleti ( $J = 9.1, 2.8$  Hz) olarak sinyal vermiştir. Metin protonlarından bir tanesi 4.22-4.18 ppm'de multipler, diğer metin protonu 3.92-3.87 ppm'de tripletin dubleti olarak ( $J = 9.1, 3.6$  Hz) rezonans olmuştur. Ayrıca 3.26-2.97 ppm'de metilen protonları AB sistemi vermiştir. AB sisteminin A kısmı 3.26-3.22 ppm'de dublet ( $J = 16.6$  Hz), AB sisteminin B kısmının ise 3.03-2.96 ppm'de dubletin dubleti ( $J = 16.6, 9.1$  Hz) olarak rezonans olduğu görülmektedir (Şekil 4.7).

Monokloro keton **14**'ün APT NMR spektrumunda karbonil karbonu 203.3 ppm'de pozitif sinyal, aromatik halkanın kuarterner karbonları 143.7 ve 137.6 ppm'de pozitif sinyal, aromatik halkanın metin karbonları 129.3, 128.3, 127.6 ve 125.5 ppm'de negatif sinyal, metin karbonları 59.9 ve 58.6 ppm'de negatif sinyal, 34.4 ppm'de metilen karbonları pozitif sinyal olarak rezonans olmuştur (Şekil 4.8).

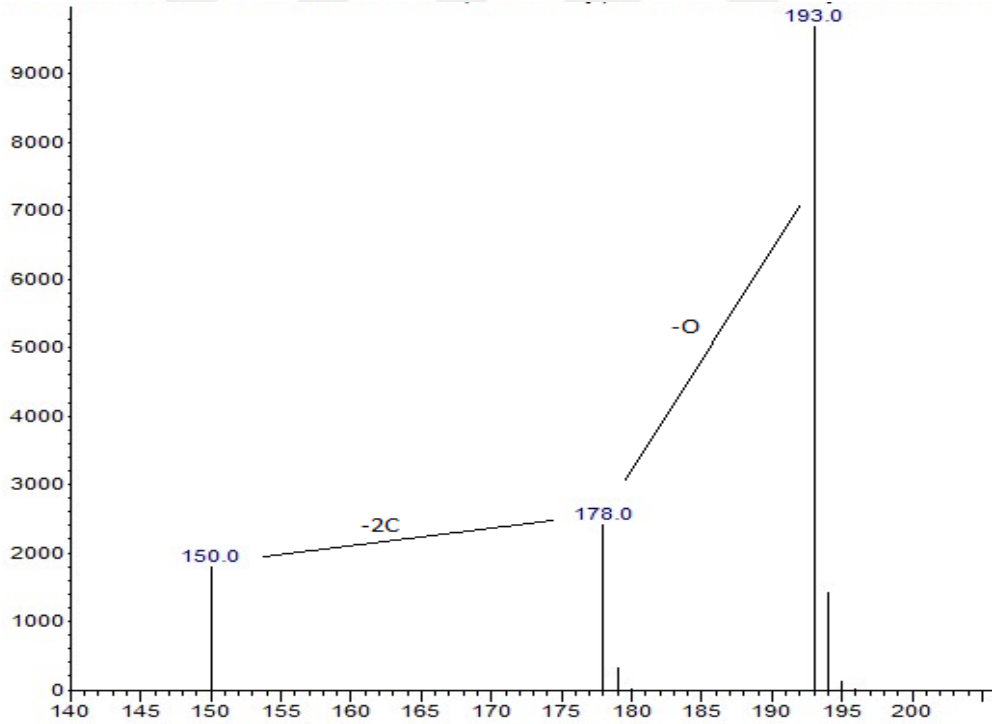


Şekil 4.8. Monokloro keton **14**'ün APT NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

Monokloro keton **14**'ün FT-IR spektrumunda karbonil grubu  $1789\text{ cm}^{-1}$  ve  $1804\text{ cm}^{-1}$ 'de sinyal vermiştir. Ancak normalde karbonil grubunun bu aralıkta keskin bir sinyal vermesi beklenmektedir. Diğer taraftan Şekil 4.8'de yer alan monokloro keton **14**'ün APT spektrumu incelendiğinde 203.3 ppm'de ki kuarterner piki karbonil grubu olarak yapıyı doğrulamaktadır. Dolayısıyla monokloro keton **14**'ün FT-IR spektrumu yapı ile uyum içerisindedir (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Monokloro keton 14'ün FT-IR spektrumu

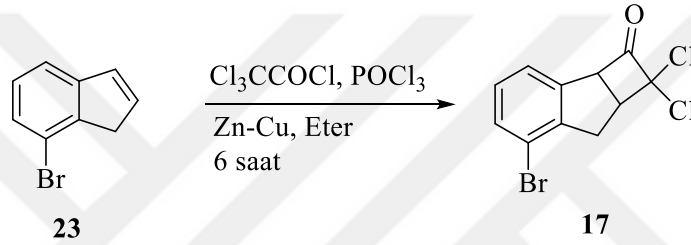


Şekil 4.10. Monokloro keton 14'e ait GC-MS spektrumu

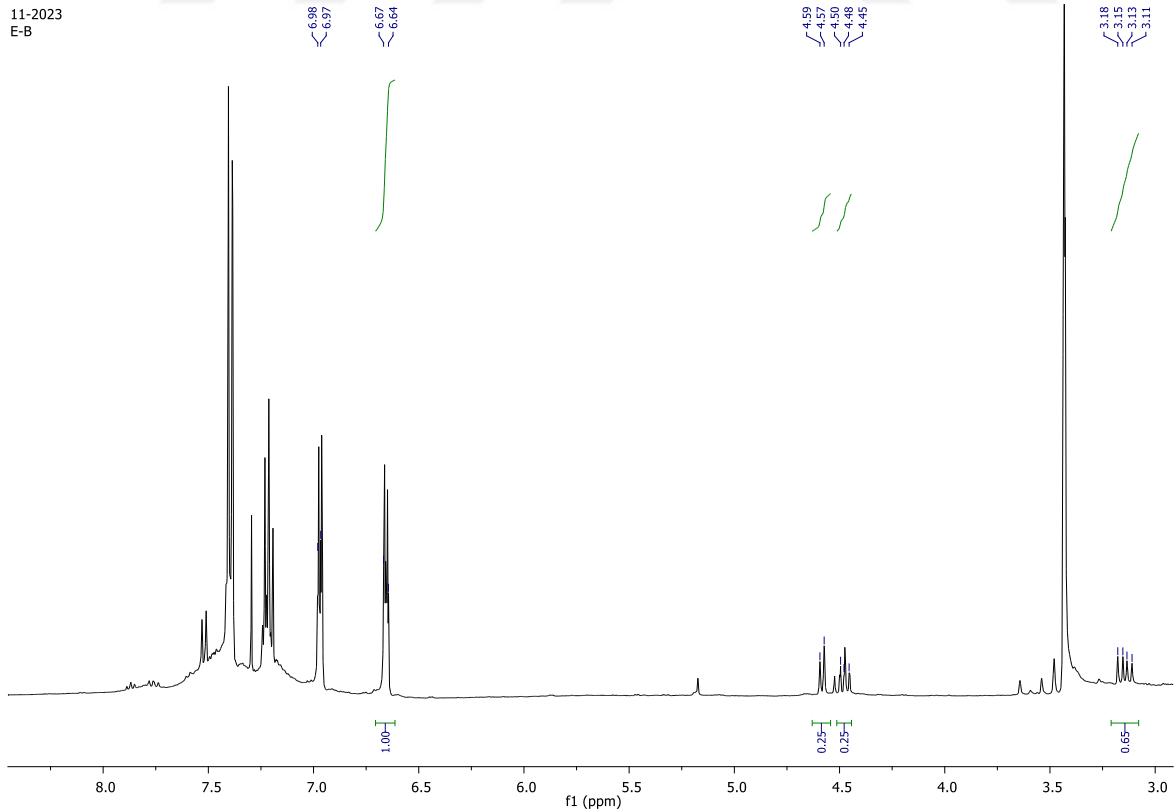
Monokloro keton 14'ün GC-MS spektrumunda gözlenen parçalanmalar yapı ile uyumludur (Şekil 4.10).

#### 4.1.1.3. Bromo-inden'nin (23) dikloroketen ile reaksiyonu

2 g (10.2 mmol) bromo-inden (23) ve aktif çinko (Zn-Cu) 1.34 g (30.6 mmol) tartılarak çift boyunlu balonda geri soğutucu düzeneğinde 100 mL eter ile çözüldü. Üzerine 1.6 g (20.4 mmol)  $\text{Cl}_3\text{CCOCl}$  ve 3.14 g (20.5 mmol)  $\text{POCl}_3$  10 mL eter ile karıştırılarak damlatma hunisi ile damla damla ilave edildi. Ultrasonik banyoda 6 saat karıştırıldı. Daha sonra karışım selit üzerinden süzülürdü. Elde edilen ürün ayırma hunisinde önce etil asetat sonra su ve tekrar etil asetat ile yıkandı. Ardından  $\text{NaHCO}_3$  ile tekrar yıkama işlemi yapıldı. Organik faz  $\text{MgSO}_4$  üzerinden kurutuldu ve çözücü uzaklaştırıldı (Şekil 4.11) (Şengül vd. 2000). Karışımın  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 3 ve 4.5 ppm'de gözlenen sinyallere göre çok az bir dönüşümün olduğu belirlendi (Şekil 4.12). Elde edilen karışım, kolon kromatografisinde silika jel kullanılarak etil asetat ve hekzan ile saflaştırma işlemine tabi tutuldu. Ancak, 6-bromo-1,1-dikloro-1,2a,7,7a-tetrahidro-2H-siklobuta[a]inden-2-on (17) saflaştırılmadı.



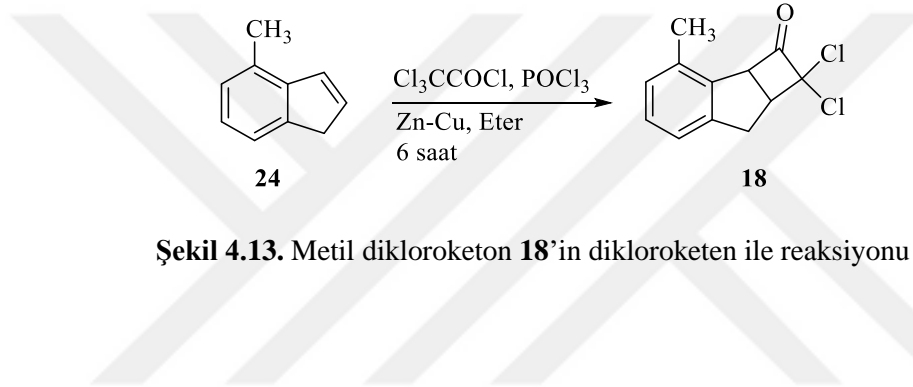
Şekil 4.11. Bromo-inden'nin (23) dikloroketen ile reaksiyonu



Şekil 4.12. Reaksiyon karışımının 400 MHz  $^1\text{H NMR}$  spektrumu

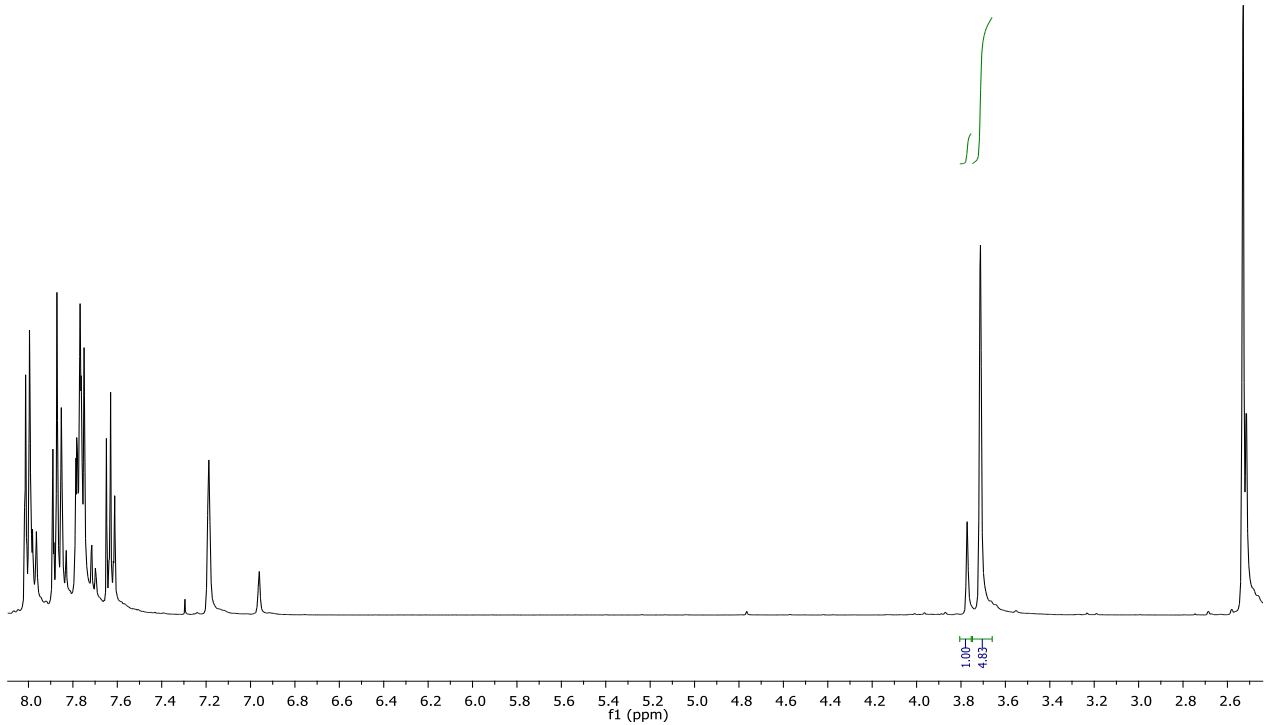
#### 4.1.1.4. Metil İnden'den (24) Metil Dikloro keton 18'in Sentezi

2 g (9.7 mmol) metil inden (24) ve aktif çinko (Zn-Cu) 1.34 g (30.6 mmol) tartılarak çift boyunlu balonda geri soğutucu düzeneğinde 100 mL eter ile çözüldü. Üzerine 1.6 g (20.4 mmol)  $\text{Cl}_3\text{CCOCl}$  ve 3.14 g (20.5 mmol)  $\text{POCl}_3$  10 mL eter ile karıştırılarak damlatma hunisi ile damla damla ilave edildi. Ultrasonik banyoda 6 saat karıştırıldı. Daha sonra karışım selit üzerinden süzülde. Elde edilen ürün ayırma hunisinde önce etil asetat sonra su ve tekrar etil asetat ile yıkandı. Ardından  $\text{NaHCO}_3$  ile tekrar yıkama işlemi yapıldı. Organik faz  $\text{MgSO}_4$  üzerinden kurutuldu ve çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen karışım, kolon kromatografisinde silika jel kullanılarak etil asetat ve hekzan ile saflaştırma işlemine tabi tutuldu. Ancak, 1,1-dikloro-3-metil-1,2a,7,7a-tetrahidro-2H-siklobuta[a]inden-2-on (18) saflaştırılmadı (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Metil dikloro keton 18'in dikloro keten ile reaksiyonu

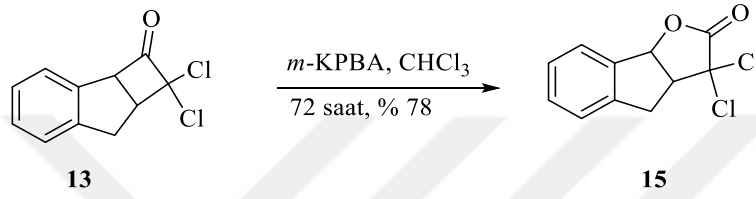
11-2023  
E-M



Şekil 4.14. Reaksiyon karışımının 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

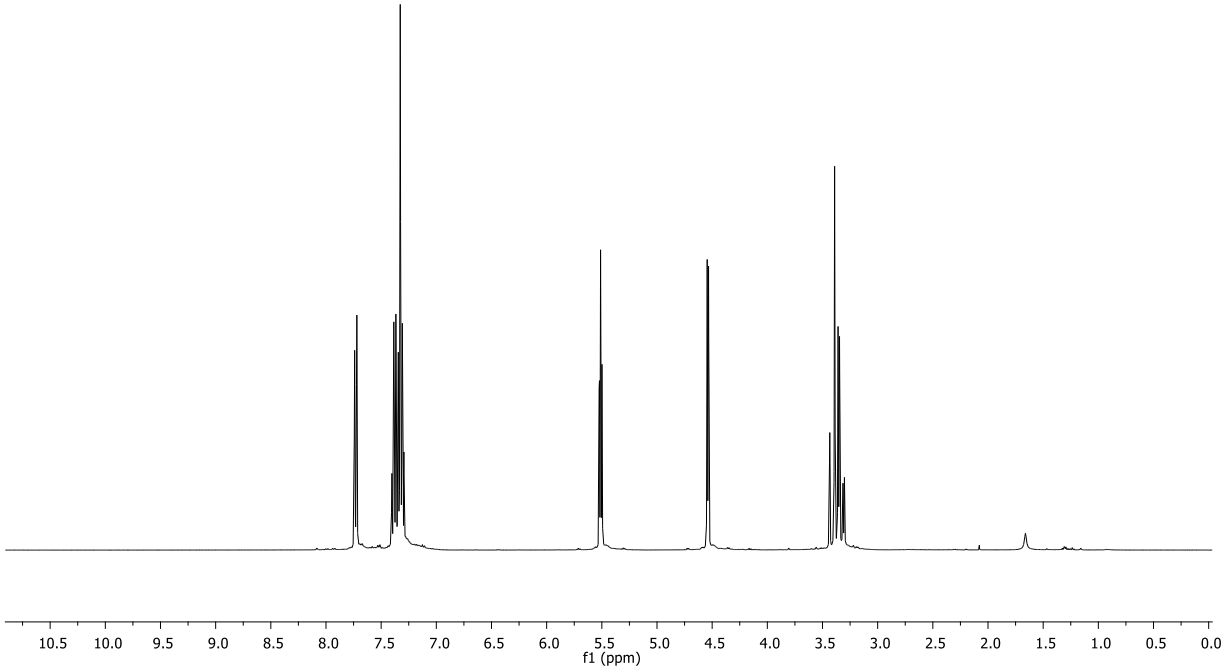
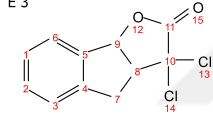
#### 4.1.1.5. Lakton Sentezi

5 g (24 mmol) dikloro keton **13** balon içerisinde alınıp üzerine 4.03 g (48 mmol) NaHCO<sub>3</sub> ve 8.27 g (48 mmol) *meta*-kloroperbenzoik asit'in kloroformdaki çözeltisi ilave edildi. Oda sıcaklığında 72 saat boyunca reaksiyon tamamlanmaya kadar karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra organik faz NaOH çözeltisi ile yıkandı. Su fazı ise kloroform ile yıkanıp MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu, çözücüsü evaporatörde uzaklaştırılarak (Yılmaz vd., 2015; Bekfelavi vd., 2021) dikloro keton **13**'den % 78 verimle, <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda tek bir ürün olan, 3,3-dikloro-3,3a,4,8b-tetrahidro-2*H*-indeno[1,2-*b*]furan-2-on (**15**) elde edildi (Şekil 4.15).



Şekil 4.15. Diklorolakton **15**'in sentezi

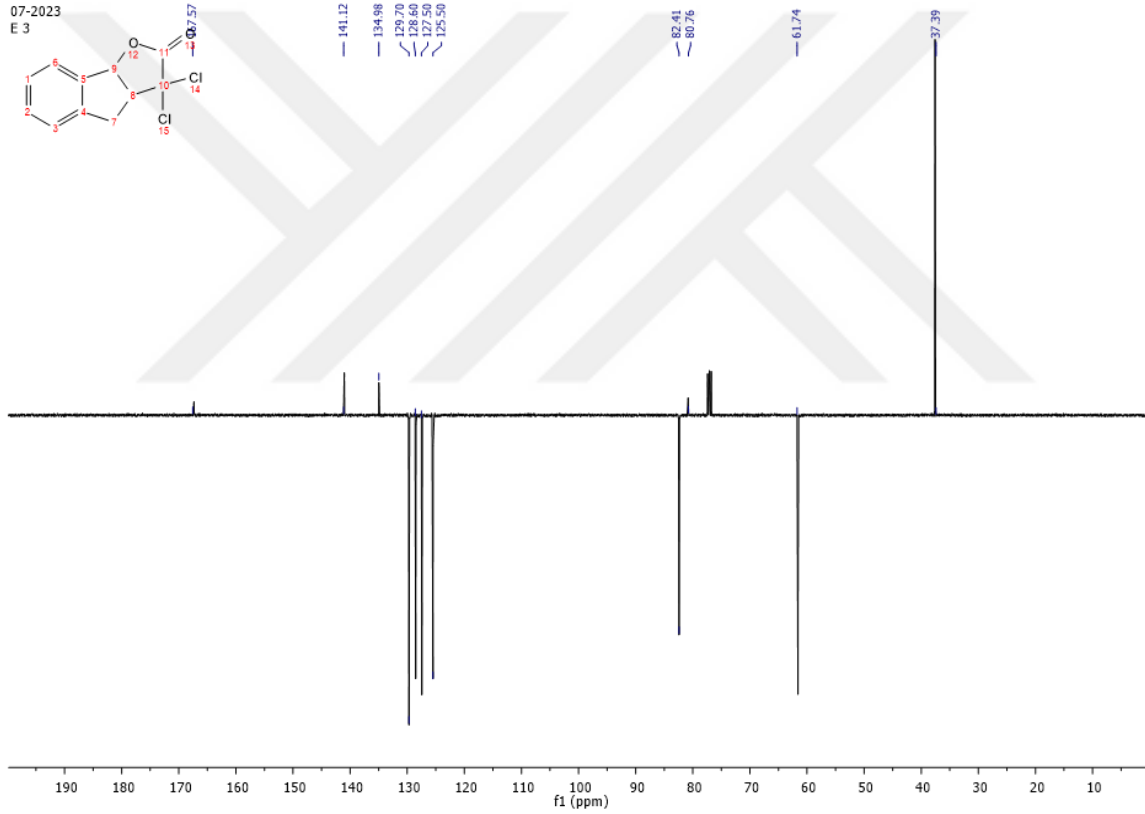
07-2023  
E 3



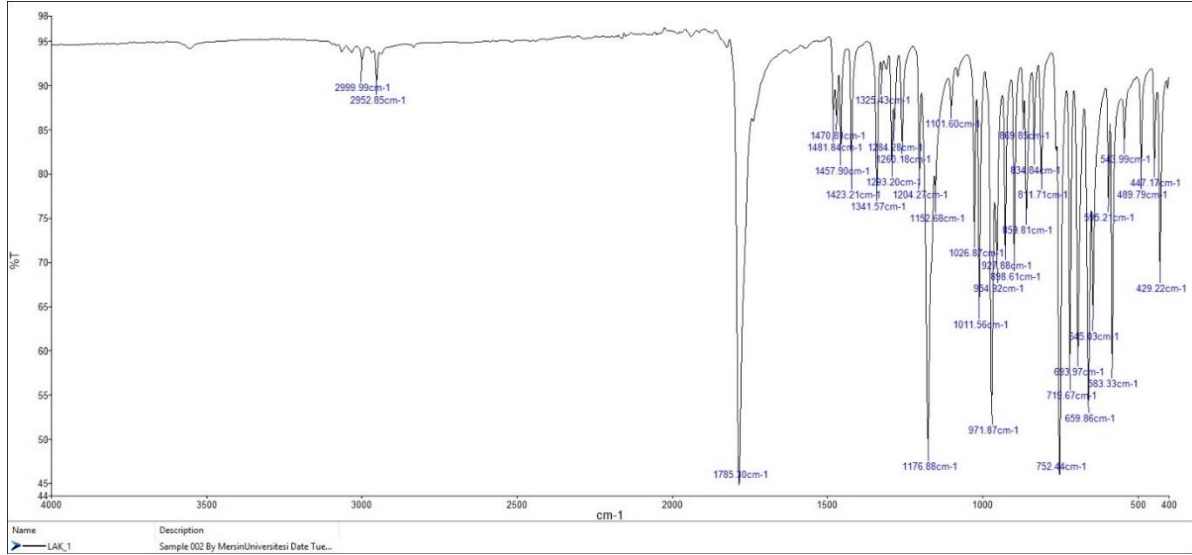
Şekil 4.16. Diklorolakton **15**'in 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

Diklorolakton **15**'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda aromatik halka protonları 7.74-7.29 ppm'de multiplet, metin protonlarından bir tanesi 5.52-5.49 ppm'de tripletin dubleti ( $J = 4.9, 1.2$  Hz), diğer metin protonu 4.54-5.53 ppm'de dublet ( $J = 4.9$  Hz) olarak sinyal vermiştir. Ayrıca 3.43-3.30 ppm'de metilen protonları AB sistemi vermiştir. AB sisteminin A kısmı 3.43-3.39 ppm'de dublet ( $J = 17.8$  Hz), AB sisteminin B kısmı 3.36-3.30 ppm'de dubletin dubleti ( $J = 17.8, 4.9$  Hz) olarak rezonans olmuştur (Şekil 4.16).

Diklorolakton **15**'in APT NMR spektrumunda lakton karbonu 167.4 ppm'de pozitif sinyal, kuarterner karbonları 141.1 ve 134.9 ppm'de pozitif sinyal, aromatik halka 129.7, 128.6, 127.5 ve 125.5 ppm'de negatif sinyal, metin karbonları 82.3 ve 80.8 ppm'de pozitif sinyal, klora bağlı kuarterner karbonu 61.9 ppm'de negatif sinyal ve 37.5 ppm'de metilen karbonları pozitif sinyal vermiştir (Yılmaz vd., 2015; Bekfelavi vd., 2021) (Şekil 4.17).

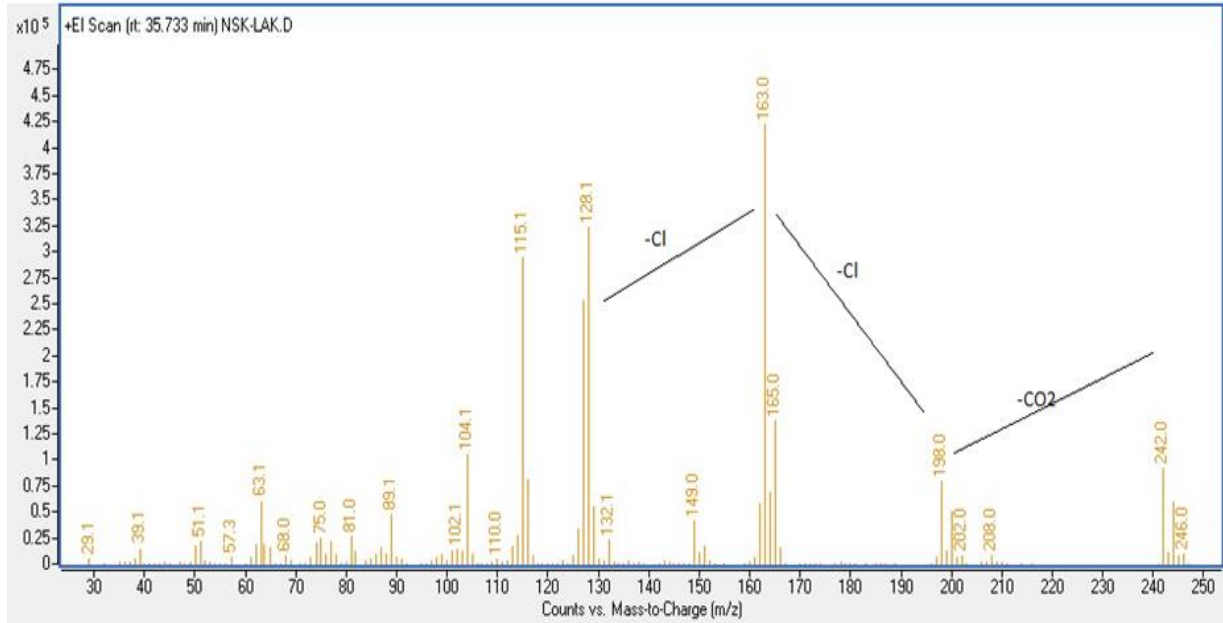


Şekil 4.17. Diklorolakton **15**'in APT NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )



Şekil 4.18. Diklorolaktone 15'in FT-IR spektrumu

Diklorolaktone 15'in FT-IR spektrumunda  $1785\text{ cm}^{-1}$ 'de karbonil grubu yapı ile uyumludur (Yılmaz vd., 2015; Bekfelavi vd., 2021) (Şekil 4.18).

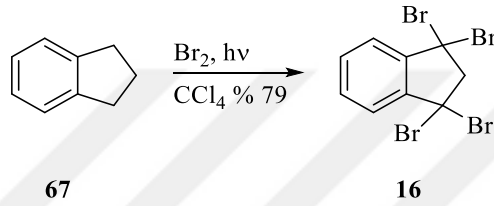


Şekil 4.19. Diklorolaktone 15'e ait GC-MS spektrumu

Diklorolaktone 15'in GC-MS spektrumunda ki parçalanmalar yapıyı doğrulamaktadır (Yılmaz vd., 2015; Bekfelavi vd., 2021) (Şekil 4.19).

#### 4.1.1.6. 1,1,3,3-Tetrabromoindan'ın (16) Sentezi

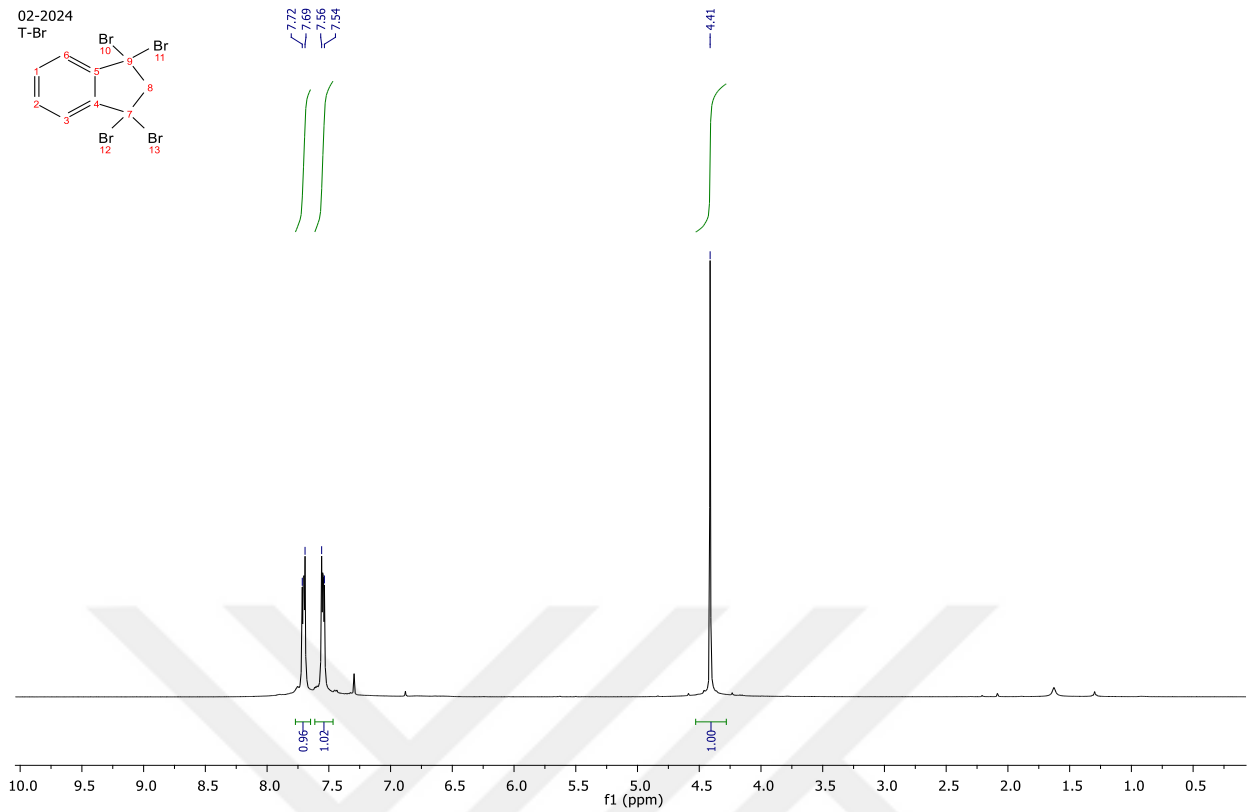
1.44 g (12.2 mmol) indan **19** tartılıp iki boyunlu balon içerisine alındı. Üzerine 35 mL CCl<sub>4</sub> ilave edilerek magnetik karıştırıcıda çözüldü. 8 g (50 mmol) Br<sub>2</sub> 20 mL karbontetraklorür içinde ayrı bir balonda çözüldü. Foto-kimyasal reaksiyon düzeneği için sodyum lambası kullanıldı. 35 dakika boyunca sodyum lambası tarafından ışınlandırılırken brom çözeltisi damla damla indan **19** çözeltisi içerisine eklendi. 50 dakika boyunca reaksiyon karıştırıldı, TLC ile reaksiyon takip edildi. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından fazla brom ve çözücü uzaklaştırıldı, yaklaşık 2 gün kloroform içerisinde bekletilerek % 79 verimle, 1,1,3,3-tetrabromoindan (**16**) kristalleri elde edildi (Tutar vd., 2001) (Şekil 4.20).



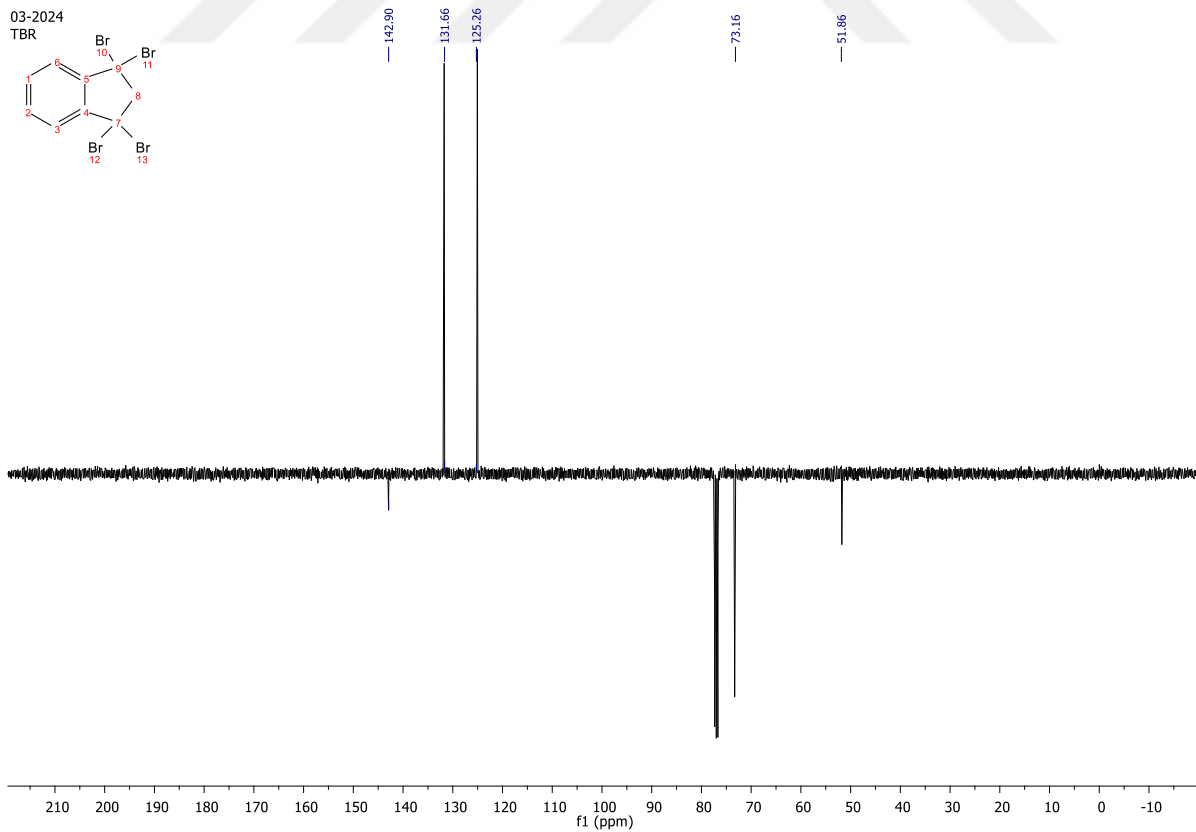
Şekil 4.20. 1,1,3,3-Tetrabromoindan'ın (**16**) sentezi

1,1,3,3-Tetrabromoindan (**16**) <sup>1</sup>H NMR spektrumunda aromatik halka protonları 7.40-6.64 ppm' de AA'BB' sistemi vermiştir. Ayrıca 4.41 ppm'de metilen protonu singlet olarak sinyal vermiştir (Şekil 4.21).

1,1,3,3-Tetrabromoindan'ın (**16**) APT NMR spektrumunda aromatik halkanın kuarterner karbonları 142.9 ppm'de negatif sinyal, aromatik halkanın metin karbonları 125.2 ve 131.6 ppm'de pozitif sinyal, bromun bağlı olduğu kuarterner karbon 73.2 ppm'de negatif sinyal, metin karbonu 51.8 ppm'de negatif sinyal vermiştir (Şekil 4.22).

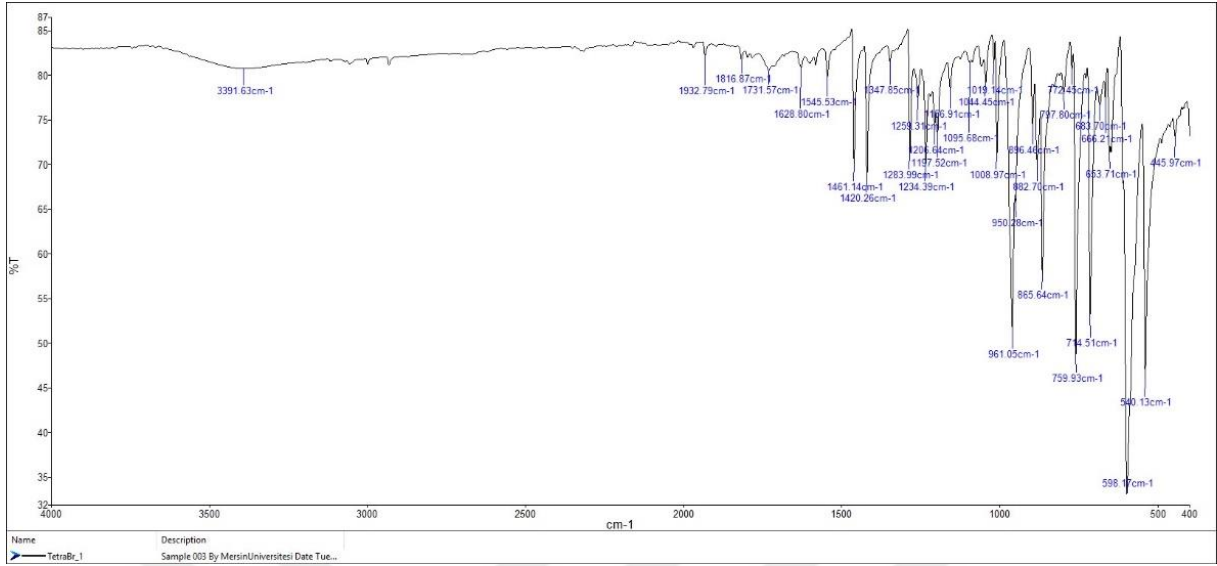


Şekil 4.21. 1,1,3,3-Tetrabromoindan'ın (16) 400 MHz  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

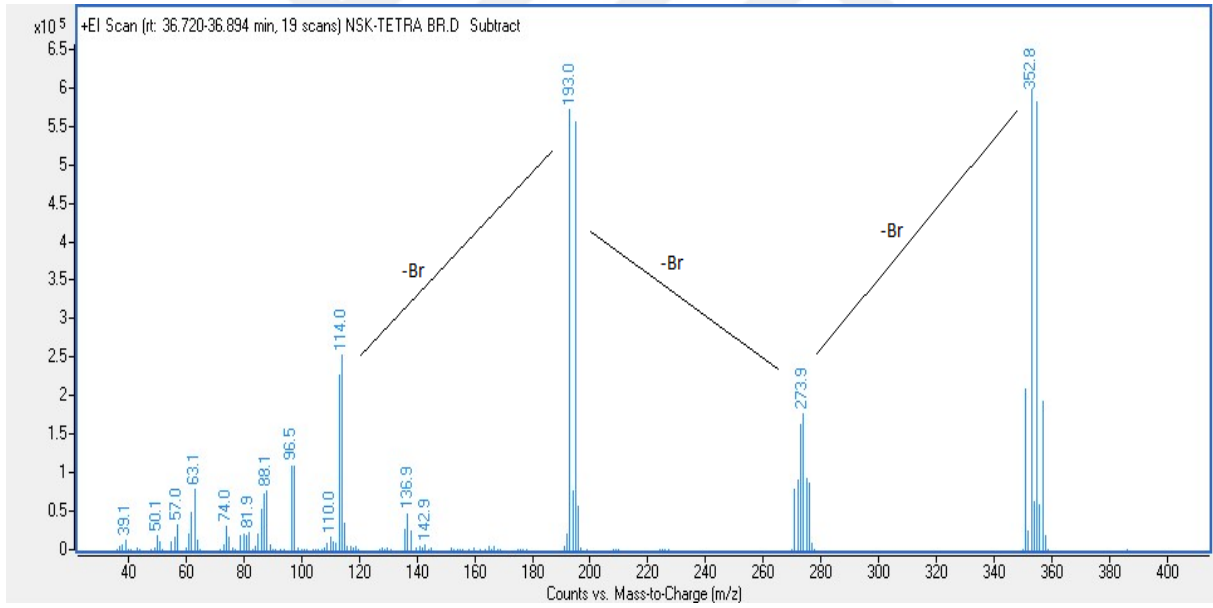


Şekil 4.22. 1,1,3,3-Tetrabromoindan'ın (16) APT NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

1,1,3,3-Tetrabromoindan'ın (16) FT-IR spektrumu yapı ile uyum içerisinde (Şekil 4.23).



Şekil 4.23. 1,1,3,3-Tetrabromoindan'ın (16) FT-IR spektrumu



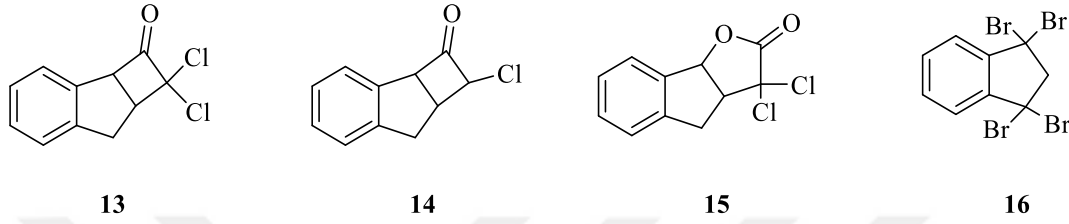
Şekil 4.24. 1,1,3,3-Tetrabromoindan'a (16) ait GC-MS spektrumu

1,1,3,3-Tetrabromoindan'ın (16) GC-MS spektrumundaki parçalanmalar üç adet brom atomunun çıktığını göstermektedir (Şekil 4.24).

#### 4.1.2. Antioksidan Ölçümü Yapılan İndan Türevleri

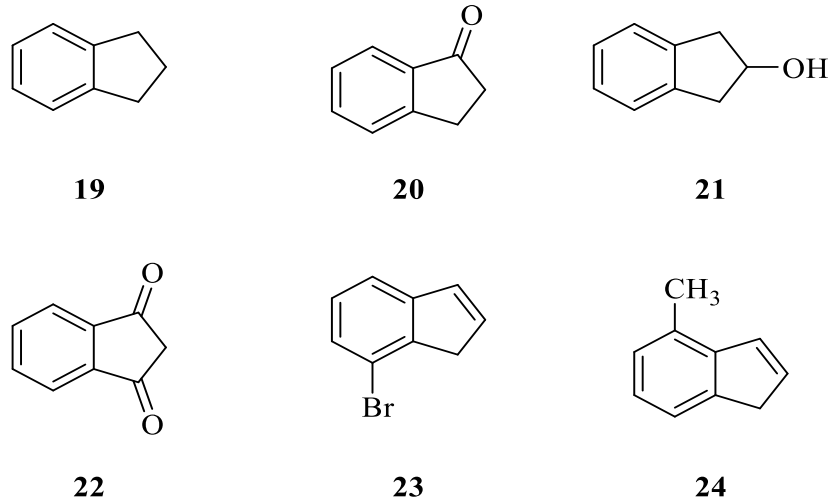
Tez kapsamında sentezlenen indan türevleri ile literatürde bulunana bazı indan türevlerinin antioksidan ölçümleri yapılmış ve birbirleri ile kıyaslanmıştır.

Tez çerçevesinde sentezlenen ve antioksidan ölçümleri yapılan indan türevleri; dikloro keton **13** (Krepki ve Hassner, 1978), monokloro keton **14**, dikloro lakton **15** ve 1,1,3,3-tetrabromoindan'dır (**16**) (Tutar vd., 2001) (Şekil 4.25).



Şekil 4.25. Tez çerçevesinde sentezlenen moleküller

Tez kapsamında sentezlenen indan türevleri yanında piyasada satılan ticari indan türevlerinin de antioksidan, özellikleri karşılaştırma amaçlı incelenmiştir. Ticari olarak alınan antioksidan ölçümleri yapılan diğer indan türevleri; indan **19**, 1-indanon (**20**) (Özen ve Şimşek Kuş, 2006), 2-indanol (**21**), ve indan-1,3-dion (**22**), 7-bromo-1H-inden (**23**) ve 4-metil-1H-inden'dir (**24**) (Şekil 4.26).



Şekil 4.26. Antioksidan ölçümü yapılan diğer indan ve inden türevleri

#### 4.1.3. Antioksidan Ölçüm Deneyleri

DPPH radikali (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) antioksidan aktivite tayinlerinde standart olarak kullanılmaktadır. Bu deney, antioksidan özelliği belirlenecek karışımın belirli derişimlerde hazırlanarak,

içinde belirli miktarda DPPH bulunan çözelti ile karıştırılması ve DPPH radikalinden elektron transferinin inhibisyonunun ölçülmesi ile gerçekleştirilmiştir. Şekiller hem sentezlenen hem de ticari formülasyonların DPPH radikali süpürücü aktivitesinin bir ölçüsü olarak % inhibisyon değerleri olarak gösterilmiştir. Yüzde inhibisyon değeri ne kadar yüksek ise antioksidan etki de o kadar yüksek kabul edilmektedir.

DPPH bir radikal türü olup hem sentezlenen moleküllerin hem de indan türevlerinin antioksidan kapasitelerini belirlemek için kullanılmıştır. Üç ayrı deneysel çalışma yapılarak örneklerin daha sonra ortalama değerleri alınıp % SCV (radikal süpürücü etki) hesaplanmıştır.

**Tablo 4.1.** Askorbik asit,  $\alpha$ -tokoferol ve BHA'ya ait % SCV değerleri

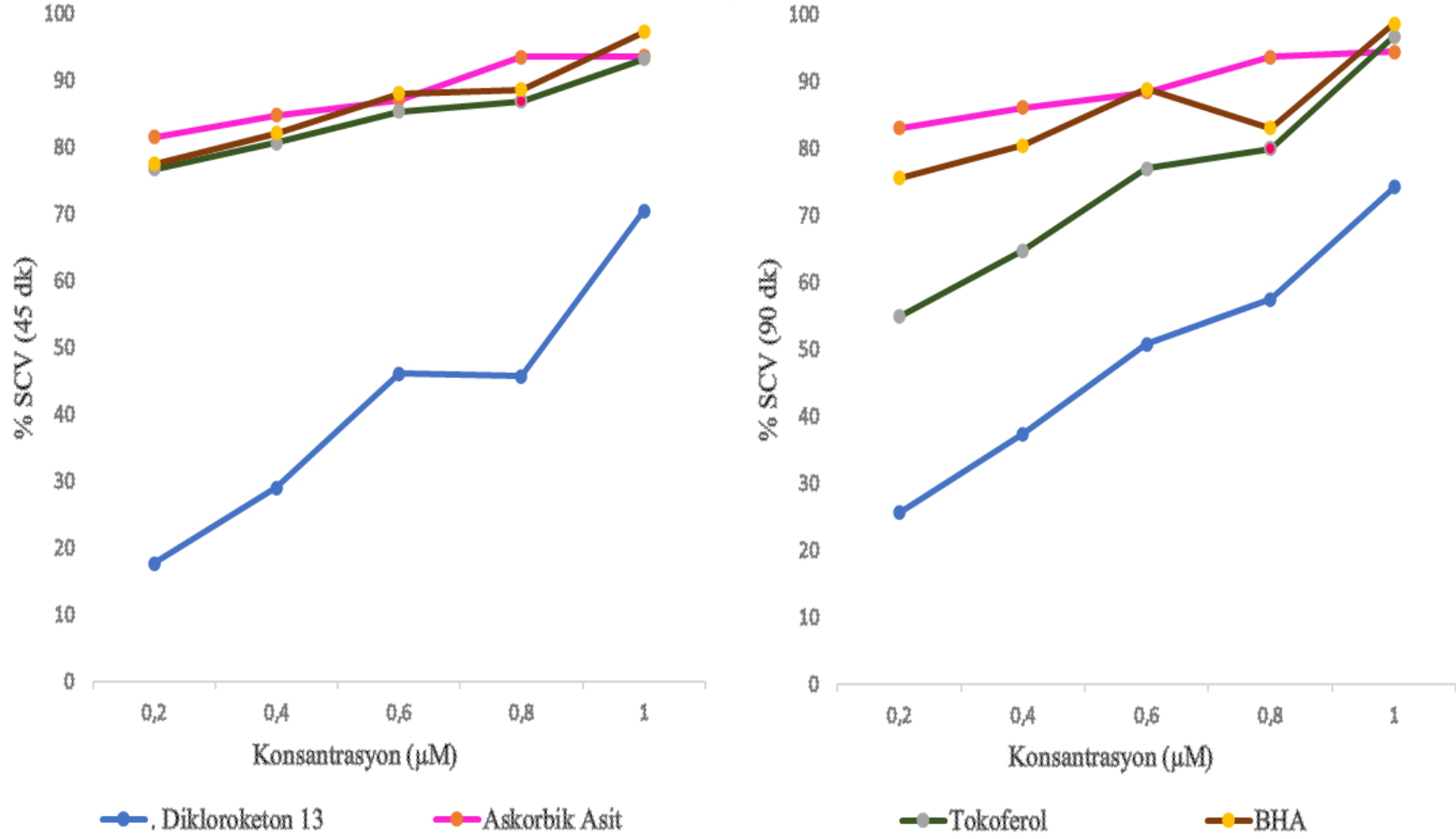
C ( $\mu$ M)	Askorbik Asit		$\alpha$ -Tokoferol		BHA	
	% SCV (45 dk)	% SCV (90 dk)	% SCV (45 dk)	% SCV (90 dk)	% SCV (45 dk)	% SCV (90 dk)
0.2	81.6	83.0	76.4	54.9	77.5	75.6
0.4	84.8	86.1	80.6	64.8	82.1	80.5
0.6	87.1	88.4	85.3	76.9	88.1	88.9
0.8	93.5	93.6	86.9	79.9	88.6	83.1
1	93.6	94.4	93.2	96.7	97.3	98.6

#### 4.1.3.1. Dikloroeton 13'ün Antioksidan Ölçüm Değerleri

Dikloroeton 13'ün 45 ve 90 dakika inhibisyon sürelerinde radikal süpürücü etki (% SCV) değerlerine bakıldığında (Tablo 4.2) 45 dakika inhibisyon süresinde konsantrasyon arttıkça daha yüksek bir radikal süpürücü etki gösterdiği bu ivmenin 90 dakikada da artarak devam ettiği görülmektedir (Şekil 4.27).

**Tablo 4.2.** Dikloroeton 13'ün % SCV (inhibisyon) değerleri

C ( $\mu$ M)	% SCV (45 dk)	% SCV (90 dk)
0.2	17.6	25.7
0.4	29.0	37.4
0.6	46.1	50.8
0.8	45.7	57.5
1	70.5	74.2



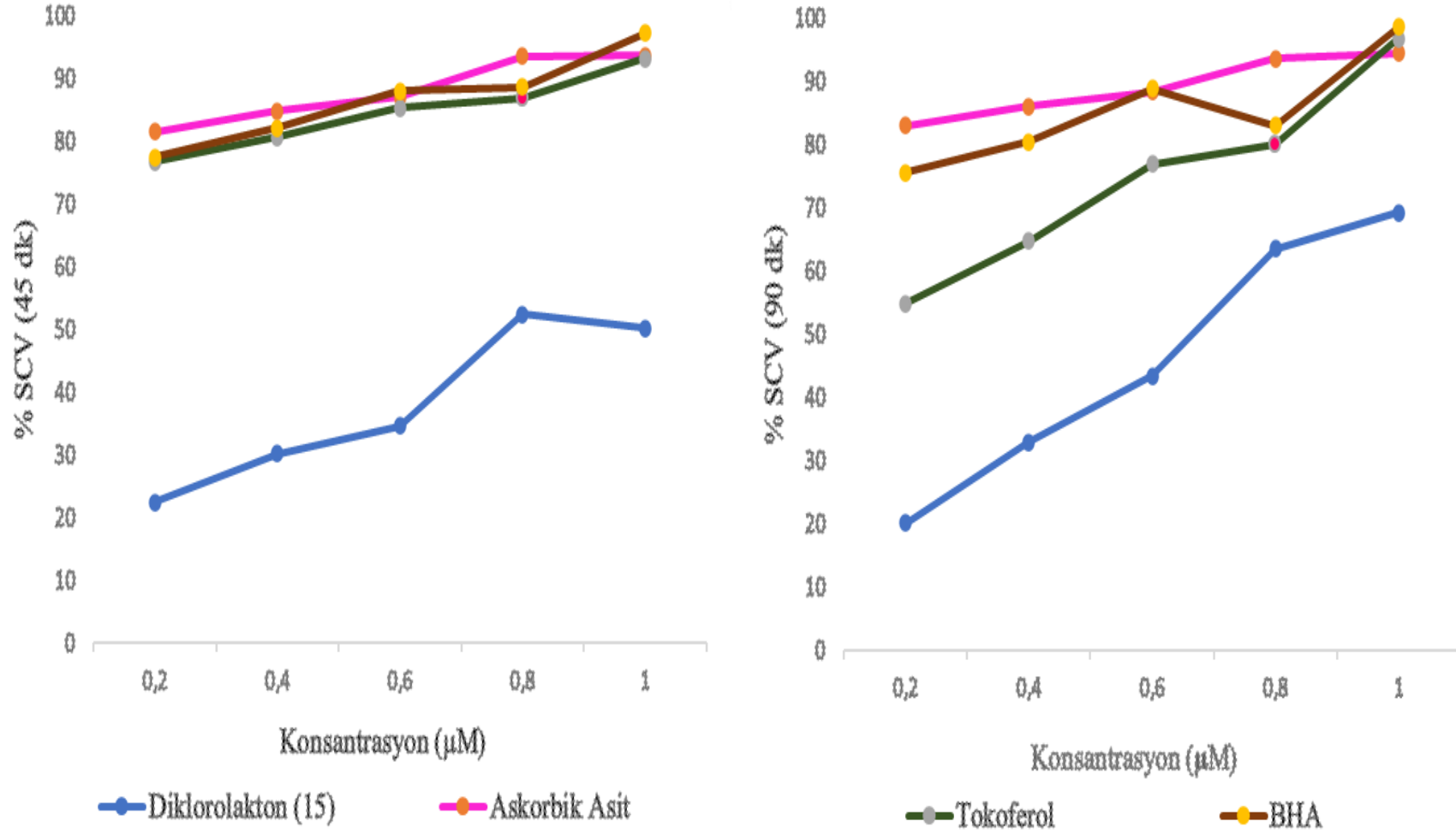
Şekil 4.27. Dikloroaketon 13'ün % SCV (inhibisyon) değerleri (45 ve 90 dk)

#### 4.1.3.2. Diklorolakton 15'in Antioksidan Ölçüm Değerleri

Diklorolakton 15'in 45 ve 90 dakika inhibisyon sürelerinde radikal süpürücü etki (% SCV) değerlerine bakıldığında (Tablo 4.3) 45 dakikada konsantrasyon arttıkça daha yüksek bir radikal süpürücü etki gösterdiği bu ivmenin 90 dakikada da artarak devam ettiği görülmektedir (Şekil 4.28).

**Tablo 4.3.** Diklorolakton 15'in % SCV (inhibisyon) değerleri

C ( $\mu\text{M}$ )	% SCV (45 dk)	% SCV (90 dk)
0.2	22.5	20.1
0.4	30.3	33.0
0.6	34.7	43.5
0.8	52.5	63.6
1	50.2	69.2



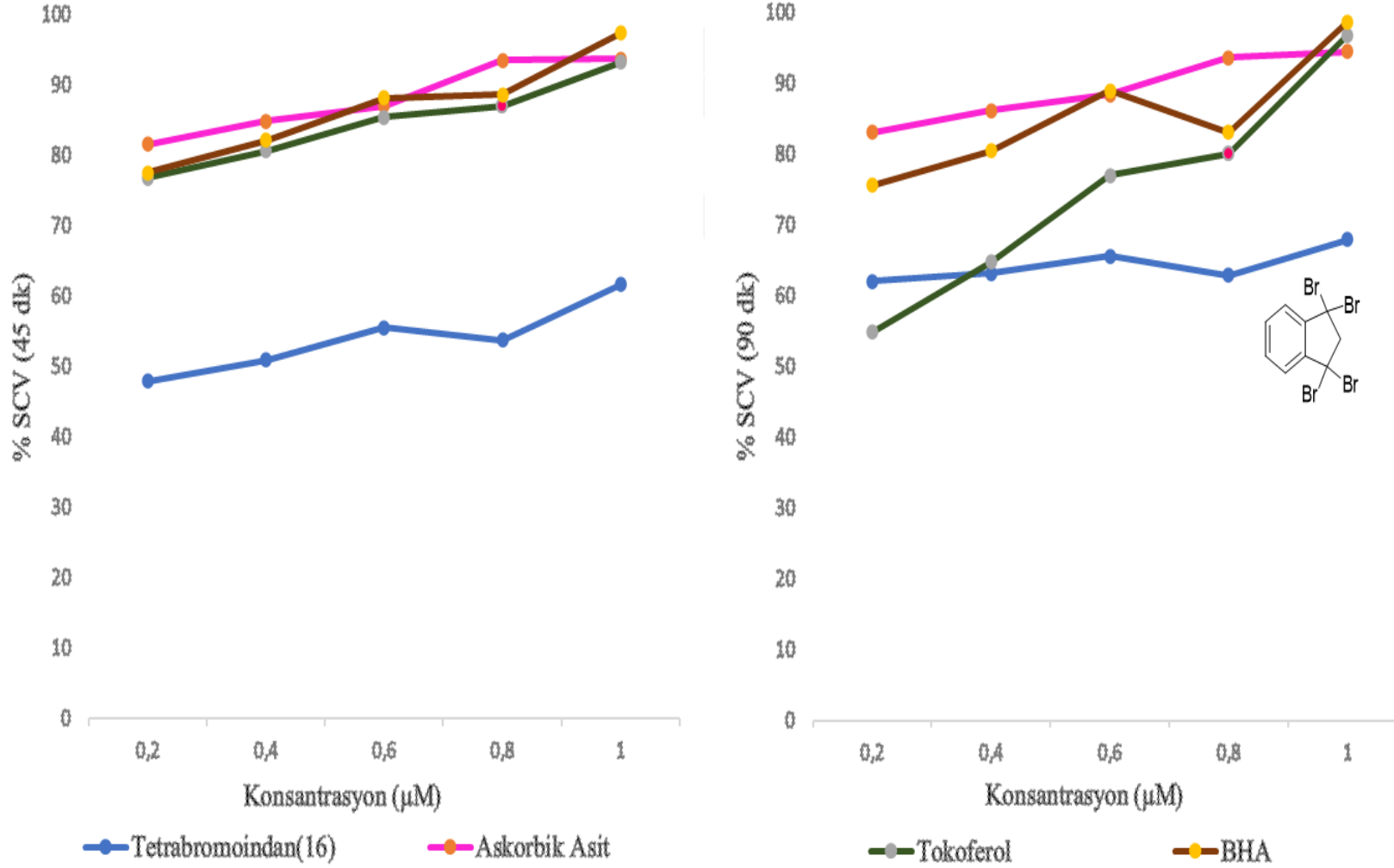
Şekil 4.28. Diklorolakton 15'in % SCV (inhibisyon) değerleri (45 ve 90 dk)

#### 4.1.3.3. 1,1,3,3-Tetrabromoindan'ın (16) Antioksidan Ölçüm Değerleri

1,1,3,3-Tetrabromoindan'ın (16) (Tutar vd., 2001) 45 ve 90 dakika inhibisyon sürelerinde radikal süpürücü etki (% SCV) değerlerine bakıldığında (Tablo 4.4) 45 dakika inhibisyon süresinde konsantrasyon artışından etkilenmediği, 90 dakikada da bu durumun değişmediği, sadece 0.8  $\mu\text{M}$ 'dan 1.0  $\mu\text{M}$ 'a geçerken yaklaşık % 8'lik bir artış ile radikal süpürücü etki gösterdiği analiz edilmiştir. Ayrıca 1,1,3,3-tetrabromoindan'ın (16) antioksidan kapasitesinin  $\alpha$ -tokoferol'e yaklaştığı gözlenmiştir (Şekil 4.29).

**Tablo 4.4.** 1,1,3,3-Tetrabromoindan'ın (16) % SCV (inhibisyon) değerleri

C ( $\mu\text{M}$ )	%SCV (45 dk)	%SCV (90 dk)
0.2	47.9	62.0
0.4	50.9	63.1
0.6	55.5	65.5
0.8	53.7	62.8
1	61.6	67.9



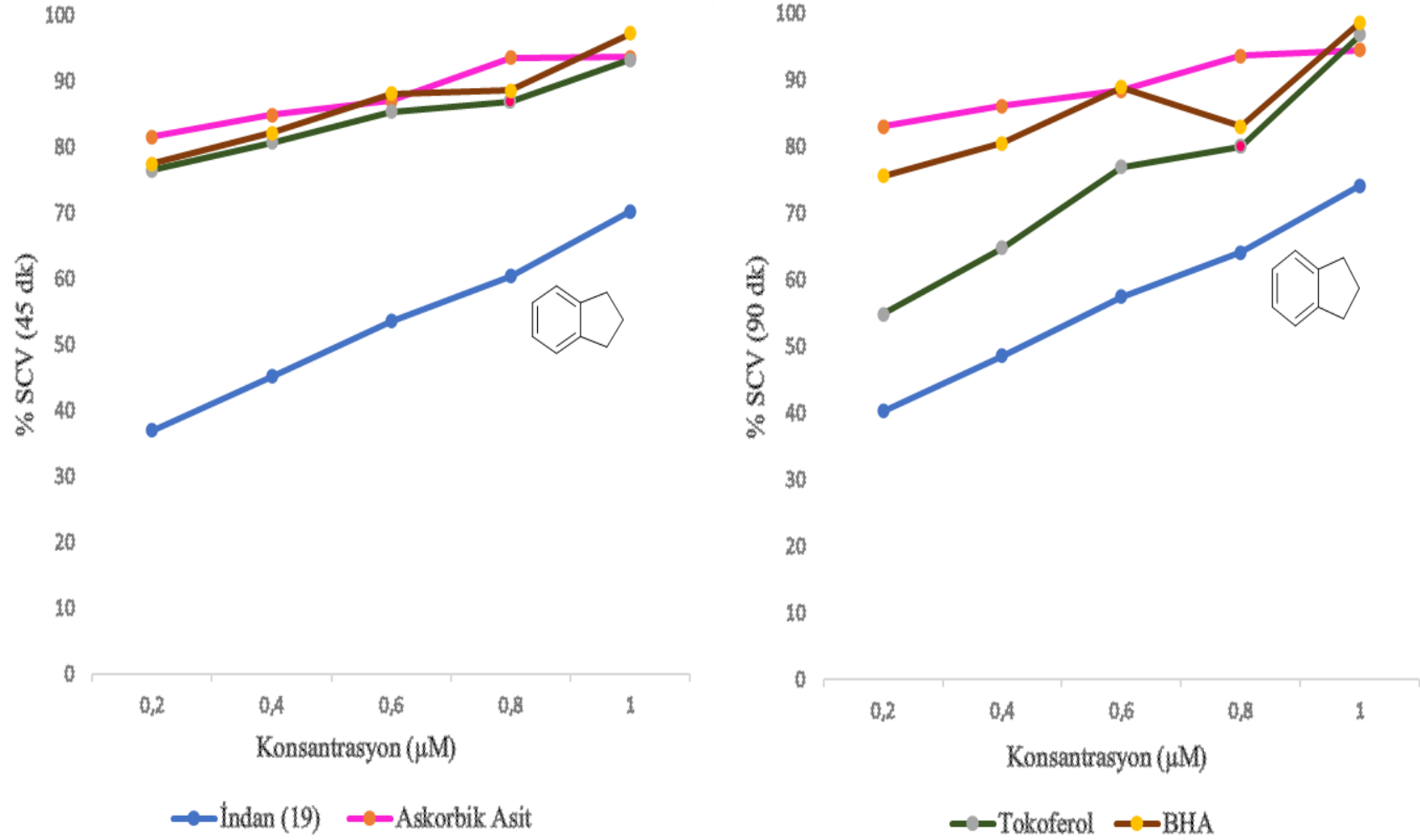
Şekil 4.29. 1,1,3,3-Tetrabromoindan'ın (16) % SCV (inhibisyon) değerleri (45 ve 90 dk)

#### 4.1.3.4. İndan 19'un Antioksidan Ölçüm Değerleri

İndan 19'un 45 ve 90 dakika inhibisyon sürelerinde radikal süpürücü etki (% SCV) değerlerine bakıldığında (Tablo 4.5) 45 dakika inhibisyon süresinde konsantrasyon arttıkça radikal süpürücü etki artmakta ve bu ivmenin 90 dakikada da devam ettiği görülmektedir (Şekil 4.30).

**Tablo 4.5.** İndan 19'un % SCV (inhibisyon) değerleri

C ( $\mu\text{M}$ )	% SCV (45 dk)	% SCV (90 dk)
0.2	40.0	40.3
0.4	45.1	48.6
0.6	53.5	57.5
0.8	60.4	64.1
1	70.3	74.1



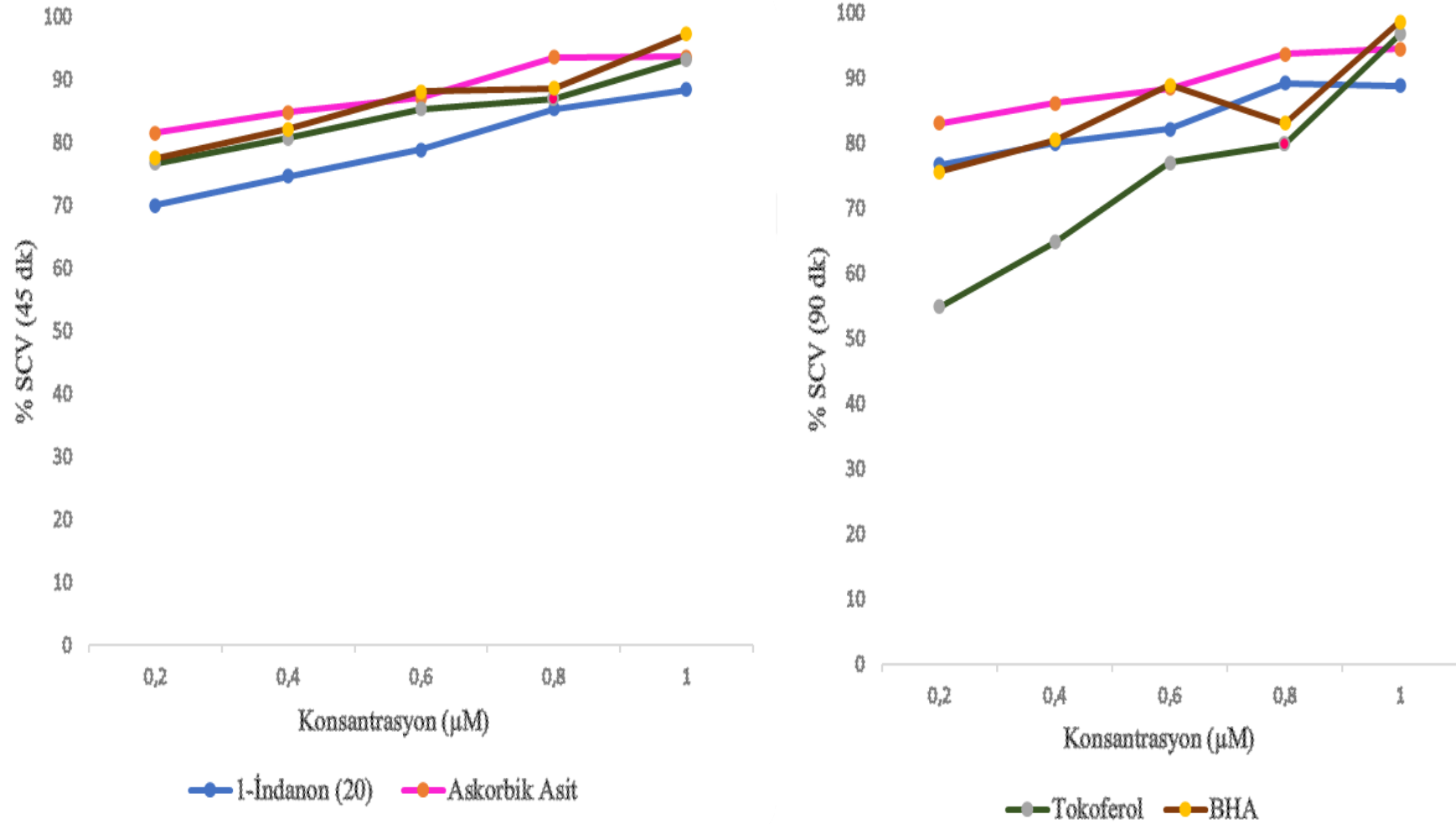
Şekil 4.30. İndan 19'un % SCV (inhibisyon) değerleri (45 ve 90 dk)

#### 4.1.3.5. 1-İndanon'un (20) Antioksidan Ölçüm Değerleri

1-İndanon'un (20) (Özen ve Şimşek Kuş, 2006) 45 ve 90 dakika inhibisyon sürelerinde radikal süpürücü etki (% SCV) değerlerine bakıldığında (Tablo 4.6) 45 dakika inhibisyon süresinde  $\alpha$ -tokoferol'e çok yakın, 90 dakikada ise  $\alpha$ -tokoferol'den yüksek, BHA ile neredeyse aynı radikal süpürücü etki göstermekte ve konsantrasyonla doğru orantılı olarak bu etki artmaktadır (Şekil 4.31).

**Tablo 4.6.** 1-İndanon'un (20) %SCV (inhibisyon) değerleri

C ( $\mu$ M)	% SCV (45 dk)	% SCV (90 dk)
0.2	69.9	76.6
0.4	74.6	80.0
0.6	78.8	82.1
0.8	85.3	89.2
1	88.4	88.8



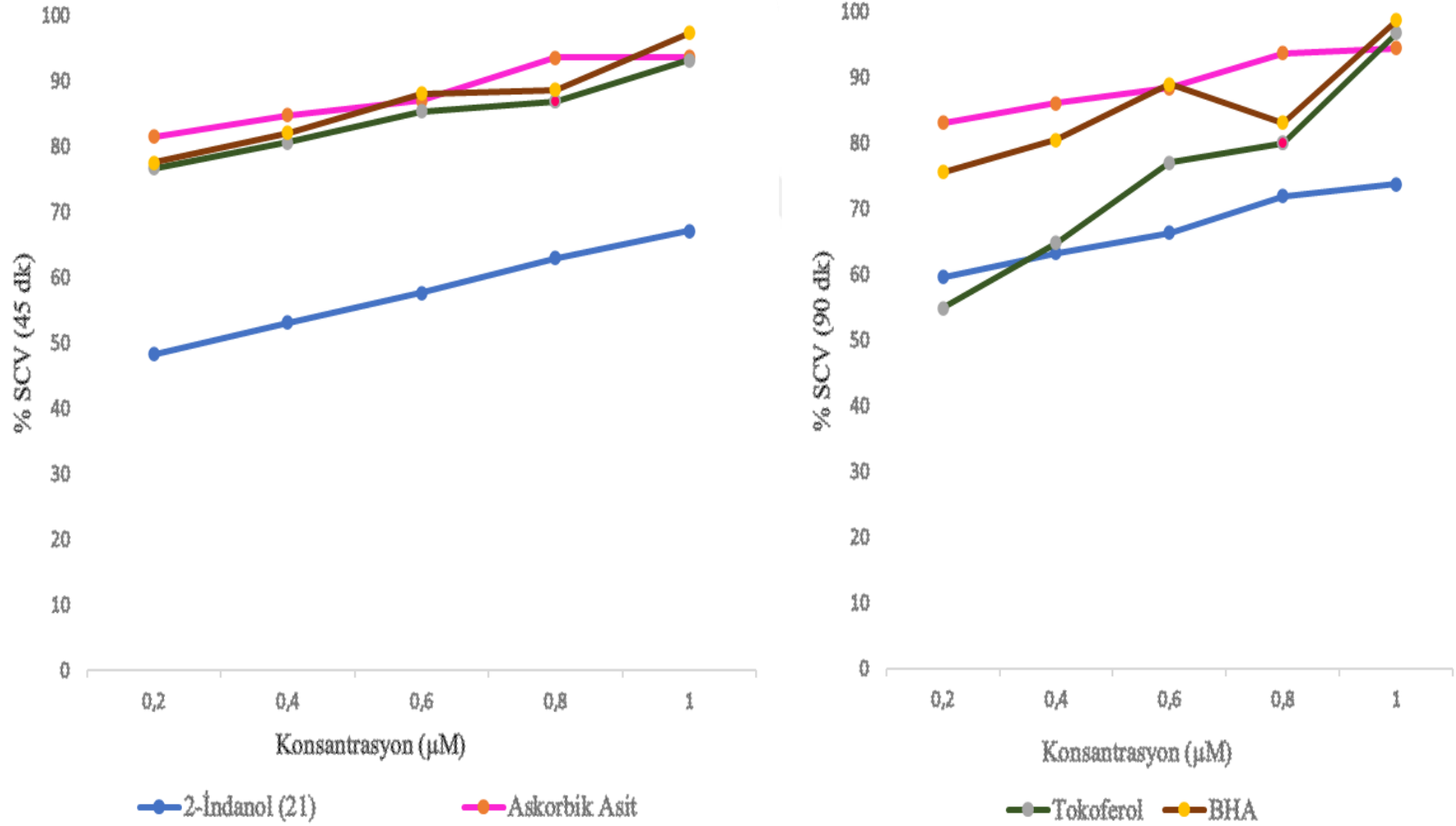
Şekil 4.31. 1-İndanon'un (20) % SCV (inhibisyon) değerleri (45 ve 90 dk)

#### 4.1.3.6. 2-İndanol'ün (21) Antioksidan Ölçüm Değerleri

2-İndanol'ün (21) 45 ve 90 dakika inhibisyon sürelerinde radikal süpürücü etki (% SCV) değerlerine bakıldığında (Tablo 4.7) 45 dakika inhibisyon süresinde standart antioksidanlara göre aynı doğru orantıda artmakta, 90 dakikada ise düşük konsantrasyonlarda  $\alpha$ -tokoferol'den daha yüksek bir radikal süpürücü etki göstermektedir. 2-İndanol'ün (21) 90 dakika inhibisyon süresinde % SCV değerlerinin yine referans antioksidanlara yakın olduğu Şekil 4.32'de görülmektedir.

**Tablo 4.7.** 2-İndanol'ün (21) % SCV (inhibisyon) değerleri

C ( $\mu$ M)	% SCV (45 dk)	% SCV (90 dk)
0.2	48.3	59.6
0.4	53.1	63.2
0.6	57.6	66.3
0.8	62.9	71.9
1	67.1	73.7



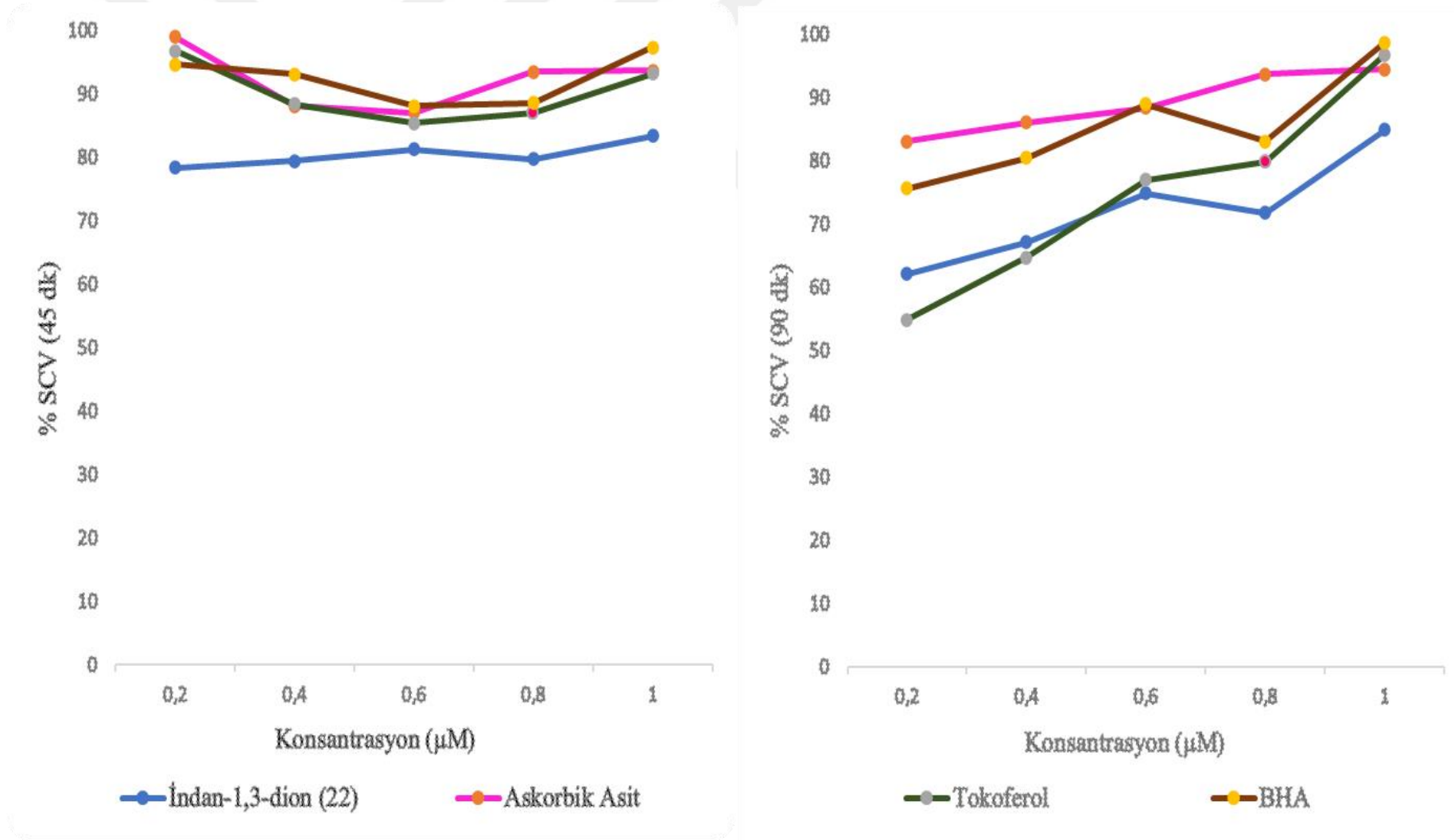
Şekil 4.32. 2-İndanol'ün (21) % SCV (inhibisyon) değerleri (45 ve 90 dk)

#### 4.1.3.7. İndan-1,3-dion'un (22) Antioksidan Ölçüm Değerleri

İndan-1,3-dion'un (22) 45 ve 90 dakika inhibisyon sürelerinde radikal süpürücü etki (% SCV) değerlerine bakıldığında (Tablo 4.8) 45 dakika inhibisyon süresinde konsantrasyon artışından etkilenmediği, 90 dakikada ise düşük konsantrasyonlarda  $\alpha$ -tokoferol'den daha yüksek bir radikal süpürücü etki gösterdiği görülmektedir (Şekil 4.33).

**Tablo 4.8.** İndan-1,3-dion'un (22) % SCV (inhibisyon) değerleri

C ( $\mu$ M)	% SCV (45 dk)	% SCV (90 dk)
0.2	78.3	62.1
0.4	79.4	67.1
0.6	81.3	74.9
0.8	79.7	71.7
1	83.4	84.9



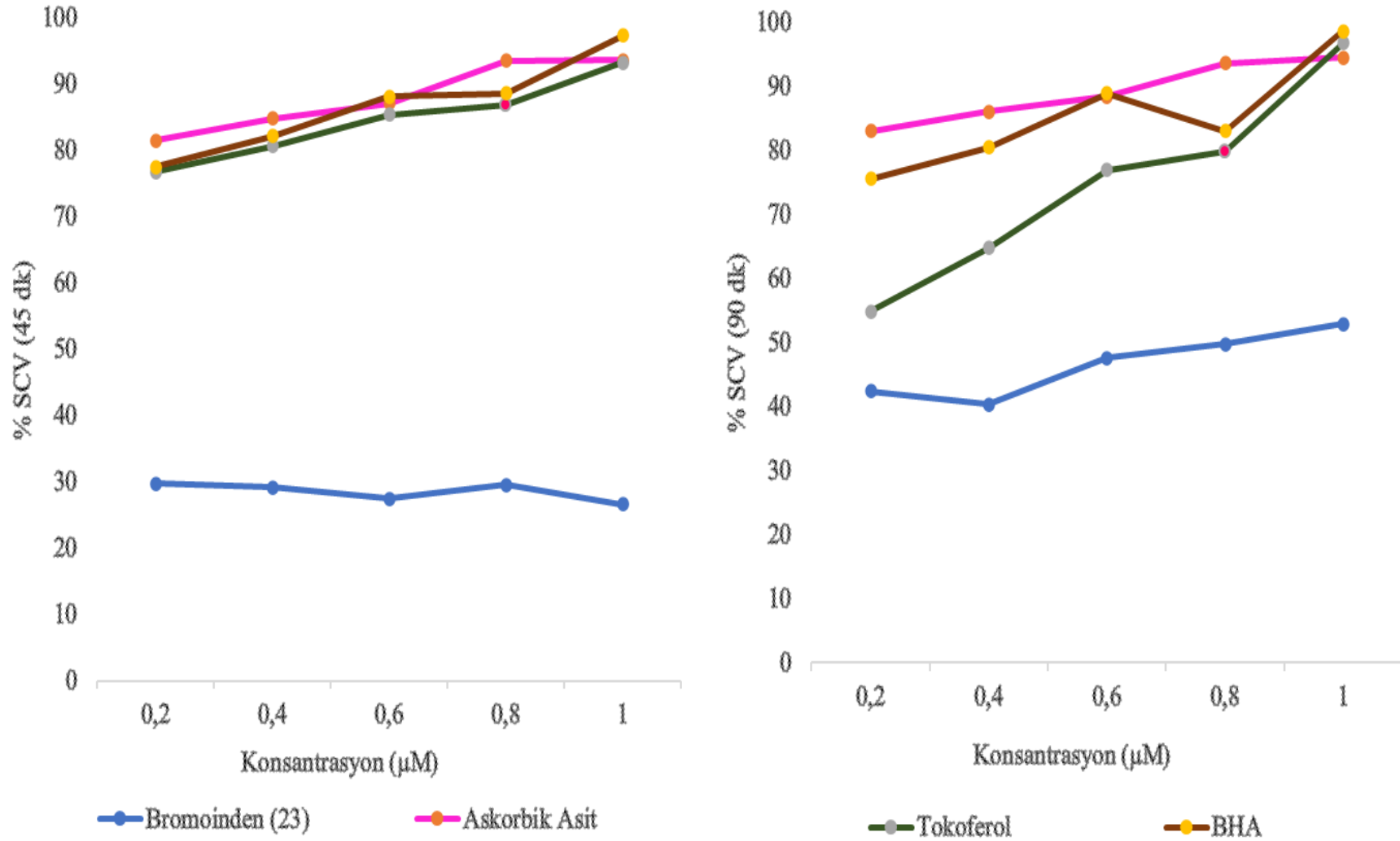
Şekil 4.33. İndan-1,3-dion'un (22) % SCV (inhibisyon) değerleri (45 ve 90 dk)

#### 4.1.3.8. Bromo-inden'in (23) Antioksidan Ölçüm Değerleri

Bromo-inden'in (23) 45 ve 90 dakika inhibisyon sürelerinde radikal süpürücü etki (% SCV) değerlerine bakıldığında (Tablo 4.9) 45 dakika inhibisyon süresinde konsantrasyon artışından çok fazla etkilenmediği, 90 dakikada da bu durumun değişmediği görülmektedir (Şekil 4.34).

**Tablo 4.9.** Bromo-inden'in (23) % SCV (inhibisyon) değerleri

C ( $\mu\text{M}$ )	% SCV (45 dk)	% SCV (90 dk)
0.2	29.7	42.4
0.4	29.1	40.3
0.6	27.4	47.6
0.8	29.5	49.7
1	26.6	52.9



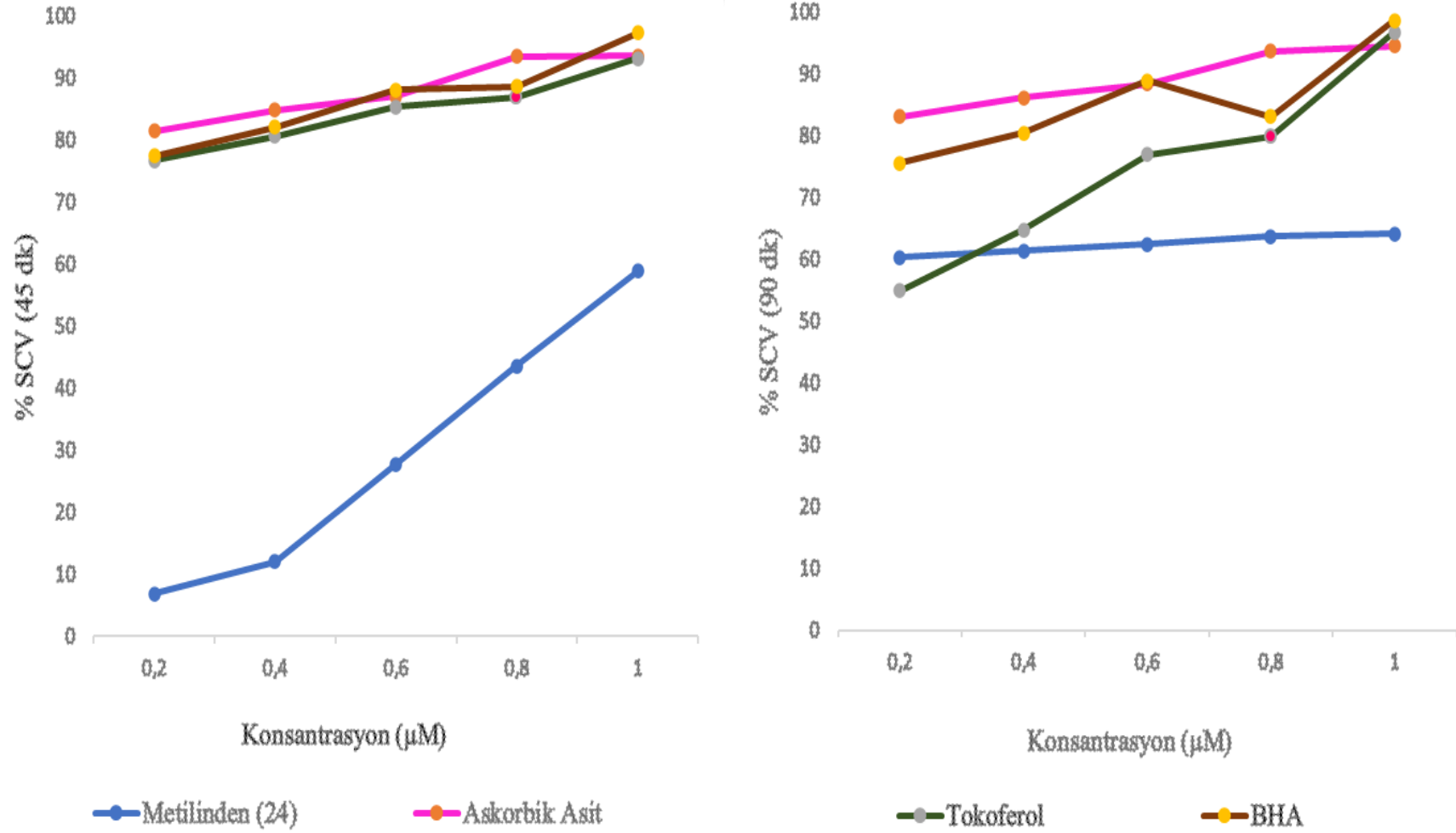
Şekil 4.34. Bromo-inden'in (23) % SCV (inhibisyon) değerleri (45 ve 90 dk)

#### 4.1.3.9. Metil inden'in (24) Antioksidan Ölçüm Değerleri

Metil inden'in (24) 45 ve 90 dakika inhibisyon sürelerinde radikal süpürücü etki (% SCV) değerlerine bakıldığında (Tablo 4.10) 45 dakika inhibisyon süresinde konsantrasyon arttıkça daha yüksek bir radikal süpürücü etki gösterdiği bu ivmenin 90 dakikada ise sabit kaldığı görülmektedir (Şekil 4.35).

**Tablo 4.10.** Metil inden'in (24) % SCV (inhibisyon) değerleri

<b>C</b> <b>(<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>% SCV</b> <b>(45 dk)</b>	<b>% SCV</b> <b>(90 dk)</b>
0.2	6.8	60.3
0.4	12.0	61.4
0.6	27.7	62.4
0.8	43.6	63.7
1	58.8	64.1



Şekil 4.35. Metil inden'in (24) % SCV (inhibisyon) değerleri (45 ve 90 dk)

#### 4.1.4. IC<sub>50</sub> Değerleri (µM)

IC<sub>50</sub> değeri, bir bileşiğin farmakolojik veya biyolojik etkinliğini değerlendirmek için önemli bir ölçüttür ve bir bileşiğin biyolojik veya farmakolojik testte yarı inhibisyon konsantrasyonunu ifade eder. Bu değer, belirli bir inhibitörün hedef aktivitenin %50'sini inhibe etmek için gereken konsantrasyonu temsil eder. Yani, bu konsantrasyon, test edilen bir bileşiğin aktivitesinin yüzde 50'sini inhibe etmektedir. İnhibitör bir bileşenin IC<sub>50</sub> değeri ne kadar düşükse, o kadar güçlü bir inhibisyon yeteneğine sahip olduğu kabul edilir. Dolayısıyla, düşük IC<sub>50</sub> değeri olan bir bileşik, daha küçük miktarlarda kullanıldığında bile güçlü bir inhibisyon sağlayabilir. Dolayısıyla ilaç geliştirme ve biyolojik araştırmalarda, etkili inhibitörlerin tespit edilmesi ve karşılaştırılması için kritik bir parametredir.

**Düşük IC<sub>50</sub> Değeri:** Bileşiğin yüksek inhibisyon yeteneğini gösterir. Yani, düşük konsantrasyonlarda bile büyük bir etki gösterir. Bu durum genellikle tercih edilir, düşük konsantrasyonlarda bile etkili bir inhibisyon sağlamak, daha az bileşiğin kullanılmasını gerektirir ve potansiyel yan etkilerin azalmasına yardımcı olabilir.

**Yüksek IC<sub>50</sub> Değeri:** Bileşiğin düşük inhibisyon yeteneğini gösterir. Yani, yüksek konsantrasyonlara ihtiyaç duyar veya test edilen organizmada belirgin bir etki sağlamaz. Bu durumda, bileşiğin hedef üzerinde istenen etkiyi sağlamak için daha yüksek konsantrasyonlara ihtiyaç duyulabilir veya bileşiğin uygun olmadığı düşünülebilir. Dolayısıyla, IC<sub>50</sub> değeri yüksek olan bir bileşik, etkin bir inhibitör olarak kabul edilmez ve genellikle farmakolojik veya biyolojik uygulamalar için uygun olmadığı düşünülür.

Bir molekülün antioksidan kapasitesinin ölçümünde değişkenler arasındaki ilişkinin açıklanması, değişkenlerin etkilerinin saptanması, vb. sebeplerden ötürü regresyon analizi önemli bir rol oynamaktadır. Bağımsız bir değişkenin bir veya daha fazla bağımlı değişken üzerinde etkisini incelemeye yarayan regresyon analizi; antioksidan aktivitesini etkileyen faktörlerin karmaşıklığını ve sıcaklık, pH, ışık gibi faktörlerin etkisini anlayarak doğru şekilde analiz edilmesine olanak sağlar (Deng vd., 2011).

Sentezlenen moleküllerin ve indan türevlerinin antioksidan kapasitelerini ölçmek için konsantrasyona bağlı absorbans değerleri analiz edilmiş ve (% SCV) radikal süpürücü etkisi (Formül 3.1) kullanılarak hesaplanmış ve antioksidan kapasitesinin yüksek olduğu bilinen ve standart olarak kabul edilen askorbik asit, α-tokoferol ve BHA ile kıyaslanarak aynı grafikler üzerinde radikal süpürücü etki yüzdesi gösterilmiştir. Ayrıca konsantrasyona bağlı absorbans değerlerine regresyon analizi yapılarak (Denklem 4.1) IC<sub>50</sub> başlangıç DPPH konsantrasyonunu %50 azaltmak için gerekli antioksidan miktarları hesaplanmıştır (Tablo 4.11 ve Tablo 4.12).

$$y = b \cdot x + D \quad (4.1)$$

Burada:

Y; Bağımlı değişkeni,

X; Bağımsız değişkeni,

b; Eğim katsayısı (regresyon katsayısı),

D; Sabit terimi (kesme noktası) temsil eder.

**Tablo 4.11.** Regresyon denklemleri ve IC<sub>50</sub> değerleri (45 dk)

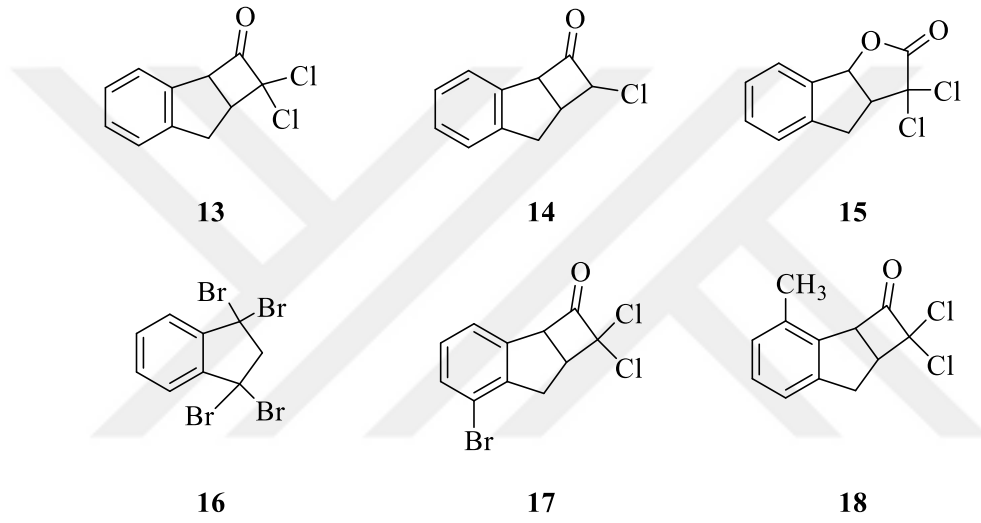
Kimyasal	Regresyon Denklemi	IC <sub>50</sub> (µM) (45 dk)
Dikloroeton <b>13</b>	$y = 0.03x + 0.42$	2.5
Diklorolakton <b>15</b>	$y = 0.09x + 0.41$	1.0
1,1,3,3-Tetrabromoindan ( <b>16</b> )	$y = 0.3x + 0.13$	1.2
İndan <b>19</b>	$y = 0.02x + 0.32$	7.5
1-İndanon ( <b>20</b> )	$y = 0.12x + 0.24$	2.1
2-İndanol ( <b>21</b> )	$y = 0.06x + 0.29$	3.3
İndan-1,3-dion ( <b>22</b> )	$y = 0.08x + 0.10$	4.7
Bromo-inden ( <b>23</b> )	$y = 2.7x + 0.68$	0.4
Metil inden ( <b>24</b> )	$y = 0.1x + 0.42$	0.8
Askorbik Asit	$y = 0.11x + 0.17$	3.0
α-Tokoferol	$y = 0.07x + 0.08$	5.7
BHA	$y = 0.09x + 0.04$	5.2

**Tablo 4.12.** Regresyon denklemleri ve IC<sub>50</sub> değerleri (90 dk)

Kimyasal	Regresyon Denklemi	IC <sub>50</sub> (90 dk)
Dikloroeton <b>13</b>	$y = 0.04x + 0.38$	2.5
Diklorolakton <b>15</b>	$y = 0.09x + 0.44$	0.6
1,1,3,3-Tetrabromoindan ( <b>16</b> )	$y = 0.3x + 0.06$	1.4
İndan <b>19</b>	$y = 0.03x + 0.28$	7.0
1-İndanon ( <b>20</b> )	$y = 0.10x + 0.21$	2.8
2-İndanol ( <b>21</b> )	$y = 0.01x + 0.25$	16.3
İndan-1,3-dion ( <b>22</b> )	$y = 0.07x + 0.13$	4.6
Bromo-inden ( <b>23</b> )	$y = 2.4x + 0.67$	0.5
Metil inden ( <b>24</b> )	$y = 0.14x + 0.23$	1.9
Askorbik Asit	$y = 0.10x + 0.16$	3.2
α-Tokoferol	$y = 0.04x + 0.14$	7.7
BHA	$y = 0.16x + 0.0$	3.1

## 4.2. Tartışma

Tez kapsamında keten katılma tepkimesiyle dikloro keton **13**, bromo-dikloro keton **17**, metil dikloro keton **18**, lakton senteziyle dikloro lakton **15** ve indan'ın brominasyonu ile 1,1,3,3-tetrabromo indan (**16**) (Tutar vd., 2001) eldesi gerçekleştirildi ve hem literatüre iki indan türevi kazandırılmış, hem de farklı indan türevlerinin antioksidan olarak kullanılabilirlik potansiyelleri araştırılmıştır (Şekil 4.36). Sentezlenen moleküllerin, NMR, FT-IR ve GC-MS gibi analiz teknikleri kullanılarak yapıları aydınlatılmıştır. Yalnızca bromo-dikloro keton **17** ve metil-dikloro keton **18**'in sentezlerinde %25 oranında bir verim elde edildiğinden ve çıkış bileşiklerinin çok pahalı olmasından dolayı bu moleküller üzerinden çalışma devam ettirilememiştir.

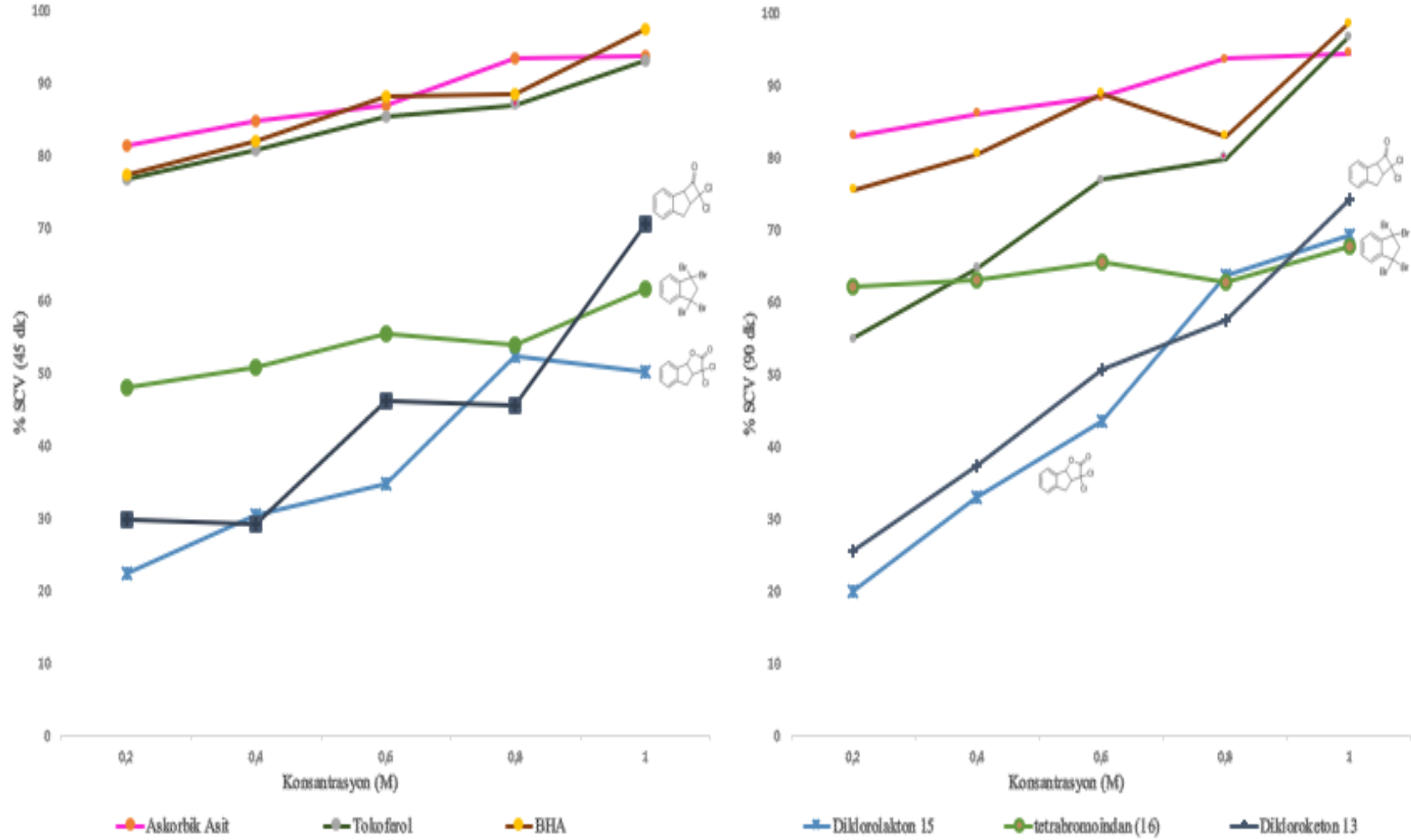


Şekil 4.36. Tez kapsamında sentezlenen moleküller

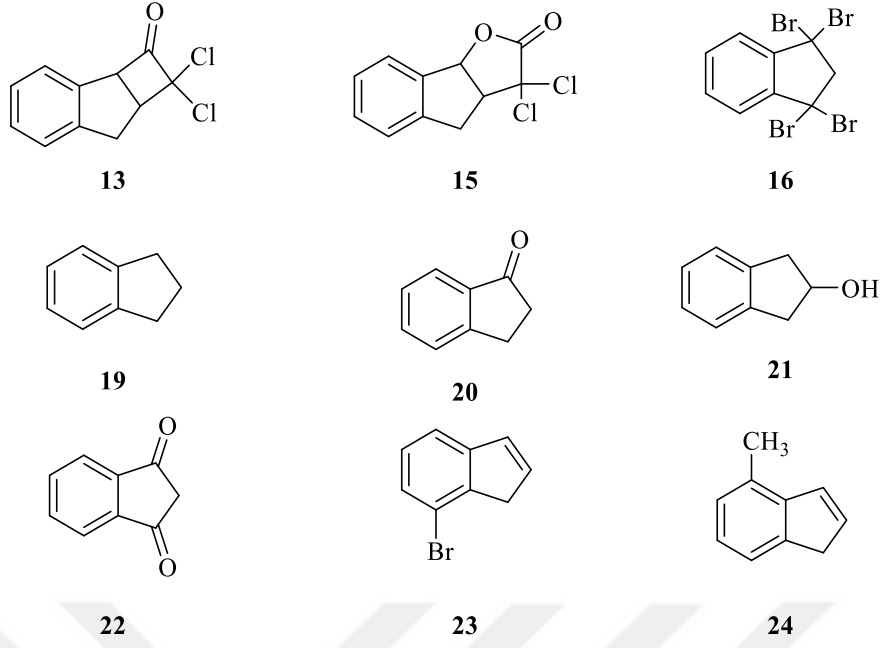
Çalışmanın ikinci kısmında, indan türevlerinin antioksidan etkileri incelenmiş ve bu etkilerin zaman ve konsantrasyon bağımlılığı değerlendirilmiştir (Şekil 4.37). Bulgular, hem inhibisyon süreleri (45 dk ve 90 dk) hem de konsantrasyon değişimleri ile ilgili olarak değerlendirilmiştir.

Şekil 4.37'de yer alan grafiklere göre hem 45, hem de 90 dakika inhibisyon süresinde antioksidan aktivitenin azalan sırasının "askorbik asit >  $\alpha$ - tokoferol > BHA" olduğu görülmektedir. Bu durum askorbik asitin çok küçük bir molekül ağırlığına sahip olması sebebiyle radikalleri temizleme oranının çok hızlı olmasından kaynaklanmaktadır (Deng vd., 2011).

DPPH'nin molekül ağırlığına (yaklaşık 350 ile 400 g/gmol) yakın olan  $\alpha$ -tokoferol ve 1,1,3,3-tetrabromoindan'ın (**16**) radikal süpürücü etkisi diğerlerine göre daha yüksektir (Şekil 4.37). Bu durum daha büyük yüzey alanına ve daha fazla etkileşim olasılığı ile radikallerle etkileşime girerek daha fazla serbest radikali yakalama potansiyelinden kaynaklanabilir.



Şekil 4.37. Sentezlenen moleküllerin % SCV (inhibisyon) değerleri (45 ve 90 dk)

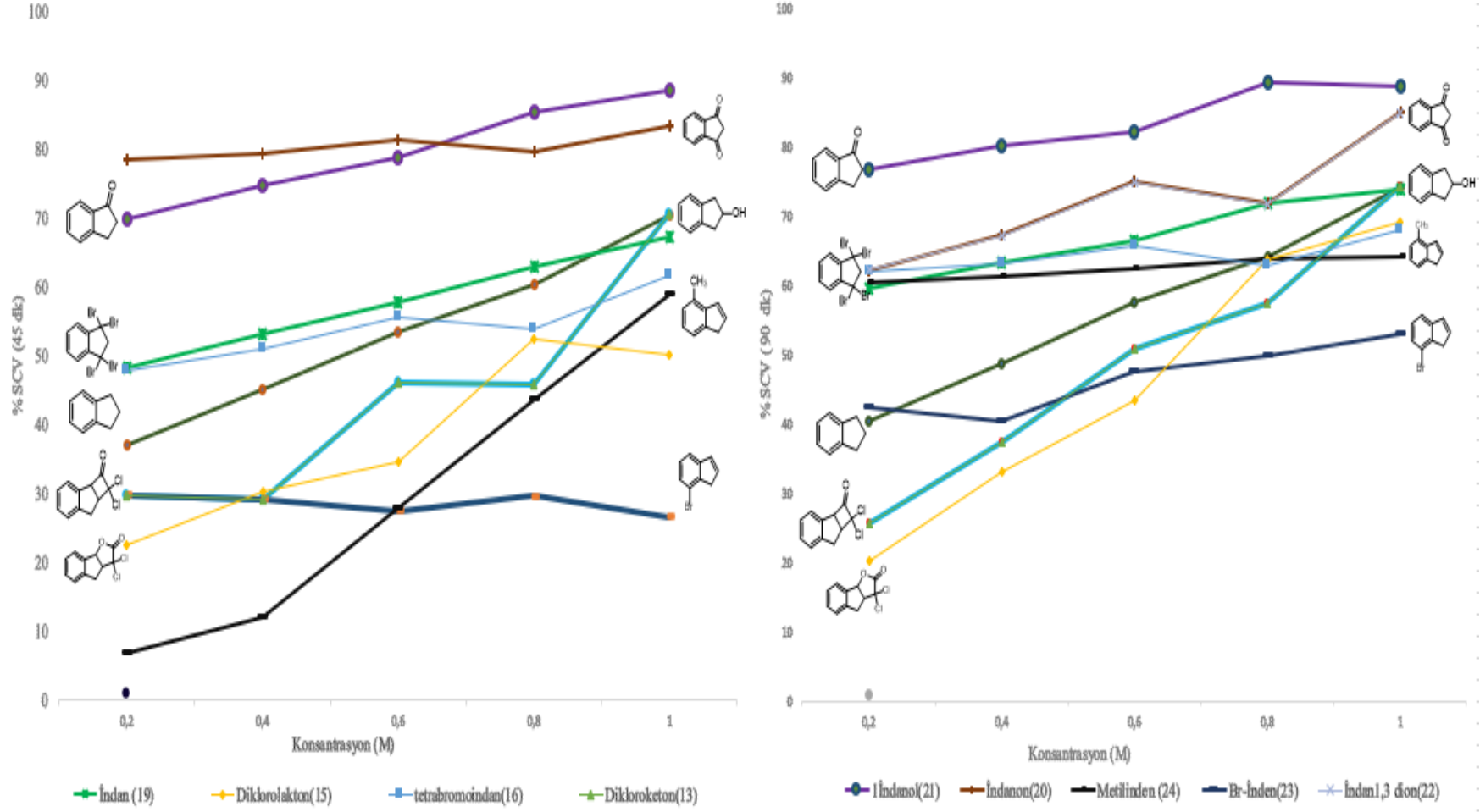


**Şekil 4.38.** Antioksidan ölçümü yapılan moleküller

Sentezlenen ve ticari olarak satın alınan indan türevlerinin  $IC_{50}$  değerlerinin hesaplanması için gerekli olan % SCV (inhibisyon) değerleri 45 ve 90 dakika için hesaplandı. Anlamlı olan değerler kullanılarak  $IC_{50}$  değerleri hesaplandı.

45 ve 90 dakika için hesaplanan % SCV (inhibisyon) değerleri Şekil 4.39 ve Şekil 4.40'da askorbik asit,  $\alpha$ -tokoferol, BHA ile kıyaslanarak gösterilmiştir.





Şekil 4.40. Sentezlenen moleküllerin ve indan türevlerinin % SCV değerleri (45 ve 90 dk)

Isı, ışık, sıcaklık, pH gibi faktörlere bağlı olarak DPPH çözeltilisinde olası bozulmalardan kaynaklı sapmalar için regresyon analizi yapılmıştır (Tablo 4.11 ve Tablo 4.12). Regresyon analizinde (Denklem 4.1) D kesme noktasını temsil eder. D değeri ise 0.3-0.7 aralığında beklenmektedir (Deng vd., 2011). Sentezlenen moleküller ve diğer indan türevlerinin D değerlerine bakıldığında minimum 0.099 değeri indan-1,3-dion (**22**) ve maksimum 0.685 değeri bromoinden'in (**23**) literatür verileri ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

45 dakika inhibisyon süresinde elde edilen sonuçlara bakıldığında sentezlenen moleküller arasında en düşük IC<sub>50</sub> değeri bromo-inden (**23**) ve metil inden'de (**24**) görülmektedir. Dolayısıyla daha düşük konsantrasyonlarda yüksek antioksidan özelliğe sahip olduğunu göstermektedir. Bu durumu 0.938 µM, 1.18 µM ve 2.511 µM değerleri ile diklorolakton **15**, 1,1,3,3- tetrabromoinden (**16**) (Tutar vd., 2001) ve dikloroaketon **13** (Krepeski ve Hassner, 1978) takip etmektedir. 90 dakika inhibisyon süresinde de bu durumun değişmediği gözlemlenmiştir.

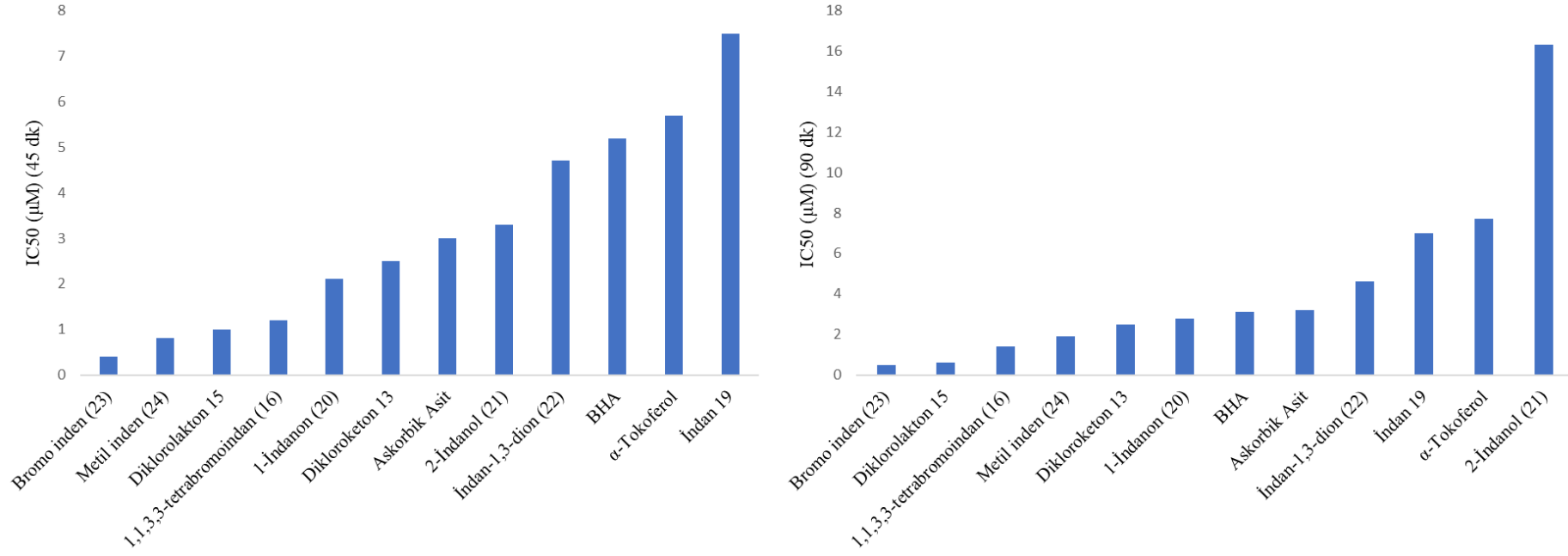
90 dakika inhibisyon süresinde ise diklorolakton **15** (0,6 µM) ve bromo-inden (**23**) (0,5 µM) en düşük IC<sub>50</sub> değerlerine sahip bileşikler olup güçlü antioksidan özellikler sergilediklerini göstermektedir. Ancak 2-indanol (**21**) bileşiğinin 16,3 µM gibi oldukça yüksek bir IC<sub>50</sub> değeri gösterdiği, dolayısıyla etkinliğinin azaldığı görülmektedir (Şekil 5.4).

IC<sub>50</sub> (µM) değerlerinin 45 ile 90 dakika arasında yer alan farklılıklara bakıldığında bromo-inden (**23**), dikloroaketon **13**, indan **19**, 1-indanon (**20**) (Özen ve Şimşek Kuş, 2006), indan-1,3-dion'da (**22**) önemli bir değişiklik olmadığı görülmektedir. İnhibisyon süresinin artışından etkilenmeyen ancak standart olarak kabul edilen askorbik asit, α-tokoferol ve BHA'ya göre daha düşük IC<sub>50</sub> değerlerine sahip olması düşük konsantrasyonlarda bile etkili bir inhibisyonun sağlandığını bir diğer deyişle başlangıç DPPH konsantrasyonunu % 50 azaltmak için gerekli antioksidan miktarlarının standart olarak kabul edilen antioksidanlara göre daha düşük konsantrasyon değerlerinde aktif ve etkili olduğu sonucuna varılabilir. Bunun yanı sıra 2-indanol (**21**) ve metil inden'in (**24**) IC<sub>50</sub> değerlerinde ise artış görülmektedir. İnhibisyon süresinin artması ile düşük inhibisyon yeteneğini ve daha yüksek konsantrasyonlarda DPPH çözeltilisine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

IC<sub>50</sub> değeri, bir bileşiğin etkinliği hakkında önemli bilgiler sağlar ve yeni ilaçların geliştirilmesi sürecinde kritik bir rol oynamaktadır. IC<sub>50</sub> değeri, çeşitli biyokimyasal ve hücrel süreçlerde inhibitörlerin etkililiğini kıyaslamak için kullanılmaktadır. Ayrıca, IC<sub>50</sub> değeri belirlenirken test koşullarının standartlaştırılması, sonuçların doğruluğu ve tekrarlanabilirliği açısından önemlidir. Bir bileşiğin IC<sub>50</sub> değeri, farklı hücre tiplerinde veya farklı biyolojik ortamlarda değişiklik gösterebilir, bu nedenle IC<sub>50</sub> değeri belirlenirken testin yapıldığı koşulların dikkatle belgelenmesi gerekir. IC<sub>50</sub> değerlerinin karşılaştırılması, araştırmacılara potansiyel tedavi ajanlarını optimize etme ve daha güvenli ve etkili ilaçlar geliştirme konusunda rehberlik edebileceği düşünülmektedir.

Çalışmada, sentezlenen ve satın alınan moleküllerin antioksidan özelliğini belirlemek için referans moleküller olarak antioksidan özelliği bilinen üç farklı molekül askorbik asit, BHA ve α-tokoferol seçilmiştir. Bu amaç doğrultusunda, dokuz adet indan türevinin antioksidan ölçümü yapılarak

IC<sub>50</sub> değerleri belirlenmiştir. Bu çalışmalarda inkübasyon süreleri 45 ve 90 dakika olarak çalışılmıştır. 45 dakika inkübasyon ölçümlerinde en yüksek aktiviteyi bromo inden **23** verirken, en düşük aktivite indan **19** molekülünde gözlenmiştir. 90 dakika inkübasyon ölçümlerinde ise yine bromo inden **23** yüksek aktiviteyi sergilerken, en düşük aktivite sahip molekül 2-indanol (**21**) olarak tespit edilmiştir. Sonuçlar dikkatle incelendiğinde, aromatik halkaya bağlı olan süstitüentler (elektron sağlayıcı veya çekici) antioksidan özelliğın artmasına neden olmuştur. Ayrıca, indan molekülünde 1, 2 ve 3- pozisyonunda süstitüentlerin takılı olması da antioksidan özelliğı artırmıştır. İndan türevlerinin referans moleküllerden çok daha yüksek antioksidan özellik gösterdiğı, birkaç kez tekrarlanan ölçümler ile belirlenmiştir. Çalışmalar kapsamında hem indan hem de lakton halkası içeren hibrit molekül diklorolakton **15**'in biyolojik aktivitesi üzerine odaklanılmıştır. Sentezlenen diklorolakton **15**'in hem 45 dakika, hem de 90 dakika inkübasyon periyotlarında antioksidan özelliğının yüksek olduğu bulunmuştur. Diğır taraftan, C<sub>1</sub> ve C<sub>3</sub> pozisyonlarında karbonil grubu içeren molekülün antioksidan özelliğıe katkısı bulunmaktadır. C<sub>1</sub> ve C<sub>3</sub> karbonuna bağılı brom atomları da yine antioksidan özelliğın artmasına sebep olmuştur. C<sub>2</sub> karbonunda ki hidroksil grubunun diğır gruplara nazaran etkisi daha azdır, ama yine de grup içermeyen moleküllere göre pozitif katkısı olmuştur. Bu sonuçlar aşığıdaki Tablo 4.11 ve Tablo 4.12'de verilmiştir. Ayrıca antioksidan ölçümü yapılan tüm moleküllerin 45 ve 90 dakikadaki IC<sub>50</sub> değerleri Şekil 4.41'de grafikleri verilerek özetlenmiştir.

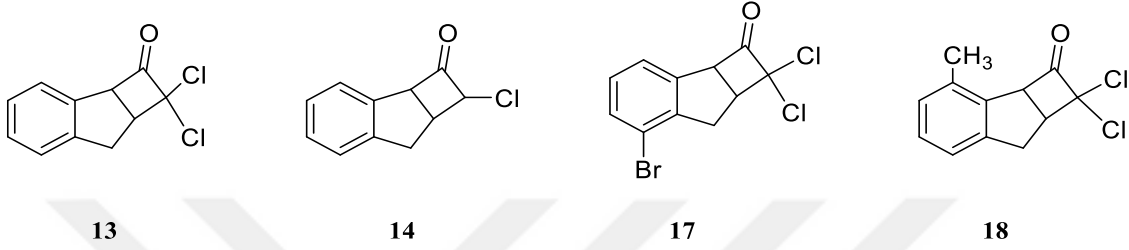


Şekil 4.41. Antioksidan ölçümü yapılan tüm moleküllerin IC<sub>50</sub> değerleri (45 ve 90 dk)



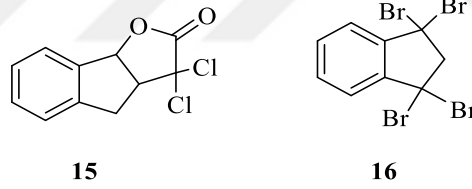
## 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

İndan türevlerinin biyolojik aktivitesinin yüksek olduğu bilinmektedir (Ahmed, 2016). Bu nedenle tez kapsamında biyolojik aktivitesi yüksek olması beklenen halojen ve siklobütanon halkası içeren indan molekülleri sentezi hedeflendi. Keten katılma ürünü **13**, indirgenme ürünü **14** saflaştırılabilirken, keten katılma ürünleri **17** ve **18**'in reaksiyon verdiği karışım <sup>1</sup>H NMR spektrumunda gözlenmiş, fakat saflaştırılamamıştır.



Şekil 5.1. Hedeflenen keten katılma ürünleri (**13**, **14**, **17** ve **18**)

Diğer taraftan, diklorolakton **15** ve 1,1,3,3-tetrabromoindan'da (**16**) (Tutar vd., 2001) sentezlenerek saflaştırılmıştır.



Şekil 5.2. Sentezlenen diğer indan molekülleri (**15** ve **16**)

Molekül sentezleri tamamlandıktan sonra hem sentezlenen, hem de diğer indan türevlerinin antioksidan özellikleri askorbik asit,  $\alpha$ -tokoferol ve BHA'ya karşı incelenmiş, incelenen moleküllerin hepsinin beklenildiği gibi antioksidan özelliklerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. En güçlü antioksidan etkiye sahip olan molekül aromatik halkaya takılı bromun etkisi ile bromo-inden'dir (**23**). İndan **19**'un antioksidan özelliği ise 45 dakika inhibisyon süresinde düşük çıkmıştır. Sonuç olarak, indan molekülünün hem aromatik halka bölümünde hem de C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> ve C<sub>3</sub> karbonlarına takılan grupların antioksidan etki üzerine pozitif katkıda bulunduğu gözlemlenmiştir. Bu durum antioksidan ölçümleri yapılan indan türevlerinin başka biyolojik aktivite çalışmalarında da kullanılabilirliğini göstermiştir.

Sentezlenen moleküllerin ve diğer indan türevlerinin IC<sub>50</sub> değerlerinin 45 ve 90 dakika olarak seçildiği Şekil 5.4'de yer alan grafiğe göre, sırayla en güçlü antioksidan etkiye sahip olandan başlayarak karşılaştırıldığında, oksidan aktivitesinin sırası aşağıda gösterildiği şekilde olmaktadır:

45 dakika inhibisyon süresinde; bromo-inden (**23**) > metil inden (**24**) > diklorolakton **15** > 1,1,3,3-tetrabromoindan (**16**) > 1-indanon (**20**) > dikloroeton **13** > Askorbik Asit > 2-indanol (**21**)> indan-1,3-dion (**22**) > BHA >  $\alpha$ -tokoferol > indan **19**.

90 dakika inhibisyon süresinde; bromo-inden (**23**) > diklorolakton **15** > 1,1,3,3-tetrabromoindan (**16**) > metil inden (**24**) > dikloroeton **13** > 1-indanon (**20**) > BHA > Askorbik Asit > indan-1,3-dion (**22**) > indan **19** >  $\alpha$ -tokoferol > 2-indanol (**21**).

45 ve 90 dakika inhibisyon sürelerine bakıldığında birçok indan türevinin antioksidan özelliğinin askorbik asit,  $\alpha$ -tokoferol ve BHA'dan daha iyi sonuç verdiği gözlenmiştir. Sonuç olarak bu tez çalışması ile literatüre yeni indan türevi **15** kazandırılmış, ayrıca antioksidan özellik gösterebilecek indan türevleri literatüre sunulmuştur.



## KAYNAKLAR

Ahmed, N. (2016). "Synthetic Advances in the Indane Natural Product Scaffolds as Drug Candidates: A Review." *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol.51, No.8, pp. 383-434.

Alavi-Tabari, S. A. R., Khalilzadeh, M. A., Karimi-Maleh, H., Zareyee, D. (2018). "An amplified platform nanostructure sensor for the analysis of epirubicin in the presence of topotecan as two important chemotherapy drugs for breast cancer therapy." *New Journal of Chemistry*, No.5.

Annunziata, F., Pinna, C., Dallavalle, S., Tamborini, L., Pinto, A. (2020). "An overview of coumarin as a versatile and readily accessible scaffold with broad-ranging biological activities." *International Journal of Molecular Sciences*, Vol.21, No.13, pp.4618.

Bassey, K., Mamabolo, P., Cosa, S. (2021). "An andrographolide from *helichrysum caespitium* (Dc.) *sond. ex harv.*, (asteraceae) and its antimicrobial, antiquorum sensing, and antibiofilm potentials." *Biology*, Vol.10, No.12, pp.1224.

Blois, M.S. (1958). "Antioxidant determinations by the use of a stable free radical." *Nature* 181, pp. 1199-1200.

Bekfelavi, E., Yılmaz, Ö., Küce, P., Şimşek Kuş, N. Coral, G. (2016). "Synthesis of newly bromoketone and bromolactone derivatives; the antibiotic and cytotoxic properties of synthesized molecules." *Anatolian conference on synthetic organic chemistry Acsoc II*, Aydın, Türkiye.

Bekfelavi, E.Y., Yılmaz, Ö., Şahin, E., Şimşek Kuş, N. (2021). "Novel halo-molecules; synthesis, structure elucidation, mechanism and antioxidant activity." *Monatshefte für Chemie*, Vol.152, pp. 295-304.

Bondet, V., Brand-Williams, W., Berset, C. (1997). "Kinetics and mechanisms of antioxidant activity using the DPPH free radical method." *Food Science and Technology*, Vol.30, pp. 609-615.

Bordignon, A., Frederich, M., Ledoux, A., Campos, P. E., Clerc, P., Hermann, T., Quetin-Leclercq, J., Cieckiewicz, E. (2018). "In vitro antiplasmodial and cytotoxic activities of sesquiterpene lactones from *vernonia fimbrillifera* less. (Asteraceae)." *Natural Product Research*, Vol.32, No.13, pp. 1463-1466.

Cateni, F., Zilic, J., Zacchigna M., Bonivento, P., Frausin, F., Scarcia, V. (2006). "Synthesis and biological properties of new  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -butyrolactones and  $\alpha$   $\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones." *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 4, No. 2, pp. 192-200.

Corey, E.J. ve Nicolaou, K.C. (1974). "Efficient and mild lactonization method for the synthesis of macrolides." *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 96, No.17, pp. 5614-5616.

Contreras-Guzman, E.S. and Strong, F.C. (1982). "Determination of tocopherols (Vitamin E) by reduction of cupric ion." *Journal of Association of Official Analytical Chemists*, Vol. 65, No. 5, pp. 1215-1222.

Craft, J. (2004). "Eplerenone (inspra), a new aldosterone antagonist for the treatment of systemic hypertension and heart failure." *Baylor University Medical Center Proceedings*, Vol.17, No.2, pp. 217-220.

Cui, K., Luo, X., Murthy. M. (2004). "Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants." *Prog Neuro-psychopharmacol Biological Psychiatry*, Vol. 28, No. 5, pp.771-799.

Deng, J., Cheng, W., Yang, G. (2011). "A novel antioxidant activity index (AAU) for natural products using the DPPH assay." *Food Chemistry*, Vol. 125, No. 4, pp. 1430-1435.

Dhimitruka, I. and SantaLucia, J. (2006). "Investigation of the yamaguchi esterification mechanism. Synthesis of a lux-S enzyme inhibitor using an improved esterification method." *Organic Letters*, Vol. 8, No. 1, pp. 47-50.

Dong, Y., Shi, Q., Pai, H.-C., Peng, C.-Y., Pan, S.-L., Teng, C.-M., Nakagawa-Goto, K., Yu, D., Liu, Y.-N., Wu, P.-C., Bastow, K. F., Morris-Natschke, S. L., Brossi, A., Lang, J.-Y., Hsu, J. L., Hung, M.-C., Lee, E. Y.-H. P., Lee, K.-H. (2010). "Antitumor agents. 272. structure–activity relationships and in vivo selective anti-breast cancer activity of novel neo-tanshinlactone analogues." *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol.53, No. 5, pp. 2299-2308.

Drogosz, J. and Janecka, A. (2018). "Helenalinal-A sesquiterpene lactone with multidirectional activity." *Current Drug Targets*, Vol.20, No.4, pp. 444-452.

Edamatsu, R., Mori, A., Fujita, Y., Yasuhara, E. (1989). "Effects of the interaction of tannins with co existing substances, VI. Effects of tannins and related polyphenols on superoxide anion radical and on 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl." *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, Vol. 37, No. 8, pp. 2016-2021.

Fan, B. Z., Hiasa, H., Lv, W., Brody, S., Yang, Z. Y., Aldrich, C., Cushman, M., Liang, J. H. (2020). "Design, synthesis and structure-activity relationships of novel 15-membered macrolides: quinolone/quinoline-containing sidechains tethered to the C-6 position of azithromycin acylides." *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol.193, No.112222.

Fatima, A., Modolo, L. V., Conegero, L. S., Pilli, R. A., Ferreira, C. V., Kohn, L. K., de Carvalho, J. E. (2006). "Styryl lactones and their derivatives: biological activities. Mechanisms of action and potential leads for drug design." *Current Medicinal Chemistry*, Vol. 13, No. 28, pp. 3371-3384.

Fujita, K. I., Kubota, Y., Ishida, H., Sasaki, Y. (2015). "Irinotecan, a key chemotherapeutic drug for metastatic colorectal cancer." *World Journal of Gastroenterology*, Vol. 21, No.43, pp. 12234-12248.

Fylaktakidou, C.K., Hadjipavlou-Litina, D.J., Litinas, E.K., Nicolaidis, N.D. (2004). "Natural and synthetic coumarin derivatives with anti-inflammatory/antioxidant activities." *Current Pharmaceutical Design*, Vol.10, No.30, pp. 3813-3833.

Halliwell, B. (1996). "Oxidative stress. Nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans." *Free Radical Research*, Vol. 25, No. 1, pp. 57-74.

Halliwell, B. (1997). "Antioxidants and human disease: a general introduction." *Nutrition Reviews*, Vol. 55, No. 1, pp. 544-552.

Jastrzebska, I. (2020). "Synthesis and application of steroidal 22,16 $\beta$ -carb lactones: a review." *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, Vol.199, No.105592.

Jelic, D. and Antolovic, R. (2016). "From erythromycin to azithromycin and new potential ribosome-binding antimicrobials." *Antibiotics*, Vol. 5, No.3, pp. 29.

Kim, D. Y. and Choi, B. Y. (2019). "Costunolide - $\alpha$  bioactive sesquiterpene lactone with diverse therapeutic potential." *International Journal of Molecular Sciences*, Vol.20, No.12, pp. 2926.

Krepski, L.R. and Hassner, A. (1978). "An improved procedure for the addition of dichloroketene to unreactive olefins" *Journal of Organic Chemistry*, Vol. 43, No.14, pp. 2880-2882.

Laszlo, K. and Barbara, C. (2005). "Strategic applications of named reactions in organic synthesis." Elsevier Academic Press, Burlington, San Diego, London, pp. 28.

Li, Z., Dong, J., Zhang, H., Zhang, Y., Wang, H., Cui, X., Wang, Z. (2021). "Sonochemical catalysis as a unique strategy for the fabrication of nano-/micro-structured inorganics." *Nanoscale Advances*, Vol.3, No.1, pp. 41-72.

Lowe, D. B., Wickens, P. L., Ma, X., Zhang, M., Bullock, W. H., Coish, P. D. G., Mugge, I. A., Stolle, A., Wang M., Wang, Y., Zhang, C., Zhang, H., Zhu, L., Tsutsumi, M., Livingston, J. N. (2001). "Indane acetic acid derivatives and their use as pharmaceutical agents. Intermediates and Method of Preparation." Application Wo-2003011842-A1.

Matos, M. S., Anastácio, J. D., Dos Santos, C. N. (2021). "Sesquiterpene lactones: promising natural compounds to fight inflammation." *Pharmaceutics*, Vol.13, No.7, pp. 991.

Mishra, A., Shaik, H. A., Sinha, R. K., Shah, B. R. (2021). "Andrographolide: a herbal-chemosynthetic approach for enhancing immunity, combating viral infections, and its implication on human health." *Molecules*, Vol. 26, No.22, pp. 7036.

Moujir, L., Callies, O., Sousa, P. M. C., Sharopov, F., Seca, A. M. L. (2020). "Applications of sesquiterpene lactones: A review of some potential success cases." *Applied Sciences*, Vol.10, No.9, pp. 3001.

Özen, R. and Şimşek Kuş, N. (2006). "Oxidation of alcohols to carbonyl compounds, benzylic carbons to their ketones, and arenes to their quinones with molecular oxygen in subcritical water." *Monatshefte für Chemie, Austria*, pp. 1597-1600.

Padilla-Gonzalez, G. F., Dos Santos, F. A., Da Costa, F. B. (2016). "Sesquiterpene lactones: more than protective plant compounds with high toxicity." *CRC. Critical Reviews in Plant Sciences*, Vol.35, No.1, pp. 18-37.

Pass, M., Bolton, R.E., Coote, S.J., Finch, H., Hindley, S., Lowdon, A., McDonald, E., McLaren, J., Owen, M., Pegg, N.A., Mooney, C.J., Tang, C.M., Parry, S., Patel, C. (1999). "Synthetic [5.5] trans-fused indane lactones as inhibitors of thrombin." *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 9, No. 3, pp. 431-436.

Pawlak, A., Gładkowski, W., Mazur, M., Henklewska, M., Obmińska-Mrukowicz, B., Rapak, A. (2017). "Optically active stereoisomers of 5-(1-Iodoethyl)-4-(4'-isopropylphenyl)dihydrofuran-2-one: the effect of the configuration of stereocenters on apoptosis induction in canine cancer cell lines." *Chemo-Biological Interactions*, Vol.261, pp. 18-26.

Pigot, C., Brunel, D., Dumur, F. (2022). "Indane-1,3-dione: from synthetic strategies to applications." *Molecules*, Vol. 27, No. 18, pp. 5976.

Roberts, J.D. and Caserio, M.C. (2024). *Basic Principles of Organic Chemistry*. 18 Mayıs 2024 tarihinde [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic\\_Chemistry/Basic\\_Principles\\_of\\_Organic\\_Chemistry\\_\(Roberts\\_and\\_Caserio\)/17%3A\\_Carbonyl\\_Compounds\\_II-Enols\\_and\\_Enolate\\_Anions.\\_Unsaturated\\_and\\_Polycarbonyl\\_Compounds/17.07%3A\\_Ketenes](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Basic_Principles_of_Organic_Chemistry_(Roberts_and_Caserio)/17%3A_Carbonyl_Compounds_II-Enols_and_Enolate_Anions._Unsaturated_and_Polycarbonyl_Compounds/17.07%3A_Ketenes) adresinden erişildi.

Sartori, S.K., Diaz, M.A.N., Munoz, G. D. (2021). "Lactones: classification, synthesis, biological activities and industrial applications." *Tetrahedron*, Vol.84, No. 26, pp. 132001.

Savun-Hekimoğlu, B. A. (2020). "A review on sonochemistry and its environmental applications." *Acoustics*, Vol. 2, No.4, pp. 766-775.

Sezen, H., Şimşek Kuş, N., Özdemir, S., Tollu, G. (2023). "The addition of ketene to olefins under ultrasonic conditions: evaluation of the biological activities of halobicyclic lactone." *Chem Select*, Vol.8, pp.1-8.

Shafia, S., Chandluri, P., Ganpiseti, R., Lakshmi, B. V. S., Swami, P. A. (2016). "Erythromycin use as a broad-spectrum antibiotic." *Journal of Pharmacy and Medical Research*, Vol.2, No.6, pp. 23.

Shiina, I. and Mukaiyama, T. (1994). "A Novel method for the preparation of macrolides from  $\omega$ -hydroxycarboxylic acids." *Chemistry Letters*. Vol. 23. No. 4. pp. 677- 680.

Singh, S. and Singh, R.P. (2008). "In vitro methods of assay of antioxidants: an overview." *Food Reviews International*, Vol. 24, No. 4, pp. 392-415.

Siyuan, Z., Yen-Kim, W., Choon-Nam, O., Han-Ming, S. (2005). "Current medicinal chemistry - anti-cancer agents." *Bentham Science Publishers*, Vol. 5, No. 3, pp. 239-249.

Stanner, S. and Weichselbaum, E. (2013). Antioxidants. Encyclopedia of Human Nutrition. B. Caballero, Ed., Vol. 3, Academic Press, Baltimore, USA, pp. 88-89.

Staudinger, H. (1912). Die Ketene. Verlag von Ferdinand Enke, Stuttgart.

Sun, Y., Pan, R., Chen, H., Zhao, C., Han, R., Li, M., Xue, G., Chen, H., Du, K., Wang, J., Feng, W. (2022). "Cytotoxic polyhydroxylated oleanane triterpenoids from *cissampelos pareira* var. *Hirsuta*." *Molecules*, Vol.27, No.4, pp.1183.

Surowiak, A.K., Balcerzak, L., Lochyński, S., Strub, D.J. (2021). "Biological activity of selected natural and synthetic terpenoid lactones." *Int J Mol Sci*, Vol.22, No. 9, pp. 5036-5057.

Şengül, M. E., Şimşek Kuş, N., Balcı, M. (2000). "An unprecedent Co<sup>II</sup> tetraphenylporphyrin catalyzed decomposition of bicyclic endoperoxides a new approach to substituted furofuran systems." *European Journal of Organic Chemistry*, Vol.7, pp. 1359-1363.

Tutar, A., Çakmak, O., Balci, M. (2001). "Photobromination of indane: preparation of bromoindenones and ready access to benzo[c]fluorenone skeleton." *Tetrahedron*, Vol. 57, No. 48, pp. 9759-9763.

Tidwell, T.T., (2006). *Ketenes II*, Vol.1, No.5.

Wang, Z., Fang, J., Luo, J., Hou, D., Tan, Y., Gu, Z., Ge, Y., Mao, L., Liu, L., Liu, H., Wei, Z., Xu, H. (2021). "Antiviral activity of 3D, a butene lactone derivative against influenza a virus in vitro and in vivo." *Viruses*, Vol.13, No.2, pp. 278.

Włoch, A., Stygar, D., Bahri, F., Bażanów, B., Kuroпка, P., Chełmecka, E., Pruchnik, H., Gładkowski, W. (2020). "Antiproliferative, antimicrobial and antiviral activity of  $\beta$ -aryl- $\delta$ -iodo- $\gamma$ -lactones, their effect on cellular oxidative stress markers and biological membranes." *Biomolecules*, Vol.10, No.11, pp. 1594.

Yang, J., Yang, Z., Yin, Y., Rao, M., Liang, Y., Ge, M. (2016). "Three novel polyene macrolides isolated from cultures of *streptomyces lavenduligriseus*." *Journal of Antibiotics*, Vol.69, No.1, pp.62-65.

Yılmaz, O., Simsek Kus, N., Kuce, P. (2015). "Simple and convenient preparation of some bicyclic alcohols and epoxide derivatives: promising antibiotic activities of (rac)-dimethyl 3,8-dioxatricyclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]oct-6-ene-6,7-dicarboxylate." *Medicinal Chemistry Research*, Vol. 24, No. 6, pp. 2709-2716.

