

T.C
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TİMOL VE KARVAKROL EKLENTİLİ YENİ
MERKAPTOPROPİLAMİN SENTEZİ VE BAZI
BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Rıfat Emin BORA

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mustafa ZENGİN

Temmuz 2021

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TİMOL VE KARVAKROL EKLENTİLİ YENİ
MERKAPTOPROPİLAMİN SENTEZİ VE BAZI
BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Rıfat Emin BORA

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 02/07/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

Üye

Üye

BEYAN

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

Rıfat Emin BORA

02.07.2021

TEŞEKKÜR

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

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

Bu çalışmada, sentezlenen bileşiklerin antibakteriyal aktivitelerini inceleyen Sakarya Üniversitesi Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Oğuz KARABAY'a, antimikrobiyal aktivitelerini inceleyen Sakarya Üniversitesi Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Mehmet KÖROĞLU'na ve enzim aktivitelerini inceleyen Atatürk Üniversitesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN ve ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Aynı çalışma ortamında bulunduğum ve çalıştığım süre boyunca her türlü yardımcı benden esirgemeyen ve çalışmalarına destek olan sevgili meslektaşım ve eşim Eda BORA'ya ve öğrenim hayatım boyunca maddi ve manevi her türlü desteği esirgemeyen aileme teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmasının yapılmasında maddi destek sağlayan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'na (Proje No: 118Z681) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY	x
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.	
KAYNAK ARAŞTIRMASI	3
2.1. Antibiyotikler	3
2.1.1. Kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması	5
2.1.2. Etki güçlerine göre sınıflandırılması.....	5
2.1.3. Etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması	6
2.1.4. Etki spektrumuna göre sınıflandırılması	7
2.1.5. Etki ettiği mikroorganizma grubuna göre sınıflandırılması	8
2.1.6. İmmunmodülatör etkilerine göre sınıflandırılması	8
2.2. Tıbbi Aromatik Bitkiler.....	8
2.2.1. Kekik	10
2.2.2. Timol.....	10
2.2.3. Karvakrol	12
2.3. Oksiran	13
2.4. Tiran	16

2.5. Merkaptopropilamin Bileşikleri.....	18
BÖLÜM 3.	
MATERYAL VE METOT.....	21
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar	21
3.2. Deneysel Çalışmalar	21
3.2.1. Timol eklentili merkaptopropilamin sentezi.....	22
3.2.2. Karvakrol eklentili merkaptopropilamin sentezi	25
3.2.3. Sentezlenen bileşiklerin spektral verileri	29
BÖLÜM 4.	
ARAŞTIRMA BULGULARI	36
4.1. Agar Difüzyon Yöntemiyle Antibiyotik Duyarlılığının Belirlenmesi	36
4.2. Antimikrobiyal Aktivite Tayini	39
4.3. Enzim Aktivite Tayini.....	40
BÖLÜM 5.	
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	43
KAYNAKLAR.....	50
EKLER	54
ÖZGEÇMİŞ	98

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

β	: Beta
δ	: Delta
^{13}C	: Karbon-13 izotopu
^1H	: Proton
$^{\circ}\text{C}$: Santigrat derece
AChE	: Asetilkolin esteraz
Ar	: Aril
ATP	: Adenin trifosfat
AZA	: Asetazolamid
BChE	: Bütirilkolin esteraz
CDCl_3	: Dötero kloroform
CFU	: Colony forming unit
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DPPH	: 1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil
EtOH	: Etil alkol
g	: Gram
hCA I	: Karbonik anhidraz I
hCA II	: Karbonik anhidraz II
Hz	: Hertz
IUPAC	: International Union of Pure and Applied Chemistry
K_i	: İnhibisyon sabiti
KOH	: Potasyum hidroksit
MeOH	: Metil alkol
MgSO_4	: Magnezyum sülfat
MHz	: Megahertz
MİK	: Minimum inhibisyon konsantrasyonu

mL	:	Mililitre
mm	:	Milimetre
mM	:	Mikromolar
mmol	:	Milimol
NMR	:	Nükleer manyetik rezonans
nM	:	Nanomolar
ppm	:	Milyonda bir
R	:	Alkil
TAC	:	Takrin

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Kimyasal yapılarına göre sınıflandırılan antibiyotiklerin kimyasal yapıları.....	5
Şekil 2.2.	Timolün kimyasal yapısı	11
Şekil 2.3.	Karvakrolün kimyasal yapısı.....	12
Şekil 2.4.	Oksiran (etilen oksit)	13
Şekil 2.5.	Oksiranın asit katalizli halka açılması.....	14
Şekil 2.6.	Oksiranın baz katalizli halka açılması	14
Şekil 2.7.	Timolden elde edilen oksiranın çeşitli aminlerle halka açılması....	14
Şekil 2.8.	Karvakrolden elde edilen oksiranın çeşitli aminlerle halka açılması.....	15
Şekil 2.9.	Eugenolden elde edilen oksiranın çeşitli aminlerle halka açılması	15
Şekil 2.10.	Eugenolden elde edilen oksiranın çeşitli aminlerle halka açılması	15
Şekil 2.11.	Üç üyeli en basit tiran halkası	16
Şekil 2.12.	Oksirandan tiran eldesi için muhtemel reaksiyon mekanizması	16
Şekil 2.13.	Tiran eldesi için bir yöntem.....	17
Şekil 2.14.	Tiranın elektrofillerle reaksiyonu	17
Şekil 2.15.	Tiranın nükleofillerle reaksiyonu	18
Şekil 2.16.	Sentez mekanizması	19
Şekil 3.1.	Reaksiyon şeması	22
Şekil 3.2.	2t bileşiğinin sentezi.....	23
Şekil 3.3.	3t bileşiğinin sentezi	23
Şekil 3.4.	4t bileşiğinin sentezi	24
Şekil 3.5.	5t, 6t, 7t ve 8t bileşiklerinin sentezi (Reaksiyon şartları: Toluen, 24 saat).....	24
Şekil 3.6.	9t bileşiğinin sentezi	25
Şekil 3.7.	2k bileşiğinin sentezi	25

Şekil 3.8.	3k bileşiğinin sentezi	26
Şekil 3.9.	4k bileşiğinin sentezi	26
Şekil 3.10.	5k, 6k, 7k ve 8k bileşiklerinin sentezi (Reaksiyon şartları: Toluen, 24 saat).....	27
Şekil 3.11.	9k bileşiğinin sentezi	28
Şekil 3.12.	Epoksit eldesi için muhtemel reaksiyon mekanizması	28
Şekil 3.13.	Tiran eldesi için muhtemel reaksiyon mekanizması	28
Şekil 3.14.	Merkaptopropilamin türevlerinin sentezinin muhtemel reaksiyon mekanizması	28
Şekil 4.1.	Candida Albicans ve Pseudomonas suşları ile elde edilen anti- enfektif zon çaplarına örnek	37

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1.	Antibiyotiklerin sınıflandırılması.....	4
Tablo 2.2.	Aromatik bitkilerin kullanılan kısımları, içerdikleri aktif maddeler ve etki özellikleri.....	9
Tablo 2.3.	Sentezlenen bileşikler.....	19
Tablo 4.1.	Sentezlenen bileşiklerin %3'lük EtOH içerisindeki çözeltilerinin antibakteriyal duyarlılığı sonuçlarına ait mm cinsinden inhibisyon zon çapları	38
Tablo 4.2.	Sentezlenen bileşiklerin %3'lük DMSO içerisindeki çözeltilerinin antimikrobiyal aktivite tayin sonuçları.....	39
Tablo 4.3.	Sentezlenen bileşiklerin karbonik anhidraz I ve II (CA I ve CA II) izoenzimleri ile asetilkolin esteraz (AChE), bütirikolin esteraz (BChE) ve α -glukozidaz enzimlerle karşı inhibisyon sabitleri (K_i , nM) ve standart inhibitörler ile karşılaştırılması.....	42
Tablo 5.1.	Tedavide kullanılan mevcut ticari antibakteriyal ilaçların antibiyotik duyarlılık sonuçları inhibisyon zon çapları.....	45

ÖZET

Anahtar kelimeler: Timol, karvakrol, oksiran, tiran, merkaptopropilamin, antibiyotik, antibakteriyal, antimikrobiyal, enzim inhibisyonu.

2-aminotiyol iskelet yapısı; önemli biyolojik süreçlerde çok önemli rol oynayan sistein, homosistein, sisteamin ve penisilinamin gibi doğal ürünlerin yapısının yanında peptitler, glutasyon ve koenzim A gibi karmaşık biyomoleküllerin de iskelet yapısıdır. Bu nedenle 2-aminotiyollerin türevleri tıp ve organik kimya açısından önemli bileşiklerdir. En yaygın kullanım alanları enzim inhibitörleri, radyoprotektif maddeler, biyolojik aktif maddelerin sentezi için ara ürünler, heterosiklik bileşiklerde azot ve kükürt öncüleri (örn. tiazolin, tiazolidin, tiomorfolin, tiazepin) ve organometalik katalizde ligandlar olarak kullanılmaktadırlar.

Bakterilerin ilaçlara karşı direnç geliştirmesi/kazanması ve yeni üretilmiş antibiyotiklere bile direnç göstermesi dikkate alınarak, enfeksiyona sebep olan gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı direnç gösterebilecek yeni antibiyotiklere ihtiyaç duyulduğu bulunmuştur.

Bu çalışmada, son ürünlerin canlılar üzerinde kullanılma olasılığı yüksek olacağı düşünülen doğal alkollerden olan timol ve karvakrol bileşiklerinden yeni merkaptopropilaminler sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin gram (+) ve gram (-) bakteriler üzerindeki antibakteriyal etkinlikleri, antimikrobiyal etkinlikleri ve hCA I, hCA II, AChE, BChE enzimleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

SYNTHESIS OF NEW GENERATION MERCAPTOPROPYLAMINE SUPPLEMENTED WITH THYMOL AND CARVACROL AND EXAMINATION OF SOME BIOLOGICAL PROPERTIES

SUMMARY

Keywords: Thymol, carvacrol, oxirane, thiiran, mercaptopropylamine, antibiotic, antibacterial, antimicrobial enzyme inhibition.

The 2-aminothiol scaffold is a core structure presents in complex biomolecules such as peptides, gluathione and coenzyme A, as well as in natural products such as cysteine, homocysteine, cysteamine and penicillamine, which play a crucial role in important biological processes. Therefore, their derivatives form an effective class of compounds for medicinal and synthetic chemistry. Most common uses of them include enzyme inhibitors, radioprotective agents, intermediates for the synthesis of biologically active compounds, precursors of nitrogen and sulfür containing heterocycles (e.g. thiazoline, thiazolidine, thiomorpholine, thiazepine) and as ligands in organometallic catalysis.

It has been found that new antibiotics are needed that can resist the gram (+) and gram (-) bacteria that cause infection, considering that bacteria develop/gain resistance to drugs and show resistance even to newly produced antibiotics.

In this study, new mercaptopropylamines were synthesized from thymol and carvacrol compounds, which are natural alcohols that are thought to be highly likely to be used on living organisms. The effects of these synthesized compounds on gram (+) and gram (-) bacteria on antibacterial activities, their antimicrobial activities and their effects on hCA I, hCA II, AChE, BChE enzymes were investigated.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Mikroorganizmaların gelişmesini durduran ya da öldürerek etkisiz hale getiren doğal kaynaklı ya da sentetik olarak üretilen her türlü maddeye antibiyotik denir. Etki mekanizmalarına ve etki ettikleri mikroorganizmalara göre piyasada çok fazla antibiyotik mevcuttur. Son yıllarda antibiyotik dünyasına çok sayıda yeni antimikrobiyal madde girmiştir. Antibiyotik üretimi, antibiyotiği üreten mikroorganizma/mikroorganizmalar için seçici bir avantaj sağlamaktadır. Örnek verecek olursak, Penicillium mantarları tarafından üretilen antibiyotikler, doğada rekabet halinde olduğu diğer mikroorganizmaların gelişmesini engelleyerek Penicillium'a rekabette önemli bir avantaj sağlar [1].

Bakteriyostatik (biyostatik), bakteri hücrelerinin gelişmesini ve üremesini engelleyerek etki eden antibiyotik türüdür. Bakteriyostatik antibiyotiklerin etki gücünün göstergesi minimum inhibitör konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır. Metronidazol, tetrasiklinler, amfenikoller, makrolid, sülfonilamidler, mikonazol, amfenikoller ve linkozamidler olmak üzere farklı gruplara ayrılabilirler. Bakterisid (biyosidal) özellikteki antibiyotikler ise bakteri hücrelerini öldürüp yok eden antibiyotik türüdür. Bakterisid etki gücünün göstergesi ise minimum bakterisid konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır. Mikroorganizmalara bu şekilde etki eden biyosidaller; polipeptidler, florokinolonlar, teikoplanin vankomisin, rifamisin ve beta laktamlardır [1].

Doğal olarak üretilen veya sentetik olarak üretilen antibiyotik maddelerin etki gücünü arttırmak için modifiye edilmektedir. Örneğin, doğal olarak üretilen penisilin günümüzde sentetik olarak türevlendirilerek daha etkili olmaları sağlanmaktadır [2].

Antibiyotikler etkili oldukları mikroorganizmaların metabolik işlemlerine müdahale ederek çalışırlar ve bu müdahale konusunda spesifiktirler. Antibiyotikler etki mekanizmasına göre; mikroorganizmanın hücre sentezini bozan ve litik enzimleri aktif eden, sitoplazma membran permeabilitesini bozan, ribozomlarda protein sentezini bozan, mikroorganizma genetik materyali üzerine etki eden antibiyotikler olmak üzere 5 gruba ayrılırlar. Penisilin, vankomisin ve florokinolon gibi antibiyotiklerin hepsi bakteri hücre çeperini zayıflatır. Bakterilerin hücre çeperleri uzun peptidoglikan zincirlerinden meydana gelmektedir. Antibiyotikler, uzun peptidoglikan zincir moleküllerini bir arada tutan peptid bağlarının sentezini önler. Bu sayede hücre çeperi zayıflar ve bakteri patlar. Peptidoglikandan oluşan hücre çeperi yalnızca bakterilerde var olduğu için antibiyotikler sadece bakteriye etki etmiş olur [2].

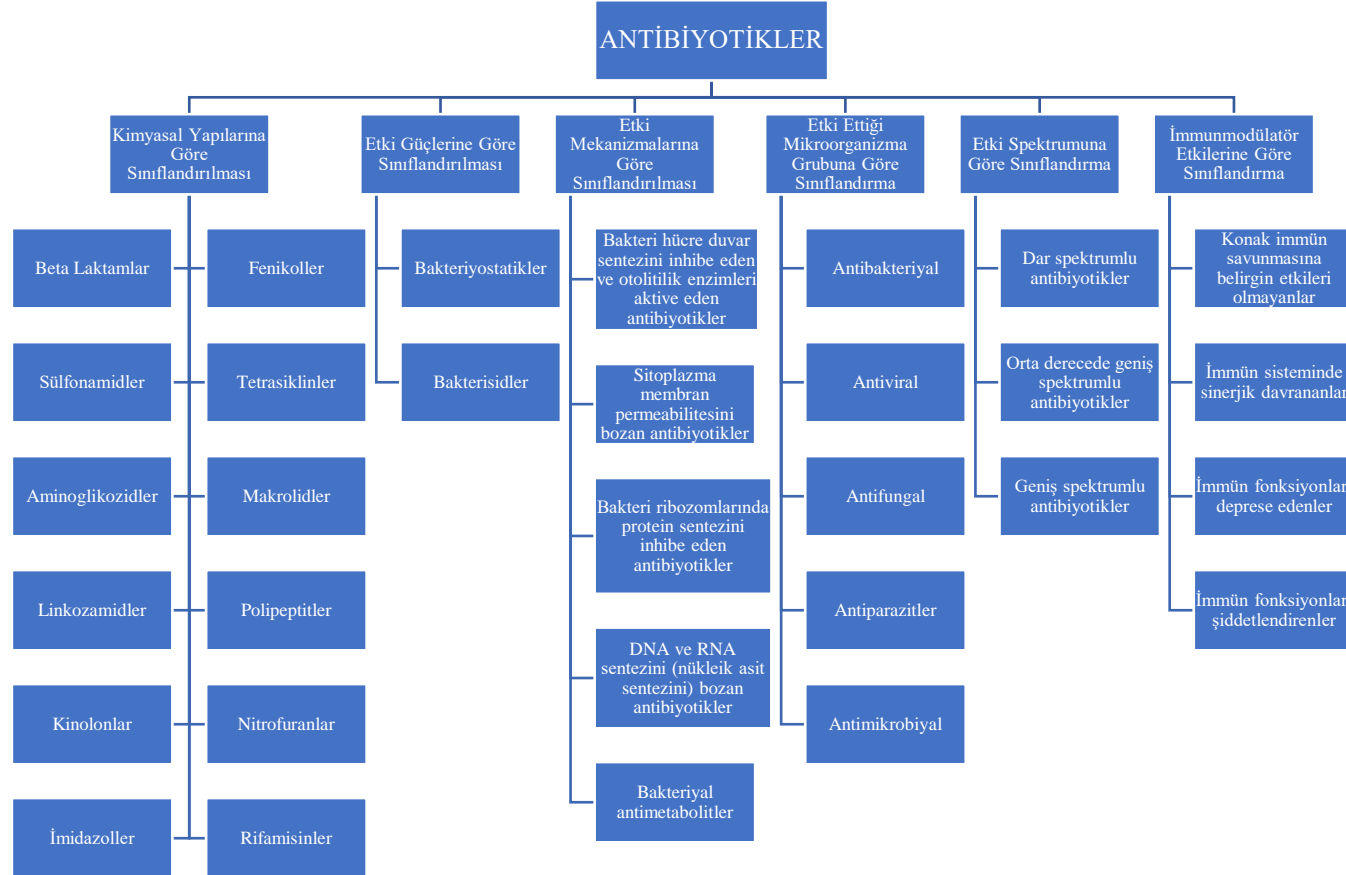
BÖLÜM 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Antibiyotikler

Mantar veya benzeri mikroorganizmalar tarafından üretilen, düşük yoğunlukta bile mikroorganizmaların veya diğer canlılara etki ederek gelişmesini durduran hatta bunları öldürme gücü bulunan doğal ya da bunu amaçlayarak üretilmiş kimyasal maddelere "antibiyotik" denir [3]. Etki ettikleri mikroorganizmalara, etki mekanizmasına ve etki tarzlarına göre çok sayıda doğal ve sentetik olarak üretilmiş antibiyotik bulunmaktadır. Antibiyotiğin esas görevi hastalığa sebep olan enfeksiyonun cinsine ve şiddetine göre; protein sentezini bozmak, mikroorganizmanın hücre duvarını bozmak veya mikroorganizmanın yaşamak için ihtiyaç duyduğu maddeleri yok etmektir [4].

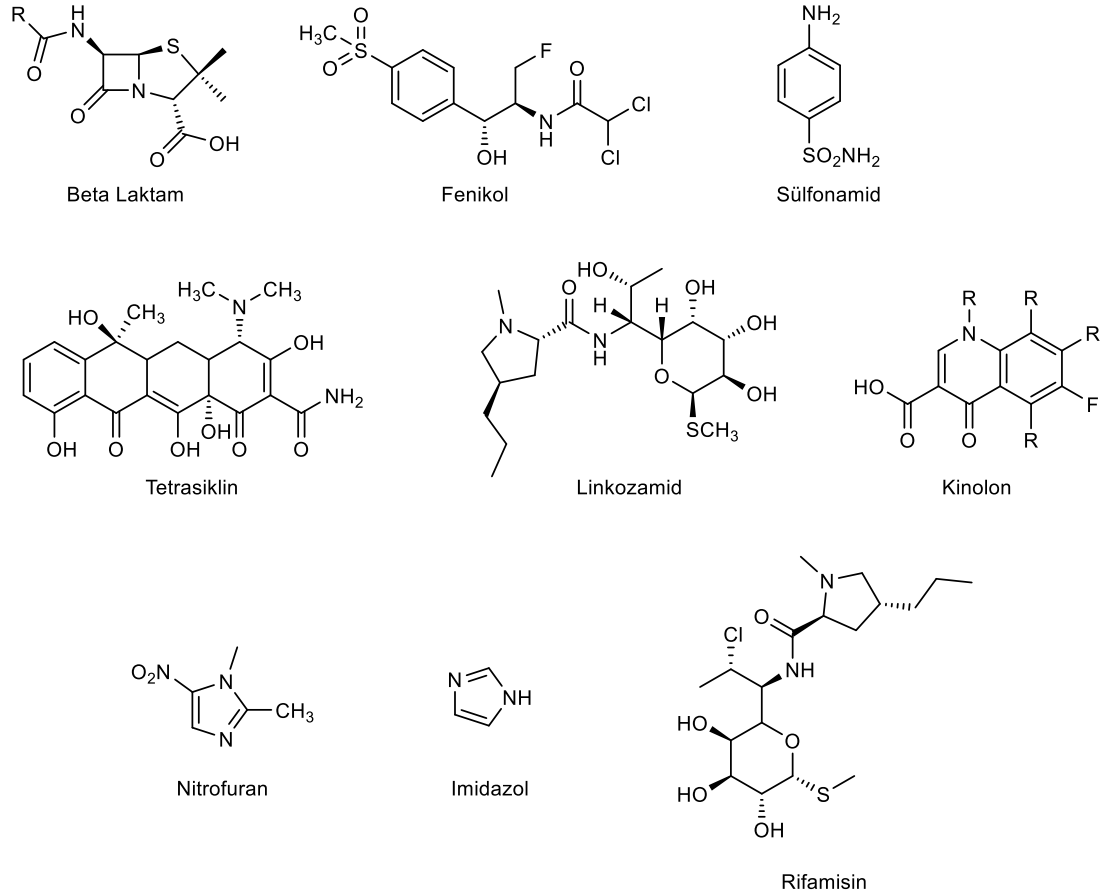
İnsan ve hayvan hastalıklarının tedavisinde kullanılan antibiyotikler aynı zamanda hayvanlarda büyümeyi desteklemek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadırlar [5]. Organizmaya uygulanan antibiyotiklerin yaklaşık %90'ı metabolize olmadan vücuttan atılırlar [6]. Kimyasal ve fiziksel özelliklerine göre antibiyotikler; yeraltı sularına, sedimentlere ve toprağa kadar ulaşabilmektedir. Antibakteriyal veya antibiyotik özellik gösteren maddelerin yüksek derişimlerde çevrede bulunması, mikroorganizmalar üzerinde toksik etkiye neden olarak ekolojik dengenin bozulmasına ve düşük derişimlerde çevrede bulunması ise patojen ve patojen olmayan bakterilerin antibiyotik direnci kazanmasına neden olabilmektedir [5].

Tablo 2.1. Antibiyotiklerin sınıflandırılması [7]



2.1.1. Kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması

Kimyasal yapılarına göre kullanılan bazı antibiyotiklere örnek kimyasal yapıları Şekil 2.1.'de verilmiştir. [7];



Şekil 2.1. Kimyasal yapılarına göre sınıflandırılan antibiyotiklerin kimyasal yapıları [7]

2.1.2. Etki güçlerine göre sınıflandırılması

Giriş bölümünde bahsettiğimiz gibi antibiyotikler, bakteriyostatikler ve bakterisidler olmak üzere mikroorganizmalar üstündeki etki seviyelerine göre iki ayrı grupta incelenir. Bakteriyostatikler, bakteri hücrelerinin üremesini ya da gelişmesini engeller. Üremesi veya gelişmesi duran bakteriler/parazitler, vücudun savunma mekanizması tarafından kolaylıkla yok edilmektedirler. Bakteriyostatikler; makrolidler, sülfonamidler, tetrasiklinler, mikonazol, metronidazol, linkozamidler ve amfenikoller olarak farklı gruplara ayrılırlar. Bakterisidler ise bakteri hücrelerini yok ederler ve

hücrenin ölmesine neden olurlar. Bu şekilde etki eden bakterisidler; polipeptidler, teikoplanin, beta laktamlar, rifamisin, florokinolonlar ve vankomisin [7].

2.1.3. Etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması

Antibiyotikler etki mekanizmalarına göre 5 sınıfa ayrılırlar [7].

- Sitoplazma membran permeabilitesini bozan antibiyotikler,
 - Polimiksinler
 - Gramisidin
 - Nistatin
 - Amfoterisin B
 - Flukonazol ve diğer antifungal triazololler
 - Hekzaklorofen ve katyonik deterjanlar
- Bakteri hücre duvar sentezini inhibe eden ve otolitik enzimleri aktive eden antibiyotikler,
 - Vankomisin
 - Ristosetin
 - Beta laktamlar (penisilinler, sefalosparinler, monobaktamlar, karbapenemler)
 - Teikoplanin
 - Siklosein
 - Basitrasin
- RNA ve DNA sentezini (nükleik asit sentezini) bozan antibiyotikler,
 - Dounorubisin
 - Florokinonlar
 - Mitomisinler
 - Bleomisin
 - Rifamisinler
 - Nalidiksik asit
 - Metronidazol
 - Metotreksat

- Aktinomisetler
- Asiklovir
- Doksorubisin
- Bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe eden antibiyotikler,
 - Aminoglikozidler
 - Fusidik asit
 - Makrolidler
 - Amfenikoller
 - Linkozamidler
 - Tetrasiklinler
- Bakteriyal antimetabolitler,
 - Sülfonlar
 - Etambutol
 - Sülfonamidler
 - İzoniazid
 - Trimetoprim
 - PAS

2.1.4. Etki spektrumuna göre sınıflandırılması

Antibiyotikler, etki spektrumuna göre 3 sınıfta incelenirler [8]. Bunlar;

- Dar spektrumlu antibiyotikler,
 - Makrolidler
 - Polimiksin
- Orta derecede geniş spektrumlu,
 - Sülfonamidler
 - Aminoglikozidler
 - Beta laktamlar
- Geniş spektrumlu,
 - Tetrasiklinler
 - Kloramfenikol

2.1.5. Etki ettiği mikroorganizma grubuna göre sınıflandırılması

Antibiyotikleri etki ettiği mikroorganizma grubuna göre 5 gruba ayrılırlar [8]. Bunlar;

- Antimikrobiyal
- Antiparazitler
- Antiviral
- Antifungal
- Antibakteriyal

2.1.6. İmmunmodülatör etkilerine göre

Antibiyotikler, immünmodülatör etkilerine göre 4 sınıfta incelenirler [8]. Bunlar;

- İmmün fonksiyonları deprese edenler,
 - Kloramfenikol, tetrasiklinler
- İmmün sistemle sinerjik davrananlar,
 - Kinonlar
- İmmün fonksiyonları Őiddetlendirenler,
 - Sefozidim
- Konak immün savunmasına belirgin etkileri olmayanlar,
 - Vankomisin, beta laktamlar

2.2. Tıbbi Aromatik Bitkiler

Tat ve koku özelliklerinin yanı sıra tedavi özelliklerinden ötürü ilaç olarak da kullanılabilen bitkilere ‘‘tıbbi ve aromatik bitkiler’’ denilmektedir. Bitki içerisinde bulunan uçucu yağlar, farklı bileşenleri içeren kompleks karıŐımlar oldukları için biyolojik etkileri de farklılık göstermektedirler. Etki seviyeleri içerdikleri etken maddenin niteliğine bağlı bir Şekilde farklılık gösteren çok sayıda uçucu yağın; antibiyotik, antimikrobiyal, antibakteriyal, karminatif, koloretik, sedatif, diüretik ve antispazmodik özelliğe sahip olduğu bilinmektedir. Bitkilerin içermiŐ olduğu veya sentezlemiŐ olduğu berberin, kinin, flavonoid, emetin, terpenoid, alkaloid ve taninler gibi kimyasallar enfeksiyonların ve bu enfeksiyonların sebep olduğu hastalıkların tedavisinde yaygın bir Şekilde kullanılmaktadır [9].

Bitkilerden elde edilen uçucu özelliğe sahip esansiyal yani kokulu yağlar genellikle sıvı, berrak, çok renkli ve karmaşık formdadırlar. Bu bileşikler güçlü keskin kokuya sahip oldukları için bu özellikleriyle karakterize edilebilir ve mikroorganizmalar ile böceklere karşı bitkiyi korumak için ikincil olarak sentezlenebilirler. Bu bileşikler bitkilerin tomurcuk, çiçek yaprakları, sapları, dalları, salgı hücreleri, epidermal hücreleri ve trikomları gibi birçok kısmından çıkarılabilir ya da sentezlenebilmektedirler [10].

Tablo 2.2. Aromatik bitkilerin kullanılan kısımları, içerdikleri aktif maddeler ve etki özellikleri [11]

Bitki Adı	Kullanılan kısımları	İçerdiği Aktif Madde	Etki Özellikleri
Karanfil	Çiçek	Eugenol	İştah arttırıcı, antiseptik
Kimyon	Tohum	Cuminaldehit	Sindirim uyarıcı
Tarçın	Kabuk	Cinnamaldehit	İştah arttırıcı, antiseptik
Anason	Tohum	Anatol	Sindirim uyarıcı
Biberiye	Yaprak	Cineole	Sindirim uyarıcı, antiseptik
Nane	Yaprak	Mentol	İştah arttırıcı, antiseptik
Maydanoz	Yaprak	Apiol	İştah arttırıcı, antiseptik
Kekik	Tüm bitki	Timol, Karvakrol	Antiseptik, antioksidan
Zencefil	Rhizoma	Zingrole	Sindirim uyarıcı
Kışniş	Yaprak/Tohum	Linalol	İştah arttırıcı
Karabiber	Meyve	Piberine	Sindirim uyarıcı
Adaçayı	Yaprak	Cineole	Sindirim uyarıcı, antiseptik
Sarımsak	Soğan	Alicin	Sindirim uyarıcı, antiseptik
Defne	Yaprak	Cineole	İştah arttırıcı, antiseptik

Günümüzde sentetik olarak üretilen antioksidanların insan sağlığına ve çevreye verdiği zararların daha iyi anlaşılmasından dolayı doğal antioksidanlara talep gittikçe artmaktadır. Dünya bu yüzden organik ve doğal ürünlere yönelik bir hayat stilini seçme ya da sıklıkla alternatif tedaviyi denemeye yönelmektedir. Dolayısıyla gelecek yıllarda tıbbi ve aromatik bitkilere artan talebi karşılamak ve standartlara uygun ürünler elde etmek için sanayi bu kollarının büyümesi ve artması beklenmektedir [12].

Uçucu yağlar içerisinde en çok antiseptik etki gösteren yağlar lavanta, kekik, geyik otu, tarçın, okaliptüs ve karanfil yağlarıdır. Kekik yağında bulunan timol veya

karvakrol; fenol grubu bileşikler olmasına rağmen fenolden 20 kat daha güçlü antiseptik özellik gösterirler [12].

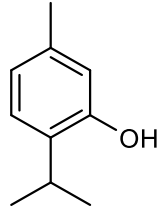
2.2.1. Kekik

Kekik, *Lamiaceae* familyasından değerli uçucu yağlar içeren bitkidir. Genellikle uçucu yağ olarak timol veya karvakrol içeren türler “kekik” olarak kabul edilmektedir [13]. *Thymus* türü kekiklerde de uçucu yağın ana bileşeni timoldür. Özellikle Türkiye’de *Origanum* türüne ait bitkiler çokça bulunmaktadır. *Origanum* türü kekiklerde uçucu yağın ana bileşeni karvakroldür. Timol ve karvakrol dışında; hidrosisinamik asit, hidroksibenzoik asit, rosmarinik asit, apigenin ve luteolin flavonoidleri de içermektedir. Kekiğin antibakteriyal/antioksidan özelliği içerdiği uçucu yağlardan ileri gelmektedir [14, 15].

Kekik halk arasında baharat, nefes açıcı, boğaz enfeksiyonları ve soğuk algınlığının tedavisi gibi farklı amaçlar için kullanılmaktadır. Kekik bitkisinin uçucu yağı ise genellikle organ krampları, kalp krizi, tümörler, kas erimesi, zatürre, romatizma, alkol bağımlılığı, sara krizleri, adale ezilmeleri, boğmaca, kötürüm ve burkulmalara karşı tedavi edici olarak kullanılmaktadır [16, 17].

2.2.2. Timol

Timol, kekik bitkisinin *Thymus* türünde bulunan antibakteriyal, antioksidan ve antimikrobiyal özelliği olan uçucu bir yağ bileşenidir. IUPAC adıyla 2-izopropil-5-metilfenol olan timol, kapalı formülü $C_{10}H_{16}O$ olup yapısında bir hidroksi grubu bulunduran en temel fenolik bileşiklerden birisidir. Doğal kaynağı *Thymus* yani kekik bitkisi olmasına rağmen çok farklı bitkilerden de elde edilmektedir (örn. mercan köşkü) [18].



Şekil 2.2. Timolün kimyasal yapısı

Kekik bitkisinde bulunan uçucu yağın içerisinde yaklaşık %64 oranda bulunan ve en önemli uçucu yağ bileşeni olan timol; maya, küf ve bakterilere karşı antimikrobiyal etkiye sahiptir. Ayrıca güçlü bir antiseptik ve antifungal özelliğe sahip olan timol diğer fenolik bileşiklerden 20 kat daha etkili antiseptik/antifungal etkiye ve 4 kat daha az toksik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir [19].

Agar difüzyon metodu ile yapılan bir çalışmada timolün antibakteriyal etki olarak Shigella bakterisine karşı inhibisyon özelliği gösterdiği tespit edilmiştir. Timol ve eugenolün *E.Coli (Koli Basili)*, *S.Auerus (Staphylococcus Aureus)*, *B.Cereus (Bacillus Cereus)* ve *L.Monocytogenes (Listeria Monocytogenes)* bakterilerine karşı antibakteriyal özellikleri minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) tekniği ile incelendiğinde timolün eugenoleden daha fazla antimikrobiyal etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Timolün gram negatif bakterilere (*E. Coli*, *Pseudomonas*, *Helicobacter vb.*) karşı etki şekli; onların dış kabuğunu parçalayarak lipoprosakkaritlerin serbest kalmasına yol açmasıdır ve bu da ATP için stoplazmik membranın geçirgenlik oranını arttırmaktadır [20].

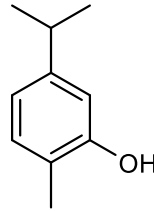
Timolün antioksidan etkisi üzerine yapılan bir araştırmada Aeschbach ve ark. timolün hem DPPH hem de β -karoten/linoeik asit test sistemlerinde güçlü bir antioksidan etkisi gösterdiğini tespit etmişlerdir [21].

%78-82 oranında timol içeren uçucu yağların önemli derecede antioksidatif, antibakteriyal ve antifungal etki gösterdikleri tespit edilmiştir. Timol mikrobiyal membranı parçalamada kabiliyetlidir. Bu yüzden hücresel metabolik mekanizmalar ile etkileşim halinde buldukları hücre içerisine antimikrobiyal etki ederler. Mikroorganizmaların sitoplazma membranlarında meydana gelen yapısal ve

fonksiyonel bozukluklar fenolik bileşiklerin ana faaliyet mekanizması olduğu düşünülür [22].

2.2.3. Karvakrol

Karvakrol, timolde olduğu gibi kekik bitkisinin *Origanum* türünde bulunan antibakteriyal, antioksidan ve antimikrobiyal özelliği olan uçucu bir yağ bileşenidir. IUPAC adıyla 5-izopropil-2-metilfenol olan karvakrol, kapalı formülü $C_{10}H_{16}O$ - timolün bir izomeri- olup yapısında bir hidroksi grubu bulunduran en temel fenolik bileşiklerden birisidir. Antimikrobiyal ve/veya lezzet arttırıcı olarak pek çok üründe kullanılmaktadır [23].



Şekil 2.3. Karvakrolün kimyasal yapısı [23]

Karvakrol diğer uçucu yağ bileşenleri ile kıyaslandığında özel bir antimikrobiyal etkiye sahip bir bileşen olduğu belirlenmiştir. Neredeyse çoğu gram (+) ve gram (-) bakteri karşı antibakteriyal/antimikrobiyal etkiye sahiptir. Karvakrolün antibakteriyal/antimikrobiyal etkisi dışında antifungal, antitoksijenik, insektisidal ve antiparasidik etkileri de vardır [24].

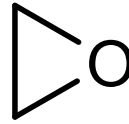
Burt ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada karvakrolün geniş spektrumda gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı antibakteriyal etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır. Karvakrolün bakteriyal membranda hasara yol açtığı ve bu özelliğinden dolayı biyosidal bir bileşik olduğu düşünülmektedir [25]. Karvakrol, bakteriyal hücre membranlarına girerek hücre içerisinde antibakteriyal etki göstermektedir [26].

Ultee ve ark. gram pozitif bakteri olan *Bacillus Cereus* ile yaptıkları bir çalışmada, karvakrolün *Bacillus Cereus* hücre membranı ile etkileşime girerek bu membranın iki katmanlı olan fosfolipit yapısını yok ettiğini tespit etmişlerdir [27].

Karvakrolün bütün bu özelliklerinin yanında antikanserojen bileşik olduğu bilinmektedir. Bu özelliğinden dolayı gıdalarda gıda koruyucu katkı maddesi olarak da kullanılmaktadır [28].

2.3. Oksiran

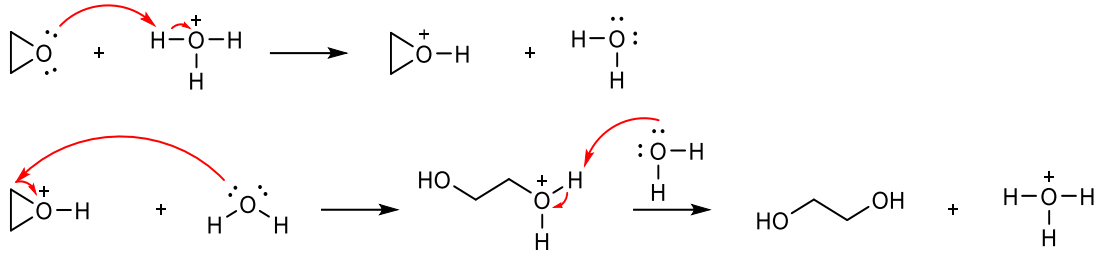
Oksiranlar üç üyeli halkalı eterler olarak tanımlanmaktadır. IUPAC adlandırılmasında oksiranlar epoksit olarak adlandırılmaktadır. Organik kimyada çözücü özelliğinin yüksek olmasından dolayı sıkça kullanılmaktadır. En basit üyesi olan etilen oksit 1859 yılında bilim adamı Wurtz tarafından keşfedilmiştir. Oksiranlar nükleofillere karşı reaktif özellik gösterir. Bu özelliğinden dolayı asidik ve bazik koşullarda oksiran halkasını açmak mümkündür.



Şekil 2.4. Oksiran (etilen oksit) [29]

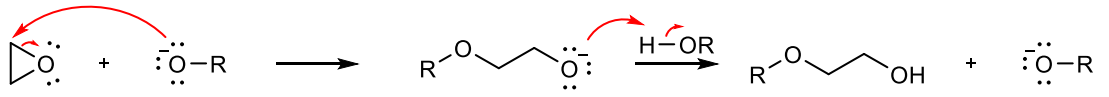
Oksiran bileşikleri gergin üç üyeli halka yapısına sahip olduklarından diğer eterlere göre nükleofilik reaksiyonlarda daha etkin özelliğe sahiptirler.

Oksiranın asit katalizli tepkimesinde karbon atomuna bağlı olan grubu daha kolay ayrılan grup haline getirerek, karbon atomuna nükleofilik atak gerçekleştiğinde oksiran halkası açılır [29].



Şekil 2.5. Oksiranın asit katalizli halka açılması [29].

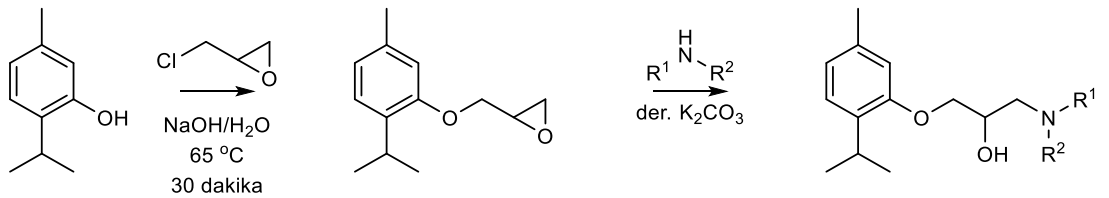
Oksiranlar asit katalizli reaksiyonlar dışında bazik ortamda da halka açılmasına uğrarlar.



Şekil 2.6. Oksiranın baz katalizli halka açılması [30].

Eğer tepkimeye giren oksiran asimetrik oksiran ise asit katalizli oksiran halkasının açılması daha fazla sübstitüe olan karbon atomuna saldırarak gerçekleşirken baz katalizli oksiran halkasının açılmasında ise daha az sübstitüe olan karbon atomuna saldırarak halka açılması gerçekleşir [30].

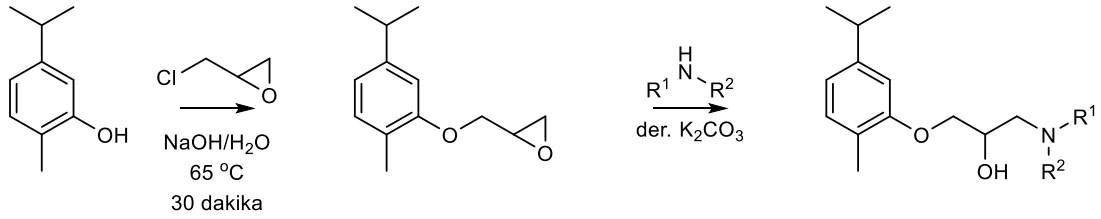
Araştırma grubumuz tarafından yapılan bir çalışmada doğal bileşik olan timolün hidroksil kısmından ilk aşamada oksiran elde edilmiş olup daha sonra elde edilen oksiran çeşitli amin grupları ile açılarak oksipropilamin türevi bileşikler elde edilmiştir. Sentezlenen bileşikler biyolojik açıdan incelenerek literatüre kazandırılmıştır [31].



Şekil 2.7. Timolden elde edilen oksiranın çeşitli aminlerle halka açılması [31]

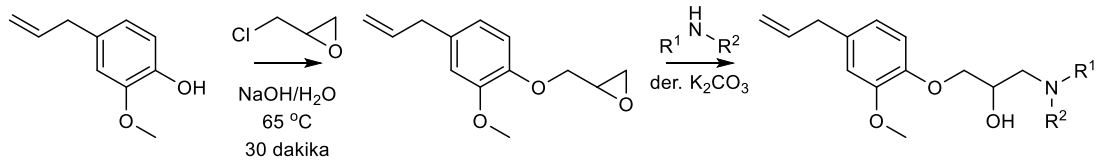
Araştırma grubumuz tarafından yapılan diğer bir çalışmada başka bir doğal bileşik olan karvakrolün hidroksil kısmından ilk aşamada oksiran elde edilmiş olup daha sonra

elde edilen oksiran çeşitli amin grupları ile açılarak oksipropilamin türevi bileşikler elde edilmiştir. Sentezlenen bileşikler biyolojik açıdan incelenerek literatüre kazandırılmıştır [32].



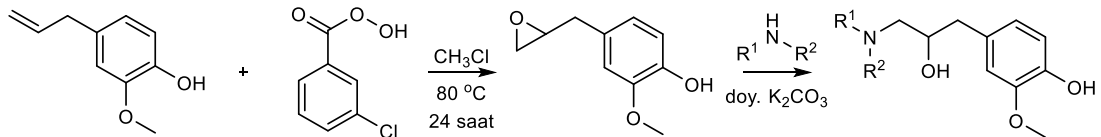
Şekil 2.8. Karvakrolden elde edilen oksiranın çeşitli aminlerle halka açılması [32]

Araştırma grubumuz tarafından yapılan diğer bir çalışmada başka bir doğal bileşik olan eugenolün hidroksil kısmından ilk aşamada oksiran elde edilmiş olup daha sonra elde edilen oksiran çeşitli amin grupları ile açılarak oksipropilamin türevi bileşikler elde edilmiştir. Sentezlenen bileşikler biyolojik açıdan incelenerek literatüre kazandırılmıştır [33].



Şekil 2.9. Eugenolden elde edilen oksiranın çeşitli aminlerle halka açılması [33]

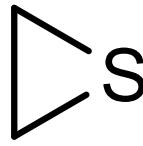
Araştırma grubumuz tarafından yapılan bir diğer çalışmada yine eugenol doğal bileşiği kullanılmış olup fakat bu sefer eugenol üzerindeki allil kısım per benzoik asit ile reaksiyona sokularak bir oksiran elde edilmiş olup daha sonra elde edilen oksiran çeşitli aminler açılarak propilamin türevi bileşikler elde edilmiştir. Sentezlenen bileşikler biyolojik açıdan incelenerek literatüre kazandırılmıştır [34].



Şekil 2.10. Eugenolden elde edilen oksiranın çeşitli aminlerle halka açılması [34]

2.4. Tiran

Periyodik tablodaki heteroatomların birbirlerine yapıları ve yakınlıkları açısından benzerlikleri göz önüne alındığında; tiran ile oksijen karşılığı olan oksiranlar arasında bir karşılaştırma yapmak neredeyse kaçınılmazdır. Organik kimyada oksiranların aksine tiranlar daha az ilgi görmüştür. Bu literatürde yeteri kadar tiranlar ile ilgili bilgi olmaması, sınırlı stabiliteleri, kolay polimerleşebilmeleri ve hoş olmayan kokularına bağlanabilir [35].

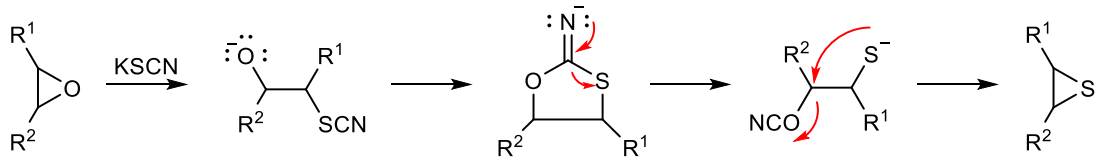


Şekil 2.11. Üç üyeli en basit tiran halkası [35]

Son yıllarda araştırmacılar tiran molekülüne yönelmiş durumdadır. Sentezlenen bileşiklerin biyolojik özellikleri incelendiğinde bazı durumlarda analogu olan oksirandan daha iyi biyolojik aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir [35].

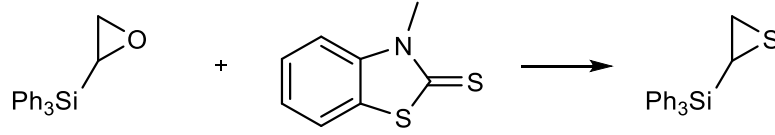
Tiranlarla ilgili sentez çalışmalarının çoğu, yalnızca yeni sentez yöntemleri geliştirmeye değil aynı zamanda kullanılan reaktiflerin/kimyasalların aralığını da iyileştirmek ve elde edilen tiranın verimini arttırmaya yönelik olmuştur [36].

Tiran eldesi için en önemli ve literatürde sık olarak kullanılan yöntemlerden biri oksiranların tiyöüre veya alkali metal tiyosiyanatlarla olan reaksiyonudur. Bu iki reaksiyonda da % verim yüksektir ve elde edilen ürün kolay bir şekilde izole edilebilir [37].



Şekil 2.12. Oksirandan tiran eldesi için muhtemel reaksiyon mekanizması [37]

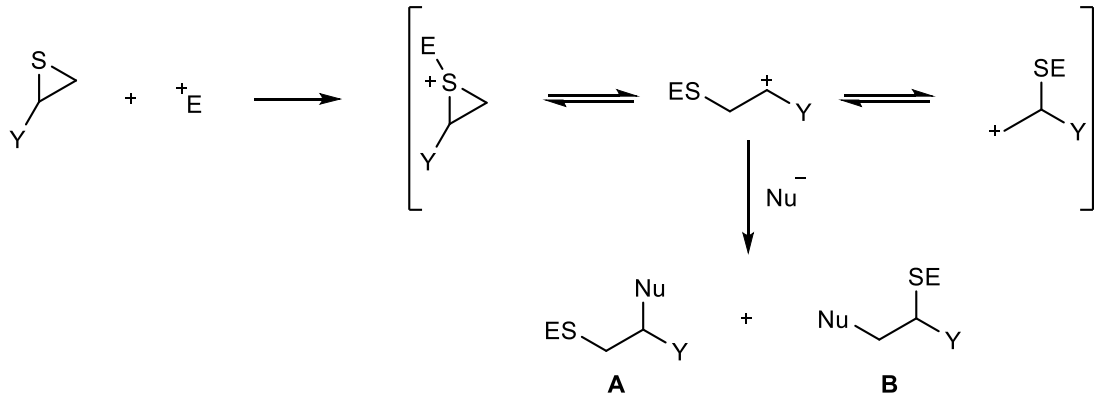
Tiranların eldesinde kullanılan bir diğer yöntem ise, oksiranların asidik ortamda trifenilfosfin sülfür ile tirana dönüştürülmesidir. Karşılık gelen oksiranın 3-metilbenzotiyazol-2-tiyon ile etkileşimi ile bir sililtiran oluşturur [38].



Şekil 2.13. Tiran eldesi için yöntem [38]

Bu çalışmada en yaygın ve en ucuz kimyasal olan tiyoüre kullanılarak oksirandan tiran elde edilmiştir ve ilerleyen bölümlerde reaksiyon hakkında bilgi verilmiştir.

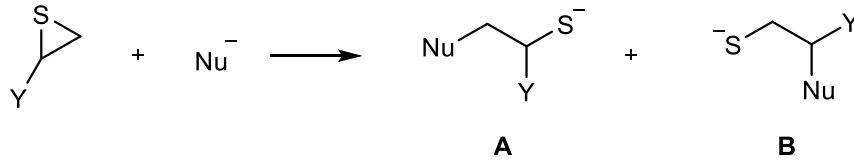
Tiranların elektrofillerle reaksiyonları genellikle sülfonyum tuzları veya halka açılmasıyla oluşan katyonları verir. Hangi izomerin baskın olduğuna bağlı olarak iki ürün oluşabilir. Eğer Y grubu baskın ise Şekil 2.14.'de verilen A ürünü oluşur. Fakat sülfonyum tuzu baskın ise reaksiyon S_N2 mekanizması üzerinden ilerleyerek sterik engelin az olduğu karbona nükleofil atağı gerçekleşir ve B ürünü oluşur. Tiran halkasının açılma reaksiyonlarının çoğu oksiranlarınkine benzemektedir [36].



Şekil 2.14. Tiranın elektrofillerle reaksiyonu [36]

Tiranlar, asidik ortamda genellikle protonlanır ve polimerizasyon reaksiyonu gerçekleşir. Asit katalizli ortamda nükleofillerle reaksiyonunda tiran halkası açılır ve açılan tiran da nükleofil özelliği gösterdiğinden polimerizasyon gerçekleşir [39].

Tiranlar nükleofillerle halka açılması ürünlerini vermek üzere kükürdün bağlı karbon atomuna saldırır. Reaktivitesi analogu olan oksiranlardan daha yüksek olduğu için polimerleşme eğilimindedir. Elde edilen tiyolat anyonundan birçok farklı ürün elde edilebilir. Hidroksit ve alkoksit/ariloksit gibi oksijenin nükleofil olarak davrandığı reaksiyonlarda polimerizasyon çok az gerçekleşir ve genellikle tiyol türevleri elde edilir. Bağlı olan Y grubunun hacmine ve sterik engele bağlı olarak nükleofilin saldıracağı karbon atomu değişiklik gösterir [40].



Şekil 2.15. Tiranın nükleofillerle reaksiyonu [40]

2.5. Merkaptopropilamin Bileşikleri

2-aminotiyol iskelet yapısı; önemli biyolojik süreçlerde çok önemli rol oynayan sistein, homosistein, sisteamin ve penisilinamin gibi doğal ürünlerin yapısının yanında peptitler, glutasyon ve koenzim A gibi karmaşık biyomoleküllerin de iskelet yapısıdır. Bu nedenle 2-aminotiyollerin türevleri tıp ve organik kimya açısından önemli bileşiklerdir [41, 42]. En yaygın kullanım alanları enzim inhibitörleri, radyoprotektif maddeler, biyolojik aktif maddelerin sentezi için ara ürünler, heterosiklik bileşiklerde azot ve kükürt öncüleri (örn. tiazolin, tiazolidin, tiomorfolin, tiazepin) ve organometalik katalizde ligandlar olarak kullanılmaktadırlar [43, 44].

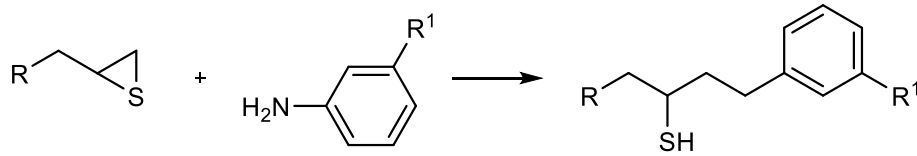
Hidroksil gruplarından daha güçlü asit olan tiyol (-SH) grupları, biyolojik etki yönünden hidrokstile benzer. Tiyoller çeşitli koşullarda metallerle birleşir ya da metalleri katalize ederler. Ayrıca tiyoller değişik şekilde metabolize olur. Bazı tiyol grupları toksik metal iyonlarını tutarak enzimlerin -SH gruplarını korurlar [45].

Tiyol grubu, biyomoleküler şekilde kolayca disülfür (-S-S-) bağına okside olur. Böylece okside olabilen enzimleri hem korur hem de etkinliğini yükseltir. Bu özel etkisi ve daha yüksek asiditesi -SH grubunun -OH'den ayrılmasını sağlar. Ancak

tautomerik şekillerinin mümkün olduğu moleküllerde -SH grubunun aktivitesi değişmektedir. Bu tür bileşikler izoster oldukları oksijenli gruplara benzer şekilde davranır. Barbitüratlar, hidrokspürinler, tiyobarbitüratlar ve pürintiyoller bu grup arasında sayılabilir [45].

Aminotiyoller ve türevleri çeşitli fizyolojik aktivite gösterirler. Bu bileşikler; beta bloker, otoimmünomodülatör, antiseptik ve hipomisimik etki gösteren ilaçlar üretmek içinde kullanılabilirler [46].

A. Huseynova ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada bir seri merkaptopropilamin türevi sentezlenmiş ve sentezlenen maddelerin antidiyabetik, antikolinerjik özelliklerinin yanında karbonik anhidraz, asetilkolin esteraz ve alfa glikozidaz enzim aktiviteleri çalışılmıştır. Çalışmalar sonunda sentezlenen bileşiklerin geniş bir biyolojik aktivite özelliğine sahip olduğu bulunmuştur. Özellikle 1e numaralı sentezlenen bileşiğin astilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz enzimlerine karşı etki derecesinin yüksek çıktığı belirlenmiştir [46].

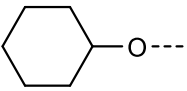


Şekil 2.16. Sentez mekanizması [46]

Tablo 2.3. Sentezlenen bileşikler [46]

No	R	R ¹
1	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{F} \\ \quad \\ \text{HC} - \text{C} \text{---} \\ \quad \\ \text{F} \quad \text{F} \end{array}$	H---
2		H---
3		H---
4	H---	H ₃ C---

Tablo 2.3. (Devamı)

5		H---
6	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}--- \end{array}$	H---
7	$\text{H}_3\text{C}-\text{O}---$	H---

Bu bilgiler ışığında pek çok ilaç aktif maddesinin yapıtaşı olan tiyol grubu ve en çok tanınan antimikrobiyal özelliğe sahip doğal bileşiklerden timol ve karvakrol eklentili bir seri yeni merkaptopropilamin bileşikleri sentezlenmiştir. Bu özellikleri nedeniyle insanda kullanımı mümkün ve yüksek antimikrobiyal etki göstermesi beklenen bu bileşiklerin çeşitli bakteri ve enzimler üzerindeki etkinliği araştırılmıştır.

BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

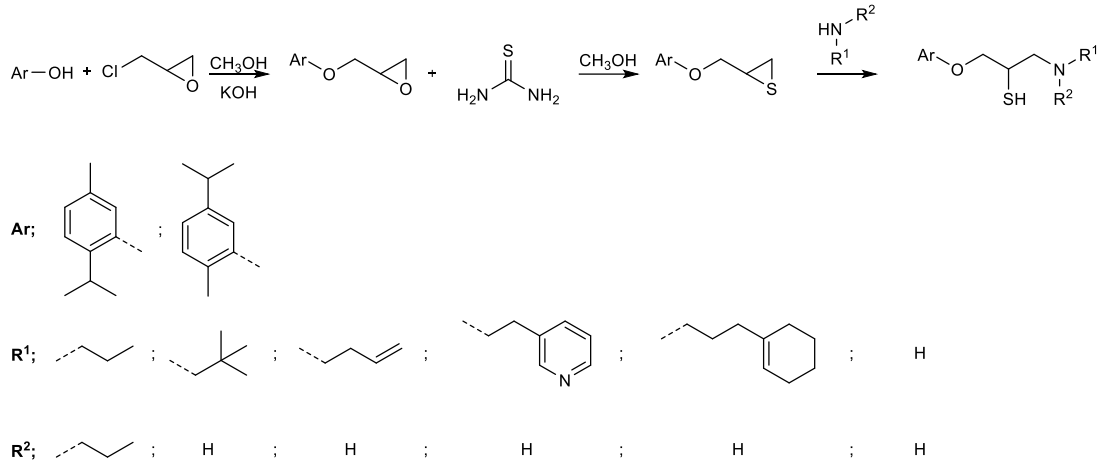
Deneysel çalışmalarda; reaksiyonlar HEILDOLPH MR HEİ-STANDART marka ısıtıcı ve manyetik karıştırıcılarda, çözücü buharlaştırma ve uzaklaştırma işlemlerin BUCHI ROTAVOPOR R-114 marka döner buharlaştırıcı cihazında, tartımlar OHAUS ANALYTICAL marka hassas terazide, kurutma işlemleri VACUCELL marka vakum etüvünde yapılmıştır.

^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları VARIAN marka INFINITY PLUS model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edilmiştir.

Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar ve çözücüler FLUKA, MERCK ve SİGMA firmalarından tedarik edilmiştir.

3.2. Deneysel Çalışmalar

Antimikrobiyal özellikleriyle bilinen doğal alkollerden olan timol ve karvakrol bileşiklerine ilk basamakta bazik ortamda epiklorohidrin ile reaksiyona sokularak epoksit bileşikleri elde edilmiştir. İkinci basamakta elde edilen epoksit halkasında bulunan oksijen atomunun tiyoüre yardımıyla kükürtle yer değiştirmesi ile episülfit eldesi gerçekleştirilmiştir. Son basamakta ise elde edilen episülfit halkası değişik amin grupları ile açılmasıyla merkaptopropilamin bileşiklerinin eldesi tamamlanmıştır.

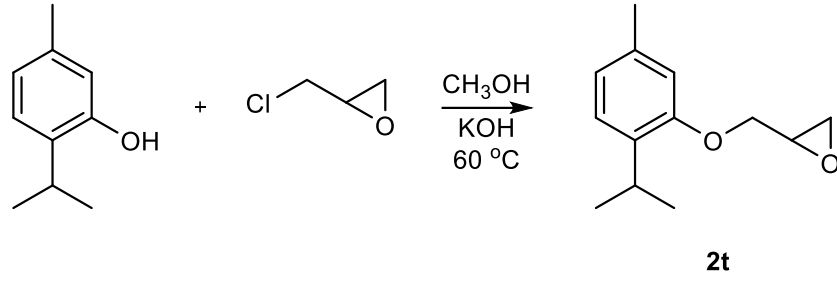


Şekil 3.1. Reaksiyon şeması

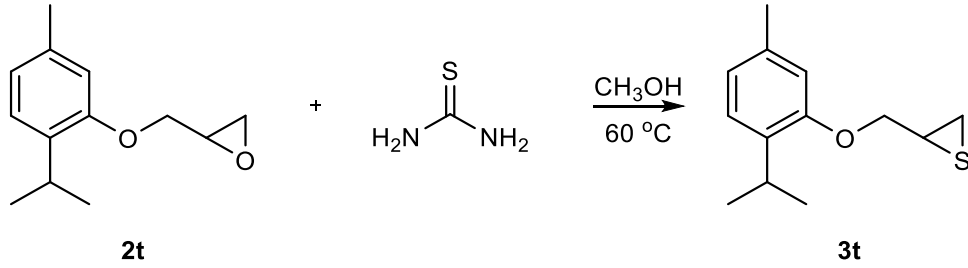
Sentezlenen merkaptopropilamin türevleri ekstrasyon ve kolon kromatografi yöntemleri kullanılarak saflaştırılmıştır. NMR spektroskopisi ile ¹H ve ¹³C spektrumları değerlendirilip elde edilen spektrumlar Kütle Spektroskopisi ile desteklenmiştir. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde antibakteriyal testleri ve Erzurum Atatürk Üniversitesinde ise enzim çalışmaları yapılmıştır.

3.2.1. Timol eklentili merkaptopropilamin sentezi

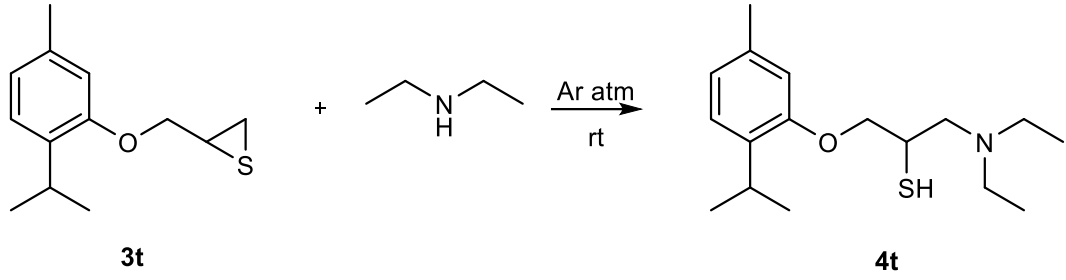
50 mL'lik balona timol (1 g, 6.66 mmol) ve KOH (0.61 g, 10.9 mmol) alındı ve 10 mL MeOH ile çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra epiklorohidrin (2.38 mL, 12 mmol) ilave edilerek 3 saat boyunca 60 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra MeOH döner buharlaştırıcıda ortamdaki uzaklaştırıldı. Kalıntı etil asetat (20 mL) ile çözüldü ve doymuş tuz çözeltisi (3x20 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. MgSO₄ ile kurutulan organik faz döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürüne etil asetat/hekzan (3/97) çözeltisi ile kolon kromatografisi uygulandı ve oksiran türevi bileşik (**2t**) saf olarak elde edilmiş oldu. Ürün karakterizasyonu ¹H ve ¹³C NMR ile yapıldı.

Şekil 3.2. **2t** bileşiğinin sentezi

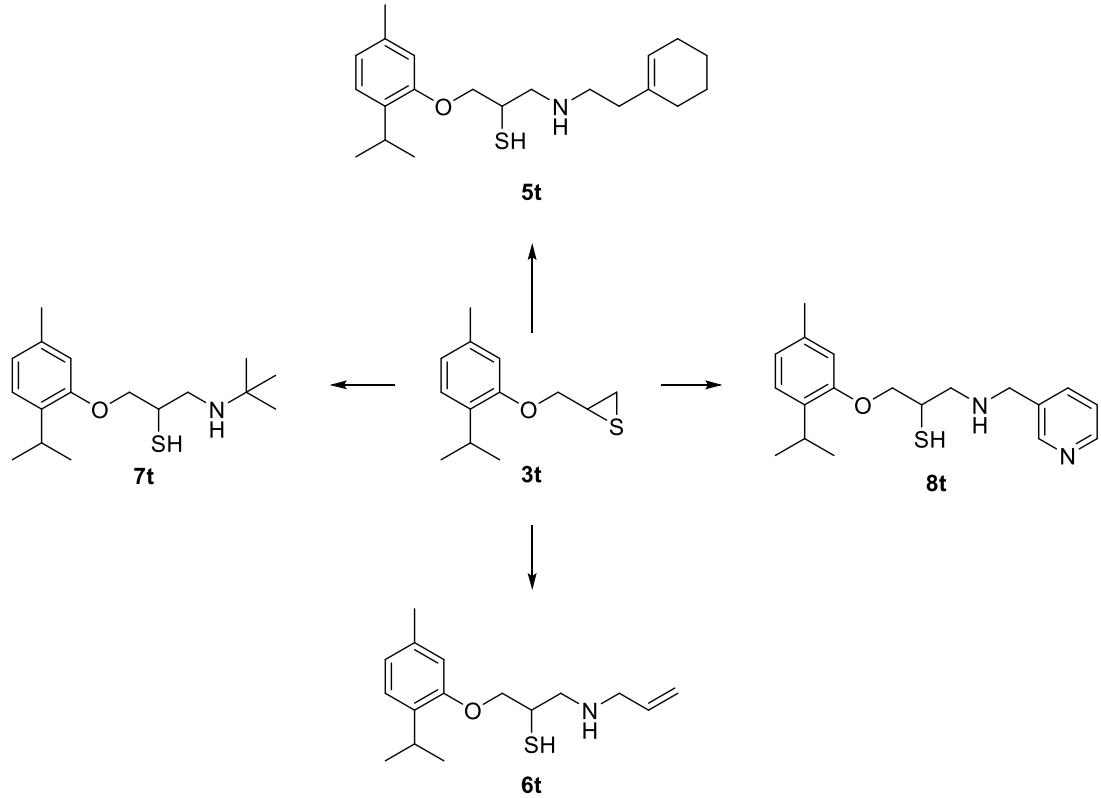
2t bileşiği (1 g, 4.85 mmol) 50 mL'lik balona alındı ve 10 mL MeOH ile çözüldü. Üzerine tiyoüre (0.73 g, 9.70 mmol) ilave edildi. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra 1.5 saat boyunca 60 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra MeOH döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kalıntı diklorometan (20 mL) ve tuzlu su (3x20 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. MgSO₄ ile kurutulan organik faz döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Elde edilen episülfid (**3t**) ek bir saflaştırma işlemi uygulanmaksızın sonraki reaksiyonlarda kullanıldı. Ürün ¹H ve ¹³C NMR ile karakterize edildi.

Şekil 3.3. **3t** bileşiğinin sentezi

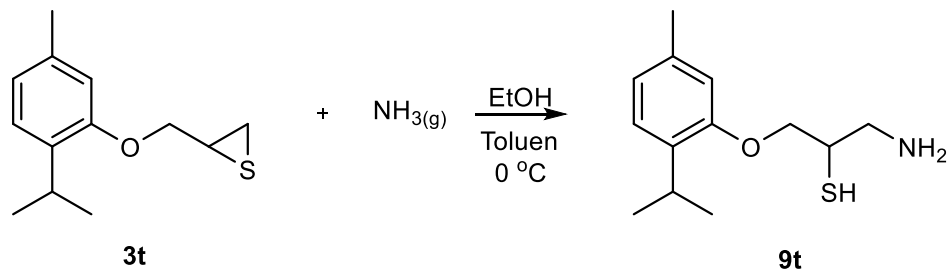
50 mL'lik balona alınan **3t** (1 g, 4.50 mmol) üzerine dietil amin (3 mL, 48.332 mmol) bileşiği konularak oda sıcaklığında ve argon atmosferinde 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyona girmeyen dietil amin bileşiğinin fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kalıntı diklorometan (20 mL) ve tuzlu su (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Daha sonra MgSO₄ ile kurutulan organik faz döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün (**4t**) ek bir saflaştırma işlemi uygulanmaksızın saf şekilde elde edildi. Ürün ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle Spektroskopisiyle karakterize edildi.

Şekil 3.4. **4t** bileşiğinin sentezi

50 mL'lik balona alınan ilgili amin (9 mmol) bileşiği üzerine **3t** (1 g, 4.50 mmol) bileşiğinin toluen (5 mL) çözeltisi ilave edildi. Elde edilen karışım argon atmosferinde ve oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyona girmeyen amin bileşiğinin fazlası vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı diklorometan (20 mL) ve tuzlu su (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Daha sonra MgSO_4 ile kurutulan organik faz döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün (**5t**, **6t**, **7t**, **8t**) ek bir saflaştırma işlemi uygulanmaksızın saf şekilde elde edildi. Ürün ^1H NMR, ^{13}C NMR ve Kütle Spektroskopisiyle karakterize edildi.

Şekil 3.5. **5t**, **6t**, **7t** ve **8t** bileşiklerinin sentezi (Reaksiyon şartları: Toluen, 24 saat)

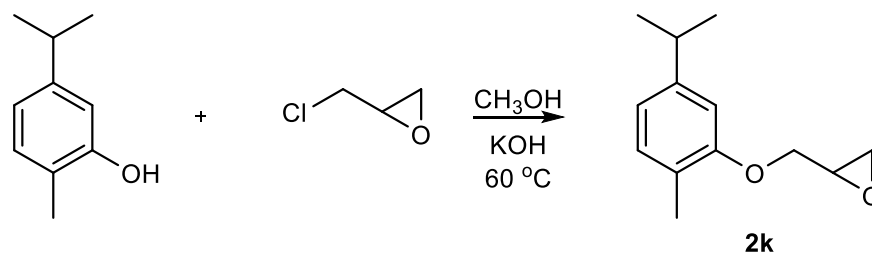
100 mL'lik balona 20 mL EtOH konularak yarım saat boyunca 0 °C'de amonyak gazı geçirildi. Elde edilen karışıma **3t** (1 g, 4.50 mmol) bileşiğinin toluen (5 mL) çözeltisi ilave edildi. Elde edilen karışım 0 °C'de 24 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra EtOH döner buharlaştırıcı da uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün hekzan ile muamele edilerek saflaştırıldı (**9t**). Ürün ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle Spektroskopisiyle karakterize edildi.



Şekil 3.6. **9t** bileşiğinin sentezi

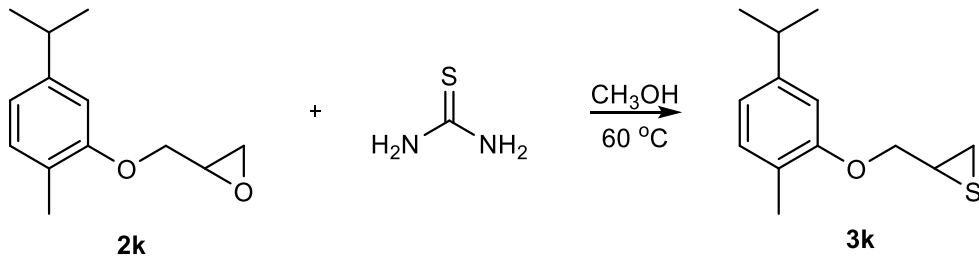
3.2.2. Karvakrol eklentili merkaptopropilamin sentezi

50 mL'lik balona karvakrol (1 g, 6.66 mmol) ve KOH (0.61 g, 10.9 mmol) alındı ve 10 mL MeOH ile çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra epiklorohidrin (2.38 mL, 12 mmol) ilave edilerek 3 saat boyunca 60 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra MeOH döner buharlaştırıcıda ortamdan uzaklaştırıldı. Kalıntı etil asetat (20 mL) ile çözüldü ve doymuş tuz çözeltisi (3x20 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. MgSO₄ ile kurutulan organik faz döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürüne etil asetat/hekzan (3/97) çözeltisi ile kolon kromatografisi uygulandı ve oksiran türevi bileşik (**2k**) saf olarak elde edilmiş oldu. Ürün karakterizasyonu ¹H ve ¹³C NMR ile yapıldı.



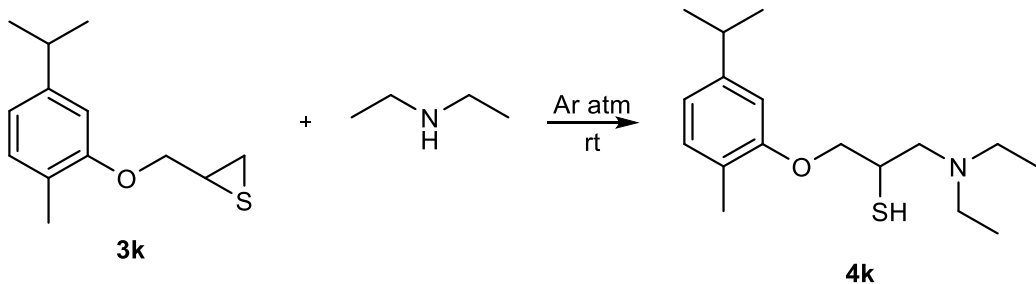
Şekil 3.7. **2k** bileşiğinin sentezi

2k bileşiği (1 g, 4.85 mmol) 50 mL'lik balona alındı ve 10 mL MeOH ile çözüldü. Üzerine tiyoüre (0.73 g, 9.70 mmol) ilave edildi. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra 1.5 saat boyunca 60 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra MeOH döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kalıntı diklorometan (20 mL) ve tuzlu su (3x20 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. MgSO₄ ile kurutulan organik faz döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Elde edilen episülfid (**3k**) ek bir saflaştırma işlemi uygulanmaksızın sonraki reaksiyonlarda kullanıldı. Ürün ¹H ve ¹³C NMR ile karakterize edildi.



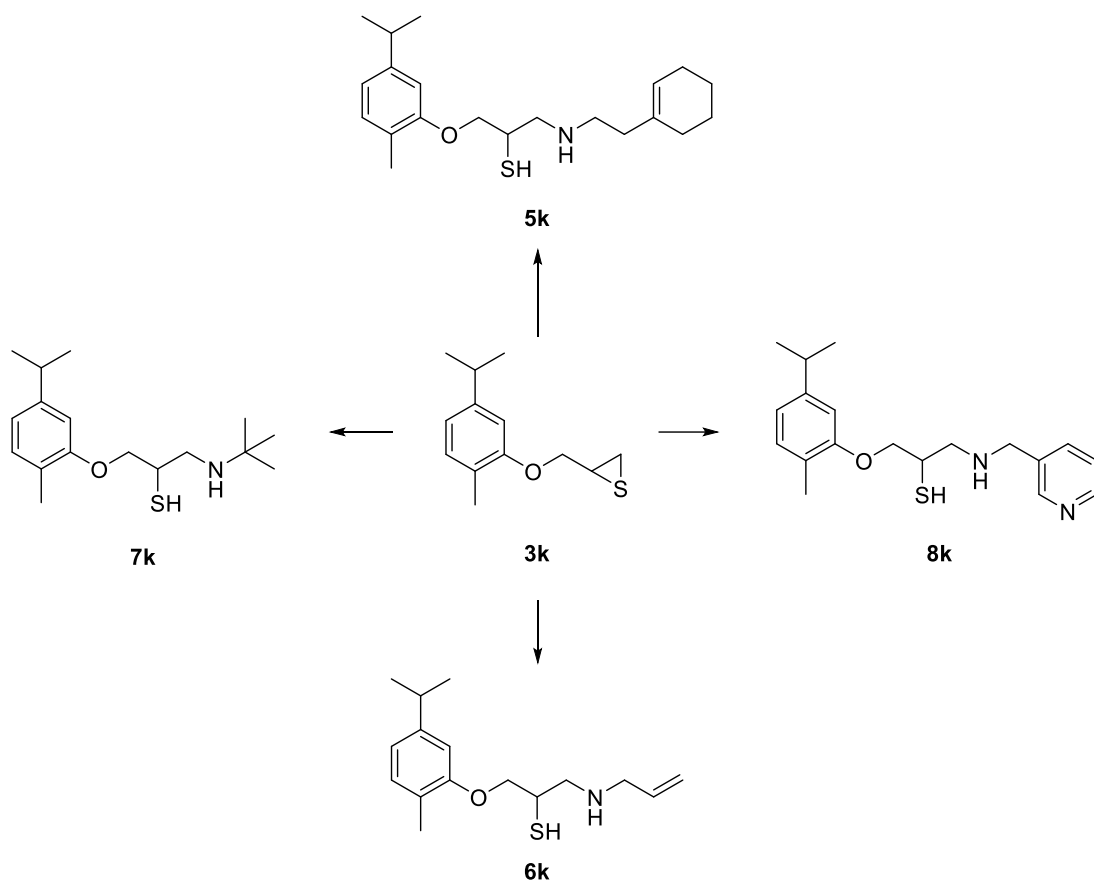
Şekil 3.8. **3k** bileşiğinin sentezi

50 mL'lik balona alınan **3k** (1 g, 4.50 mmol) üzerine dietil amin (3 mL, 48.332 mmol) bileşiği konularak oda sıcaklığında ve argon atmosferinde 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyona girmeyen dietil amin bileşiğinin fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kalıntı diklorometan (20 mL) ve tuzlu su (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Daha sonra MgSO₄ ile kurutulan organik faz döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün (**4k**) ek bir saflaştırma işlemi uygulanmaksızın saf şekilde elde edildi. Ürün ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle Spektroskopisiyle karakterize edildi.



Şekil 3.9. **4k** bileşiğinin sentezi

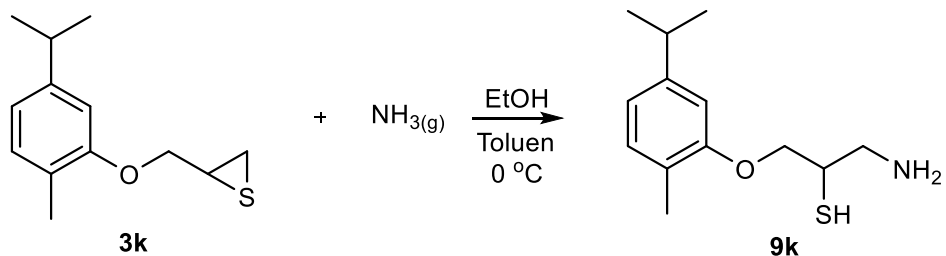
50 mL'lik balona alınan ilgili amin (9 mmol) bileşiği üzerine **3k** (1 g, 4.50 mmol) bileşiğinin tolüen (5 mL) çözeltisi ilave edildi. Elde edilen karışım argon atmosferinde ve oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyona girmeyen amin bileşiğinin fazlası vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı diklorometan (20 mL) ve tuzlu su (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Daha sonra MgSO₄ ile kurutulan organik faz döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün (**5k**, **6k**, **7k**, **8k**) ek bir saflaştırma işlemi uygulanmaksızın saf şekilde elde edildi. Ürün ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle Spektroskopisiyle karakterize edildi.



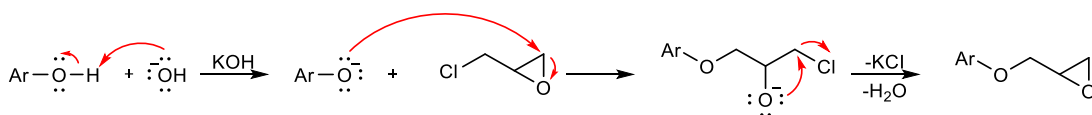
Şekil 3.10. **5k**, **6k**, **7k** ve **8k** bileşiklerinin sentezi (Reaksiyon şartları: Toluen, 24 saat)

100 mL'lik balona 20 mL EtOH konularak yarım saat boyunca 0 °C'de amonyak gazı geçirildi. Elde edilen karışıma **3k** (1 g, 4.50 mmol) bileşiğinin tolüen (5 mL) çözeltisi ilave edildi. Elde edilen karışım 0 °C'de 24 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra EtOH döner buharlaştırıcı da uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün

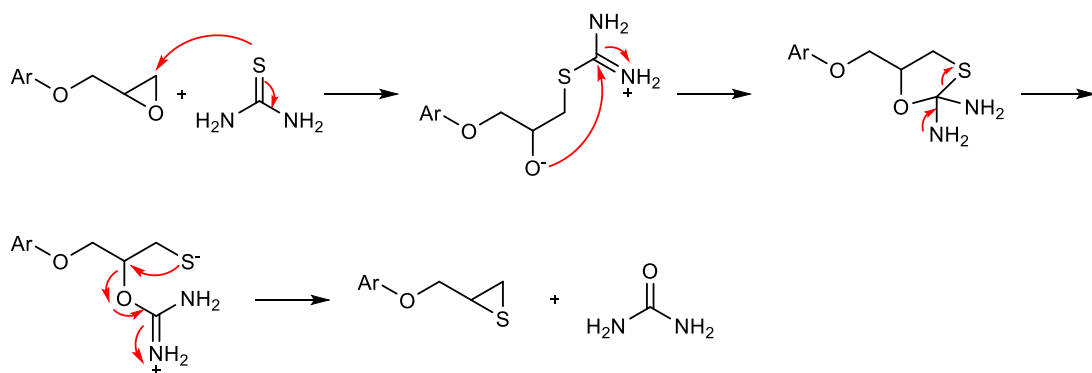
hekzan ile muamele edilerek saflaştırıldı (**9k**). Ürün ^1H NMR, ^{13}C NMR ve Kütle Spektroskopisiyle karakterize edildi.



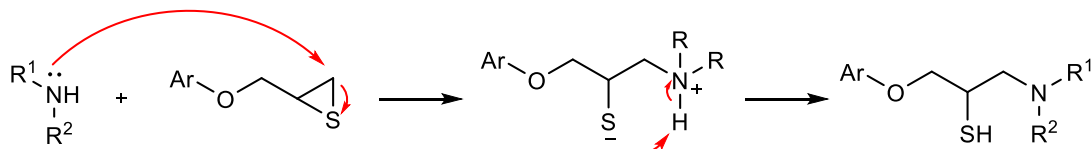
Şekil 3.11. **9k** bileşiğinin sentezi



Şekil 3.12. Epoksit eldesi için muhtemel reaksiyon mekanizması



Şekil 3.13. Tiran eldesi için muhtemel reaksiyon mekanizması [36, 47]



Şekil 3.14. Merkaptopropilamin türevlerinin sentezinin muhtemel reaksiyon mekanizması

3.2.3. Sentezlenen bileşiklerin spektral verileri

2-((2-izopropil-5-metilfenoksi)metil)oksiran (**2t**)

Açık sarı sıvı, %92 verim; ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.42 – 4.22 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 3.59 – 3.27 (m, 2H), 2.96 (d, J = 5.2, 3.7 Hz, 1H), 2.84 (dt, J = 5.2, 2.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.31 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.90, 136.64, 134.56, 126.34, 122.07, 112.85, 69.01, 50.68, 44.85, 26.95, 23.13, 23.10, 21.64.

2-((2-izopropil-5-metilfenoksi)metil)tiran (**3t**)

Uçuk mavimsi sıvı, %88 verim; ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.26 (ddd, J = 10.2, 5.6, 1.9 Hz, 1H), 4.00 (ddd, J = 9.8, 6.8, 2.3 Hz, 1H), 3.49 – 3.29 (m, 2H), 2.67 (dt, J = 6.1, 1.5 Hz, 1H), 2.55 – 2.12 (m, 4H), 1.30 (dd, J = 7.0, 3.2 Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.81, 136.67, 134.56, 126.41, 122.06, 113.00, 73.00, 32.05, 27.01, 24.16, 23.17, 23.12, 21.64.

1-(dietilamino)-3-(2-izopropil-5-metilfenoksi)propan-2-iyol (**4t**)

Sarı sıvı, %75 verim; ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.41 – 4.18 (m, 2H), 3.48 – 3.15 (m, 2H), 2.89 (dd, J = 13.6, 8.0 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 13.5, 6.5 Hz, 1H), 2.67 – 2.49 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.36 – 1.13 (m, 6H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.81, 136.51, 134.27, 126.10, 121.49, 112.29, 67.69, 54.87, 51.21, 47.84 (2C), 29.98, 26.91, 23.11, 21.61, 12.09 (2C).

HRMS (ESI) **4t** C₁₇H₂₉NOS için hesaplanan m/z = 295.19699 bulunan 295,19487 [M]⁺.

1-((2-(sikloheks-1-en-1-il)etil)amino)-3-(2-izopropil-5-metilfenoksi)propan-2-tiyol (**5t**)

Sarı sıvı, %66 verim; ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.40 – 4.00 (m, 2H), 3.39 – 3.04 (m, 2H), 3.03 – 2.90 (m, 1H), 2.83 – 2.58 (m, 1H), 2.31 (s, 2H), 2.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.02 – 1.85 (m, 2H), 1.69 – 1.46 (m, 4H), 1.32 – 1.26 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.59, 136.64, 135.41, 134.17, 126.18, 123.31, 121.73, 112.27, 68.29, 52.46, 50.27, 47.71, 38.45, 28.34, 26.88, 25.49, 23.18, 23.12, 23.03, 22.70, 21.61.

HRMS (ESI) **5t** C₂₁H₃₃NOS için hesaplanan m/z = 347.22829 bulunan 347,22695 [M]⁺

1-(alilamino)-3-(2-izopropil-5-metilfenoksi)propan-2-tiyol (**6t**)

Sarı sıvı, %89 verim; ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.13 – 7.08 (d, 1H), 6.80 – 6.74 (d, 1H), 6.68 (s, J = 2.1 Hz, 1H), 5.89 (ddt, J = 16.4, 10.1, 5.9 Hz, 1H), 5.29 – 5.07 (m, 2H), 4.35 – 4.05 (m, 2H), 3.34 – 3.24 (m, 4H), 3.11 (ddd, J = 12.7, 5.4, 4.3 Hz, 1H), 2.98 (ddd, J = 12.8, 7.2, 4.1 Hz, 1H), 2.33 (s, J = 2.6 Hz, 3H), 1.87 (s, 1H), 1.25 – 1.18 (d, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.59, 136.73, 136.63, 134.23, 126.21, 121.80, 116.48, 112.38, 68.40, 52.53, 49.86, 26.87, 23.09 (2C), 23.02, 21.56.

HRMS (ESI) **6t** C₁₆H₂₅NOS için hesaplanan m/z = 279.16569 bulunan 279,16386 [M]⁺

1-(tert-butylamino)-3-(2-izopropil-5-metilfenoksi)propan-2-tiyol (**7t**)

Açık mavi sıvı, %86 verim; ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.70 – 6.64 (d, 1H), 6.59 (s, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.17 (dt, $J = 10.3, 5.3$ Hz, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 3.27 – 3.08 (m, 2H), 2.97 (ddd, $J = 12.1, 5.4, 3.4$ Hz, 1H), 2.84 (dt, $J = 12.1, 7.3$ Hz, 1H), 2.23 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.19 – 1.09 (dd, 6H), 1.02 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.71, 136.68, 134.23, 126.25, 121.75, 112.38, 68.39, 53.63, 50.81, 43.52, 29.36 (3C), 26.99, 23.20, 23.09, 21.67.

HRMS (ESI) **7t** $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NOS}$ için hesaplanan $m/z = 295.19699$ bulunan 295,19595 $[\text{M}]^+$

1-(2-izopropil-5-metilfenoksi)-3-((pridin-3-ilmetil)amin)propan-2-tiyol (**8t**)

Turuncu sıvı, %71 verim; ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 8.62 – 8.37 (m, 2H), 7.78 – 7.53 (m, 1H), 7.22 (ddd, $J = 12.6, 7.7, 3.8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.31 – 3.91 (m, 2H), 3.91 – 3.67 (m, 2H), 3.41 – 2.67 (m, 4H), 2.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.49, 149.88, 148.84, 136.68, 135.99, 135.48, 134.11, 126.25, 123.68, 121.84, 112.24, 68.11, 52.44, 51.30, 49.79, 26.86, 23.04, 22.95, 21.59.

HRMS (ESI) **8t** $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OS}$ için hesaplanan $m/z = 330.17658$ bulunan 330,17514 $[\text{M}]^+$

1-amin-3-(2-izopropil-5-metilfenoksi)propan-2-tiyol (**9t**)

Beyaz sıvı, %76 verim; ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.09 (d, $J = 40.9$ Hz, 2H), 3.29 – 2.97 (m, 4H), 2.27 – 2.21 (m, 3H), 1.59 (s, 1H), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.45, 136.61, 134.05, 126.13, 121.87, 112.40, 68.92, 47.43, 34.92, 26.85, 23.17, 23.09, 21.62.

HRMS (ESI) **9t** $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NOS}$ için hesaplanan $m/z = 239,37700$ bulunan 240,14166 $[\text{M}]^+$

2-((5-izopropil-2-metilfenoksi)metil)oksiran (**2k**)

Açık sarı sıvı, %95 verim; ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 7.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 11.0, 3.1$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 11.0, 5.5$ Hz, 1H), 3.47 – 3.39 (m, 1H), 2.96 (dd, $J = 5.0, 4.1$ Hz, 1H), 2.99 – 2.88 (m, 1H), 2.84 (dd, $J = 5.0, 2.7$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.85, 148.22, 130.89, 124.57, 118.96, 110.02, 69.02, 50.70, 44.95, 34.43, 24.47, 24.45, 16.16.

2-((5-izopropil-2-metilfenoksi)metil)tiran (**3k**)

Uçuk mavi sıvı, %98 verim; ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 10.2, 5.4$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 10.2, 7.1$ Hz, 1H), 3.39 – 3.27 (m, 1H), 2.96 – 2.78 (m, 1H), 2.64 (dt, $J = 6.2, 1.2$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J = 5.3, 1.4$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.74, 148.25, 130.89, 124.61, 119.01, 110.27, 72.99, 34.38, 32.01, 24.43, 24.34, 16.16.

1-(diethylamino)-3-(5-izopropil-2-metilfenoksi)propan-2-tiyol (**4k**)

Açık sarı sıvı, %75 verim; ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 7.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.81 – 6.61 (m, 2H), 4.38 – 4.09 (m, 2H), 3.32 – 3.11 (m, 1H), 2.87 (dt, $J = 13.5,$

7.6 Hz, 2H), 2.71 (ddd, $J = 13.6, 6.5, 1.0$ Hz, 1H), 2.63 – 2.41 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.39 – 1.14 (m, 6H), 1.01 (td, $J = 7.1, 2.8$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.76, 148.11, 130.64, 124.35, 118.35, 109.56, 67.64, 54.71, 51.01, 47.83 (2C), 34.41, 24.41 (2C), 16.16, 12.04 (2C).

HRMS (ESI) **4k** $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NOS}$ için hesaplanan $m/z = 295.19699$ bulunan 295,19436 $[\text{M}]^+$

1-((2-(sikloheks-1-en-1-il)etil)amino)-3-(5-izopropil-2-metilfenoksi)propan-2-tiyol (**5k**)

Uçuk mavi sıvı, %69 verim; ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 7.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.29 – 4.10 (m, 2H), 3.35 – 3.25 (m, 1H), 3.15 – 3.04 (m, 1H), 3.00 – 2.92 (m, 1H), 2.91 – 2.79 (m, 1H), 2.74 – 2.60 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.16 – 2.10 (m, 2H), 1.98 – 1.86 (m, 4H), 1.64 – 1.46 (m, 4H), 1.23 (dd, $J = 6.9, 2.3$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.61, 148.23, 135.42, 130.77, 124.33, 123.28, 118.65, 109.62, 68.37, 52.44, 50.34, 47.72, 38.44, 34.42, 28.33, 25.47, 24.43 (2C), 23.18, 22.69, 16.20.

HRMS (ESI) **5k** $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NOS}$ için hesaplanan $m/z = 347.22829$ bulunan 347,22454 $[\text{M}]^+$

1-(alilamin)-3-(5-izopropil-2-metilfenoksi)propan-2-tiyol (**6k**)

Uçuk mavi sıvı, %92 verim; ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 7.07 (dd, $J = 7.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.00 – 5.81 (m, 1H), 5.38 – 5.08 (m, 2H), 4.34 – 3.92 (m, 2H), 3.43 – 3.25 (m, 2H), 3.18 – 3.07 (m, 1H), 3.04 – 2.94 (m, 1H), 2.94 – 2.72 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.25 (dd, $J = 6.9, 2.4$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.57, 148.27, 136.56, 130.81, 124.32, 118.72, 116.73, 109.65, 68.45, 52.50, 52.24, 49.83, 34.42, 24.44 (2C), 16.22.

HRMS (ESI) **6k** $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NOS}$ için hesaplanan $m/z = 279.16569$ bulunan 279,16199 $[\text{M}]^+$

1-(tert-butilamino)-3-(5-izopropil-2-metilfenoksi)propan-2-tiyol (**7k**)

Uçuk mavi sıvı, %92 verim; ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 6.96 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.78 – 6.44 (m, 2H), 4.21 (dd, $J = 9.7, 4.8$ Hz, 1H), 4.09 (td, $J = 7.1, 3.5$ Hz, 1H), 3.14 (h, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.02 – 2.90 (m, 1H), 2.78 (dddt, $J = 20.1, 13.4, 11.1, 7.0$ Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.00 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.74, 148.26, 130.81, 124.37, 118.65, 109.76, 68.50, 53.60, 50.78, 43.54, 34.45, 29.37 (3C), 24.48 (2C), 16.25.

HRMS (ESI) **7k** $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NOS}$ için hesaplanan $m/z = 295.19699$ bulunan 295,19304 $[\text{M}]^+$

1-(5-izopropil-2-metilfenoksi)-3-((pridin-3-ilmetil)amin)propan-2-tiyol (**8k**)

Uçuk mavi sıvı, %96 verim; ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 8.55 (s, 1H), 8.49 (dd, $J = 4.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.65 (dt, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.1, 4.8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.26 (ddd, $J = 9.7, 5.3, 2.4$ Hz, 1H), 4.21 – 4.07 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 3.31 (dd, $J = 11.7, 6.5$ Hz, 1H), 3.08 (dt, $J = 13.0, 5.5$ Hz, 1H), 2.97 (dt, $J = 13.0, 6.5$ Hz, 1H), 2.93 – 2.77 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.48, 149.88, 148.82, 148.28, 136.02, 135.57, 130.86, 124.28, 123.69, 118.81, 109.61, 68.21, 52.44, 51.28, 49.74, 34.39, 24.44 (2C), 16.16.

HRMS (ESI) **8k** C₁₉H₂₆N₂OS için hesaplanan m/z = 330.17658 bulunan 330,17223 [M]⁺

1-amin-3-(5-izopropil-2-metilfenoksi)propan-2-tiyol (**9k**)

Beyaz sıvı, %78 verim; ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.13 (d, J = 32.6 Hz, 2H), 3.31 – 2.92 (m, 3H), 2.80 (ddt, J = 13.7, 9.5, 5.7 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.48, 148.18, 130.80, 124.14, 118.71, 109.76, 69.28, 47.26, 34.80, 34.34, 24.42, 16.28.

HRMS (ESI) **9k** C₁₃H₂₁NOS için hesaplanan m/z = 239,37700 bulunan 240,14323 [M]⁺

BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

¹H NMR spektrumunda 2.5-4.5 ppm aralığında epoksit bileşiğinde bulunan hidrojen atomlarına ait piklerin ve ¹³C NMR spektrumunda 40-70 ppm aralığında görülen epoksit bileşiğinde bulunan karbon atomlarına ait piklerin varlığı “2t” ve “2k” bileşiklerinin sentezlendiğini göstermektedir. 2t ve 2k bileşiklerinin tiyoüre ile reaksiyonu sonucu elde edilen “3t” ve “3k” bileşiklerinin varlığını ise 2t ve 2k bileşiklerinin epoksit bileşiğine ait hidrojen ve karbon atomlarının ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumunda düşük ppm/yukarı alana doğru kayması istenilen bileşiklerin sentezlendiğini göstermektedir. 4t-8t ve 4k-8k bileşikleri için de ¹H NMR spektrumlarını inceleyecek olursak episülfid piklerinin kaybolduğunu ve amin bileşiğinin bağlandığını, episülfid karbonundaki protonların 2.5 ppm civarından 3 ppm'e doğru kaydığı gözlemlenmiştir. Ayrıca bağlanan amin bileşiğinin içerdiği R gruplarına ait piklerin görülmesi episülfid bileşiğinin bozulup amin bileşiğinin bağlandığını doğrulamaktadır.

Sentezlenen maddelerin antibakteriyel çalışmaları Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Test ve Araştırma Laboratuvarında Prof. Dr. Oğuz KARABAY ve grubu tarafından yapılmıştır. Antimikrobiyal aktivite tayin çalışmaları Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Prof. Dr. Mehmet KÖROĞLU ve grubu tarafından yapılmıştır. Enzim aktiviteleri ise Atatürk Üniversitesi Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN ve grubu tarafından yapılmıştır.

4.1. Agar Difüzyon Yöntemiyle Antibiyotik Duyarlılığının Belirlenmesi

Agar difüzyon yönteminin kullanıldığı çalışmamızda, antibakteriyel etki Ankara Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü Kültür Koleksiyonu'ndan temin edilen standart bakteri suşları ile incelenmiştir. Liyofilize haldeki bakteri suşları, analiz edilen

laboratuvarındaki steril şartlarda dikkatle açılarak üretildi. Suşlar, Mc-Farland 0.5 standardına göre süspansiyonları halinde hazırlandı ve steril haldeki buyyona ekilerek 37 °C etüvde 24 saat bekletildi. Daha sonra, %7'lik koyun kanlı Müller-Hinton agar besi yerlerine steril eküvyonlu yardımı ile her ekim iki kez tekrarlanarak sürüldü. Hazırlanan petri kutuları üzerine standart steril delicilerle 5 mm çapında 2 mm derinliğinde biri kontrol amacıyla boş bırakılan test edilecek antibiyotik kadar steril yuvalar açıldı. On ayrı petri kutusunda yapılan çalışmalarda 6 farklı kimyasalların sıvı haldeki formları kullanıldı. Elde edilen yeni ürünlerin el değmeden bu deliklere makro pipetlerle yerleştirilerek 24 saat süreyle 37 °C etüvde bekletildi. 24 saat sonunda petri kutularının içinde bulunan örneklerin etrafındaki inhibisyon zon kalınlıkları kumpas ile milimetrik olarak ölçülerek değerlendirildi.

Agar plağındaki standardize delikli bölgeye test edilecek kimyasal uygulanmakta ve elde edilen üreme olmayan bölge anti-enfektif zon olarak milimetre cetveli ile ölçülmektedir. Anti-efektik zon 14 mm'den fazla ise bu zon anlamlı olarak kabul edilmektedir.



Şekil 4.1. *Candida Albicans* ve *Pseudomonas* suşları ile elde edilen anti-enfektif zon çaplarına örnek

Bakteriler ayrı ayrı test edililerek, üç ana grup şeklinde yorumlandı. Bunlar, Gram (+) etkenlerden; *S.Epidermidis*, *S.Aureus*, *Enterokoklar* iken Gram (-) etkenlerden; *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Klebsiella* ve *E.Coli* iken mantarlardan ise sadece *Candida Albicans* kökenleri üzerine anti-enfektif duyarlılık testi yapılmıştır.

Tablo 4.1. Sentezlenen bileşiklerin %3'lük EtOH içerisindeki çözeltilerinin antibakteriyal duyarlılığı sonuçlarına ait mm cinsinden inhibisyon zon çapları

Maddeler	Gram (+) Bakteri				Gram (-) Bakteri			Mantar	
	<i>S.Epidermis</i>	<i>S.Aureus</i>	<i>Enterokok</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Acinetobacter</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>E.Coli</i>	<i>Candida</i>	
Timol	4t	10	14	12	16	27	16	17	20
	5t	25	30	25	25	16	16	16	32
	6t	25	27	25	20	16	20	17	25
	7t	25	20	21	30	12	20	16	20
	8t	18	12	25	20	10	16	21	25
	9t	12	14	-	0	16	10	12	20
Karvakrol	4k	12	14	16	14	10	10	14	12
	5k	22	16	20	16	14	16	14	16
	6k	30	30	25	25	20	20	22	20
	7k	9	20	14	20	18	16	12	14
	8k	7	14	5	16	14	18	18	20
	9k	12	14	-	0	16	12	10	20

4.2. Antimikrobiyal Aktivite Tayini

Antimikrobiyal aktivitenin belirlenmesi için *Staphylococcus Aureus* (ATCC 29213), *Enterococcus Feacalis* (ATTC 29212), *Esherichia Coli* (ATTC 25922), *Klebsiella Pneumoniae* (ATTC 700603) ve *Pseudomanas Aeruginos* (ATTC 27853) standart suşları kullanılmıştır. Hazırlanan çözeltilerin antibakteriyal etkinliğinin saptanmasında ileri bir yöntem olarak mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Mikrodilüsyon yönteminde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan antimikrobiyal maddenin belirli konsantrasyonlardaki mikroorganizmaya karşı etkisi incelenmektedir. Mikrodilüsyon yöntemi için CLSI mikrodilüsyon prosedürüne uygun olarak Mueller Hinton Broth besiyeri hazırlandı. Steril pleytlerin ilk iki sütunundaki kuyucuklara üreme kontrolü için çözeltiler ve sterilite kontrolü için bakteri içermeyen besiyerleri konuldu. Diğer kuyucuklara antibiyotik solüsyonlarının çift katlı seri dilüsyonları hazırlandı. Daha sonra fotometrik yöntemle 0.5 McFarland bulanıklığında hazırlanan bakteri solüsyonu, kuyucuktaki son konsantrasyonu $5 \cdot 10^5$ CFU/mL olacak şekilde dilüe edildi ve kuyucuklara eklendi. İnkübasyon sonunda (35-37 °C’de 16-20 saat) gözle bulanıklığın yani üremenin görülmediği en düşük antibiyotik konsantrasyonu, minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) olarak saptandı.

Tablo 4.2. Sentezlenen bileşiklerin %3'lük DMSO içerisindeki çözeltilerinin antimikrobiyal aktivitede tayin sonuçları

Maddeler	<i>S.Aureus</i>	<i>Enterococcus Feacalis</i>	<i>E.Coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Pseudomanas</i>	
Tımol	4t	1/2	Etkisiz	1/2	1/2	
	5t	1/2	1/2	1/2	1/2	
	6t	1/2	1/2	1/2	1/2	
	7t	1/2	1/2	1/2	1/2	
	8t	1/4	1/4	Etkisiz	1/2	1/4
	9t	1/8	1/2	1/8	1/2	1/2
Karvakrol	4k	1/2	1/2	1/2	1/2	
	5k	1/2	1/2	1/2	1/2	
	6k	1/2	1/2	1/2	1/2	
	7k	1/2	1/2	1/2	1/2	
	8k	1/4	1/4	1/4	1/4	
	9k	1/256	1/32	1/32	1/2	1/4

4.3. Enzim Aktivite Tayini

Afinite kromatografisi kullanılarak insan eritrositlerinden CA izoenzimleri (hCA I ve II) saflaştırıldı. Ayrıca sentezlenen timol ve Karvakrol türevlerinin her iki CA izoenziminin yanısıra asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz (BChE) gibi bazı önemli metabolik enzimleri üzerine inhibisyon etkileri de araştırıldı.

Sentezlenen yeni bileşiklerin saflaştırılan CA izoenzimleri üzerindeki etkisi araştırıldı. İnhibisyon çalışmaları esteraz aktivite tayin yöntemi kullanılarak yapıldı. Daha sonra IC_{50} ve K_i değerleri hesaplandı. Ayrıca CA izoenzimleri standart inhibitörü olan asetazolamit (AZA) için de inhibisyon çalışması yapıldı ve sentezlenen yeni bileşiklerle karşılaştırılması yapıldı.

Asetilkolinesteraz enzimi üzerine sentezlenen bileşiklerin inhibisyon etkisi araştırıldı. AChE enzimi hazır olarak temin edildi. Kolinesterazlar, parçalanma reaksiyonlarını katalizlemektedirler. Asetilkolin, tiyokolin ve asetata parçalanma reaksiyonunda görev alırlar. Elde edilen bileşikler 412 nm'de absorpsiyon göstermektedir. Asetilkolinesteraz enziminin iki substratı vardır. Bunlar DTNB ve asetilkolinyodattır. Analiz için gerekli olan reaksiyon karışımları hazırlandıktan sonra 1 dakikada bir absorbans değerleri okundu ve 5 dakika sonunda 25 °C'de 412 nm'de absorbans değerleri okunarak ikisi arasındaki fark alındı. Gerçekleştirilen bu deney 5 farklı inhibitör konsantrasyonu için tekrarlandı. Daha sonra IC_{50} ve K_i değerleri hesaplandı. Ayrıca AChE enziminin standart inhibitörü olan Takrin için de aynı işlemler tekrarlanıp hesaplandı. IC_{50} ve K_i değerleri kıyaslandı.

Bütirilkolinesteraz (BChE) enzimi üzerine yeni sentezlenen bileşiklerin inhibisyon etkisi araştırıldı. Çalışmamızda kullanılan BChE enzimi hazır olarak temin edildi. BChE enzimi için kullanılan yöntem AChE ile aynıdır. Tek fark AChE enziminin substratı olarak kullanılan asetilkolinyodat yerine BChE enziminin aktivite tayininde substrat olarak bütirilkolinyodat kullanılmaktadır. BChE enziminin de AChE enzimi gibi iki substratı vardır. Bunlardan ilki DTNB, ikincisi ise bütirilkolinyodattır. Analiz yöntemi AChE ile yapılan yöntemle aynı şekilde yapılmıştır.

a-Glukozidaz enzimi üzerine yeni sentezlenen bileşiklerin etkisi araştırıldı. Bu amaçla kullanılan enzim hazır olarak temin edildi. Analiz için gerekli olan reaksiyon karışımları hazırlandıktan sonra 1 dakikada bir absorbans değerleri okundu ve 3 dakika sonunda 25 °C'de 405 nm'de absorbans değerleri okunarak ikisi arasındaki fark alındı. Gerçekleştirilen bu deney 5 farklı inhibitör konsantrasyonu için tekrarlandı.

Tablo 4.3. Sentezlenen bileşiklerin karbonik anhidraz I ve II (CA I ve CA II) izoenzimleri ile asetilkolin esteraz (AChE), bütirikolin esteraz (BChE) ve α -glukozidaz enzimlerle karşı inhibisyon sabitleri (Ki, nM) ve standart inhibitörler ile karşılaştırılması

Maddeler	IC ₅₀					K _i					
	hCA I	hCA II	AChE	BChE	a-Glukozidaz	hCA I	hCA II	AChE	BChE	a-Glukozidaz	
Timol	4t	63.92	130.99	5.64	53.03	63.00	125.14 ± 20.48	424.74 ± 161.95	7.44 ± 1.91	51.75 ± 12.56	57.91 ± 1.13
	5t	84.41	98.06	5.55	34.65	49.50	134.41 ± 61.25	325.00 ± 118.74	12.66 ± 4.87	21.96 ± 4.93	28.71 ± 15.93
	6t	54.87	101.62	5.77	57.75	53.30	670.52 ± 300.41	287.14 ± 120.45	12.99 ± 2.93	19.18 ± 9.64	44.35 ± 11.97
	7t	82.91	106.04	5.51	30.13	63.00	130.54 ± 40.71	453.34 ± 208.56	24.11 ± 5.63	12.16 ± 5.83	91.29 ± 39.60
	8t	110.31	114.62	6.29	63.00	49.55	151.44 ± 20.36	270.12 ± 113.15	5.99 ± 1.74	13.24 ± 3.69	39.84 ± 15.92
	9t	43.31	38.50	13.86	40.57	57.75	112.55 ± 66.03	139.01 ± 80.38	7.46 ± 2.17	19,45 ± 10.81	30.52 ± 18.63
Karvakrol	4k	84.38	117.64	8.48	53.30	57.75	129.01 ± 86.65	330.51 ± 140.47	7.49 ± 3.54	10.61 ± 5.45	76.73 ± 44.59
	5k	120.91	98.04	6.65	48.75	49.50	183.54 ± 57.44	315.36 ± 107.41	8.55 ± 1.94	19.78 ± 6.31	33.53 ± 6.09
	6k	49.85	129.54	5.62	38.50	59.37	102.02 ± 36.77	331.41 ± 135.52	6.78 ± 2.82	16.19 ± 3.25	83.56 ± 37.38
	7k	64.71	70.12	9.49	57.75	53.30	33.11 ± 7.5	389.69 ± 119.41	21.78 ± 11.66	49.24 ± 13.98	116.39 ± 63.70
	8k	43.64	72.81	6.86	15.75	69.30	122.14 ± 53.84	251.44 ± 110.12	20.12 ± 9.92	18.27 ± 8.28	55.91 ± 16.20
	9k	69.30	49.50	13.58	40.76	49.31	36.48 ± 6,96	99.53 ± 41,63	10.79 ± 3,89	16.27 ± 4,67	25.34 ± 8.05
AZA*	46.20	50.40	-	-	-	57.64 ± 5.41	79.75 ± 8.34	-	-	-	
TAC**	-	-	16.11	10.19	-	-	-	14.20 ± 8.83	3.39 ± 1.91	-	

*AZA: hCA I ve hCA II'nin kontrolü için kullanıldı.

**TAC: AChE ve BChE enzimlerinin kontrolü için kullanıldı.

BÖLÜM 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Timol bileşiklerinin gram (+) etkenlere olan duyarlılığı incelendiğinde *S.Aureus*'a karşı en iyi etkinliğin **5t** bileşiğinde bunun arkasından **6t** ve üçüncü olarak **7t** bileşiğinde olduğu gözlemlenmiştir. Özellikle **5t** bileşiğinin yaklaşık 30 mm çaplı bir inhibisyon zonu göstermiş olması bu etkene karşı umut verici bir kimyasal olduğunu düşündürmüştür. *S.Aureus* bakterisi kan dolaşım enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve zatürrede oldukça önemli bir bakteri olup metisilin dirençli kökenleri dünya çapında tedavisi oldukça zor enfeksiyonlara neden olmaktadır. **5t** bileşiğinin oldukça etkin olması bu yaygın enfeksiyona neden olan bakteri için umut verici bir sonuç olarak yorumlanmış olup buradan elde edilen sonuçla gerekli olan diğer biyolojik özelliklerinin de araştırılması gerekmektedir. *S.Epidermis* bakterisine karşı en iyi etkinlikler **5t**, **6t** ve **7t** bileşiklerinde gözlemlenmiştir. *Enterokoklar* için ise **5t**, **6t** ve **8t** bileşiklerinin en etkin olduğu gözlemlenmiştir.

Karvakrol bileşiklerinin gram (+) etkenlere olan duyarlılığı incelendiğinde *S.Aureus* için en etkili olan **6k** bileşiği iken onun ardından ikinci en etkili **7k** bileşiği dikkat çekmektedir. *S.Epidermis* için değerlendirme yaptığımızda yine en etkili **6k** bileşiği olurken ardından en etkili **5k** bileşiği gözlemlenmiştir. *Enterokoklar* için değerlendirme yaptığımızda ise en etkili olan **6k** bileşiği ve ondan sonra **5k** bileşiğinin etkili olduğu gözlemlenmiştir. Karvakrol bileşiklerinin içinde hem *S.Aureus* hem de *S.Epidermis* kökenlerine en etkili olanın **4k** bileşiği olduğu anlaşılmıştır.

Timol bileşiklerinin gram (-) bakteriler üzerindeki etkinlikleri incelendiğinde *Pseudomonas* kökenlerine en etkili olan bileşikler sırasıyla **7t**, **5t** ve **6t** bileşikleri olduğu gözlemlenmiştir. *Acinetobacter* kökenlerine ise en etkin olan **4t**, **6t** ve **9t** bileşikleri olduğu gözlemlenmiştir. *Acinetobacter* kökenlerinde bol miktarda hücre duvar poru denilen protein aralıkları bulunmaktadır ve **4t** bileşiğinin bu porlarda

geçmekte diğerlerinden daha başarılı olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle **4t** bileşiğinin *Acinetobacter* kökenlerine karşı kullanılabilir olacak oldukça etkin bir kimyasal olabileceği düşünülmüştür. *E.Coli* kökenlerinde en iyi etkinliğe **8t** bileşiğinin sahip olduğu gözlemlenmiştir.

Karvakrol bileşiklerinin gram (-) bakteriler üzerindeki etkinlikleri incelendiğinde *Pseudomonas* kökenlerine en etkili olan bileşikler sırasıyla **6k** ve **7k** olduğu gözlemlenmiştir. *E.Coli* kökenleri değerlendirildiğinde ise en etkili olanının **6k** bileşiği ardından **8k** bileşiği olduğu saptanmıştır. *Klebsiella* kökenlerine bakıldığında yine en etkin bileşiğin **6k** ardından **8k** bileşiğinin ön sıralarda yer aldığı saptanmıştır.

Bir mantar türü olan *Candida* suşlarına ise en iyi antifungal etkiye sahip olanlar timol türü 32 mm inhibisyon zon çapıyla **5t** bileşiği olup ardından **6t** ve **8t** bileşiğidir. Karvakrol türü bileşiklerden ise öne çıkan 20 mm inhibisyon zon çapıyla **6k**, **8k** ve **9k** bileşikleridir.

Tablo 5.1. Tedavide kullanılan mevcut ticari antibakteriyel ilaçların antibiyotik duyarlılık sonuçları mm cinsinden inhibisyon zon çapları

Antimikrobiyal İsmi	S.Epi.	S.Au.	Ent.	Pse.	Acin.	Kleb.	E.Co.	Can.
Cefotaxime Ctx30 Mcg	16	0	0	8	0	0	6	0
Meropenem Mem 10 Mcg	0	0	0	8	0	12	0	0
Imipenem Ipm 10 Mcg	25	25	25	25	12	20	25	0
Ertapenem Etp 10 Mcg	10	5	30	20	9	30	25	0
Ceftriaxone Cro30 Mcg	0	14	30	25	0	0	5	0
Levofloxacin Lev 5 Mcg	0	20	25	20	0	25	20	0
Ciprofloxacin Cip 5 Mcg	16	20	0	25	0	0	20	0
Ampicilin/Sulbactam Sam 20 Mcg	14	0	25	10	12	14	14	0
Amoxiliin/Clavulanacid Amc30 Mcg	25	0	20	0	0	12	14	0
Netilmicin 30 Mcg	25	16	12	10	0	25	16	0
Gentamicin Cn 10 Mcg	20	12	12	14	6	20	14	0
Nitrofurantoin F300 Mcg	8	20	30	25	0	12	20	0
Optochin Op5 Mcg	0	0	0	0	0	0	0	0
Amicacin Ak30 Mcg	0	16	12	16	0	14	14	0
Ceftazidime Caz 30 Mcg	16	0	10	16	0	0	0	0
Piperacilin/Tazobactam Tpz 110 Mcg	25	16	25	25	0	25	22	0
Tigecycline Tgc 15 Mcg	25	10	16	0	14	20	14	0

Tablo 5.1. (Devamı)

Antimikrobiyal İsmi	S.Epi.	S.Au.	Ent.	Pse.	Acin.	Kleb.	E.Co.	Can.
Cefoperazone/Sulbactam Ces 105 Mcg	16	10	30	20	0	20	25	0
Linezolid Lzd 30 Mcg	20	25	30	10	0	0	8	0
Teikoplanin Tec 30 Mcg	14	8	20	0	0	20	0	0
Penicillin G P10 U Mcg	30	6	25	0	0	0	0	0
Bsitrasin0b 0,04 Mcg	0	0	0	0	0	0	0	0
Doxyclyne Do 30 Mcg	16	18	12	0	0	16	0	0
Vancomycin Va 30 Mcg	16	12	25	0	0	0	0	0
Oxacillin Ox 1mcg	0	6	6	0	0	0	0	0
Aztreonam Atm 30 Mcg	0	0	12	22	16	14	20	0
Cefozilin Cz 30 Mcg	0	0	0	6	0	0	0	0
Oflaxacin Ofx 5 Mcg	0	0	20	20	0	25	25	0
Ampicilin Amp10 Mcg	20	0	20	0	0	0	0	0
Eryhroycin E 15 Mcg	0	16	4	0	0	0	0	0
Moxifloxacin Mxf 5 Mcg	25	20	14	25	0	12	25	0
Azitroymcin Azm 15 Mcg	8	8	0	20	0	0	25	0

***S.Epi:** S.Epidermis; **S.Au:** S.Aureus; **Ent:** Enterokok; **Pse:** Pseudomonas; **Acin:** Acineto; **Kleb:** Klebsiella; **E.Co:** E.Coli; **Can:** Candida

Yeni sentezlenen bileşiklerin hCA I ve hCA II izoenzimleri ile AChE, BChE ve α -glukozidaz enzimlerine karşı elde edilen ve enzimin %50'sini inhibe eden inhibitör konsantrasyonu olarak ifade edilen IC₅₀ değerleri ile inhibisyon sabitleri (K_i) standartlar ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Her iki hCA izoenzimi ile ilgili yapılan çalışmalarda pozitif kontrol olarak kullanılan asetazolamit molekülünün hCA I ve II izoenzimlerini nanomolar seviyede (hCA I için **IC₅₀: 46.20 nM** ve **K_i: 57.64 ± 5.41 nM**, hCA II için **IC₅₀: 50.40 nM** ve **K_i: 79.75 ± 8.34 nM**) inhibisyon etkisine sahip olduğu gözlemlendi. CA inhibitörleri, karbonik anhidraz izoenzim aktivitelerini baskılayan bir ilaç sınıfıdır. Klinik kullanımları irtifa hastalığı, mide ve duodenal ülser, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, nörolojik bozukluklar, osteoporoz tedavisinde, anti-glokom ajanları, diüretikler ve antiepileptikler olarak kullanılmaktadır. Bu bağlamda timol ve karvakrol eklentili yeni merkaptopropilaminlerin CA I ve CA II izoenzimleri üzerine etkilerinin araştırılmasına yönelik yapılan bu çalışmada bu bileşiklerin her iki izoenzimi; timol türevi bileşiklerin hCA I ve hCA II izoenzimleri için K_i değerleri sırasıyla; 112,55 ± 66,03 nM ile 670.52 ± 300.41 nM ve 139,01 ± 80,38 nM ile 453.34 ± 208.56 nM arasında inhibisyon etkisi göstermiştir. Timol türevlerinden hCA I izoenzimi için en iyi inhibisyon etkisi gösteren madde **9t (IC₅₀: 43.31 nM, K_i: 112,55 ± 66,03 nM)** bileşiğidir. hCA II izoenzimi için ise en iyi inhibisyon etkisi gösteren madde ise **9t (IC₅₀: 38.50 nM, K_i: 139,01 ± 80,38 nM)** bileşiğidir. Karvakrol türevi bileşiklerin hCA I ve hCA II izoenzimleri için K_i değerleri sırasıyla; 33.11 ± 7.5 nM ile 183.54 ± 57.44 nM ve 99,53 ± 41,63 nM ile 389.69 ± 119.41 nM arasında inhibisyon etkisi göstermiştir. Karvakrol türevlerinden hCA I izoenzimi için en iyi inhibisyon etkisi gösteren madde **7k (IC₅₀: 64.71 nM, K_i: 33.75 ± 7.5 nM)** bileşiğidir. hCA II izoenzimi için en iyi inhibisyon özelliği gösteren madde ise **9k (IC₅₀: 49.5 nM, K_i: 99.53 ± 41.63 nM)** bileşiğidir.

Alzheimer hastalığı özellikle yaşlı insanlarda günlük ve kişisel aktiviteleri gerçekleştirme yeteneğini olumsuz etkileyen en tipik ve yaygın demans şeklidir. Kolinerjik ileti kaybının AD'nin ana nedenlerinden biri olduğu da iyi bilinmektedir. Bu nedenle kolinerjik iletimi arttıran asetilkolinesteraz inhibitörler AD tedavisinde

sıklıkla ve etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Bunlar arasında Takrin hafif ile orta dereceli AD'nin palyatif tedavisinde AChE olarak kullanılmaktadır. Yeni sentezlenen bileşiklerin asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz (BChE) gibi kolinerjik enzimler üzerine inhibisyon etkileri de araştırıldı ve IC₅₀ ve K_i değerleri belirlendi. Standart inhibitör olarak ise Takrin molekülü kullanıldı. Bu bağlamda Takrin molekülünün AChE ve BChE enzimlerinin IC₅₀ ve K_i (AChE için; **IC₅₀: 16.11 nM** ve **K_i: 14.20 ± 8.83 nM**, BChE için; **IC₅₀: 10.19 nM** ve **K_i: 3.39 ± 1.91 nM**) değerleri hesaplandı. Sentezlenen timol türevi bileşiklerin AChE enzimi için K_i değerleri 5.99 ± 1.74 nM ile 24.11 ± 5.63 nM arasında inhibisyon etkisi göstermiştir. Timol türevlerinden AChE enzimi için en iyi inhibisyon etkisi gösteren madde **8t (IC₅₀: 6.29 nM, K_i: 5.99 ± 1.74 nM)** bileşiğidir. Sentezlenen karvakrol türevi bileşiklerin ise AChE enzimi için K_i değerleri 6.78 ± 2.82 nM ile 21.78 ± 11.66 nM arasında inhibisyon etkisi göstermiştir. Karvakrol türevlerinden AChE enzimi için en iyi inhibisyon etkisi gösteren madde **6k (IC₅₀: 5.62 nM, K_i: 6.78 ± 2.82 nM)** bileşiğidir. Sentezlenen timol türevi bileşiklerin BChE enzimi için K_i değerleri 12.16 ± 5.83 nM ile 51.75 ± 12.56 nM arasında inhibisyon etkisi göstermiştir. Timol türevlerinden BChE enzimi için en iyi inhibisyon etkisi gösteren madde **7t (IC₅₀: 30.13 nM, K_i: 12.16 ± 5.83 nM)** bileşiğidir. Karvakrol türevi bileşiklerin ise BChE enzimi için K_i değerleri 10.61 ± 5.45 nM ile 49.24 ± 13.98 nM arasında inhibisyon etkisi göstermiştir. Karvakrol türevlerinden BChE enzimi için en iyi inhibisyon etkisi gösteren madde **4k (IC₅₀: 53.30 nM, K_i: 10.61 ± 5.45 nM)** bileşiğidir. Diğer taraftan standart bir kolinerjik inhibitör olan Takrin'in ise AChE ve BChE enzimlerine ait K_i değerleri sırasıyla 14.20 ± 8.83 nM ve 3.39 ± 1.91 nM değeri ile inhibe ettiği gözlemlenmiştir.

Bu sonuçların yanı sıra timol ve karvakrol türevlerinin α -glukozidaz enzimini standart inhibitörden daha etkili bir inhibisyon profili sergileyerek özellikle Tip-2 diyabette aday ilaç potansiyeline sahip oldukları görülmektedir. Son olarak timol ve karvakrol türevlerinin inhibisyon etkilerinin belirlenmesinde kullanılan ve hazır olarak temin edilen nişasta ve glikojen gibi kompleks polisakkaritlerin monomerlerine parçalanmasında büyük rol oynayan enzimlerden biri olan α -glukozidaz üzerine etkileri de araştırıldı. Bu bağlamda timol ve karvakrol türevlerinin α -glukozidaz enzimini sırasıyla; 28.71 ± 15.93 nM ile 91.29 ± 39.60 nM ve 25.34 ± 8.05 nM ile

116.39 \pm 63.70 nM aralığına sahip bir inhibisyon sabiti ile inhibe ettikleri gözlemlenmiştir. Bununla beraber en yüksek inhibisyon kapasitesine sahip timol türevleri arasında **5t (IC₅₀: 49.50 nM, K_i: 28.71 \pm 15.93 nM)**, karvakrol türevleri arasında ise **9k (IC₅₀: 40.76 nM, K_i: 25.34 \pm 8.05 nM)** bulunmuştur. Literatüre bakıldığında ise standart bir α -glukozidaz inhibitörü olan Akarbozun bu sindirim enzimini IC₅₀: 22800 mM değeri ile inhibe ettiği bulunmuştur. Bir polimer olan Akarbozun moleköl ağırlığı tam olarak bilinmediğinden K_i değeri hesaplanamamaktadır. Bu sonuçlar sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda timol ve karvakrol türevlerinin α -glukozidaz enzimini standart inhibitörden daha etkili bir inhibisyon profili sergileyerek özellikle Tip-2 diyabette aday ilaç potansiyeline sahip oldukları görülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Topal, M., Uslu Şenel, G., Arslan Topal, E.I., Öbek, E., 2015, Antibiyotikler ve kullanım alanları, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi, 31(3): 121-127.
- [2] Sang, H.C., Saradee, W., Baojie, W., Chang, H.H., Guido F., Pauli and Scott G., 2007, Low oxygen recovery assay for high throughput screening of comp. against nonreplicating mycobacterium tuberculosis, Lora for High Throughput Screening of Compounds, 51(4): 1380-1384.
- [3] Öner, M., 1992, Genel mikrobiyoloji, İçinde: Genel mikrobiyoloji, Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kitaplar Serisi No: 4, İzmir, 231-245.
- [4] Saygı, Ş., Battal, D., Özlen Şahin, N., 2012, Çevre ve insan sağlığı yönünden ilaç atıklarının önemi, Marmara Pharmaceutical Journal, 16: 82-90.
- [5] Yalap, K.S., Balcıoğlu, I.A., 2008, Oksitetrasiklinin ileri oksidasyon ile artımına su bileşenlerinin etkisi, İTÜ Dergisi Su Kirlenme Kontrolü, 18: 51-60.
- [6] Kemper, N., 2008, Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment, Ecological Indicators, 8: 1-13.
- [7] Akkan, G., 1997, Antibiyotiklerin Sınıflandırılması, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Pratikte Antibiyotik Kullanım Sempozyumu, İstanbul, 53-62.
- [8] http://www.anadoluisagligi.com/img/file_1412.pdf, Erişim Tarihi: 11.4.2021
- [9] Korukluoğlu, M., İrkin, R., Sertel, S., 2006, Salmonella ve Shigella türlerinin gelişmesini engelleyen tıbbi bitkiler ve esansiyel yağlar, Gıda Dergisi, 31(6): 319-324.
- [10] Andrade, B.F.M.T, Barbosa, L.N., Probst, I.S., Junior, A.F., 2014, Antimicrobial activity of essential oils, Journal of Essential Oil Research, 26(1): 34-40.
- [11] Adıyaman, E., Ayhan, V., 2010, Etlik piliçlerin beslenmesinde aromatik bitkilerin kullanımı, Hayvansal Üretim, 51(1): 57-63.

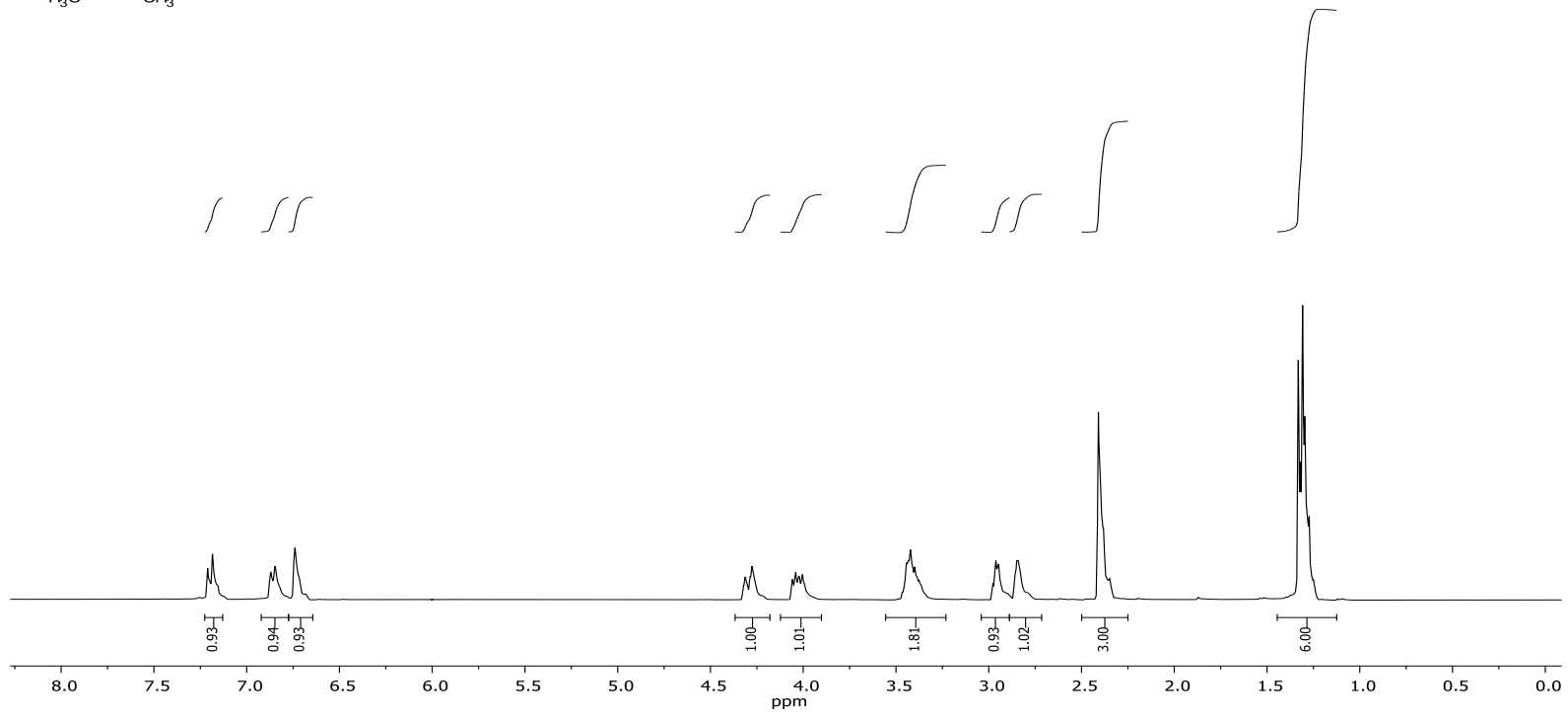
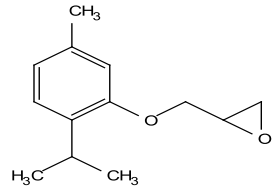
- [12] Andrea, L., Robert, V., 2011, Cultivation of medicinal and aromatic plants for specialty industrial materials, *Industrial Crops and Products*, 34(1): 785-801.
- [13] Anonim, 2007, Ulusal Biyolojik Çeşitlilik Stratejisi ve Eylem Planı.
- [14] Gutierrez, G.E.P., Salas, M.A.P., Lopez, L.N., Mendoza, M.S.C., Olivo, G.V., Heredia, J.B., 2017, Flavonoids and phenolic acids from oregano: biological activity and health benefits, *Plants*, 7(2): 2-23.
- [15] Daugan, E.M.A., Abdullah, A., 2017, Medicinal and functional values of thyme (*Thymus vulgaris* L.) Herb., *Journal of Applied Biology & Biotechnology*, 5(2): 17-22.
- [16] Büyükgebiz, T., 2006, Sütçüler (Isparta) yöresinin odun dışı orman ürünleri, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- [17] Azırak, S., 2007, Thymol ve carvacrol'ün in vivo genotoksik etkilerinin araştırılması, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora
- [18] Rajput, J.D., Bagul, S.D., Pete, U.D., Zade, C.M., Padhye, S.B., Bendre, R.S., 2018, Perspectives on medicinal properties of natural phenolic monoterpenoids and their hybrids, *Molecular Diversity*, 22(1): 225-245.
- [19] Bagambolua, C.F., Uyttendaele, M., Debevere, J., 2004, Inhibitory effect of thyme and basil essential oils, carvacrol, thymol, estragol, linalool and p-cimene towards *Shigella sonnei* and *S. Flexneri*, *Food Microbiology*, 21(1): 33-42.
- [20] Büyükleyla, M., Rencüzoğulları, E., 2009, The effects of thymol on sister chromatid exchange, chromosome aberration and micronucleus in human lymphocytes, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72(3): 943-947
- [21] Aeschbach, R., Loliger, J., Scoot, B.C., Murcia, A., Butlers, J., Halliwell and Aruoma, O.I., 1994, Antioxidant actions of thymol, carvacrol, 6-gingerol, zingerone and hydroxytyrosol, *Food and Chemical Toxicology*, 32(1): 31-36
- [22] Soultos, N., Tzikas, Z., Christaki, E., Papageorgiou, K., Steris, V., 2009, The effects of dietary oregano essential oil on microbial growth of rabbit carcasses during refrigerated storage, *Meat Science*, 81(3): 474-478
- [23] Liolios, C.C., Gortzi, O., Lalas, S., Tsaknis, J., Chinou, I., 2009, Liposomal incorporation of carvacrol and thymol isolated from the essential oil of *Origanum dictamnus* L. and in vitro antimicrobial activity, *Food Chemistry*, 112: 77-73.
- [24] Chami, N., Bennis, S., Chami, F., Aboussekhra, A., Remnal, A., 2005, Study of anticandidal activity of carvacrol and eugenol in vitro and in vivo, *Oral Microbiology and Immunology*, 20: 106-111.

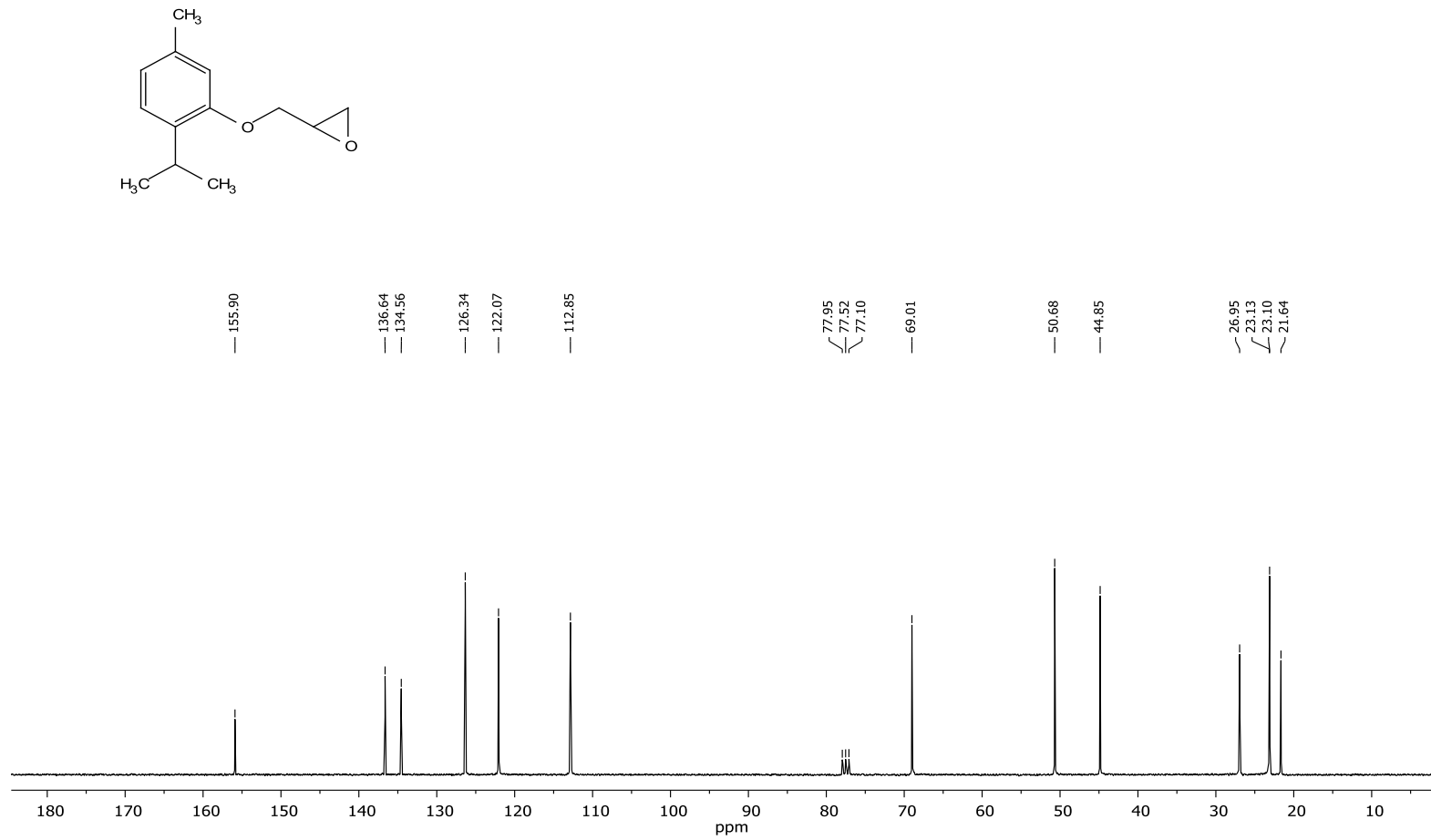
- [25] Burt, S.A., Reinders, R.D., 2003, Antibacterial activity of selected plant essential oils against *Esherichia coli* O157:H7, *Letters in Applied Microbiology*, 36(3): 162-167.
- [26] Cao, L., Si, J.Y., Liu, Y., Sun, H., Jin, W., Li, Z., Zhao, X.H., Pan, R.L., 2008 Essential oil composition, antibacterial and antioxidant properties of mosla chinensis maxim, *Food Chemistry*, 115(3): 801-805.
- [27] Ultee A., Kets, E.P.W., Alberda, M., Hoekstra, F.A., Smid, E.J., 2000, Adaptation of the food-borne pathogen bacillus cereus to carvacrol, *Archives of Microbiology*, 174(4): 233-238.
- [28] Lee, S.Y., Jin, H., 2008, Inhibitory activity of natural antimicrobial compounds alone or in combination with nisin against enterobacter sakazakii, *Letters in Applied Microbiology*, 47(4): 315-321.
- [29] Graham Solomons, T.W., Craig, B.F., *Organik Kimya, İçinde: Epoksitler*, 7. Baskıdan Çeviri, *Literatür Yayınları*, İstanbul, 508-514.
- [30] Ralph, J.F., Joan, S.F., Marshall W.L., *Organik Kimya, İçinde: Epoksitlerin Yer Değiştirme Tepkimeleri*, 6. Baskıdan Çeviri, *Güneş Kitapevi*, Ankara 322-326.
- [31] Zengin, M., Genç, H., Taslimi, P., Kestane, A., Güçlü, E., Öğütlü, A., Gülçin, İ., 2018, Novel thymol bearing oxypropanolamine derivatives as potent some metabolic enzyme inhibitors their antidiabetic, anticholinergic and antibacterial potentials, *Bioorganic Chemistry*, 81, 119-126.
- [32] Bytyqi-Damoni, A., Kestane, A., Taslimi, P., Tuzun, B., Zengin, M., Bilgicli, H. G., Gulcin, İ., 2020, Novel carvacrol based new oxypropanolamine derivatives: Design, synthesis, characterization, biological evaluation, and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*, 1202, 127297.
- [33] Bilgiçli, H. G., Kestane, A., Taslimi, P., Karabay, O., Bytyqi-Damoni, A., Zengin, M., Gulçin, İ., 2019, Novel eugenol bearing oxypropanolamines: Synthesis, characterization, antibacterial, antidiabetic, and anticholinergic potentials. *Bioorganic Chemistry*, 88, 102931.
- [34] Bilgiçli, H. G., Ergön, D., Taslimi, P., Tüzün, B., Kuru, İ.A., Zengin, M., Gülçin, İ., 2020, Novel propanolamine derivatives attached to 2-metoxyphenol moiety: synthesis, characterization, biological properties and molecular docking studies, *Bioorganic Chemistry*, 101, 0045-2068.
- [35] Miljkovic, D., Popsavin, M., Vukojevic, N., Hughes, N.A., 1990, *Journal of Carbohydrate Research*, 9, 215.
- [36] Chew, W., Harpp, D. N., 1993 Recent aspects of thiirane chemistry. *Sulfur Reports*, 15(1): 1-39.

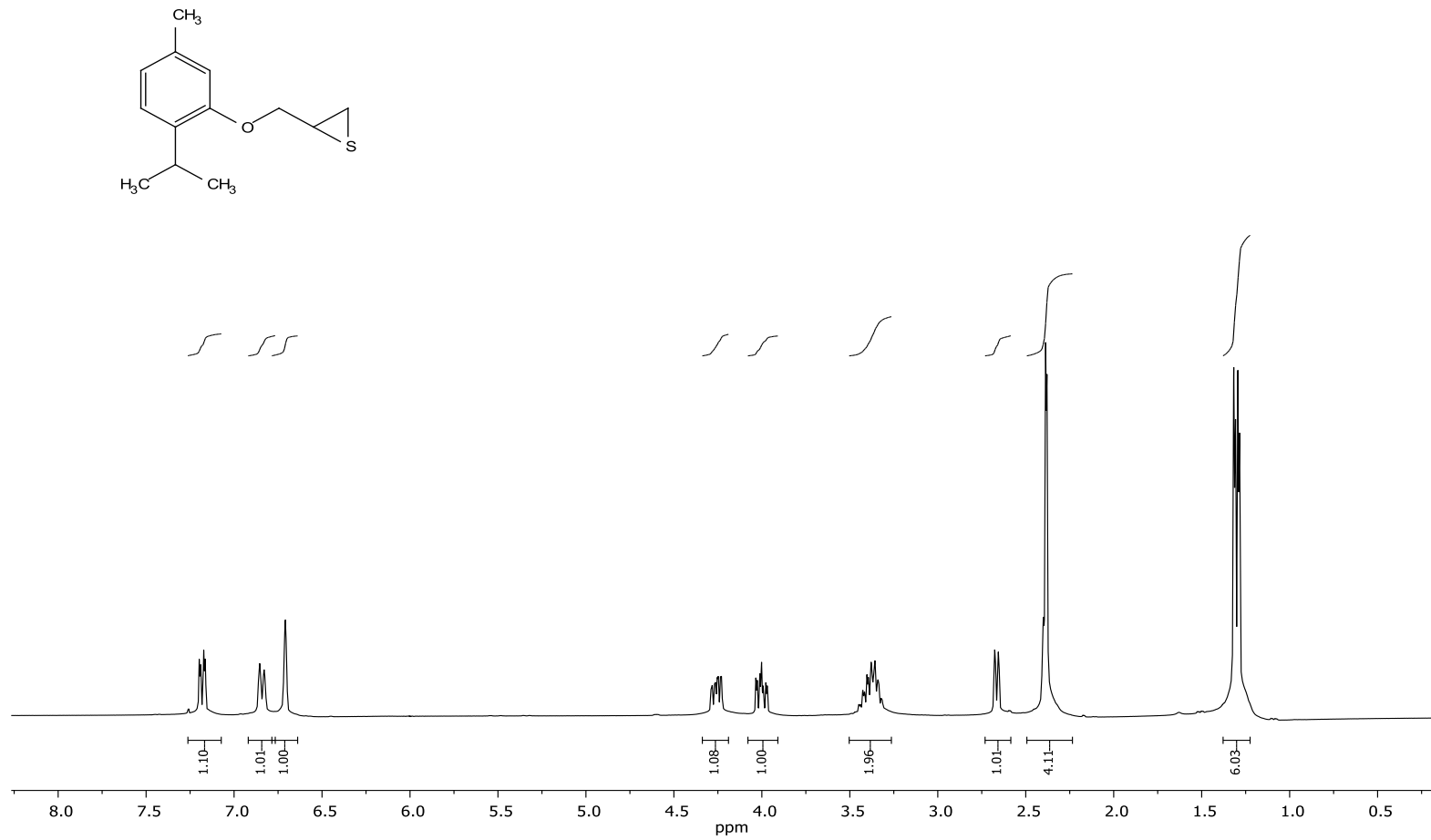
- [37] Searles, S., Lutz, E.F., Hays, H.R., Mortensen, H.E., 1962, *Organic Synthesis*, 42, 59.
- [38] G. Barberi, J., 1976, *Organometallic Chemistry*, 117, 157.
- [39] Tokitoh, N., Choi, N., Goto, M., Ando, W., 1989, *Journal of Organic Chemistry*, 54, 4660.
- [40] Vecera, M., Milic, R., Mleziva, J., 1991, *Angewandte Macromolekulare Chemie*, 193, 29.
- [41] Mercey, G., Brégeon, D., Gaumont, A.-C., Levillain, J., Gulea, M., 2008, Efficient synthesis of primary 2-aminothiols from 2-aminoalcohols and methylthioacetate, *Tetrahedron Letters*, 49(46): 6553–6555.
- [42] Mercey, G., Reboul, V., Gulea, M., Levillain, J., Gaumont, A.C., 2012, Synthetic methodologies for the preparation of β -amino thiols, *European Journal of Organic Chemistry*, 2012(28): 5423–5434.
- [43] Chauvel, E. N., Llorens-Cortes, C., Coric, P., Wilk, S., Roques, B. P., Fournie-Zaluski, M.C., 1994, Differential inhibition of aminopeptidase a and aminopeptidase N by new β -amino thiols, *Journal of Medicinal Chemistry*, 37(18): 2950–2957.
- [44] Leoncini, R., Pagani, R., Marinello, E., Keleti, T., 1989, Double inhibition of l-threonine dehydratase by aminothiols, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA), Protein Structure and Molecular Enzymology*, 994(1): 52–58.
- [45] Noyalalpan, N., *Farmasötik ve Medisinal Kimya Ders Kitabı, İçinde: Alkoller ve Fenoller*, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No: 49, Ankara, 117-123.
- [46] Huseynovaa, A., Kayab, R., Taslimi, P., Farzaliyeva, V., Mammadyarova, X., Sujayeva, A., Tüzün, B., Koçyiğit, U.M., Alwasel, S., Gülçin, İ., 2020, Design, synthesis, characterization, biological evaluation and molecular docking studies of novel 1,2-aminopropanthiols substituted derivatives as selective carbonic anhydrase, acetylcholinesterase and α -glycosidase enzymes inhibitors, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-13.
- [47] Bell, J.P., Don, T.M., Voong, S., Fernandez, A., Ku, W., 1996, Synthesis and properties of epoxy-episulfide resins, *Die Angewandte Makromolekulare Chemie*, 240, 69.

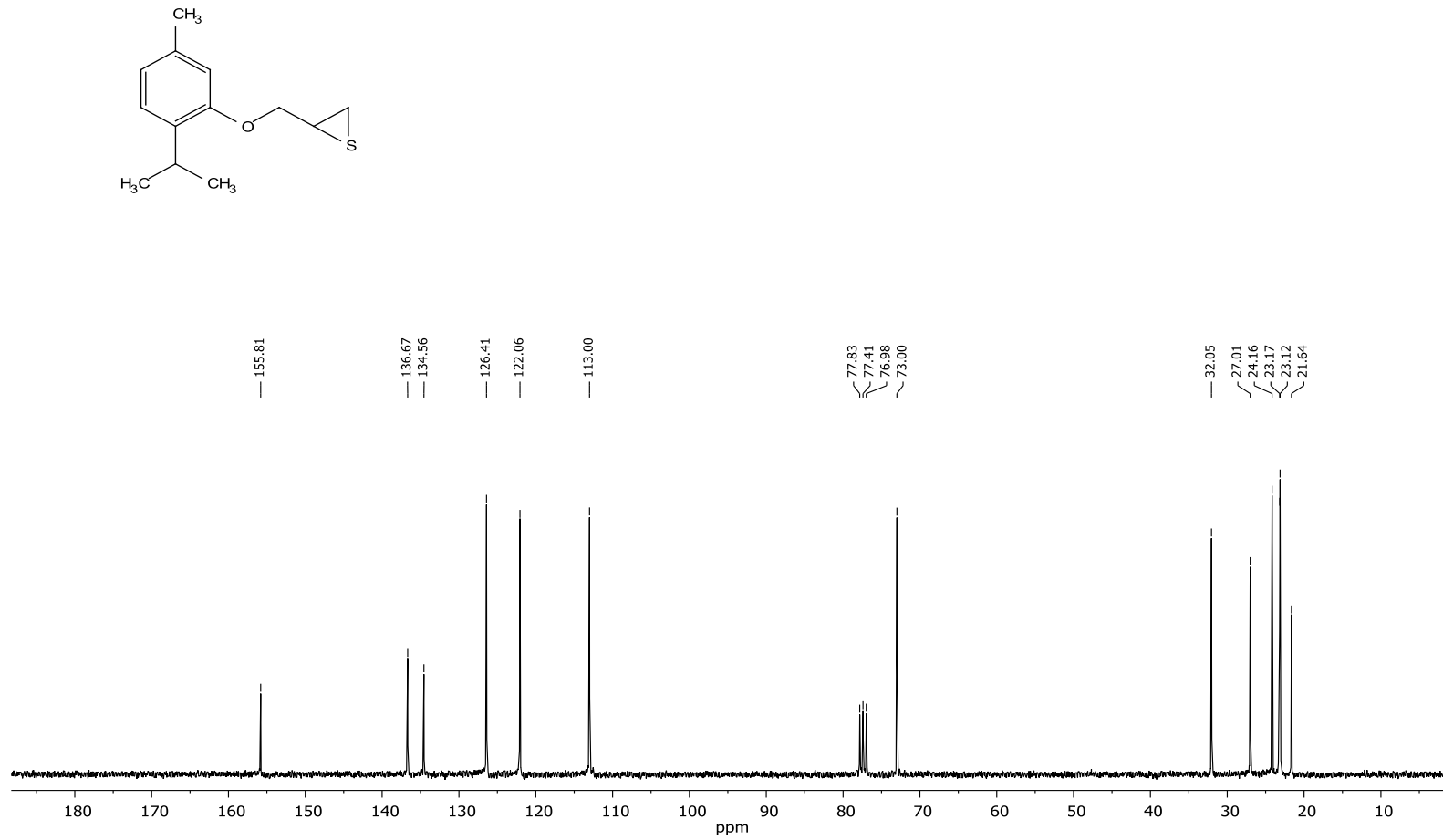
EKLER

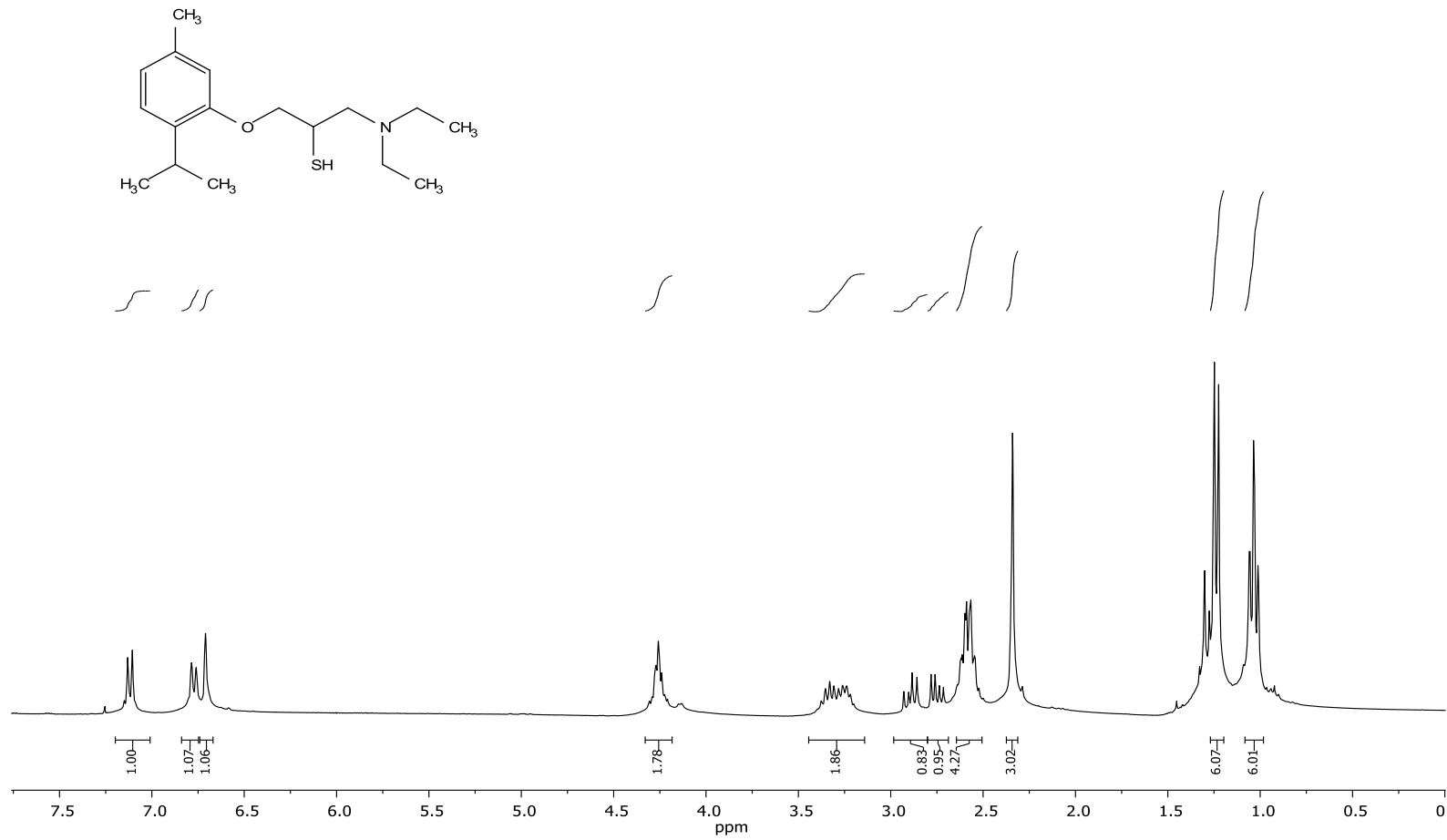
EK-1. 2t bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

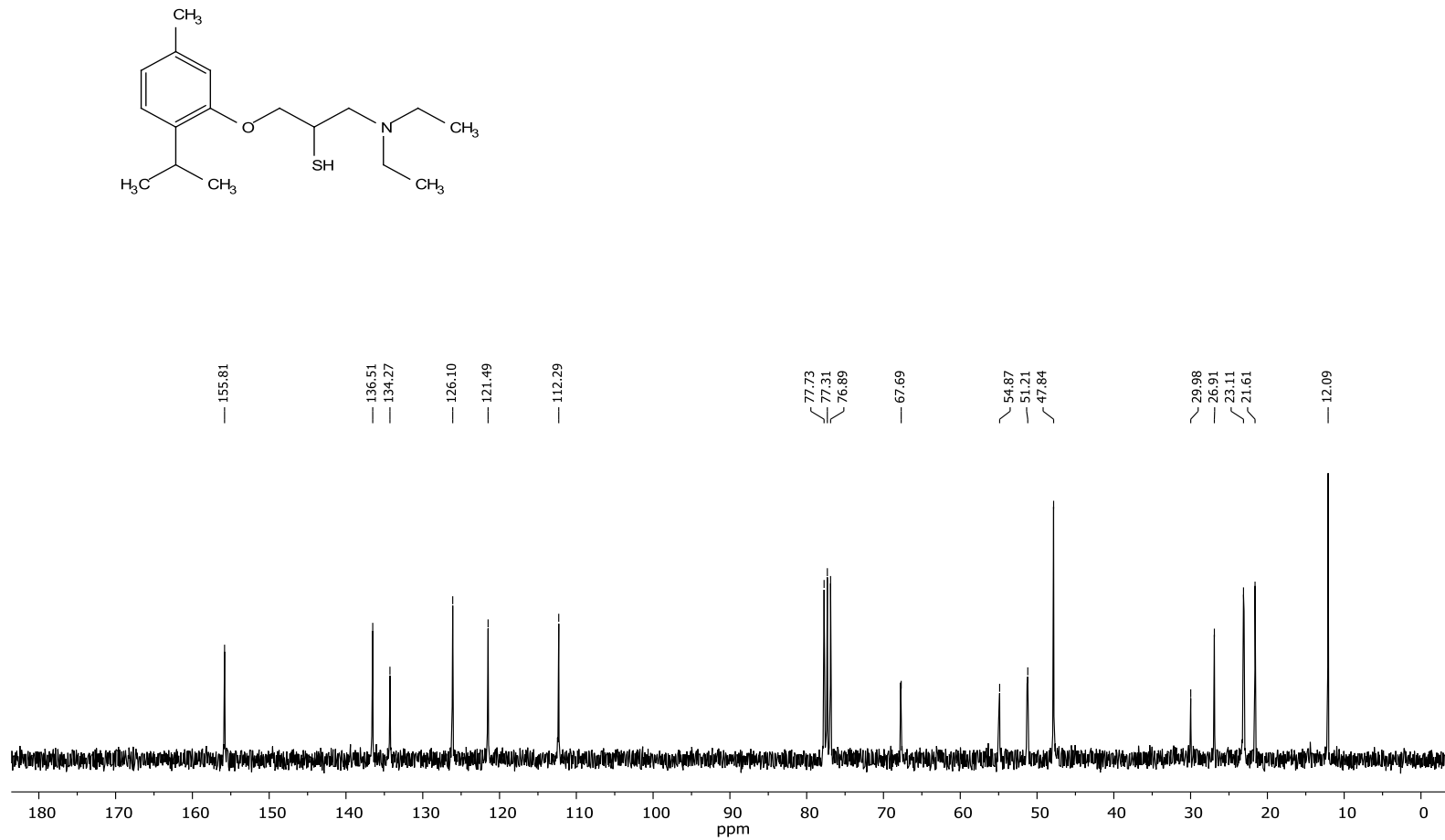


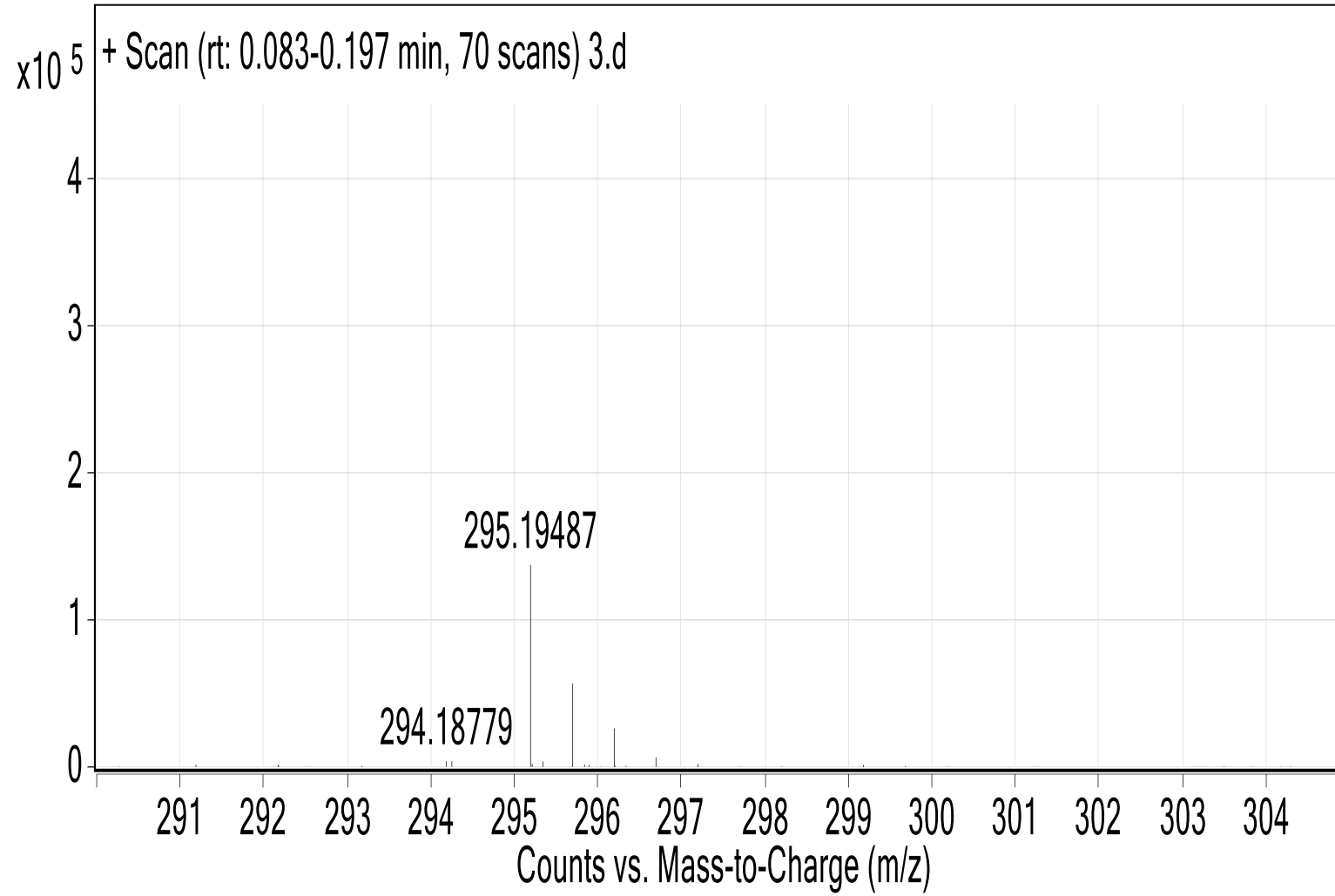
EK-2. 2t bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

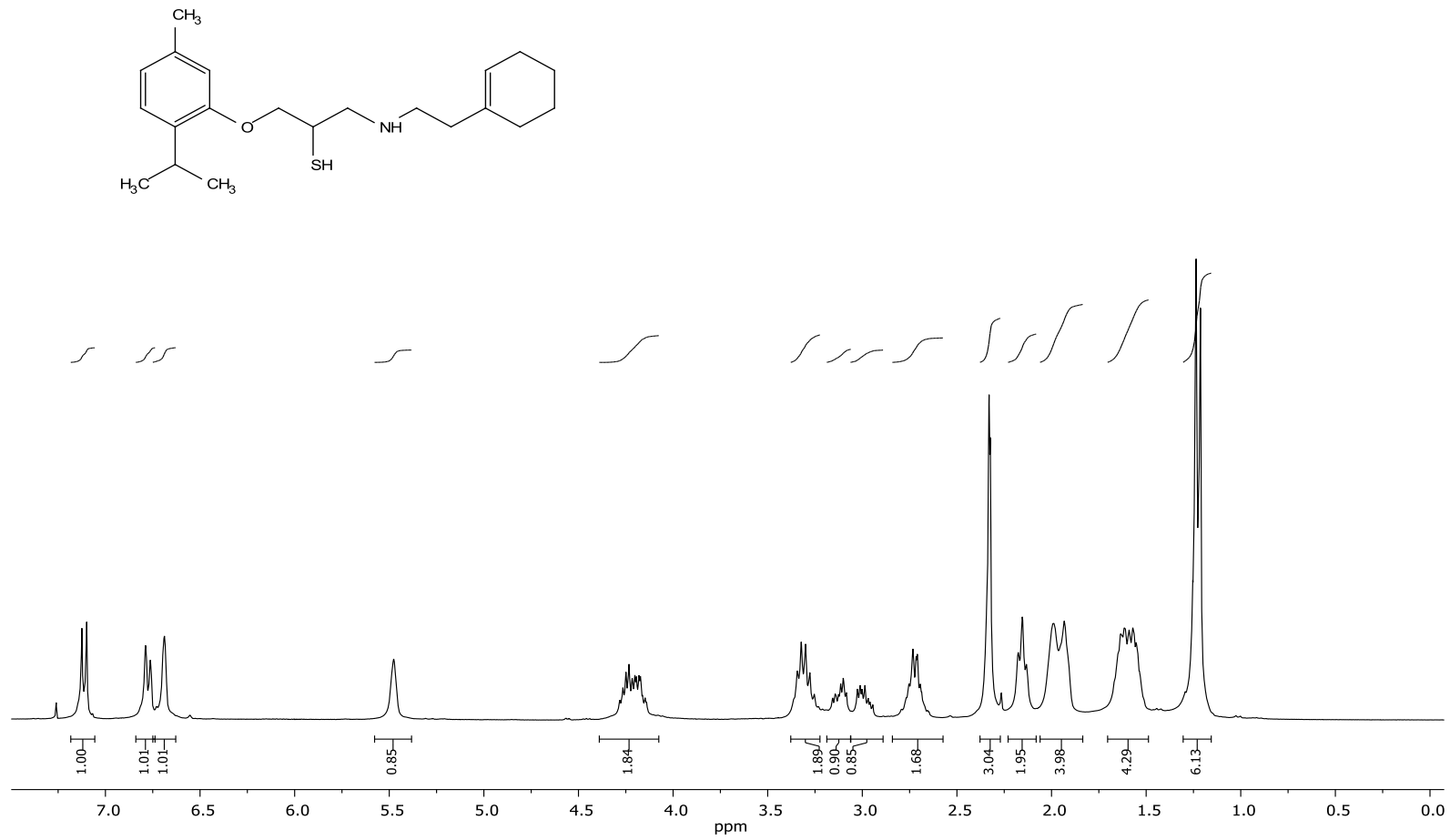
EK-3. 3t bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

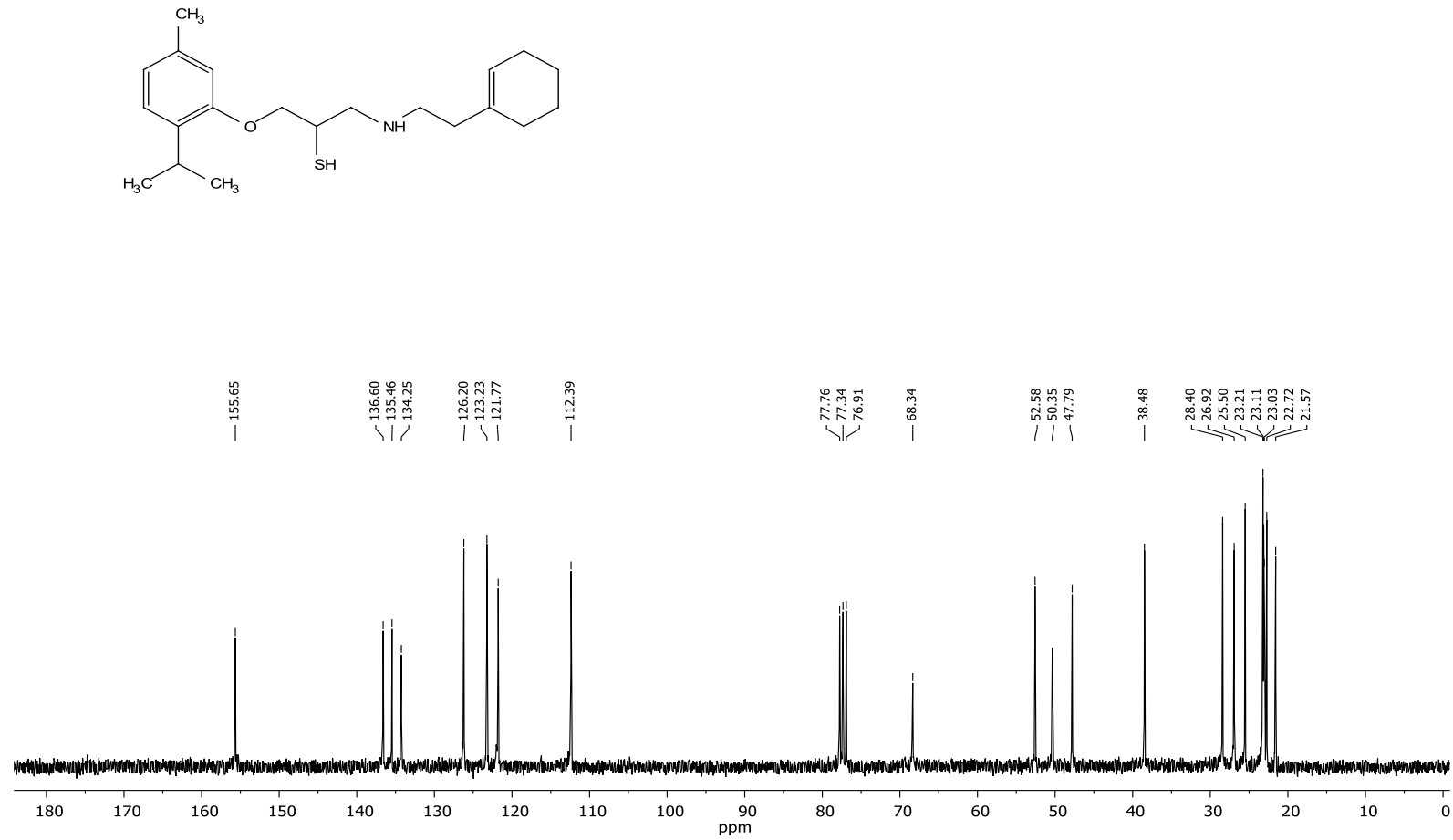
EK-4. 3t bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

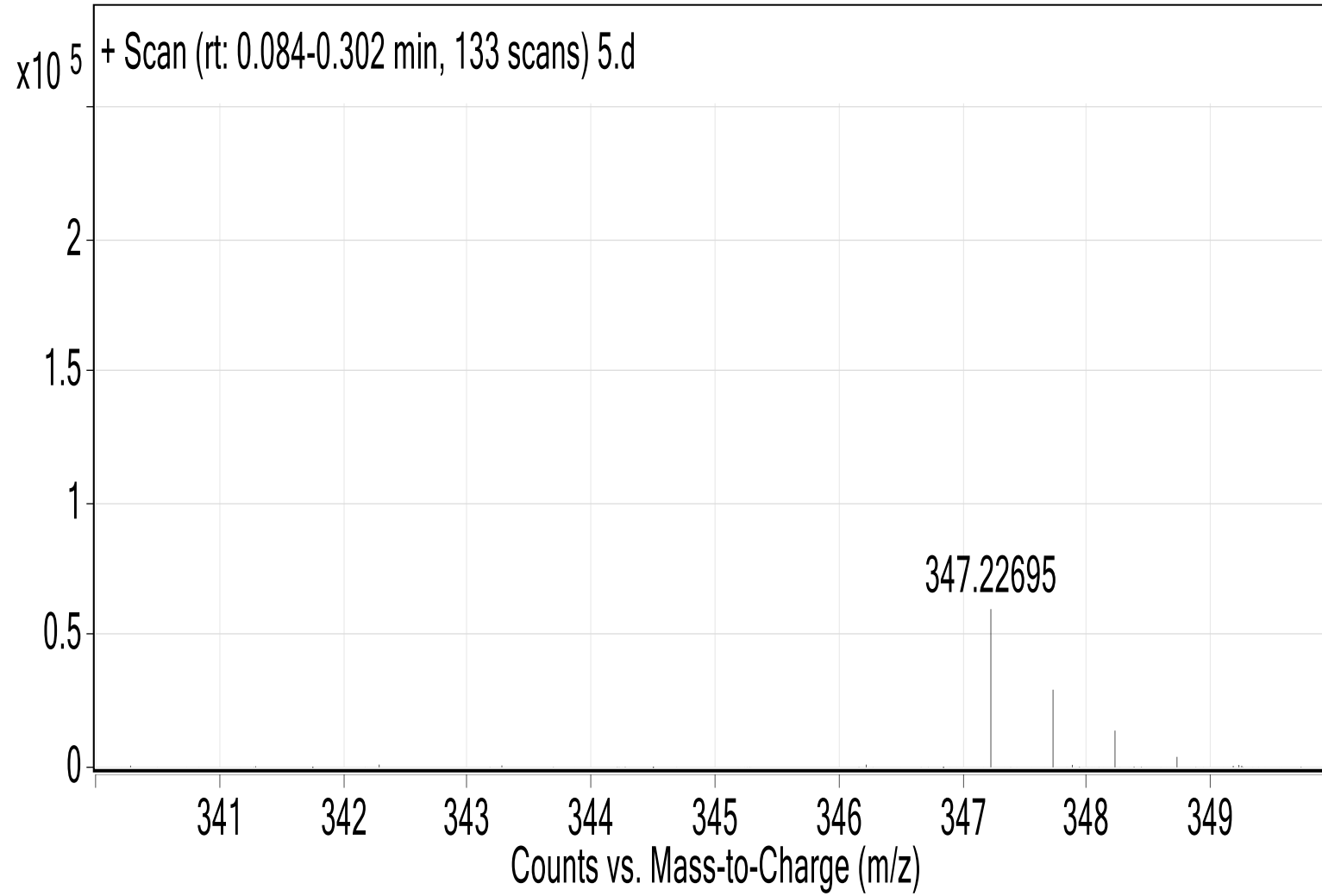
EK-5. 4t bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

EK-6. 4t bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

EK-7. 4t bileşğinin kütle spektrumu

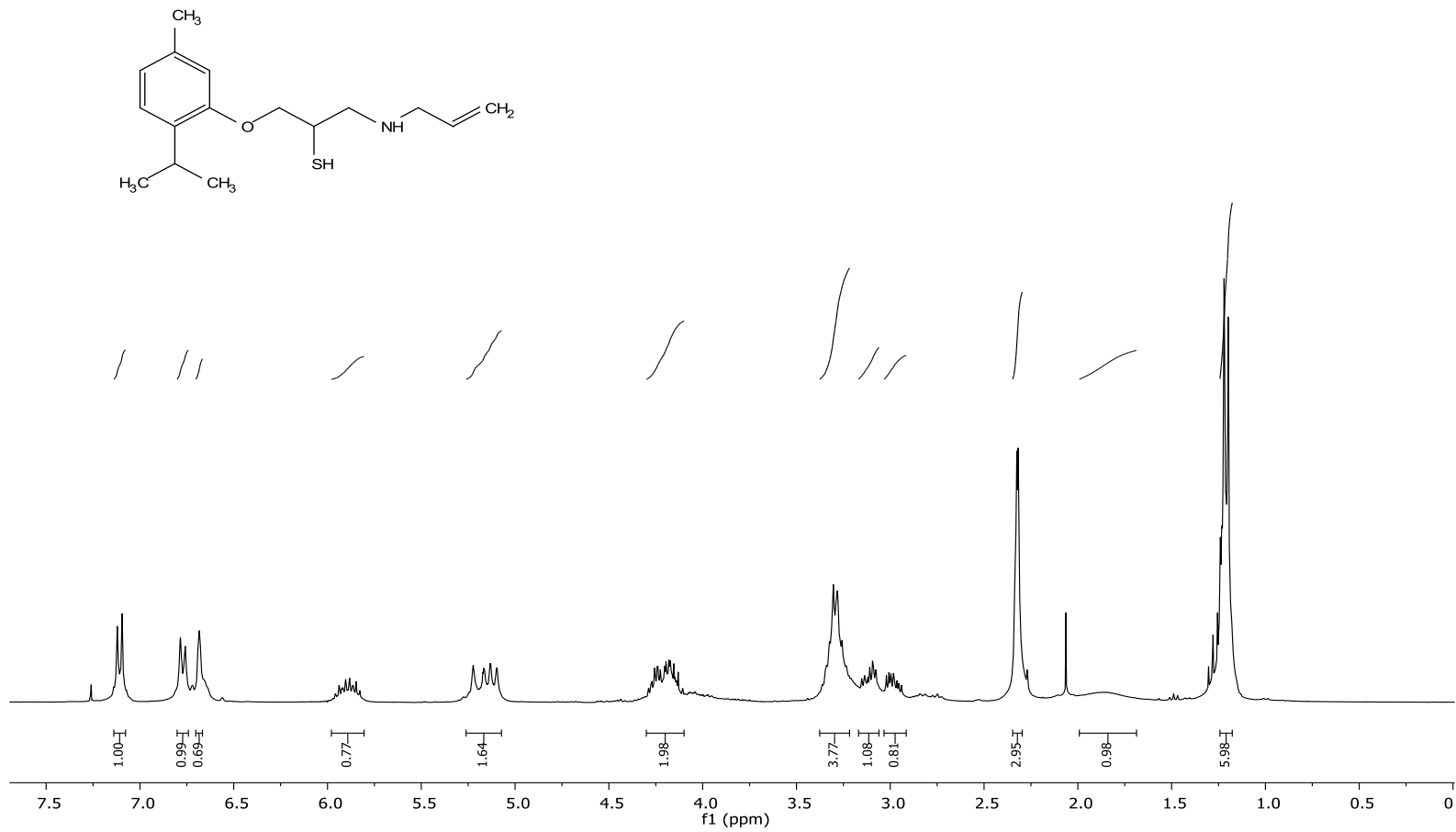
EK-8. 5t bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

EK-9. 5t bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

EK-10. 5t bileşğinin kütle spektrumu

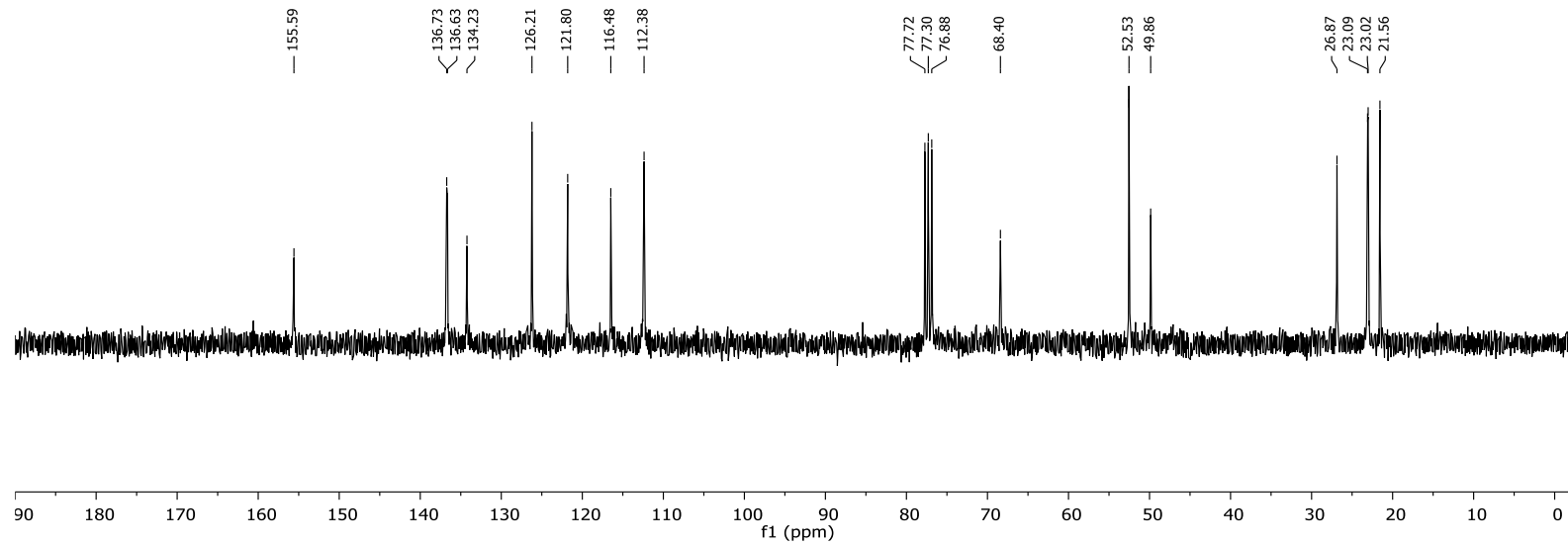
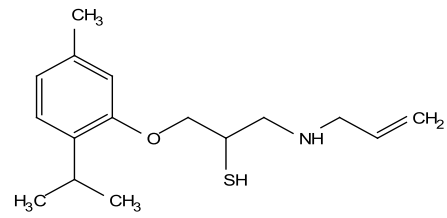
EK-11. 6t bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

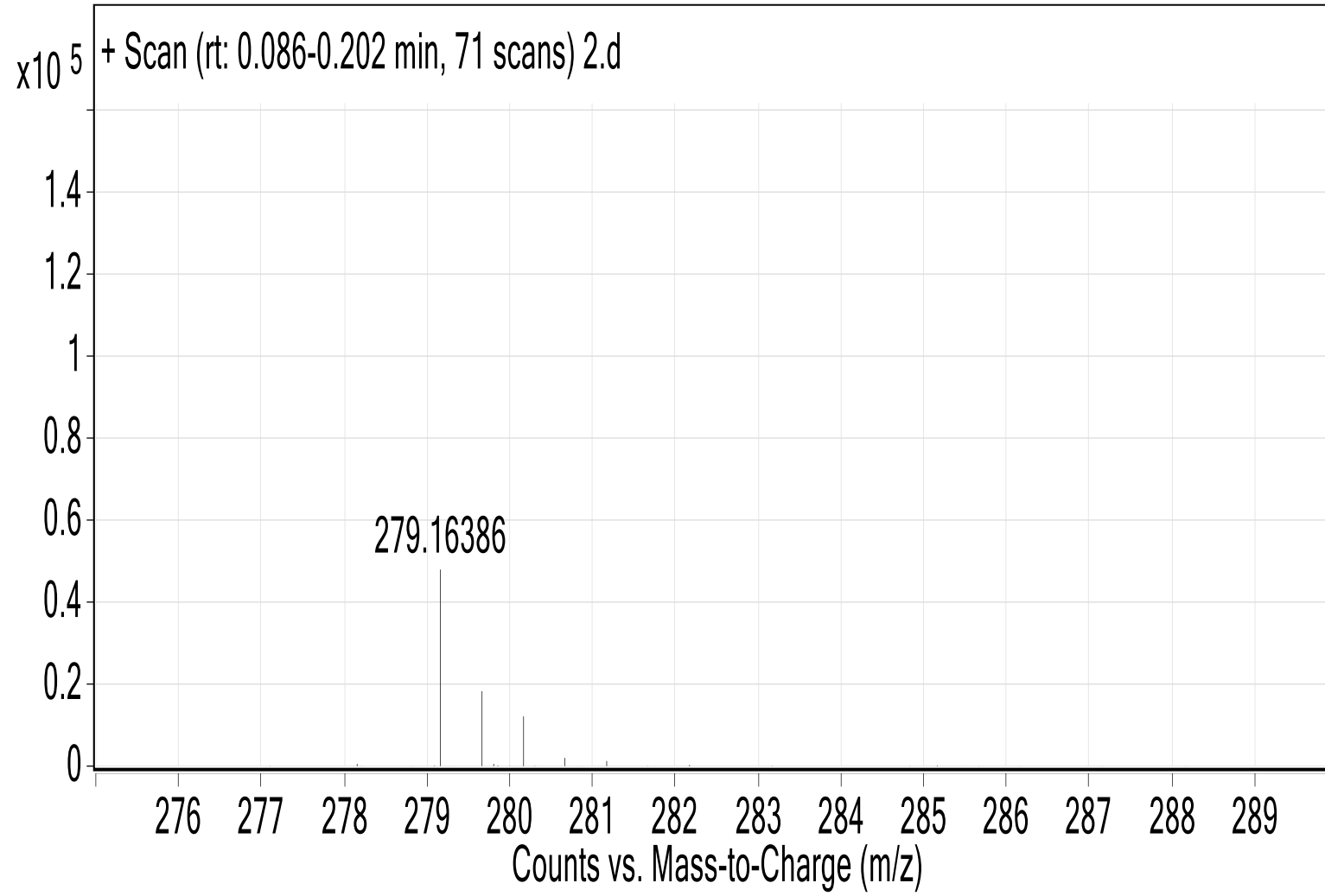
PROTON

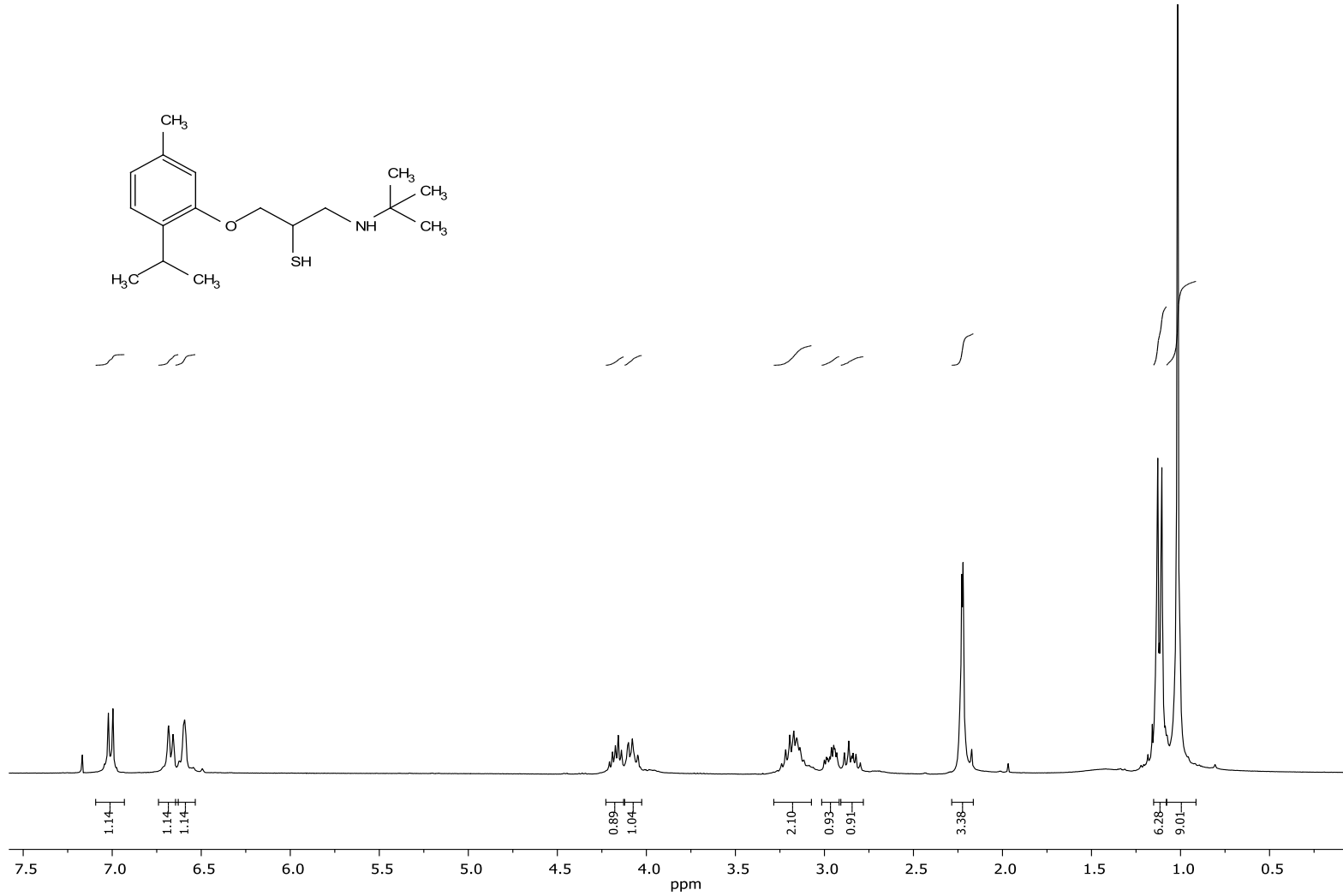


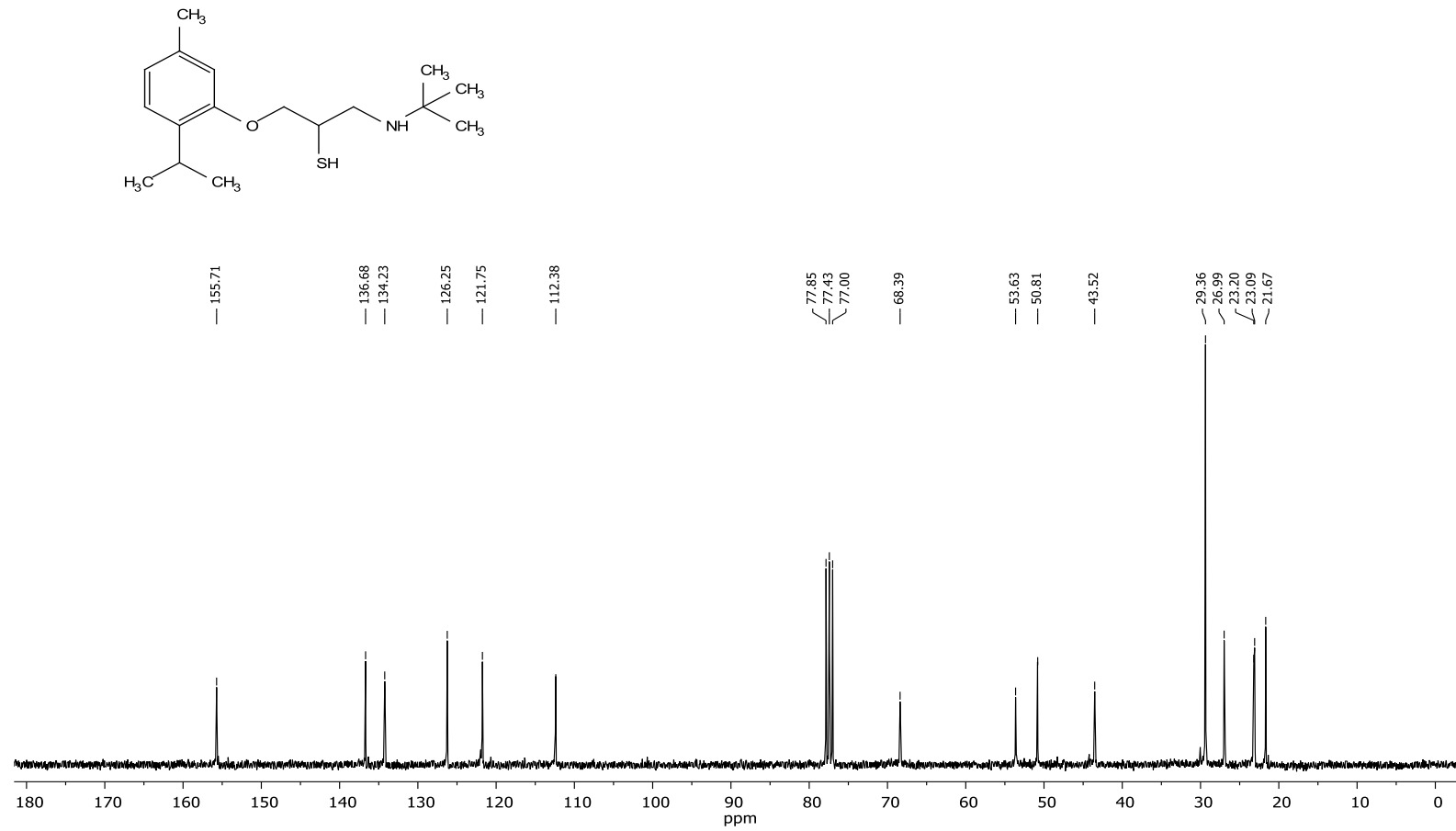
EK-12. 6t bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

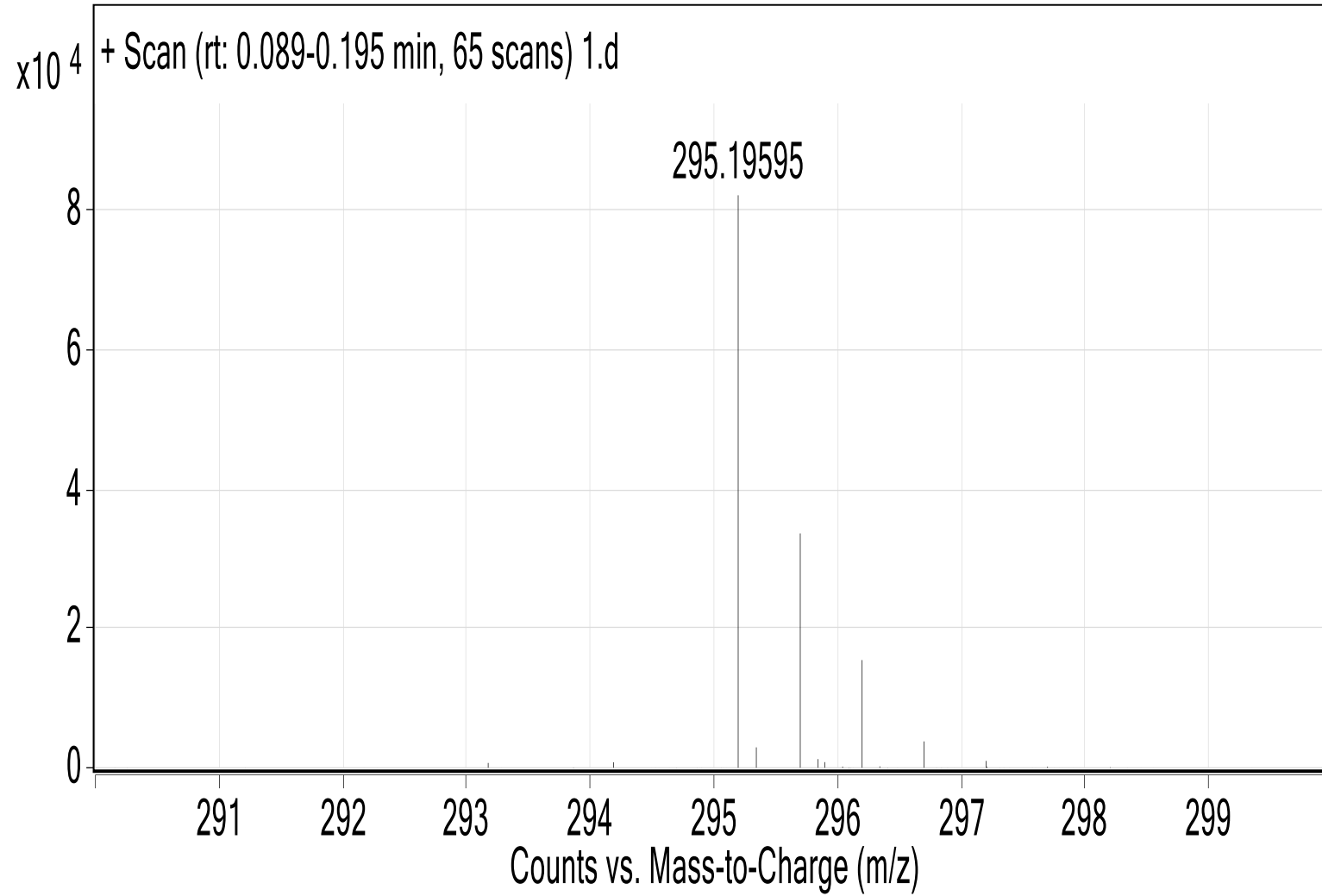
CARBON

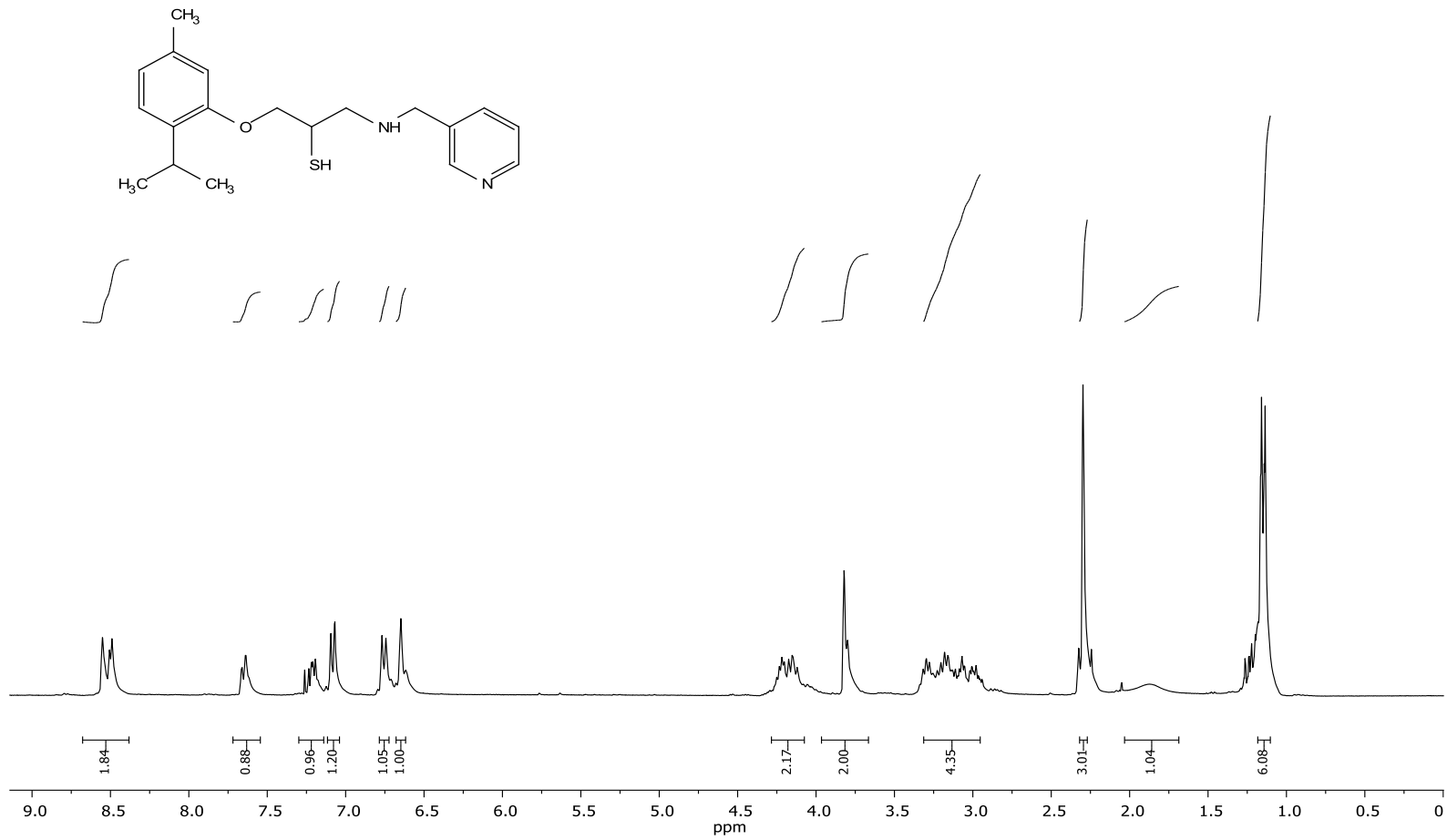


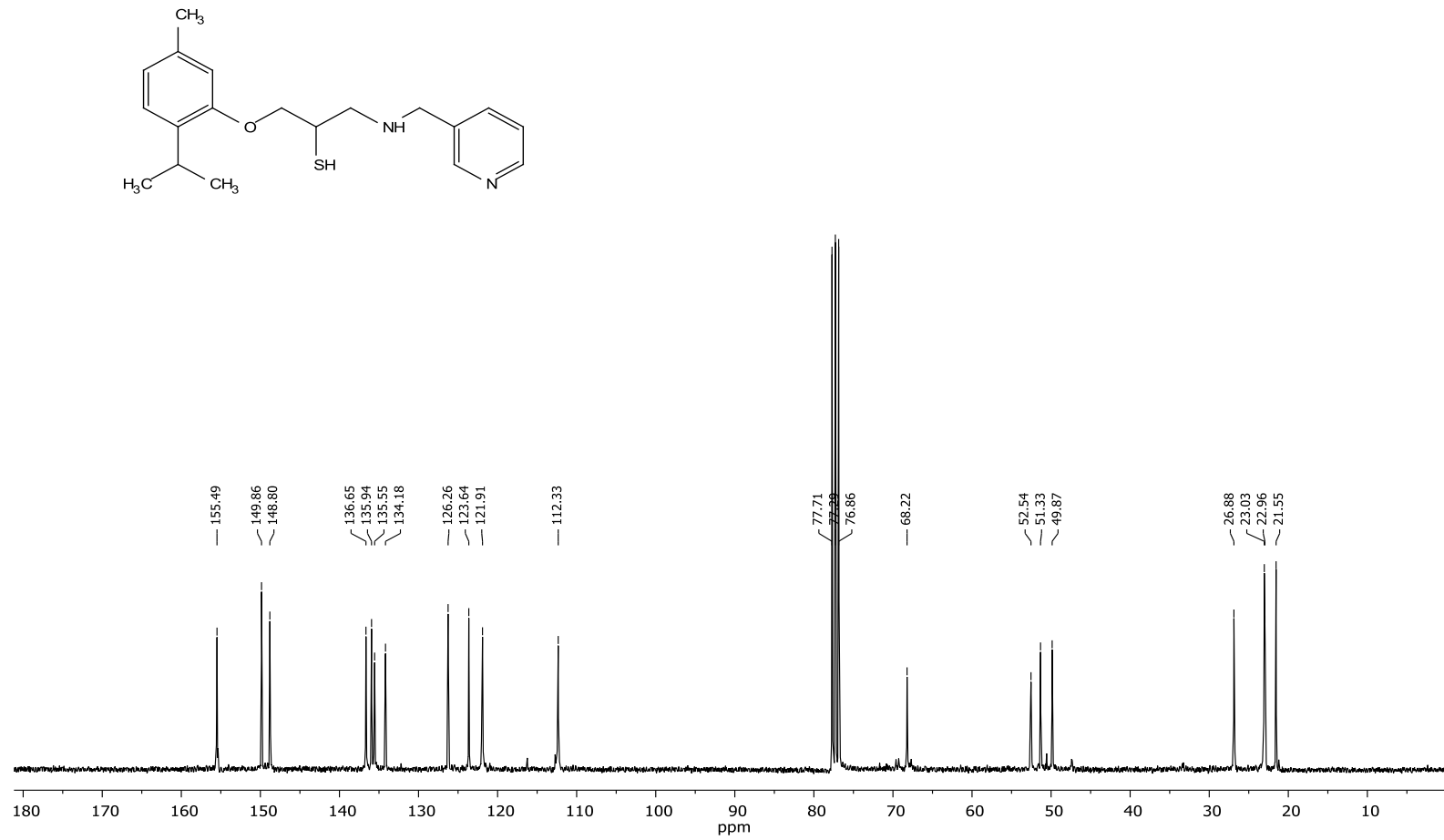
EK-13. 6t bileşğinin kütle spektrumu

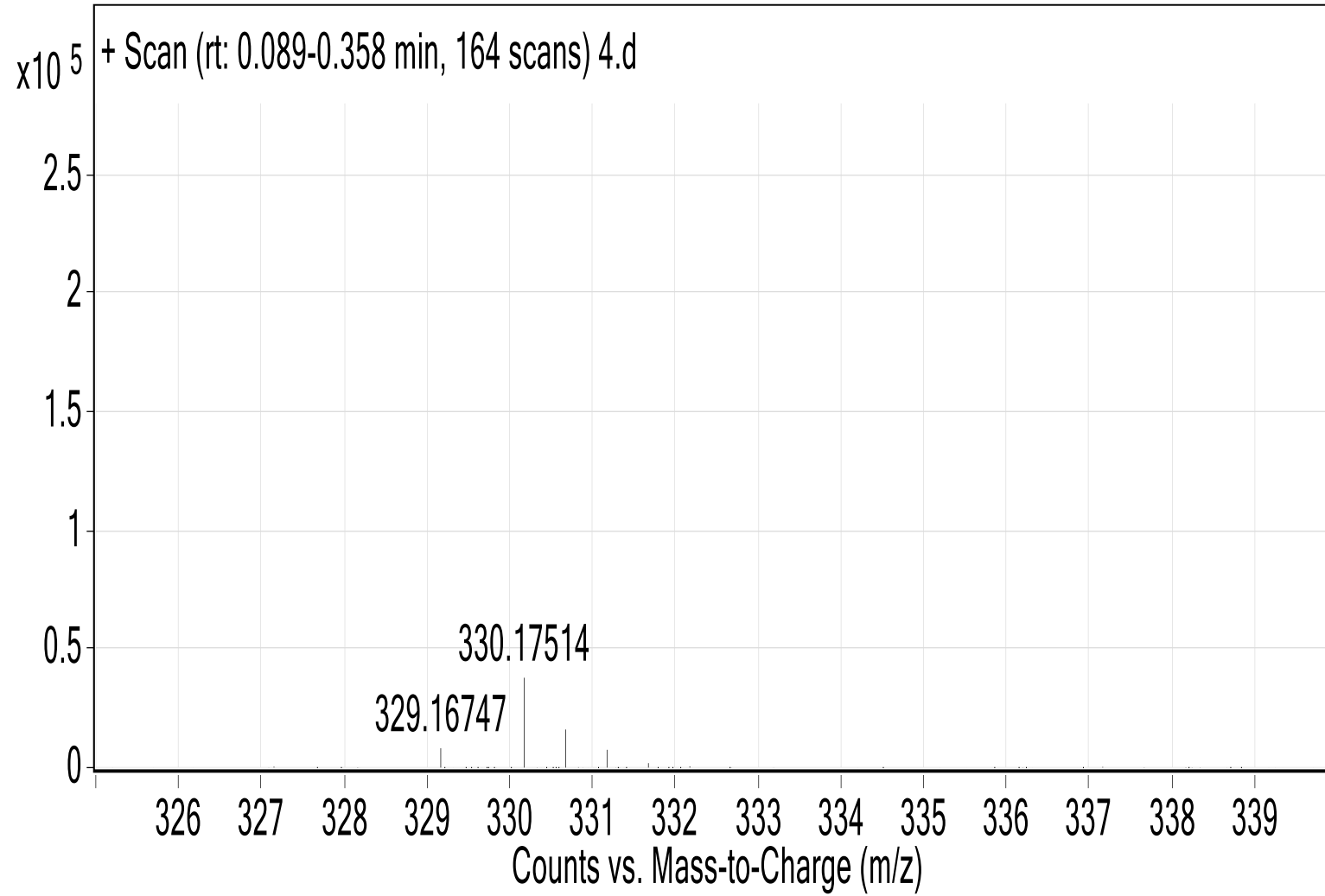
EK-14. 7t bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

EK-15. 7t bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

EK-16. 7t bileşğinin kütle spektrumu

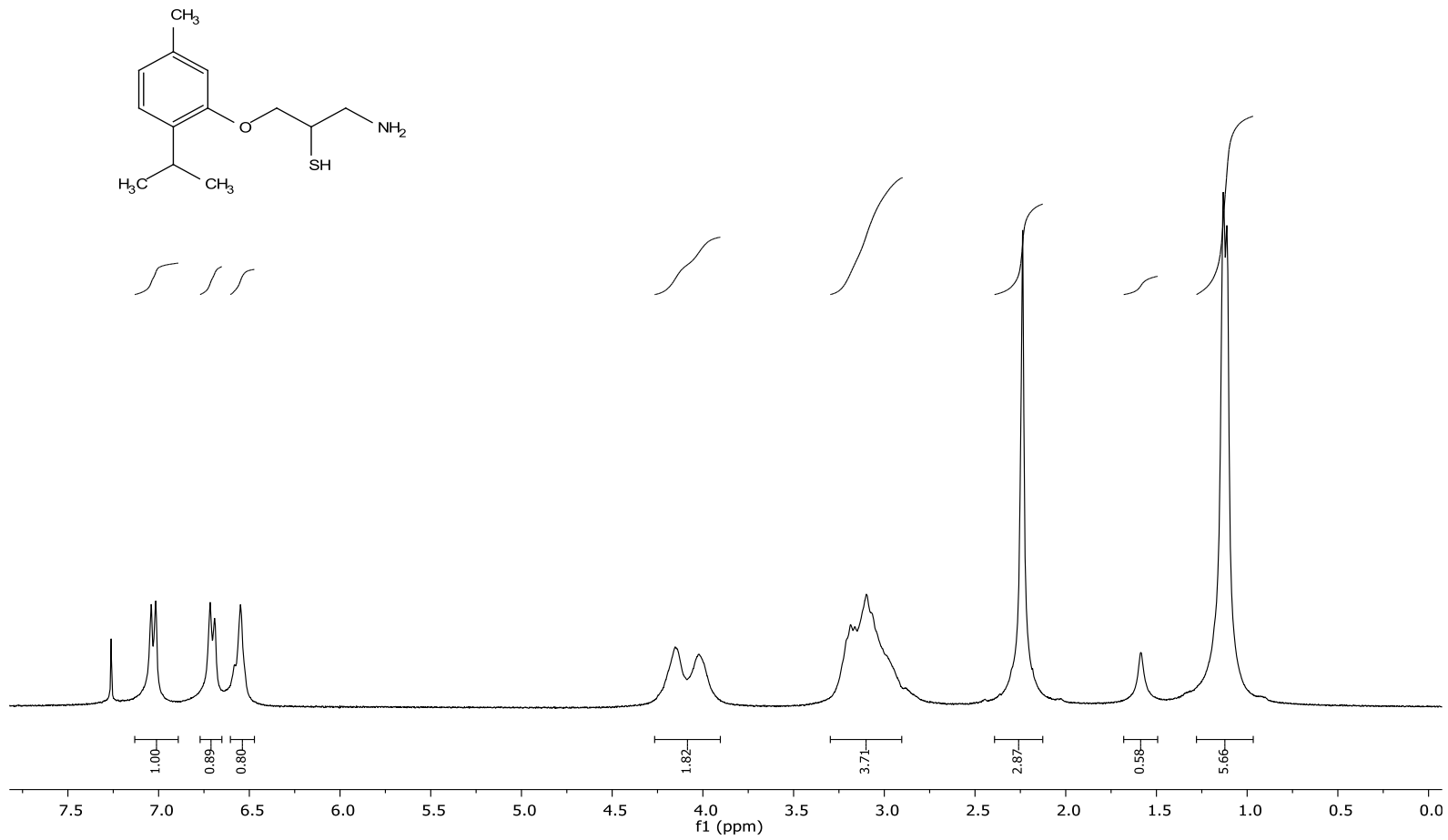
EK-17. 8t bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

EK-18. 8t bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

EK-19. 8t bileşğinin kütle spektrumu

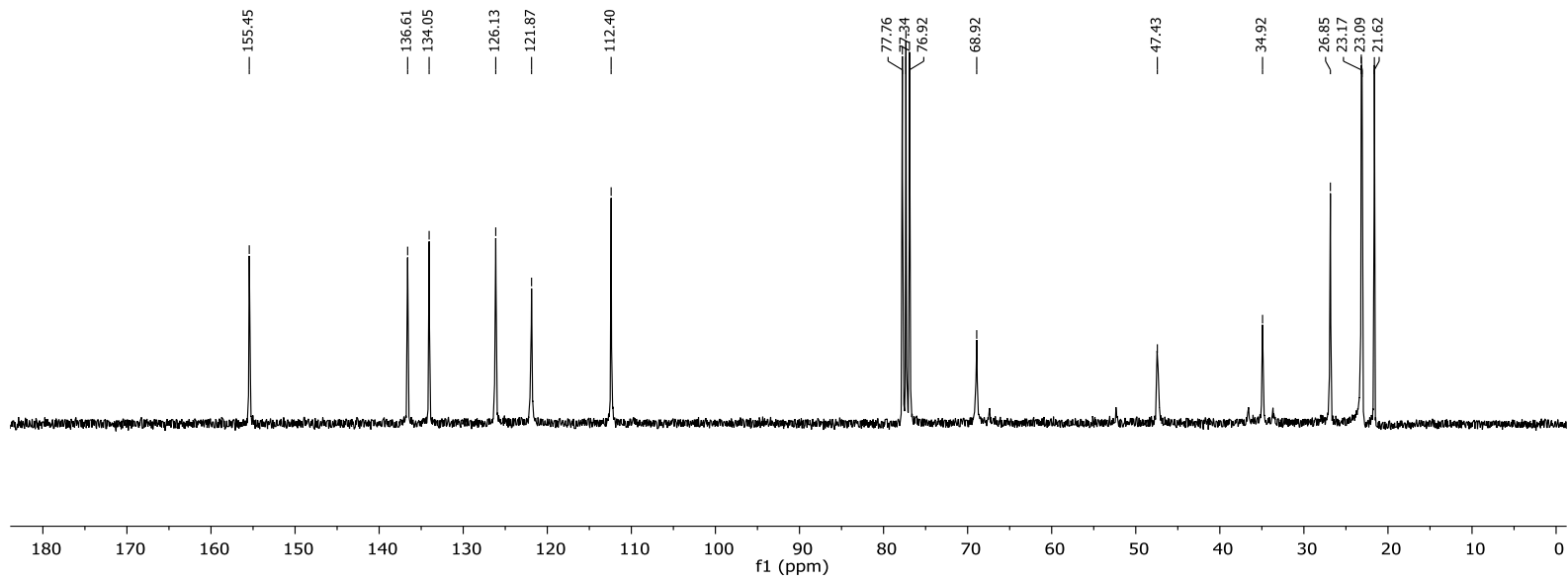
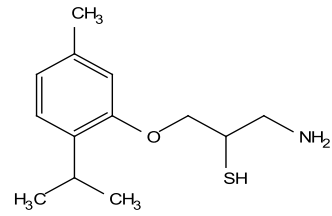
EK-20. 9t bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

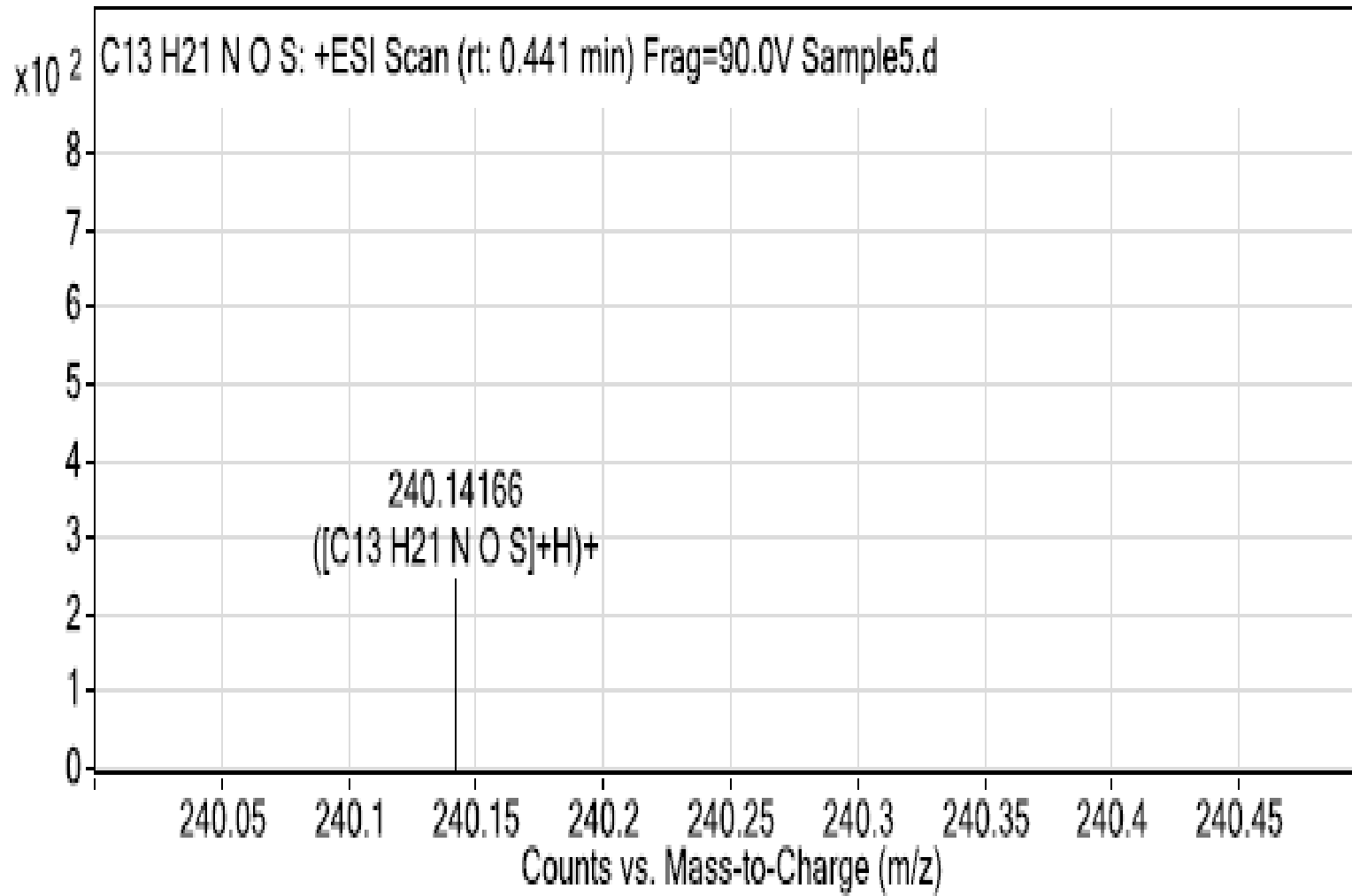
PROTON

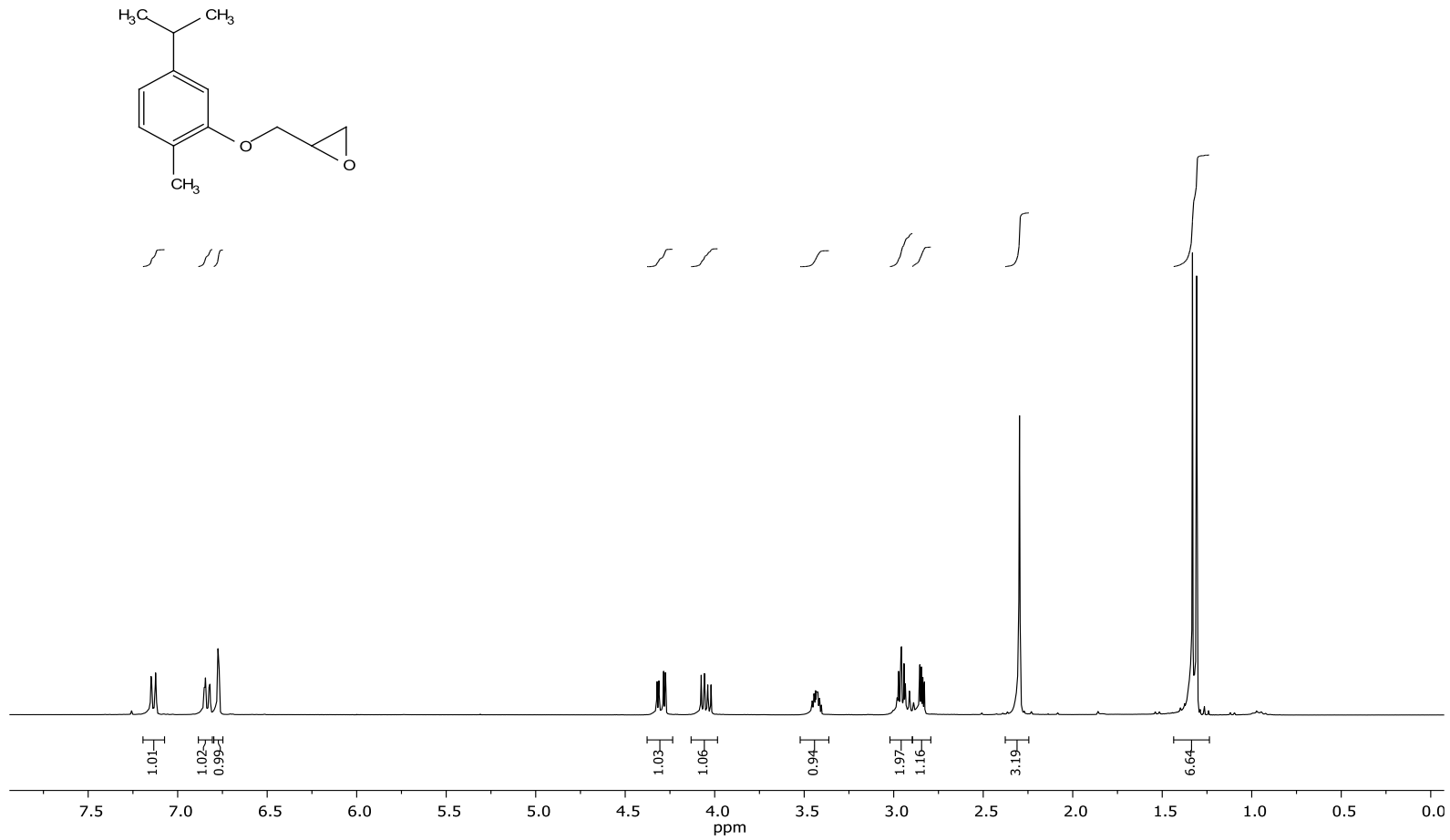


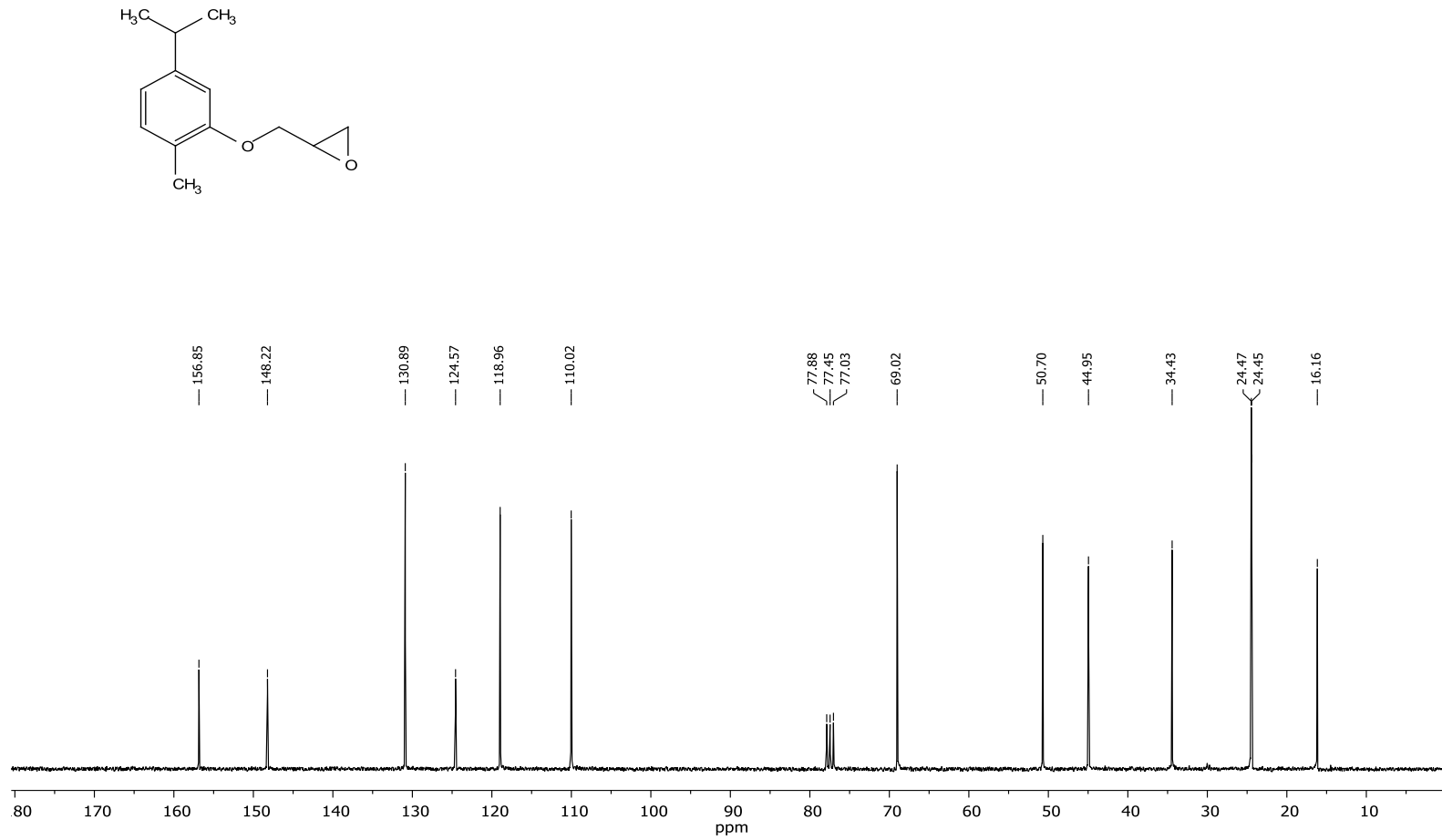
EK-21. 9t bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

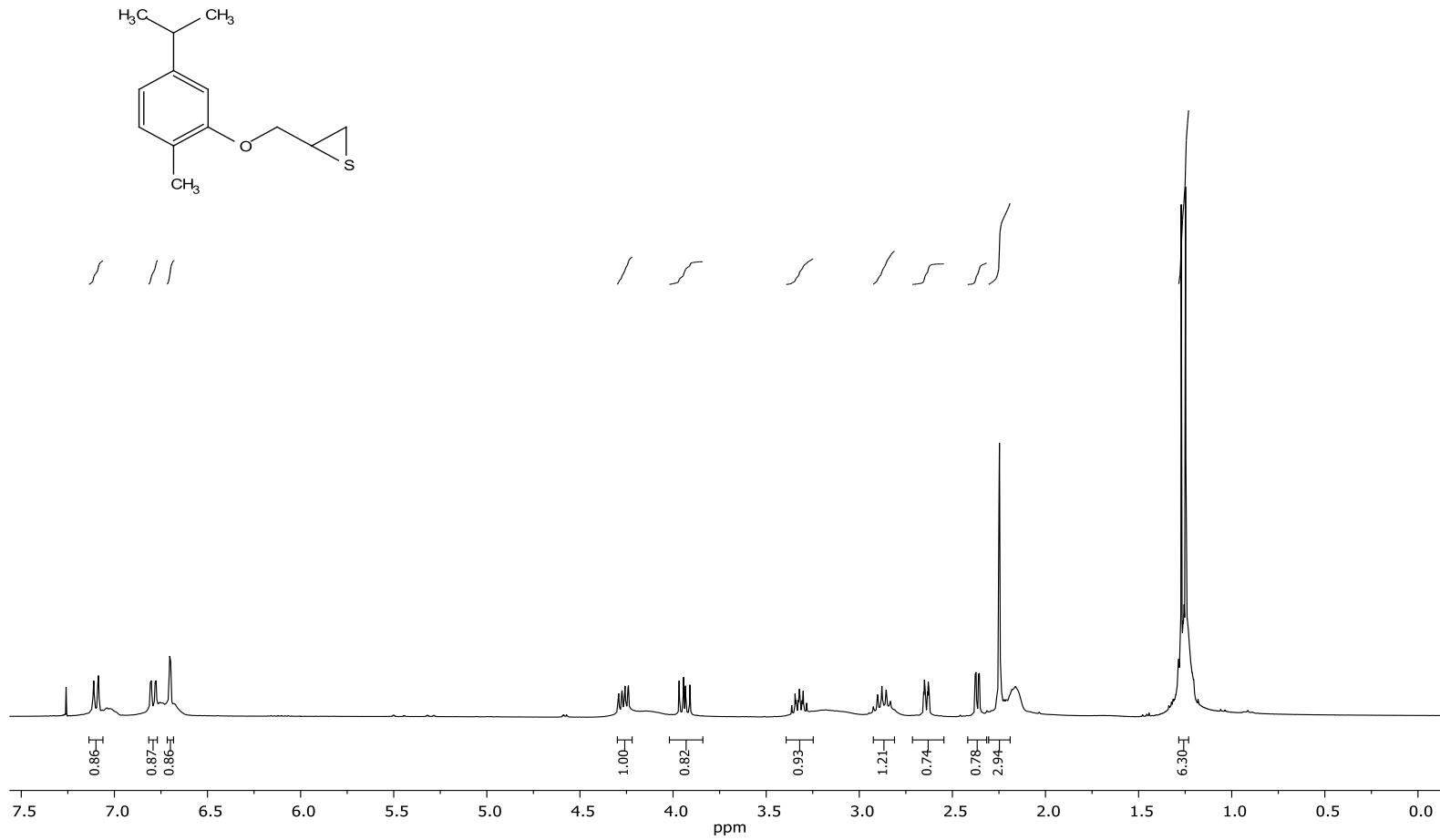
CARBON

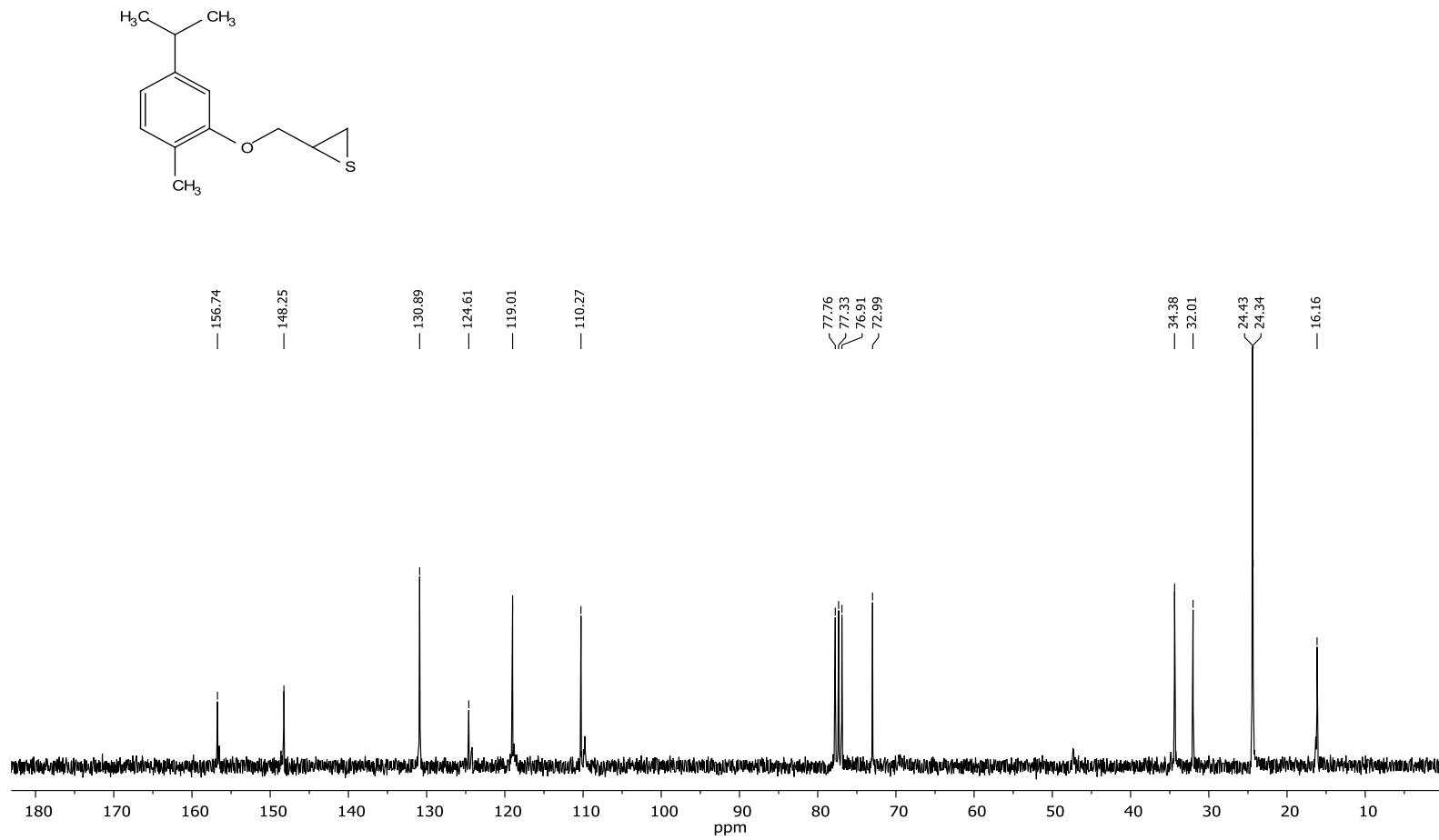


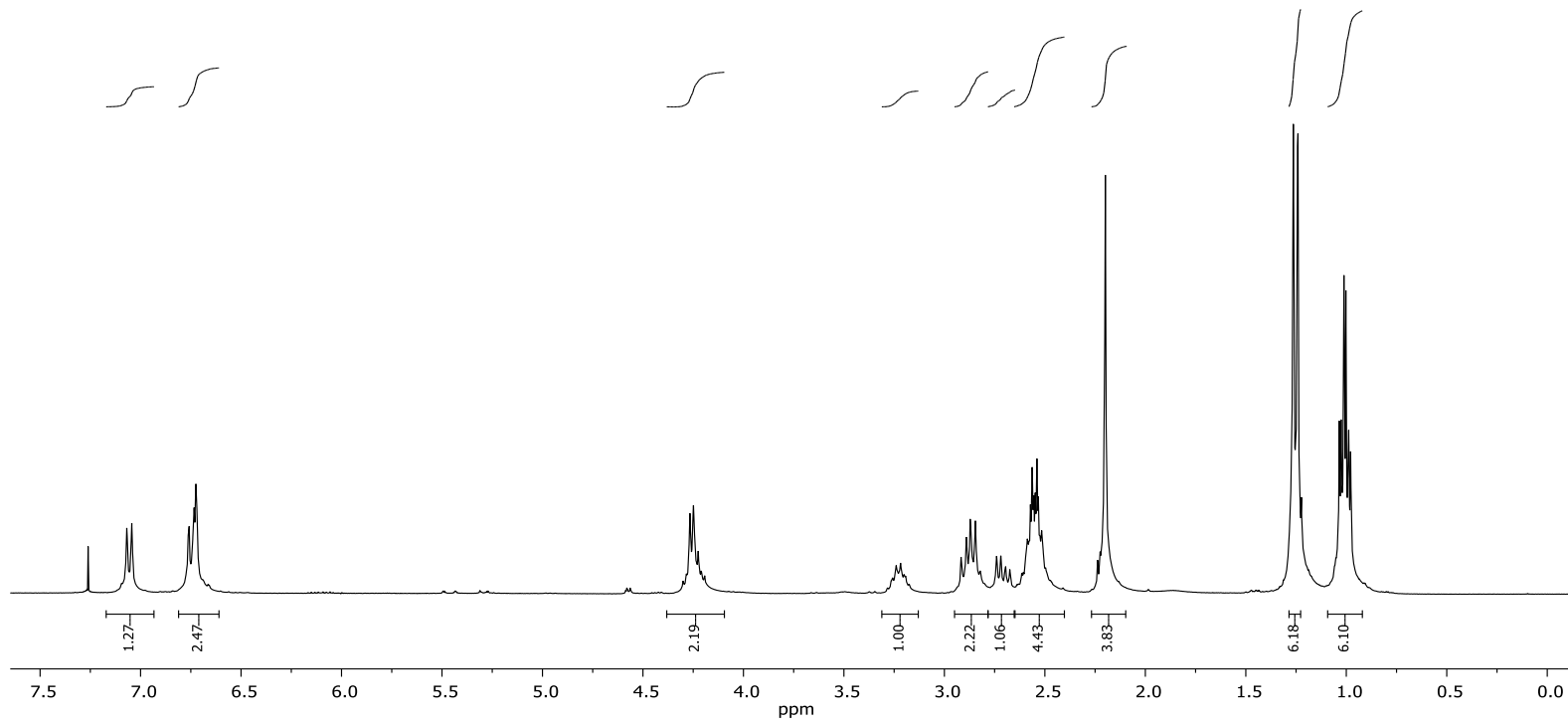
EK-22. 9t bileşğinin kütle spektrumu

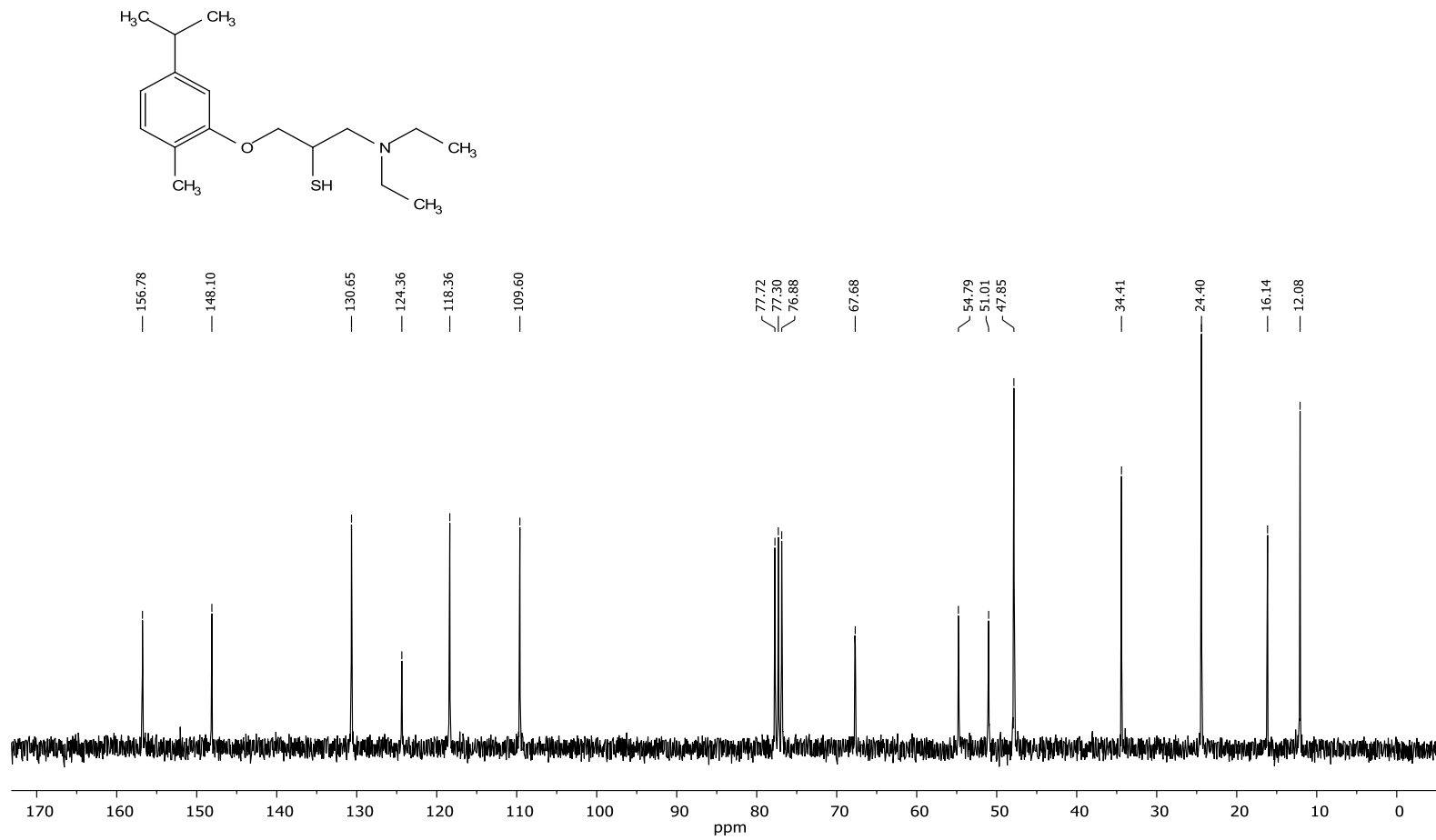
EK-23. 2k bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

EK-24. 2k bileşinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

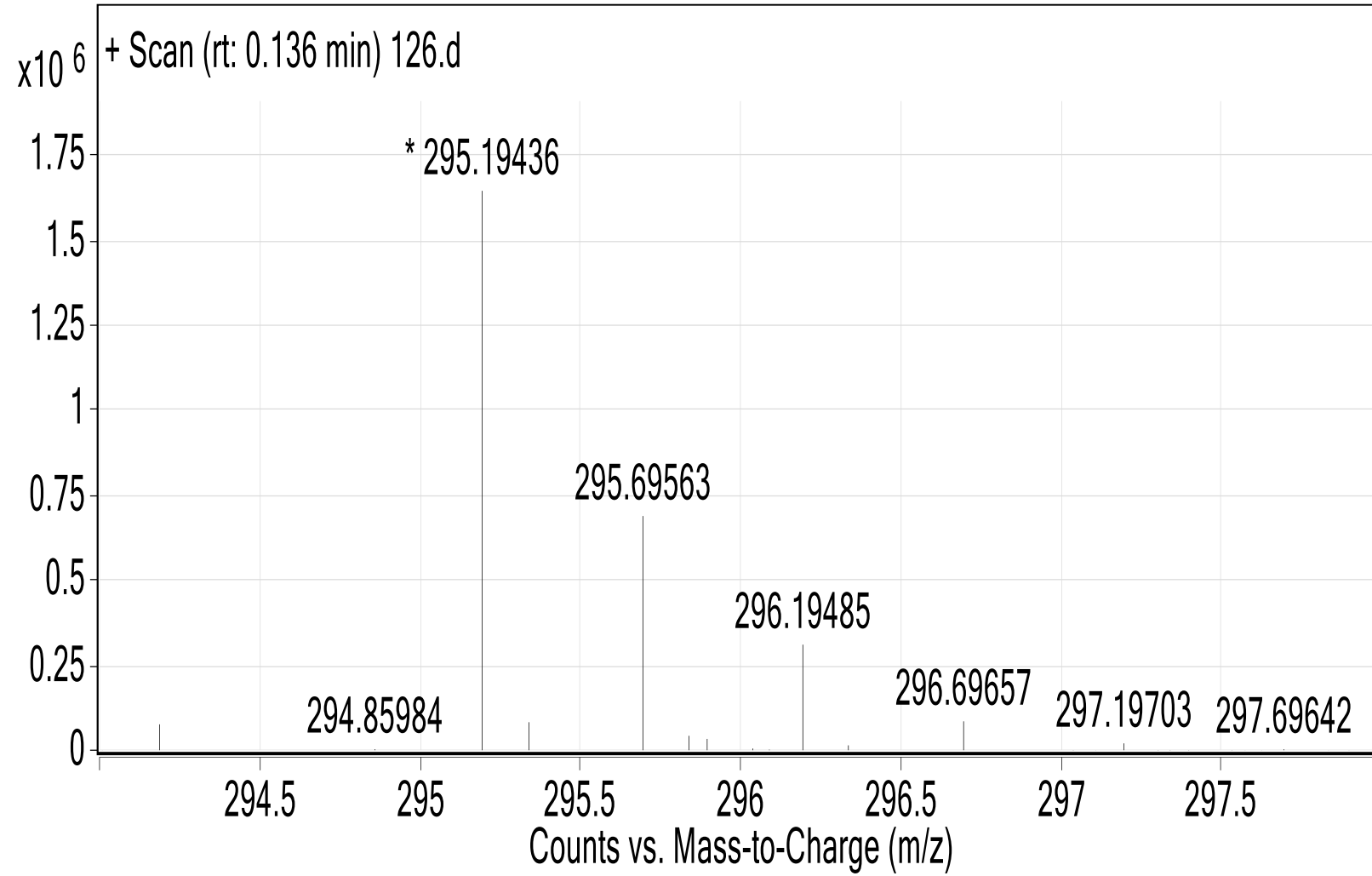
EK-25. 3k bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

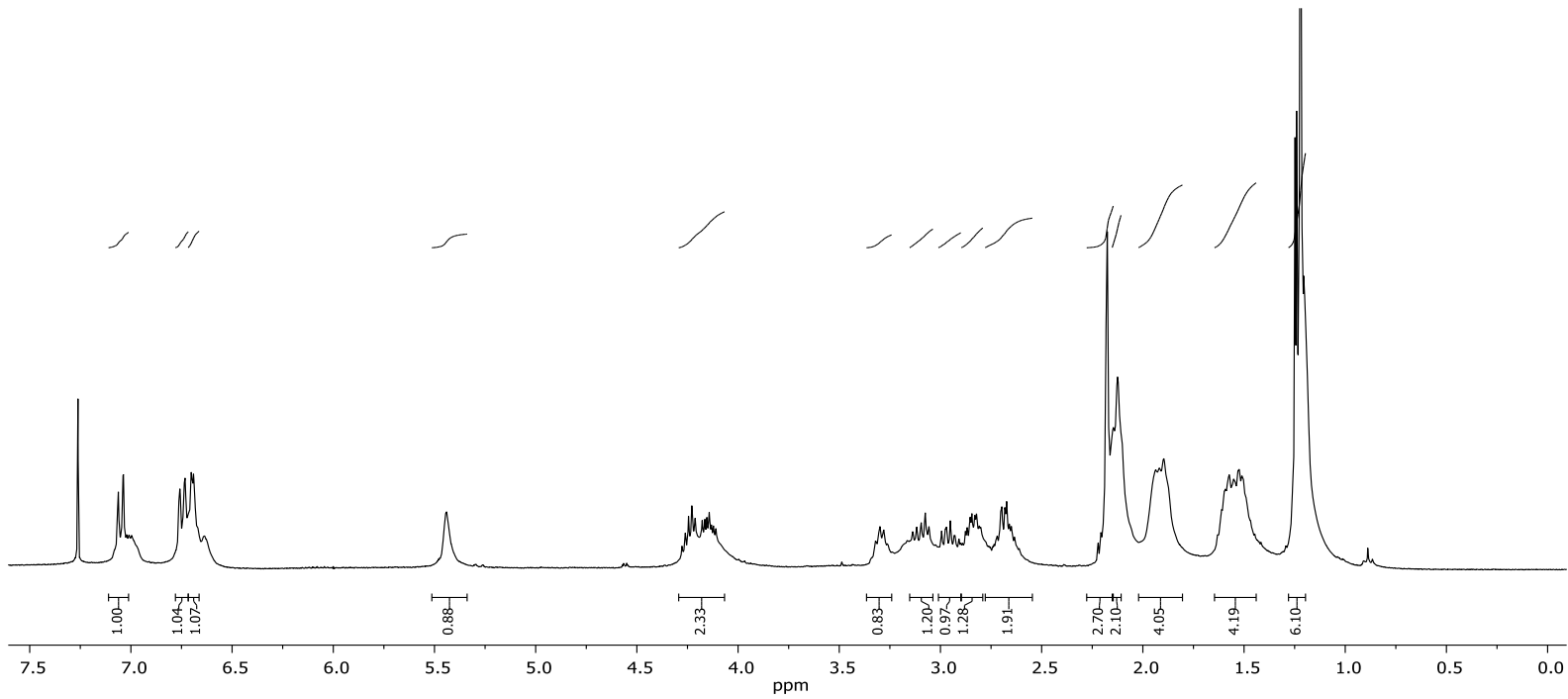
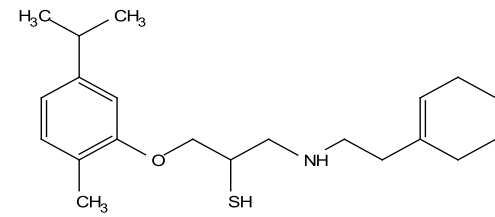
EK-26. 3k bileşinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

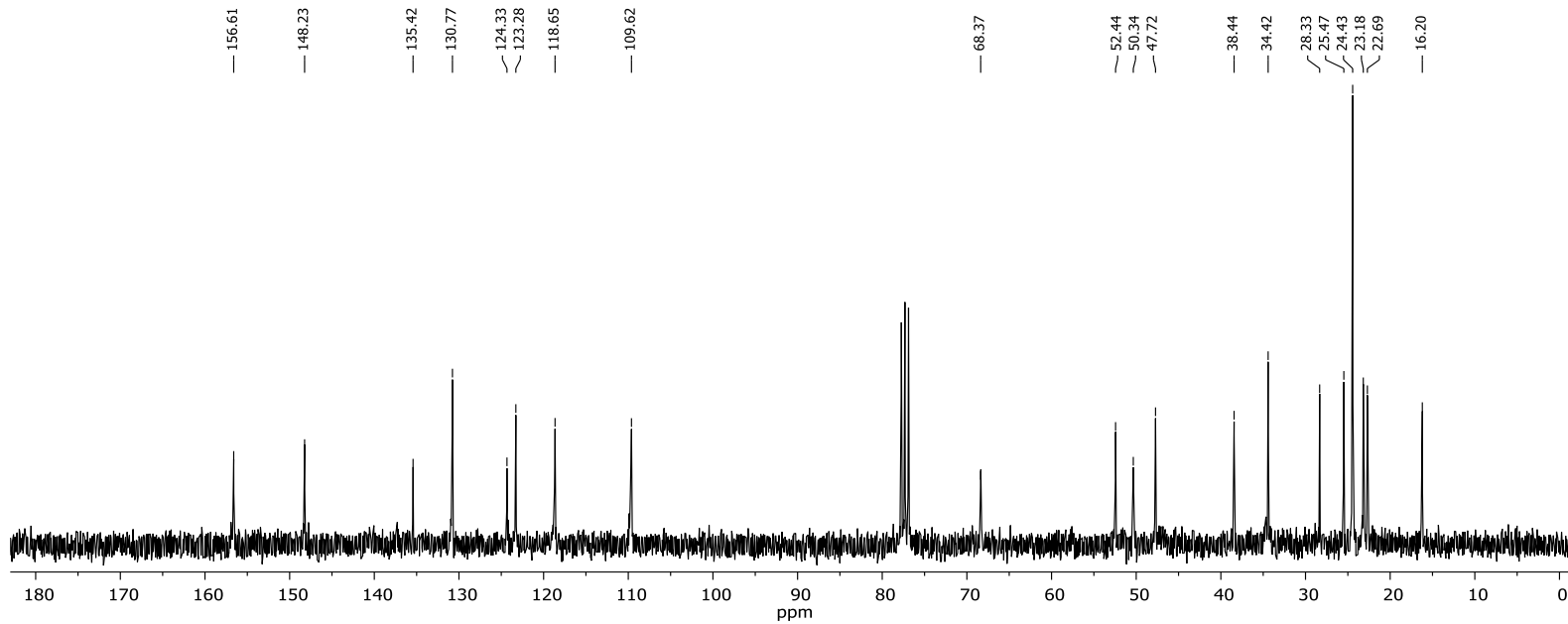
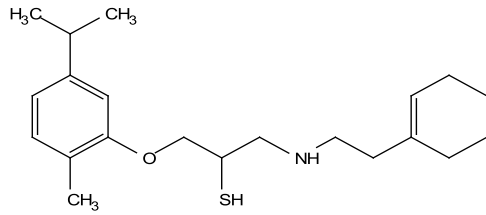
EK-27. 4k bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

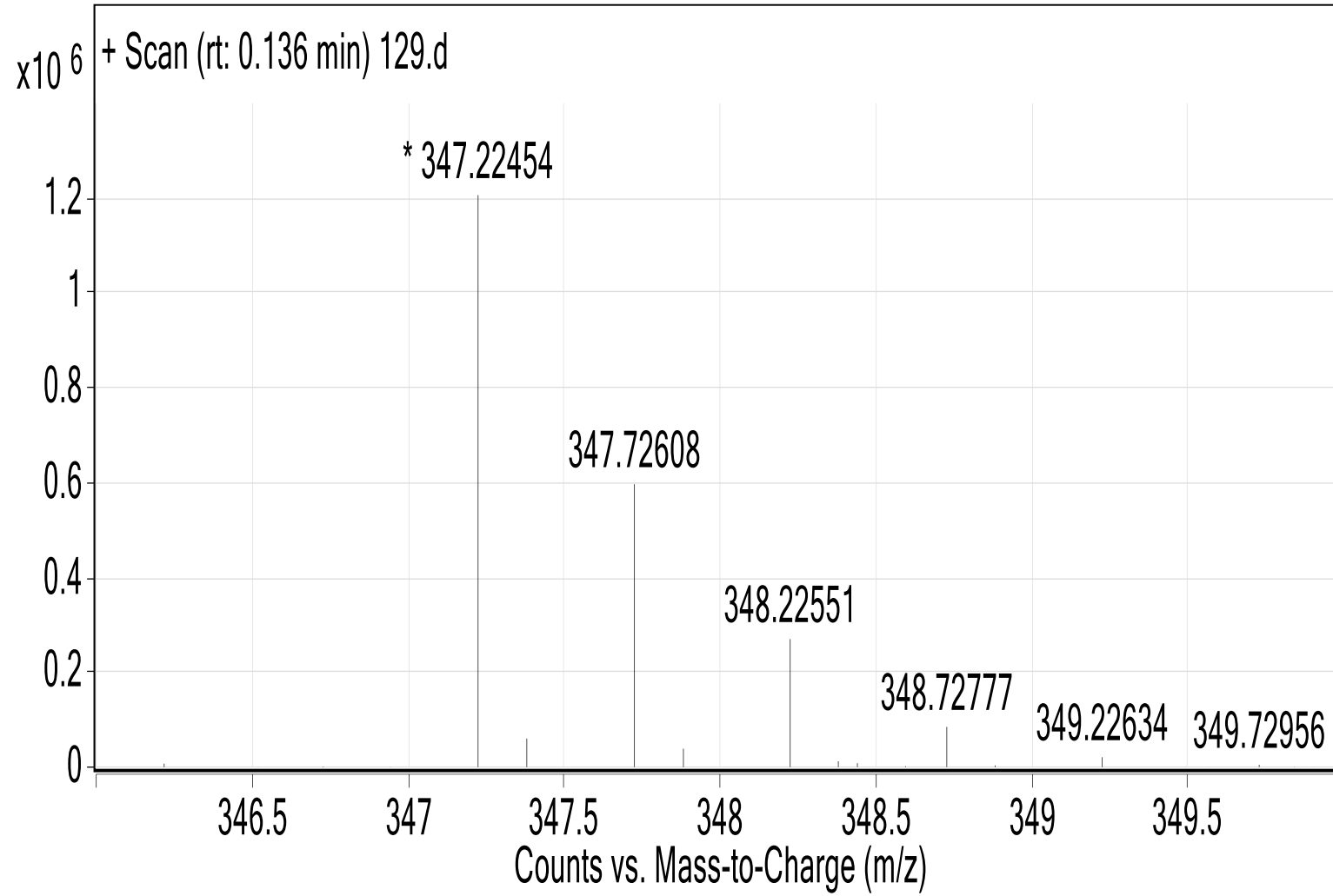
EK-28. 4k bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

EK-29. 4k bileşinin kütle spektrumu



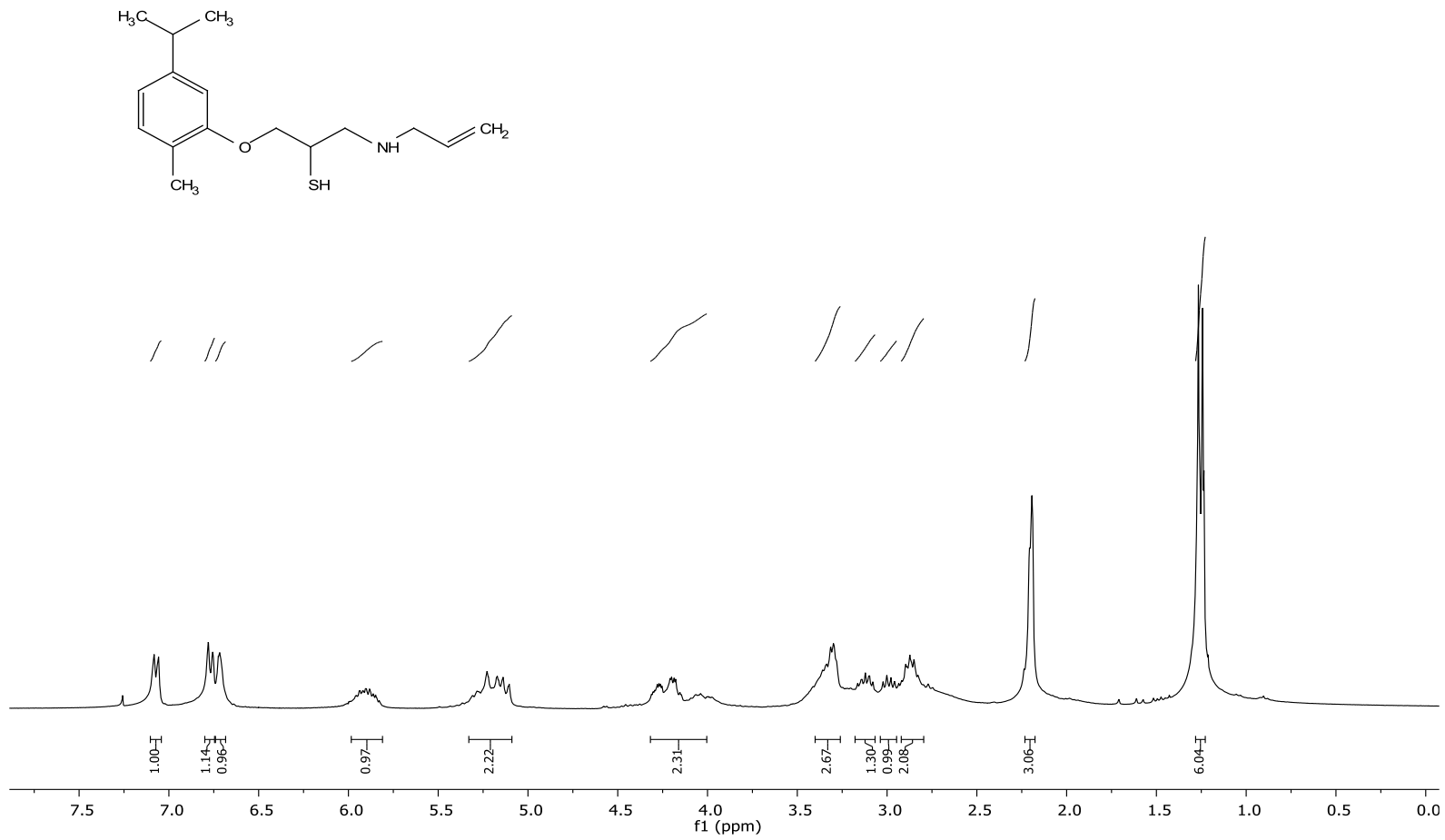
EK-30. 5k bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

EK-31. 5k bileşinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

EK-32. 5k bileşinin kütle spektrumu

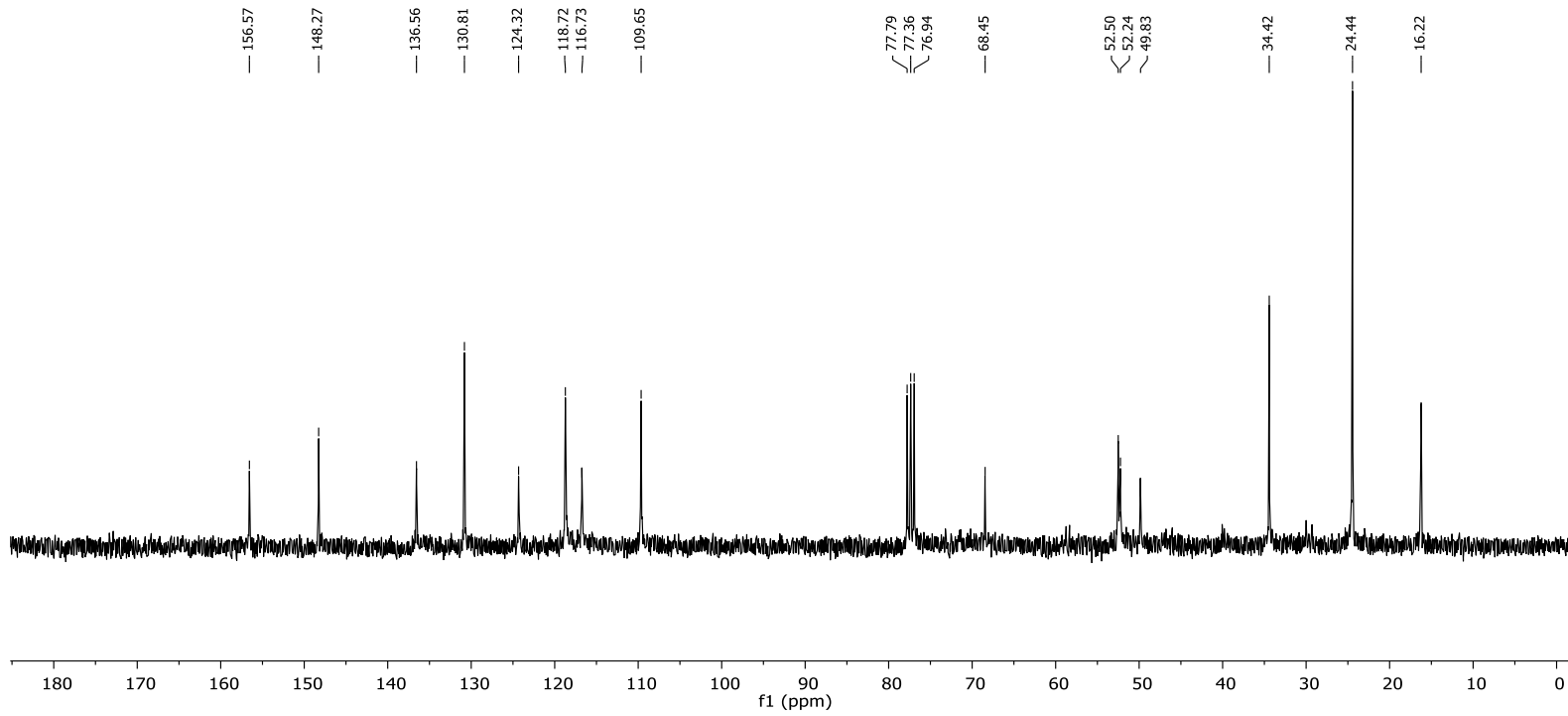
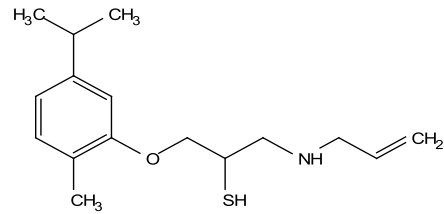
EK-33. 6k bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

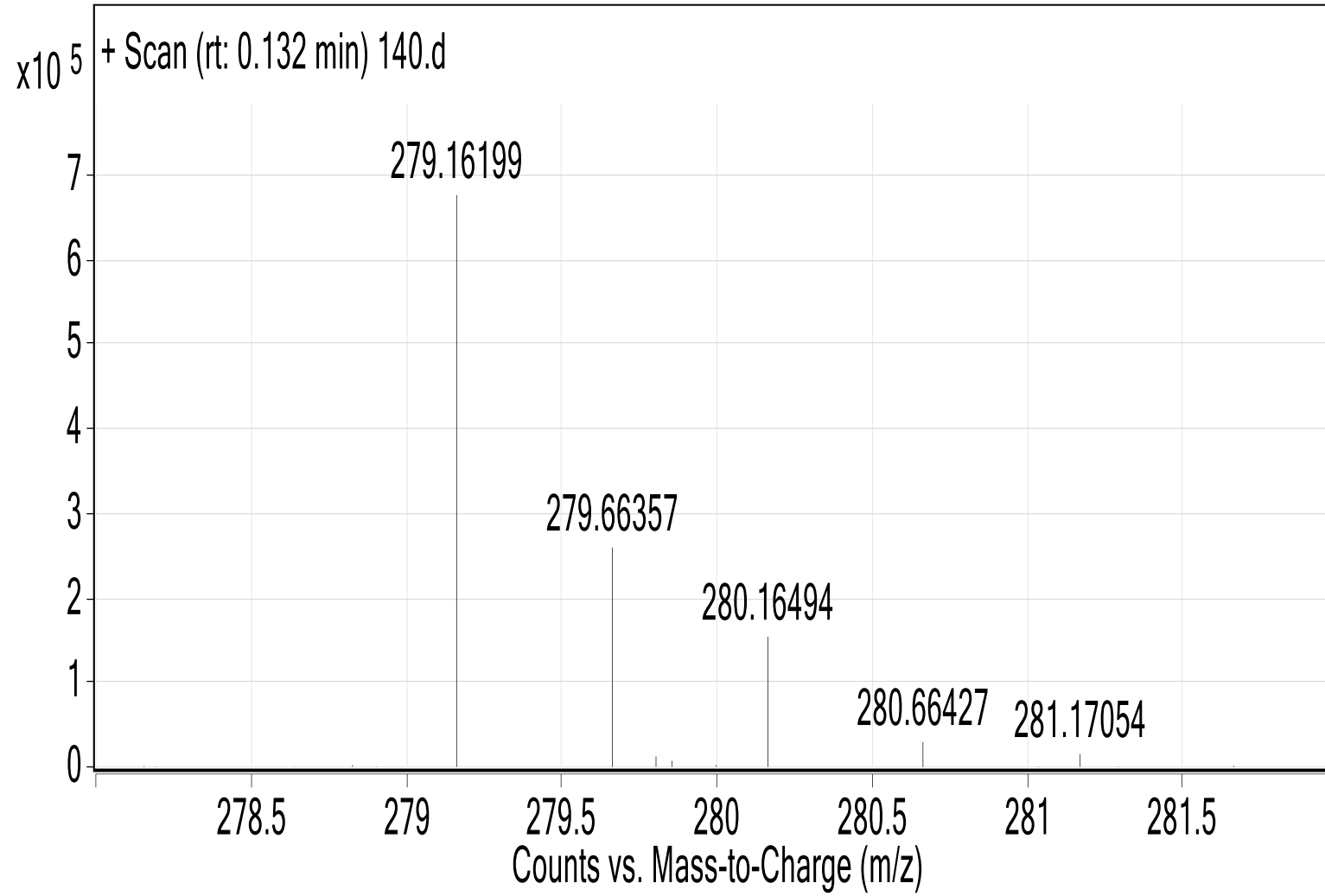
PROTON

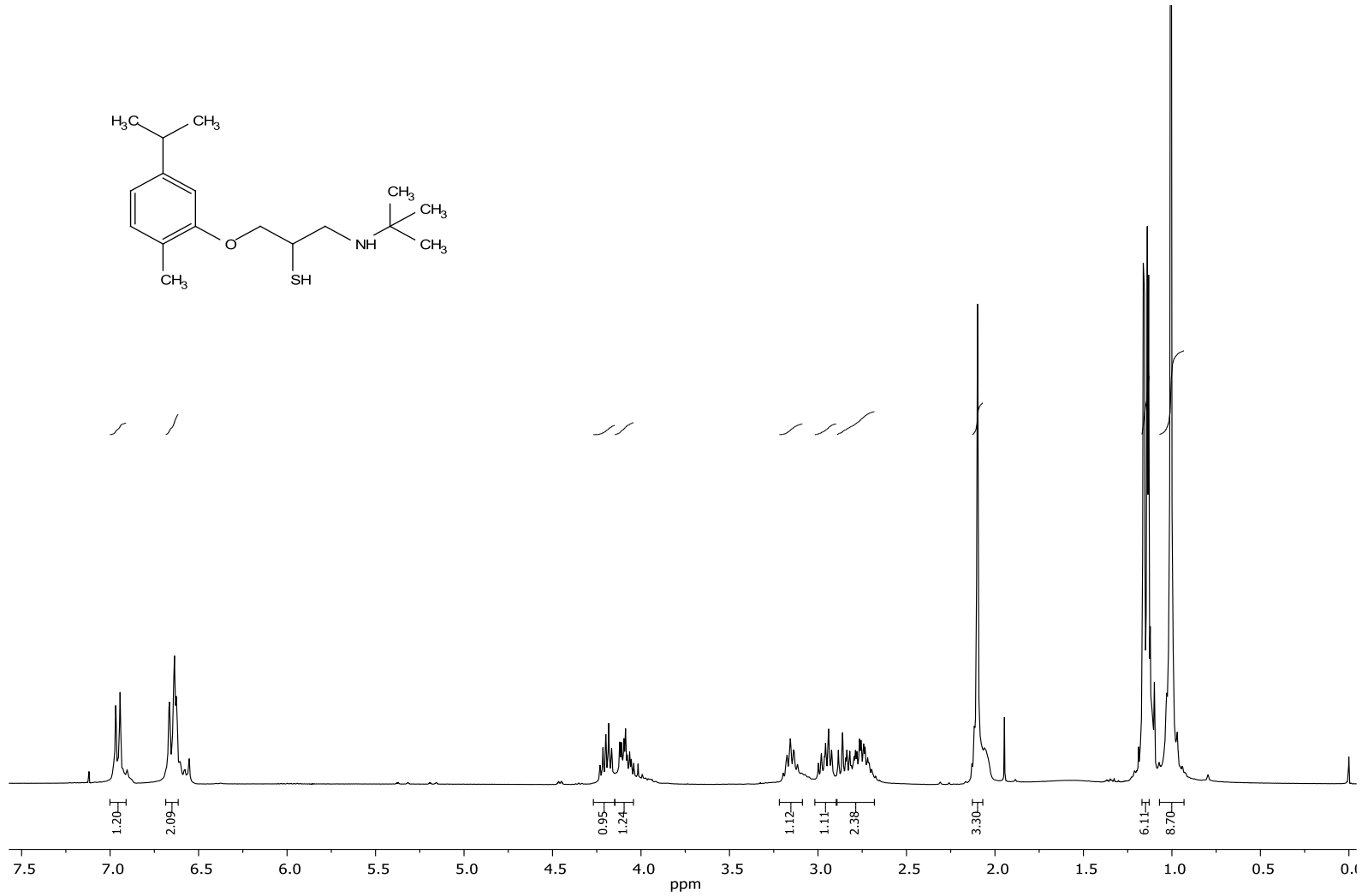


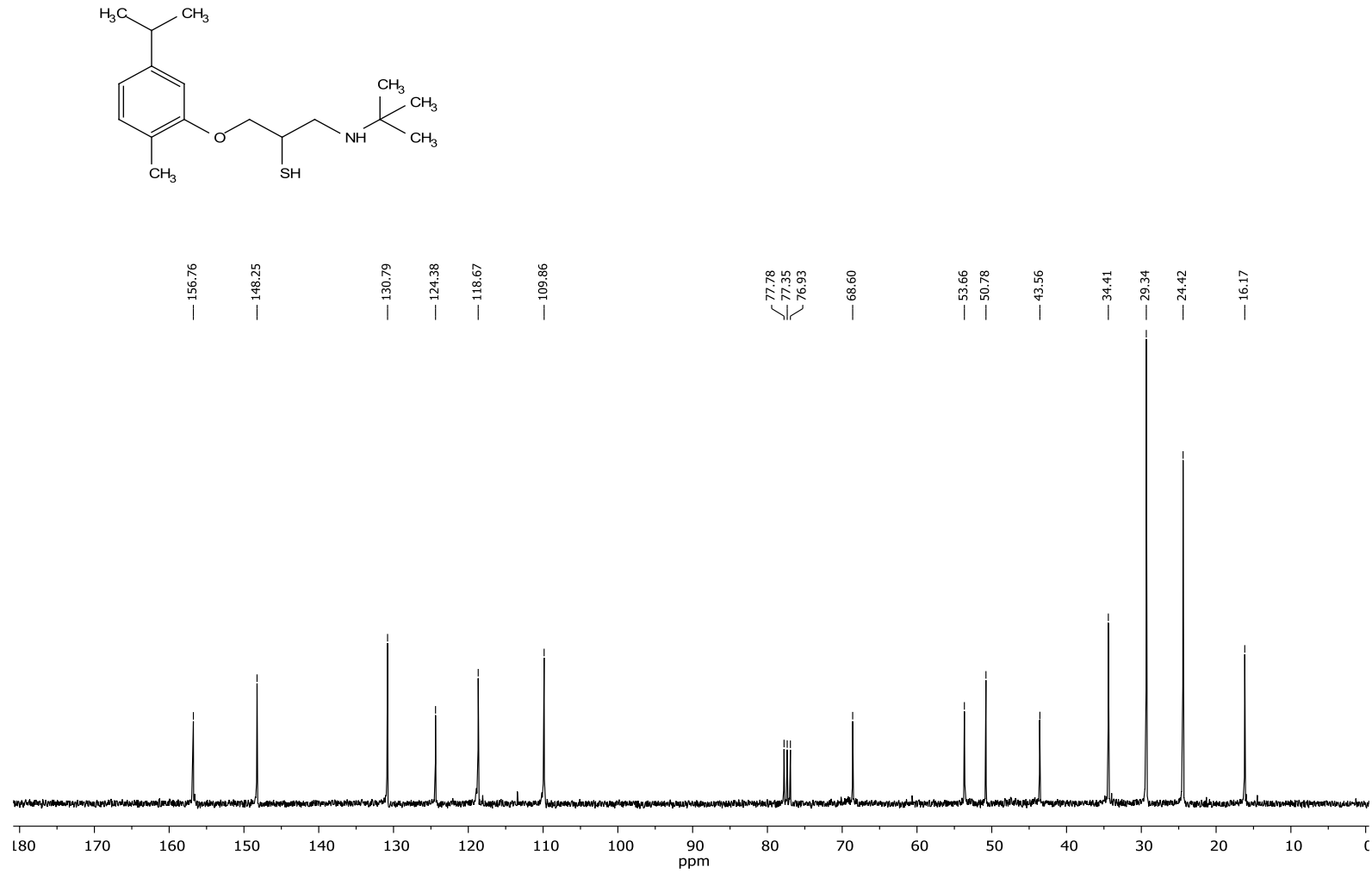
EK-34. 6k bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

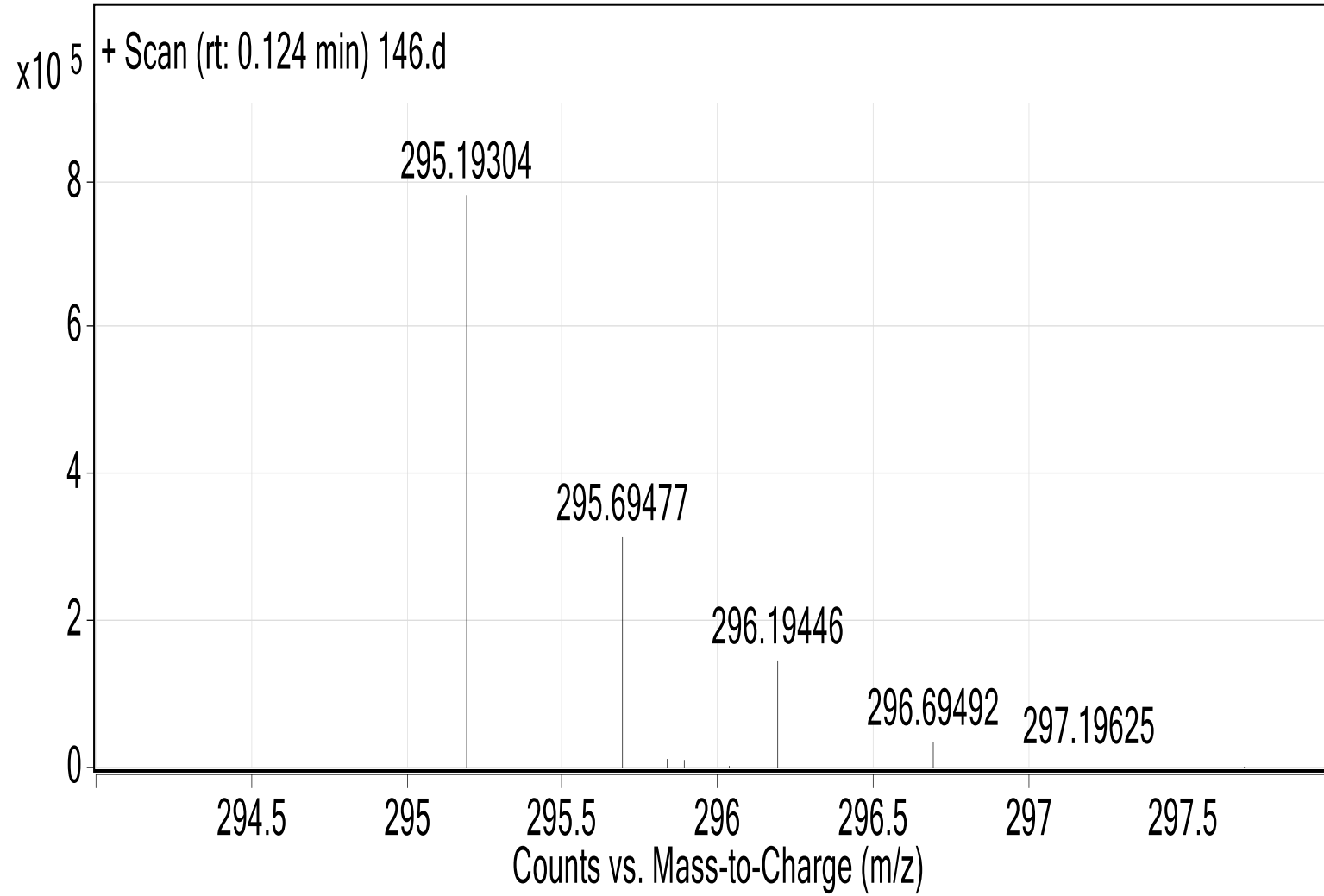
CARBON

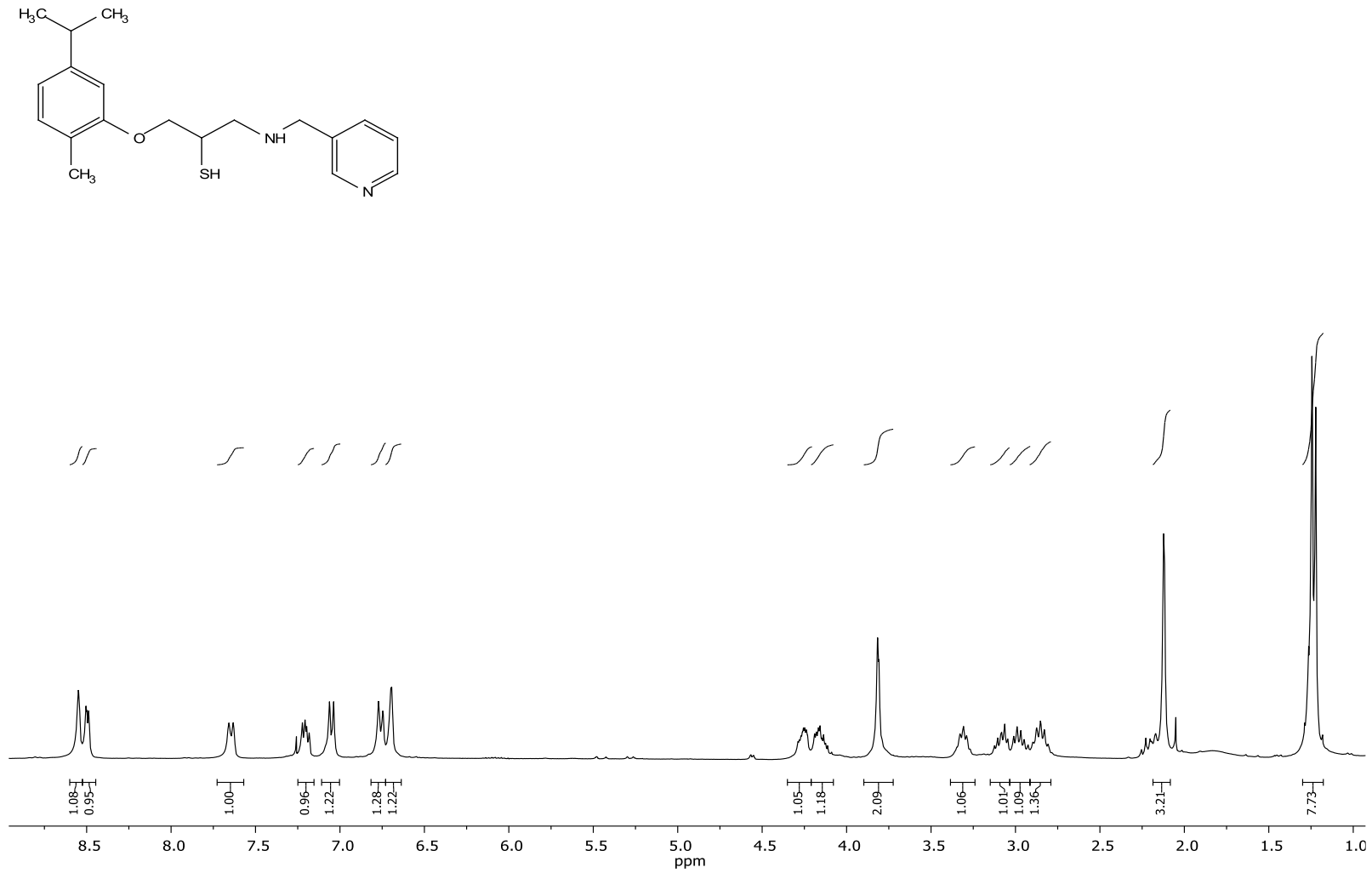


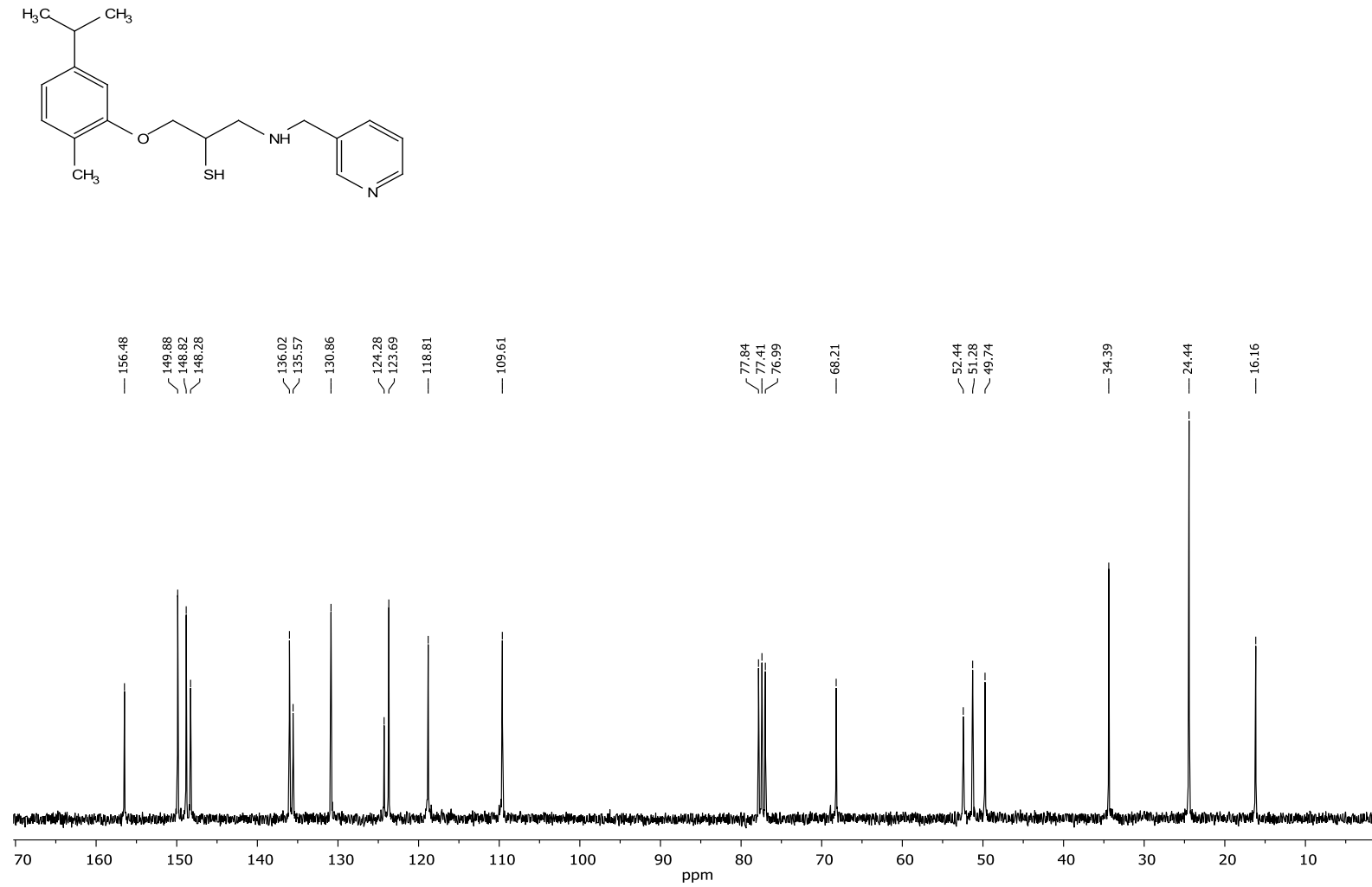
EK-35. 6k bileşğinin kütle spektrumu

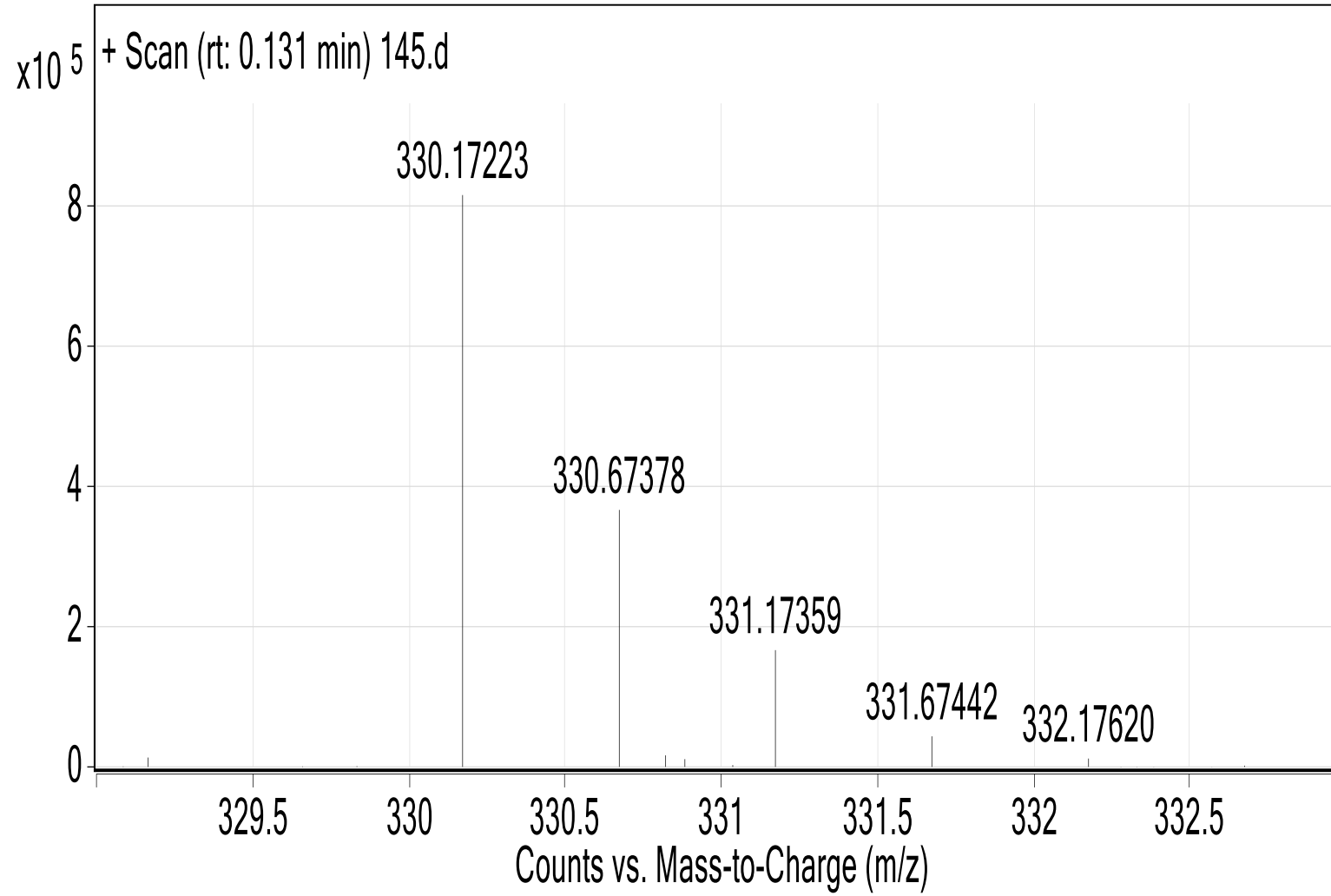
EK-36. 7k bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

EK-37. 7k bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

EK-38. 7k bileşinin kütle spektrumu

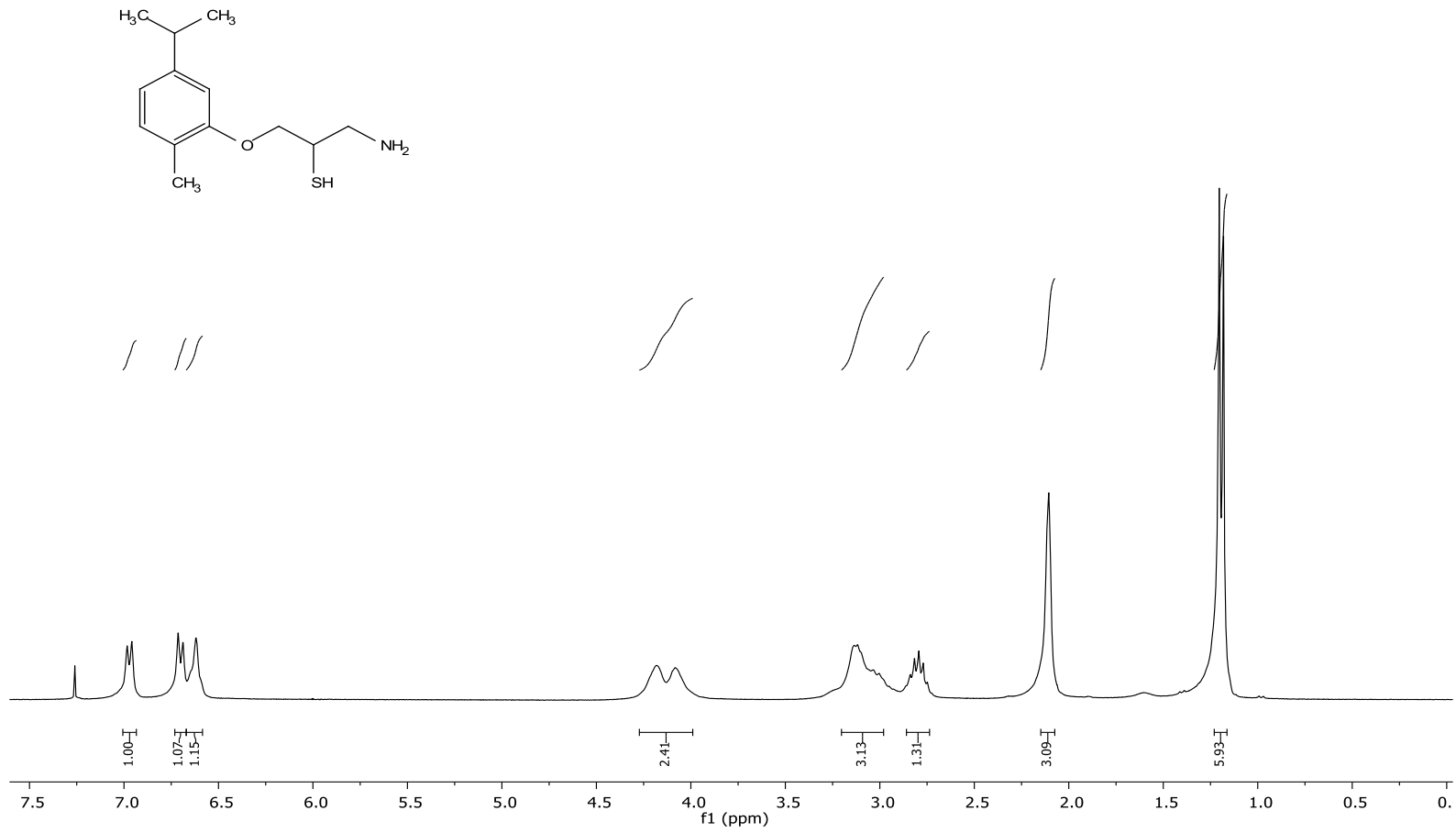
EK-39. 8k bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, 75 CDCl_3)

EK-40. 8k bileşinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

EK-41. 8k bileşiminin kütle spektrumu

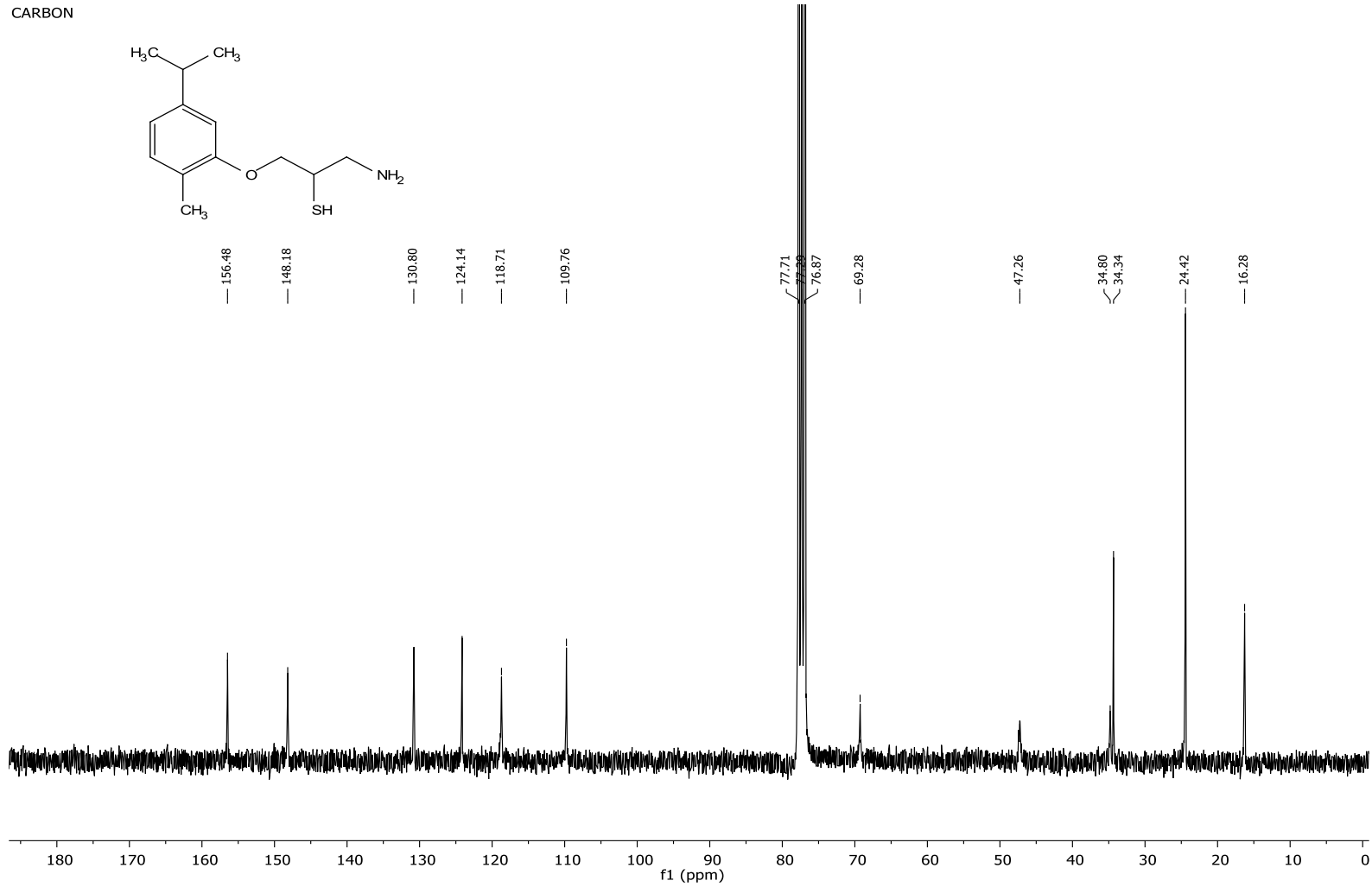
EK-42. 9k bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

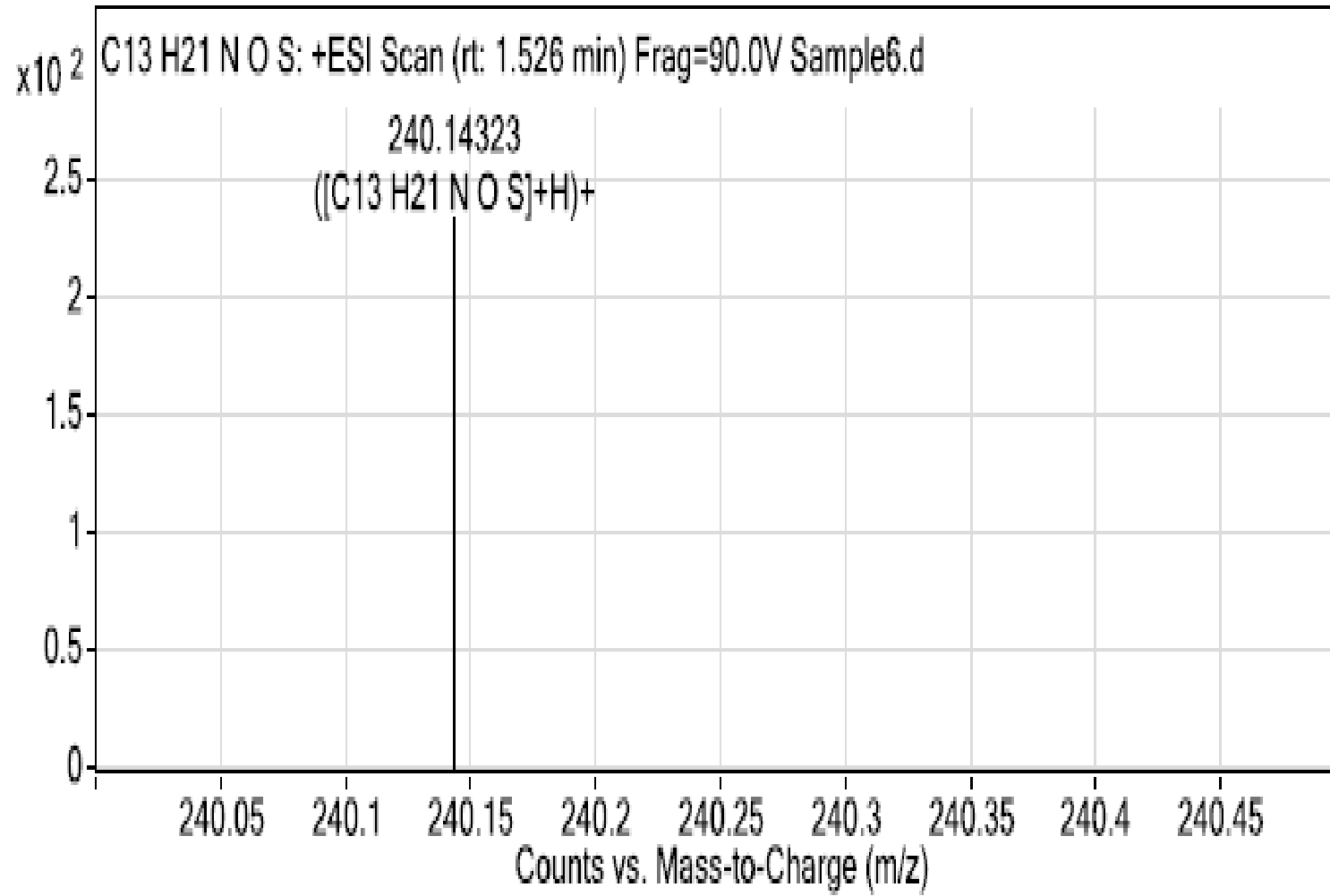
PROTON



EK-43. 9k bileşinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

CARBON



EK-44. 9k bileşinin kütle spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Rıfat Emin BORA

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Sakarya Üniversitesi/Fen Bilimleri Enstitüsü/Kimya/Organik Kimya	2018-Halen
Lisans	Sakarya Üniversitesi/Fen-Edebiyat Fakültesi/Kimya	2017
Lise	Kadırğa Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi/Kimya Teknolojisi	2013

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer	Görev
2021-Halen	Erciyes Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

YABANCI DİL

İngilizce