

T. C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**2-METOKSİFENOL EKLENTİLİ YENİ PROPANOL
AMİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Derya ERGÖN

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Hayriye GENÇ BİLGİÇLİ

Şubat 2020

T. C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

2-METOKSİFENOL EKLENTİLİ YENİ PROPANOL
AMİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Derya ERGÖN

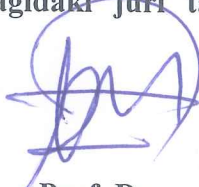
Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

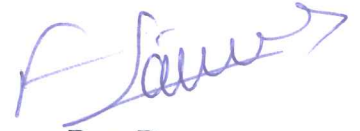
Bu tez 05.02.2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği ile kabul edilmiştir.



Doç. Dr.
Hayriye GENÇ BİLGİÇLİ
Jüri Başkanı



Prof. Dr.
Mustafa ZENGİN
Üye



Doç. Dr.
Fatih SÖNMEZ
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.

Derya ERGÖN

25. 12. 2019

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın gerçekleőtirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaőan, kendisine ne zaman danıősam zaman ayırıp sabırla ve ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını yapan, her sorun yaőadıęımda yanına çekinmeden gidebildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen, meslek hayatımda da bana verdiği bilgilerden faydalanacağımı dűőündüęüm danıőman hocam Sayın Doç. Dr. Hayriye GENÇ BİLGİÇLİ'ye,

Gerek derslerde gerekse laboratuvardaki çalışmalarda yardım ve desteklerini benden esirgemeyen çok kıymetli hocalarım Sayın Prof. Dr. Mustafa ZENGİN'e, Sayın Prof. Dr. Mustafa ARSLAN'a, Sayın Prof. Dr. Mustafa KÜÜKİSLAMOğLU'na, Sayın Doç. Dr. Ahmet Turgut BİLGİÇLİ'ye,

Biyolojik aktivite çalıőmalarını yapan Bartın Üniversitesi Öğretim Üyesi Sayın Dr. Öğr. Üyesi Parham TASLIMI ve çalışma ekibine,

Çalıőmalarım boyunca desteklerini esirgemeyen Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'ndaki çalışma arkadaşlarım Fatma DİLER, Saliha GÜNDOęDU, Rıfat Emin BORA, Zuhra ANSARİ ve bölümdeki diğer arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her türlü fedakarlığı gösteren, manevi desteğini eksik etmeyen anneme, destekleriyle yanımda olan kardeőlerime ve her zaman kalbimde yaőayan sevgili babama; teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY	x
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.	
KAYNAK ARAŞTIRMASI	2
2.1. Eugenol.....	2
2.1.1. Eugenolün farmakolojik etkisi	3
2.2. Epoksitler	4
2.2.1. Epoksitlere nükleofilik katılma	4
2.2.1.1. S _N 2 Mekanizması ile epoksit halka açılması	4
2.2.1.2. S _N 1 mekanizması ile epoksit halkasının açılması.....	5
2.2.1.3. Epoksitlerin zayıf nükleofillerle reaksiyonu.....	5
2.3. Aminler.....	6
2.3.1. Epoksite amin katılması	6
2.4. Propanol Amin	7
2.4.1. Propanolamin türevi içeren farmasötikler	8
2.4.1.1. Carteolol	8
2.4.1.2. Metoprolol	9

2.4.1.3. Timolol	9
2.4.1.4. Fenilpropanolamin	10
2.4.1.5. Betaksolol	10
2.4.1.6. Propranolol	11
2.4.1.7. Metaraminol.....	12
2.4.1.8. Bisoprolol	12
2.4.1.9. Methoksamin	13
2.4.1.10. Psödoefedrin	13
2.5. Enzim İnhibisyon Etkisi Gösteren Propanolamin Türevleri	14
2.6. Karbonik Anhidraz (hCA, E.C. 4.2.1.1).....	15
2.7. α -Glukosidaz Enzimi.....	16
2.8. Asetilkolinesteraz enzimi (AChE).....	16

BÖLÜM 3.

MATERYAL VE YÖNTEM.....	17
3.1. Yöntem	17
3.1.1. Kullanılan cihaz ve kimyasallar	17
3.2. Genel Yöntemler	17
3.2.1. Oksiran eldesi için uygulanan yöntem	17
3.2.2. Hidroksipropil amin türevlerinin eldesi için uygulanan yöntem	18
3.3. hCA I ve II İzoenzimleri Üzerine yeni sentezlenen bileşiklerin Etkilerinin Belirlenmesi	20
3.4. α -Glikozidaz Enziminin Aktivite Tayini.....	20
3.5. Asetilkolinesteraz enzimin aktivite ölçümü	20

BÖLÜM 4.

ARAŞTIRMA BULGULARI	21
4.1. 2-metoksi-4-(oksiran-2-ilmetil)fenol (1) sentezi.....	21
4.2. Hidroksipropil amin türevlerinin eldesi (2a-f)	21
4.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	25
4.3.1. Karbonik anhidraz enzimi üzerine inhibisyon etkisinin belirlenmesi.....	25

4.3.2. Asetilkolinesteraz enzimi üzerine inhibisyon etkisinin belirlenmesi.....	26
4.3.3. α -Glukosidaz enzimi üzerine inhibisyon etkisinin belirlenmesi	26

BÖLÜM 5.

TARTIŞMA VE SONUÇ	28
KAYNAKLAR	31
EKLER	36
ÖZGEÇMİŞ	44

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

CHCl ₃	: Kloroform
°C	: Santigrat derece
DKM	: Diklorometan
K ₂ CO ₃	: Potasyum karbonat
MeOH	: Metanol
m-CPBA	: Meta-kloroperbenzoikasit
MgSO ₄	: Magnezyum sülfat
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
NaHCO ₃	: Sodyum bikarbonat
TLC	: İnce tabaka kromatografisi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Eugenolün yapısı	2
Şekil 2.2. Etilen oksit molekül yapısı.....	4
Şekil 2.3. Epoksit halkasının nükleofilik katılma ile açılması	4
Şekil 2.4. Epoksitlerin S _N 2 Katılma Denklemi	5
Şekil 2.5. Epoksitlerin S _N 1 Katılma Denklemi	5
Şekil 2.6. Epoksitlerin zayıf nükleofillerle reaksiyonu	6
Şekil 2.7. (a) Amonyak, (b) primer amin, (c) sekonder amin, (d) tersiyer amin..	6
Şekil 2.8. Primer aminlerin epoksite katılma denklemi	6
Şekil 2.9. Sekonder aminlerin epoksite katılma denklemi	7
Şekil 2.10. Propanolamin Sentezi genel denklemi.	7
Şekil 2.11. Propanolamin Yapısı	7
Şekil 2.12. Cateolol sentezi için önerilmiş bir yöntem.....	8
Şekil 2.13. Metoprolol sentez yöntemi	9
Şekil 2.14. Timolol Sentezi	9
Şekil 2.15. Fenilpropanolamin	10
Şekil 2.16. Betaksolol Sentezi	11
Şekil 2.17. Propranolol	11
Şekil 2.18. Metaraminol	12
Şekil 2.19. Bisoprolol Sentezi	12
Şekil 2.20. Methoksamin sentezi.....	13
Şekil 2.21. Psödoefedrin.....	12
Şekil 2.22. Timol Türevi Oksipropanolamin Türevlerinin Sentezi.....	14
Şekil 2.23. Eugenol Türevi Oksipropanolamin Türevlerinin Sentezi	14
Şekil 2.24. Karvakrol Türevi Oksipropanolamin Türevlerinin Sentezi	15
Şekil 3.1. Oksiran eldesi için uygulanan reaksiyon denklemi.....	18

Şekil 3.2. Hidroksipropil amin türevlerinin eldesi için reaksiyon denklemi.....	19
Şekil 3.3. Hidroksipropil amin türevlerinin eldesi için önerilen reaksiyon mekanizması.....	19

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. Karanfil Bitkisinin İçeriği	3
Tablo 4.1. Yeni sentezlenen propanolamin türevleri ve verimleri	22
Tablo 4.2. Yeni bileşiklerin (2a-g) insan karbonik anhidraz izoenzimleri I ve II (hCA I ve II), asetilkolinesteraz (AChE) ve a-glikosidaz (a-Gly) enzimlerine karşı enzim inhibisyonu sonuçları.....	27

ÖZET

Anahtar kelimeler: eugenol, propanolamin, β -amino alkoller, epoksit, enzim inhibisyonu

Bu çalışmada, biyolojik olarak aktif olduğu bilinen doğal fenolik bileşik olan eugenolden yola çıkılarak yedi adet yeni β -aminoalkolün sentezi tasarlanmış ve gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşikler (**2a-f**) %54 den %81' e değişen verim aralığında elde edilmiştir. Molekül yapıları ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları ile belirlenmiştir. Ayrıca bu maddelerin asetilkolinesteraz (AChE), alfa-glukosidaz (α -Gly), insan karbonik anhidraz I (hCAI) ve insan karbonik anhidraz II (hCAII) enzimleri üzerindeki inhibisyon etkileri araştırılmıştır. Bütün bileşiklerin denenen mevcut inhibitörlere kıyasla daha iyi inhibe etme kapasitesine sahip oldukları görülmüştür. Bunlar arasında AChE enzimine karşı en iyi inhibitör olan ise **2b** bileşiğidir (Ki 62.08 ± 11.67 ve IC_{50} 90.33), α -Gly için ise en yüksek etkiyi **2c** bileşiği göstermiştir (Ki 0.33 ± 0.08 ve IC_{50} 0.28). hCAI ve hCAII enzimlerine karşı en iyi inhibitör ise **2f** bileşiğidir. hCAI ve hCAII için sırasıyla Ki değeri 9.68 ± 1.32 ve 11.46 ± 2.64 ve IC_{50} değeri 7.37 ve 8.26 olarak ölçülmüştür.

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF NEW PROPANOL AMIN DERIVATIVES ATTACHED TO 2- METOXIFENOL

SUMMARY

Keywords: eugenol, propanol amine, β -amino alcohols, epoxide, enzyme inhibition

In this study, the synthesis of seven new β -amino alcohols was designed and performed by starting from eugenol, a natural phenolic compound known to be biologically active. The synthesized compounds (**2a-f**) were obtained in yields ranging from 54 to 81%. Molecule structures were determined with ^1H NMR and ^{13}C NMR spectroscopies. In addition, the inhibitory effects of these substances on acetylcholinesterase (AChE), alpha-glucosidase (α -Gly), human carbonic anhydrase I (hCAI) and human carbonic anhydrase II (hCAII) enzymes have been investigated. It has been seen that all compounds have a better ability to inhibit compared to existing tried inhibitors. Among these, the best inhibitor against AChE enzyme is **2b** (K_i 62.08 ± 11.67 and IC_{50} 90.33), and against α -Gly, **2c** showed the highest effect (K_i 0.33 ± 0.08 and IC_{50} 0.28). The best inhibitor against hCAI and hCAII enzymes is **2f** compound. For hCAI and hCAII, K_i value was measured as 9.68 ± 1.32 and 11.46 ± 2.64 and IC_{50} values as 7.37 and 8.26, respectively.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

İlaçların canlı vücuduna girdiğinde çeşitli enzimler tarafından (genellikle okside edilerek) metabolitlerine dönüştürülüp vücuttan atıldığı bilinmektedir. Buradan hareketle, ilaç aktif madde olma potansiyeli yüksek bileşiklerin sentezi tasarlanırken mevcut ilaçlarda veya doğal ürünlerde bulunan moleküllerin referans alınması süreci olumlu yönde desteklemektedir. Çünkü bu tür bileşiklerin metabolitleri hali hazırda test edilmiş ve olumlu olumsuz yönleri detaylı bir şekilde araştırılmıştır.

Eugenol tıp, gıda ve kozmetik alanında kullanılan bir maddedir. Lokal antiseptik ve anestezi maddesi olarak da tıpta kullanımı mevcuttur. Eugenolün farmakolojik ve toksikolojik etkisi üzerine yapılan çalışmalarda anestezik etki gösterdiği gözlemlenmiştir. Antik çağlardan beri antibakteriyel olarak kullanılan bu doğal bileşiğin insan sağlığı için önemli etkileri vardır. Propanol aminlerinse özellikle tıp alanında farmasötik etki gösteren kimyasal bileşik grubudur. Kalp hastalıklarının birçoğu, göz basıncı, hipertansiyon gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan birçok ilacın etken maddesi propanol amin çekirdeğini içeren bileşiklerdir.

Bu çalışmada, başlangıç maddesi olarak antik çağlardan beri antiseptik özelliği bilinen eugenol bileşiği seçilmiştir. Son ürün olarak ise özellikle β -bloker olarak adlandırılan ve kalp ve yüksek tansiyon gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların bir çoğunun yapısında bulunan propanol amin türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiş ve yapıları ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarıyla aydınlatılmıştır. Ayrıca bu maddelerin asetilkolinesteraz (AChE), alfa-glukosidaz (α -Gly), insan karbonik anhidraz I (hCAI) ve insan karbonik anhidraz II (hCAII) enzimleri üzerindeki inhibisyon etkileri araştırılmıştır.

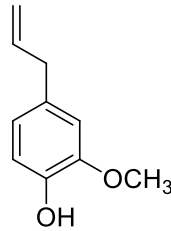
BÖLÜM 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Eugenol

Eugenol (4-alil-2-metoksifenol), karanfil yağında bulunan bir madde olup, ilk olarak balık sevkiyatında anestezi maddesi olarak kullanılmasıyla ortaya çıkmıştır (1). Karanfilin karakteristik kokusuna sahip olmakla birlikte, karanfil başta olmak üzere bazı diğer baharatlarda örneğin; tarçın, defneyaprağı, hindistan cevizi bitkilerinin uçucu yağlarından ortaya çıkan açık sarı fenolik bir bileşiktir. Eugenol Kuzey Afrika, Rusya, Doğu Avrupa ve Asya'nın bazı bölgelerinde yetişmekte olup (2), ayrıca muskat ve fesleğende de bulunur (3, 4).

Karanfil ise daha çok Endonezya, Hindistan ve Madagaskar'da yetişen *Syzygium aromaticum* ağacının çiçeklerinden elde edilen bir tomurcuktur (5).

Tıp, gıda ve kozmetik alanında kullanılan bir maddedir. Lokal antiseptik ve anestezi maddesi olarak kullanımı yaygındır (6, 7). Eugenol bileşiği (Şekil 2.1.) 164, 2 g/mol molekül kütlesine sahip fenolpropanoiddir.



Şekil 2.1. Eugenol yapısı

Karanfil yağının kendisi, şişkin kolik tedavisinde ve diş ağrısı tedavisinde kullanılan (direkt olarak uygulanır) bir karminatiftir. Karanfil yağı, ayrıca kas-iskelet sistemi ve

aromatik kakule tentürü gibi eklem rahatsızlıklarına yönelik preparatlarda tahrişi önleyici olarak bulunur.

Karanfil tohumu parfümeride başlıca karanfil, gül ve hanımeli kokularında kullanılır. Eugenol içeren bütün esansiyel yağlar ucuz bir yöntem olmaları nedeniyle bitkinin kökü ve yapraklarından üretilir. Karanfil yağı karanfil bitkisinin su buharı destilasyonu kullanılarak ayrılır ve açık sarı bir sıvıdır. Karanfil yağının içeriği %85 fenolik türler olmak üzere %75-80 oranında eugenolden oluşmaktadır. Karanfil bitkisinin içeriği aşağıdaki tabloda verilmiştir (4).

Tablo 2.1. Karanfil Bitkisinin İçeriği

%	Karanfil	Yaprak	Kök
Eugenol	36-90	75-90	85-95
Eugenol Asetat	11-227	~10	~5
β -caryophyllene	~16	15-19	2.5-3.5
alfa-humulene	~2	1.5-2.5	0.3-0.4

2.1.1. Eugenolün farmakolojik etkisi

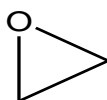
Eugenol vetürevleri, insanlarda genel anesteziyi etkinleştirmek için kullanılmıştır (9). Örneğin; izoeugenol ile fare ve sıçan ile yapılan deneylerde; farelerde (10) ve sıçanlarda anestezik özelliği gösterdiği gözlemlenmiştir.

Yapılan araştırmalarda eugenolün toksit etkisi olduğu gözlenmemiştir. Laboratuvarında denek fareler üzerinde yapılan araştırmalarda fare üzerinde toksit etki göstermemiş olup, sadece çok hafif cilt ve göz tahrişi etkisi gösterdiği görülmüştür. Daha sonra eugenolün insanların gıda tüketiminde etkisi olup olmadığı yapılan deneylerle ise toksik etki göstermeyip, sadece aşırı solunduğunda toksik etkisi gösterdiği gözlemlenmiştir (8). Yapılan diğer çalışmalarda ise eugenolün aşırı dozda tüketiminin ise karaciğer rahatsızlıklarına neden olduğu bu neden olduğu belirlenmiş, buna karşın anestezik etki göstermesi nedeniyle özellikle diş ağrılarını kesmesinden dolayı yaygın kullanımı endişeye yol açmıştır. Eugenol günlük hayatımızdaki yeri, gıda olarak baharatlarda, temizlik malzemesi olarak sabunlarda, kozmetik alanında

parfüm ve cilt bakımında ayrıca tıp alanında ise dişçilerin anestezi etkisinden dolayı kullanmışlardır.

2.2. Epoksitler

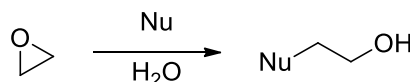
Epoksitler üç üyeli halkalı eterlerdir. Aynı zamanda oksiran olarak da bilinmektedir (11). En basit üyesi etilen oksit (Şekil 2.2.) olup 1859'da Wurtz tarafından bulunmuşlardır (12). İyi çözücülerdir. Epoksitler üçlü halkasının karbonları karşıdan güçlü bir nükleofil saldırısı karşısında reaktif özellik gösterir. Birçok nükleofil ile halka açılma reaksiyonları vermektedir.



Şekil 2.2. Etilen oksit molekül yapısı

2.2.1. Epoksitlere nükleofilik katılma

Epoksit grubundaki karbonlar, gergin bir sistem oluştururlar ve halka nükleofilik saldırı üzerine açıldığında şiddetli halka gerilmesinin hafifletilmesinden dolayı çok reaktif elektrofillerdir. Bu nedenle epoksitler güçlü nükleofilik katılma ile epoksit halka açılma tepkimesi verirler (Şekil 2.3.) (13).

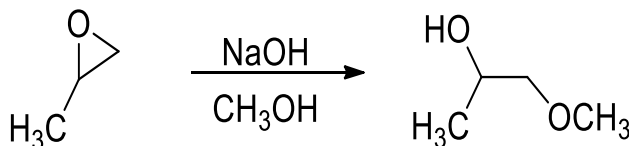


Şekil 2.3. Epoksit halkasının nükleofilik katılma ile açılması

2.2.1.1. S_N2 Mekanizması ile epoksit halka açılması

Epoksitler baz katalizli halka açılma tepkimesini verirler. Asimetrik epoksit kullanılırsa bazik metanol içinde S_N2 mekanizması ile karbon nükleofilik olarak atak gösterip halka açılması tepkimesi verirler. Asimetrik epoksit kullanılırsa oluşacak ürün kolayca tahmin edilebilir. Bazik metanolde propilen oksitin halka açılma

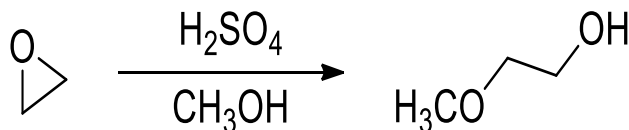
tepkimesinde oksijenin sterik engeli daha az olan epoksit karbonuna saldırısı sonucu S_N2 mekanizması üzerinden metoksipropan-2-ol ana ürün olarak elde edilir (Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. Epoksitlerin S_N2 Katılma Denklemi

2.2.1.2. S_N1 mekanizması ile epoksit halkasının açılması

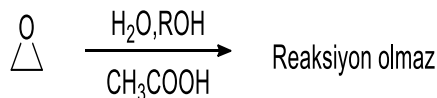
Epoksitler asidik ortamda ise asit katalizli halka açılması tepkimesi verirler. Halkaya nükleofilik atak daha pozitif yüke sahip karbona olur (13). Propilen oksidin asidik ortamda metanol ile tepkimesi S_N1 mekanizması üzerinden yürüyerek 2-metoksi propanolü verir (Şekil 2.5.).



Şekil 2.5. Epoksitlerin S_N1 Katılma Denklemi

2.2.1.3. Epoksitlerin zayıf nükleofillerle reaksiyonu

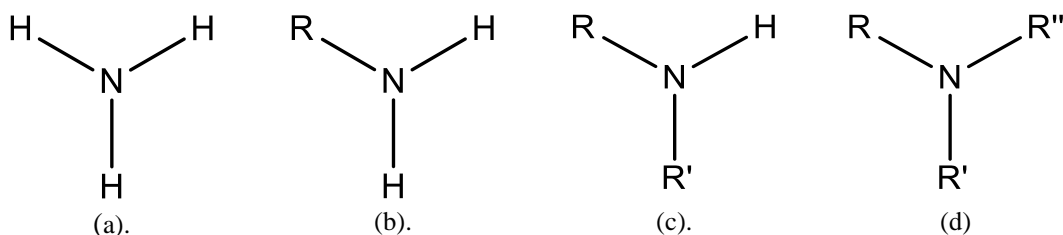
Epoksitler zayıf nükleofillerle reaksiyon vermezler (Şekil 2.6.). Epoksitlerin reaksiyonlara girmesi için, güçlü asidik koşullar veya güçlü atak yapacak nükleofil kullanmak gerekmektedir. Örneğin; S_N2 reaksiyonunda olduğu gibi güçlü bir nükleofil kullanmamız gerekir. H₂O, ROH ve RCOOH gibi zayıf nükleofillerle reaksiyon vermediğinden dolayı bunun için (HO⁻, RO⁻, RMgBr, RLi, LiAlH₄). kullanılması gerekmektedir (13).



Şekil 2.6. Epoksitlerin Zayıf Nükleofillerle reaksiyonu

2.3. Aminler

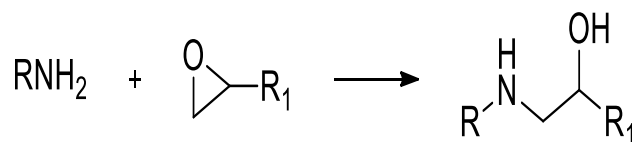
Aminler, amonyak hidrojenlerinin bir, iki veya üçünün de organik gruplarla değiştirildiği azot içeren organik bileşikler ailesinin bir üyesidir. Amin bileşikleri hidrojen atomunun bir, iki veya üçünün yerine organik gruplar gelmesiyle: RNH_2 birincil aminler , R_2NH sekonder aminler, ve R_3N tersiyer aminler olarak sınıflandırılır ve gösterilir (14). R ile gösterilen gruplar alifatik veya aromatik gruplar olabilirler. Ayrıca azot atomu açık zincirli bir yapıda veya halka içerisinde de bulunabilir (Şekil 2.7.).



Şekil 2.7. (a) Amonyak, (b) primer amin, (c) sekonder amin, (d) tersiyer amin

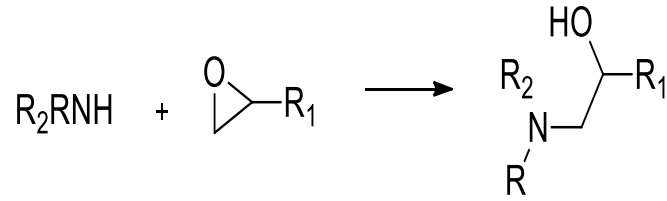
2.3.1. Epoksite amin katılması

Primer aminler epoksitlerle halka açılması tepkimesi verirler. Reaksiyon şu şekilde gerçekleşir (Şekil 2.8.) (14):



Şekil 2.8. Primer aminlere epoksit katılma denklem

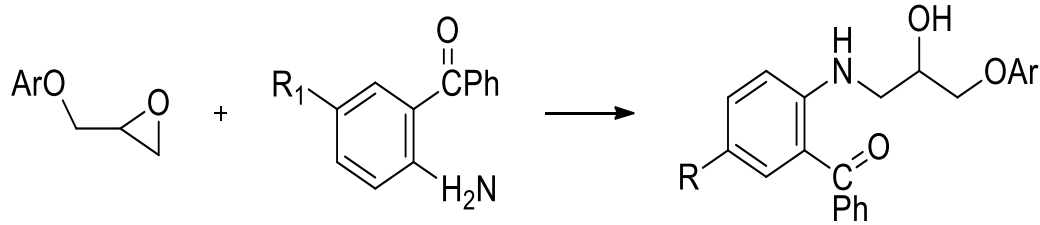
Epoksitler sekonder aminlerle de benzer şekilde halka açılması reaksiyonu verirler (Şekil 2.9.) (14).



Şekil 2.9. Sekonder aminlere epoksit katılma denklemi

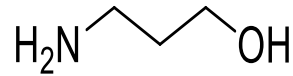
2.4. Propanol Amin

Propanol aminler; rasemik epoksitlerin aril aminlerle halka açılması ile sentezlenebilmektedir (Şekil 2.10.) (15).



Şekil 2.10. Propanol amin sentezi genel denklemi

Propanol aminler (3-amino-1-propanol) aynı zamanda 1,3-aminoalkoller olarak da adlandırılan farmasötik etki gösteren kimyasal bileşiklerdir (Şekil 2.11.) (16). Propanol aminler bir karbon atomuna bağlı amin grubu ve bir karbon atomunda da alkol grubu içeren organik bileşiklerdir.



Şekil 2.11. Propanolamin Yapısı

Bu aminler hem zayıf asitin hem de suda iyi çözünen bileşiklerdir. Propanolamin Fransa'da gıdalarda tüketilmiş ve propanolamin içeren gıda ürününün potansiyel bir biyobelirteç olduğu açıklanmıştır (17).

2.4.1. Propanolamin türevi içeren farmasötikler

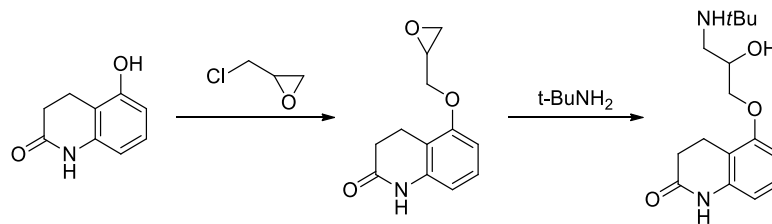
Tıp ve kimya alanında yararlı olacak özelliklere sahip propanolamin türevi içeren ilaçlar mevcuttur. Bunlar 1-fenil grubunun elektron çeken grup karşısında naftil grubu ile yer değiştirmesine dayanan reaksiyonlardır (18).

Özellikle bu ilaçların etki gösterdiği durumlar hipertansiyon, kalp ritmi düzenleme, kalp düşüş hızı kontrolü, kan akış hızını düzenlemektedir. Ayrıca propanol amin türevi içeren ajanlar anti-anjina ve anti-hipertansif ajanlarıdır (19). En çok etkisi olanlar ise karbamoil grubu içeren kimyasal bileşiklerdir. Propanolamin türevi içeren ilaçları şöyle sıralayabiliriz (20):

- | | |
|--------------|-------------------|
| – Acebutolol | Nadolol |
| – Penbutolol | Fenilpropanolamin |
| – Pindolol | Practolol |
| – Ritodrine | Timolol |
| – Atenolol | Betaxolol |
| – Bisoprolol | Metoprolol |

2.4.1.1. Carteolol

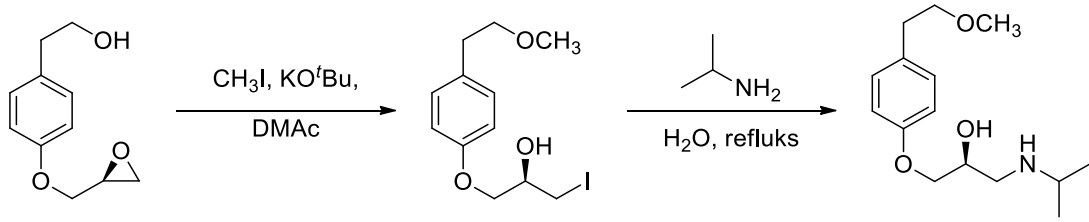
Carteolol, Mikelan®, Teoptic® ve Ocupress® ticari isimleri ile satışa sunulan; göz içi hipertansiyon ve kronik derecede olan göz tansiyonunda, göz içi basıncı dengelenmede kullanılan bir ilaçtır. İlk sentezi 1970'li yıllarda gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.12.) (21,22).



Şekil 2.12. Carteolol sentezi için önerilmiş bir yöntem

2.4.1.2. Metoprolol

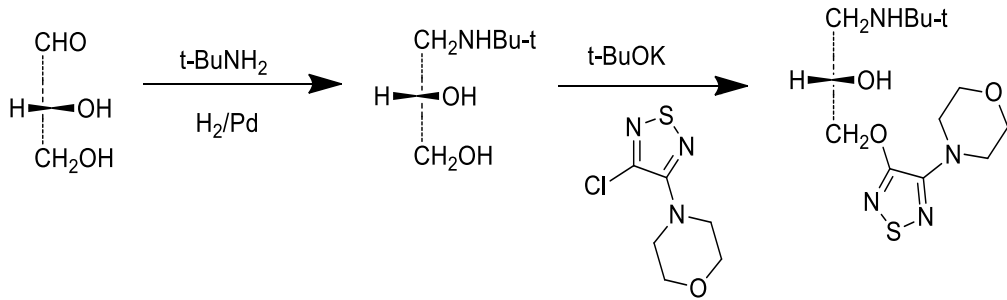
Ülkemizde de Beloc® (üretici AstraZeneca) ve Lopressor® (üretici Novartis) başta olmak üzere değişik ilaçlarda β -bloker olarak kullanılan bir amino alkol türevidir (23). Hafif ila orta derecede hipertansiyon ve anjina pektorisin tedavisinde kullanılır (24). Sentezine ait bir örnek Şekil 2.13.'de verilmiştir (25).



Şekil 2.13. Metoprolol sentez yöntemi

2.4.1.3. Timolol

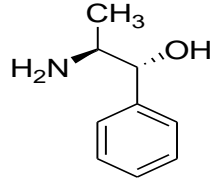
β -adrenerjik bir bloke edici ajandır, glokom hastalarında göz içi basıncını düzenlemede kullanılır (26). Ayrıca kalp atış hızı ve kan basıncının düzenlenmesinde önemli rol oynar (27). Enantiyoselektif Timolol sentezi için 1976 yılında önerilmiş bir yöntem Şekil 2.14.'de verilmiştir (28).



Şekil 2.14. Timolol Sentezi

2.4.1.4. Fenilpropanolamin

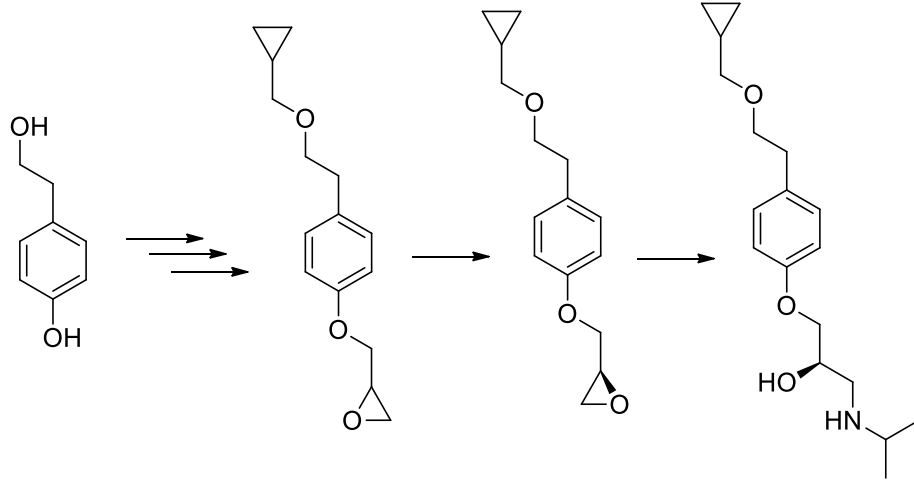
Fenilpropanolaminin 1938 yılında patenti alınmıştır (29). Burun tıkanıklığı ve öksürük tedavisinde kullanılan birçok ilacın aktif bileşenlerinden biridir (30). Ayrıca iştah dengesini sağladığı için bazı diyet ilaçlarında da bulunmaktadır (31). Fakat, 2000 yılında ABD’ de bulunan Yale Üniversitesinin yaptığı beş yıllık bir araştırmanın sonucunda özellikle genç kadınlarda hemorajik felç ve beyin kanaması olasılığını arttırdığının açıklanması üzerine aynı yıl Amerika Sağlık Bakanlığı (FDA) tarafından kullanımı ve üretimi yasaklanmıştır (32). Ülkemizde böyle bir yasak bulunmamaktadır. Fenilpropanolamin yapısı Şekil 2.15.’de verilmiştir.



Şekil 2.15. Fenilpropanolamin

2.4.1.5. Betaksolol

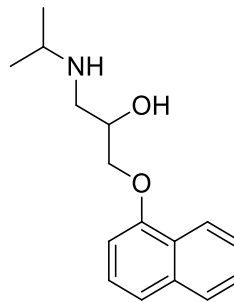
Kısmi kardiyoselektif β -adrenoseptör olan Betaksolol, diğer β -bloke edici ilaçlara etkili bir alternatiftir ve bazı hastalarda avantajlar sunabilecek özelliklere sahiptir. Hipertansiyon, kalp hastalıkları, kalp yetmezliği tedavilerinde kullanılmaktadır (33). Betaxolol sentezi için Şekil 2.16.’da verilen reaksiyon şeması örnek olarak verilebilir (34).



Şekil 2.16. Betaxolol Sentezi

2.4.1.6. Propranolol

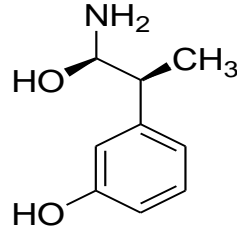
Propranolol, miyokardın hem mekanik hem de elektrofizyolojik özelliklerini etkileyen seçici olmayan bir β -adrenoblokerdir (Şekil 2.17.). Miyokardiyal kontraktiliteyi, kalp atış hızını, kan basıncını ve miyokardiyal oksijene olan ihtiyacı azaltır. Bu özellikler propranololu ve diğer adrenoblokerleri antianjinal ilaçlar açısından faydalı kılar. Propranolol hipertansiyon, anjina pectoris, supraventriküler aritmi, ventriküler taşikardi, migren, hipertrofik subaortal stenoz ve feokromositoz tedavisinde kullanılır (35).



Şekil 2.17. Propranolol

2.4.1.7. Metaraminol

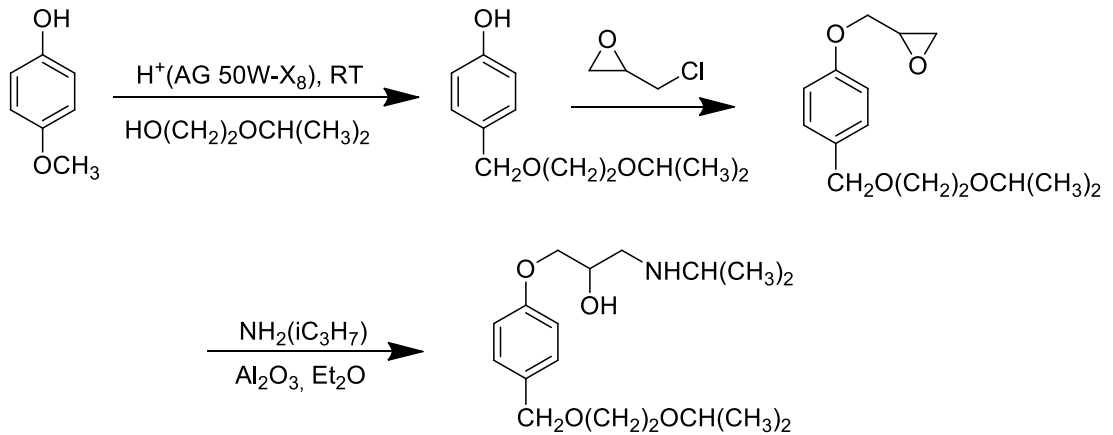
Şekil 2.18.'de yapısı gösterilmiş olan Metaraminol, klinik olarak kullanılan dozlarda baskın bir etkiye sahip olan alfa ve beta-adrenerjik bir agonisttir. Kalbin pompalama hareketi gücünü artırır. Kan basıncını artırır. Ayrıca cerrahi komplikasyonlar içinde kullanılmaktadır (36).



Şekil 2.18. Metaraminol

2.4.1.8. Bisoprolol

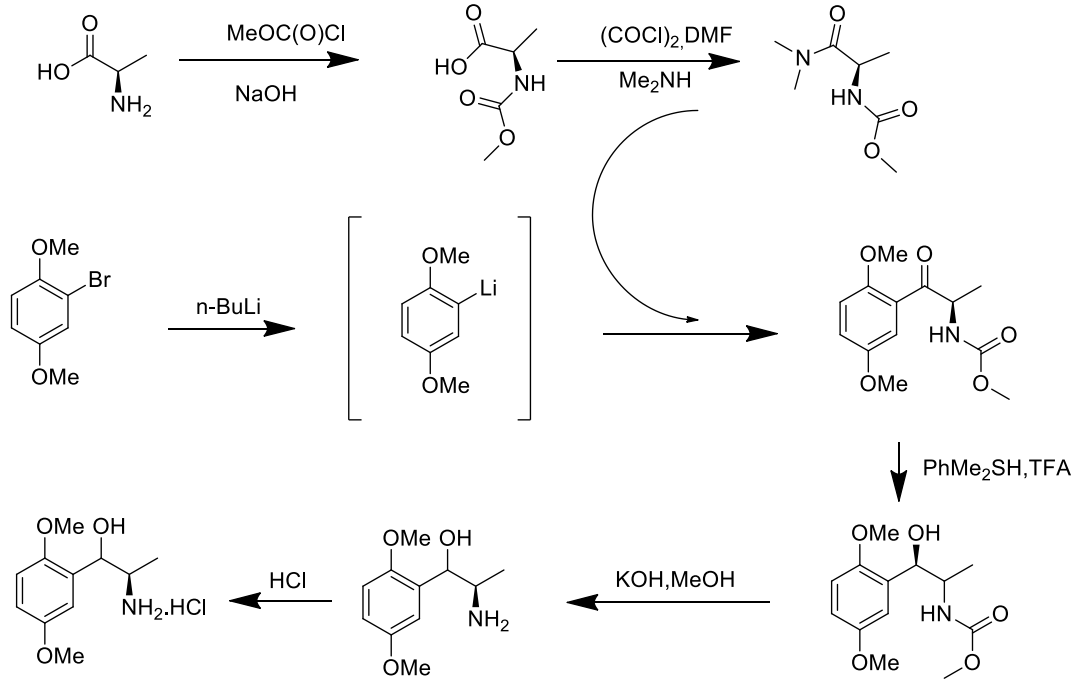
Kalp atış hızını, kalp basıncını düşürür. Kalp yetersizliği olan hastalarda ve kalp ve dolaşım sorunlarına bağlı ölüm riskini azalttığı görülmektedir (37).Sentezi için bir yöntem aşağıda verilmiştir (Şekil 2.19.) (38).



Şekil 2.19. Bisoprolol Sentezi

2.4.1.9. Methoksamin

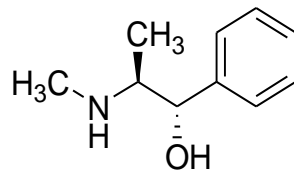
Kan damarlarını daraltarak kalp pompalama hareketini arttırmaktadır. Sentez yöntemi Şekil 2.20.'de verilmiştir (39).



Şekil 2.20. Methoksamin Sentezi

2.4.1.10. Psödoefedrin

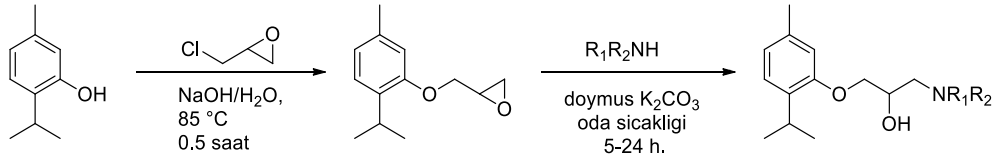
Şekil 2.21.'de molekül yapısı verilmiş olan Psödoefedrin, burun ve sinüs tıkanıklıklarını gidermede kullanılan bir ilaç aktif maddesidir (40).



Şekil 2.21. Psödoefedrin

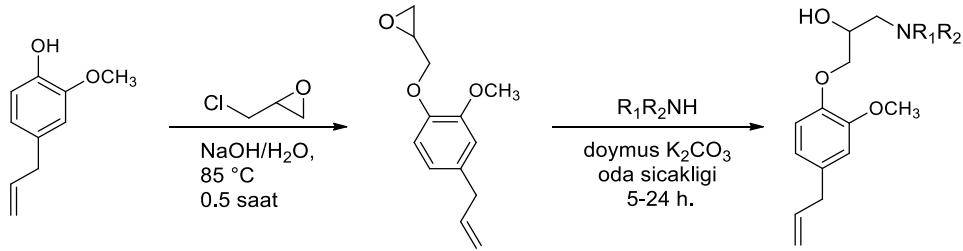
2.5. Enzim İnhibisyon Etkisi Gösteren Propanolamin Türevleri

2018 yılında çalışma grubumuz tarafından tamamlanan bir çalışmada kekik yağında bulunan Timol bileşiğinden yola çıkılarak oksipropanol amin türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin α -glikosidaz, karbonik anhidraz I ve II izoformları (hCA I and II), ve asetilkolin esteraz (AChE) enzimlerine karşı inhibitör etkiye sahip oldukları belirlenmiştir (Şekil 2.22.) (41).



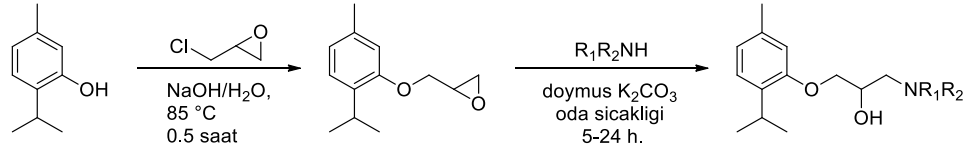
Şekil 2.22. Timol Türevi Oksipropanolamin türevlerinin sentezi

Yine grubumuz tarafından yapılan başka bir çalışmada ise karanfil yağının ana bileşeni olan eugenolden yola çıkılarak yeni oksipropanol amin türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin de α -glikosidaz, karbonik anhidraz I ve II izoformları (hCA I and II), ve asetilkolin esteraz (AChE) enzimlerine karşı inhibitör etkiye sahip oldukları kanıtlanmıştır (Şekil 2.23.) (42).



Şekil 2.23. Eugenol Türevi Oksipropanolamin türevlerinin sentezi

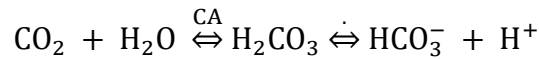
Yeni karvakrol bazlı yeni oksipropanolamin türevleri: tasarım, sentez, karakterizasyon, biyolojik değerlendirme ve moleküler docking çalışmaları isimli diğer bir yayında ise başlangıç ürünü Karvakroldür. Elde edilen bileşiklerin α -glikosidaz, karbonik anhidraz I ve II izoformları (hCA I and II), ve asetilkolin esteraz (AChE) enzimlerine karşı inhibitör etkiye sahip oldukları belirlenmiştir. Ayrıca, elde edilen sonuçlar teorik hesaplamalarla da desteklenmiştir (Şekil 2.24.) (43).



Şekil 2.24. Karvakrol Türevi Oksipropanolamin Türevlerinin Sentezi

2.6. Karbonik Anhidraz (hCA, E.C. 4.2.1.1)

Karbon dioksit ve bikarbonat arasındaki dönüşüm için katalizör olan karbonik anhidraz (CA) bakteri, archaea ve ökaryotlarda esansiyel bir enzimdir (44). Yapısında çinko ihtiva eden bir metaenzim olan CA genel olarak metabolik CO₂ transportunun sağlamanın yanı sıra, birçok dokuda, H⁺ ve HCO₃'ün birikiminde de rol almaktadır. Bu dokular arasında böbrek, gastrit mukoza ve göz lensini sayabiliriz. Bunlardan başka histokimyasal metodlarla, tükrük bezleri, kaslar, sinir miyelin kılıfı, pankreas, prostat ve endometrium dokularında da CA'ya rastlanmış ve bunların bazıları saflaştırılarak, biyokimyasal özellikleri incelenmiştir. Eritrosit CA'sının en önemli fonksiyonu ise, doku kılcal damarlarında, metabolizma ürünü olan CO₂'i H₂CO₃'e, akciğer pulmoner kapilerde ise H₂CO₃'i CO₂'e dönüşmesi reaksiyonunu katalizleyerek, solunum olayında yer almaktadır (45).



Şu ana kadar memeli canlılarda 16 izozim türü tanımlanmıştır ve bunlar alt hücre lokalizasyonları, katalitik aktiviteleri ve farklı inhibitör sınıflarına duyarlılıkları bakımından farklılık gösterirler. CA'lar, asit-baz dengesi, solunum, karbon dioksit ve iyon taşınması, kemik rezorpsiyonu, üregenez, glukoneogenez, lipogenez ve vücut sıvısı oluşumu gibi çeşitli biyolojik işlemlere katılarak farklı dokularda üretilir. Bunun bir sonucu olarak, CA izozimleri, ödem, glokom, obezite, kanser, epilepsi ve osteoporoz gibi bir dizi rahatsızlığın tedavisi için inhibe/aktif olma potansiyeli olan önemli terapötik ajanlardır (46).

2.7. α -Glukosidaz Enzimi

α -Glikosidaz, karbonhidrat molekülünün sindirim mekanizmasındaki son aşamasını katalizleyerek karbonhidratın sindiriminde rol oynayan kilit bir enzimdir (47). Dolayısıyla, α -glikosidaz inhibitörleri, glikozun kana karışmasını geciktirerek beslenmeden doğan kan şekeri ani yükselişinin önüne geçebilmektedir. İlk olarak 1980'lerde yeni bir anti-diyabetik ilaç sınıfı halini almışlardır (48,49).

2.8. Asetilkolinesteraz enzimi (AChE)

Merkezi (CNS) ve periferik (PNS) sinir sistemlerinin aktivitesinde önemli rol oynayan Asetilkolinesteraz enzimi (AChE) asetilkolin nörotransmitterinin hidrolizini katalize ederek kolin ve asetat üretir (50). AChE inhibitörleri, Alzheimer hastalığı (AD), yaşlılık demansı, ataksi, myastenia gravis ve parkinson hastalığının tedavisinde kullanılabilme potansiyeline sahiptir (51). Resmi kayıtlara göre en sık karşılaşılan demans nedeni olan Alzheimer hastalığı, 2010 yılında dünya genelinde yaklaşık 35 milyon kişiyi etkilemiştir (52).

BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Yöntem

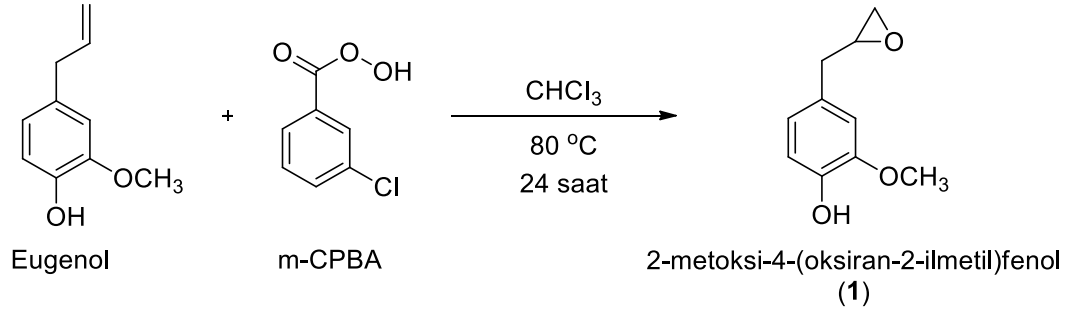
3.1.1. Kullanılan cihaz ve kimyasallar

Deneysel çalışmalarda kullanılan cihazlar yellowline MSH basic marka karıştırıcılar, Heidolph MR Hei-Standard ısıtma cihazı, BUCHI Rotavapor R-114 marka döner buharlaştırıcı cihazı, OHAUS Analytical marka hassas terazi, NÜVE NF 200 santrifüj cihazı, VARIAN marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı, CAMAG marka TLC cihazı ve plakaları için Fluka marka plakalar kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan çözücü ve kimyasallar Fluka, Merck ve Sigma firmalarından temin edilmiştir.

3.2. Genel Yöntemler

3.2.1. Oksiran eldesi için uygulanan yöntem

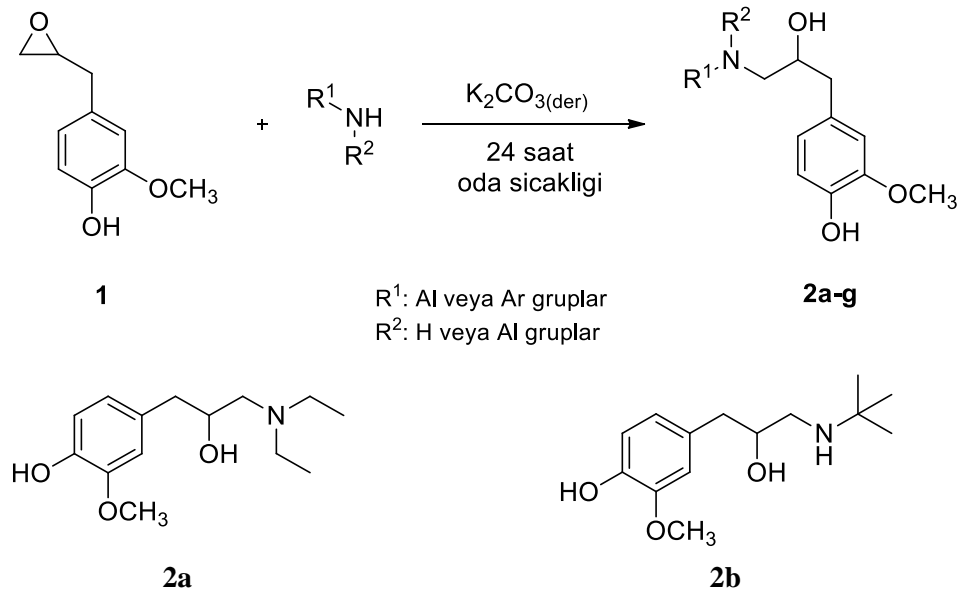
Eugenolün (0,5 g, 3 mmol) kloroform (20 mL) çözeltisi üzerine m-CPBA(metakloro perbenzoik asit) (1,29 gr, 7,5 mmol) kloroform (20 mL) çözeltisi yavaşça damlatılarak ilave edildi. Reaksiyon karışımı 80 °C sıcaklıkta 24 saat karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına kadar soğutularak süzüldü. Süzüntü ayırma hunisine aktarılarak NaHCO₃ (seyreltik) (2x10 mL) ve sonra su (2x10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ ile kurutularak döner buharlaştırıcıda konsantre hale getirildi. Elde edilen ham ürün analizi ¹H ve ¹³C NMR spektrumları ile yapıldı ve ileriki reaksiyonlarda herhangi bir ilave saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanıldı (Şekil 3.1.).



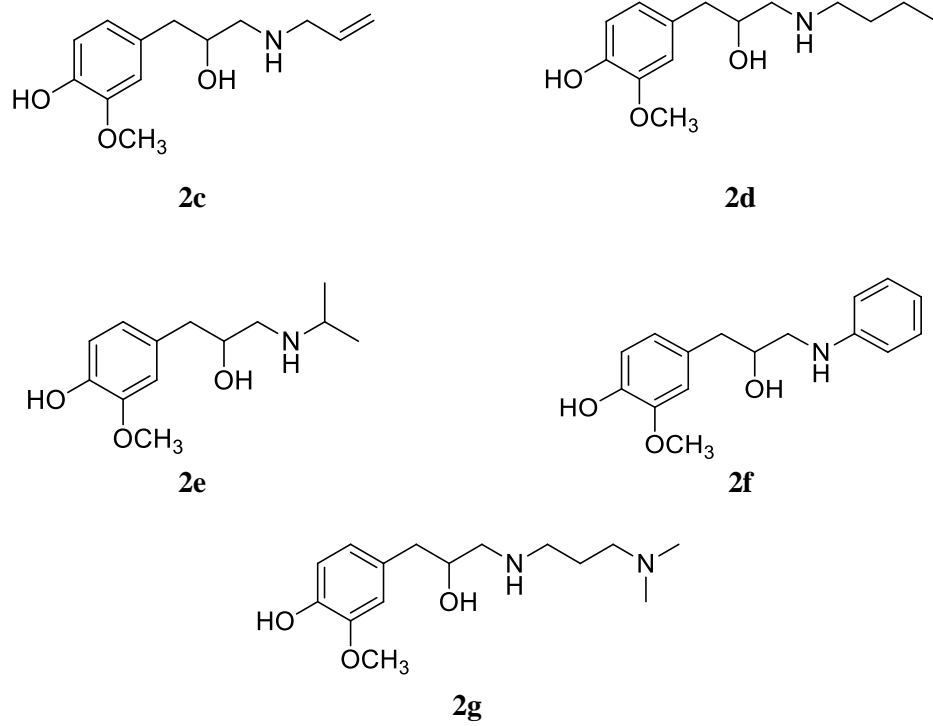
Şekil 3.1. Oksiran eldesi için uygulanan reaksiyon denklemi

3.2.2. Hidroksipropil amin türevlerinin eldesi için uygulanan yöntem

2-metoksi-4-(oksiran-2-ilmetil) fenol (**1**) (0,28g, 1, mmol) ve amin türevi (1,57 mmol) bileşikten oluşan karışıma, Na_2CO_3 (0,18 g, 1,4 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda aminin fazlası vakumda uzaklaştırıldı ve kalıntı diklorometan (30 mL) ile çözüldü. Elde edilen çözelti sırasıyla doymuş NaCl (20 mL) ve su (2x20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO_4 ile kurutulurak döner buharlaştırıcıda yoğunlaştırılmış hale getirildi. Ham ürün analizi ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları ile gerçekleştirildi. Genel reaksiyon denklemi elde edilen bileşik yapıları Şekil 3.2.'de verilmiştir. Ürünlere özel saflaştırma metotları bir sonraki bölümde açıklanmıştır.

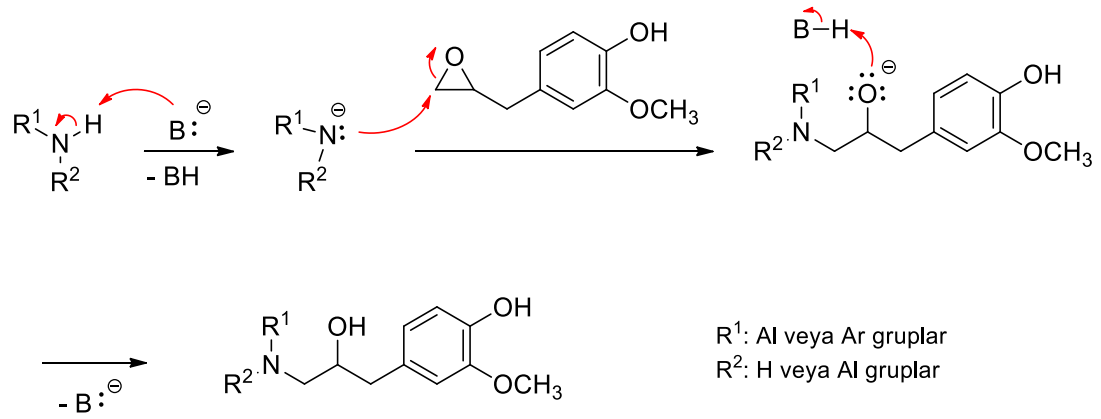


Şekil 3.2. Hidroksipropil amin türevlerinin eldesi için reaksiyon denklemi



Şekil 3.2. Hidroksi propil amin türevlerinin eldesi için reaksiyon denklemi (Devamı)

Hidroksi propil amin türevi bileşiklerin sentezine ait muhtemel reaksiyon mekanizması Şekil 3.3.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.3. Hidroksi propil amin türevlerinin eldesi için önerilen reaksiyon mekanizması

3.3. hCA I ve II İzoenzimleri Üzerine Yeni Sentezlenen Bileşiklerin Etkilerinin Belirlenmesi

İnsan eritrositlerinden saflaştırılmış olan CA izoenzimleri üzerindeki etkisi araştırıldı. Ölçümler hem hidrataz hem de esteraz aktivite tayin yöntemleriyle yapıldı. Daha sonra IC_{50} ve K_i değerleri bulunarak inhibisyon türleri belirlendi.

3.4. α -Glikozidaz Enziminin Aktivite Tayini

α -Glikozidaz enzim aktivitesi, Tao ve arkadaşlarının prosedürüne göre substrat olarak p-NPG kullanılarak belirlendi; numuneler 20 mg'ı 2 mL'de eriterek hazırlandı (EtOH:H₂O). Tüm enzim inhibisyonu elde edilmesi durumunda fosfat tamponunda çoklu çözeltiler hazırlandı. İlk olarak 75 uL fosfat tamponu, fosfat tamponu (0.15 U / mL, pH 7.4) ve 5 uL numune içindeki 20 uL enzim çözeltisi ile karıştırıldı. Ardından tepkime başlangıcına p-NPG ilave edilmeden önce 35°C'de 10 dakika ön inkübe edildi. Ayrıca, ön inkübasyondan sonra fosfat tamponunda (5 mM, pH= 7,4) 20 uL p-NPG ilave edildi ve inkübasyon tekrar 35°C'de gerçekleştirildi. Verilerin eğri uydurulması ile IC_{50} ve K_i değerleri hesaplandı. Akarboz bileşiği pozitif kontrol olarak kullanıldı. Absorbanslar 405 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. α -Glikosidazın bir birimi dakikada 1.0 mol substrat hidrolizini katalize eden enzim miktarıdır (pH: 7,4).

3.5. Asetilkolinesteraz Enzimin Aktivite Ölçümü

Bu yeni maddeler üzerindeki etki Ellman metoduna göre araştırıldı. Bu amaçla IC_{50} ve K_i değerleri bulundu ve inhibisyon türleri belirlendi. Kolinesterazlar, asetilkolinin tiyokolin ve asetata parçalanması reaksiyonunu katalizlerler. Ürün olarak açığa çıkan tiyokolin ve DTNB'nin reaksiyonuyla oluşan sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit oluşturur. Meydana gelen bileşik renk 412 nm'de absorbans verdi (Ellman *et al.* 1961). Örnek ve kör kuvvetlerinin 412 nm dalga boyunda ve 5 dakikada boyunca absorbansları ölçüldü.

BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. 2-metoksi-4-(oksiran-2-ilmetil)fenol(1) Sentezi

Oksiran türevi bileşiğin eldesi için Eugenol ve m-CPBA kloroform ortamında 80 °C sıcaklıkta 24 saat boyunca karıştırıldı. %85 verimle 2-metoksi-4-(oksiran-2-ilmetil)fenol (1) bileşiği elde edilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.81 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 3.10 (ddtd, *J* = 5.4, 4.2, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 2.83 – 2.68 (m, 3H), 2.52 (tt, *J* = 4.6, 3.1, 2.7, 1.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 146.94, 144.66, 129.20, 121.77, 114.81, 112.02, 56.06, 53.16, 47.15, 38.50.

1 bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek 1’de verilmiştir.

4.2. Hidroksipropil Amin Türevlerinin Eldesi (2a-f)

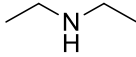
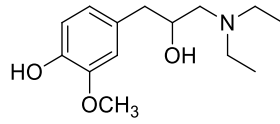
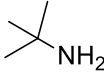
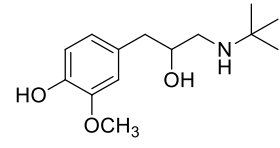
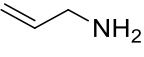
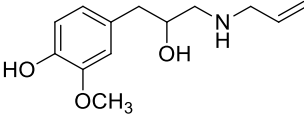
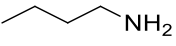
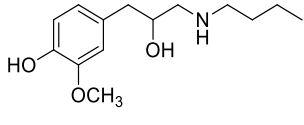
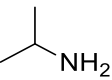
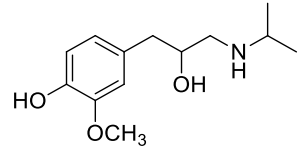
1 bileşiğinde bulunan epoksit halkası değişik amin bileşikleri ile açılarak eugenol içeren hidroksipropil amin türevi bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon oksiran bileşiği, derişik potasyum karbonat çözeltisi ve amin varlığında 24 saat süre oda sıcaklığında karıştırılarak yapılmıştır. Literatürde sentezi ilk defa gerçekleştirilmiş olan bileşiklerin yapıları ve elde edilen verimler Tablo 4.1’de verilmiştir.

4-(3-(diethylamino)-2-hidroksipropil)-2-metoksifenol (2a): Ham ürün üzerine hegzan ilave edilerek oluşan katı sıvı karışım santrifüj işlemi ile birbirinden ayrıldı. Elde edilen kahverengi viskoz madde temiz **2a** ürününü verdi (% 72).

2a bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek 2’de verilmiştir.

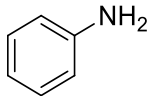
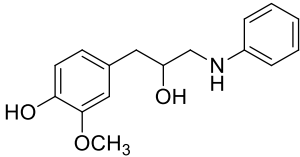
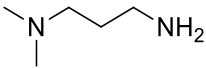
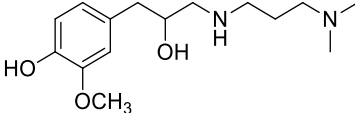
^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 – 3.71 (m, 1H), 2.84 – 2.07 (m, 10H), 1.00 (td, $J = 7.1, 0.9$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 146.63, 144.29, 130.68, 122.01, 114.48, 112.10, 68.27, 59.23, 56.08, 47.29 (2C), 41.32, 12.20 (2C).

Tablo 4.1. Sentezlenen propanolamin türevleri ve elde edilen verimleri

Deney No	Amin	Ürün	Verim (%) ^a
1			72
2			63
3			81
4			61
5			58

^a İzole edilen ürün verimi

Tablo 4.1. (Devamı)

Deney No	Amin	Ürün	Verim (%) ^a
6			70
7			54

^aİzole edilen ürün verimi

4-(3-(tert-butilamino)-2-hidroksipropil)-2-metoksifenol (2b):

2b ürünü saflaştırmak için reaksiyon sonunda üzerine hegzan ve eter (1:1) çözücülerini ilave edildi. Çözünmeyen kahverengi renginde katı maddenin süzülerek ayrılmasıyla **2b** saf olarak elde edildi (% 63).

2b bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek 3'te verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.74 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.61 – 3.50 (m, 1H), 2.74 – 2.13 (m, 6H), 0.97 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 146.73, 144.38, 130.42, 122.08, 114.61, 112.04, 71.57, 56.07, 50.85, 47.73, 41.61, 29.20 (3C).

4-(3-(alilamino)-2-hidroksipropil)-2-metoksifenol (2c):

2c ürünün sentezi için **1** nolu ürün alil aminle muamele edildi. Reaksiyon sonunda aminin fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve elde edilen ham ürüne DKM eklendi. Çözünmeyen bej rengi katı madde (**2c**) süzülerek ayrıldı (% 81).

2c bileşiğine ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek 4'te verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, Kloroform-*d*) δ 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 – 6.56 (m, 2H), 5.99 – 5.74 (m, 1H), 5.24 – 5.00 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.95 – 3.76 (m, 1H), 3.48 –

2.97 (m, 4H), 2.75 (dd, $J = 12.1, 3.1$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.54 (dd, $J = 12.1, 9.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 146.81, 144.50, 135.22, 129.93, 122.08, 117.86, 114.70, 112.09, 70.66, 56.07, 53.83, 51.99, 41.50.

4-(3-(butilamino)-2-hidroksipropil)-2-methoksifenol (2d):

Eugenolden elde edilen epoksit halkası bütül aminle açılarak **2d** ürünü elde edildi. Ham ürünün Eter:DKM (50:50) karışımında ısıtılarak çözünmesi sağlandıktan sonra bir gece derin dondurucuda bekletildi. Çöken açık kahverengi katı maddenin süzülmesiyle **2d** temiz olarak elde edildi (% 61).

^1H NMR (300 MHz, Kloroform-*d*) δ 6.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H), 3.98 – 3.68 (m, 4H), 2.85 – 2.41 (m, 9H), 1.46 (p, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.32 (ddd, $J = 16.0, 12.9, 7.0$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 146.85, 144.56, 130.11, 122.08, 114.73, 112.11, 70.77, 56.05, 54.83, 49.53, 41.59, 32.11, 20.61, 14.22;

4-(2-hidroksi-3-(izopropilamino)propil)-2-methoksifenol (2e):

Oksiranın izopropil bileşiği ile açılması sonucu **2e** ürünü elde edildi. Reaksiyon sonunda izopropil aminin fazlası vakumda uzaklaştırıldı. Açık sarı viskoz madde 150 mm'lik cam mikropipette hazırlanan 5cm silikajel üzerinden hegzan, eter, DKM ve MeOH ile süzüldü. MeOH fraksiyonu açık kahverengi katı olarak temiz ürünü verdi (% 58).

2e bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek 5'te verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, Kloroform-*d*) δ 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.88 – 3.75 (m, 1H), 2.78 (dt, $J = 4.1, 1.1$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 3.2, 0.9$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 6.3, 2.5$ Hz, 2H), 2.48 (ddd, $J = 12.0, 9.1, 1.0$ Hz, 1H), 1.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 146.91, 146.86, 130.39, 122.06, 114.79, 112.22, 69.75, 56.05, 56.00, 52.19, 49.21, 41.27, 22.55.

4-(2-hidroksi-3-(fenilamino)propil)-2-metoksifenol (2f): Reaksiyon sonunda elde edilen ham ürün silikajel kolonunda DKM / MeOH (30:70) karışımı ile ayrıldı. Elde edilen kahverengi katı madde temiz **2f** ürününü verdi (% 70).

2f bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek 6'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, Kloroform-*d*) δ 7.19 (td, $J = 7.8, 3.6$ Hz, 1H), 6.94 – 6.53 (m, 2H), 4.03 (tdd, $J = 8.2, 5.1, 3.2$ Hz, 0H), 3.83 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 12.8, 3.5$ Hz, 0H), 3.07 (dd, $J = 12.8, 7.9$ Hz, 0H), 2.78 (qt, $J = 13.5, 6.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 148.43, 146.88, 144.57, 129.76, 129.56 (2C), 122.20, 118.13, 114.83, 113.58 (2C), 112.10, 71.49, 56.13, 49.54, 41.44.

4-(3-((3-(dimetilamino)propil)amino)-2-hidroksi-2-metoksifenol (2g):

Reaksiyon sonunda elde edilen ham ürün santrifuj tüpüne alındı ve hegzan ilave edilerek iyice karıştırıldı. Açık kahverengi viskoz sıvı kısım santrifuj işlemi ile sıvısından ayrıldı. **2g** % 61 verimle elde edildi.

2g bileşiğine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek 7'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, Kloroform-*d*) δ 6.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H), 4.55 (bs, 1H), 3.84 – 3.74 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.64 (tdd, $J = 12.3, 9.6, 5.1$ Hz, 5H), 2.45 – 2.25 (m, 4H), 2.20 (s, 6H), 1.63 (p, $J = 8.5, 7.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz,) δ 148.43, 146.88, 144.57, 129.75, 129.55 (2C), 122.20, 118.13, 114.83, 113.58 (2C), 112.10, 71.49, 56.13, 49.54, 41.44.

4.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

4.3.1. Karbonik anhidraz enzimi üzerine inhibisyon etkisinin belirlenmesi

Afinite kromatografisi ile CA izoenzimlerinin saflaştırılması sırasında eluatların protein miktarları 280 nm'de absorbansları ölçülerek belirlendi. Bu şekilde yapılan kalitatif protein tayini, proteinin yapısında bulunan tirozin ve triptofan amino

asitlerinin söz konusu dalga boyunda maksimum absorbans vermesi esasına dayanır. Kantitatif protein tayinleri ise Coomassie-Blue yöntemi ile belirlendi. Bu yöntemin diğer protein tayin yöntemlerinden üstün yanı, çok kısa sürede uygulanması, bozucu faktörlerinin çok olmaması ve protein-boya kompleksinin çözeltilerde uzun süre kalmasıdır. Ayrıca bu yöntemde hassasiyet 1-100 µg arasındadır (Bradford 1976). Aktivite ölçüm pH'sı hCA I ve II izoenzimleri için 7,4 olarak alındı. Bunun sebebi ise hCA I ile II izoenzimlerinin bulunduğu ortam olan eritrositlerin pH'sının 7,4 olmasıdır. Bir inhibitörlerin inhibisyon etkilerinin belirlenmesinde IC₅₀ değerleri kullanılmaktadır. Bunun için taze insan kanından saflaştırılan hCA I ve II izoenzimleri üzerinde inhibisyon etkisi gösteren bileşikler, bu izoenzimlerinin doğal inhibitörü olan Asetazolamid'in Ki ve IC₅₀ değerindeki benzerlikten dolayı inhibitör olarak kullanılabilir (Çizelge 1). hCA I ve II izoenzimleri için Ki değerleri sırayla bu aralıkta bulundu: 9.68±1.32-33.78±6.08 ve 11.46±2.64-20.36±1.87 mikromolar. Bu iki izoenzim için en iyi inhibitör **2f** olarak tespit edildi.

4.3.2. Asetilkolinesteraz enzimi üzerine inhibisyon etkisinin belirlenmesi

AChE, beyin ve eritrositlerde yüksek konsantrasyonda bulunurken; BChE, serum, pankreas, karaciğer ve santral sinir sisteminde bulunur. Beyindeki kolinesteraz aktivitesinin %80'inden AChE, geriye kalan %20'inden BChE'nin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada kullanılan yeni bileşikler kullanıldı ve çalışıldı. AChE doğal inhibitörü olan Takrin, sentezlenen bileşiklerin Ki ve IC₅₀ değerlerindeki benzerlikten dolayı da AChE inhibitörü olarak ilaç eldesinde kullanılabilir. Alfa glikozidaz enzimin inhibitörleri de önemlidir ve antidiyabetik özellikleri vardır. Bu çalışmada, AChE enzimi için Ki değerleri 62.08±11.67-123.76±22.06 mikromolar seviyesinde ve aralıkta bulundu.

4.3.3. α-Glukosidaz enzimi üzerine inhibisyon etkisinin belirlenmesi

Alfa glikozidaz enzimi için, Ki değerleri 0.33±0.08-2.55±0.28 aralıkta mikromolar seviyesinde tespit edildi. En iyi inhibitör ACHE enzimi için **2b** ve alfa glikozidaz enzimi **2c** belirlendi.

Tablo 4.2.Yeni bileşiklerin (2a-g) insan karbonik anhidraz izoenzimleri I ve II (hCA I ve II), asetilkolinesteraz (AChE) ve α -glikosidaz (α -Gly) enzimlerine karşı enzim inhibisyonu sonuçları

Compounds	IC ₅₀ (μ M)				K _i (μ M)							
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²	α -Gly	r ²	hCA I	hCA II	AChE	α -Gly
2a	13.65	0.9384	10.25	0.9838	125.04	0.9488	0.95	0.9343	16.34 \pm 4.74	14.74 \pm 4.11	111.45 \pm 23.45	1.14 \pm 0.13
2b	17.26	0.9889	14.38	0.9683	90.33	0.9208	1.37	0.9375	21.45 \pm 2.06	17.08 \pm 3.66	62.08\pm11.67	1.83 \pm 0.23
2c	20.34	0.9682	16.06	0.9770	113.47	0.9835	0.28	0.9034	26.44 \pm 6.57	20.36 \pm 1.87	74.34 \pm 16.94	0.33\pm0.08
2d	19.26	0.9581	14.88	0.9604	155.38	0.9598	1.93	0.9950	22.67 \pm 5.71	18.45 \pm 7.28	123.76 \pm 22.06	2.34 \pm 0.40
2e	28.51	0.9964	22.35	0.9739	111.84	0.9370	2.34	0.9623	33.78 \pm 6.08	26.86 \pm 5.08	87.46 \pm 10.77	2.55 \pm 0.28
2f	7.37	0.9562	8.26	0.9361	103.05	0.9627	0.84	0.9731	9.68\pm1.32	11.46\pm2.64	78.08 \pm 15.83	1.03 \pm 0.10
2g	12.37	0.9611	10.53	0.9836	134.87	0.9205	1.14	0.9698	16.06 \pm 3.77	15.82 \pm 4.88	103.37 \pm 9.63	1.47 \pm 0.22
AZA*	45.46	0.9422	60.33	0.9364	-	-	-	-	57.64 \pm 5.41	79.75 \pm 8.34	-	-
TAC**	-	-	-	-	198.24	0.9077	-	-	-	-	167.05 \pm 23.64	-
ACR***	-	-	-	-	-	-	5.44	0.9642	-	-	-	7.45 \pm 1.04

*Asetazolamid (AZA), hCA I ve II'nin kontrolü için kullanıldı.

**Takrin(TAC),AChE ve BChE enzimlerinin kontrolü için kullanıldı.

***Akarbos (ACR), α -glikosidase enziminin kontrolü için kullanıldı.

BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, Eugenol bileşiğinden yola çıkılarak literatürde bulunmayan yedi adet yeni propanol amin türevinin sentezi ve değişik enzimlere karşı inhibisyon etkisi araştırılmıştır.

Hedef bileşiklerin sentezi için detaylı literatür çalışmalarının sonunda en yüksek verimi sunan ve en kısa yöntem olan epoksit üzerinden nükleofilik atak ile propanol amin sentezi uygun görülmüştür. Eugenolde bulunan çift bağı epoksit halkasına çevirmek için denenen yöntemler arasında ise m-CPBA ile yapılan yöntem tercih edilmiştir. Bunun nedeni, yüksek verim sağlaması (%85) yanında oluşan benzoik asit yan ürününün süzülerek ortamdan kolayca ayrılması ve elde edilen ürün (1) için ek bir saflaştırma işlemine gerek duyulmamasıdır.

İkinci aşamada oksiran halkasının değişik amin bileşikleriyle açılması hedeflenmiştir. α -propanol amin bileşiklerinin sentezini gerçekleştirmek için reaksiyon mekanizması göz önünde bulundurularak bazik ortamda yapılacak bir reaksiyon yöntemi belirlenmiştir. Amin bileşikleriyle oksiran halkasına sterik engelin az olduğu taraftan saldırıp ana ürün olarak α -propanol amin türevlerini vermektedir. Seçilen amin türevleri ise çalışmanın kapsamını belirleyebilmek için değişik ilaç yapılarında mevcut ve kendi içlerinde de farklı özelliklere sahip olan amin türevlerinden seçilmiştir. Bunlar; birincil amin (n-butil amin, izopropil amin), ikincil amin (dietilamin), düz zincirli (n-butil amin), dallanmış (izopropil amin, tert-butilamin), sterik engeli olan (tert-butil amin, dietilamin), yan gruplarında doymamışlık içeren (alil amin), aromatik halkaya bağlı (anilin)ve farklı fonksiyonel gruba sahip amin (3-dimetilaminopropilamin) gruplarından seçilmiştir.

Sentezlenen ham ürünlerden hedef ürünlerin saflaştırılması için kolon kromatografisi, kristallendirme, çöktürme ve çözücülerle yıkama gibi değişik yöntemler denenmiştir. Alil aminle yapılan reaksiyonda ele geçen madde üzerine DKM ilave edildiğinde ürün (**2e**) çökerek kolaylıkla ayrılır. Diğer ürünler için bu kadar basit bir müdahale ile saflaştırma ne yazık ki mümkün olmamıştır. Bu nedenle elde edilen verimler arasındaki en yüksek değer **2e**'nin eldesinde (%81) olduğu görülmektedir.

Anilin ile yapılan sentez sonucu elde edilen **2f** ürünü ise kolon kromatografisi ile başarılı bir şekilde saflaştırılmıştır (%70). Fakat diğer ürünler için kolon kromatografisi de uygulanamamıştır. Bunun nedeni, bu bileşiklerin kolon şartlarında kısa sürede bozunmasıdır. Anilinde bulunan azotun ortaklanmamış elektronlarının halka ile delokalize halde olması kararlılığı artırarak ürünü asidik veya bazik şartlarda daha kararlı kılmaktadır. İzopropil aminle yapılan sentez ürünü (**2e**) 150 mm uzunlukta cam mikropipette hazırlanan çok az silikajel üzerinden hegzan, eter, DKM ve MeOH çözücülerinin hızlıca geçirilmesiyle temizlenmiştir (%58). Diğer bileşiklerin temizlenmesinde ise denenilen yöntemler arasında değişik çözücülerde çöktürme işlemi başarılı olmuştur. Böylece, %54-81 arası verimlerle hedef bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bileşik yapıları ¹H NMR ve ¹³C NMR ile aydınlatılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin asetilkolinesteraz (AChE), alfa-glukosidaz (α -Gly), insan karbonik anhidraz I (hCAI) ve insan karbonik anhidraz II (hCAII) enzimleri üzerindeki inhibisyon etkileri araştırılmıştır.

İnsan kanından saflaştırılan hCAI ve II izoenzimleri üzerinde sentezlenen bileşiklerin inhibisyon etkileri, bu izoenzimlerinin doğal inhibitörü olan Asetazolamid'in hCAI ve II sırasıyla Ki (57.64±5.41 ve 79.75±8.34) ve IC₅₀(45.46 ve 60.33) değerleri ile kıyaslanarak ölçülmüştür. Sentezlenen bileşiklerin hCA I ve II izoenzimleri için Ki değerleri sırayla: 9.68±1.32-33.78±6.08 ve 11.46±2.64-20.36±1.87 mikromolar aralıklarındadır. Bu iki izoenzim için en iyi inhibitör ise **2f** bileşiğidir. hCAI ve II izoenzimleri için sırasıyla Ki (9.68±1.32ve 11.46±2.64) ve IC₅₀ (7.37ve 8.26).

AChE enzimine karşı inhibisyon özellikleri ise doğal AChE inhibitörü olan Takrin (Ki değeri 167.05 ± 23.64 ve IC_{50} değeri 90.33) ile kıyaslanarak değerlendirilmiştir. Ki değerleri 62.08 ± 11.67 - 123.76 ± 22.06 mikromolar seviyesinde ve aralığında bulunmuştur. Sentezlenen bileşikler arasında en yüksek inhibe edici etkiyi ise **2b** göstermiştir (Ki 62.08 ± 11.67 ve IC_{50} 90.33).

Alfa glikozidaz enzimi için kıyas olarak Acarbose (Ki 7.45 ± 1.04 ve IC_{50} 5.44) baz alınmıştır. Sentezlenen bileşiklerde Ki değerleri 0.33 ± 0.08 - 2.55 ± 0.28 aralığında mikromolar seviyesinde tespit edilmiştir. **2a-f** arasında en iyi inhibitör etkiyi **2c** bileşiği göstermiştir (Ki 0.33 ± 0.08 ve IC_{50} 0.28).

KAYNAKLAR

- [1] Grush, 2004; Matthews and Varga, 2012. Laboratory Animal Medicine (Third Edition), 2015.
- [2] Arun K. Tripathi, Shikha Mishra. Plant Monoterpenoids in Ecofriendly Pest Management for Food Security, 2016.
- [3] Solmaz Mohammadi Nejad, Hilal Özgüneş, Nurşen Başaran. Pharmacological And Toxicological Properties Of Eugenol., 2017; 14(2): 0-0.
- [4] Lis-Balchin, M. Aromatherapy Science: A Guide for Healthcare Professionals; Pharmaceutical Press, 2006.
- [5] Preedy, V. R., Watson, R. R., 2011. Nuts and seeds in health and disease prevention. Academic pres, 111-117.
- [6] Tisserand, R., Young, R. 2013. Essential oil Safety-E-Book: A guide for health care professionals. Elsevier Health Sciences.
- [7] Zheljaskov, V. D. Callahan, A.; Cantrell, C. L. Yield and Oil Composition of 38 Basil (Ocimum Basilicum L.) Accessions Grown in Mississippi. J. Agric. Food Chem. 2008, 56 (1), 241–245.
- [8] Arun K. Tripathi, Shikha Mishra, Ecofriendly Pest Management for Food Security, 2016.
- [9] Dunde and Clarke . Fish, in Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals (Second Edition), 2008.
- [10] Guannette, Robert E. Meyer, Richard Fish in Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals (Second Edition), 2008.
- [11] T.W.Graham Solomons Craig B.Fryle Organik Kimya 11. Basımdan Çeviri. Çeviri Editörü: Prof. Dr. Cavit Uyanık. Bölüm 11.17 Epoksitler (sayfa 509).

- [12] Uyanık Arzu, ŞEN Nejdet ,Sultan Kurbanlı, Yakup KAR , Bazı Aromatik Aminoalkollerin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması* Selçuk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Mustafa Kemal Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Petrol ve Doğalgaz Mühendislik Bölümü, Hatay Sayı 35 (2010) 33-42, Konya.
- [13] Soderbeg Tim. (Jun 5, 2019). Epoxides as electrophiles in nucleophilic substitution reactions. Tim Soderberg (University of Minnesota, Morris).
- [14] A Guide for Authors, Editors, and Researchers Style and Usage for Organic Chemistry In The Manual of Scientific Style, 2009. 2009, Pages 399-401, 403-425.
- [15] Arshenurst James, Epoxide Ring Opening With Base, Master of Chemistry September 13th, 2019.
- [16] Vasant S. Borude, Rikhil V, Shah and Sanjeev, R. Shukla Synthesis of β -amino alcohol derivatives from phenols in presence of phase transfer catalyst and lipase biocatalyst. *Current Chemistry Letters* 2 (2013) 1–12.
- [17] Kamal Ahmed, Adari B. Rao, Maddamsety V. Rao Stereoselective synthesis of (S)-propanol amines : Liver microsomes mediated opening of epoxides with arylamines.
- [18] Propanolamines As Antihypertensive Agents Inventors: Joachin Augstein, Linford; Agana L. Hair, Leeming; Peter R. Leening; Michael Sinairey, both of Kent, all of England Assignee: Pfizer Hanc., New York, N.Y. Filed: May 1, 1970.
- [19] Synthetic approaches towards the synthesis of beta-blockers (betaxolol, metoprolol, sotalol, and timolol). *Turk J Chem* (2016) 40: 193 – 22.
- [20] Nakagawa, K., Murakami, N., Yoshizaki, S., Tominaga, M., Mori, H., Yabuuchi, Y., Shintani, S. (1974). Derivatives of 3, 4-dihydrocarbostyryl as beta.-adrenergic blocking agents. *Journal of medicinal chemistry*, 17(5), 529-533.
- [21] Hennes, S., Harrison, T. S., Keating, G. M. (2007). Ocular carteolol. *Drugs & aging*, 24(6), 509-528.
- [22] Soares, R. R., Razeghinejad, M. R. (2018). Efficacy of the combination of carteolol hydrochloride+ latanoprost in the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 19(15), 1731-1738.
- [23] Baichwal, A. R., Staniforth, J. N. (1995). Sustained release formulations for 24 hour release of metoprolol, U.S. Patent No. 5,399,358. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

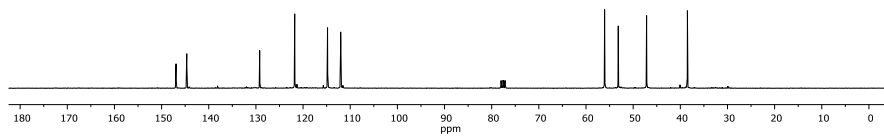
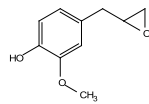
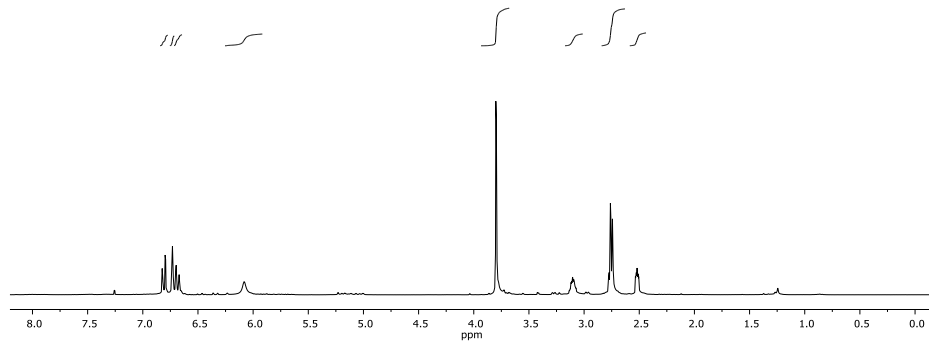
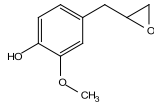
- [24] Benfield, P., Clissold, S. P., Brogden, R. N. (1986). Metoprolol. *Drugs*, 31(5), 376-429.
- [25] Muthukrishnan, M., Garud, D. R., Joshi, R. R., & Joshi, R. A. Concise synthesis of β -blockers (S)-metoprolol and (S)-betaxolol using hydrolytic kinetic resolution. *Tetrahedron*, 2007, 63(8), 1872-1876.
- [26] Zimmerman, T. J., Harbin, R., Pett, M., Kaufman, H. E. Timolol and facility of outflow. *Investigative ophthalmology & visual science*, 1977, 16(7), 623-624.
- [27] Kaiser, H. J., Flammer, J., Graf, T., & Stämpfig, D. Systemic blood pressure in glaucoma patients. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 1993, 231(12), 677-680.
- [28] Weinstock, L. M., Mulvey, D. M., Tull, R. Synthesis of the beta.-adrenergic blocking agent timolol from optically active precursors. *The Journal of organic chemistry*, 1976, 41(19), 3121-3124.
- [29] Ganesan, A., & Proudfoot, J. (2010). Analogue-based drug discovery. J. Fischer, & C. R. Ganellin (Eds.). Wiley-VCH.
- [30] Phipps, R. J. (1993). Use of phenylpropanolamine as a mucus secretagogue in the upper airways, U.S. Patent No. 5,260,073. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- [31] Lee, K. Y., Vandongen, R., & Beilin, L. J. Severe hypertension after ingestion of an appetite suppressant (phenylpropanolamine) with indomethacin. *The Lancet*, 1979, 313(8126), 1110-1111.
- [32] Kernan, W. N., Viscoli, C. M., Brass, L. M., Broderick, J. P., Brott, T., Feldmann, E.... & Horwitz, R. I. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *New England Journal of Medicine*, 2000, 343(25), 1826-1832.
- [33] Beresford, R., & Heel, R. C. A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy in Hypertension Betaxolol. *Drugs*, 1986, 31(1), 6-28.
- [34] Muthukrishnan, M., Garud, D. R., Joshi, R. R., & Joshi, R. A. Concise synthesis of β -blockers (S)-metoprolol and (S)-betaxolol using hydrolytic kinetic resolution. *Tetrahedron*, 2007, 63(8), 1872-1876.
- [35] Vardanyan, R., & Hruby, V. . Synthesis of essential drugs. Elsevier(2006).

- [36] Kee, W. D. N, Lau, T. K, Khaw, K. S., Lee, B. B. Comparison of metaraminol and ephedrine infusions for maintaining arterial pressure during spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2001, 95(2), 307-313.
- [37] Lancaster, S. G. & Sorkin, E. M. Bisoprolol. *Drugs*, 1988, 36(3), 256-285.
- [38] Soloviev, D. V. Matarrese, M. Moresco, R. M., Todde, S., Bonasera, T. A., Sudati, F, Kienle, M. G. Asymmetric synthesis and preliminary evaluation of (R)-and (S)-[11C] bisoprolol, a putative β 1-selective adrenoceptor radioligand. *Neurochemistry international*, 2001, 38(2), 169-180.
- [39] Barras, N., Thompson, J. M. (2013). Treatment of faecal incontinence and other conditions with 1R, 2S-methoxamine., U.S. Patent No. 8,491,931. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- [40] Gheorghiev, M. D. Hosseini, F. Moran, J., Cooper, C. E. Effects of pseudoephedrine on parameters affecting exercise performance: a meta-analysis. *Sports medicine-open*, 2018, 4(1), 44.
- [41] Zengin, M. Genc, H. Taslimi, P. Kestane, A. Guclu, E. Ogutlu, A., Gulçin, İ., Novel thymol bearing oxypropanolamine derivatives as potent some metabolic enzyme inhibitors–Their antidiabetic, anticholinergic and antibacterial potentials, *Bioorganic chemistry*, 2018, 81, 119-126.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] Pichake, J., Kharkar, P.S., Ceruso, M., Supuran, C.T., Toraskar, M.P. Carbonic Anhydrase Inhibitors: Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Sulfonyl Semicarbazide Derivatives *ACS Med Chem Lett*, 2014, 5, 793.
- [45] M. Huseynova, P. Taslimi, A. Medjidov, V. Farzaliyev, M. Aliyeva, G. Gondolova, O. Şahin, B. Yalçın, A. Sujayev, E.B. Orman, A.R. Özkaya, İ. Gülçin, 2018, *Polyhedron*, 155, 25-33.
- [46] M. Şentürk, H. Çavdar, O. Talaz, C.T. Supuran, α -Carbonic anhydrases are sulfatases with cyclic diol monosulfate esters *Medicinal Chemistry and Drug Design*, 2012, 148-154.

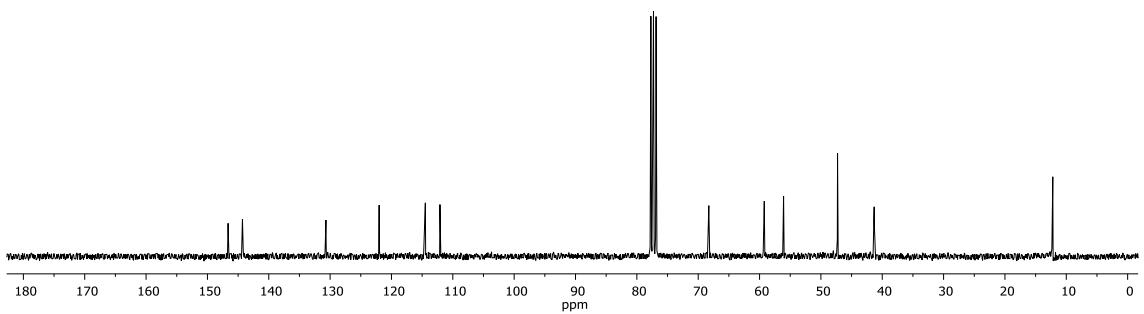
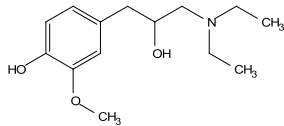
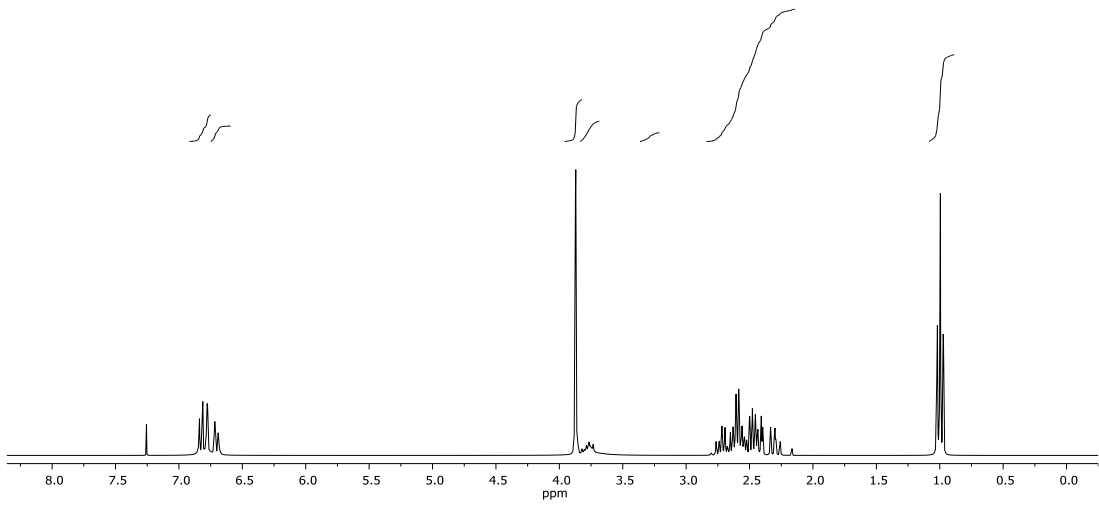
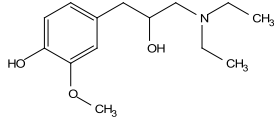
- [47] P. Taslimi, C. Çağlayan, F. Farzaliyev, O. Nabiyev, A. Sujayev, F. Türkan, R. Kaya, İ. Gulçin, The green synthesis and molecular docking of novel N-substituted rhodanines as effective inhibitors for carbonic anhydrase and acetylcholinesterase enzymes *J. Biochem. Mol. Toxic.*, 2018, 32(4), 1-9.
- [48] Burmaoglu, S., Yilmaz, A. O., Taslimi, P., Algul, O., Kilic, D., Gulcin, I. Synthesis and biological evaluation of phloroglucinol derivatives possessing α -glycosidase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, carbonic anhydrase inhibitory activity. *Archiv der Pharmazie*, 2018, 351(2), 1-12.
- [49] Z. Yin, W. Zhang, F. Feng, Y. Zhang, W. Kang, α -Glucosidase inhibitors isolated from medicinal plants *Food Science and Human Wellness*, 2014, 3, 136–174.
- [50] M. Huseynova, A. Medjidov, P. Taslimi, M. Aliyeva, Synthesis, characterization, crystal structure of the coordination polymer Zn(II) with thiosemicarbazone of glyoxalic acid and their inhibitory properties against some metabolic enzymes *Bioorganic Chemistry*, 2019, 83, 55-62.
- [51] P.K. Mukherjee, V. Kumar, M. Mal, P.J. Houghton, Acetylcholinesterase inhibitors from plants, *Phytomedicine*, 2007, 14, 289–300.
- [52] M.T.N.S. Lima, L.B. Santos, R.W. Bastos, J.R. Nicoli, J.A. Takahashi, Antimicrobial activity and acetylcholinesterase inhibition by extracts from chromatin modulated fungi, *Brazilian Journal Of Microbiology*, 2018, 49, 169-176.

EKLER

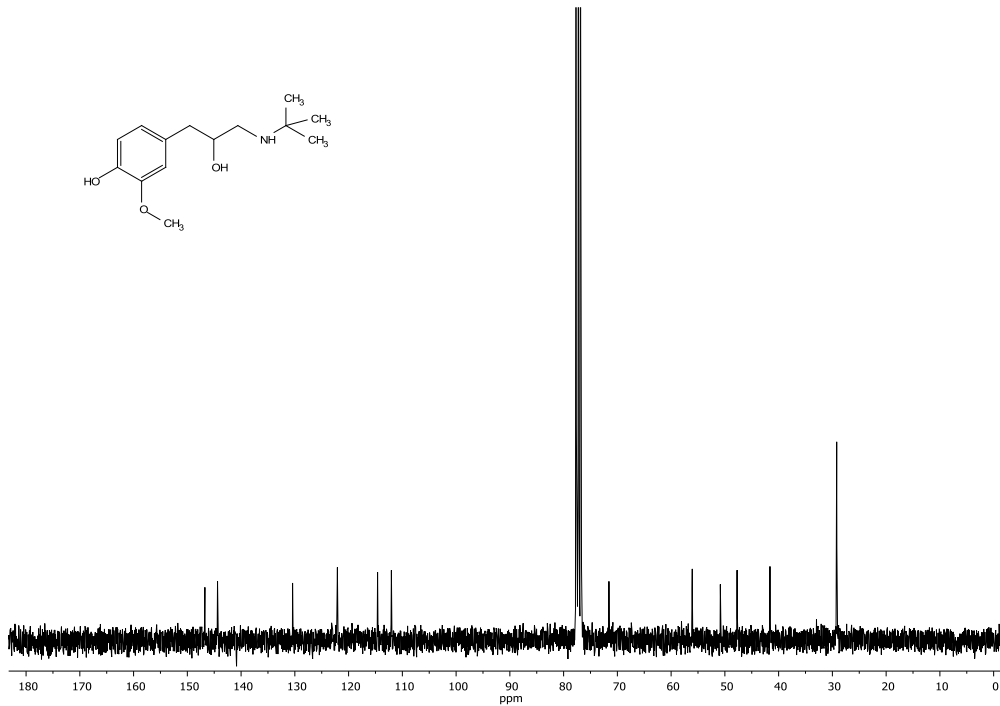
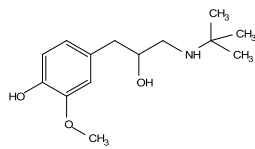
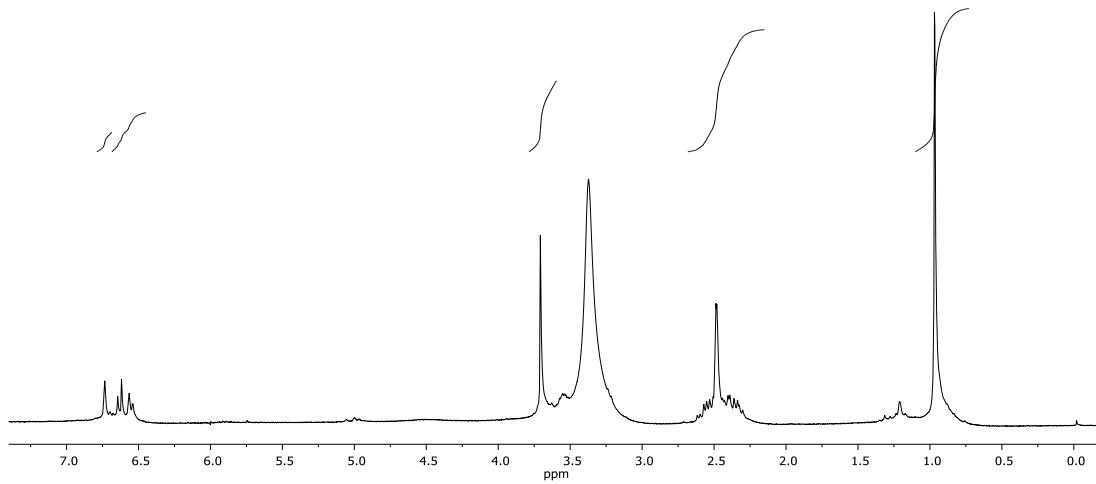
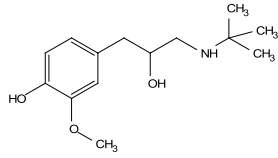
EK 1:-2-metoksi-4-(oksiran-2-ilmetil)fenol H¹ NMR ve C¹³ NMR spektrumları.



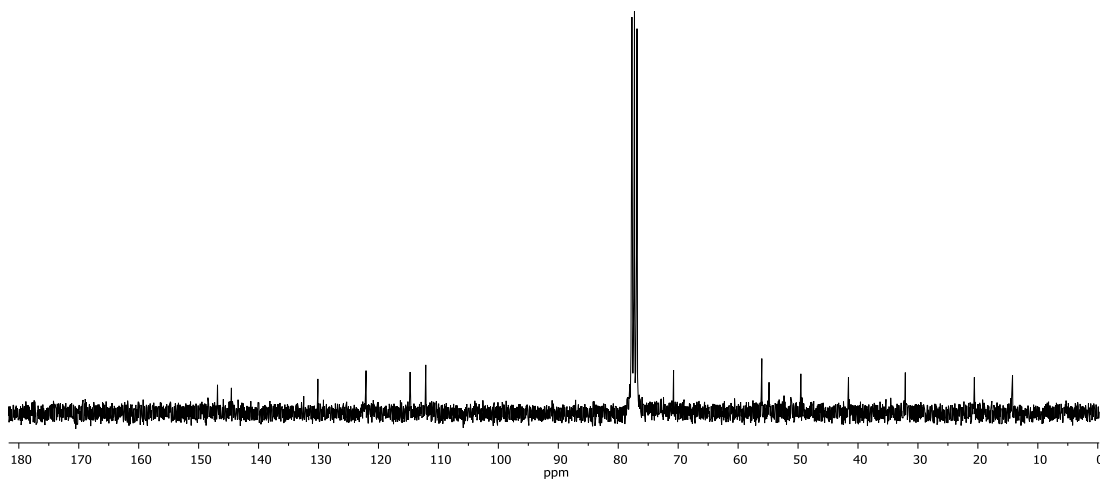
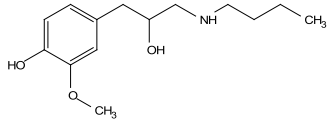
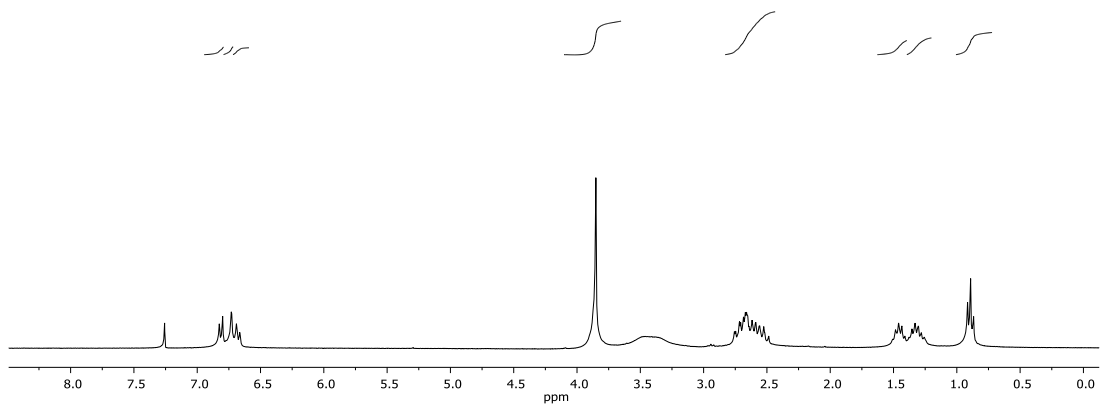
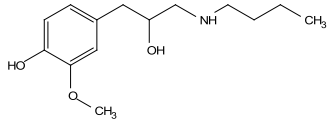
EK 2: 4-(3-(dietilamino)-2-hidroksipropil)-2-metoksifenol ^1H ve ^{13}C NMR spekturumları.



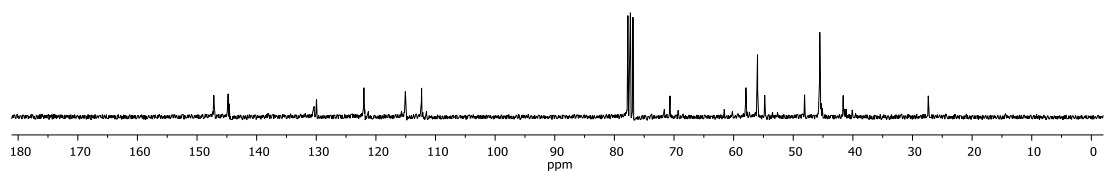
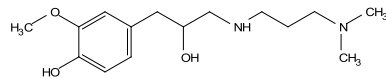
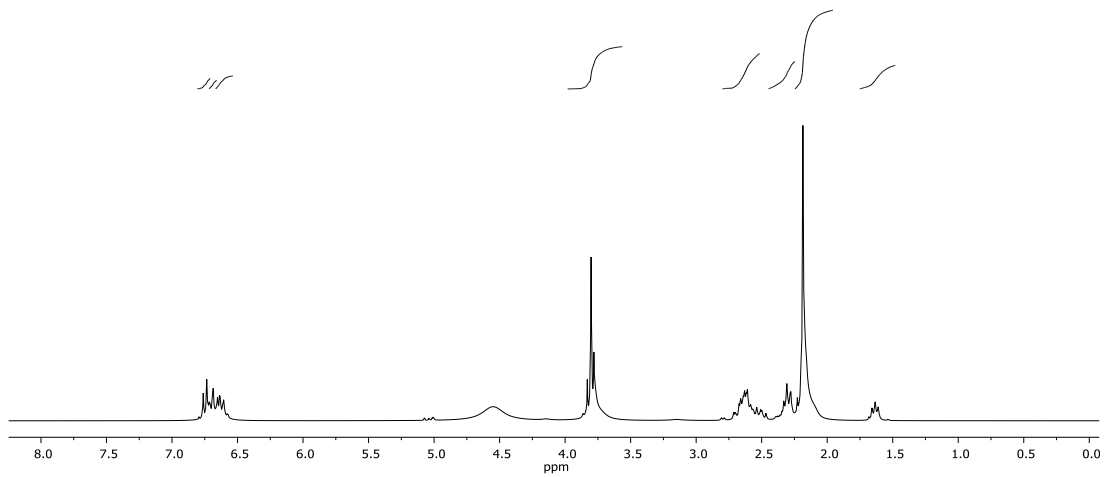
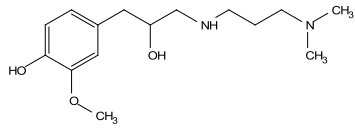
EK 3: 4-(3-(tert-bütülamino)-2-hidroksipropil)-2-metoksifenol ^1H ve ^{13}C NMR spekturumları.



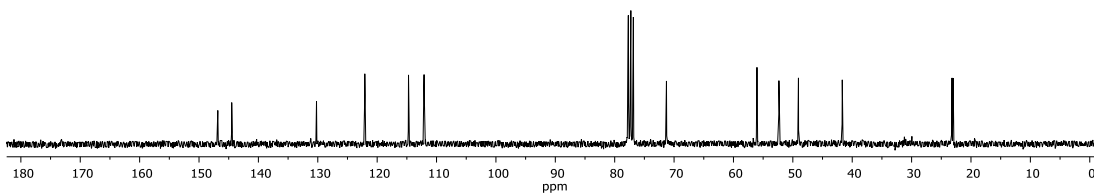
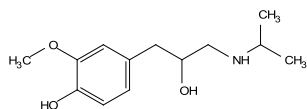
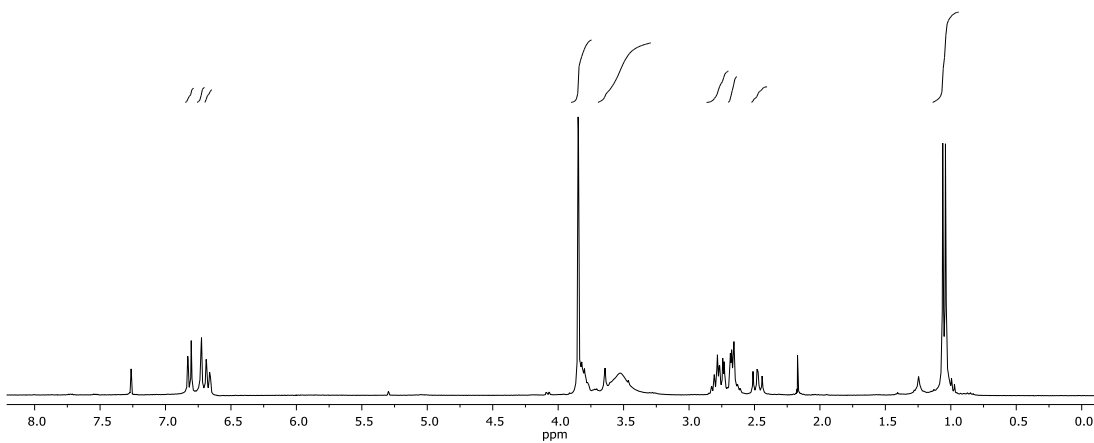
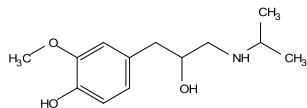
EK 4: 4-(3-(butilamino)-2-hidroksipropil)-2-metoksifenol ^1H ve ^{13}C NMR spekturumları.



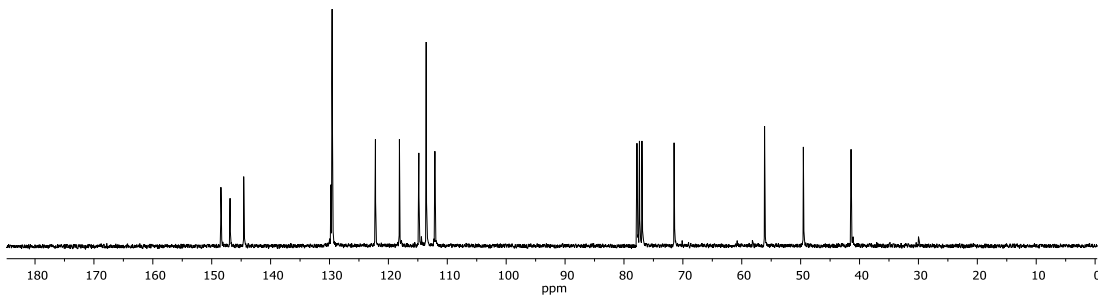
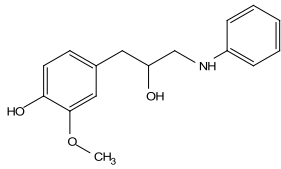
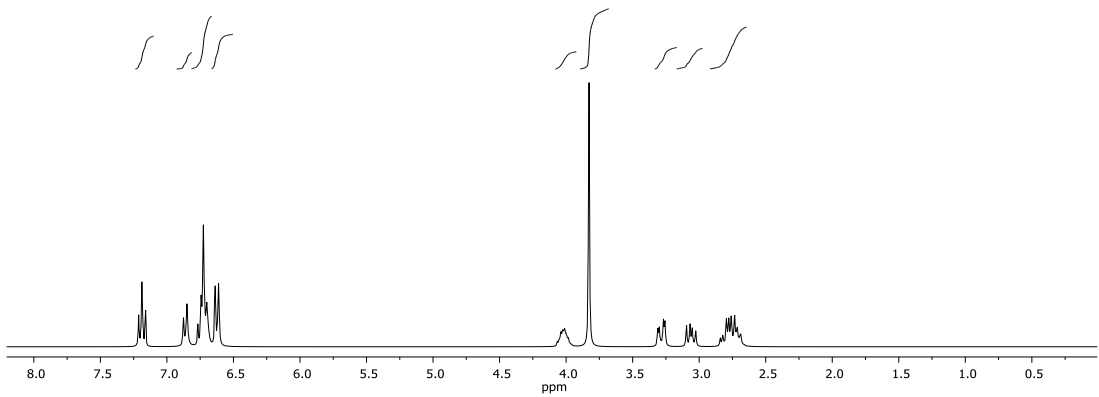
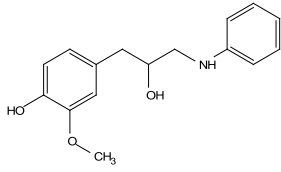
EK 5: 4-(3-((3-(dimetilamino)propil)amino)-2-hidroksipropil)-2-metoksifenol ^1H ve ^{13}C NMR spekturumları.



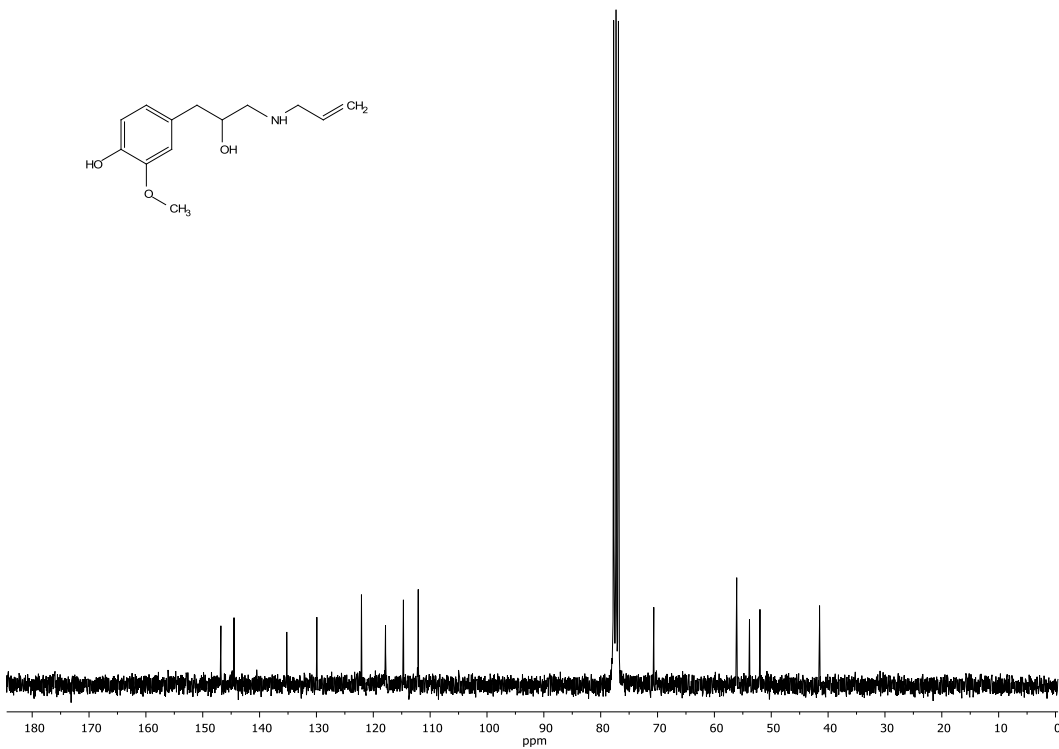
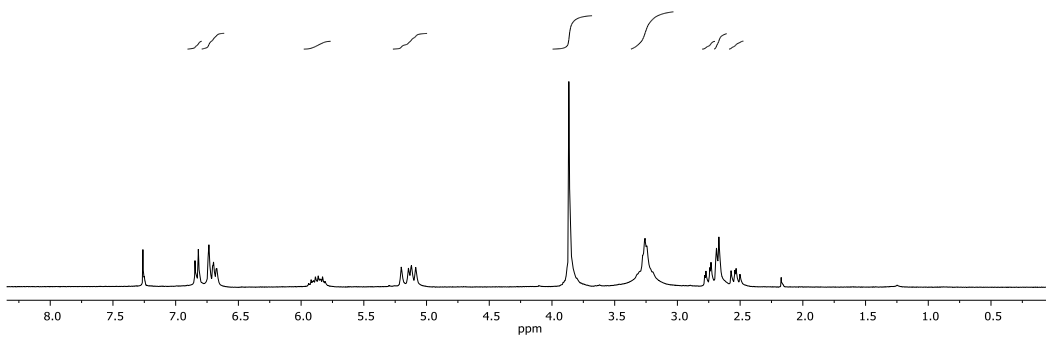
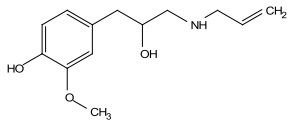
EK 6: 4-(2-hidroksi-3-(izopropilamino)propil)-2-metoksifenol ^1H ve ^{13}C NMR spekturumları.



EK 7: 4-(2-hidroksi-3-(fenilamino)propil)-2-metoksifenol ^1H ve ^{13}C NMR spekturumları.



EK 8: 4-(3-(allilamino)-2-hidroksipropil)-2-metoksifenol ^1H ve ^{13}C NMR spekturumları.



ÖZGEÇMİŞ

Derya Ergön, 1990 yılında Gebze 'de doğdu. İlköğrenimini Tuzla'da tamamladı. Liseyi Gebze Sarkuysan Lisesi'nde tamamladı. 2010 yılında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Kimya Bölümü'nü kazandı ve 2015 yılında lisans eğitimini bitirdi. 2017 yılı yüksek lisans eğitimine Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda başladı.