

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**EUGENOL VE TİMOL İÇEREN YENİ OKSİPROPANOLAMİN
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİBAKTERİYEL
ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ali KESTANE

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

Mayıs 2019

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**EUGENOL VE TİMOL İÇEREN YENİ OKSİPROPANOLAMİN
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİBAKTERİYEL
ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ali KESTANE

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 14/05/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği / oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr.
Mustafa ZENGİN
Jüri Başkanı

Prof. Dr.
Mustafa ARSLAN
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 şekilde 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.

Ali KESTANE

14.05.2019

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen danışman hocam sayın Prof. Dr. Mustafa ZENGİN'e ve aynı ortamda çalıştığım, deneyim ve bilgileri ile çalışmalarına yardımcı olan diğer hocalarım; Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU'na, Prof. Dr. Mustafa ARSLAN'e ve Doç. Dr. Hayriye GENÇ'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmada, sentezlenen maddelerin antibakteriyel aktivitelerini inceleyen Sakarya Üniversitesi öğretim üyelerinden Prof. Dr. Oğuz KARABAY, hormon çalışmalarıyla çalışmamızı destekleyen Erzurum Atatürk Üniversitesi öğretim üyelerinden Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN ve ekiplerine de sonsuz şükranlarımı sunarım.

Ayrıca, kimya bölümünün değerli öğretim üyelerine, çalışanlarına ve tüm personeline teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca desteklerini esirgemeyen değerli bilim insanları Raşit Fikret YILMAZ'a, Özcan GÜLEÇ'e, Gökay AYDIN'a ve ismini sayamadığım tüm arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

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

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
SUMMARY.....	viii
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2.	
KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	3
2.1. Tıbbi ve Aromatik Bitkiler.....	3
2.2. Kekik.....	4
2.3. Timol	5
2.4. Eugenol	6
2.5. Karanfil.....	7
BÖLÜM 3.	
OKSİPROPANOLAMİN BİLEŞİKLERİ.....	8
3.1. Yeni Ariloksipropanolaminlerin Tasarımı ve Sentezi.....	8
BÖLÜM 4.	
MATERYAL VE METOT.....	12
4.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar.....	12

4.2. Deneysel Çalışmalar.....	13
4.2.1. Timol içeren oksipropanolamin türevlerinin sentezi.....	13
4.2.2. Eugenol içeren oksipropanolamin türevlerinin sentezi.....	15
4.2.3. Sentezlenen yeni oksipropanolamin bileşiklerinin spektral verileri.....	17
BÖLÜM 5.	
ARAŞTIRMA BULGULARI.....	21
BÖLÜM 6.	
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	26
KAYNAKLAR	28
EKLER	31
ÖZGEÇMİŞ	55

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

α	: Alfa
Ar	: Aril
β	: Beta
$^{\circ}\text{C}$	: Santigrat derece
mm	: milimetre
^1H	: Proton
^{13}C	: Karbon-13 izotopu
DMF	: N,N-dimetil formamit
DMSO	: Dimetil sülfoksit
EtOH	: Etanol
NMR	: Nukleer manyetik rezonans
gr	: Gram
MHz	: Megahertz
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Timol (Bagambolua 2004).....	5
Şekil 2.2. Eugenol (Robert 1989).....	6
Şekil 3.1. Sentez mekanizması ve sentezlenen bileşikler (Datar 2012).....	8
Şekil 3.2. Ariloksi-propanolamin bileşikleri (Datar 2012).....	9
Şekil 3.3. Propanolol (Mauleon 1988).....	9
Şekil 3.4. Bisoprolol (Bazylak 2003).....	10
Şekil 3.5. Alprenolol (Bazylak 2003).....	10
Şekil 3.6. p-oksiprenolol (Bazylak 2003).....	10
Şekil 3.7. Nadolol (Bazylak 2003).....	10
Şekil 3.8. Salbutamol (Bazylak 2003).....	10
Şekil 3.9. Proctolol (Bazylak 2003).....	10
Şekil 3.10. Diüretik Ajan (Cecchetti 1992).....	11
Şekil 4.1. Reaksiyon şeması.....	13
Şekil 4.2. Timol ile oksiran sentezi.....	14
Şekil 4.3. Timol içeren oksipropanolamin sentezi.....	14
Şekil 4.4. Timol içeren oksipropanolaminler.....	15
Şekil 4.5. Eugenol ile oksiran sentezi.....	15
Şekil 4.6. Eugenol içeren oksipropanolamin sentezi.....	16
Şekil 4.7. Eugenol içeren oksipropanolaminler.....	16

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 5.1. Sentezlenen bileşiklerin <i>a. baumannii</i> üzerindeki antibakteriyel aktivitesi.....	22
Tablo 5.2. Sentezlenen bileşiklerin <i>p. aeruginosa</i> üzerindeki antibakteriyel aktivitesi.....	23
Tablo 5.3. Sentezlenen bileşiklerin <i>e. coli</i> üzerindeki antibakteriyel aktivitesi.....	24
Tablo 5.4. Sentezlenen bileşiklerin <i>s.aureus</i> üzerindeki antibakteriyel aktivitesi.....	25

ÖZET

Anahtar Kelimeler: Eugenol, timol, oksiran, oksipropanolamin, antibiyotik, hipertansiyon, enfeksiyon.

Oksipropanolaminlerin β -adrenoseptor antagonisti olarak kullanıldıkları uzun zamandır bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere hipertansiyon, tirotoksikoz, angina pectoris, kronik akciğer hastalıkları, deri enfeksiyonları tedavisinde ve diüretik olarak kullanılmaktadırlar.

Bakterilerde ilaçlara karşı direncin artması ve yakın zamanda kullanıma sunulmuş antibiyotiklere dahi direncin gelişmesi dikkate alınarak, çeşitli enfeksiyonlara sebebiyet veren gram pozitif bakterilere karşı direnç gösterebilecek yeni ilaçlara ihtiyaç duyulduğu gözlenmiştir. Tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması nedeniyle, yeni etki mekanizmalarına sahip olan antibiyotiklerin tanımlanması büyük önem kazanmıştır.

Bu çalışmada, nihai ürünlerin canlılar üzerinde kullanılma ihtimali yüksek olacağı düşünülerek, doğal alkoller olan timol ve eugenol kullanılmış ve 10 adet yeni antibakteriyel ürün sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin herbirinden yirmişi suş olmak üzere dört farklı bakteri türü (*A. Baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, ve *S. Aureus*) ile antibakteriyel aktiviteleri test edilmiştir. Tüm bu teslerde, maddelerin antibiyotik duyarlılık profilleri, Kirby Bauer'in disk difüzyon yöntemi ile Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tavsiyelerine göre değerlendirilmiştir.

SYNTHESIS OF NEW ANTIBACTERIAL COMPOUNDS IN NATURAL ALCOHOLS

SUMMARY

Keywords: Eugenol, thymol, oxirane, oxypropanolamine, antibiotic, hypertension, infection.

It is known that Oxypropanolamines have been using as β -adrenoceptor antagonists for a long time. It has been using as a treatment and diuretic for Cardiovascular diseases especially hypertension, thyrotoxicosis, angina pectoris, chronic lung diseases, skin infections

It has been observed that there is a need for new drugs that can be resistant to gram positive bacteria which cause various infections due to the increase of resistance against drugs in bacteria and the development of resistance even in the recent use of antibiotics because of the limited treatment options, identification of antibiotics with new mechanisms of action has gained importance.

In this study it was thought that high probability of using the final products on living things and 10 new antibacterial products were synthesized using natural alcohols, timol and eugenol. From each compound containing twenty strain and four different bacterial species (*A. Baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, ve *S. Aureus*) and antibacterial activities of each compound were tested. In all these tests, antibiotic susceptibility profiles of substances was evaluated with Kirby Bauer's disc diffusion method and recommendation of the Clinical and Laboratory Standards Institute.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Antibiyotik, herhangi bir mikroorganizma tarafından, başka bir mikroorganizmayı öldürmek veya çoğalmasını durdurmak için üretilen her türlü maddeye denir. Son yıllarda antibiyotik dünyasına çok sayıda yeni antimikrobiyal ajan girmiştir. Bunların çoğu Gram-negatif bakterilere karşı etkilidir. Etkili antibiyotik sayısının artması hekimlerin Gram-negatif bakterilerle gelişen enfeksiyonların tedavisinde uygun ajanı seçme olasılığını da arttırmaktadır. Antibiyotik üretimi, onu üreten mikroorganizma için selektif bir avantaj sağlar. Örnek olarak, Penicillium tarafından üretilen antibiyotikler, doğada rekabet halinde olduğu diğer mikroorganizmaların büyümesini önleyerek Penicillium'a rekabette önemli bir avantaj sağlar [1].

Antibiyotiklerin iki çeşidi vardır; biyosidal: mikroorganizmaları öldüren antibiyotikler ve biyostatik: mikroorganizmaların büyümesini ve çoğalmasını (üremesini) önleyen antibiyotikler. Her ne kadar "sadece" mikroorganizmaların (çoğunlukla bakteriler ve bazı fungi) ürettiklerine "antibiyotik" tanımı verilebilse de, bugün "antibiyotik" terimi patojenlere zarar veren her türlü kimyasal için kullanılmaya başlanmıştır. Bu yüzden, mikroorganizmalar, hayvanlar ve bitkiler tarafından doğal olarak üretilen bu tür kimyasallara "antibiyotik" demekteyiz [1].

Aynı zamanda, doğal olarak üretilen birçok antibiyotik madde suni yollardan daha etkili olmaları için modifiye edilmektedir. Örnek vermek gerekirse, doğal olarak üretilen penisilinlerin kimyasal olarak modifiye edilerek daha etkili olmaları sağlanabilmektedir. Bir başka örnek de kloramfenikol isimli antibiyotiktir. Eskiden tamamiyle doğal yollardan elde edilen bu antibiyotik bugün tamamiyle sentetik yollarla elde edilmektedir [2].

Antibiyotikler etkili oldukları mikropların metabolik işlemlerine müdahale ederek çalışırlar. Antibiyotikler müdahale ettikleri metabolik işlemlere göre spesifiktir. Bu metabolik işlemlere örnek olarak; protein sentezi, hücre çeperi sentezi, nükleik asit sentezi veya hücre zarı fonksiyonları verilebilir. Penisilin, vankomisin, florokinolon ve sefalosporin gibi antibiyotikler bugün en çok kullanılan antibiyotiklerdendir. Bu antibiyotiklerin hepsi bakterilerin hücre çeperlerini zayıflatırlar. Bakterilerin hücre çeperleri uzun peptidoglikan zincirlerinden oluşur. Antibiyotikler bu molekülleri bir arada tutan peptit bağlantılarının sentezini önler. Böylece hücre çeperleri zayıflar ve bakteri patlar. Peptidoglikandan oluşan hücre çeperleri sadece bakterilerde bulunur, hayvanlarda hücre çeperi bulunmazken bitki hücrelerinde selülozdan oluşan hücre çeperleri bulunur. Böylece, antibiyotikler sadece bakterilere zarar vermiş olur [2].

BÖLÜM 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Tıbbi Ve Aromatik Bitkiler

Koku ve tat özellikleri olan, ayrıca tedavi özelliklerinden dolayı ilaç olarak kullanılan bitkilere tıbbi ve aromatik bitkiler denilmektedir. Bitkiler ve uçucu yağlar, aromatik gıdalar ve içecekler elde etmek için insanlık tarihinin başından beri kullanıla gelmiştir. Kötü kokuları gizlemek, diğer bireylerin ilgisini çekmek, sağlık sorunlarını kontrol etmek, insanlarda ve hayvanlarda refah sağlamak gibi konularda kullanılmaları bu ürünlerin kültürel ve ekonomik durumunu göstermektedir [3].

Bu bitkilerden elde edilen esansiyel yağlar genellikle sıvı, berrak, değişik renklerde ve karmaşıktırlar. İçerdikleri mevcut bileşikleri uçucudur. Bu bileşikler güçlü bir koku ile karakterize edilirler ve mikroorganizmalar ile böceklerle karşı bitkiyi korumak için ikincil olarak sentezlenirler. Bu bileşikler bitkilerin tomurcuk, çiçek yaprakları, saplar, dallar, tohumlar, meyveler, kökler, kabuklar, salgı hücreleri ve boşlukları, kanalları, epidermal hücreleri ve trikomları gibi birçok bitki organından sentezlenebilirler. Kümes hayvanlarında, bağırsak içeriğinin kontrolü, bakteri kaynaklı hastalıkların kontrolü açısından çok önemlidir. Bu nedenle antibiyotiklerin kullanımının yasaklanmasının ardından esansiyel yağların bağırsak içeriğindeki antibakteriyel etkileri ön plana çıkmıştır [3].

Günümüzde tüketiciler gıda, sağlık, beslenme ve hijyen hakkında daha çok bilgi sahibi oldukça, geleneksel tıp, pestisitle bulaşmış gıdalar, antibakteriyel ürünler ve benzer konular çevresindeki tartışmalar ve endişelerden daha iyi haberdar olmaktadır. Böylece bu tür tüketiciler organik ve doğal ürünlere yönelik bir hayat stilini seçme ya da sıklıkla alternatif tedaviyi denemeye yönelenmektedirler [4].

Son yıllarda tıbbi ve aromatik bitkilerin ve bunlardan elde edilen ürünlerin kullanımına olan ilgi hızla artmaktadır. Dolayısıyla gelecek yıllarda sürekli artan talebi karşılamak, standartlara uygun ürün elde etmek için tıbbi ve aromatik bitki üretiminin, bunlardan elde edilen bitki ekstralarının ve bu ürünleri işleyen sanayi kollarının büyümesi ve artması beklenmektedir [4].

Uçucu yağlar içerisinde en antiseptik yağlar geyik otu, tarçın, kekik, karanfil, lavanta ve okaliptüs yağlarıdır. Kekik yağında bulunan timol veya karakrol fenolik bileşikler olmasına rağmen fenolden 20 kat daha güçlü antiseptik özellik gösterirler. Limonen ve α -pinen ise antibakteriyel ve antifungal etkiye sahiptir [4].

2.2. Kekik

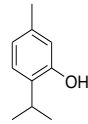
Türkiye'de "kekik" olarak tanımlanan ve bu amaçla kullanılan Lamiaceae familyasından pek çok aromatik bitki türü bulunmaktadır. Ancak özellikle timol/karvakrol tipi uçucu yağ içeren türler "kekik" olarak kabul edilmektedir. Bu türler arasında özellikle Thymus, Origanum, Satureja, Thymbra ve Coridothymus cinsleri hem yayılış olarak hem de ekonomik olarak büyük önem taşımaktadır [5].

Kekiğin kurutulmuş yaprak, çiçek ve tomurcuklarının su buharıyla damıtılması sonucu %2 ila %8 oranında elde edilen uçucu yağ (esans), kekiğin kendine özgü kokusunu taşır ve yakıcı lezzetlidir. Karvakrol ve timol gibi monoterpenik fenollerce zengin olan bu yağ, çok güçlü mikrop öldürücü özelliklere sahip olduğundan bakteri ve mantar enfeksiyonlarında etkilidir. İçilmesi doğru olmayan bu yağ, genellikle haricen kullanılır ve bazı yörelerde kesme şeker üzerine bir damla damlatılarak yenir. Kekik yağı ayrıca gıda endüstrisinde, hazırlanan birçok sosta sıklıkla kullanılır [5].

Kekik halk arasında baharat, soğuk algınlığı ve boğaz enfeksiyonlarının tedavisi ve nefes açıcı gibi farklı amaçlar için kullanılmaktadır. Kekik bitkisinin uçucu yağı ise genellikle kötürüm, kalp krizi, organ krampları, kas erimesi, romatizma, burkulmalar, tümörler, adale ezilmeleri, boğmaca, sara krizleri, zatürre ve alkol bağımlılığına karşı tedavi edici olarak kullanılmaktadır [5].

2.3. Timol

Timol, kekik ve mercan köşkünü yapısında bulunan, antimikrobiyal özelliği olan esansiyel bir yağdır. Bakteri ve mantarlara karşı etkili olan ve özellikle ağız, boğaz ve vajinaya uygulanacak çözeltilere % 1 oranında katılan koku giderici etkisi de bulunan bir bileşiktir [6].



Şekil 2.1. Timol (Bagambolua 2004).

Bir fenol türevi olan Timol, monoterpenler grubuna ait aromatik bir bileşiktir. Doğada özellikle Labiatae grubundan çeşitli bitkilerin uçucu yağlarında bulunmaktadır. Kekik esansiyel yağının en önemli bileşenidir ve bakteri, maya ve küflerde antimikrobiyal etkiye sahiptir. Ayrıca güçlü bir antiseptik ve antifungal olan Timolün diğer fenol bileşiklerine göre 20 kat daha fazla antiseptik etkisi ve 4 kat daha az toksik etkisi tespit edilmiştir [6].

Timolün antimikrobiyal etkisini araştırmak amacıyla agar difüzyon metodu kullanarak yapılan bir çalışmada *Shigella* spp.'e karşı inhibisyon etkisi gösterdiği rapor edilmiştir. Timol, eugenol ve nisin *E.coli*, *S.aereus*, *B.cereus* ve *L. monocytogenes* suşlarına karşı antimikrobiyal aktivitesi MIC (minimum inhibitör konsantrasyonu) testi ile karşılaştırılmış ve timolün eugenol' e göre daha fazla antimikrobiyal etkisinin olduğunu kanıtlanmıştır. Timol Gram-negatif bakterilerin dış kabuğunu parçalayarak, lipoprosakartilerin serbest kalmasına yol açmakta ve ATP için stoplazmik membranın geçirgenliğini arttırmaktadır [7].

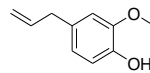
Timol ayrıca antioksidan özelliğe sahiptir. Aeschbach R. ve arkadaşları (2005) yapmış oldukları çalışmalarda, timol ve karvakrolun hem DPPH hem de β -karoten/linoleik asit test sistemlerinde güçlü bir antioksidan aktivitesinin olduğunu göstermişlerdir [7-8].

%78–82 oranında timol içeren esansiyel yağlar önemli derecede antioksidatif, antibakteriyel ve antifungal aktivite göstermektedir. Bu fenolik bileşikler mikrobiyal membranı parçalamada yeteneklidirler. Bu nedenle hücresel metabolik mekanizmalar ile etkileşim halinde bulundukları hücre içerisinde antimikrobiyal etki gösterirler. Mikroorganizmaların sitoplâzma membranlarında meydana gelen yapısal ve fonksiyonel hasarların fenolik bileşiklerin ana faaliyet mekanizması olduğuna inanılır [8].

Yüksek oranda timol içeren kekik türlerinin güçlü bir antioksidan olduğu, *E.coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. hirae*, *C. albicans*, *C. tropicalis* gibi bakteri ve funguslara karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiğini bilinmektedir. *Lippia sidoides* (Verbenaceae), türünün esansiyel yağının bileşimi ve antimikrobiyal etkileri araştırılmıştır. Esansiyel yağ hidrodistilasyonla elde edilmiş ve GC-MS ile esansiyel yağın 12 bileşenden oluştuğu, ana bileşik olarak %56.7 oranında timol ve %16.7 oranında karvakrol bulunduğu tespit edilmiştir. Esansiyel yağın ve ana bileşenleri olan karvakrol ve timol'un kariojenik bakteri türleri olan *Candida albicans* gibi *Streptococcus* türlerine karşı da düşük dozlarda antimikrobiyal etkilerinin olduğu bulunmuştur [9].

2.4. Eugenol

Kısa hidrokarbon zincirli bir metoksifenol olan eugenol, orjini *Syzygium* türünden gelen karanfil yağı, defneyaprağı ve yenibaharda bulunan bir bileşiktir [10].



Şekil 2.2. Eugenol (He 2007).

Eugenol güçlü kokuya sahip olup, gıdalarda baharat olarak kullanılır. Eugenol, antioksidan olarak bilinmekte, kozmetikte ve gıda ürünlerinde lezzet verici madde olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Eugenol'un antioksidan özelliği, peroksi radikallerini taşıyan zinciri engellemesinden kaynaklanır. Çeşitli çalışmalarda

eugenolün *L. monocytogenes*, *B. cereus*, *C. jejuni*, *E. coli*, *S. enterica*, *Aeromonas hydrophila*, *S. typhimurium* ve *Enterobacter aerogenes* gibi bakterilere ve *Aspergillus spp.* ve *Penicillium spp.* gibi küflere karşı antifungal etki gösterdiği bilinmektedir [11].

2.5. Karanfil

Karanfil, öğütülerek baharat olarak kullanılmakla birlikte, ağızda bir süre tutularak da kullanılabilir. Çiğnendiğinde nefesi taze ve temiz tutar. Güzel kokusu sebebiyle ağız kokusuna karşı yaygın bir biçimde kullanılır. İçerdiği “eugenol” maddesinin etkisi ile hafif ve orta şiddette diş ve dişeti ağrılarına karşı lokâl uyuşturucu olarak kullanım alanı bulunur. Ayrıca, ağız içi iltihaplarında, diş ağrısı ve iltihaplarında antiseptik ve ağrı kesici olarak da kullanılır. Bunun yanında, sindirim sistemine de çok faydalıdır. Ateş düşürücü olarak da kullanılır. Karanfil yağına alerjisi olmayanlarda, sivrisinek kovucu olarak sulandırılmadan cilde sürülürse 2 saat boyunca korur [12].

Tropik iklim bölgeleri karanfil bitkisinin asıl yaşam alanıdır. %15-20 uçucu, %13 tanen, %10 sabit yağ içerir. Çiçek tomurcukları ve çiçek sapları kurutularak kullanılır. Kullanılışı, ağızda çiğneme veya tanelerinin suda kaynatılıp çayının içilmesi şeklindedir [12].

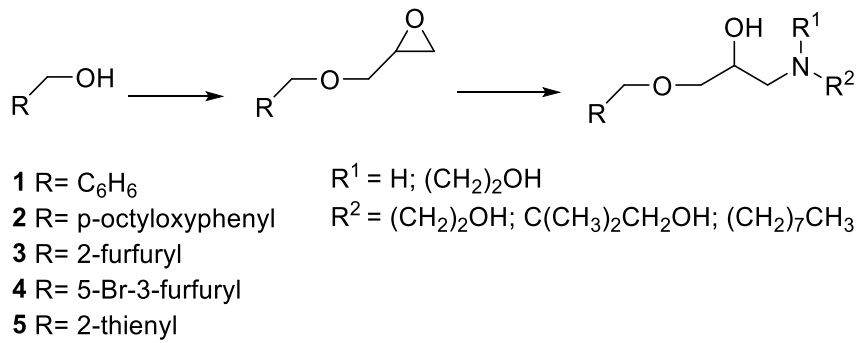
Karanfil kan dolaşımını rahatlatır. Bunun için bazı toksinler oluşturur ve metabolizmayı hızlandırır. Bu sayede daha dirençli bir bağışıklık sistemi sağlar. Bunun dışında kandaki şeker seviyesini düzenler. Ayrıca kanın pıhtılaşmasını önler. Bu sebeple de kalp ve damar sağlığının korunması için oldukça önemlidir [13].

BÖLÜM 3. OKSİPROPANOLAMİN BİLEŞİKLERİ

3.1. Yeni Ariloksi-propanolaminlerin Tasarım ve Sentezi

Oksipropanolaminlerin aslında β -adrenoseptor antagonisti olarak kullanıldıkları uzun zamandır bilinmektedir¹. Kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere hipertansiyon, tirotoksikoz, angina pectoris, kronik akciğer hastalıkları, deri enfeksiyonları tedavisinde ve diüretik olarak kullanılmaktadırlar[14].

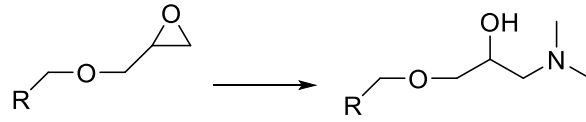
1928’de penisilin keşfinden bu yana, çok sayıda sentetik veya doğal yeni antibiyotikler geliştirilmiştir. Bu bileşikler; sefalosporinler, β -laktamlar, kinolonlar veya aminoglikosidler gibi çeşitli gruplara aittir. Tüberküloz tedavisinde kullanılan etambutol gibi bunlarda da aminoalkol grupları mevcuttur ve yeni aminoalkollerin antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmaktadır. Almeida ve ark. (2011)’nın bir seri oksipropanolamin türevi sentezlemiş ve bunların Antibakteryal etkinliklerini agar diffüzyon metoduyla değerlendirmiş ve yüksek etkinlik gösterdiklerini belirlemişlerdir [15].



Şekil 3.1. Sentez mekanizması ve sentezlenen bileşikler (Datar 2012).

Datar ve ark. (2012)’ı çalışmalarında, ariloksi-propanolaminlerin, birçok kardiyovasküler rahatsızlığın tedavisinde önemli bir role sahip olduklarını ve

Ariloksi-propanolaminlerin türevlerinin, güçlü antihipertansif ajan özellikleri gösterdiklerini gözlemlemişlerdir. Bu bilgiler ışığında yeni ariloksi-propanolamin serileri sentezler ve hipotansif aktiviteleri test etmişlerdir [16].

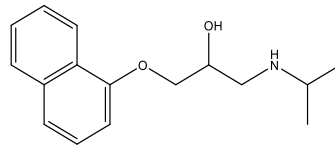


- 1 R= (2-isopropyl-5-methylphenyl)-oxidane
- 2 R= (4-allyl-2-methoxyphenyl)-oxidane
- 3 R= 4-methyl-7-oxidanyl-2*H*-chromen-2-one
- 4 R= (3,5-dimethylphenyl)-oxidane

Şekil 3.2. Ariloksi-propanolamin bileşikleri (Datar 2012).

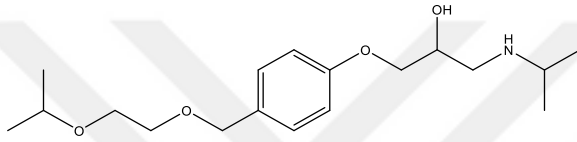
Sentezlenen bileşiklerin tansiyon üzerindeki etkileri, yetişkin fareler üzerinde 15 dakikalık aralarla ilaç vermeden önce ve sonra ölçerek, aynı işlemde standart olarak kullanılan DMSO ve propranolol bileşiklerinden alınan sonuçlara kıyasla etkinliklerinin oldukça yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir [16].

Mauleon ve ark. (1988)'ı bir dizi ariloksipropanolamin sentezi ve P-bloke edici etkisi üzerine araştırmalar yürütmüşlerdir. Bu bileşikler, aromatik halka ve eterik oksijen atomu arasına farklı köprü parçalarının yerleştirildiği ariloksipropanolamin P-blokerlerinin yapısal analoglarıdır. Her ne kadar bütün bileşikler önemli derecede blokaj gösterebilirler de arilalkoksi türevleri, fenoksipropanolaminlerden 10-100 kat daha az etkili olduğu belirtilmiştir. Şekil 3.3.'te yaygın olarak kullanılan kardiyoselektif olmayan bir beta-adrenerjik antagonisti olan, akut miyokard enfarktüsü, aritmi, anjina pectoris, hipertansiyon, hipertansif acil durumlar, hipertiroidi, migren, feokromositoma, menopo ve anksiyete gibi birçok hastalığın tedavisinde veya önlenmesinde kullanılan bir oksipropolanamin bileşiği verilmiştir [17].

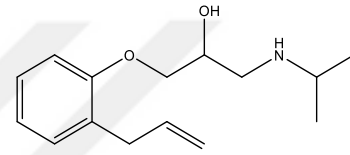


Şekil 3.3. Propranolol (Mauleon 1988).

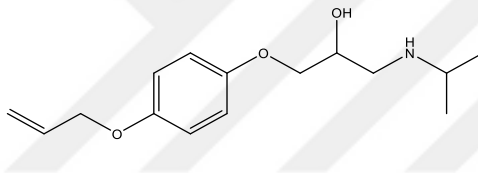
Crowther ve ark. (1971)'ı propanolol ile ilişkili bazı heterosiklik bileşiklerin sentezi ve biyolojik özellikleri üzerinde çalışmalar yürütmüşlerdir. Sentezledikleri çoğu bileşik, heterosiklik bir sistemin benzenoid kısmına bağlı bir yan zincire sahiptir ve bağlantı pozisyon " α " olduğunda aktivite en yüksektir. Ayrıca çalışmaya bir dizi heterosiklik fenoksipropanolamin dahil edilmiştir ve bu bileşikler, propanolol ile aynı β -adrenerjik bloke etme potansiyeline sahip olduğunu belirtmişlerdir [18]. Aşağıdaki şekillerde beta-adrenerjik ve beta-adrenolitik ilaç olarak kullanılan ilaç etken maddelerine örnekler verilmiştir [19].



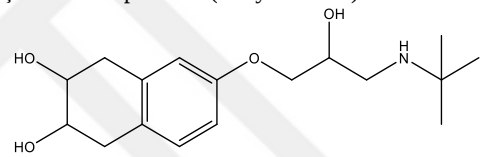
Şekil 3.4. Bisoprolol (Bazylak 2003).



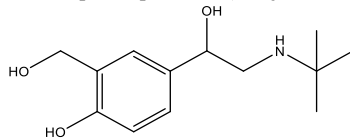
Şekil 3.5. Alprenolol (Bazylak 2003).



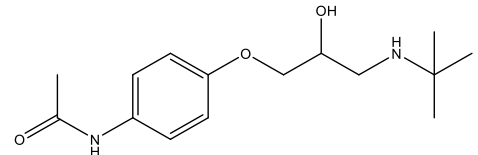
Şekil 3.6. p-oksiprenolol (Bazylak 2003).



Şekil 3.7. Nadolol (Bazylak 2003).



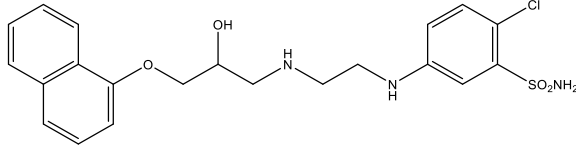
Şekil 3.8. Salbutamol (Bazylak 2003).



Şekil 3.9. Practolol (Bazylak 2003).

Cecchetti ve ark. (1993)'ı yapmış oldukları bir çalışmada, β -bloke edici oksipropanolamin farmokoforunun azot yan zincirine çeşitli şekilde bağlanmış bir klorobenzen-sülfonamidik diüretik parçasına sahip olan bir grup bileşik hazırlanmış ve β -adrenoseptör afiniteleri için test edilmiştir. Tüm aktif bileşikler için, sıçanlarda β -bloklama ve idrar söktürücü aktivite incelenmiştir ve yapı aktivite ilişkileri tartışılmıştır. Oksipropanol β -bloke edici farmokofor ve diüretik o-klorobenzen-sülfonamidik asit parçasını bağlayan köprüde indüklenen varyasyonların neden olduğu hem β -bloke edici hem de diüretik aktiviteler üzerindeki etkileri

değerlendirilmiştir. Şekil 3.8.'de etkinliği en yüksek diüretik, β -bloke edici bileşik verilmiştir [20].



Şekil 3.10. Diüretik Ajan (Cecchetti 1993).

Buradan hareketle, birçok ilaç aktif maddesinin temel yapıtaşı olan oksipropanolamin grubu ve en tanınan antibakteriyel özelliğe sahip doğal bileşiklerden timol veya eugenol grubu taşıyan bir seri bileşik sentezlenmiştir. Bu özellikleri nedeniyle insanda kullanımı mümkün ve yüksek antibakteriyel etki göstermesi beklenen bu bileşiklerin çeşitli bakterilere karşı antibakteriyel etkinliği araştırılmıştır [20].

BÖLÜM 4. MATERYAL VE METOT

4.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

Deneyisel çalışmalarda ısı kaynağı olarak IKA Labortechnik marka ısıtıcılı karıştırıcılar kullanılmıştır. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde BUCHI Rotavapor R-114 ve HEIDOLPH Labaroto 4000 marka döner buharlaştırıcı cihazları kullanılmıştır. Tartımlar OHAUS Analytical marka hassas terazide yapılmıştır. Kurutma işlemleri VACUCELL marka vakum etüvünde yapılmıştır.

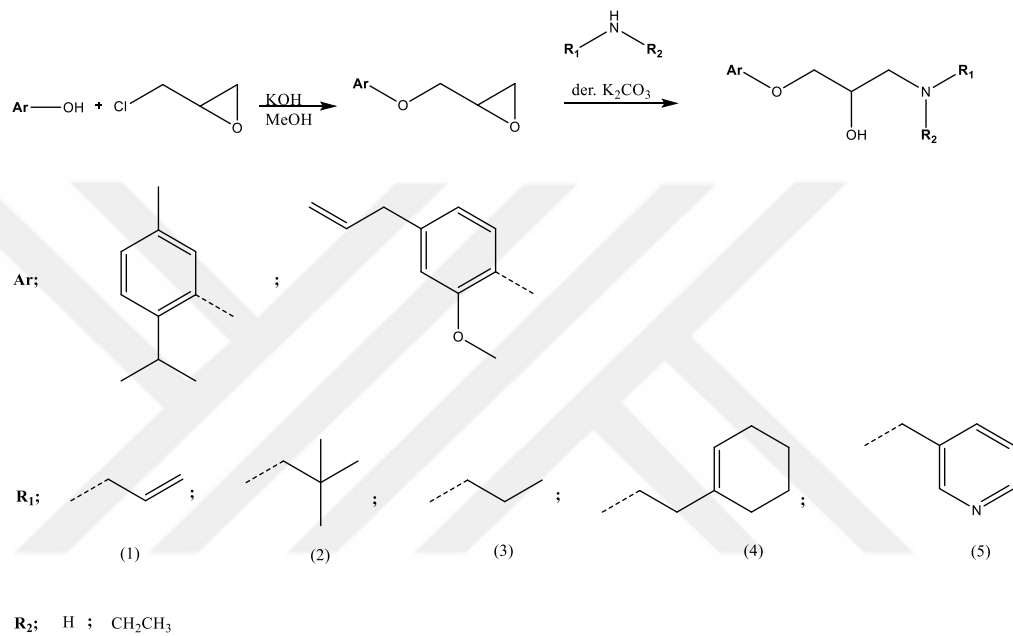
Elde edilen bileşiklerin erime noktaları ELEKTROTHERMAL 2000 marka erime noktası tayin cihazı kullanılarak tespit edilmiştir.

^1H NMR spektrumları VARIAN marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edilmiştir.

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

4.2. Deneysel Çalışmalar

Antibakteriyel özellikleri ile bilinen doğal alkollerden timol ve eugenol kullanılarak, epiklorohidrin ile bir oksiran bileşiği sentezlenmiştir. Bu oksiran bileşiği, farklı aminler ile açılıp; timol ve eugenol için ayrı ayrı beşer adet yeni oksipropanolamin türevi sentezlenmiştir.



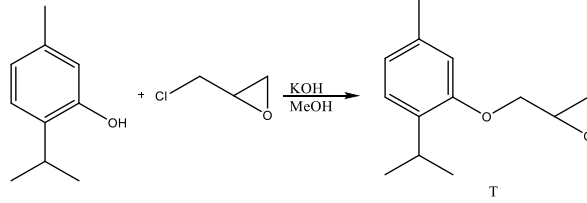
Şekil 4.1. Reaksiyon şeması

Sentezlenen bu oksipropanolamin türevleri ekstraksiyon ve kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırılmıştır. NMR spektroskopisi ile H¹ ve C¹³ spektrumları değerlendirilmiştir. Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesinde antibakteriyel etkinlikleri incelenmiş olup gerekli değerlendirmeler yapılmıştır.

4.2.1. Timol içeren oksipropanolamin türevlerinin sentezi

150 ml' lik bir balona 1 gr timol (6.65 mmol) ve 0.6 gr KOH (10.89 mmol) alınır ve 10 ml metanol ile çözülür. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra yavaş yavaş epiklorohidrin 1.04 ml (13.3 mmol) ilave edilerek 45 dk. boyunca 60 °C de manyetik karıştırıcı ile karıştırılmıştır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra diklorometan ve tuzlu

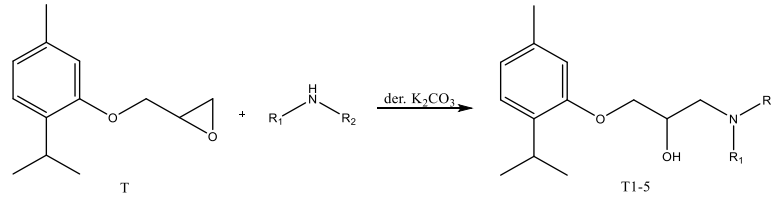
su ile ekstraksiyon yapılır. Daha sonra reaksiyona girmeyen epiklorohidrinin uzaklaştırılması için 90-100 °C de 30-45 dk boyunca destile edilir.



Şekil 4.2. Timol ile oksiran sentezi

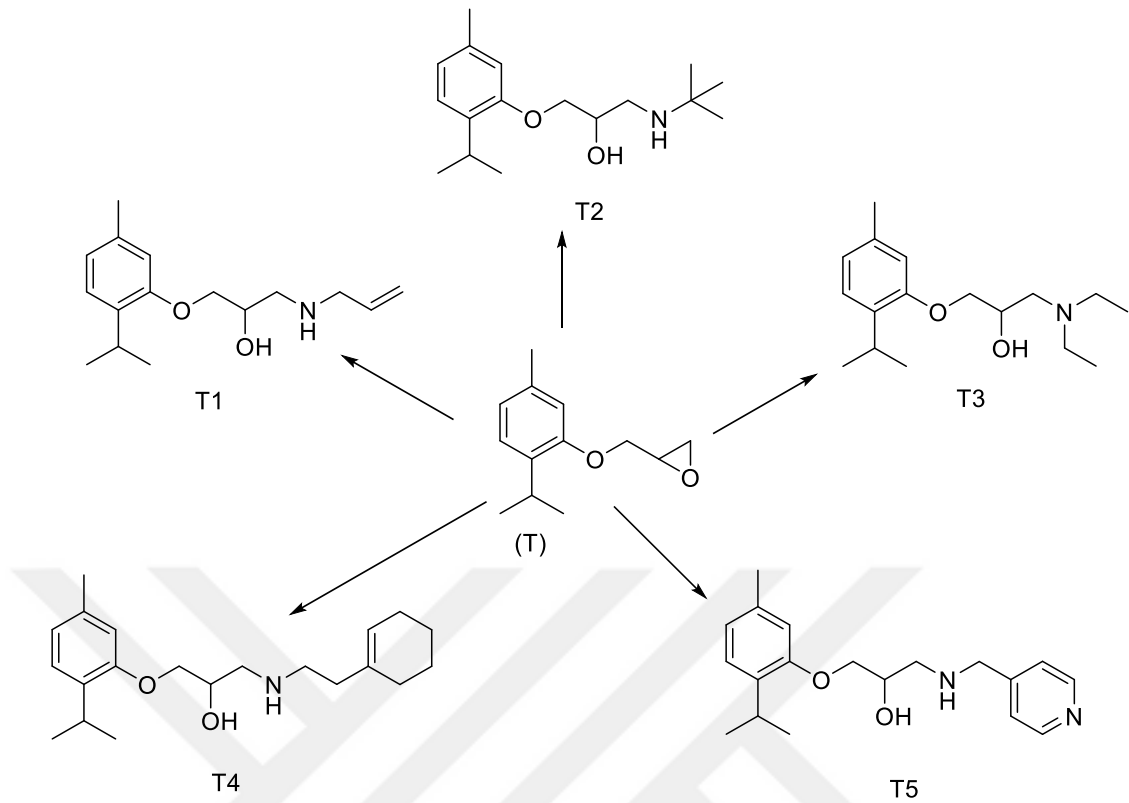
Bu adımla elde ettiğimiz ürün kolon kromatografisi uygulanarak etilasetat/hekzan (3/97) çözeltisi ile %92 verimle saflaştırılmıştır.

Oluşan oksiran bileşiğinin 1 gramı (4.85 mmol) bir balona alınarak üzerine iki ekivalent amin ilave edilip 2-3 ml kadar doygun $K_2CO_3 \cdot H_2O$ ilave edilerek manyetik karıştırıcı ile 8-12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Diklorometan ile ekstraksiyon yapılır.



Şekil 4.3. Timol içeren oksipropanolamin sentezi

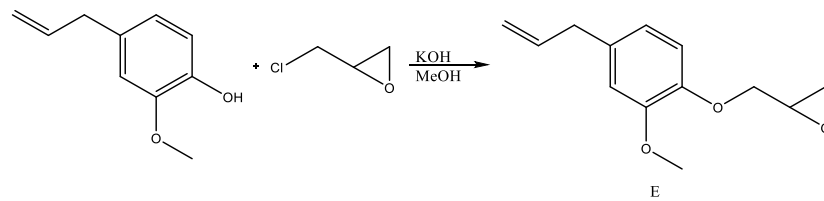
Daha sonra $MgSO_4$ ile kurutulan organik çözücü, evaporatör ile uzaklaştırılır.



Şekil 4.4. Timol içeren oksipropanolaminler

4.2.2. Eugenol içeren oksipropanolamin türevlerinin sentezi

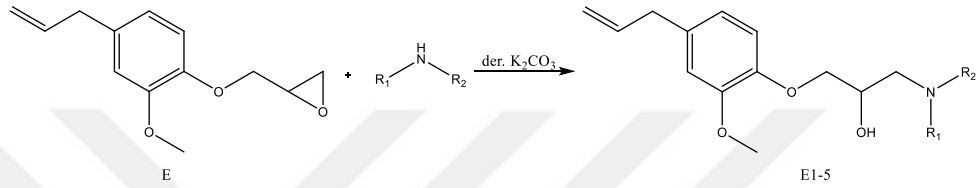
150 ml'lik bir balona 1 gr Eugenol (6.10 mmol) ve 0.6 gr KOH (10.89 mmol) alınır ve 10 ml metanol ile çözülür. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra yavaş yavaş 0.96 ml epiklorohidrin (12.2 mmol) ilave edilir ve 45 dk. boyunca 60 °C de manyetik karıştırıcı ile karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra diklorometan ve tuzlu su ile ekstraksiyon yapılır. Daha sonra reaksiyona girmeyen epiklorohidrin uzaklaştırılması için 90-100 °C de 30-45 dk boyunca destile edilir.



Şekil 4.5. Eugenol ile oksiran sentezi

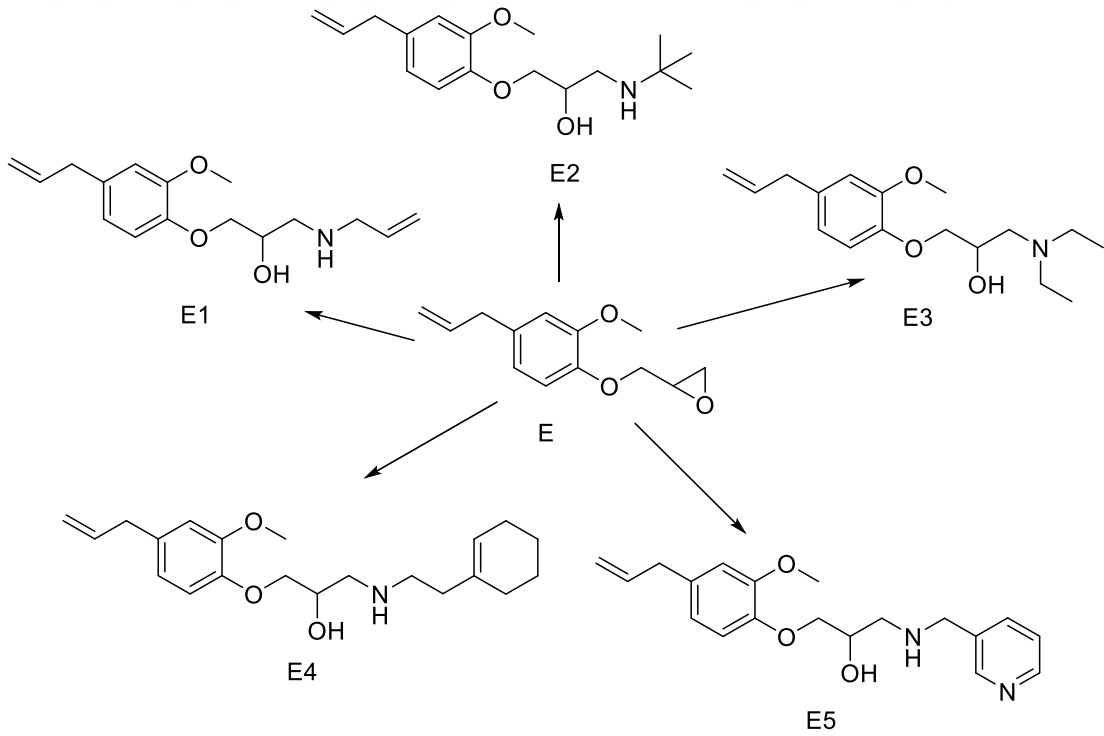
Bu adımla elde ettiğimiz ürün kolon kromatografisi uygulanarak etilasetat/hekzan (6/97) çözeltisi ile %90 verimle saflaştırılır.

Oluşan oksiran bileşiğinin 1 gramı (4.54 mmol) bir balona alınarak üzerine iki ekivalent amin ilave edilir ve 2-3 ml kadar doymun K_2CO_3/H_2O ilave edilerek manyetik karıştırıcı ile 8-12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Diklorometan ile ekstraksiyon yapılır.



Şekil 4.6. Eugenol içeren oksipropanolamin sentezi

Daha sonra MgSO₄ ile kurutulan organik çözücü, evaporatör ile uzaklaştırılır ve ürünüme ulaşılır.



Şekil 4.7. Eugenol içeren oksipropanolaminler

4.2.3. Sentezlenen yeni oksipropanolamin bileşiklerinin spektral verileri

2-((2-isopropil-5-metilfenoksi)metil)oksiran (T)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.20 (d, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.75 (dd, 1H), 2.87 (t, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.95 (dd, 1H), 4.2 (dd, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.75 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.19 (d, 1H, $J=7.7$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} , 21.58, 23.05, 26.85, 44.91, 50.66, 68.94, 112.79, 121.66, 126.41, 134.54, 136.59, 155.79.

1-(allilamino)-3-(2-isopropil-5-metilfenoksi)propan-2-ol (T1)

Yield 0.25g, 96%; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.21 (d, 6H, $J=6.92$ Hz), 2.33 (s, 3H), 2.80-2.95 (AB, 2H(Diastereotop), $J=12.08$, 3.4 Hz), 2.86 (s, OH), 2.90 (s, NH), 3.22-3.35 (m, 1H, $J=6.92$ Hz), 3.32-3.35 (dd, 2H, $J=6.73$, 2.90 Hz), 3.95-4.05 (m, 2H, $J=9.37$, 5.2 Hz), 4.10-4.17 (m, 1H, $J=9.95$ Hz), 5.12-5.26 (dd, 2H, $J=11.12$, 9.98, 4.39 Hz), 5.86-5.99 (m, 1H, $J=11.3$ Hz), 6.5 (s, 1H), 6.76-6.79 (d, 1H, $J=7.61$ Hz), 7.107.11 (d, 1H, $J=7.61$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} , 21.57, 23.05, 26.80, 51.65, 52.48, 68.69, 70.71, 112.60, 116.89, 121.79, 126.12, 134.16, 136.32, 136.67, 155.74.

1-(tert-butilamino)-3-(2-isopropil-5-metilfenoksi)propan-2-ol (T2)

Yield 0.26g, 95%; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.12 (s, 9H), 1.20 (d, 6H, $J=7.02$ Hz), 2.24 (broad, 1H, NH) 2.30 (s, 3H), 2.72-2.80 (dd, 2H, $J=6.74$, 3.8 Hz), 2.81 (broad, 1H, OH), 3.30-3.17 (m, 1H, $J=7.3$ Hz), 3.97-3.91 (dd, 1H, $J=7.3$ Hz), 4.02-3.97 (dd, 2H, $J=5.85$, 2.63), 6.57 (s, 1H), 6.67-6.66 (d, 1H, $J=7.90$ Hz), 7.10-7.05 (d, 1H, $J=7.90$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} , 21.55, 23.01(2C), 26.90, 29.31(3C), 45.05, 50.58, 68.96, 70.80, 112.61, 121.71, 126.11, 134.17, 136.65, 155.88.

1-(dietilamino)-3-(2-isopropil-5-metilfenoksi)propan-2-ol (**T3**)

Yield 0.25g, 92%; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.03-1.07 (t, 6H, $J=7.3$ Hz), 1.17-1.22 (d, 6H, $J=6.73$ Hz), 2.20 (broad, 1H, NH) 2.30 (s, 3H), 2.40-2.68 (q, 4H, $J=7.32$ Hz), 2.69-2.74 (AB, 2H (Diastereotop), $J=9.37$, 6.15, Hz), 3.15-3.32 (m, 1H, $J=6.73$ Hz), 3.91-3.99 (m, 1H, $J=8.2$ 9.37 Hz), 4.00-4.23 (dd, 2H, $J=6.15$, 8.2 Hz), 6.66 (s, 1H), 6.72-6.75 (d, 1H, $J=7.61$ Hz), 7.04-7.09 (d, 1H, $J=7.61$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} , 12.21(2C), 21.59, 23.01(2C), 26.92, 47.53(2C), 56.35, 66.33, 70.59, 112.57, 121.60, 126.10, 134.28, 136.58, 156.03.

1-((2-(cicloheks-1-en-1-il)etil)amino)-3-(2-isopropil-5-metilfenoksi)propan-2-ol (**T4**)

Yield 0.30g, 92%; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.18-1.21 (d, 6H, $J=6.91$ Hz), 1.52-1.62 (m, 4H, $J=11.55$, 7.91, 6.01 Hz), 1.92-1.97 (dd, 4H, $J=9.37$, 6.01), 2.12-2.17 (t, 2H, 6.81, 6.90 Hz), 2.28 (broad, 1H, NH), 2.30 (s, 3H), 2.65-2.70 (dd, 2H, $J=11.56$, 8.40 Hz), 2.71-2.91 (dt, 2H, $J=11.56$, 8.58 Hz), 3.24-3.28 (m, 1H, $J=6.91$), 3.66 (broad, 1H, OH), 3.91-4.01 (tt, 2H, $J=11.64$, 8.40 Hz), 4.02-4.1 (t, 1H, $J=11.64$ Hz), 5.46 (d, 1H, $J=1.17$ Hz), 6.66 (s, 1H), 6.74-6.76 (d, 1H, $J=7.69$ Hz), 7.07-7.10 (d, 1H, $J=7.71$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 21.52, 23.16, 25.48(2C), 26.82, 28.27, 38.57, 39.86, 42.22, 47.88, 52.31, 68.57, 70.83, 112.63, 121.69, 123.47, 126.08, 134.18, 135.45, 136.60, 155.85.

1-(2-isopropil-5-metilfenoksi)-3-(piridin-3-ilmetilamino)propan-2-ol (**T5**)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.21 (d, 6H, $J=6.92$ Hz), 2.33 (s, 3H), 2.86-2.91 (dt, 2H, $J=11.56$, 8.58 Hz), 2.88-2.96 (AB, 2H (Diastereotop), $J=12.08$, 3.4Hz), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.98-4.01 (m, 2H), 4.16-4.18 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.75-6.78 (d, 1H, $J=7.61$ Hz), 7.08-7.10 (d, 1H, $J=6.71$ Hz), 7.25-7.29 (dd, 1H, $J=7.75$ -6.85 Hz), 7.70-7.73 (d, 1H, $J=7.77$ Hz), 8.57 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 16.13, 24.40, 34.36, 51.37, 52.01, 68.91, 70.78, 109.85, 113.34, 118.75, 123.90, 124.15, 130.77, 135.79, 136.51, 148.27, 149.53, 156.79.

2-((4-allil-2-metoksifenoksi)metil)oksiran (**E**)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.68-2.71 (dd, 1H, $J=4.94$ Hz), 2.83-2.86 (t, 1H, $J=5.04$ Hz), 3.30-3.32 (d, 2H, $J=6.49$ Hz), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.96-4.01 (dd, 1H, $J=11.38$ Hz), 4.17-4.22 (dd, 1H, $J=11.38$ Hz), 5.03 (board s, 1H), 5.06-5.09 (d, 1H, $J=8.09$ Hz), 5.87-6.00 (m, 1H), 6.69-6.71 (d, 1H, $J=9.23$ Hz), 6.71 (s, 1H), 6.83-6.86 (d, 1H, $J=7.90$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 40.03, 45.08, 50.47, 56.08, 70.70, 112.71, 114.70, 115.91, 120.74, 134.09, 137.77, 146.58, 149.82.

1-(4-allil-2-metoksifenoksi)-3-(allilamino)propan-2-ol (**E1**)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.70-2.83 (dd, 2H, $J=11.95$ -4.23 Hz), 3.24-3.26 (d, 1H, $J=6.63$ Hz), 3.29-3.31 (d, 2H, $J=5.68$ Hz), 3.80 (s, 3H), 3.94-3.98 (dd, 2H $J=6.68$ Hz), 4.04-4.11 (m, 1H), 5.03-5.05 (d, 2H, $J=8.51$ Hz), 5.13-5.19 (d, 2H, $J=9.18$ Hz), 5.83-5.95 (m, 2H), 6.66-6.68 (d, 1H, $J=6.65$ Hz), 6.68 (s, 1H), 6.80-6.83 (d, 1H, $J=8.57$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 40.03, 51.69, 52.49, 55.91, 68.54, 73.01, 112.45, 114.33, 115.88, 116.46, 120.83, 133.58, 136.67, 137.80, 146.75, 149.60.

1-(4-allil-2-metoksifenoksi)-3-(tert-butilamino)propan-2-ol (**E2**)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.10 (s, 9H), 2.66-2.83 (dd, 2H, $J=12.4$ -3.75 Hz), 3.30-3.33 (d, 1H, $J=6.65$ Hz), 3.82 (s, 3H), 3.94-3.98 (dd, 2H $J=6.68$ Hz), 4.04-4.11 (m, 1H), 5.03-5.05 (d, 2H, $J=8.51$ Hz), 5.83-5.95 (m, 2H), 6.66-6.68 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.80-6.83 (d, 1H, $J=8.57$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 29.32, 40.07, 44.81, 50.41, 56.00, 68.66, 73.37, 112.53, 114.86, 115.91, 120.83, 133.93, 137.80, 146.81, 149.88.

1-(4-allil-2-metoksifenoksi)-3-(dietilamino)propan-2-ol (**E3**)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.00-1.05 (t, 6H, $J=7.12$ Hz), 2.52-2.65 (q, 4H, $J=7.12$ Hz), 2.61-2.66 (m, 3H), 3.30-3.33 (d, 1H, $J=6.65$ Hz), 3.82 (s, 3H), 4.00 (s, 1H), 4.00-4.01 (d, 2H $J=8.97$ Hz) 5.03-5.05 (d, 2H, $J=8.51$ Hz), 5.90-5.99 (m, 2H), 6.66-6.68 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.80-6.83 (d, 1H, $J=8.57$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 12.19, 40.05, 47.45, 56.09, 56.17, 66.39, 72.75, 112.70, 114.65, 115.84, 120.77, 133.67, 137.85, 147.02, 149.86.

1-(4-allil-2-metoksifenoksi)-3-((cicloheks-1-en-1-ilmetil)amino)propan-2-ol (**E4**)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.49-1.64 (m, 4H), 1.89-1.97 (dd, 4H, $J=10.31$, 7.23 Hz), 2.04-2.13 (t, 2H, 7.81, 5.86 Hz), 2.66-2.83 (m, 3H), 3.30-3.33 (d, 1H, $J=6.65$ Hz), 3.82 (s, 3H), 3.94-3.98 (dd, 2H $J=6.68$ Hz), 4.04-4.11 (m, 1H), 5.03-5.05 (d, 2H, $J=8.51$ Hz) 5.43 (s, 1H), 5.83-5.95 (m, 2H), 6.66-6.68 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.80-6.83 (d, 1H, $J=8.57$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 22.64, 23.13, 25.43, 28.39, 38.47, 40.06, 47.90, 52.00, 55.98, 68.38, 73.02, 112.44, 114.72, 115.92, 120.83, 122.97, 133.87, 135.45, 137.78, 146.68, 149.73.

1-(4-allil-2-metoksifenoksi)-3-((piridin-3-ilmetil)amino)propan-2-ol (**E5**)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.74-2.78 (dd, 2H, $J=10.83$, 6.53 Hz), 3.26-3.28 (d, 1H, $J=6.25$ Hz), 3.71-3.76 (d, 2H, $J=7.85$ Hz), 3.71 (s, 3H), 3.94-3.98 (dd, 2H $J=6.68$ Hz), 4.04-4.11 (m, 1H), 5.03-5.05 (d, 2H, $J=8.51$ Hz), 5.13-5.19 (d, 2H, $J=9.18$ Hz), 5.83-5.95 (m, 2H), 6.66-6.68 (d, 1H, $J=6.65$ Hz), 6.68 (s, 1H), 6.80-6.83 (d, 1H, $J=8.57$ Hz), 7.64 (s, 1H), 8.41-8.49 (d, 2H, $J=4.81$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 40.05, 51.43, 51.72, 55.90, 68.63, 73.21, 112.41, 114.62, 115.96, 120.84, 123.67, 133.94, 135.72, 136.14, 137.75, 146.59, 148.62, 149.67, 149.81.

BÖLÜM 5. ARAŞTIRMA BULGULARI

^1H NMR spektrumunda 2.5-4.5 ppm aralığında epoksit piklerinin ve ^{13}C NMR spektrumunda 40-70 ppm aralığında görülen epoksit piklerinin varlığı “T” ve “E” bileşiklerine ulaştığımızı göstermektedir. T1-T5 ve E1-E5 bileşikleri için de ^1H NMR spektrumlarını inceleyecek olursak epoksit piklerinin bozulduğunu, aminin bağlandığı epoksit karbonundaki protonların 2.8 ppm civarından 2.5 ppm’e doğru kayma olduğu gözlemlenmiştir. Yine bağlanan aminin içerdiği R gruplarının piklerinin görülmesi, epoksitin bozulup aminin 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.

Bu çalışmada sentezlenen tüm bileşikler, her birinden yirmişişer suş olmak üzere dört farklı bakteri türü (A. Baumannii, P. aeruginosa, E. coli, ve S. Aureus) ile test edildi. Tüm bu testlerde maddelerin antibiyotik duyarlılık profilleri, Kirby Bauer’in disk difüzyon yöntemi ile Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tavsiyelerine göre değerlendirildi. Her kimyasal bileşik, test edilen bakteri suşlarında çeşitli seviyelerde antibakteriyel direnç göstermiştir ve bu direnç profilleri aşağıdaki tablolarda (Tablo 5.1-5.4) gösterilmektedir.

Tablo 5.1. Sentezlenen bileşiklerin, *a. baumanni* üzerindeki antibakteriyel aktivitesi

SUŞLAR	E	E1	E2	E3	E4	E5	T	T1	T2	T3	T4	T5	CAZ	AK	CIP	IPM	CN	SAM	TZP
1	10	21	25	17	21	15	0	28	27	20	30	13	0	10	0	0	20	0	0
2	10	22	20	20	17	20	10	26	28	21	25	14	0	0	0	0	20	0	0
3	0	20	20	20	21	20	10	26	22	22	27	20	0	0	0	15	0	0	0
4	0	20	20	20	20	20	20	26	27	22	29	15	0	0	0	15	0	0	0
5	17	20	20	20	20	15	15	25	25	22	30	13	0	0	0	16	0	0	0
6	16	17	21	17	20	20	12	22	28	24	30	14	0	0	0	14	0	0	0
7	15	25	30	23	22	20	14	32	32	30	28	19	0	20	0	15	15	0	0
8	24	20	20	20	20	20	15	23	25	20	30	18	0	0	0	10	0	0	0
9	10	22	21	20	25	15	10	27	25	20	29	15	0	10	0	0	20	0	0
10	0	22	20	20	25	22	10	25	26	23	30	21	0	0	0	0	0	0	0
11	25	22	20	22	20	15	10	25	23	21	29	17	0	10	0	0	20	0	0
12	0	22	22	17	20	17	10	24	24	25	30	14	0	0	0	0	15	0	0
13	0	20	22	20	20	15	10	25	25	20	30	18	0	0	0	0	20	0	0
14	10	20	17	20	20	21	15	20	20	20	30	21	0	0	0	0	17	0	0
15	15	21	20	20	20	20	10	25	25	20	29	19	0	0	0	0	15	0	0
16	0	25	17	20	22	17	10	25	24	21	30	17	0	0	0	0	20	0	0
17	15	20	25	19	25	20	15	27	30	30	35	22	0	0	0	0	10	0	0
18	20	22	15	17	20	18	0	35	30	25	30	23	0	10	0	0	25	0	0
19	15	25	22	20	20	22	0	30	30	24	30	21	0	0	0	0	20	0	0
20	15	22	25	20	22	15	0	30	25	20	30	15	0	0	0	0	0	0	0

CAZ: seftazidim, CIP: siprofloksasin, IPM: Imipenem, AK: Amikasin, CN: Gentamisin TZP: Piperasilin / Tazobaktam, SAM: Ampisilin / sulbaktam

Tablo 5.2. Sentezlenen bileşiklerin, *p. aeruginosa* üzerindeki antibakteriyel aktivitesi

SUŞLAR	E	E1	E2	E3	E4	E5	T	T1	T2	T3	T4	T5	CAZ	AK	CIP	IPM	CN	SAM	TZP
1	0	15	12	15	20	0	0		21	15	22	0	0	0	0	10	0	20	0
2	0	25	15	12	15	0	0	20	21	20	25	10	0	0	0	10	0	10	0
3	0	17	17	17	10	0	0	17	17	15	25	0	0	0	0	10	0	12	0
4	0	23	10	15	20	0						0	0	0	0	10	0	18	0
5	0	12	16	15	18	10	0	17	16	20	25	0	0	0	0	0	0	16	0
6	0	17	16	20	17	0	0	20	21	15	24	0	0	10	0	15	0	20	0
7	0	15	17	17	21	0	0	20	20	10	25	0	0	15	0	15	0	20	0
8	0	13	15	0	20	0	0	18	17	0	26	0	0	10	0	15	0	20	0
9	0	12	18	18	21	0	0	20	21	18	26	0	0	12	0	15	0	20	0
10	0	10	17	16	21	0	0	19	20	20	25	0	0	15	0	15	0	20	0
11	0	15	30	16	20	0	0	20	25	10	25	0	0	12	0	15	0	20	0
12	0	16	10	10	16	0	0	20	27	15	25	0	0	12	0	12	0	20	0
13	0	15	16	11	20	15	0	17	20	10	25	0	0	0	0	10	0	17	0
14	0	10	12	20	24	12	0	20	17	10	27	0	0	12	0	12	0	20	0
15	0	10	15	20	22	12	0	18	20	10	25	0	0	10	0	15	0	20	0
16	0	15	25	15	25	0	0	15	19	10	25	0	0	14	0	16	0	20	0
17	0	15	16	15	22	0	0	25	27	20	28	0	0	15	0	15	0	15	0
18	0	12	0	10	15	0	0	17	22	16	29	0	0	10	0	16	0	20	0
19	0	12	19	17	17	0	0	17	20	15	25	0	0	16	0	16	0	20	0
20	0	17	18	11	17	20	0	25	24	25	30	0	0	8	0		0	20	0

CAZ: seftazidim, CIP: siprofloksasin, IPM: Imipenem, AK: Amikasin, CN: Gentamisin TZP: Piperasilin / Tazobaktam, SAM: Ampisilin / sulbaktam

Tablo 5.3. Sentezlenen bileşiklerin, *e. coli* üzerindeki antibakteriyel aktivitesi

SUŞLAR	E	E1	E2	E3	E4	E5	T	T1	T2	T3	T4	T5	CAZ	AK	CIP	IPM	CN	SAM	TZP
1	0	23	22	16	18	15	10	30	35	30	30	13	8	15	0	20	0	8	15
2	0	25	26	20	20	16	10	22	23	20	15	17	20	15	12	25	12	0	20
3	0	25	25	17	23	15	0	25	22	19	17	15	15	12	20	18	10	0	15
4	0	19	19	20	18	10	10	25	22	19	17	13	20	15	15	22	8	15	22
5	0	21	22	20	19	16	10	22	22	25	20	13	12	17	0	35	15	0	25
6	0	20	25	20	20	15	10	30	27	22	20	13	17	15	16	20	12	0	20
7	0	25	22	21	20	15	10	20	20	18	18	12	16	12	0	22	15	0	17
8	0	20	22	18	22	10	0	25	25	17	18	12	18	15	0	30	12	16	25
9	0	15	20	15	22	0	0	27	22	17	20	12	15	17	0	30	15	12	20
10	0	20	18	15	17	0	0	30	25	25	20	12	0	14	0	20	0	8	18
11	0	20	24	22	22	12	0	26	20	18	17	14	17	22	25	27	17	0	25
12	0	22	32	20	20	15	10	22	26	22	17	13	17	17	25	20	15	0	17
13	0	25	25	16	22	12	10	22	22	20	17	15	0	15	0	20	0	0	17
14	0	21	20	17	20	0	10	27	27	22	20	15	25	15	17	25	15	0	22
15	0	17	21	17	0	0	0	30	30	20	20	8	0	17	0	30	17	0	25
16	0	20	25	20	20	15	18	30	25	25	30	21	0	15	0	30	12	0	25
17	0	25	30	20	18	12	10	25	27	30	25	14	18	15	25	20	14	0	20
18	0	22	25	17	17	15	0	25	25	20	15	14	0	17	0	25	0	0	20
19	15	22	21	17	18	15	10	20	20	20	20	12	20	20	22	25	15	0	25
20	20	18	22	16	17	15	16	30	30	20	25	10	25	25	30	30	17	0	28

CAZ: seftazidim, CIP: siprofloksasin, IPM: Imipenem, AK: Amikasin, CN: Gentamisin TZP: Piperasilin / Tazobaktam, SAM: Ampisilin / sulbaktam

Tablo 5.4. Sentezlenen bileşiklerin, *s. aureus* üzerindeki antibakteriyel aktivitesi

SUŞLAR	E	E1	E2	E3	E4	E5	T	T1	T2	T3	T4	T5	CAZ	AK	CIP	IPM	CN	SAM	TZP
1	15	22	27	20	25	19	10	25	25	20	25	23	16	14	17	12	20	16	20
2	15	23	21	19	21	20	10	25	22	21	30	20	16	15	20	10	0	15	0
3	10	20	23	17	26	21	15	27	24	25	25	20	15	15	22	10	20	17	25
4	12	21	21	20	25	21	10	25	20	22	20	23	17	15	20	10	25	18	20
5	12	22	22	20	26	15	20	25	22	30	35	23	18	15	20	8	24	20	20
6	12	20	22	20	24	21	10	25	20	20	20	20	18	15	22	0	20	15	12
7	17	23	25	20	27	25	25	26	23	30	26	20	18	18	25	10	0	20	25
8	15	25	25	20	22	18	10	24	20	25	25	23	18	18	20	12	20	18	22
9	10	27	22	17	25	22	10	25	25	20	22	20	15	15	10	12	20	20	15
10	15	21	25	30	25	20	10	25	25	25	25	20	15	15	23	0	20	17	22
11	10	21	14	20	25	20	25	25	22	22	30	25	17	17	27	0	22	20	20
12	15	21	22	18	25	21	10	25	20	22	27	20	15	15	20	0	20	15	10
13	12	22	15	23	22	20	30	35	30	35	38	26	15	15	22	0	20	15	20
14	10	20	22	17	21	18						30	15	17	22	0	20	17	20
15	14	20	25	20	22	17						20	16	15	22	10	20	15	20
16	20	25	25	30	20	19						20	15	16	25	0	25	18	20
17	15	22	25	21	21	19						23	20	15	10	0	0	20	25
18	10	23	15	20	31	20						22	18	17	20	0	22	17	20
19	20	22	25	20	25	20						20	17	15	0	0	0	12	0
20	10	20	25	20	25	16						16	16	15	22	0	24	20	24

VA: Vancomycin, TEC: Teicoplanin, CIP: ciprofloxacin, OX: Oxacillin, E: Erythromycin, P:Penicillin, SAM: Ampicillin/sulbactam, CN: Gentamicin, CRO:Ceftriaxone, SXT: Trimethoprim-sulfamethoxazole

BÖLÜM 6. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bakterilerde ilaçlara klinik direncin giderek artması ve yakın zamanda kullanıma sunulmuş olan kinipristin-dalfopristine karşı da direncin gelişmesi dikkate alındığında, birçok ilaca dirençli gram pozitif bakterilerle ortaya çıkan enfeksiyonların tedavisinde etkin ilaçlara halen gereksinim duyulduğu açıktır. Tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması nedeniyle, yeni etki mekanizmalarına sahip olan antibiyotiklerin tanımlanması büyük önem kazanmıştır. Bu çalışmada timol ve eugenol kullanılarak 10 adet yeni antibakteriyel ürün sentezlenmiştir ve sentezlenen ürünlerin antibakteriyel etkinlikleri tablolarla (Tablo 5.1-5.4) gösterilmiştir. Buna göre;

A. Baumanni suşları için “E” ve “T” hariç olmak üzere, tüm bileşikler 15 mm den büyük çapa sahiplerdir. Bileşik “E” A. Baumannii suşlarının 6 tanesinin çapı “0” iken, sadece 5 tanesinde çapı 15 mm’nin üzerine çıkmıştır. Bileşik “T” ‘de ise 15 suşun çapı 15 mm’nin altında olduğu ve 15mm’nin üzerinde çapa sahip sadece bir suş olduğu görülmektedir.

Bileşik “E” ve “T” P.aeruginosa suşlarına karşı antibakteriyel etkinlik göstermezken, bileşik “E5” ve “T5” ‘in yalnızca sırasıyla 5 (%20) ve 1 suşta etkili olduğu görülmektedir. Bileşik “T4” ve “T2” ‘nin tüm suşlarının çapları 15 mm’den büyüktür. Benzer şekilde bileşik “T1” ‘in bir suş hariç diğerlerinin çapı 15 mm’nin üzerinde olduğu görülmektedir.

Fenoksipropanolamin türevleri “T”, “E” ve “E5” E. coli suşlarına karşı zayıf antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Bileşik “T” ile 13 E. Coli suşunda ölçülebilir değer tespit edildi. Bileşik “E5” ‘te sadece 4 E. Coli suşunda ölçülebilir değer tespit

edilmemiştir. “T1” ve “T2” bileşiklerinde ise test edilen tüm suşlarda çapın 20 mm’nin üzerinde olduğu görülmektedir.

“T” hariç olmak üzere, timol grubuna sahip olan tüm bileşiklerin ve eugenol grubuna sahip “E1” ve “E4” *S. aureus* üzerindeki etkinliği, test edilen tüm suşlarda çapın 20 mm’nin üzerinde olduğu görülmektedir.

Çıkış bileşikleri olarak doğal alkoller seçildiği için nihai ürünlerin canlılarda kullanılma ihtimali artırılmıştır.

Diğer taraftan sentezlenen maddelerin antibakteriyel testleri yapılmış olup oldukça etkin sonuçlar verdiği tespit edilmiştir.

Sentezlenen maddelerin farklı tuzları ve diğer ilaçlarla olan etkileşimleri araştırılmalıdır. Sonuç olarak sentezlenen türevlerin potansiyel antibakteriyel ürünler olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Michael, A., Fischbach and Christopher T., Walsh Antibiotics for Emerging Pathogens. Science., 325(5944): 1089-1093, 2009.
- [2] Sang Hyun Cho, Saradee Warit, Baojie Wan, Chang Hwa Hwang, Guido F., Pauli and Scott G., Low-Oxygen-Recovery Assay for High-Throughput Screening of Compounds against Nonreplicating Mycobacterium tuberculosis. Lora for high-throughput screening of compounds., 51(4): 1380-1384, 2007.
- [3] Miliauskasa, G., Venskutonisa, P.R., Van Beekb, T.A., Screening of radical scavenging activity of some medicinal and aromatic plant extracts. Food Chemistry., 85(2): 231–237, 2004.
- [4] Andrea L., Robert V., Cultivation of medicinal and aromatic plants for specialty industrial materials. Industrial Crops and Products., 34(1): 785–801, 2011.
- [5] Kintzios, S.E., Oregano. Woodhead Publishing Limited., 21: 418-431, 2012.
- [6] Bagambolua, C.F., Uyttendaele, M., Debevere, J., Inhibitory effect of thyme and basil essential oils, carvacrol, thymol, estragol, linalool and pcimene towards Shigella sonnei and S. flexneri. Food Microbiology., 21(1): 33– 42, 2004.
- [7] Buyukleyla, M., and Rencuzogulları, E., The effects of thymol on sister chromatid exchange, chromosome aberration and micronucleus in human lymphocytes Ecotoxicology and Environmental. Safety., 72(3): 943-947, 2009.
- [8] Aeschbach, R., Loliger, J., Scoot, B.C., Murcia, A., Butlers, J., Halliwell and Aruoma, O. I., Antioxidant actions of thymol, carvacrol, 6-gingerol, zingerone and hydroxytyrosol. Accepted., 32(1): 31-36, 1993.

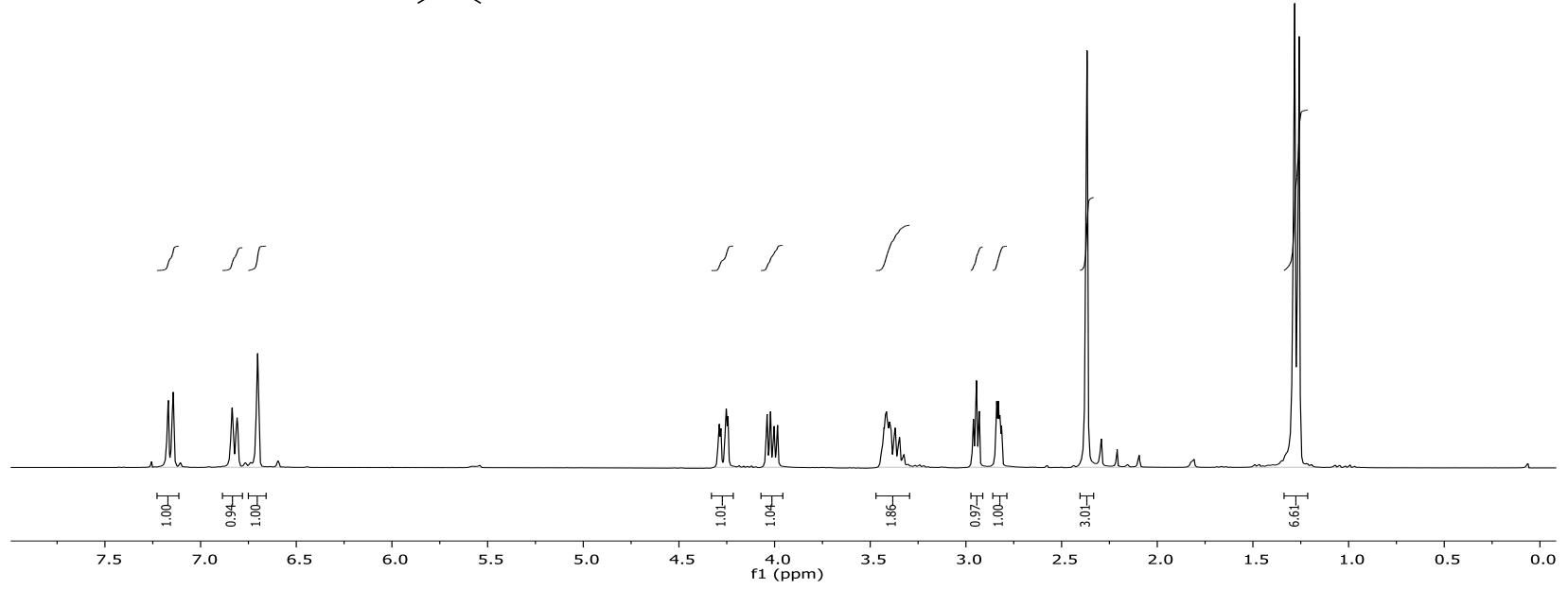
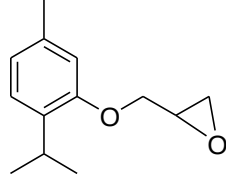
- [9] Evans, J.D., Martin, S.A., Effects of Thymol on Ruminant Microorganisms. *Current Microbiology*, 45(1): 336-340, 2000.
- [10] He, M., Du, M., Fan, M., Bian, Z., In vitro activity of eugenol against *Candida albicans* biofilms. *Mycopathologia*, 163(3): 137-143, 2007.
- [11] Lauber, F.U. & Hollander, F., Toxicity of the Mucigogue, eugenol, administered by stomach tube to dogs. *Gastroenterol.* 5(2): 481-486, 1950.
- [12] Guo-Qiang Zheng, Patrick, M., Kenney and Lam, L.K.T., Sesquiterpenes from clove (*eugenia caryophyllata*) as potential anticarcinogenic agents. *Journal of Natural Products*, 55(7): 999-1003, 1992.
- [13] Matan, N., Rimkeeree, H., Mawson, A.J., Chompreeda, P., Haruthaithanasan, V. and Parker, M., Antimicrobial activity of cinnamon and clove oils under modified atmosphere conditions. *International Journal of Food Microbiology*, 107(2): 180-185, 2006.
- [14] Carre, M.C., Youlassani, A., ve Caubere, P., Synthesis of a novel series of (aryloxy)propanolamines: new selective beta 2-blocking agents. *J. Med. Chem.*, 27(6): 792-799, 1984.
- [15] De Almeida, C.G., Reis, S.G., de Almeida, A.M., Diniz, C.G., da Silva, V. L., and Le Hyaric, M., Synthesis and Antibacterial Activity of Aromatic and Heteroaromatic Amino Alcohols. *Chem Biol Drug Des.*, 78(5): 876–880, 2011.
- [16] Datar, P.A., Washimkar, M.H., Design and Synthesis of New Aryloxypropanolamines as Hypotensive Agents *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 40(3): 1279-1283, 2010.
- [17] Mauleon, D., Pujol, M.D. and Rosell G., B-Adrenergic antagonists: N-alkyl and N-amidoethyl (arylalkoxy) propanolamines related to propranolol. *Eur. J. Med. Chem.*, 23(5): 421-426, 1988.
- [18] Crowther, A.F., Howe, R., Mcloughlin, B.J., Mallion, K.B., Rao, R.S., Smith, L.H., ve Turner, R.W., Beta.-Adrenergic blocking agents. 12. Heterocyclic compounds related to propranolol. *J. Med. Chem.*, 15(3): 260-266, 1972

- [19] Bayzak, G., and Nagels, L.J., A novel potentiometric approach for detection of beta-adrenergics and beta-adrenolytics in high-performance liquid chromatography. *II Farmaco.*, 58(8): 591-603, 2003.
- [20] Cecchetti, V., Fravolini, A., Schiaffella, F., Tabarrini, O., Bruni G. and Segre, G., o-Chlorobenzenesulfonamidicderivatives of (aryloxy) propanolamines as. beta.-blocking/diureticagents. *J. Med. Chem.*, 36(1): 157-161, 1993.

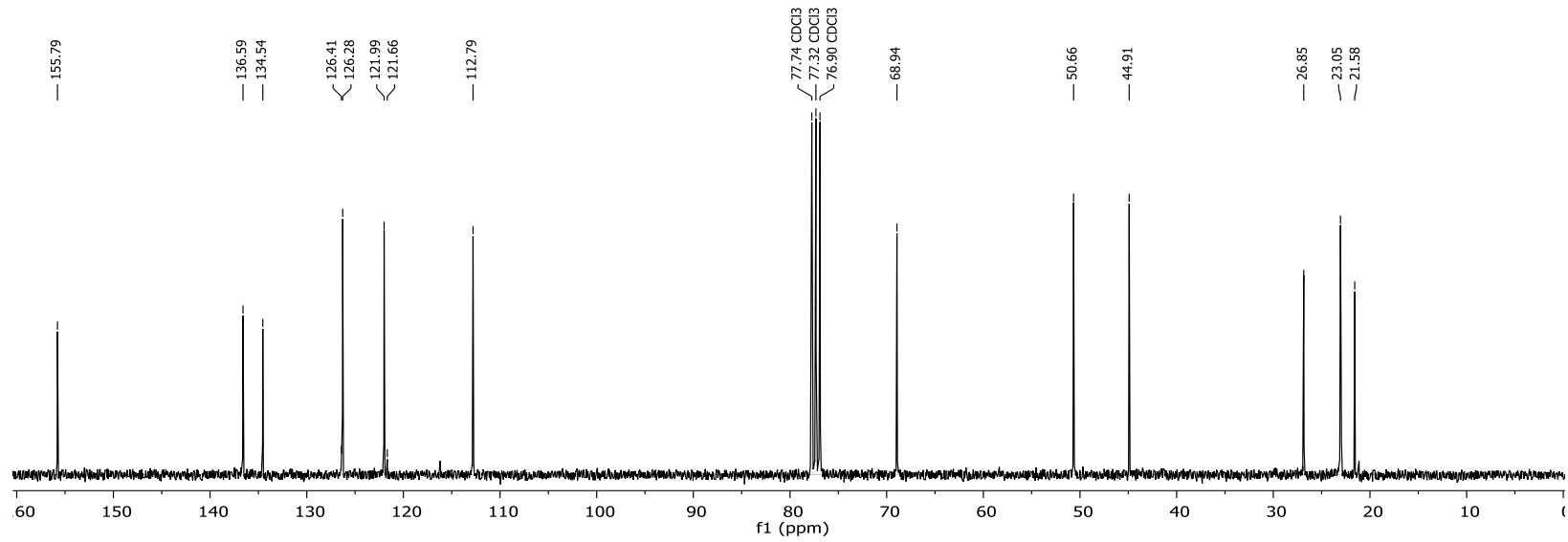
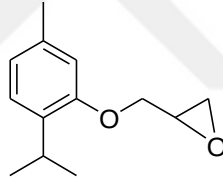


EKLER

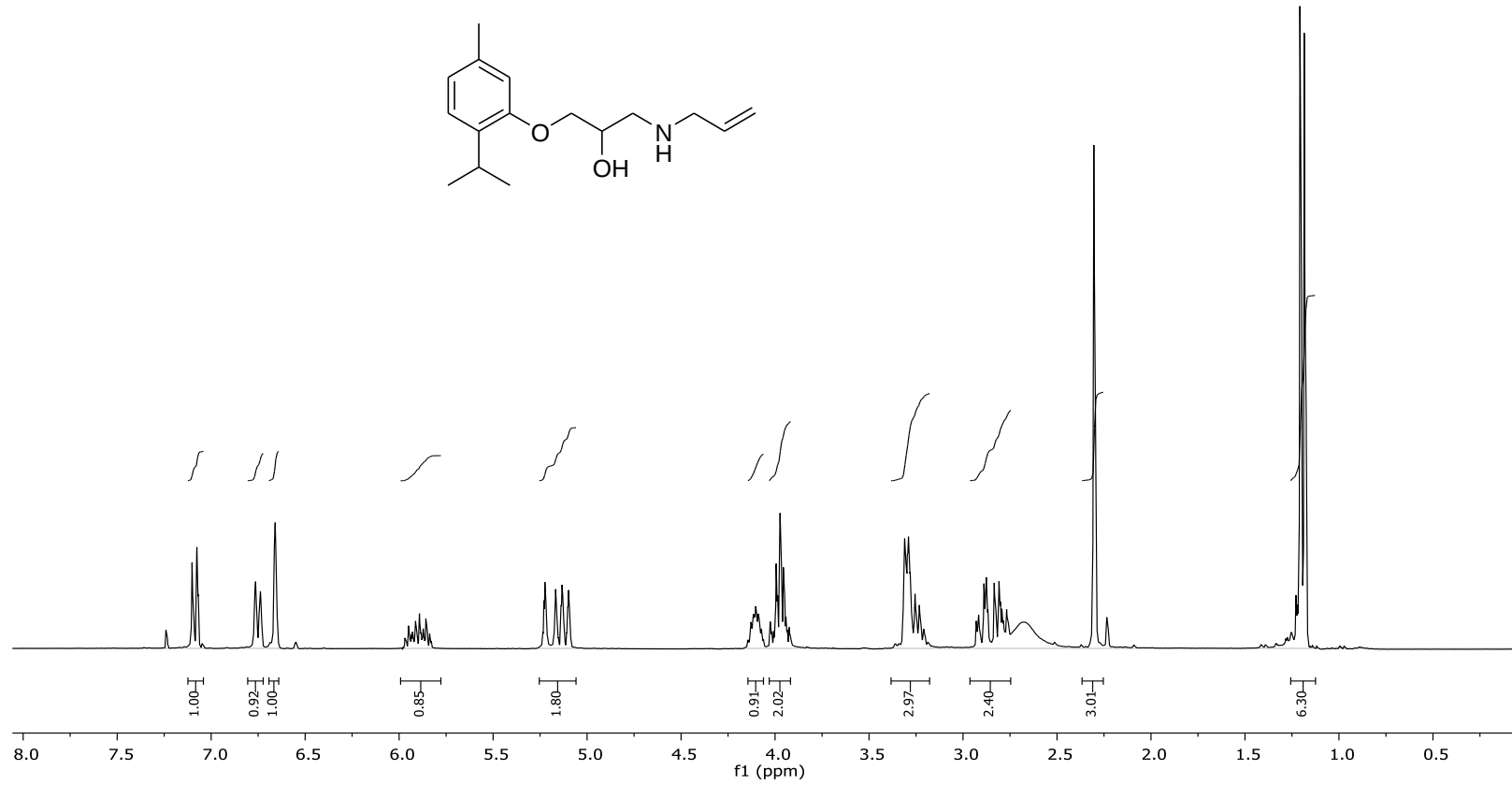
EK-1: T bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



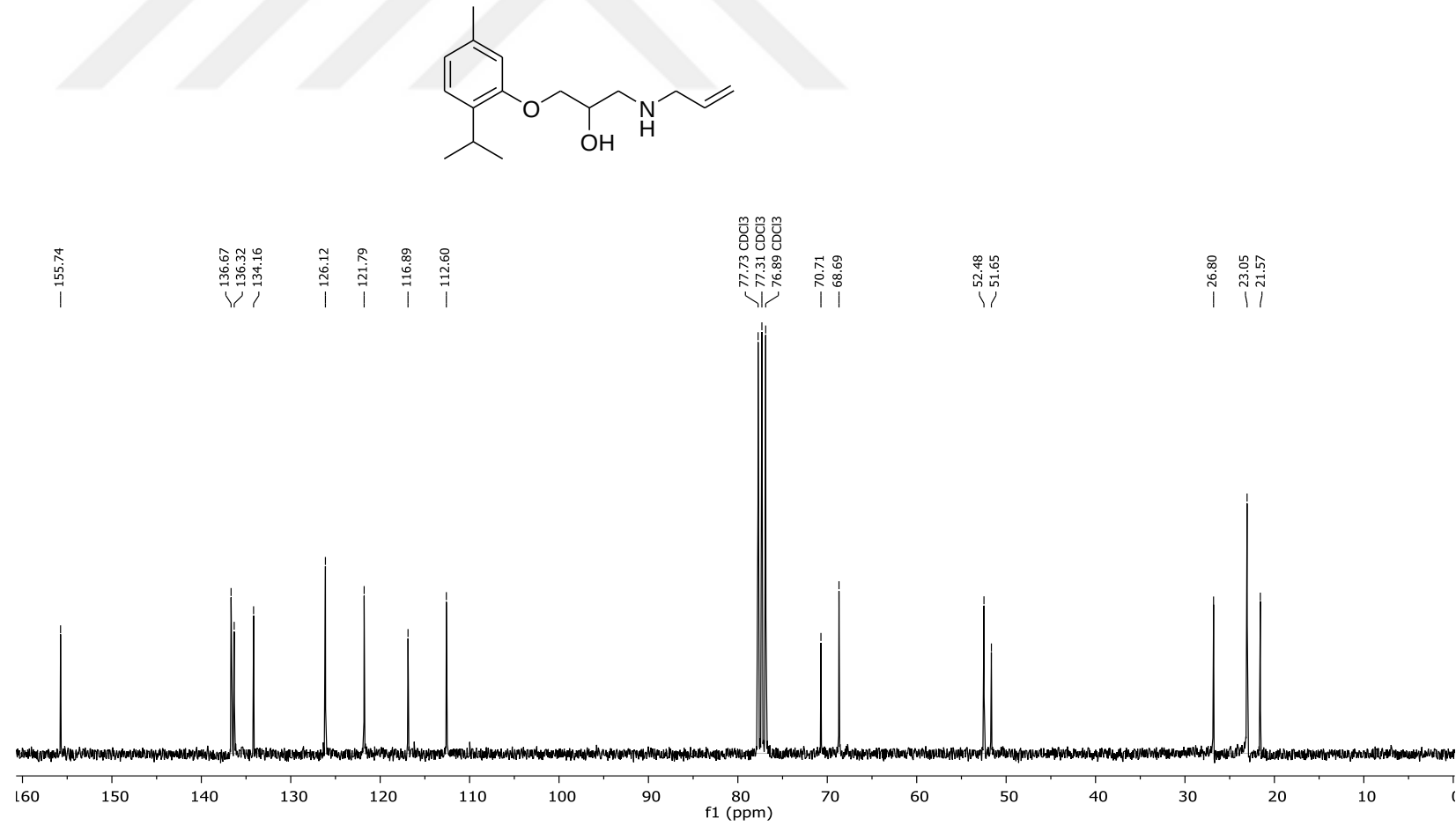
EK-2: T bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



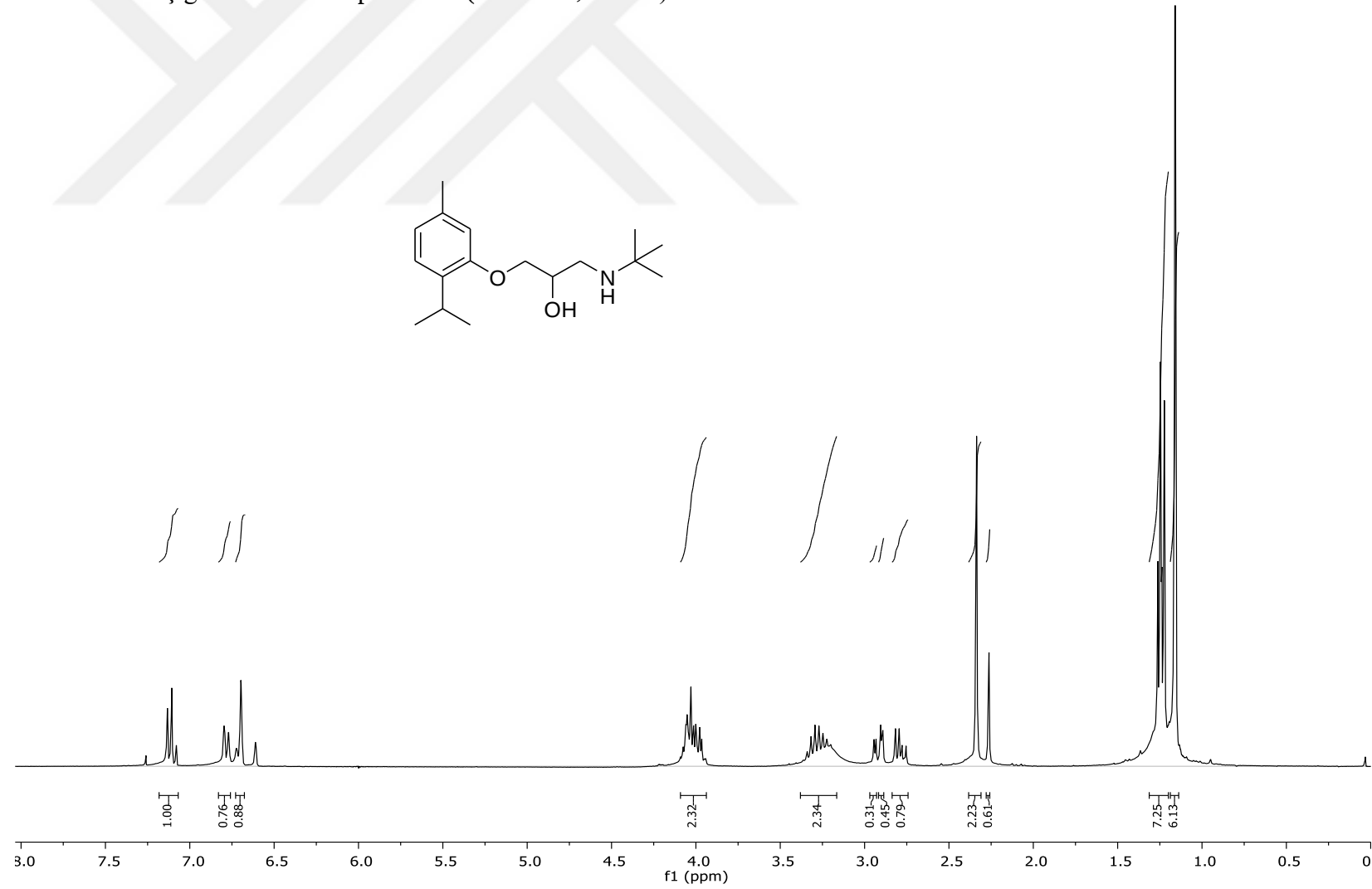
EK-3: T1 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



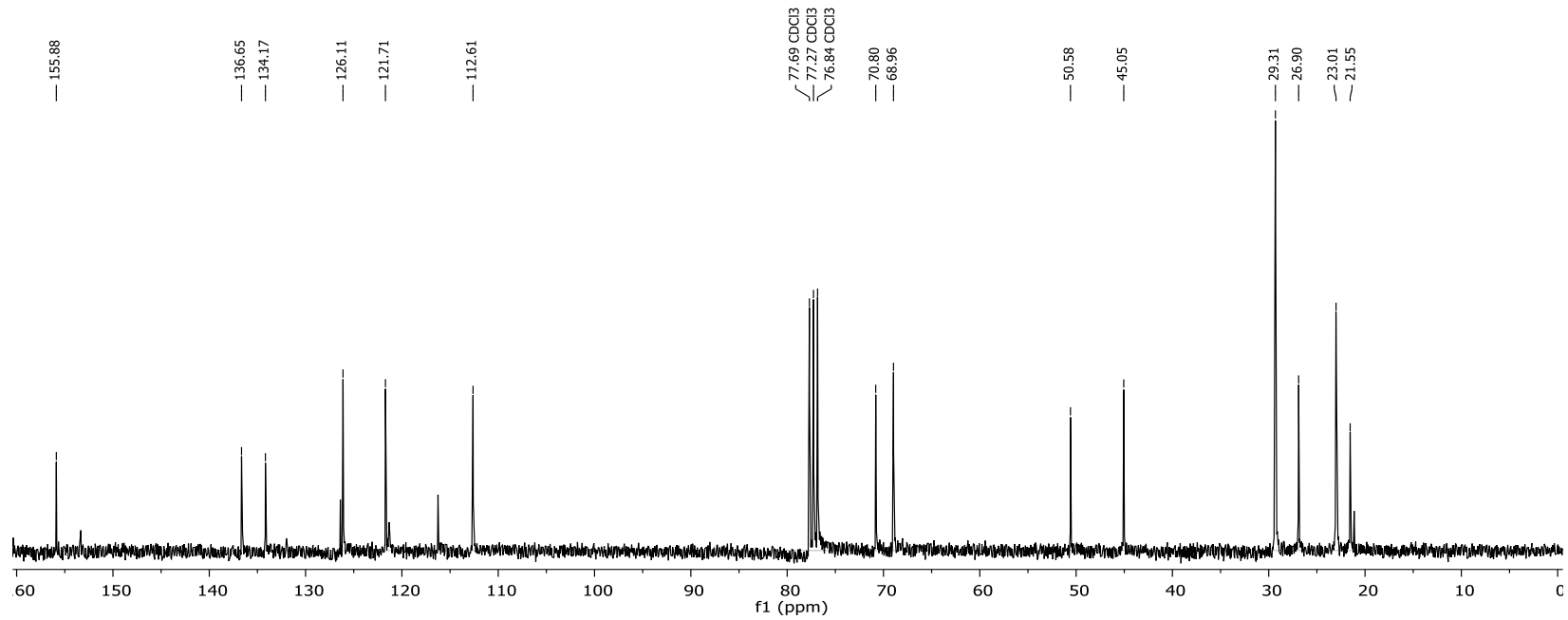
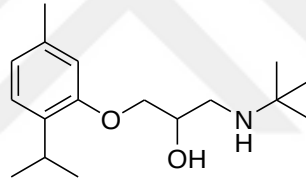
EK-4: T1 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



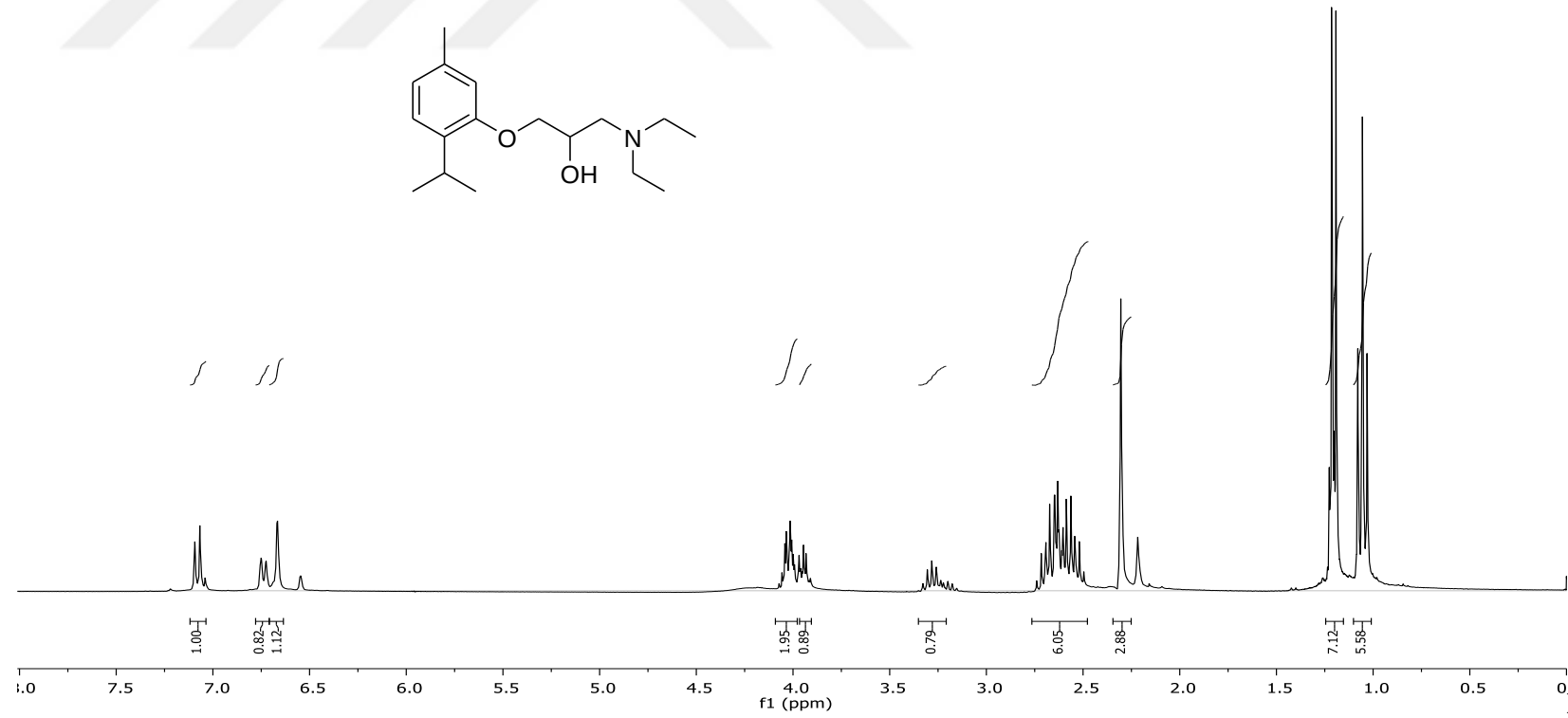
EK-5: T2 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



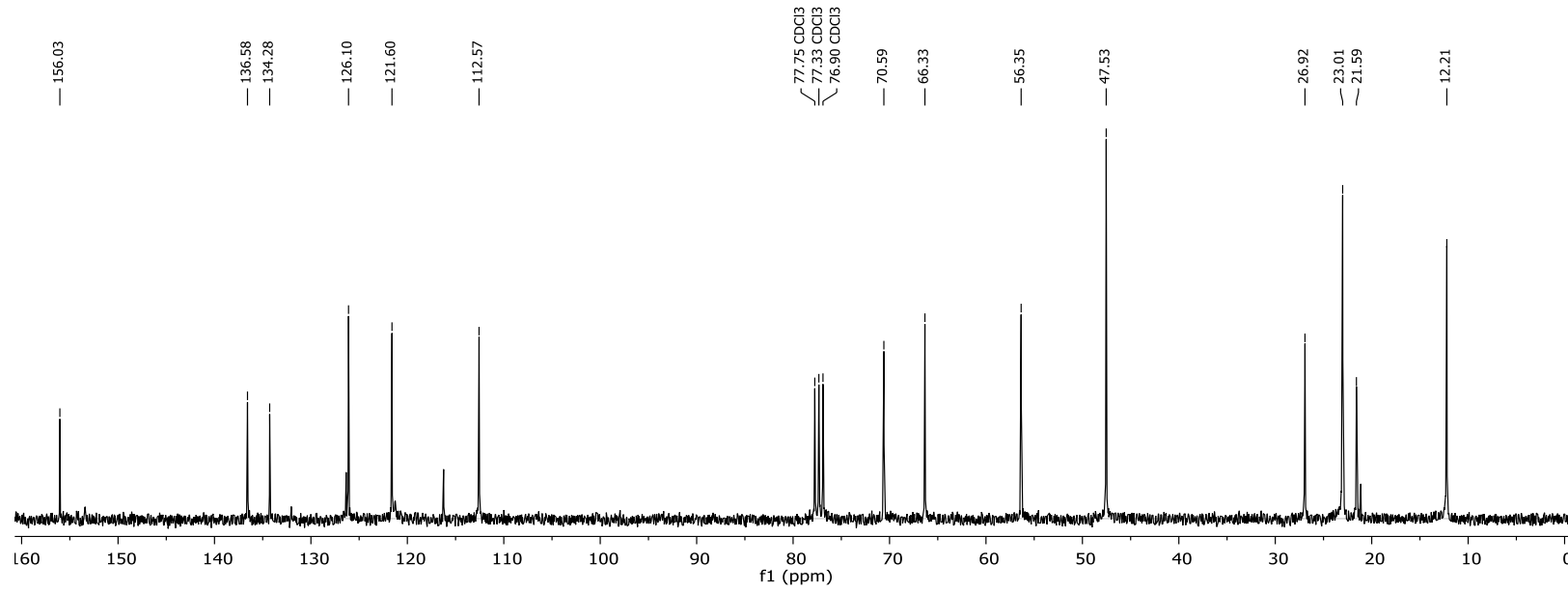
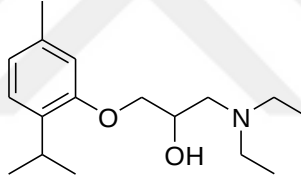
EK-6: T2 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



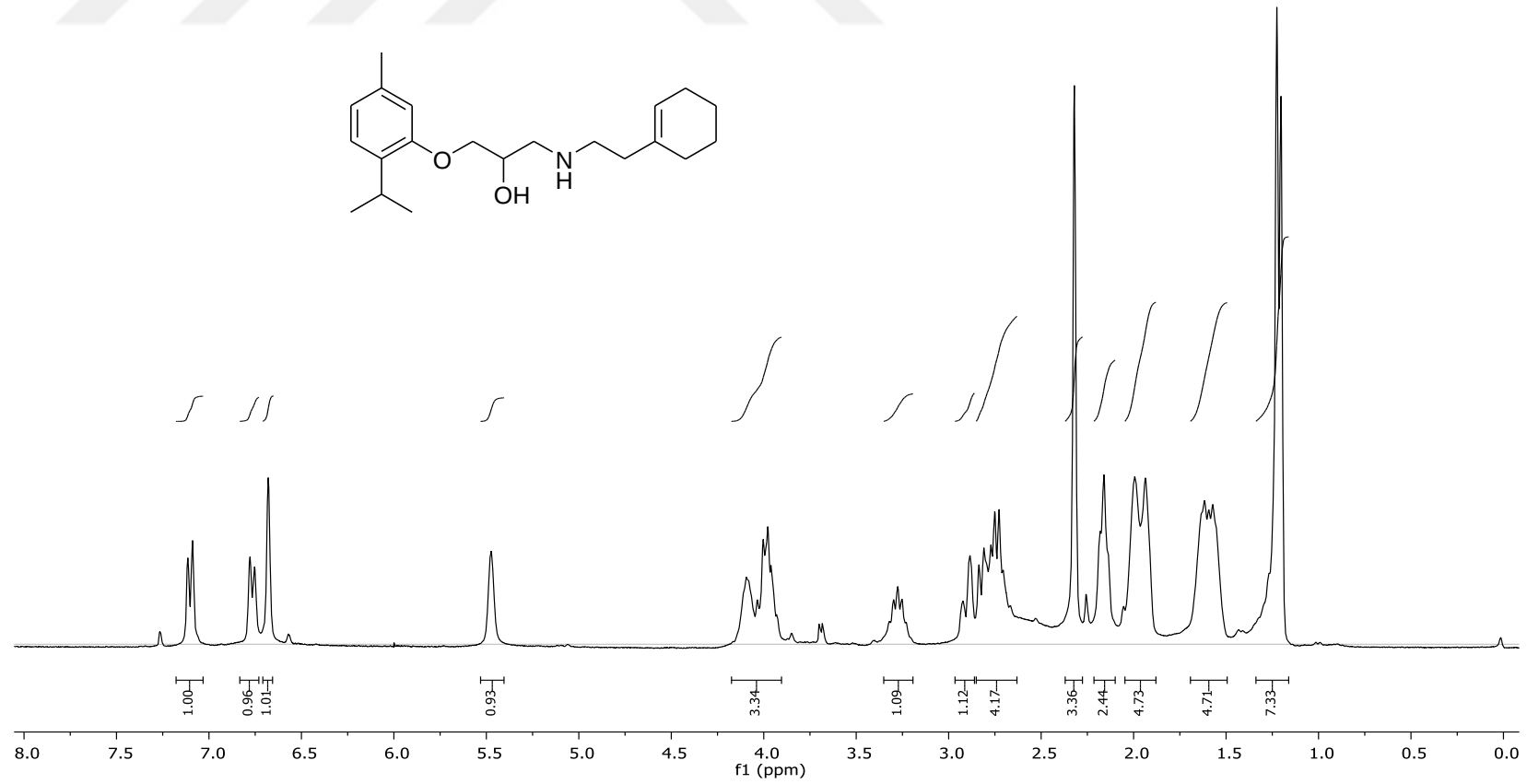
EK-7: T3 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



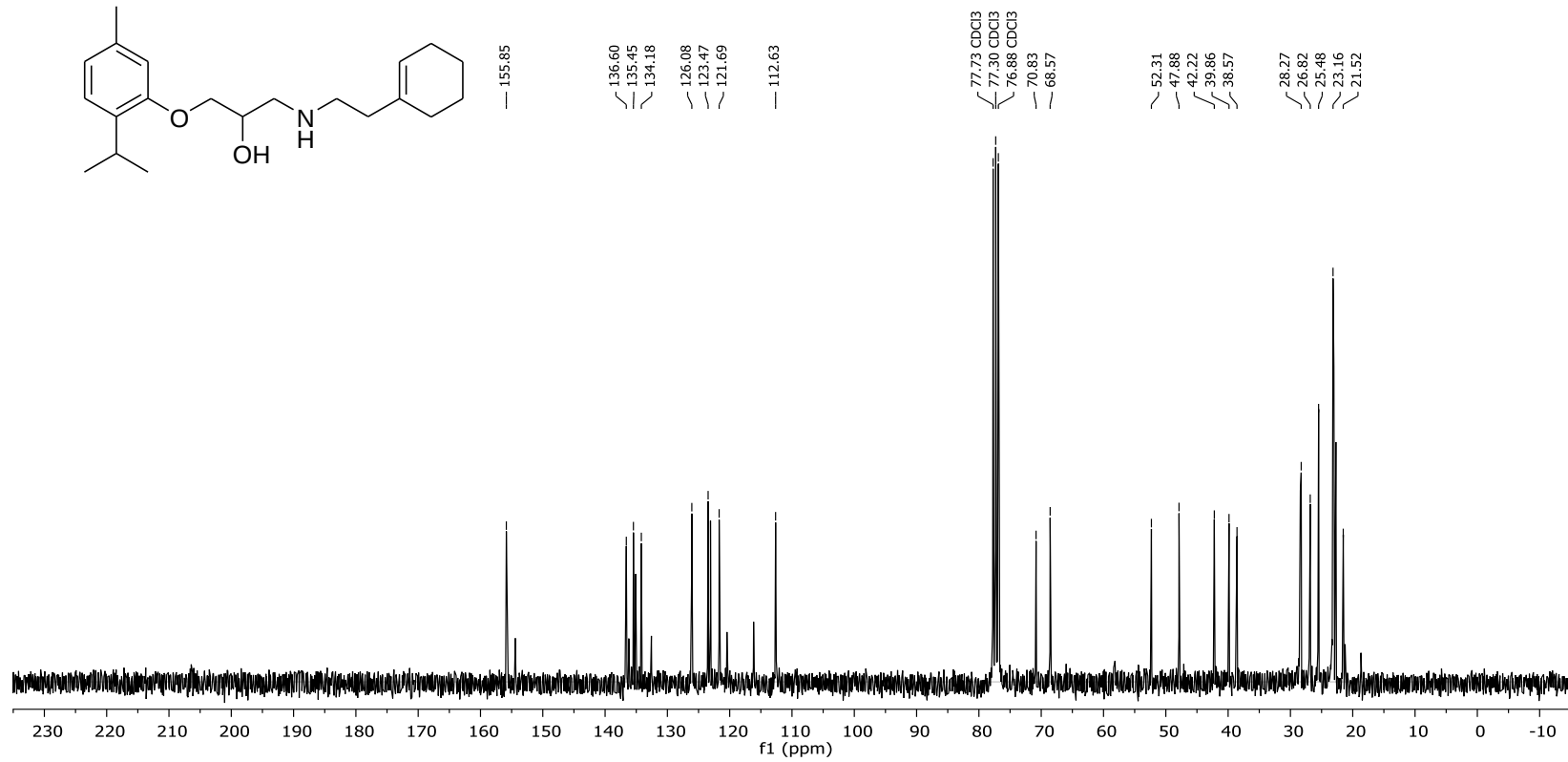
EK-7:

EK-8: T3 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

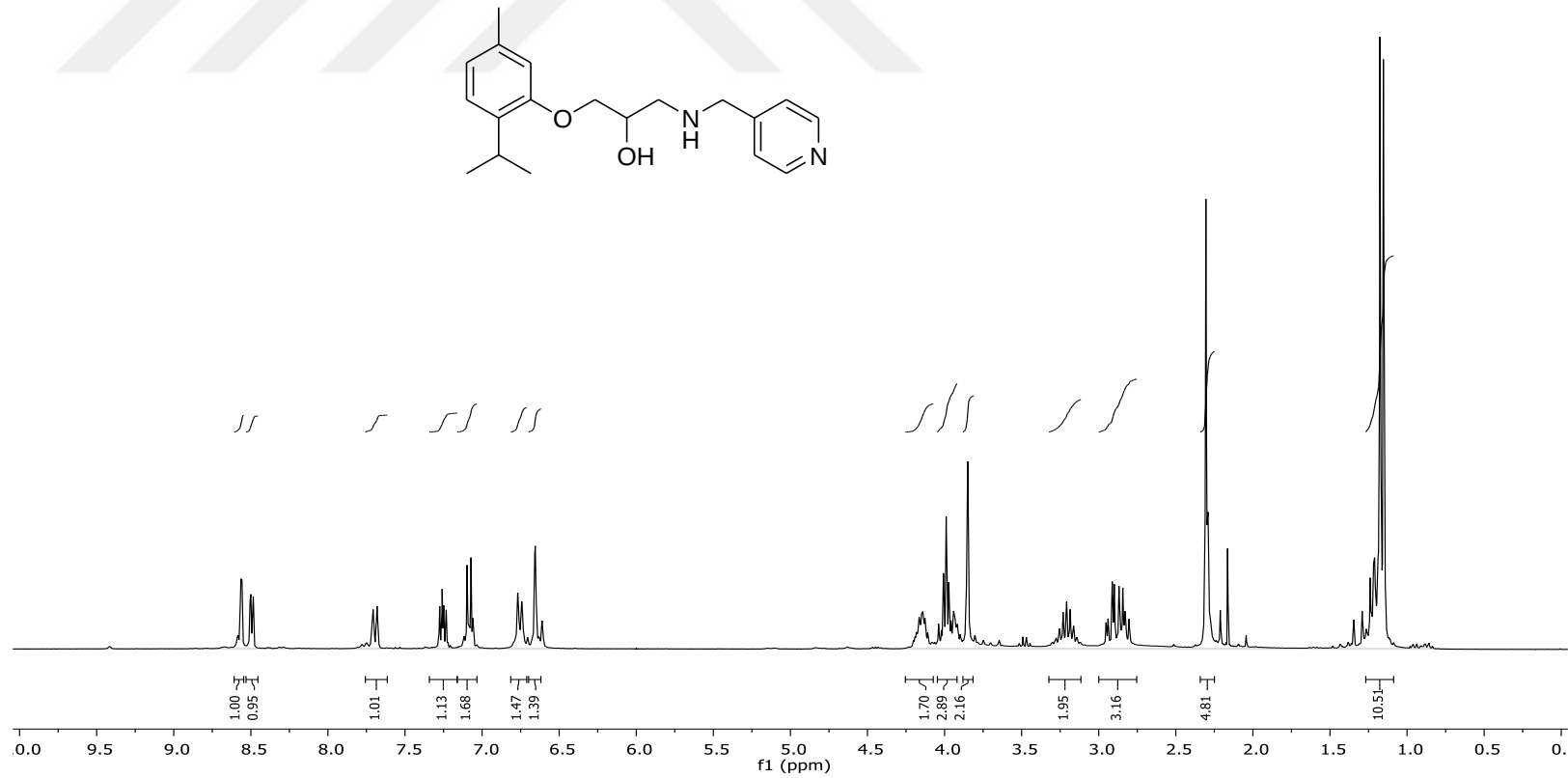
EK-9: T4 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



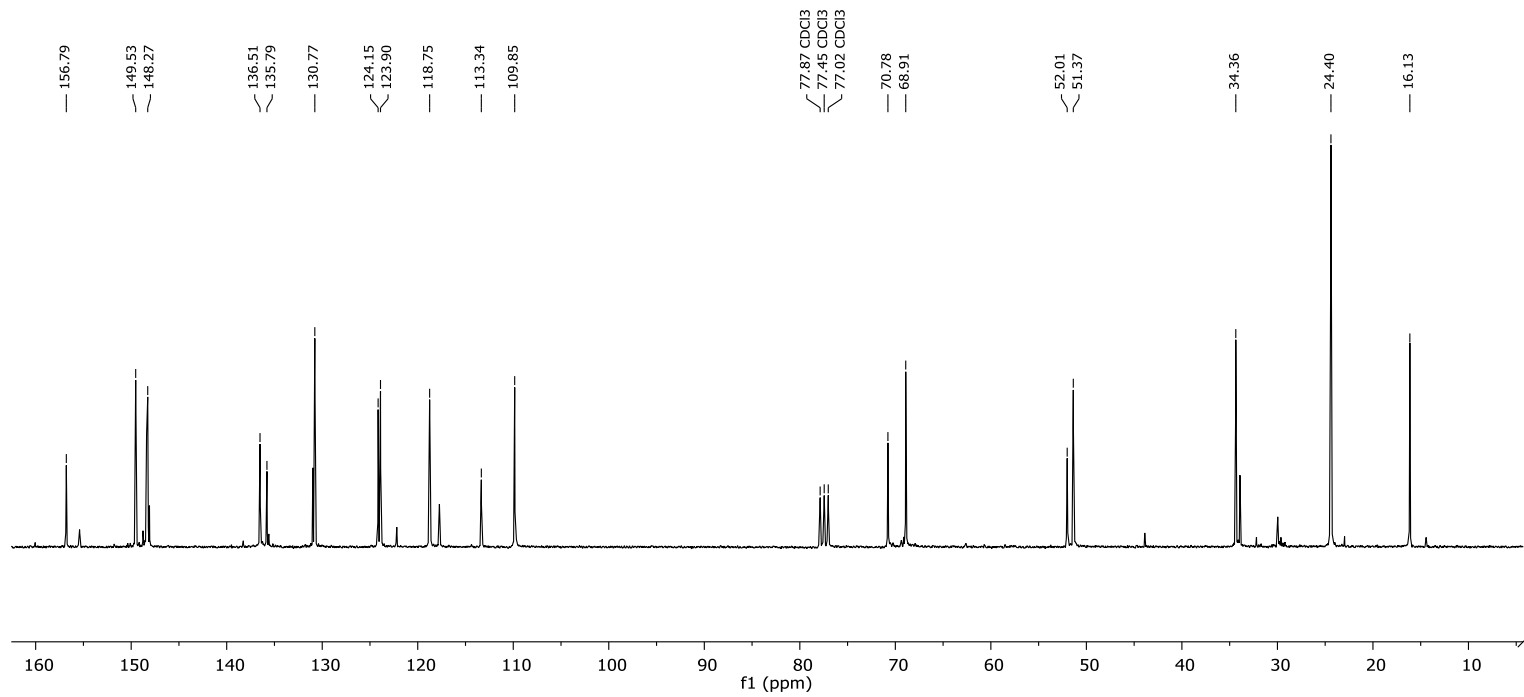
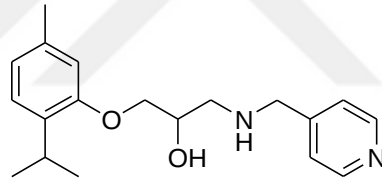
EK-10: T4 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



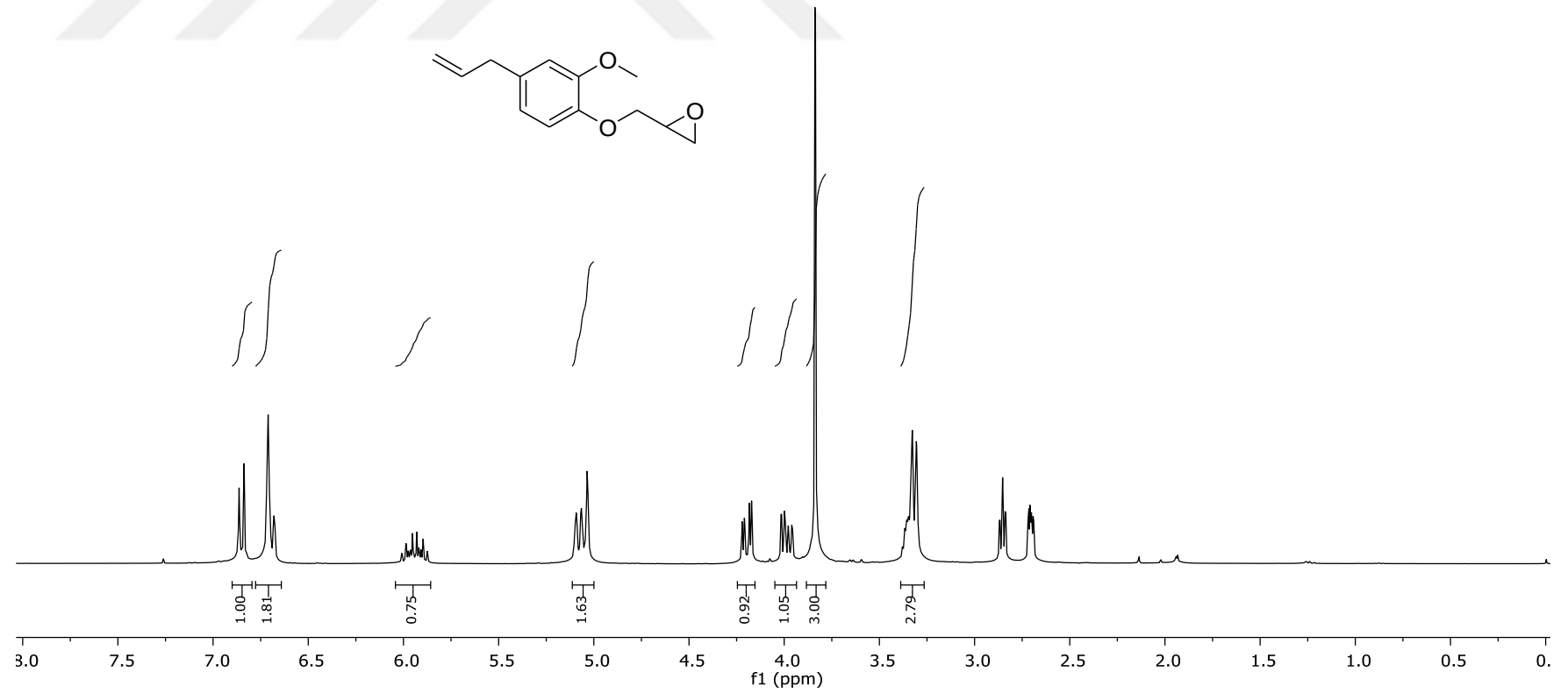
EK-11: T5 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



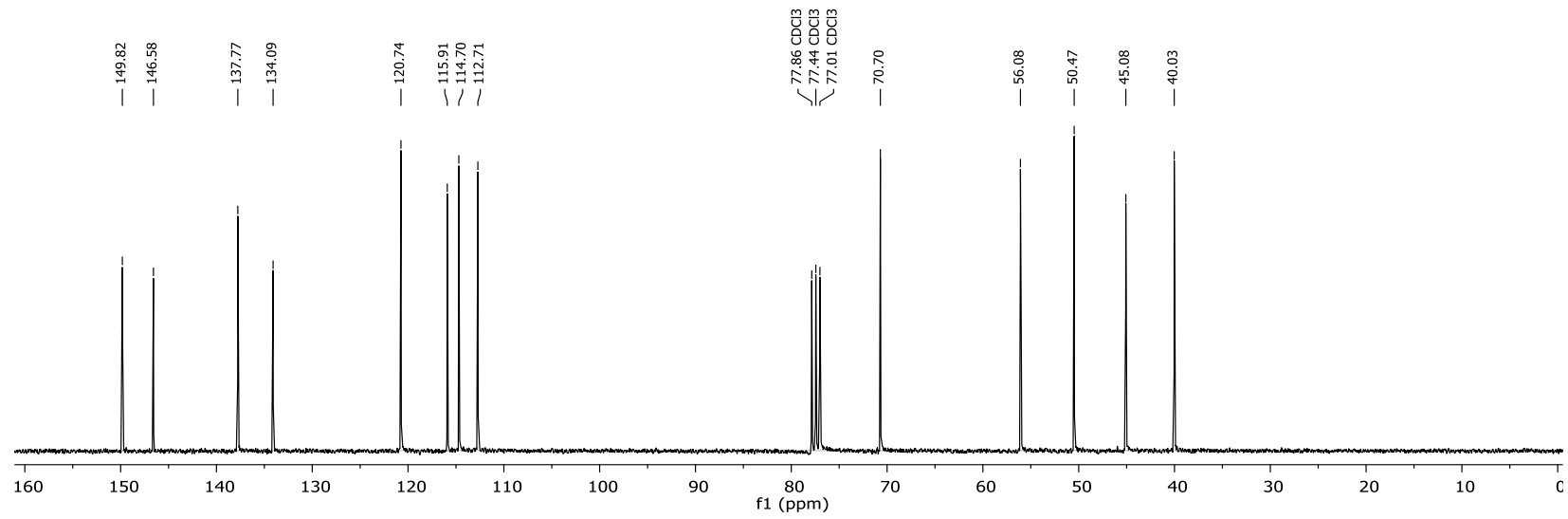
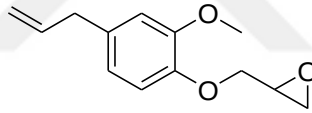
EK-12: T5 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



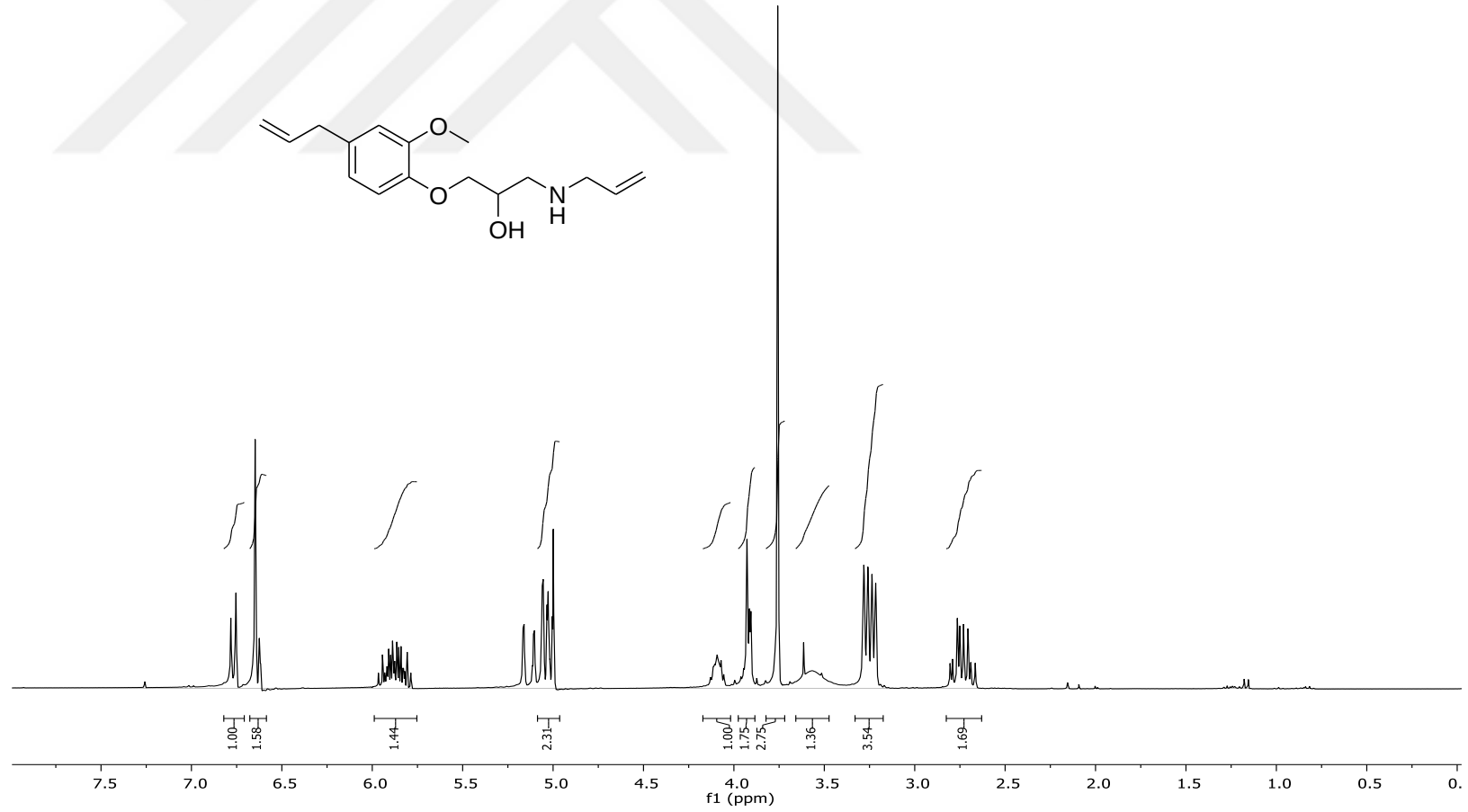
EK-13: E bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



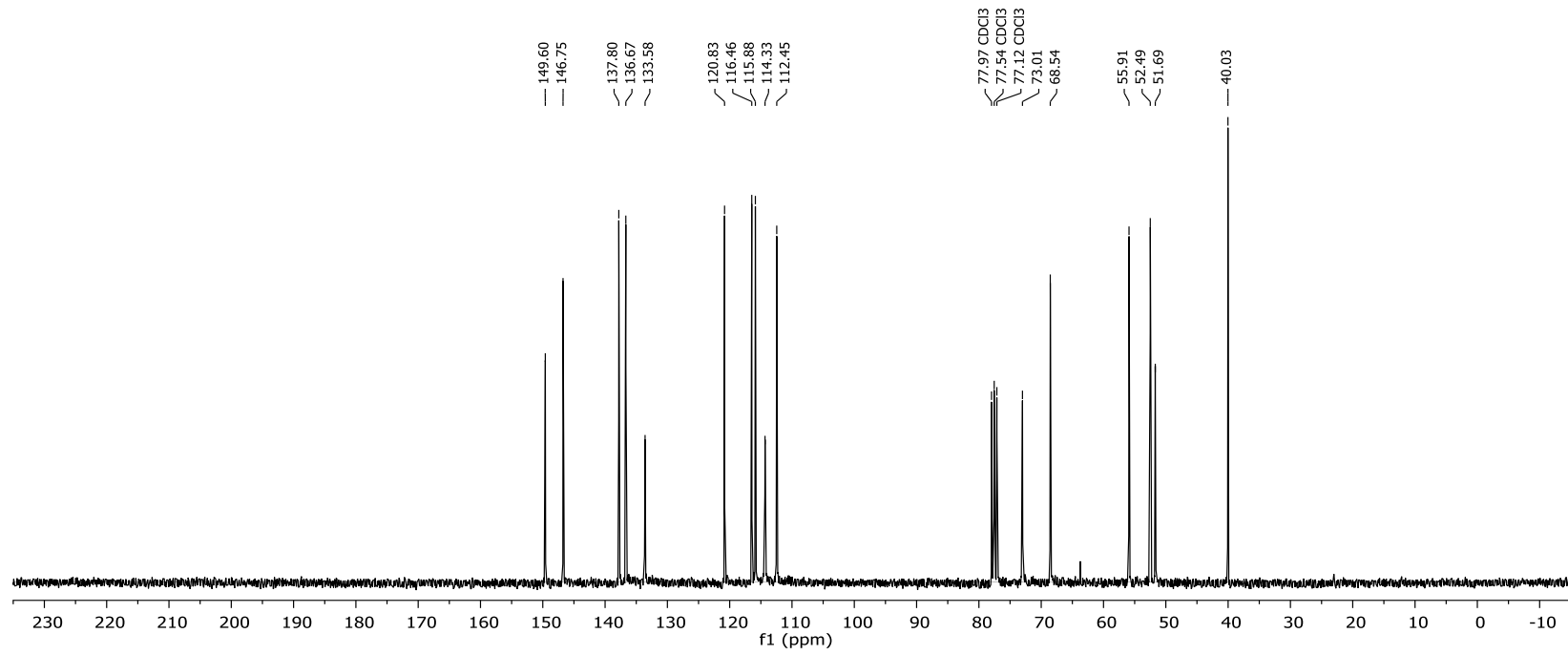
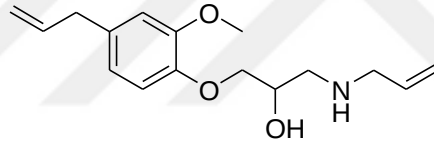
EK-14: E bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



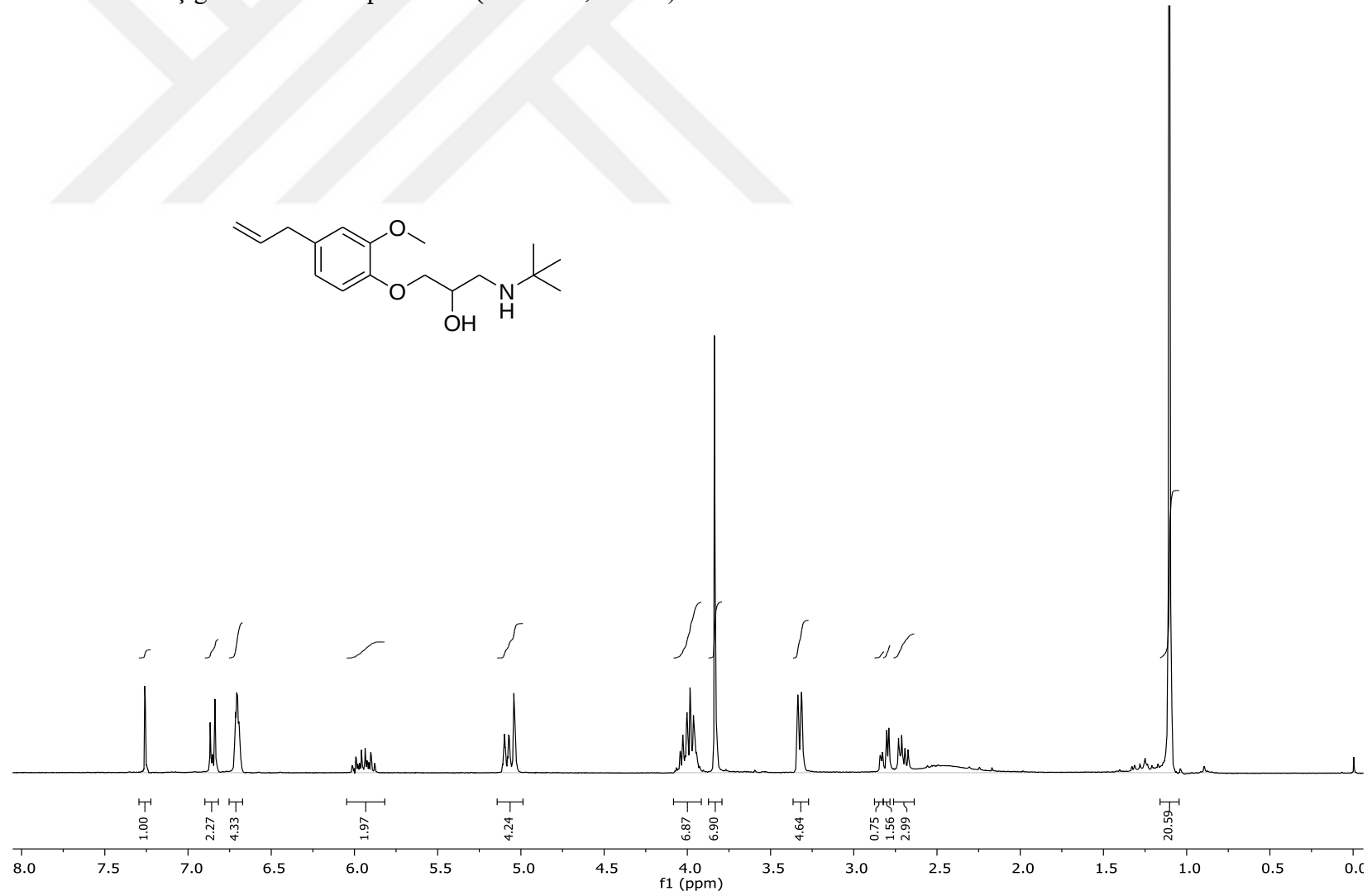
EK-15: E1 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



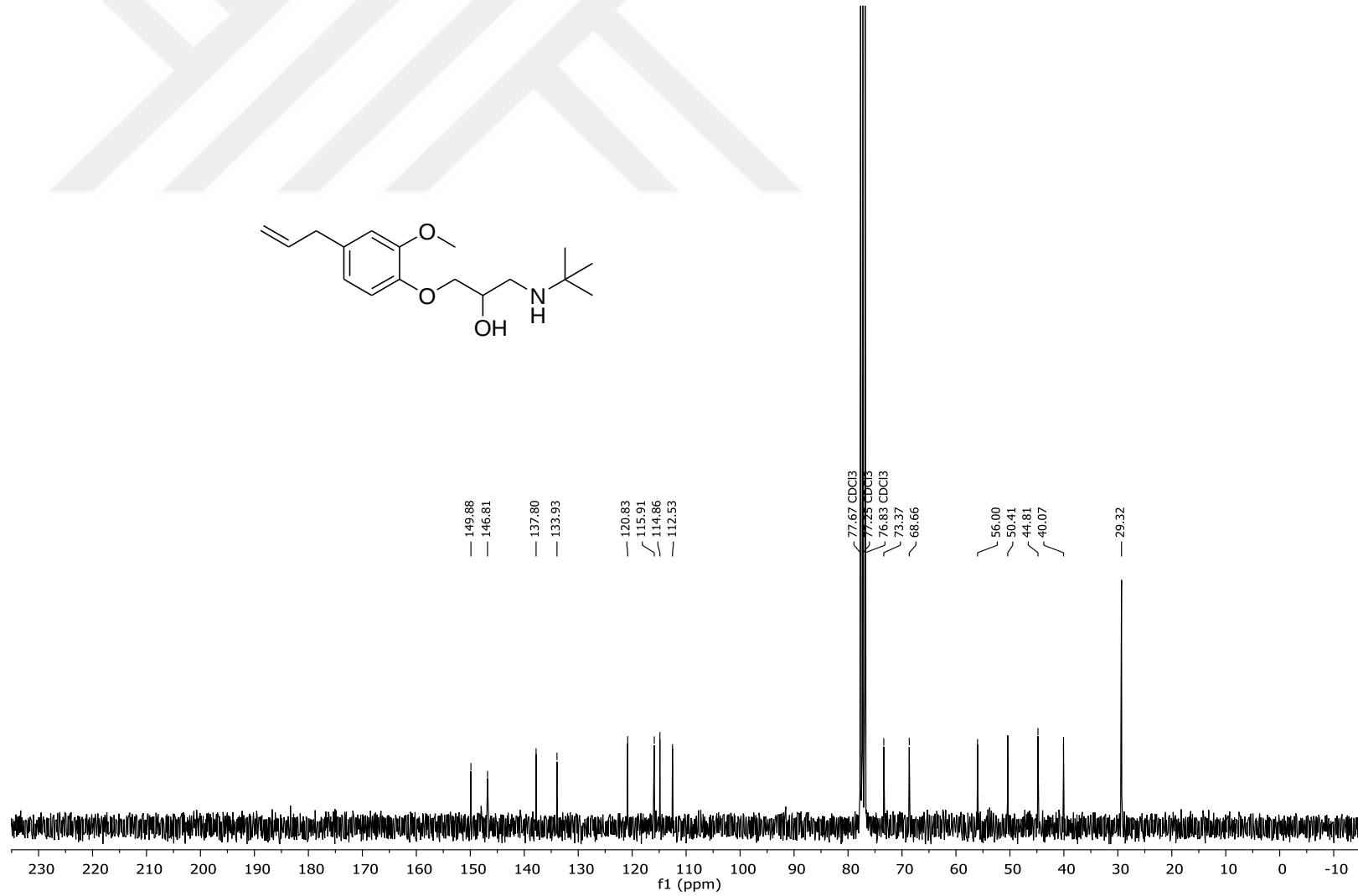
EK-16: E1 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



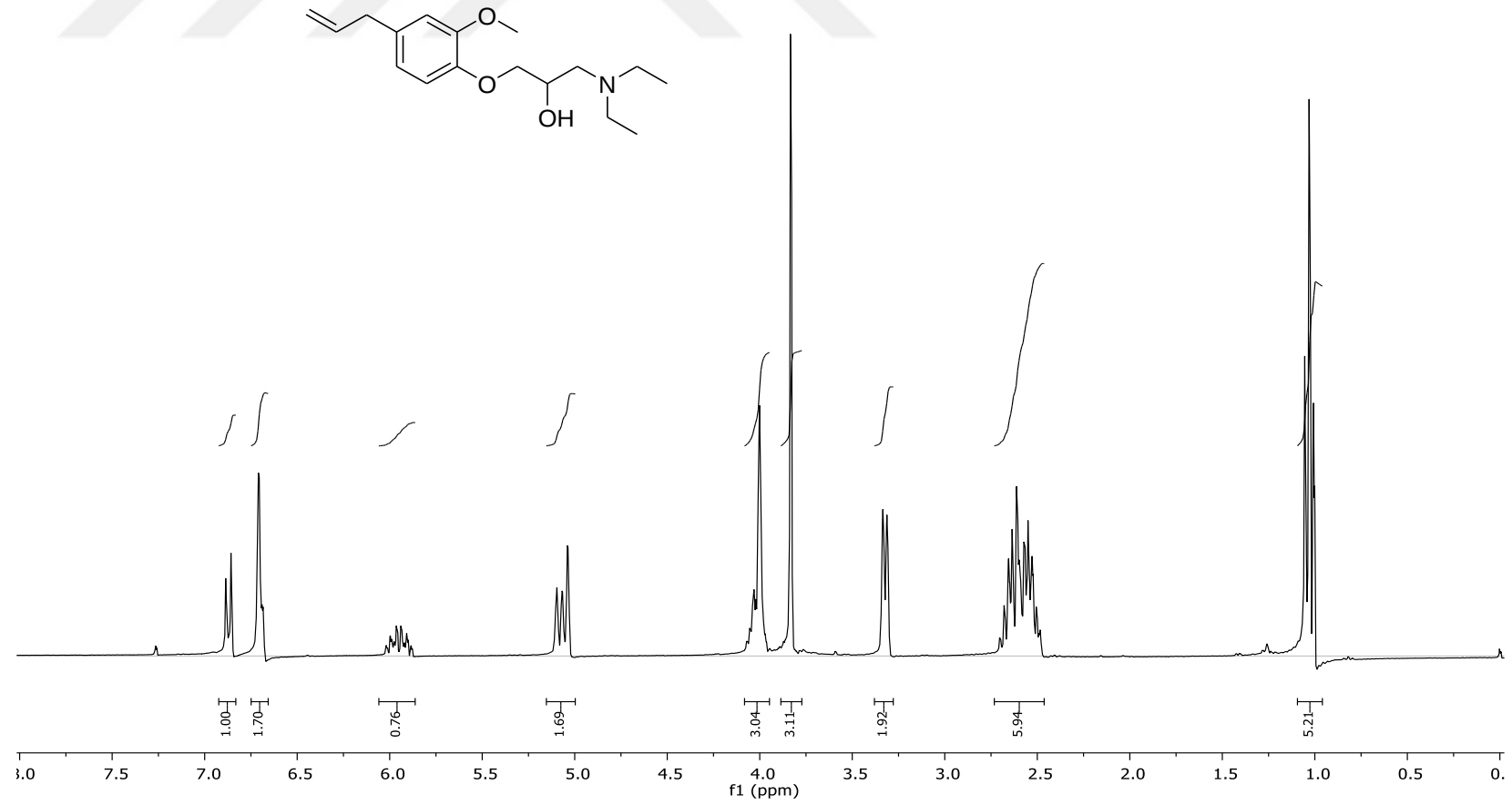
EK-17: E2 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



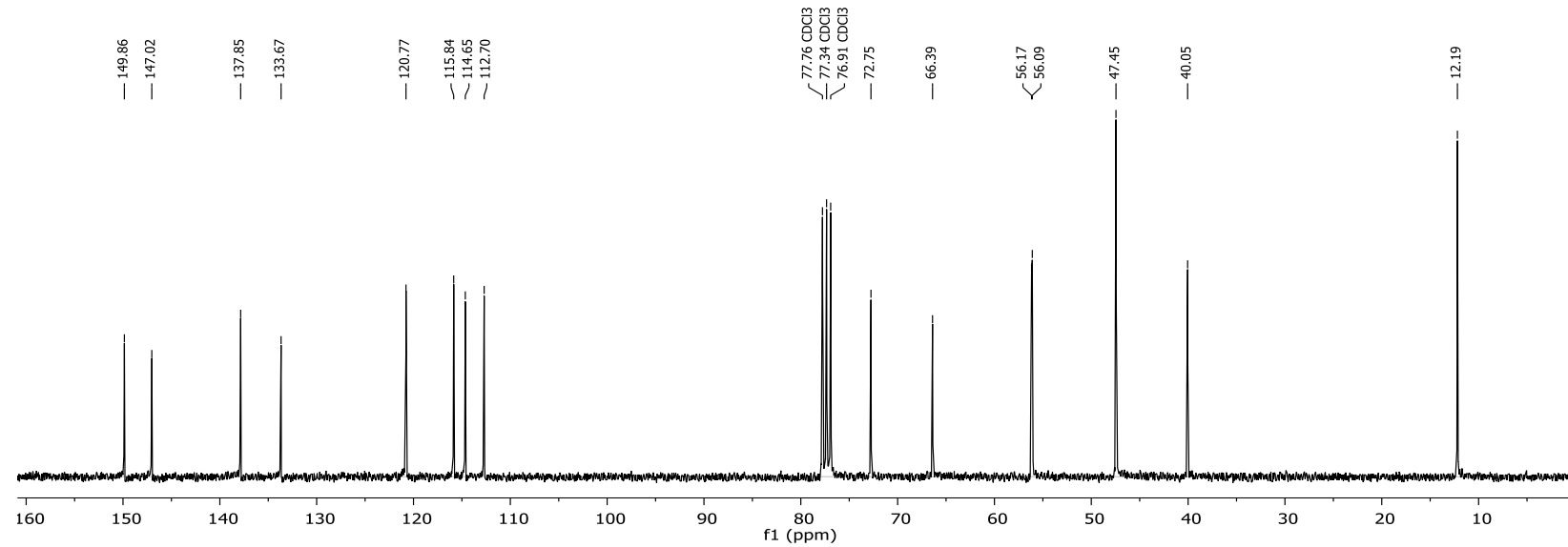
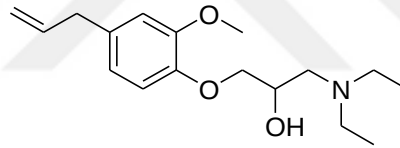
EK-18: E2 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



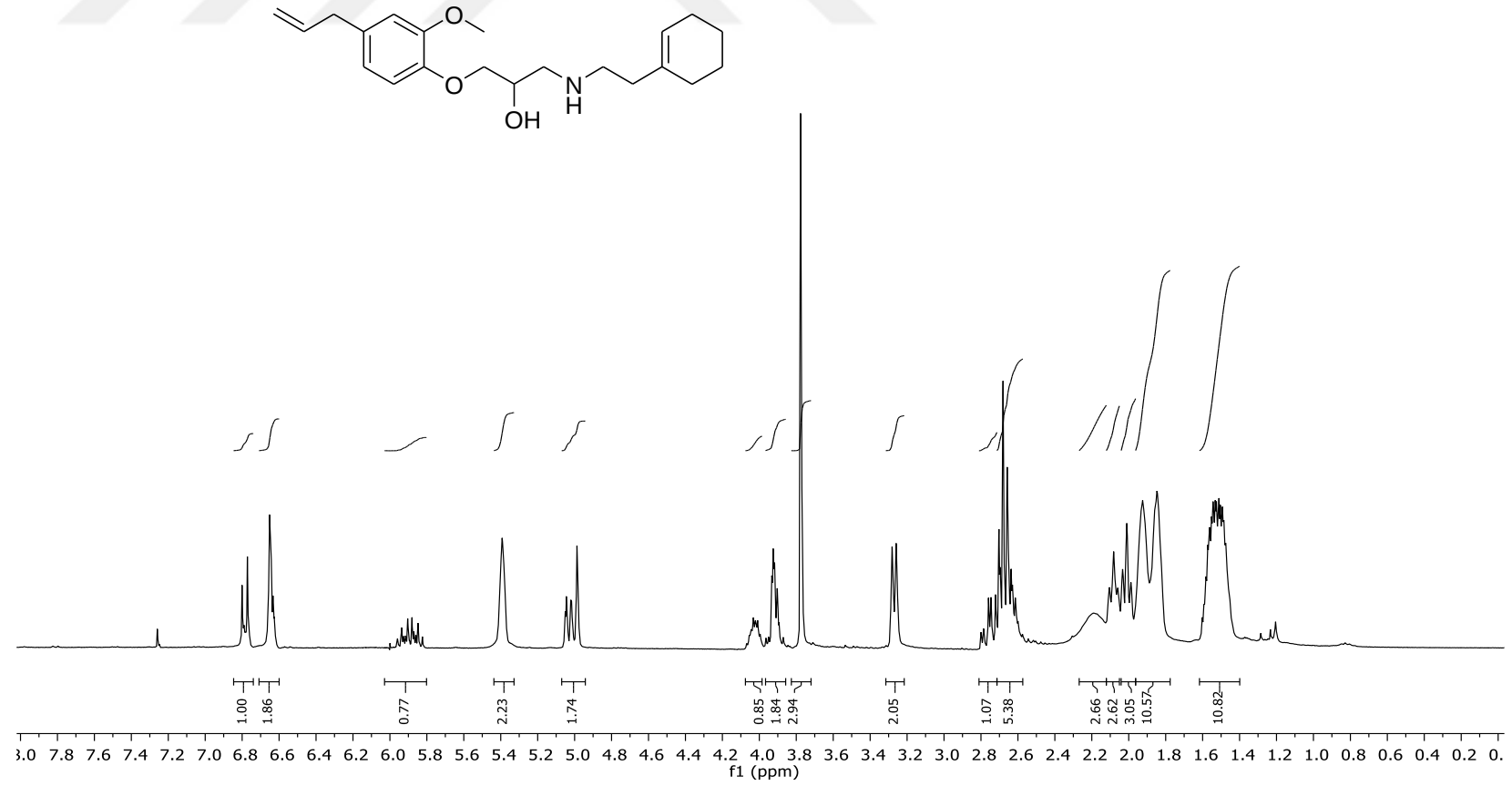
EK-19: E3 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



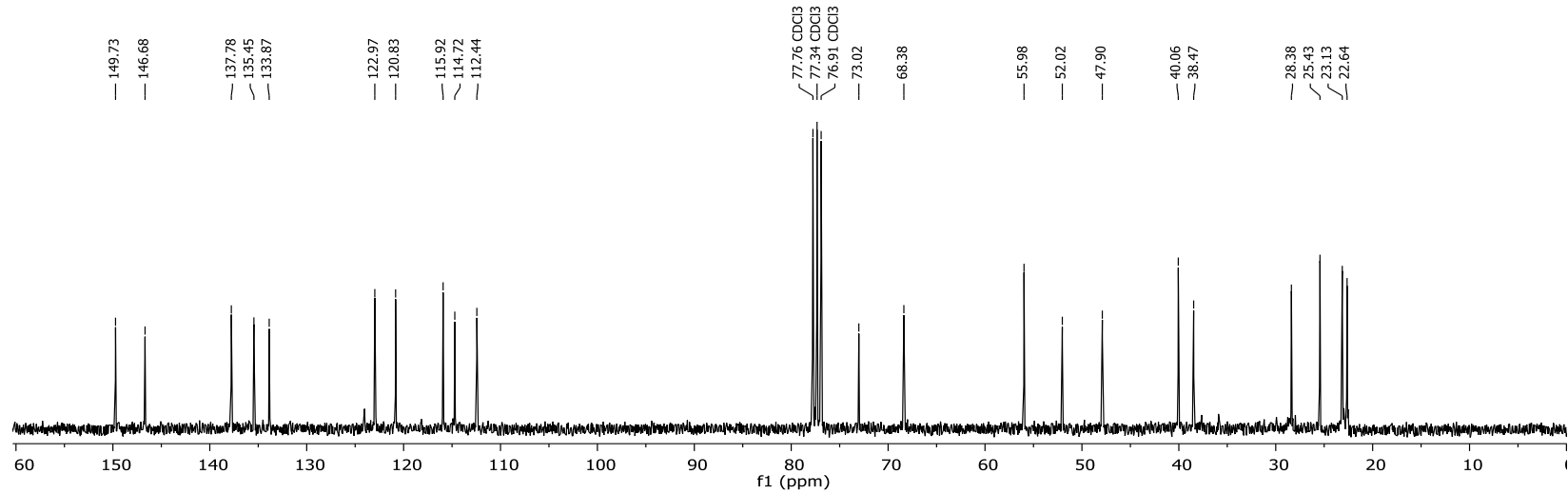
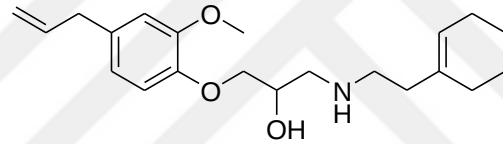
EK-20: E3 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



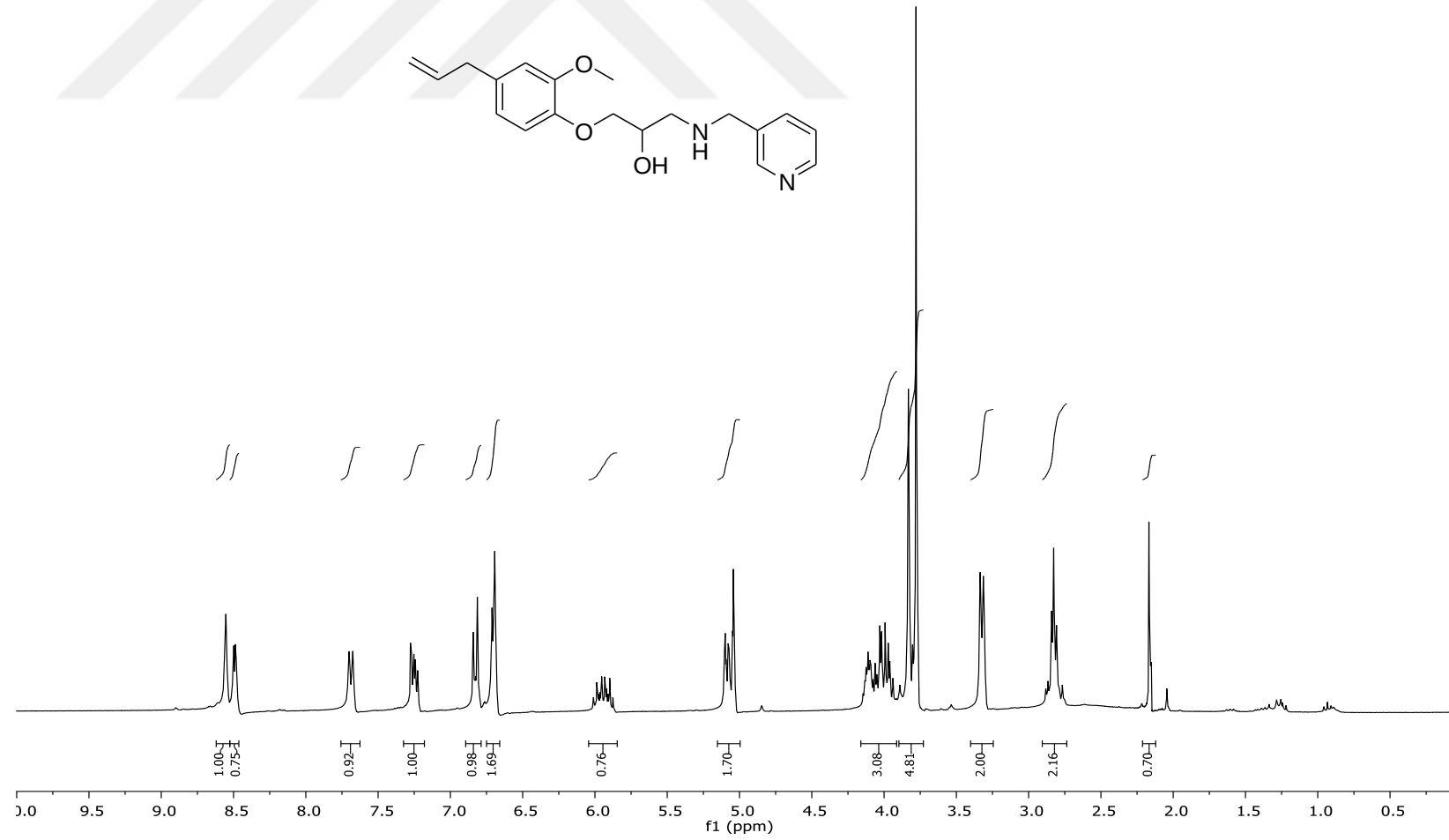
EK-21: E4 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



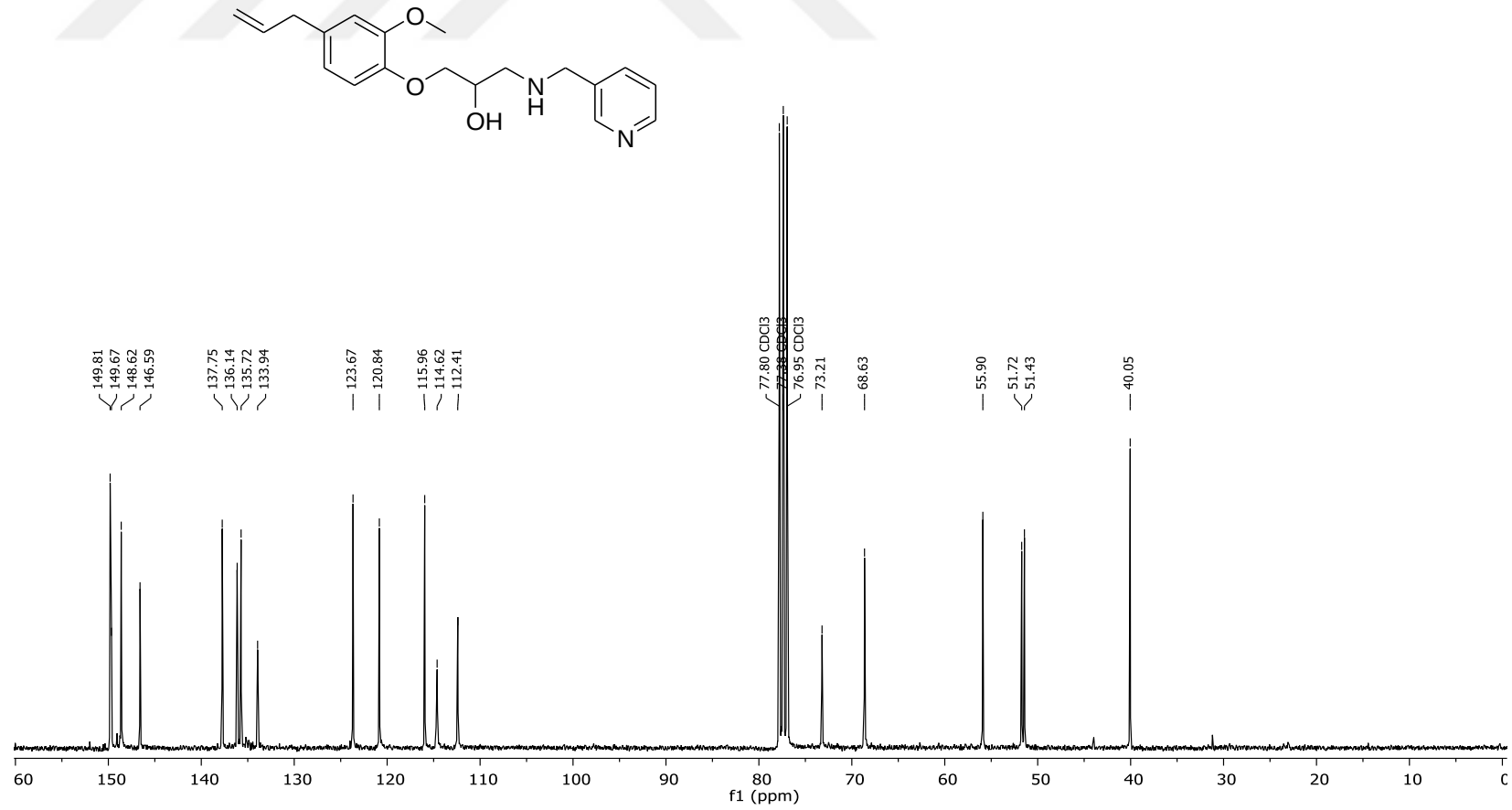
AK-22: E4 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



EK-23: E5 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



EK-24: E5 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



ÖZGEÇMİŞ

18.08.1989 tarihinde Sakarya'nın Adapazarı ilçesinde doğdu. İlk ve orta öğretimini Sakarya'da tamamladıktan sonra 2010 yılında Sakarya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nü kazandı. 2014-2015 öğretim yılı bahar döneminde Kimya bölümünü bitirdi. 2015-2016 Öğretim yılın güz döneminde Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Organik Kimya Ana Bilim Dalında Tezli Yüksek Lisans öğretimine başladı akabinde 2018 yılında Aydın-Örme A.Ş. şirketinde “Ar-Ge uzmanı” pozisyonunda iş hayatına atıldı. 2019 yılının mayıs ayında Tezli Yüksek Lisans programını başarıyla tamamlayıp uzmanlık seviyesine ulaşmıştır.