



T.C.

**BATMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ C₂-SİMETRİK KİRAL
TETRAAMİT BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
ANTIÖKSİDAN
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Sara AYDIN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

**Eylül-2019
BATMAN
Her Hakkı Saklıdır**

TEZ KABUL VE ONAYI

Sara AYDIN tarafından hazırlanan “Yeni C₂-Simetrik Kiral Tetraamit Bileşiklerinin Sentezi ve Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi” adlı tez çalışması 25/09/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Batman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Doç. Dr. M. Hüseyin ALKAN

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Murat SUNKUR

Üye

Doç. Dr. Tarık ARAL

İmza

.....

.....

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Şahnaz TİGRELK
FBE Müdürü

Bu tez çalışması Batman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BTÜBAP) Koordinatörlüğü tarafından BTÜBAP-2018-FED-2 nolu projenin bir kısmı ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Sara AYDIN

Tarih: 25 10 2019

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YENİ C₂-SİMETRİK KİRAL TETRAAMİT BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE ANTIOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Sara AYDIN

Batman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Murat SUNKUR

2019, 90 Sayfa

Jüri

Dr. Öğr. Üyesi Murat SUNKUR

Doç. Dr. M. Hüseyin ALKAN

Doç. Dr. Tarık ARAL

Bu tez kapsamında (S)-izolözinden türetilen üç yeni C₂-simetrik kiral tetraamit bileşiği sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları element analizi, FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR ile karakterize edildi. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri incelendi. ABTS^{•+} (2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) diamonyum katyonu) radikal katyonu giderme aktivitesi, DPPH[•] (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) radikal giderme aktivitesi ve indirgenme gücü aktivitesi yöntemleri kullanıldı. Trolox, BHT ve BHA standart olarak kullanıldı. Sentezlenen bileşikler standartlarla kıyaslandığında düşük aktivite gösterdiği gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan aktivite, C₂-simetrik tetraamit, kiral sentez, (S)-izolözün,

ABSTRACT

MS THESIS

**SYNTHESIS OF NEW C₂-SYMMETRIC CHIRAL TETRAAMIDE
COMPOUNDS AND INVESTIGATION OF ANTIOXIDANT PROPERTIES**

Sara AYDIN

**THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
BATMAN UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
IN CHEMISTRY**

Advisor: Asst. Prof. Dr. Murat SUNKUR

2019, 90 Pages

Jury

**Asst. Prof. Dr. Murat SUNKUR
Assoc. Prof. Dr. Hüseyin ALKAN
Assoc. Prof. Dr. Tarık ARAL**

Three new C₂-symmetric chiral tetraamide compounds derived from (S)-isoleucine were synthesized in this thesis. The structures of the synthesized compounds were characterized by elemental analysis, FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR. Antioxidant activities of synthesized compounds were investigated. The antioxidant activities of synthesized compounds were carried out using different antioxidant assays such as 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS) radical scavenging, 1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl free radical (DPPH) scavenging, and reducing power. Trolox, BHT and BHA were used as standards. The synthesized compound revealed the low activity compared to the standards

Keywords: Antioxidant activity, C₂-symmetric tetraamide, chiral synthesis, (S)-isoleucine

ÖNSÖZ

Bu tezin hazırlanmasında büyük desteklerini gördüğüm kıymetli hocam tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Murat SUNKUR'a en içten duygularıyla sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve tecrübeleriyle yardımlarını benden esirgemeyen Batman Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Tarık ARAL'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Bileşiklerin antioksidan aktivitelerinin araştırılmasında ve NMR ölçümlerindeki her türlü yardımlarını esirgemeyen Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ramazan ERENLER'e ayrıca Dr. Nusret GENÇ'e tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunuyorum.

Yüksek Lisans öğrenimim dâhil olmak üzere her konuda hiçbir desteğini esirgemeyen canım aileme teşekkürlerimi sunuyorum ve onları çok seviyorum.

Sara AYDIN
BATMAN-2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Amitler	1
1.1.1. Amitlerin eldesi.....	1
1.1.1.1. Açıl klorürlerden amit eldesi	2
1.1.1.2. Karboksilik asit anhidritlerden amit eldesi	3
1.1.1.3. Esterlerden amit eldesi.....	3
1.1.1.4. Karboksilik asitlerden amit eldesi.....	4
1.1.1.5. Karboksilik asitlerden pirolitik yöntemle amit eldesi.....	4
1.1.1.6. Mikrodalga yöntemiyle çözücüsüz ortamda amit eldesi.....	5
1.1.1.7. Karboksilli asitlerin disikloheksilkarbodiimit ile reaksiyonuyla amit eldesi	5
1.1.1.8. Nitrillerden hidroliz yoluyla amit eldesi	5
1.1.2. Amitlerin tepkimeleri.....	5
1.1.3. Amitlerin özellikleri.....	6
1.1.4. Amitlerin türevleri ve adlandırılması.....	8
1.1.5. Amitlerin bazlığı	8
1.1.6. Amit türevi içeren ilaçlar	9
1.2. Kiralite	10
1.3. Antioksidan Sistemler.....	12
1.3.1. Antioksidan etki tipleri	12
1.3.2. Enzimatik antioksidanlar	14
1.3.2.1. Süperoksid dismutaz (SOD)	14
1.3.2.2. Glutasyon peroksidaz	14
1.3.2.3. Katalaz	15
1.3.2.4. Mitokondrial sitokrom oksidaz	15
1.3.2.5. Glutation	15
1.3.3. Enzimatik olmayan antioksidanlar.....	16
1.3.3.1. Vitamin E (α -Tokoferol).....	16
1.3.3.2. Beta karoten (Vitamin A ön maddesi)	17
1.3.3.3. C vitamini	18
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	21
3. MATERYAL VE YÖNTEM	29

3.1. Materyal	29
3.1.1. Kullanılan kimyasallar	29
3.1.2. Kullanılan cihazlar	29
3.2. Yöntem.....	30
3.2.1. Antioksidan deneyleri	30
3.2.1.1. ABTS ⁺ radikal giderme deneyi.....	30
3.2.1.2. DPPH [•] serbest radikal giderme deneyi.....	30
3.2.1.3. İndirgenme gücü deneyi.....	31
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	32
4.1. Sentezler.....	32
4.1.1. [2-Methyl-1-(1-naphthalen-1-yl-ethylcarbamoyl)-butyl]-carbamic acid tert-butyl ester. (1a)	32
4.1.2. [1-(4-tert-Butyl-benzylcarbamoyl)-2-methyl-butyl]-carbamic acid tert-butyl ester. (1b)	33
4.1.3. [1-(4-Butyl-benzylcarbamoyl)-2-methyl-butyl]-carbamic acid tert-butyl ester. (1c)	34
4.1.4. 2-Amino-3-methyl-pentanoic acid (1-naphthalen-1-yl-ethyl)-amide. (2a)...	35
4.1.5. 2-Amino-3-methyl-pentanoic acid 4-tert-butyl-benzylamide. (2b)	36
4.1.6. 2-Amino-3-methyl-pentanoic acid 4-butyl-benzylamide. (2c).....	37
4.1.7. N,N'-Bis-[2-methyl-1-(1-naphthalen-1-yl-ethylcarbamoyl)-butyl]-phthalamide. (3a)	38
4.1.8. N,N'-Bis-[1-(4-tert-butyl-benzylcarbamoyl)-2-methyl-butyl]-phthalamide. (3b).....	39
4.1.9. N,N'-Bis-[1-(4-butyl-benzylcarbamoyl)-2-methyl-butyl]-phthalamide. (3c)40	
4.2. Antioksidan aktivite sonuçları	41
4.2.1. DPPH [•] serbest radikal giderme sonuçları	41
4.2.2. ABTS ⁺ radikal giderme sonuçları	42
4.2.3. İndirgenme gücü sonuçları.....	42
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	45
5.1 Sonuçlar	45
5.2 Öneriler	46
KAYNAKLAR	47
EKLER	52
ÖZGEÇMİŞ	79

SİMGELER VE KISALTMALAR

C	: Karbon
°C	: Santigrat derece
C ₆ H ₈ O ₆	: C Vitamini
CaCl ₂	: Kalsiyum Klorür
CHCl ₃	: Kloroform
CH ₂ Cl ₂	: Metilen Klorür
Cu	: Bakır
DCC	: Disikloheksilkarbodiimit
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DPPH	: 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
E.A.	: Etil asetat
E.N.	: Erime Noktası
FT-NMR	: Fourier dönüşümlü Nükleer Manyetik Rezonans
Gd (III) –AOA	: Gadolinyum (III) kompleksi 5-aminoorotik asit
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GSH	: Glutasyon
GST	: Glutasyon S-Transferaz
H	: Hidrojen
HAOA	: 5-aminoorotik asit
HCl	: Hidrojen klorür
Hz	: Hertz
IR	: İnfrared spektroskopisi
K.N.	: Kaynama Noktası
KOH	: Potasyum Hidroksit
mg/mL	: Miligram/mililitre
MgSO ₄	: Magnezyum Sülfat
MHz	: Megahertz
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
mmol	: Milimol
N	: Azot
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NaHCO ₃	: Sodyum Bikarbonat
Na ₂ SO ₄	: Sodyum Sülfat
NEA	: Naftil etil amin
nm	: Nanometre
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
O	: Oksijen
OH ⁻	: Hidroksit
pH	: Power of hydrogen (hidrojen gücü)
ppm	: Milyonda bir kısım
SOD	: Süperoksid Dismutaz
THF	: Tetrahidrofuran
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
UV	: Ultraviyole
Zn	: Çinko
Δ	: Kimyasal kayma
ν/cm ⁻¹	: Dalga sayısı

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1.1. Amitlerin elde edilme tepkimesi.	1
Şekil 1.2. Beckman düzenlemesi.	1
Şekil 1.3. Wilgerodt-Kindler Reaksiyonu.	1
Şekil 1.4. Passerini Tepkimesi.	2
Şekil 1.5. Ugi Tepkimesi.	2
Şekil 1.6. Vilsmeier-Haack Tepkimesi.	2
Şekil 1.7. Açıl klorürün amonyakla tepkimesi.	3
Şekil 1.8. Anhidritlerle primer aminlerin tepkimesi.	3
Şekil 1.9. Esterlerin primer aminlerle reaksiyonu.	3
Şekil 1.10. Karboksilik asitlerden amit molekülünün oluşumu.	4
Şekil 1.11. Karboksilik asitlerden pirolitik yöntemle amit eldesi.	4
Şekil 1.12. Karboksilik asitlerin DCC ile tepkimesinden amit eldesi.	5
Şekil 1.13. Nitritlerden hidroliz yoluyla amit eldesi.	5
Şekil 1.14. Biyolojik sistemlerdeki amit türevli bileşikler.	6
Şekil 1.15. Amit molekülleri arasındaki hidrojen bağı.	7
Şekil 1.16. Bazı amit örnekleri.	8
Şekil 1.17. Amitlerde bazlık	9
Şekil 1.18. Amitlerin oksijen atomu üzerinden protonlanması	9
Şekil 1.19. Amit türevli ilaç molekülleri.	10
Şekil 1.20. Farklı tasarımlı kiral makrosiklik amitler.	11
Şekil 1.21. Kiral tetraamid fazlarının yapısı.	12
Şekil 1.22. Antioksidan grupları ve antioksidan savunma mekanizmaları.	13
Şekil 1.23. Vitamin E nin diğer antioksidanlarla ilişkisi.	17
Şekil 1.24. Singlet oksijenin karoten üzerine etkisi.	18
Şekil 2.1. Yeni benzimidazol türevlerinin sentezi	22
Şekil 2.2. 2,6-diaminopiridin türevlerinin reaksiyonları.	23
Şekil 2.3. Mandelik asit ve sentezlenen kiral amit host bileşikleri.	23
Şekil 2.4. Asit klorürlerle aminlerin indiyum aracılığıyla kapling reaksiyonlarından amit sentezi.	24
Şekil 2.5. Alifatik veya aromatik birincil aminlerden tartamit eldesi.	24
Şekil 2.6. Fonksiyonel gruplu aminlerden tartamit eldesi.	24
Şekil 2.7. Karboksilik asitler ile silika destekli amonyum tuzlarının reaksiyonu sonucu elde edilen primer, sekonder, tersiyer ve aromatik amitler.	25
Şekil 2.8. Rasemik amin ile alifatik asitleri reaksiyonundan enantiyoseçici olarak elde edilen amitler.	25
Şekil 2.9. Kiral organokalkojenit amit bileşiklerinin sentezi.	25
Şekil 2.10. N-[5-dehidroabietil-[1,3,4]tiyadiazol-2-il]-aromatik amit bileşiğinin sentezi.	26
Şekil 2.11. Makrosiklik amit sentez şeması.	26
Şekil 2.12. HAOA ve GdAOA.	27
Şekil 4.1. Birinci basamakta sentezlenen korunmuş amin-amit bileşiklerinin (1a ,1b, 1c) genel yapıları.	32
Şekil 4.2. İkinci basamakta sentezlenen amin-amit bileşiklerinin (2a ,2b, 2c) genel yapıları.	35
Şekil 4.3. Üçüncü basamakta sentezlenen tetraamit bileşiklerinin (3a ,3b, 3c) genel yapıları.	38
Şekil 4.4. Dokuz bileşiğin ve standartların DPPH serbest radikal giderme	

aktiviteleri.....	41
Şekil 4.5. Dokuz bileşğin ve standartların ABTS radikal giderme aktiviteleri....	42
Şekil 4.6. Dokuz bileşğin ve standartların indirgenme gücü aktiviteleri.....	43



1. GİRİŞ

1.1. Amitler

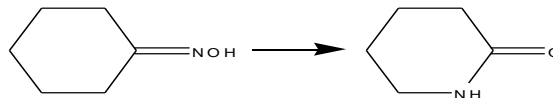
1.1.1. Amitlerin eldesi

Amitler genellikle karboksilik asitlerin bir aminle tepkimesi ile meydana gelir. Amitleşme aminoasitler arasında peptid bağıny meydana getiren tepkimedir. Amitler hidrojen bağı alıcı ve vericisi olarak hidrojen bağı oluşturabilirler ama sulu çözeltilerde iyonlaşmazlar, fakat onları meydana getiren asit ve aminler nötral pH' da tamamen suda çözünürler. Amit oluşumu bir kısım yoğunlaşma polimerlerinin sentezinde rol oynar.



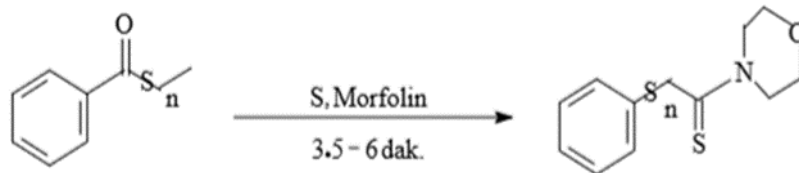
Şekil 1.1. Amitlerin elde edilme tepkimesi

Halkalı amitler Beckman düzenlemesi ile oksimlerden sentezlenir.

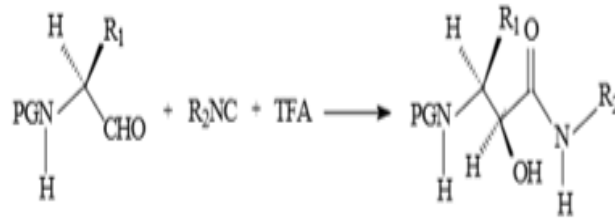


Şekil 1.2. Beckman düzenlemesi

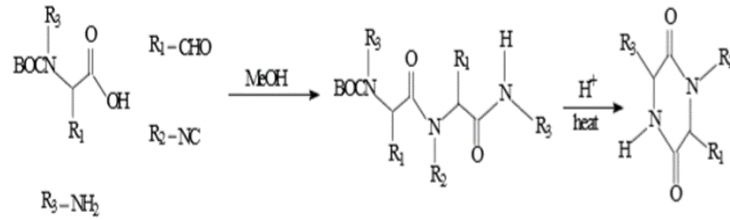
Amitler Willgerodt-Kindler reaksiyonunda aril akil, kükürt ve morfolinlerden hazırlanabilirler.



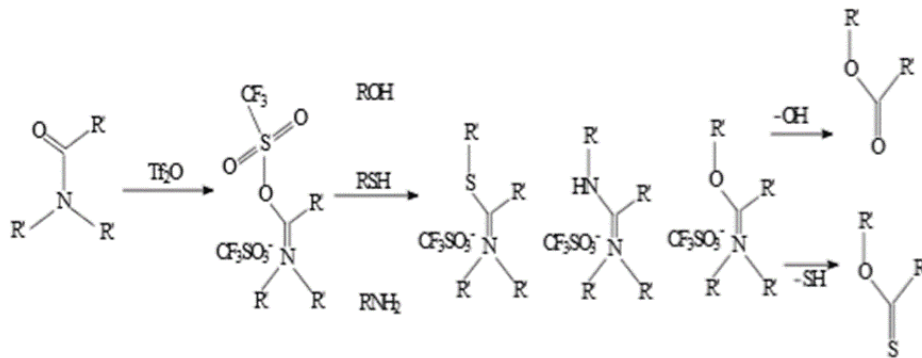
Şekil 1.3. Wilgerodt-Kindler Reaksiyonu



Şekil 1.4. Passerini Tepkimesi



Şekil 1.5. Ugi Tepkimesi

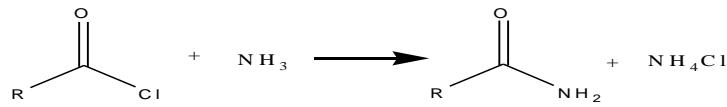


Şekil 1.6. Vilsmeier-Haack Tepkimesi

Amitler birçok yöntemle açıl klorürlerden, açıl anhidritlerden, esterlerden, karboksilik asitlerden, karboksilik asit tuzlarından çıkılarak elde edilebilmektedir. Bu yöntemlerin tümünde açıl karbonuna, amonyak ya da aminin bağlandığı nükleofilik katılma-ayrılma reaksiyonu gerçekleştirmektedir (Okay ve Yıldırım, 2002).

1.1.1.1. Açıl klorürlerden amit eldesi

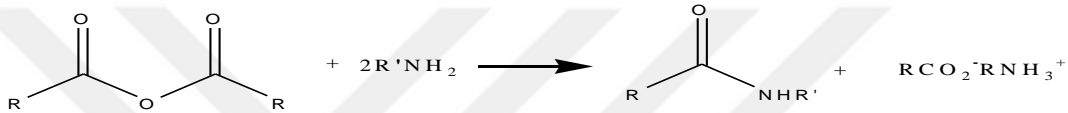
Birincil aminler, ikincil aminler ve amonyağın açıl klorürlerle hızlı reaksiyonları sonucunda amitler elde edilmektedir (Şekil 1.7). Reaksiyon sonucunda oluşan HCl'i nötrleştirmek için amonyak veya aminin fazlası kullanılmaktadır (Okay ve Yıldırım, 2002).



Şekil 1.7. Açıl klorürün amonyakla tepkimesi

1.1.1.2. Karboksilik asit anhidritlerden amit eldesi

Amitler, asit anhidritlerin amonyakla, birincil ve ikincil aminlerle reaksiyona girmesi sonucu oluşturmaktadır, asit klorürlerden farkları ise reaksiyon sonunda HCl çıkışı olmamasıdır (Okay ve Yıldırım, 2002).

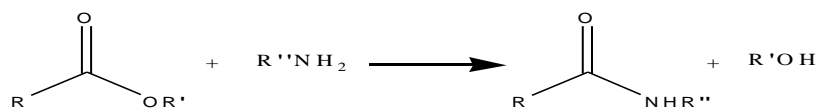


Şekil 1.8. Anhidritlerle primer aminlerin tepkimesi

Halkalı ve halkalı olmayan anhidritler, amonyak ya da aminlerle aynı tepkimeyi verirler ve bu tepkime amit ve amonyum tuzu içeren bir ürün karışımını verir (Meriç, 2006).

1.1.1.3. Esterlerden amit eldesi

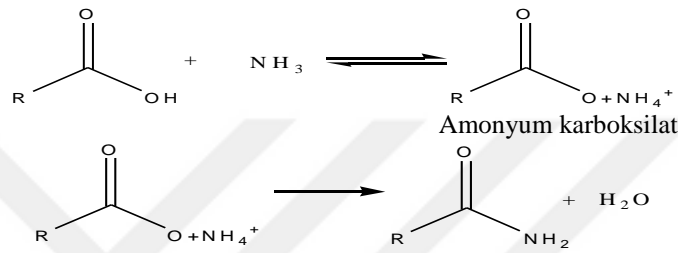
Esterler, karbonil grubu üzerinden amonyak, birincil amin veya ikincil aminlerle etkileştirildiklerinde nükleofilik katılma-ayırılma reaksiyonu meydana getirmektedir (Clayden vd., 2001). Bu reaksiyonlar ester karbonilinin reaksiyona girme kabiliyetinin açıl halojenür karboniline göre daha düşük olmasından dolayı, açıl klorürlerin ve anhidritlerin reaksiyonlarından daha yavaş gerçekleşmektedir ve sentetik olarak oldukça yararlıdır (Clayden vd., 2001).



Şekil 1.9. Esterlerin primer aminlerle reaksiyonu

1.1.1.4. Karboksilik asitlerden amit eldesi

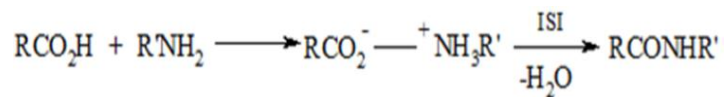
Karboksilik asitler sulu amonyakla reaksiyona girerek amonyum tuzlarını meydana getirmektedir (Clayden vd., 2001). Karboksilat iyonunun nükleofilik katılma-ayırılma reaksiyonlarındaki etkinliğinin az olmasından dolayı, sulu çözeltilerde genellikle daha ileri reaksiyon gerçekleşmemektedir. Yine de su buharlaştırmaktadır ve ardından kuru tuz ısıtılmaktadır suyun ayrılması sonucunda ise amit oluşmaktadır (Clayden vd., 2001).



Şekil 1.10. Karboksilik asitlerden amit molekülünün oluşumu

1.1.1.5. Karboksilik asitlerden pirolitik yöntemle amit eldesi

İşlemleri kolaylaştırmak amacıyla çözücüsüz ortamda pirolitik yöntemle, karboksilik asit ile aminin etkileştirilmesiyle elde edilen tuzun pirolizinden amitler oluşturmaktadır (Meriç, 2006).



Şekil 1.11. Karboksilik asitlerden pirolitik yöntemle amit eldesi

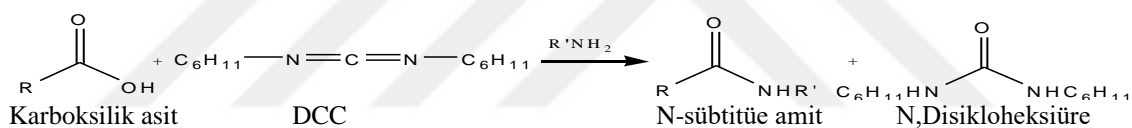
Bu yöntem genel olarak yüksek sıcaklık ve uzun reaksiyon süresi gerektirdiği için klasik koşullar altında uygulandığında elverişli bir yöntem elde edilmemektedir (Meriç, 2006). Bunun yerine piroliz yönteminde mikrodalga yöntemi kullanılırsa yüksek sıcaklıklara kolayca ulaşılabildiği gibi reaksiyon süreleri de oldukça kısaldığı için istenilen sonuçlar elde edilmektedir (Meriç, 2006).

1.1.1.6. Mikrodalga yöntemiyle çözücüsüz ortamda amit eldesi

Son yıllarda birçok klasik organik reaksiyonun şartlarını geliştirmek ve sadeleştirmek için mikrodalga yöntemi kullanılmaya başlanmıştır (Nezhad vd., 2005). Bu yöntem, amin-karboksilik asit karışımının doğrudan reaksiyonuyla amit sentezinde başarılı şekilde yürütülmektedir (Perreux vd., 2002). Reaksiyonlar katalizörsüz yapılabildiği gibi; K-10 montmorillonit, imidazol, zeolit-HY, polifosforik asit, p-toluensülfonik asit, TaCl₅-silika jel, KF-alümina gibi değişik yapıdaki maddelerin katalizörlüğünde de yapılabilmektedir (Perreux vd., 2002).

1.1.1.7. Karboksilli asitlerin disikloheksilkarbodiimit ile reaksiyonuyla amit eldesi

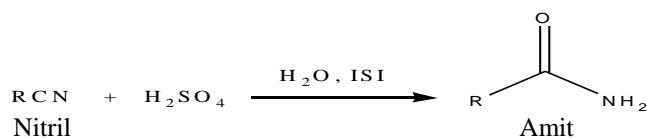
Disikloheksilkarbodiimit (DCC), asidin karboksil grubuyla reaksiyona girerek ve nükleofilik katılma-ayrılmayı aktifleştirerek amitin sentezini sağlar (Okay ve Yıldırım, 2002).



Şekil 1.12. Karboksilik asitlerin DCC ile tepkimesinden amit eldesi

1.1.1.8. Nitrillerden hidroliz yoluyla amit eldesi

Nitriller derişik sülfürik asitli ortamda hidroliz reaksiyonu ile primer amitleri oluştururlar (Uyar, 1992).



Şekil 1.13. Nitritlerden hidroliz yoluyla amit eldesi

1.1.2. Amitlerin tepkimeleri

Amitler; asit halojenürler, anhidritler ve esterlere göre daha az reaktif gösteren maddelerdir. Bunun nedeni azot üzerinde bulunan ortaklanmamış elektron çiftinin açıl

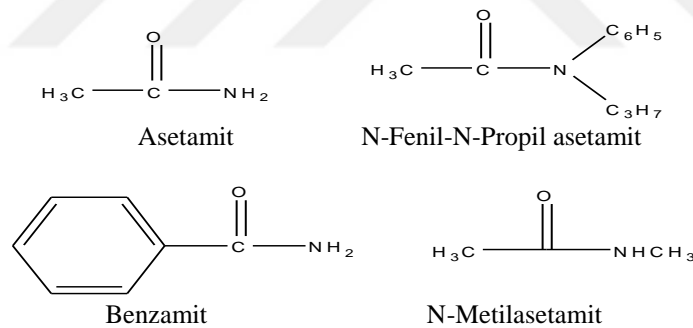
karbonu ile rezonansa girmesi ve bunun sonucu olarak açil karbonundaki oktet açığının azalmasından kaynaklanmaktadır. Bu sonuçtan dolayı amitler diğer asit türevlerine göre daha kararlı maddeler meydana getirmektedir.

Örneğin; canlı bünyesinde bulunan proteinler amit yapısındadırlar ve kararlıdırlar. Amide saldıran fonksiyonel grup bir tiol, hidroksil veya amin olursa meydana gelen molekül bir siklol olarak veya daha özel olarak sırasıyla tiasiklol, oksasiklol veya azasiklol olarak adlandırılmaktadır.

Normal şartlarda amitin protonu ayrılmaz, pKa'sı genellikle 15'in üzerindedir. Ancak aşırı asidik şartlarda karbonik oksijen yaklaşık olarak pKa= -1 ile protanlaşabilmektedir.

- Amitler amit hidrolizi yoluyla parçalanabilmektedirler.
- Vilsmeier-Haack tepkimesinde bir amit bir imine dönüşebilmektedirler.

Amit türevli bileşikler biyolojik sistemlerin bileşiminde ve detaylandırılmasında önemli rol oynamaktadır (Valeur ve Bradley, 2008). Örneğin aminoasit yapıtaşlarına bağlanan esas kimyasal bağlarla birlikte protein elde edilmesini temsil etmektedir. (Valeur ve Bradley, 2008).



Şekil 1.14. Biyolojik sistemlerdeki amit türevli bileşikler

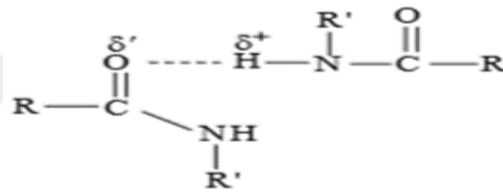
1.1.3. Amitlerin özellikleri

Amit bağı kinetik olarak hidroliz olmaz. Ancak hem sıcak, derişik ve bazik ortamda hem de kuvvetli asit şartlarında hidroliz olabilmektedir. Aminlere kıyasla amitler zayıf bazlardır. Bir aminin eşlenik asitinin pKa'sı 9,5 dolaylarındayken, bir amitin eşlenik asitinin pKa'sı -0,5 tir. Dolayısıyla amitlerin suda pek belirgin asit-baz özellikleri yoktur. Bu bazlık noksanlığı karbonil grubunun elektron çekici özelliği ile açıklanmaktadır. Azottaki ortaklanmamış elektron çifti rezonans sonucu karbonil grubuna delokalize olmaktadır. Karbon bir çift bağ oluşturarak, oksijende bir eksi yük

oluşmasına neden olmaktadır. Öte yandan amitler karboksilik asitlere, esterlere, aldehitlere ve ketonlara kıyasla daha güçlü bazlardan oluşmaktadır. (Eşlenik asit pKa' sı -6 ile -10 arasındadır.)

Amitler, elektronegatif oksijen ve azot atomları ile elektro-nötr karbon atomları arasında kovalent bağlanmadan meydana gelen (C=O) ve (N-C) dipollerine sahiptirler. Birincil ve ikincil amitlerde, sırasıyla iki ve bir N-H dipolüne sahiptir. Karbonilin pi bağlanma düzeninden ve oksijenin daha yüksek olan elektronegatifliği nedeniyle, karbonil (C=O) dipolü (N-C) dipolünden daha güçlü olmaktadır.

(C=O) dipolünün varlığı ve (N-C) dipolünün de daha düşük oranda katkısı, amitlerin H- bağı alıcısı olmalarını sağlamaktadır. Dolayısıyla amitler su ve diğer protik çözücülerle hidrojen bağı kurabilmektedir. Oksijen ve azot atomları sudan hidrojen bağları almaktadırlar, N-H'daki hidrojen atomları da H- bağları vermektedirler. Bu etkileşimler sayesinde amitlerin suda çözünürlükleri benzer hidrokarbonlardan daha yüksek meydana gelmektedir.



Şekil 1.15. Amit molekülleri arasındaki hidrojen bağı.

Azot atomu üzerinde bir süstitüenti olan (veya olmayan) amit molekülleri birbirleriyle kuvvetli hidrojen bağları yapabilmektedirler ve bunun sonucu olarak bu tür amitler yüksek erime ve kaynama noktalarına sahiptirler. N, N- disüstitüe amit molekülleri ise birbirleriyle kuvvetli hidrojen bağları oluşturmazlar; bu nedenle daha düşük erime ve kaynama noktalarına sahiptirler.

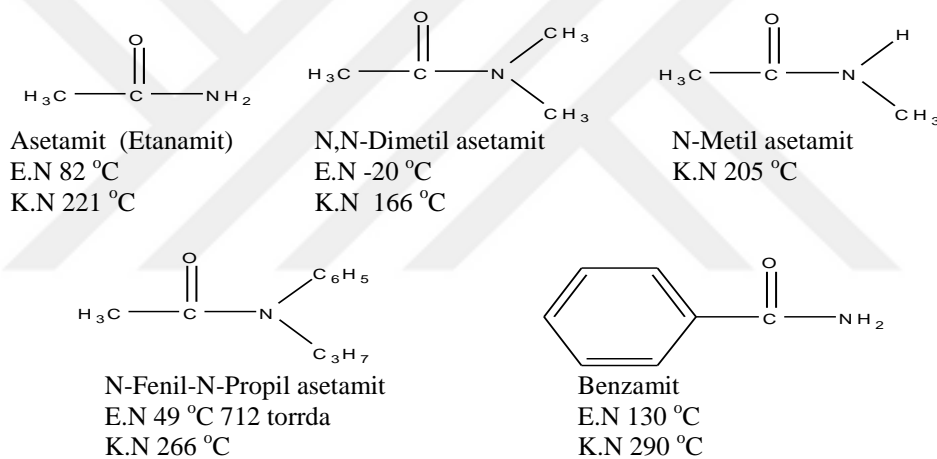
Hidrojen bağları hidrokarbonlara kıyasla amitleri suda daha çok çözünür yapsa da, tipik olarak amitlerin suda çözünürlüğü az sayılmaktadır. Benzer alkol ve karboksilik asitlere kıyasla daha az çözünmektedirler. Çünkü;

- 1) İyonlaşmazlar
- 2) Polar olmayan hidrokarbon kısımları vardır ve
- 3) Üçüncül amitler suya hidrojen bağı vermezler. Ancak; hidrojen bağı alıcısı olabilmektedirler.

Bu yüzden amitlerin suda çözünürlükleri esterlerinkine benzer. Genelde amitler benzer amin ve karboksilik asitlerden daha az çözünürler. Çünkü bu bileşikler hem hidrojen bağı verici hem de alıcısıdırlar ve uygun pH'larda iyonlaşarak çözünürlüklerini daha da arttırabilirler.

1.1.4. Amitlerin türevleri ve adlandırılması

Azot atomu üzerinde süstitüe gruplar bulundurmeyen amitler, asitin yaygın isminin sonundaki -ik asit (veya sistematik adındaki -oik asit) son ekinin düşürülerek amit kelimesinin eklenmesiyle adlandırılmaktadırlar. Amitlerin azot atomu üzerindeki alkil grupları, süstitüent olarak adlandırılır süstitüent adına N- veya N, N-, öneki ilave edilmektedirler. Örneğin;



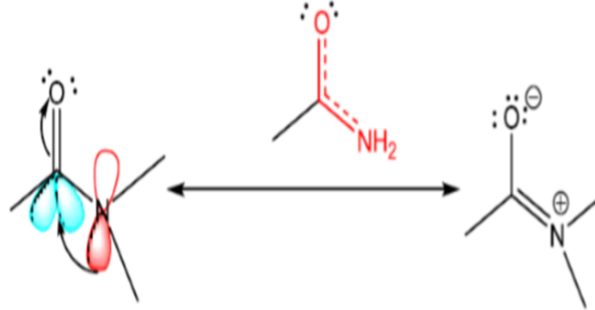
Şekil 1.16. Bazı amit örnekleri.

Bir amitte karbonil grubundaki karbon atomunun yerine kükürt atomunun geçmesiyle oluşturulan amit türevine sülfonamit adı verilir ve eğer bir amit halka yapısında ise bu türevine de laktam adı verilmektedir.

1.1.5. Amitlerin bazlığı

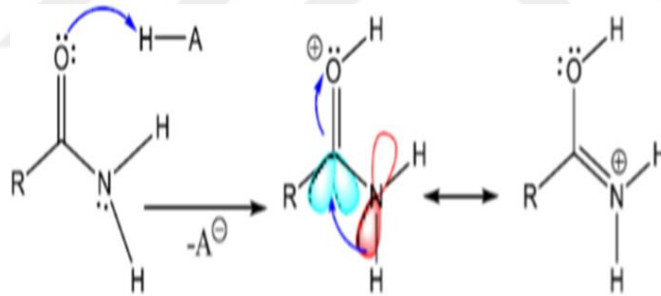
Amitler azot atomu üzerinde ortaklanmamış elektron çifti taşıdıkları için aminlerle benzer gibi görünseler de bazlıkları birbirlerinden farklıdır ve amitler, aminlerden çok daha zayıf bazlardan meydana gelmektedir (Uyar, 1992). Bunun nedeni rezonans ve indüktif etkiyle açıklanabilmektedir (Clayden vd., 2001). Azot, karbon ve

oksijen atomları arasında rezonans bir yapı oluşturmaktadır (Ercan, 2011). Azot üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftinin karbonil grubu ve azot atomu arasında delokalize olması, amitleri rezonansla oldukça kararlı hale getirmektedir (Ercan, 2011).



Şekil 1.17. Amitlerde bazlık

Amitlerin rezonansla kararlı hale gelmesi azot atomunun protonlanmasını zorlaştırmaktadır (Clayden vd., 2001). Amitler oksijen atomu üzerinden protonlandığı için aminlere göre daha zayıf bazik özellik göstermektedirler (Clayden vd., 2001) (Şekil 1.18).

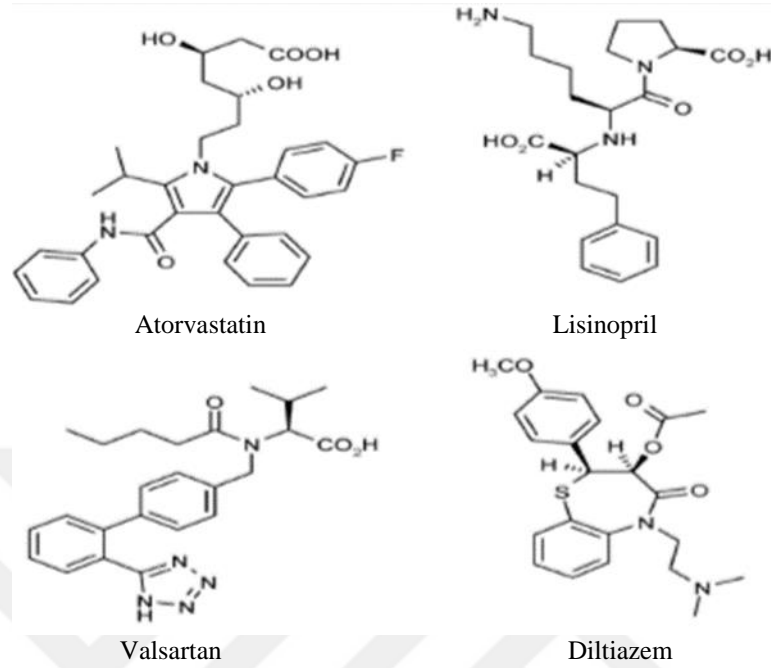


Şekil 1.18. Amitlerin oksijen atomu üzerinden protonlanması (Ercan, 2011)

1.1.6. Amit türevi içeren ilaçlar

Amitler geniş uygulama sahası olan önemli organik bileşiklerden meydana gelmektedir (Hudson, 1988). Bazı amit türevleri antikanser, antihistamin, antifungal ve antibakteriyel biyolojik aktivitelere de sahiptir (Pradhan vd., 1999). Biyolojik sistemler ve dünya çapında pazarlanan ilaçların birçoğunda amit molekülleri mevcuttur (Valeur ve Bradley, 2008). Örneğin Atorvastatin (Şekil 1.19) 2003 yılından beri dünya çapında en çok satılan ilaçtır ve kolesterolü engellemektedir. Lisinopril anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüdür (Patchett, 1993). Valsartan anjiyotensin II reseptör

engelleyicisidir (Gasparo ve Whitebread, 1995). Diltiazem anjin ve hipertansiyon tedavisinde kalsiyum kanal blokörüdür (Ananthanarayanan vd., 1993).



Şekil 1.19. Amit türevli ilaç molekülleri

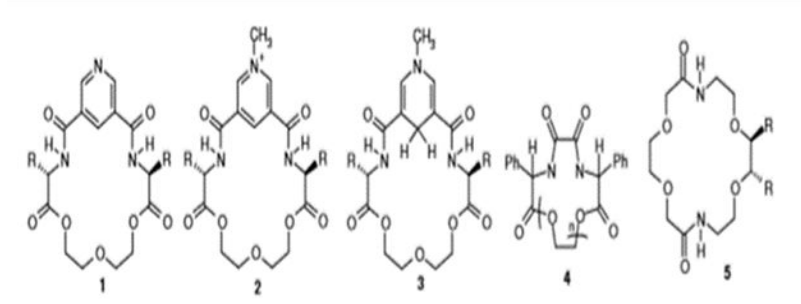
1.2. Kiralite

Kiral kimya sodyum amonyum tartaratın iki izomerinin birbirinin ayna görüntüsü olduğu gerçeğinin anlaşılması ile 1848' te Fransız kimyager ve biyolog Louis Pasteur tarafından keşfedilmiştir. Kiralite sadece bitki ve hayvanların yaşamını değil aynı zamanda ilaç, tarım ve diğer kimya endüstrilerini etkilemektedir. Tüm proteinler, enzimler, aminoasitler, karbohidratlar, nükleositler, pek çok alkaloidler ve hormonlar kiral bileşikleridir. Halen kullanılan ilaçların yaklaşık yarısından fazlası kiral bileşiktir ve son piyasaya çıkanların yaklaşık %90'ı iki enantiyomerin eşmollü bir karışımını içeren rasemikler olarak pazarlanmaktadır. Nedeni ise rasemiklerin kimyasal sentezinin daha ucuz olmasıdır. Kiral ilaçların çoğu izomeri aynı kimyasal yapıda olmasına rağmen farmakokinetik, farmakoloji, toksikoloji ve metabolizma gibi biyolojik aktiviteleri farklı özellikler göstermektedir. Örneğin astım tedavisinde bronş açıcı olarak kullanılan ilaçlar olan albuterol, salmeterol ve terbutalin rasemat olarak da pazarlanmaktadır. Bu ilaçların R(-) izomerleri etkindir, S(+) izomerleri ara sıra ortaya çıkan farmakolojik olarak istenmeyen yan etkiler oluşturabilmektedir. Bundan dolayı ilaç etki ve gelişim metodlarının çeşitli alanlarda gelişen yapıları, sentez ve analizleri

kiral ilaçların ayrı saf enantiyomerlerinin stereokimyasal ilaç olarak pazarlanmasını gündeme getirmiştir.

Kimyacılar Pedersen'in 1967'deki çalışmasından beri, bilinen sentetik makrosiklik bileşiklere ilaveten enzimatik ve diğer reaksiyonlarda, kiral tanıma çalışmalarında model olabilecek asimetric türevlerini sentezlediler. Bu tarihten beri kiral makrosikliklerin sentezi ve tasarımı, spesifik kimyasal değişimleri gerçekleştirmek üzere birçok araştırmacı tarafından başarılmıştır. Siklodekstrinler olarak bilinen doğal makrosiklik polişekerler kiral tanıma gösterirler ve enzim modeli olarak davranırlar. İlk sentetik kiral makrosiklik bileşikler 1972'de Wudl ve Gaeta tarafından rapor edilmiştir. Bu tarihten beri çok sayıda farklı kiral makrosiklik sentezlenmiştir. İlk olarak Kyba ve araştırma grubu 1973'te kiral binaftil makrosiklik bileşikler üzerine mükemmel çalışmalarını yayımladılar. Bundan çok kısa süre sonra Curtis (1977), Lehn (1978), de Vires (1978) ve Prelog (1978) kiral crownların sentezi üzerine çalışmalarını yayımladılar.

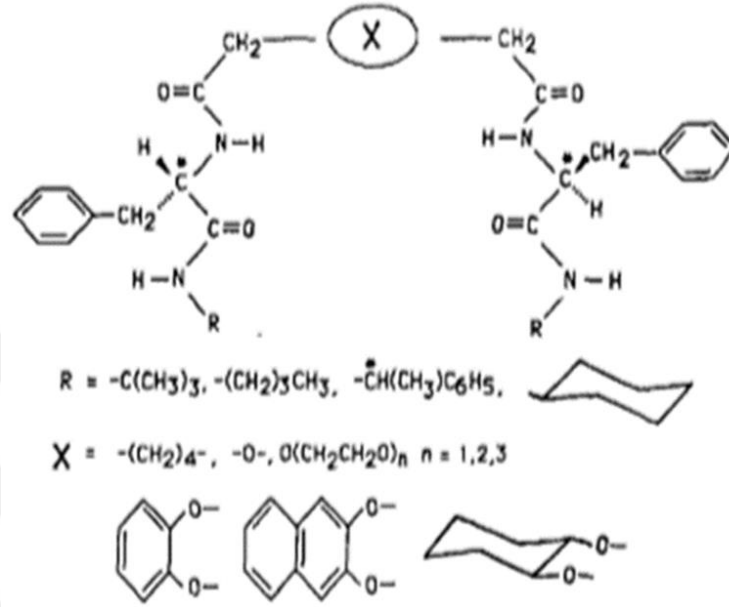
Jolley (1982) ve arkadaşlarının çalışmasında 1980'in sonuna kadar olan kiral makrosiklik ligandlar üzerine olan sentetik çalışmalar özetlenmiştir. Derlemede, binaftil birimleri içeren makrosiklik ligandlar, engellenmiş dönme sonucu oluşturulan kiral makrosiklik ligandlar, karbohidrat birimleri içeren, tartarik asitten türetilen, aminoasitlerden türetilen, diğer kiral asitlerden türetilen ve çeşitli kaynaklardan türetilen kiral makrosiklik ligandlar başlıkları altında sentezleri ve kullanımları verilmiştir. Derlemede verilen kiral makrosiklik amitlerin yapıları şekil 1.20'de verilmiştir.



Şekil 1.20. Farklı tasarımlı kiral makrosiklik amitler

Enantiyomerlerin gaz kromatografisi ile kiral ayırması uzun zamandır ilginç bir araştırma alanı olmuştur ve bu konuda kiral selektörlerin birçok sınıfı ile ilgili çalışmalar yayınlanmıştır. Corradini ve arkadaşları 1994 yılında yayınladıkları çalışmalarında birçok yeni L-fenilalanin tabanlı tetraamit bileşiği sentezlediklerini

açıklamışlardır. Grup sentezledikleri bileşikleri, kapiler kolon kromatografisinde D,L-amino asitleri ayırmak için durağan faz olarak kullanmışlardır. Kiral kolonların özellikleri ve D,L-n-butil-N-trifloroasetil amino esterlerinin ayırma faktörlerini rapor etmişlerdir. (Şekil 1.21)



Şekil 1.21. Kiral tetraamid fazlarının yapısı

1.3. Antioksidan Sistemler

Canlılarda çeşitli metabolik reaksiyonlar sonucu ortaya çıkan ve serbest radikallere karşı savaşan doğal bir savunma mekanizmalardan oluşmaktadır. Bu savunma mekanizmasını meydana getiren bileşiklere “antioksidanlar” denilmektedir.

1.3.1. Antioksidan etki tipleri

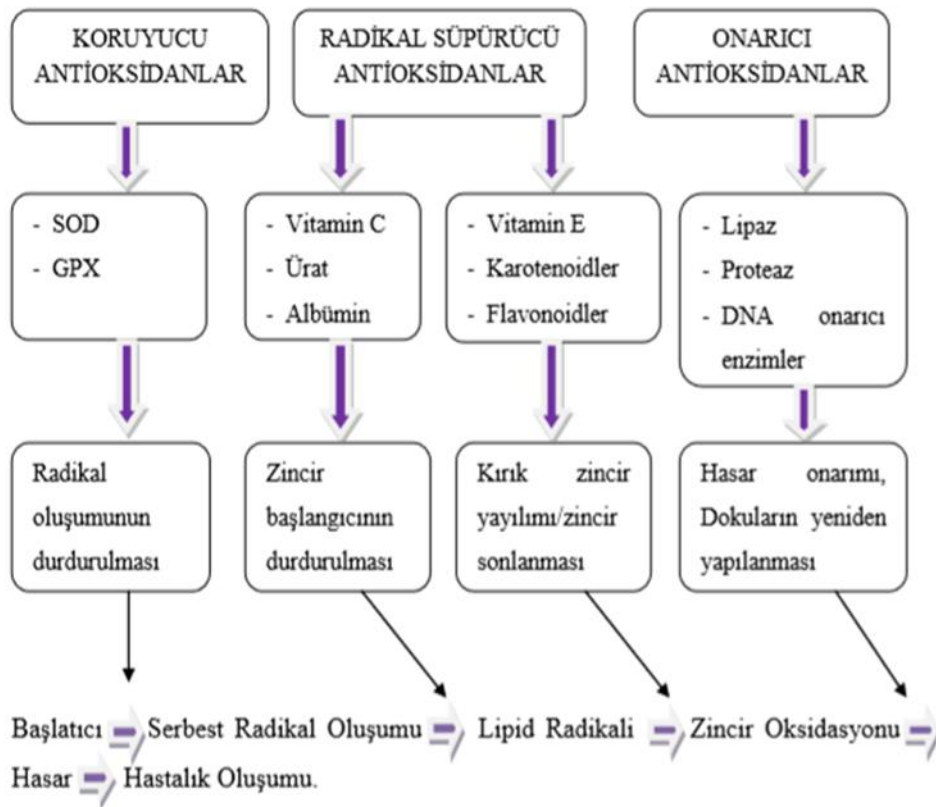
Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler:

- Toplayıcı etki (scavenging etki)
- Bastırıcı etki (quencher etki)
- Onarıcı etki (repair etki)
- Zincir kırıcı etki (chain breaking etki)

Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya çok daha zayıf bir moleküle çevirme işlemine toplayıcı etki denmektedir. Antioksidan enzimler, trakeobronşial mukus ve küçük moleküller bu şekilde bir etki gösterirler.

Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan veya inaktif şekle dönüştüren olaya bastırıcı etki adı verilmektedir. Vitaminler ve flavanoidler, böyle bir etkiye sahiptirler.

Serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye zincir kırıcı etki denmektedir. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki göstermektedirler (Arıcıoğlu 1994, Spallholz Je, 1990).



Şekil 1.22. Antioksidan grupları ve antioksidan savunma mekanizmaları (Willcox ve ark,2004)

Antioksidanlar, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadırlar.

1.3.2. Enzimatik antioksidanlar

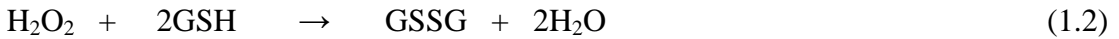
1.3.2.1. Süperoksid dismutaz (SOD)

SOD'lar bir grup metalloenzimdir. Süperoksid radikalının H_2O_2 'ye dönüşümünü katalizleyerek, süperoksid radikalının zararlı etkilerine karşı hücreleri korumaktadırlar. Aynı zamanda lipit peroksidasyonunu da inhibe etmektedirler. SOD aktivitesi yüksek oksijen kullanan dokularda daha fazladır. SOD'nin ekstrasellüler aktivitesi ise çok düşüktür (Mooradian, 1996 ve Gülçin, 2004).



1.3.2.2. Glutatyon peroksidaz

Glutatyon peroksidaz (GPx) hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimi oluşturmaktadır. Oluşan H_2O_2 , GPx veya katalaz aracılığı ile suya indirgemektedir. Selenyum bağımlı GPx, H_2O_2 ve organik hidroperoksitlerin glutatyon tarafından indirgenmesini katalize eden peroksidazlardan birini meydana getirmektedir. Tetramerik 4 selenyum atomu ihtiva eden sitozolik enzimdir. GSH-Px aşağıdaki reaksiyonları katalizler;



Eritrositin Se içeriği GSH-Px ile bağlantılı olmakla birlikte diğer dokular özellikle karaciğer enzimi Se bağımsız tipini de içermektedir. H_2O_2 ve organik peroksitlerin glutatyon varlığında indirgenmesiyle oksitlenen glutatyon, glutatyon redüktaz enzimi ve başlıca pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH yardımıyla indirgenerek reaksiyonların devamını sağlamaktadır.

Glutatyon peroksidaz fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlardan meydana gelmektedir. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesini engellemektedirler. Eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese karşı en etkili

antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açmaktadır (Liebler, 1994).

1.3.2.3. Katalaz

Katalaz yapısında protoporfirin hem grubu içerdiğinden bir hemoprotein olarak kabul edilmektedir (Zhang, 2002). Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve mukoz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır (Ozcan, 2003). H₂O₂ oluşum hızının düşük olduğu durumlarda peroksidatif tepkimeyle (tepkime 1.4) veya H₂O₂ oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkime (tepkime 1.5) yaparak hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırmaktadır (Halliwell, 1991).



1.3.2.4. Mitokondrial sitokrom oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, aşağıdaki reaksiyonla süperoksidi detoksifiye etmektedir.



Bu reaksiyon, fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir reaksiyon olup bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlamakta ve bol miktarda enerji üretimi sağlamaktadır. Ancak, süperoksit üretimi çoğu zaman bu enzimin kapasitesini aşmaktadır. Bu durumda, diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin zararlı etkilerine engel olmaktadır (Halliwell, 1991).

1.3.2.5. Glutation

S-Transferazlar ksenobiotiklerin (yabancı maddeler) biotransformasyonunda önemli rol almalarından dolayı biyokimyacılar, genetikçiler, klinisyenler, farmakolojistler ve toksikolojistlerin ilgisini çeken bir enzim şeklidir.

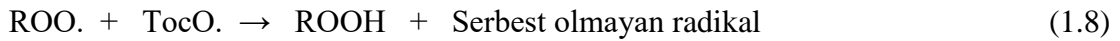
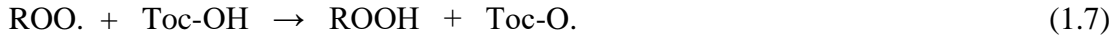
Başta araşidonik asid ve lineolat hidroperoksidleri olmak üzere lipid peroksidlerine karşı GST'lar Se-bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek bir defans mekanizması oluşturmaktadırlar (Halliwell, 1991).

1.3.3. Enzimatik olmayan antioksidanlar

1.3.3.1. Vitamin E (α -Tokoferol)

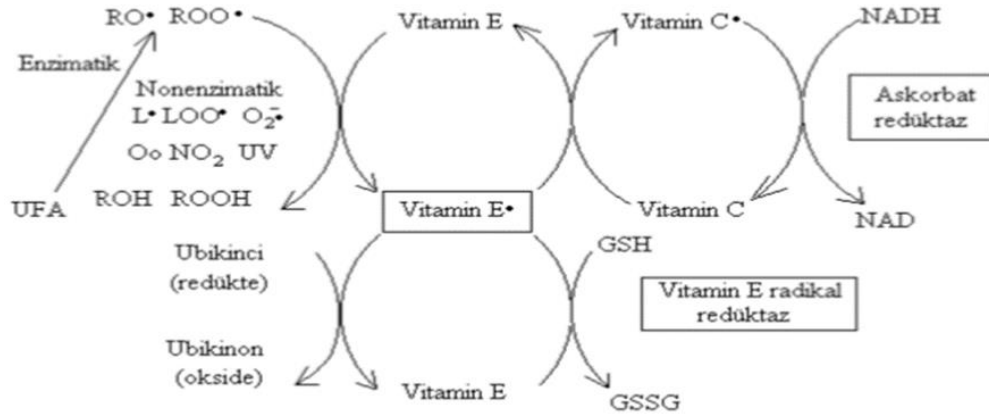
Vitamin E nin biyolojik olarak en aktif formu α -Tokoferoldür. α -Tokoferol lipoproteinler ve biyolojik membranlar içinde bulunan yağda çözünen bir bileşikten oluşmaktadır. (Salin , 1975 ve Halliwell, 1984).

Vitamin E yağda çözünen ve zincir-kırıcı antioksidandır. En önemli görevi ise oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır. Mitokondri endoplazmik retikulum ve plazma membran fosfolipitlerinin α tokoferole karşı yüksek affinitesi vardır. Tokoferoller fenolik bir hidrojeni peroksidasyona uğramış bir doymamış yağ asidindeki serbest peroksit radikaline aktarmaktadırlar. (Czinner vd., 1999). Bunun sonucunda serbest radikal zincir reaksiyonları kırılmaktadır.



Oluşan serbest α -tokoferol radikali bundan sonra yeni bir serbest peroksit radikaliyle reaksiyona girmektedir. Böylece α -tokoferol kolay tersinir oksidasyona uğramamaktadır. Kroman halkası ve yan zincir şeklindeki serbest olmayan radikal ürününe okside olmaktadır. Bu oksidasyon ürünü ikinci konumundaki hidroksil grubu üzerinden glukuronik asit ile konjugasyona uğrayarak safra yoluyla atılmaktadır (Pieroni ve ark. 2002).

α -Tokoferol radikali glutatyon ve askorbik asidin bulunduğu ortamlarda dejenere olabilmekte ve tekrar α -tokoferol şekline geçebilmektedir.



Şekil 1.23. Vitamin E nin diğer antioksidanlarla ilişkisi

Tokoferolün antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonlarından etkilenmektedir. Bundan dolayı en yüksek oksijen kısmi basınçlarına maruz kalan lipid yapılarında örneğin eritrosit sistemi ve solunum sistemi membranlarında etkileri belirgindir (Pieroni ve ark, 2002, Bast ve ark.1989).

α -Tokoferol peroksit radikalleri için doymamış yağ asitlerinden daha hızlı yarışmakta ve küçük bir miktarı çok miktarda doymamış yağı koruyabilmektedir. Biyolojik membranlardaki α -tokoferolün konsantrasyonları lipid moleküllerinin 1/1000'i kadar meydana gelmektedir (Santos-Gomes, 2003 ve Prince, 1998).

1.3.3.2. Beta karoten (Vitamin A ön maddesi)

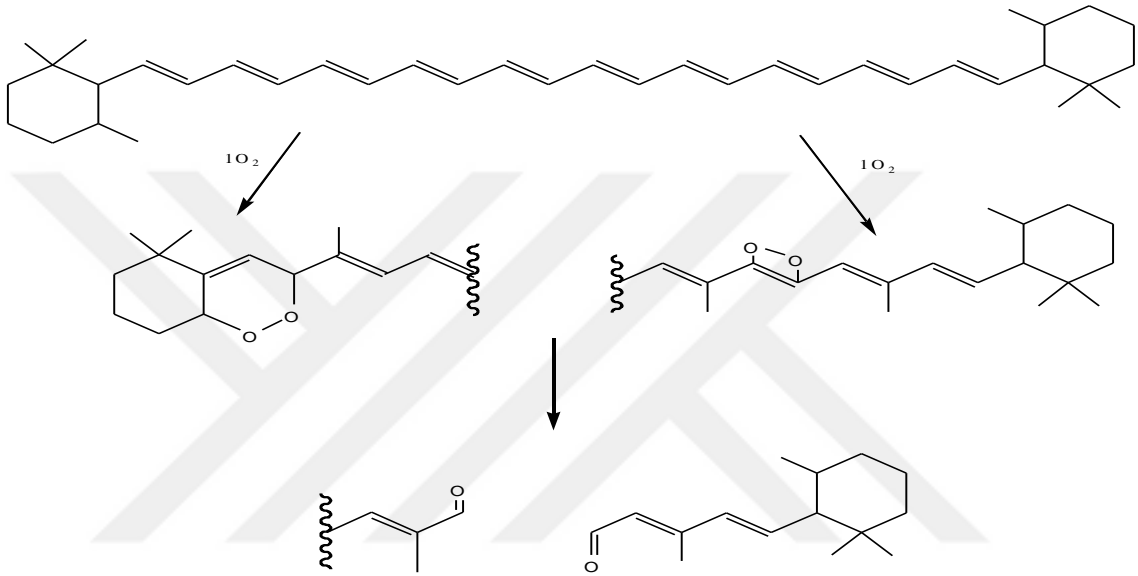
Beta-karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikaller biyolojik hedeflerle interaksiyona girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilmekte ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikallerin oluşumunu önlemektedir (Sies, 1992 ve Jesberger, 1991).

Karotenoidler özel kimyasal yapılarından dolayı singlet oksijeni tutabilmektedir. Bunun içinde öncelikle singlet oksijenden β -karotene eksitasyon enerjisi transfer etmektedir. Bu kazandığı enerji sayesinde β -karotenin çift bağları açılmakta ve sonuçta enerjice zengin β -karoten radikali oluşmaktadır. Bu radikal radikal olmayan formuna dönüşürken enerji, ısı olarak salınmaktadır (Jesberger, 1991).

Bu olaylar vasıtasıyla β -Karoten molekülünün kendi orijinal enerji düzeyi yeniden düzenlenirken singlet oksijen reaktif olmayan oksijene dönüşmektedir (Jesberger, 1991).

Tek bir β -Karoten molekülü 1000 singlet oksijen molekülünü etkisiz hale getirmektedir. Bu özellik β -karoteni çok kuvvetli bir singlet oksijen yok edicisi yapmaktadır (Sies, 1992).

Karotenoidlerin singlet oksijen yok etme kabiliyeti, içerdikleri konjuge çift bağ sayısına bağlıdır. Etkili bir yok etme için dokuz veya daha fazla çift bağa sahip olmak zorunludur. β -karoten onbir konjuge çift bağa sahiptir. Bu da onun singlet oksijen yok edici etkisini arttırmaktadır.



Şekil 1.24. Singlet oksijenin karoten üzerine etkisi

1.3.3.3. C vitamini

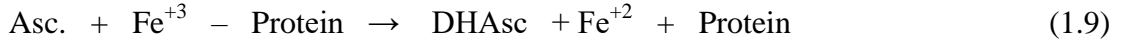
C vitamini kapalı formülü $C_6H_8O_6$ olan bir ketolaktondan oluşmaktadır. Suda eriyen vitaminlerden olan askorbik asit, özellikle yeşil renkli sebze, meyve ve turunçgillerde bol miktarda bulunmaktadır. İnce bağırsaklardan kolayca emilir. Isıtılmaya dayanıksız, dondurmaya ise dayanıklı haldedir. Plazma konsantrasyonu ise 0.5-1.5 mg/dL kadardır.

C vitamini organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgeyici ajan olarak görev yapmaktadır. Kollagen sentezinde lizin ve prolinin hidroksilasyonu için gerekmektedir. Tirozinden epinefrin sentezinin dopamin β -hidroksilaz basamağında ve lizinden karnilin sentezinde rol almaktadır. Katekolamin sentezinde dopamin β -monooksijenaz reaksiyonunda kofaktör olarak etkilemektedir. Demirin emiliminde enzimatik olmayan bir yol ile indirgeyici bir rol oynamaktadır. Midede ferri demiri ferro

demire indirgeyerek emiliminde görev almaktadır. İmmunite ve yara iyileşmesinde etkilemektedir.

Çok güçlü bir indirgeyici ajan olan askorbik asid semidehidroaskorbat radikal ürünü üzerinden kolaylıkla dehidroaskorbik aside okside olmaktadır. Güçlü indirgeyici aktivitesinden dolayı güçlü bir antioksidandır. Süperoksid ve hidroksil radikali ile kolayca reaksiyona girmekte onları temizlemektedir. Semidehidroaskorbat da antioksidan maddeler ile inaktive olmasını engellemekte, tokoferoksil radikalinin, α -tokoferole redüklenmesini sağlamaktadır. C vitamininin bitkisel ve hayvansal yağları balık, margarin ve süt gibi yağ ihtiva edebilecek yiyecekleri oksidatif bozulmaya karşı koruduğu bilinmektedir.

C vitamininin diğer bir özelliği, antioksidan etkisi yanında okside etki de göstermektedir. Çünkü C vitamini, ferri demiri ferro demire indirgeyen süperoksid radikali dışındaki tek sellüler ajandır. Bu yolla askorbat, proteine bağlı ferri demiri uzaklaştırmakta ya da doğrudan ferri demiri indirgeyerek Fenton reaksiyonunda hidrojen peroksid ile etkileşmeye uygun olan ferro demire dönüştürmektedir. Yani süperoksid üretimine katkıda bulunmaktadır. Bu özelliğinden dolayı C vitamini, serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalizörü veya bir prooksidan olarak değerlendirilmektedir.



Görüldüğü gibi, C vitamininin ferri demirle doğrudan reaksiyonunda C vitamini radikali (dehidroaskorbat radikal anyonu vit C) de meydana gelmektedir. Bu şekilde meydana gelen C vitamini radikali pek reaktif değildir. Ya NADH redüktaz tarafından indirgenmekte veya iki proton alarak serbest radikal reaksiyonlarının ilerlemesini durdurmaktadır.



Ancak, aynı radikal başka bir ferri demiri indirgeyerek kendisi dehidroaskorbata dönüşürken bu arada yine Fenton reaksiyonu için gerekli olan ferro demiri açığa çıkarabilmektedir.



Bunların dışında, C vitamininin oksidasyonundan doğrudan H_2O_2 de meydana gelmektedir.



Böylece C vitamini tarafından hem H_2O_2 hem de ferro demir sentezi Fenton reaksiyonuna, yani radikal üretimine katkıda bulunmaktadır. Ancak, bu tip etkisinin sadece düşük konsantrasyonlarda (0,2 mM'dan az) görüldüğü daha yüksek konsantrasyonlarda ise güçlü bir aktioksidan olarak etki göstermektedir.

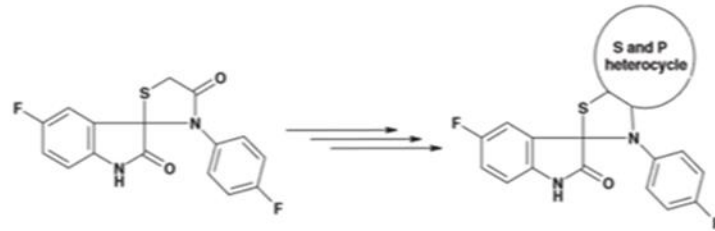
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Tomasz Zielinski ve arkadaşlarının 2002'deki çalışmalarında kullandıkları dört *L*- amino asit esterinin, oksalil klorürle bisamidasyonu, daha sonra α - ω diaminlerle etkileştiğinde C_2 -simetrik tetraamit makrosiklikleri verecek olan kiral diesterleri oluşturmuştur. Daha önce diaminlerle dikarboksilik asit dimetil esterlerinin kondensasyonu temelli diazacoronandların sentezini keşfedip geliştiren grup bu çalışmalarında da kiral tetracoronandların sentezini sunmuşlardır.

Francesco Gasparini ve arkadaşları (2007) çalışmalarında proton-bağlı diastereomerik $[M \cdot H \cdot A]^+$ komplekslerinin bazı amino asit türevleri (A) ve birkaç kiral tetra-amid makrosiklikleri (M) arasındaki yapı, stabilite ve reaktivitelerini, gaz fazında ESI-FT-ICR ve ESI-ITMS-CID kütle spektrometresi ile araştırmışlardır. A konununun 2-aminobutan enantiomerleri (B) ile reaksiyona sokarak diastereomerik $[M \cdot H \cdot A]^+$ kompleksinden ayrılması, çıkan amino asit A ve az miktarda amin reaktantı B ile ilgili olarak belirgin bir enantioselektiflik sergiler. Ortaya çıkan seçicilik resmi, moleküler mekanik hesaplamalar ışığında tartışıldığında, seçilen kiral tetra-amid makrosikllerin en kararlı konformerlerinin gaz fazında bazı temsili amino asit türevleri A ile kompleksleşmesine bağlı olarak farklı bir konformasyon elde edebileceğine dair zorlayıcı kanıtlar sağlar. Bu, kararlı diastereomerik $[M \cdot H \cdot A]^+$ ekvatorial-ekvatorial ve eksensel-eksensel yapıların gaz fazında, A ve M'nin konfigürasyonuna bağlı olarak ve 2-aminobutan enantiyomerlere doğru farklı stabilite ve reaktivite ile karakterize edilen oranlarda bir arada bulunmasına yol açar. Diastereomerik $[M \cdot H \cdot A]^+$ komplekslerinde gaz faz A-B arasındaki yer değiştirmenin enantioselektivitesi, esasen, homo- ve heterokiral $[M \cdot H \cdot A]^+$ kompleksleri arasında (tetra-amit konağın, bir dekametilen zinciri tarafından üretilen ek bir makrosiklik oluşturması hariç) serbest enerji boşluğunu yansıtır. Bu durumda, ölçülen enantioselektiflik çoğunlukla ilgili diastereomerik geçiş yapıları arasında stabilite farkını yansıtır.

Agnieszka Szczepanska ve arkadaşlarının çalışmasında (2003) kiral α , ω -diesterler, C_2 -simetrik kiral siklik tetraamidleri vermek için yüksek basınç koşullarında (10 kbar) α , ω -diaminler ile reaksiyona sokmuşlardır. Tetraamidlerin alkali metal katyonlarına (Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ ve Cs^+) karşı kompleks özellikleri ESI-MS spektrumları temelinde tahmin edilmiştir.

Tarik E. Ali ve Reda M. Abdel-Rahman 2014'teki çalışmalarında, bazı sülfür ve fosfor heterosikllerle kaynaşmış florlanmış spiro bileşiklerinin sentezi için etkili yollar bulmuşlardır. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri de değerlendirilmiştir.

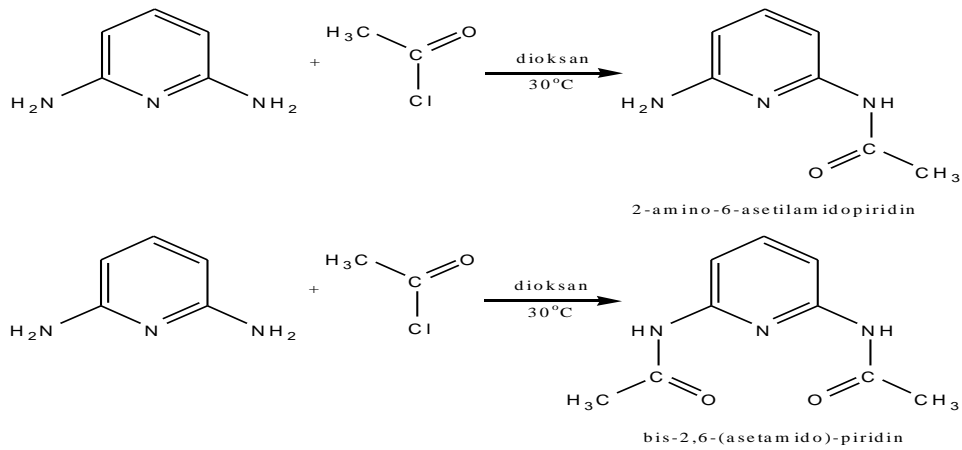


Şekil 2.1. Yeni benzimidazol türevlerinin sentezi ve antioksidan özellikleri

Ahmet Bilgiçli ve arkadaşları 2015'deki çalışmalarında tetra α -veya β -tiyofen sübtitüe metal içeren ve metal içermeyen ftalosiyantinleri (Pcs), karşılık gelen 3'-(tiyofen-3-il-metoksi)ftalonitril veya 4'-(tiyofen-3-il-metoksi)ftalonitril (ThMePN)' den sentezlemişlerdir. Bu yeni PC'ninlerin yapısal karakterizasyonu, spektral ve antioksidan özellikleri de sunulmuştur. Antioksidan aktivitelerini belirlemek için antioksidan test yöntemleri, α,α -difenil- β -pikrilhidrazil radikal giderme aktivitesi, metal şelatlama aktivitesi ve indirgeme gücü kullanılmış. Sentezlenen maddelerin bazıları ticari olarak kullanılan antioksidanlar olan troloks, askorbik, asit ve butile hidroksitolüenden daha iyi indirgeme gücü gösterdiği ifade edilmiştir.

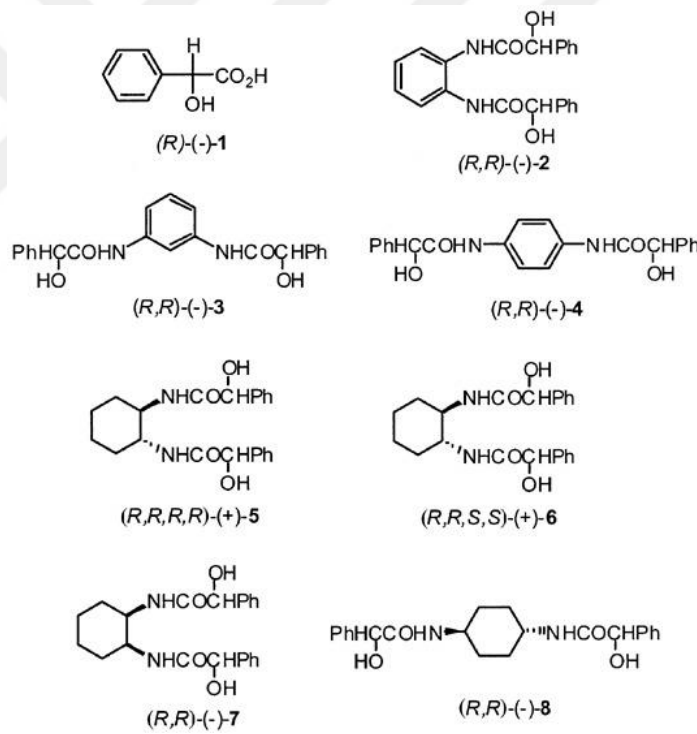
Caner Çevik 2015 de yaptığı yüksek lisans tezinde, (S)-(+)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin ve (R)-(-)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamini dietilerli ortamda çeşitli sübtitüe benzoil klorürlerle oda sıcaklığında reaksiyona sokarak 12 kiral amit türevli bileşik elde etmiştir. Gerçekleştirilen tüm reaksiyonlar İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile izlenmiş. Sentezlenen bileşiklerinin yapıları fiziksel ve kimyasal yöntemlerin yanı sıra UV-Vis, FT IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS gibi spektroskopik yöntemler ve elementel analiz (C, H, N, S) tekniği yardımı ile aydınlatılmıştır.

Bernstein ve arkadaşlarının 1947 de yaptıkları çalışmada 2,6-diaminopiridin bir dizi amit türevleri hazırlanmıştır. Hazırlanan türevlerin anti-parazit aktivitesi ölçülmüştür. Sentezlenen moleküllerden birisinde asetilklorür ve 2,6-diaminopiridin, 1:1 ve 2:1 oranlarında dioksanda 25-30 °C de 2,5 saat karıştırılarak 2-amino-6-asetilamidopiridin ve bis-2,6-(asetilamido)-piridin ürünleri sentezlenmiştir.



Şekil 2.2. 2,6-diaminopiridin türevlerinin reaksiyonları

Tanaka ve arkadaşları 2003 te mandelik asitlerden yeni kiral amit host bileşikler (Şekil 2.3) sentezlediklerini açıklamışlardır.

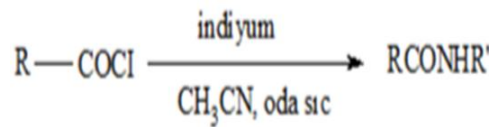


Şekil 2.3. Mandelik asit ve sentezlenen kiral amit host bileşikleri

Yapılan çalışmada 2 ve 4 nolu bileşikler (R)-(-)-mandelik asidin (1 nolu bileşik) ile sırasıyla o-, m-, p-, diaminobenzen ile kondenzasyon reaksiyonuyla 4-(4,6dimetoksi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinyum klorür hidrat varlığında sentezlenmiştir. 5 ve 6 nolu bileşikleri (R,R)-(-)trans-1,2-sikloheksandiamin ile (R)-(-)-mandelik asit ve (S)-(+)-mandelik asidin N-hidrosisüksinit anhidrit ve disikloheksilkarbodiimit (DCC)

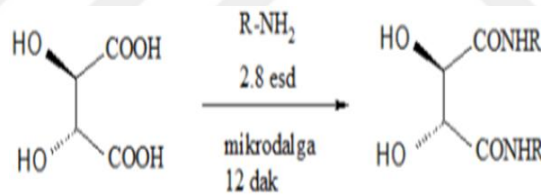
varlığında reaksiyonu sonucu oluşturmuşlardır. 7 ve 8 nolu bileşikler ise (R)-(-)-mandelik asit ile sırasıyla cis-1,2-sikloheksdiamin ile trans-1,4-sikloheksandiaminin N-hidroksisüksinit anhidrit ve disiklohekzilkarbodiimit (DCC) varlığında kondenzasyon reaksiyonu sonucunda sentezlediklerini dile getirmişlerdir.

Cho ve Jang (2004) asit klorürler ve aminlerin indiyum ile birlikte eşleşme reaksiyonlarından amit sentezlemiştir. Bu reaksiyonlarla ılımlı ve nötral koşullarda istenilmiş olan amitlerin yüksek verimle oluştuğunu ve epimerleşme olmadan peptitlerin hazırlanmasında da uygulanabileceğini bildirmişlerdir.

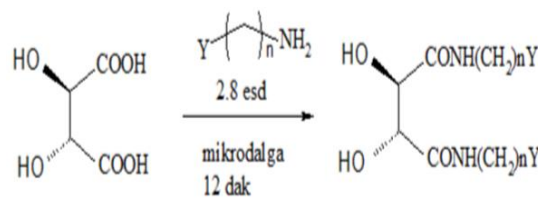


Şekil 2.4. Asit klorürlerle aminlerin indiyum aracılığıyla kapling reaksiyonlarından amit sentezi

Plantier-Royon ve arkadaşları (2004) mikrodalga koşullarında tartarik asit ile aminlerin doğrudan etkileştirilmesiyle alifatik, aromatik veya farklı fonksiyonel gruplu tartamitleri elde etmişlerdir.

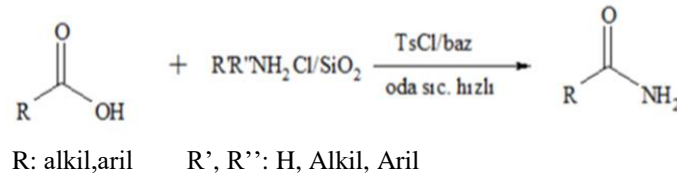


Şekil 2.5. Alifatik veya aromatik birincil aminlerden tartamit eldesi



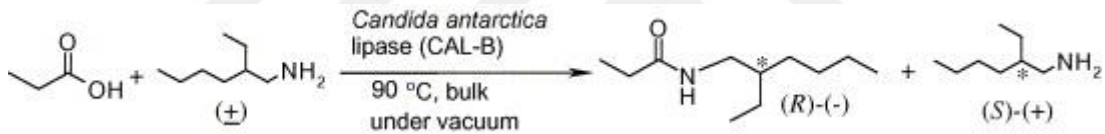
Şekil 2.6. Fonksiyonel gruplu aminlerden tartamit eldesi

Nezhad ve arkadaşları (2005) karboksilik asitler ile silika destekli amonyum tuzlarının trietilamin ve tosil klorür varlığında doğrudan reaksiyonuyla çözücüsüz ortamda oda sıcaklığında yüksek verimle primer, sekonder, tersiyer ve aromatik amitler sentezlediklerini bildirmişlerdir.



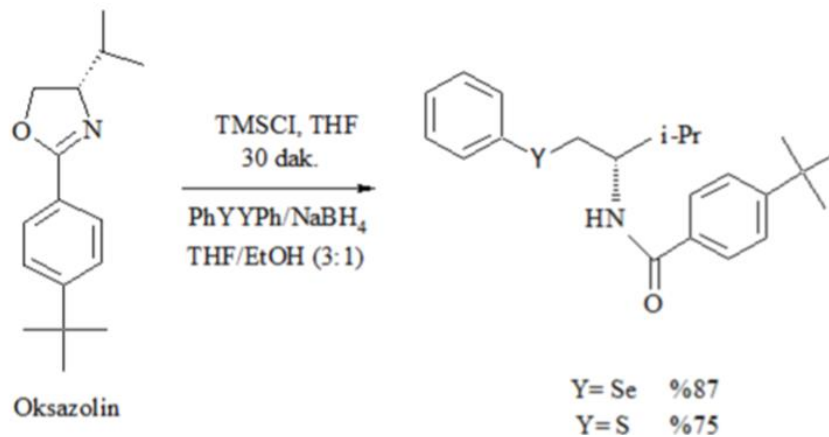
Şekil 2.7. Karboksilik asitler ile silika destekli amonyum tuzlarının reaksiyonu sonucu elde edilen primer, sekonder, tersiyer ve aromatik amitler

Prasad ve arkadaşları (2005) çözücüsüz ortamda rasemik amin ile alifatik asitleri reaksiyona sokarak lipaz katalizliğinde enantioseçici olarak amitleri sentezlediklerini ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada elde edilmiş olan suyu vakumda uzaklaştırarak reaksiyon dengesini amit sentezi yönüne kaydırmayı başardılar ve bu metolla aktifleştirici maddeler ve tehlikeli çözücülere gerek kalmadığı sonucuna vardılar. En iyi dönüşümün ise 90 °C' de vakum altında çözücüsüz ortamda gerçekleştiği farkettiler. Bu yöntemle yüksek verimlerle (% 80-91) oldukça yüksek enantiyomerik saflıkta (e.e > % 99) amit sentezlediklerini bildirmişlerdir.



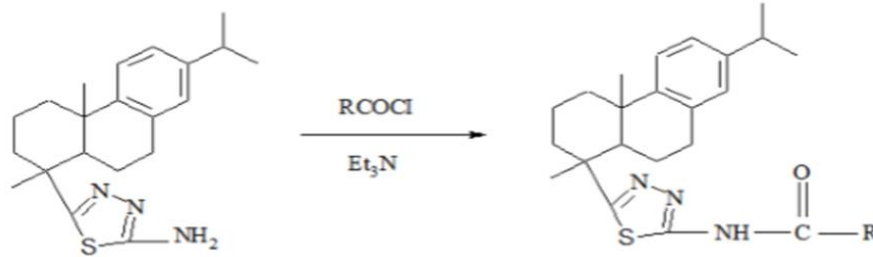
Şekil 2.8. Rasemik amin ile alifatik asitlerin reaksiyonundan enantioseçici olarak elde edilen amitler

Vargas ve arkadaşları (2008) argon gazı altında eklenmiş olan oksazolin, fenilselenolat ve feniltiyolattan 24 saat süren halka açma reaksiyonu sonucunda sırasıyla %87 ve %75 verimle kiral organokalkojenit amit bileşiklerini sentezlemişlerdir.



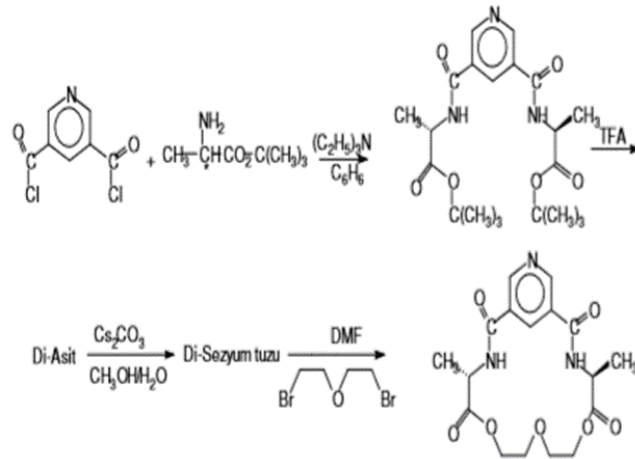
Şekil 2.9. Kiral organokalkojenit amit bileşiklerinin sentezi

Cui ve arkadaşları (2017) 5-dehidroabietil-2-aril-1,3,4-tiyadiazol ile asit klorürü diklorometan çözücü içerisinde oda sıcaklığında 6 saat muamele ederek N-[5-dehidroabietil[1,3,4]tiyadiazol-2-il]-aromatik amit bileşiğini sentezlediklerini bildirmişlerdir.



Şekil 2.10. N-[5-dehidroabietil-[1,3,4]tiyadiazol-2-il]-aromatik amit bileşiğinin sentezi

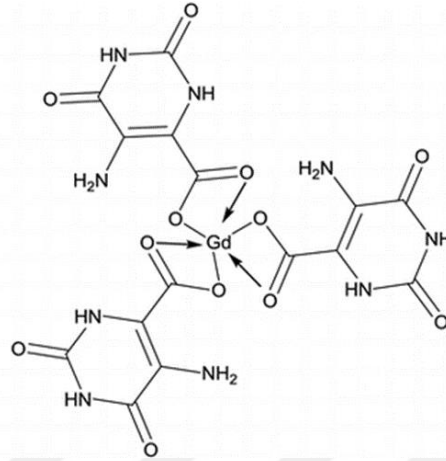
Moberg ve arkadaşları 1991 de kiral makrosiklik ligandların yeni bir sınıfı olarak 2,2'dipiridilmetan birimi içeren makrosiklik amitlerin sentezi ve yapılarını çalışmışlardır.



Şekil 2.11. Makrosiklik amit sentez şeması

Irena Kostova ve Maria Valcheva-Traykova 2015 de 5-aminoorotik asidin (HAOA) yeni bir gadolinyum (III) kompleksi, ilgili inorganik tuzun 1: 3 ila ligand mol oranında reaksiyonu ile sentezlenmiş. Kompleksin yapısı elementel analiz, FT-IR ve FT-Raman spektroskopileri ile belirlenmiş. Kompleksin IR ve Raman spektrumlarındaki önemli farklılıklar, serbest ligandın spektrumları ile karşılaştırıldığında gözlenmiş. HAOA ve Gd(III)-AOA sistemlerinin ayrıntılı titreşimsel analizleri, kompleksin içindeki bağlanma modunun karboksilik oksijenler boyunca

bidentat olduğunu ortaya koymuşlardır. Yeni sentezlenmiş gadolinyum (III) kompleksi 5-aminoorotik asit (GdAOA) antioksidan özellikler göstermiş. Hem HAOA hem de GdAOA'nın antioksidan aktivitesi, elektron verici özellikleri ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.



Şekil 2.12. HAOA ve GdAOA

Süreyya Ölgen ve arkadaşlarının 2011 de yayınlanan çalışmalarına göre antioksidan bileşikler, sağlığı koruma faktörü olarak önemli bir rol oynar. Antioksidanlar hücreleri reaktif oksijen çeşitlerinin (ROS) zararlı etkilerine karşı korur. Antioksidanlar ve ROS arasındaki bir dengesizlik, hücresel hasara yol açan ve birçok hayati hastalıkla bağlantılı oksidatif strese neden olur. Hem de oksijenazın (HO) oksidatif strese karşı etkili sitoproteksiyon sağladığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmada, bir dizi indol-2-karboksamid ve 3-asetamid türevi HO aktivitesi ve 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) inhibisyonu için in vitro etkiler açısından test edilmiştir. Sentezlenen bileşikler arasında, N- [3- (dimetilamino) propil] -1H-indol-2-karboksamid 3, HO ve N- (2- (dimetilamino) etil) -2- (1H-indol'ün en aktifleştiricisi olarak bulunmuş. -3-il) asetamid 8, DPPH için 10^{-4} M konsantrasyonunda en güçlü inhibitör olduğu açıklanmıştır.

Zeynep Ateş-Alagöz ve arkadaşları 2008 de benzimidazol halkasının 2-pozisyonuna indol ve 1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen gruplarının bağlandığı bazı 6-floro-5-ikame edilmiş-benzimidazol türevleri sentezlemiş ve in vitro antioksidan özellikler için test edilmiştir. 10^{-3} M konsantrasyonlarda sentezlenen bileşiklerin hemen hemen tümü, süperoksit anyon süpürme aktivitesi göstermiş. Bileşikler 5, 3, 9, 4, 17 ve 13, 10^{-3} M konsantrasyonunda süperoksit anyon oluşumu

(sırasıyla % 98, % 93, % 91, % 88, % 85 ve % 81) üzerinde güçlü inhibitör etkilere sahiptir ve bu sonuçlar 30 IU süperoksit dismutaz (SOD) 'dan (% 76) daha iyi olduğu kanıtlanmıştır. Bileşik 11, 10^{-3} M (% 61) konsantrasyonunda 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) stabil serbest radikalinin en etkili temizleyicisi olduğu belirlenmiştir.

Yuan Wang ve arkadaşları 2009 üç bis (pirol-2-il-metilenamin) ligandlarının Cu (II) kompleksleri sentezlenmiş ve elementel analizler, kütle spektrumları ve IR spektrumları ile karakterize edilmiştir. X-ışını kırınımı analizi, $[CuL_3]_2$ 'nin oldukça çarpık kare-düzlem geometrisine sahip bir dinükleer kompleks olduğunu da göstermektedir. Bileşiklerin antioksidan aktiviteleri de araştırılmıştır. Cu(II) komplekslerinin elektrokimyasal özellikleri de siklik voltametri ile incelenmiştir. Cu(II) kompleksleri, doğal Cu, Zn-SOD ile karşılaştırıldığında benzer süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi gösterilmiştir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan kimyasallar

Sentezde kullanılan tüm reaktifler ve çözücüler Sigma-Aldrich veya Merck firmalarından “reagent grade” olarak satın alınmış olup başka herhangi bir saflaştırma tekniğine tabi tutulmamıştır.

(R)-1-(1-Naphthyl)ethylamine	DCC
p-butylphenylamine	KOH
p-tertbutylbenzylamine	MgSO ₄
izoftaloil klorür	Na ₂ SO ₄
Hydroxybenzotriazole	CH ₂ Cl ₂
NaHCO ₃	Etilasetat
CHCl ₃	HCl
Heksan	TFA
Asetik asit	THF

3.1.2. Kullanılan cihazlar

IR spektrumları FT/IR-4700 type spektrometre cihazı ile kaydedilmiştir. Elemental analizi Thermo Scientific FLASH 2000 cihazı ile ölçülmüştür. Saf su Millipore Milli-Q water system ile elde edilmiştir. ¹H (400 MHz) ve ¹³C (100 MHz) NMR spektrumları Bruker Avance III 400 MHz Spectrometer (Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi) ile kayıt edilmiştir.

Bu tezde kullanılan diğer cihazların listesi aşağıda verilmiştir.

Cihaz adı	Markası
Rotaroy evaporatör	Heidolph Heizbad Hei-VA
Erime noktası tayin cihazı	Electrothermal
UV spektrofotometre	Jasco V-530
Isıtıcı-karıştırıcı	Heidolph MR Hei-Standart
UV lamba	UVP (UVGL-58 Handheld UV Lamp)
Etüv	WiseVen
Geri soğutucu	WiseCircu

3.2. Yöntem

Çalışmada önce amin grubu korunmuş L-isoleusine ayrı ayrı üç adet amin bağlanarak 1a,1b,1c bileşikleri sentezlendi. Daha sonra her bir yeni bileşik TFA/AcOH ile muamele edilerek, Boc- grupları uzaklaştırılıp üç yeni bileşik 2a, 2b, 2c elde edildi.

Sentezin üçüncü basamağında bu ürünlerin her biri izoftaloil klorürle etkileştirilerek üç adet yeni C₂-simetrik kiral tetraamit bileşiği (3a, 3b, 3c) elde edildi ve böylece elimize toplam dokuz adet yeni bileşik geçmiş oldu. Tüm bileşiklerin saflaştırma ve karakterizasyonları tamamlandıktan sonra ABTS, DPPH, indirgeme gücü testi ile antioksidan aktivite çalışmaları yapıldı.

3.2.1. Antioksidan deneyleri

3.2.1.1. ABTS^{•+} radikal giderme deneyi

ABTS (2 mM) ile potasyum persülfat (2.45 mM) etkileştirilip oda sıcaklığında 6 saat karanlıkta tutularak ABTS radikal katyonunun oluşumu sağlandı. Her bileşiğin farklı konsantrasyonları (20 µg/mL, 40 µg/mL, 80 µg/mL) tampon çözelti ile hacmi 3 mL'ye tamamlanıp üzerine ABTS^{•+} (1.0 mL) radikal katyonu ilave edildi ve 734 nm'de bir spektrofotometrede absorbansları ölçüldü. İnhibisyon, referans bir absorbansa göre her konsantrasyon için hesaplandı.

ABTS^{•+} kapasite verilen denklem ile hesaplanacak: ABTS^{•+} temizleme etkisi (%) = [(A1 - A2) / A1] × 100 ki burada A1 ABTS^{•+} başlangıç konsantrasyonu ve A2 örnekte kalan ABTS^{•+} konsantrasyonudur.

Sonuçlar IC₅₀ olarak hesaplandı.

3.2.1.2. DPPH• serbest radikal giderme deneyi

DPPH• Bileşiklerin temizleyici etkisi literatürde yapılmıştır (Blois, 1958). DPPH• çözeltisi (0.26 mM, 1.0 mL), her bileşiğin farklı konsantrasyonlarıyla (20 µg/mL, 40 µg/mL, 80 µg/mL) ve etanol ile son hacim 3 mL'ye tamamlandıktan sonra işleminden geçirildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 30 saniye sürdürüldü. Absorbans ölçümü, bir spektrofotometre üzerinde 517 nm'de yapıldı. DPPH• temizleme aktivitesi denklem kullanılarak hesaplandı:

$$\text{DPPH}^{\cdot} \text{ temizleme etkisi (\%)} = [(A1 - A2) / A1] \times 100$$

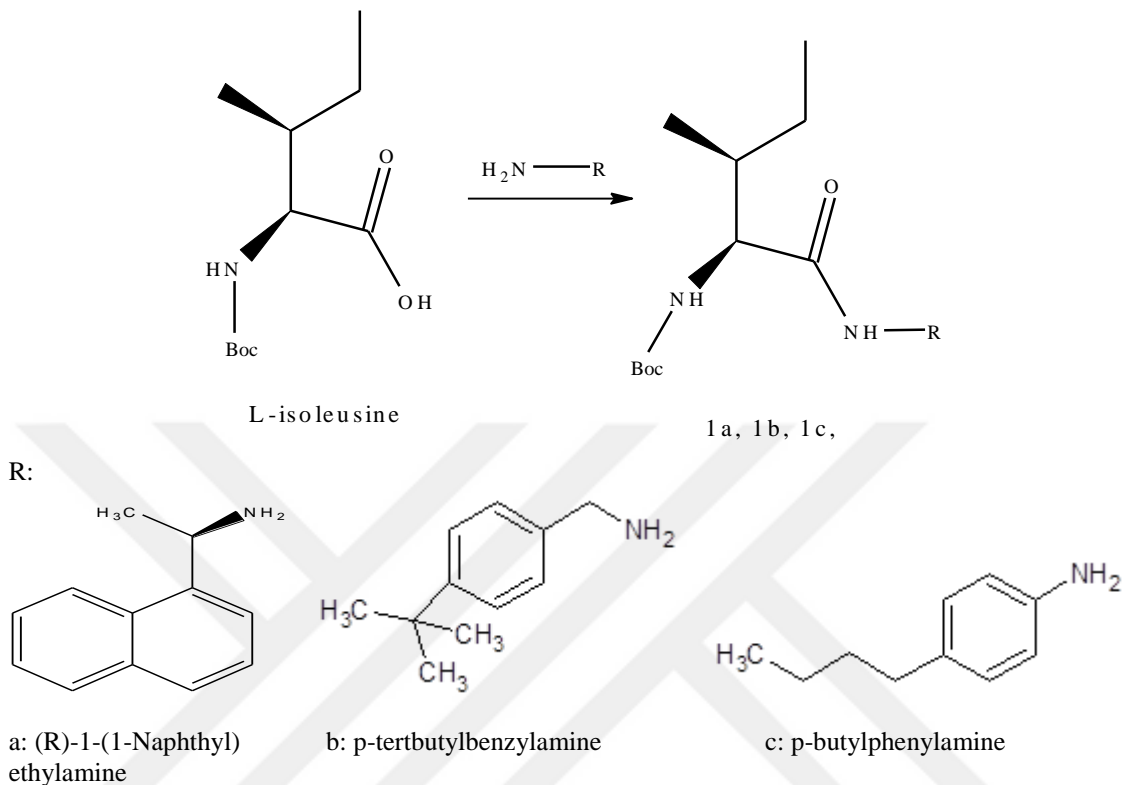
A1, kontrolün absorbansı ve A2, numunenin absorbansıdır. Sonuçlar IC₅₀ olarak hesaplandı.

3.2.1.3. İndirgenme gücü deneyi

İlk olarak, Sodyum fosfat tamponu (0.2 M, pH 6.7) hazırlandı. Potasyum ferrisiyanür [K₃Fe(CN)₆] (1.25 mL, %1), 50 dakika boyunca 50 °C'de farklı konsantrasyonlarda (20 µg/mL, 40 µg/mL, 80 µg/mL) bileşiklerle reaksiyona sokuldu ve toplam hacim, sodyum fosfat tampon çözeltisi ile 2.5 mL'ye tamamlandı. Reaksiyon karışımı, 20 dakika boyunca karıştırıldı. Reaksiyon balonuna trikloroasetik asit (1.25 mL, %10) ve FeCl₃ (0.25 mL, %0.1) ilave edildi. Absorbans ölçümü, bir spektrofotometre ile 700 nm'de yapıldı. Reaksiyon karışımının yüksek absorbans değeri, yüksek indirgeme kapasitesine işaret etmiştir (Elmastaş ve diğerleri, 2018).

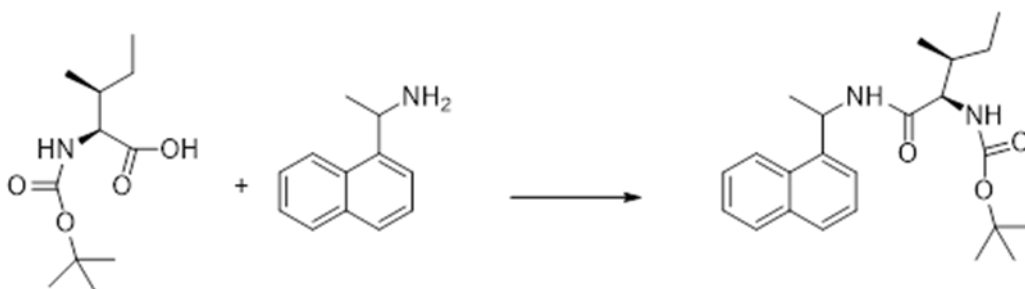
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. Sentezler



Şekil 4.1. Birinci basamakta sentezlenen korunmuş amin-amit bileşiklerinin (1a ,1b, 1c) genel yapıları

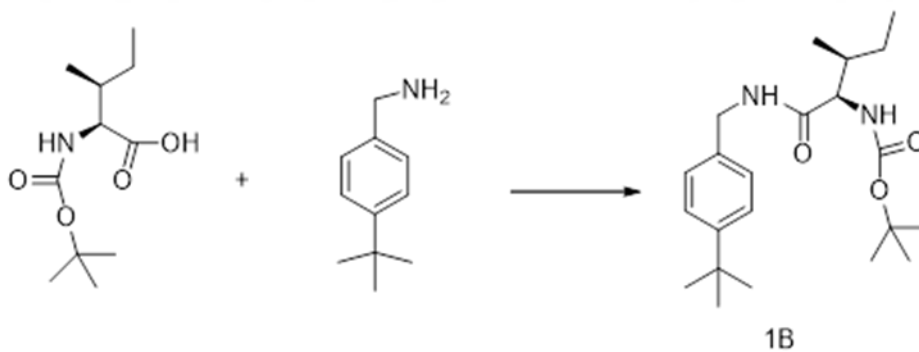
4.1.1. [2-Methyl-1-(1-naphthalen-1-yl-ethylcarbamoyl)-butyl]-carbamic acid tert-butyl ester. (1a)



Buz banyosundaki 11,7 mmol N-Boc-ileOH ve 14,04 mmol HOBT minimum miktarda (yaklaşık 200 mL) kuru CH_2Cl_2 de çözünür. Çözünme olmazsa ortama kuru THF ilave edilir. Karışıma 11,7 mmol (R)-1-(1-Naphthyl)ethylamine ve 12,80 mmol DCC eklendikten sonra oda şartlarında 1 gün karışmaya bırakılır. Reaksiyon

kapatıldıktan sonra çöken diheksilüre süzülerek uzaklaştırılır. Çözücü karışımı uçurulur. Az miktarda CHCl_3 ilave edilir eğer yine çökme olursa diheksilüre tekrar süzülür. Organik faz ikişer kez 1N HCl, %5 lik NaHCO_3 ve saf su ile ekstrakte edildi. Heksan/Etil asetat (5/1) karışımında TLC alındı. Saf ürün %97 verimle elde edildi. Erime noktası: 142-144 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.46 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.75 – 5.72 (m, 1H), 3.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.60 – 1.75 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.02- 1.14 (m, 2H), 0.76 (m, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 170.9, 155.8, 140.6, 133.8, 130.8, 129.1, 127.8, 126.6, 126.0, 125.7, 123.6, 122.9, 78.4, 59.2, 44.4, 37.3, 28.6, 24.6, 22.0, 15.9, 11.4. IR: (ν/cm^{-1}) 3317, 3253, 3060, 2967, 2931, 2878, 2850, 1683, 1639, 1521, 1449, 1390, 1365, 1314, 1292, 1244, 1166, 1124, 1085, 1043, 1015, 998, 917, 866, 797, 775. Elementel Analiz, $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ için hesaplanan: C, % 71,84; H, % 8,39; N, % 7,29; O, % 12,48. Bulunan: C, % 71,83; H, % 8,41; N, % 7,28.

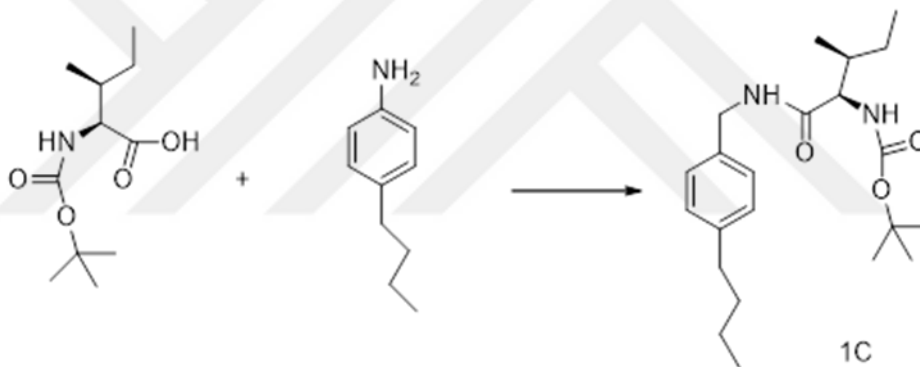
4.1.2. [1-(4-tert-Butyl-benzylcarbamoyl)-2-methyl-butyl]-carbamic acid tert-butyl ester. (1b)



Buz banyosundaki 30,67 mmol N-Boc-ileOH ve 36,80 mmol HOBT minimum miktarda (yaklaşık 500 mL) kuru CH_2Cl_2 de çözünür. Çözünme olmazsa ortama kuru THF ilave edilir. Karışıma 30,67 mmol p-tertbutylbenzylamine ve 33,74 mmol DCC eklendikten sonra oda şartlarında 1 gün karışmaya bırakılır. Reaksiyon kapatıldıktan sonra çöken diheksilüre süzülerek uzaklaştırılır. Çözücü karışımı uçurulur. Az miktarda CHCl_3 ilave edilir eğer yine çökme olursa diheksilüre tekrar süzülür. Organik faz ikişer kez 1N HCl, %5 lik NaHCO_3 ve saf su ile ekstrakte edildi. Heksan/Etil asetat (5/1) karışımında TLC alındı. Safsızlıklardan kurtulmak için Heksan/Etil asetat (7/1) ile

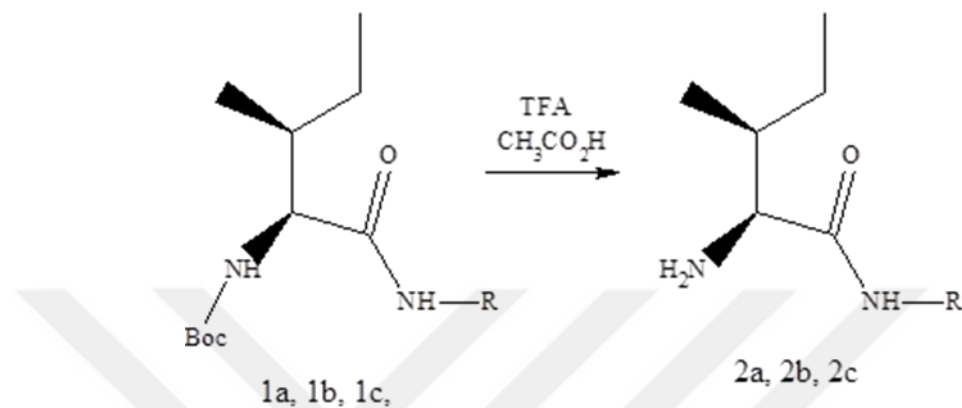
kolon kromatografisi yapıldı. Saf ürün %74 verimle elde edildi. Erime noktası: 118-122 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.29 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.26 (s, 9H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.10 (m, 1H), 0.83 – 0.79 (m, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 171.9, 155.8, 149.6, 136.8, 127.5, 125.3, 78.4, 59.4, 42.2, 36.8, 34.6, 31.6, 28.6, 24.9, 16.0, 11.4. IR: (ν/cm⁻¹) 3345, 3315, 3266, 2962, 2931, 2872, 1686, 1642, 1515, 1459, 1390, 1365, 1317, 1292, 1244, 1172, 1043, 1018, 915. Elementel Analiz, C₂₂H₃₆N₂O₃ için hesaplanan: C, % 70,18; H, % 9,64; N, % 7,44; O, % 12,75. Bulunan: C, % 70,19; H, % 9,63; N, % 7,43.

4.1.3. [1-(4-Butyl-benzylcarbamoyl)-2-methyl-butyl]-carbamic acid tert-butyl ester. (1c)



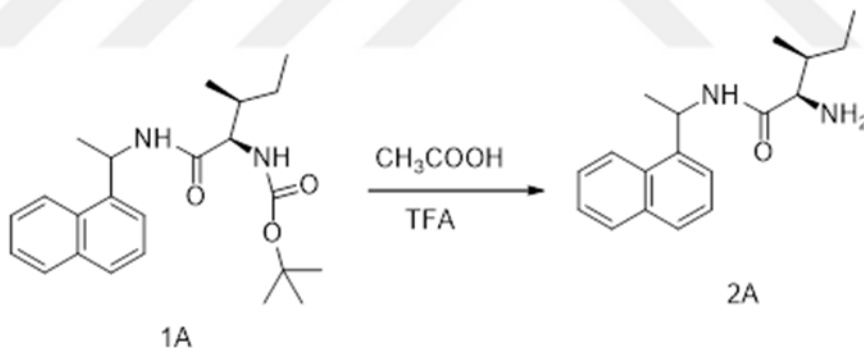
Buz banyosundaki 25,94 mmol N-Boc-ileOH ve 31,13 mmol HOBt minimum miktarda (yaklaşık 200 mL) kuru CH₂Cl₂ de çözünür. Çözünme olmazsa ortama kuru THF ilave edilir. Karışıma 25,94 mmol p-butylphenylamine ve 28,53 mmol DCC eklendikten sonra oda şartlarında 1 gün karışmaya bırakılır. Reaksiyon kapatıldıktan sonra çöken diheksilüre süzülerek uzaklaştırılır. Çözücü karışımı uçurulur. Az miktarda CHCl₃ ilave edilir eğer yine çökme olursa diheksilüre tekrar süzülür. Organik faz ikişer kez 1N HCl, %5 lik NaHCO₃ ve saf su ile ekstrakte edildi. Az miktarda safsızlık görüldü. Ekstraksiyon aşaması tekrarlandı. Heksan/Etil asetat (5/1) karışımında TLC alındı. Saf ürün %90 verimle elde edildi. Erime noktası: 113-118 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.51 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.51 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.28 (m, 4H), 1.20 - 1.04 (m, 1H), 0.90 – 0.79 (m, 9H). ¹³C NMR (100 MHz,

DMSO-d₆) δ 171.0, 155.9, 137.7, 137.0, 128.9, 119.7, 78.4, 59.9, 36.9, 34.7, 33.8, 33.7, 28.7, 25.1, 22.1, 15.8, 14.2, 11.3. IR: (ν/cm^{-1}) 3343, 3312, 2959, 2952, 2872, 2853, 2372, 2352, 2321, 1686, 1661, 1596, 1516, 1462, 1412, 1365, 1312, 1284, 1244, 1166, 1115, 1046, 1018, 970, 925. Elementel Analiz, C₂₂H₃₆N₂O₃ için hesaplanan: C, % 70,18; H, % 9,64; N, % 7,44; O, % 12,75. Bulunan: C, % 70,20; H, % 9,63; N, % 7,42.



Şekil 4.2. İkinci basamakta sentezlenen amin-amit bileşiklerinin (2a ,2b, 2c) genel yapıları.

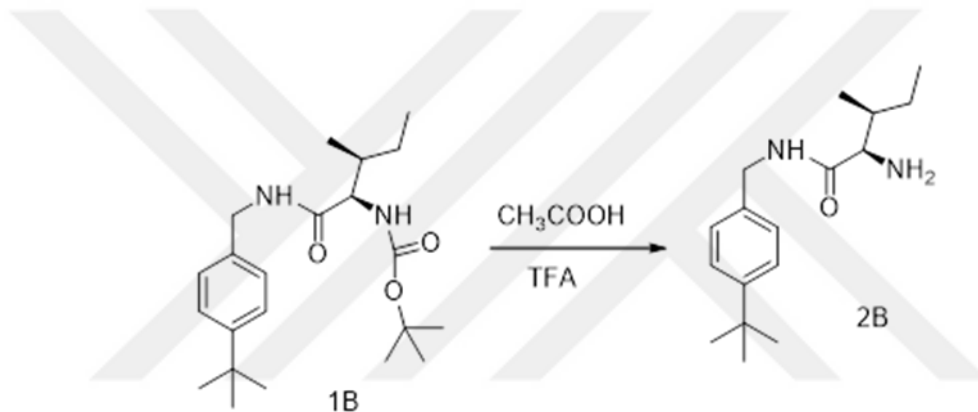
4.1.4. 2-Amino-3-methyl-pentanoic acid (1-naphthalen-1-yl-ethyl)-amide. (2a)



5,2 mmol N-Boc-ile-NEA, yaklaşık 15 mL CH₂Cl₂ de çözülerek yuvarlak dipli balona alınıp buz banyosunda karıştırıldı. 52 mmol asetik asit ve 52 mmol TFA, 5 mL CH₂Cl₂ de çözülerek damlatma hunisine alındı. İnert atmosferde yarım saat içerisinde damla damla ilave edildi. İlave işlemi bittikten sonra oda sıcaklığında bir gün daha karıştırılır. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra pHmetre ile kontrol edilerek 1 N KOH ilavesiyle pH 9-10 aralığına yükseltildi. CH₂Cl₂ ilave edilerek ekstraksiyon yapıldı. Organik faz bir kere de saf su ile ekstrakte edilip temizlendi ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü uçurulup kirli krem renkli katı saf madde %95 verimle elde edildi. Erime noktası: 95-96 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H),

8.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.1, 6.1$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 4H), 5.75 (m, 1H), 3.03 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.55 – 1.66 (m, 3H), 1.52 (d, $J = 6.88$ Hz, 3H), 1.47 – 1.36 (m, 1H), 1.10 – 0.98 (m, 1H), 0.79 (m, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 174.2, 140.6, 133.8, 130.9, 129.1, 127.6, 126.6, 126.1, 125.8, 123.7, 122.9, 59.7, 44.1, 39.06, 24.0, 22.0, 16.4, 11.9. IR: (ν/cm^{-1}) 3368, 3303, 3048, 2967, 2925, 2872, 1614, 1533, 1452, 1378, 1337, 1281, 1258, 1239, 1219, 1172, 1118, 1082, 1037, 1024, 996, 973, 902, 869, 859, 833, 797, 775. Elementel Analiz, $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ için hesaplanan: C, % 76,02; H, % 8,51; N, % 9,85; O, % 5,63. Bulunan: C, % 76,03; H, % 8,50; N, % 9,84.

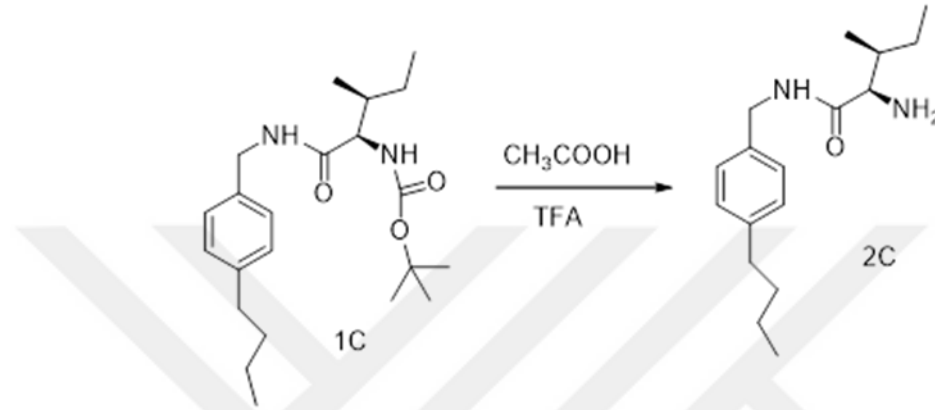
4.1.5. 2-Amino-3-methyl-pentanoic acid 4-tert-butyl-benzylamide. (2b)



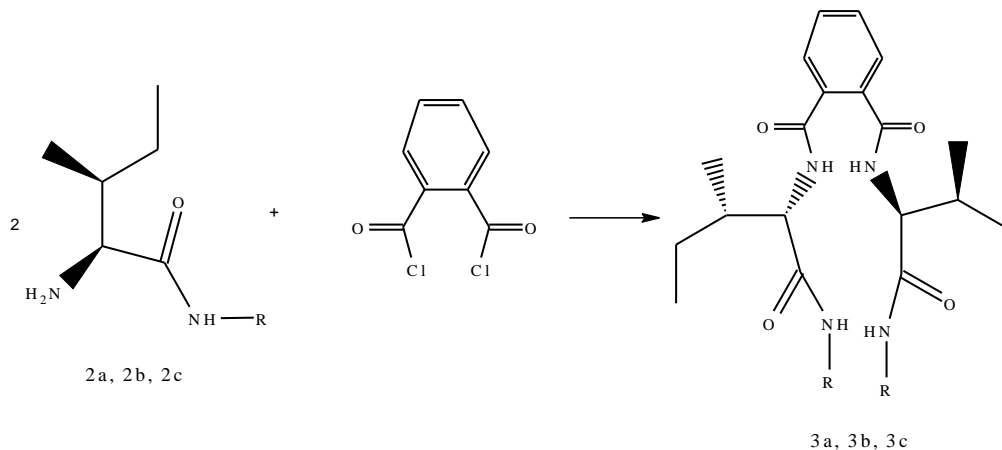
7,05 mmol N-Boc-ile-TBBA, yaklaşık 15 mL CH_2Cl_2 de çözülerek yuvarlak dipli balona alınıp buz banyosunda karıştırıldı. 70,5 mmol asetik asit ve 70,5 mmol TFA, 5 mL CH_2Cl_2 de çözülerek damlatma hunisine alındı. İnert atmosferde yarım saat içerisinde damla damla ilave edildi. İlave işlemi bittikten sonra oda sıcaklığında bir gün daha karıştırılır. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra pHmetre ile kontrol edilerek 1 N KOH ilavesiyle pH 9-10 aralığına yükseltildi. CH_2Cl_2 ilave edilerek ekstraksiyon yapıldı. Organik faz bir kere de saf su ile ekstrakte edilip temizlendi ve Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü uçuruldu, beyaz-sarı renkli viskoz sıvı bekledikten sonra katılaştı. Saf madde %92 verimle elde edildi. Erime noktası: 70-71 $^\circ\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.26 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.02 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.66 – 1.59 (m, 3H), 1.49 – 1.43 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.12 – 1.05 (m, 1H), 0.84 (m, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 175.1, 149.5, 137.1, 127.6, 125.4, 59.9, 42.1, 38.96, 34.59, 31.6, 24.2, 16.4, 12.0. IR: (ν/cm^{-1}) 3396, 3331, 3263, 3063, 2953, 2928, 2903, 2869, 1667, 1633, 1540, 1510,

1462, 1443, 1409, 1375, 1362, 1300, 1267, 1244, 1228, 1183, 1155, 1135, 1115, 1107, 1049, 1021, 945, 928, 891, 825. Elementel Analiz, $C_{17}H_{28}N_2O$ için hesaplanan: C, % 73,87; H, % 10,21; N, % 10,13; O, % 5,79. Bulunan: C, % 73,88; H, % 10,22; N, % 10,11.

4.1.6. 2-Amino-3-methyl-pentanoic acid 4-butyl-benzylamide. (2c)

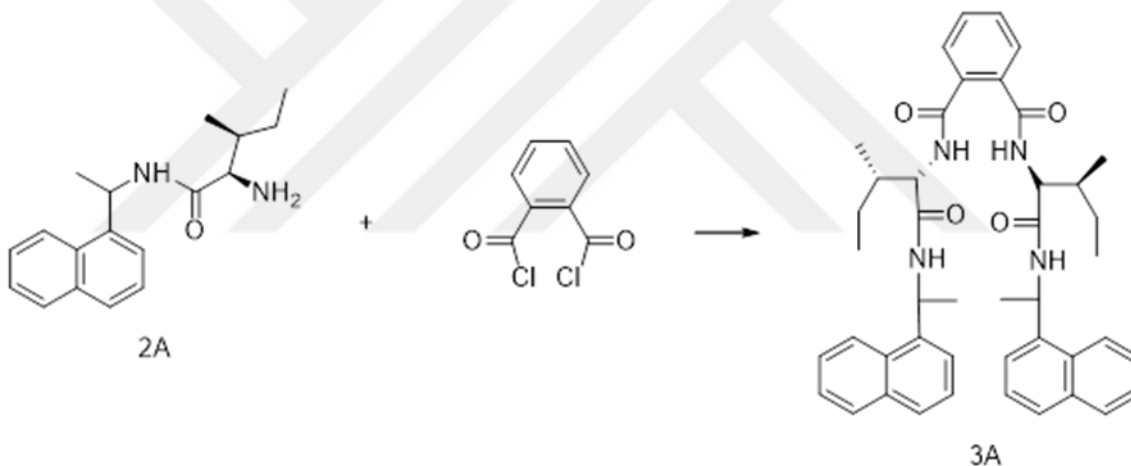


6,3 mmol N-Boc-ile-4BA, yaklaşık 15 mL CH_2Cl_2 de çözülerek yuvarlak dipli balona alınıp buz banyosunda karıştırıldı. 63 mmol asetik asit ve 63 mmol TFA, 5 mL CH_2Cl_2 de çözülerek damlatma hunisine alındı. İnert atmosferde yarım saat içerisinde damla damla ilave edildi. İlave işlemi bittikten sonra oda sıcaklığında bir gün daha karıştırılır. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra pH metre ile kontrol edilerek 1 N KOH ilavesiyle pH 9-10 aralığına yükseltildi. CH_2Cl_2 ilave edilerek ekstraksiyon yapıldı. Organik faz bir kere de saf su ile ekstrakte edilip temizlendi ve Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü uçuruldu, turuncu renkli viskoz saf madde %85 verimle elde edildi. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.77 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.52 (m, 2H), 1.71 – 1.65 (m, 2H), 1.56 – 1.47 (m, 4H), 1.35 – 1.24 (m, 3H), 1.18 – 1.10 (m, 2H), 0.91 – 0.83 (m, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ 174.1, 137.5, 137.0, 128.8, 119.7, 60.5, 39.0, 34.7, 33.7, 24.3, 22.2 (2C), 16.3, 14.2, 11.9. IR: (ν/cm^{-1}) 3294, 2959, 2928, 2872, 2853, 1658, 1602, 1589, 1515, 1455, 1409, 1378, 1309, 1244, 1200, 1174, 1132, 1118, 828. Elementel Analiz, $C_{17}H_{28}N_2O$ için hesaplanan: C, % 73,87; H, % 10,21; N, % 10,13; O, % 5,79. Bulunan: C, % 73,86; H, % 10,22; N, % 10,14.



Şekil 4.3. Üçüncü basamakta sentezlenen tetraamid bileşiklerinin (3a ,3b, 3c) genel yapıları.

4.1.7. N,N'-Bis-[2-methyl-1-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)carbamoil]-butyl]-phthalamide. (3a)

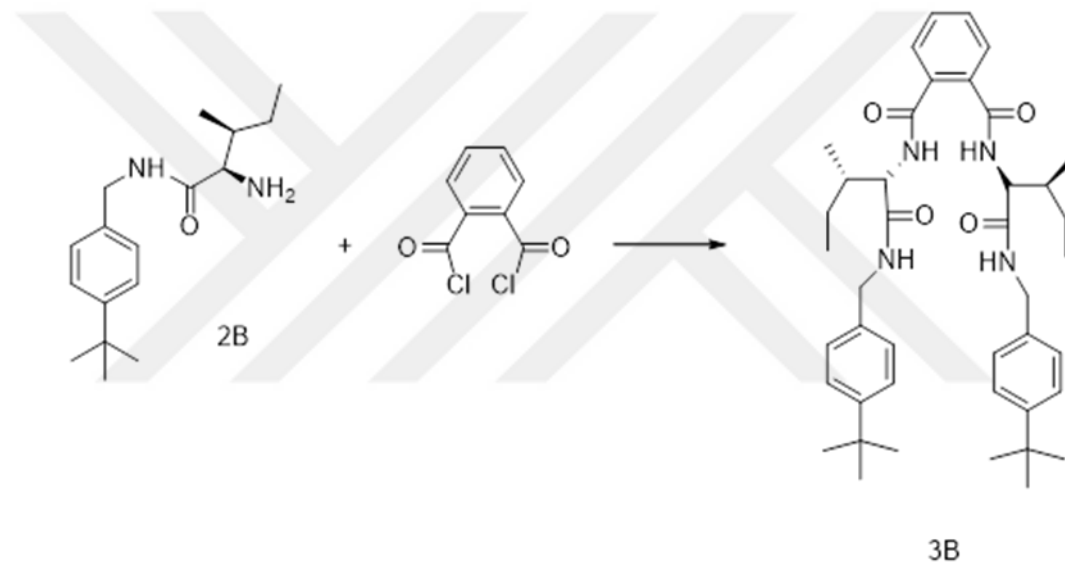


Bek alevinde kurutulmuş iki boyunlu bir balona 2,6 mmol İle-NEA ve 30 mL kuru THF ve 2,6 mmol piridin konulup buz banyosunda karıştırıldı. Balonun bir boynuna CaCl₂ tüpü takıldı. 30 mL kuru THF de çözülmüş 1,25 mmol izoftaloil klorür damlatma hunisiyle 1 saat içerisinde balona eklendi. Ekleme ile birlikte beyaz katılar çökmeye başladı. Bir gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra oluşan katılar süzüldü. Heksan/Etil asetat (2/1) karışımında TLC alındı. Beyaz renkli katı saf ürün olarak %95 verimle elde edildi. Erime noktası: 304-307 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (m, 3H), 8.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.39 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.04 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 7.90 (m, 3H), 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.56 – 7.51 (m, 3H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.77 (m, 2H), 4.47 (t, *J* = 8.8

Hz, 2H), 2.51 (m, 4H), 1.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.52 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.47 (m, 1H), 1.15 (m, 2H), 0.80 (m, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 170.7, 166.4, 144.5, 140.9, 134.9, 133.8, 130.7, 129.1, 127.2, 126.8, 126.5, 126.0, 125.8, 123.6, 123.1, 58.5, 44.6, 36.7, 25.2, 22.4, 15.9, 11.1. IR: (ν/cm^{-1}) 3272, 3054, 2965, 2931, 2875, 1630, 1524, 1484, 1455, 1381, 1370, 1350, 1317, 1286, 1250, 1216, 1172, 1146, 1107, 1087, 1001, 919, 775. Elementel Analiz, $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_4$ için hesaplanan: C, % 75,62; H, % 7,21; N, % 8,02; O, % 9,16. Bulunan: C, % 75,61; H, % 7,22; N, % 8,01.

4.1.8. N,N'-Bis-[1-(4-tert-butyl-benzylcarbamoyl)-2-methyl-butyl]-phthalamide.

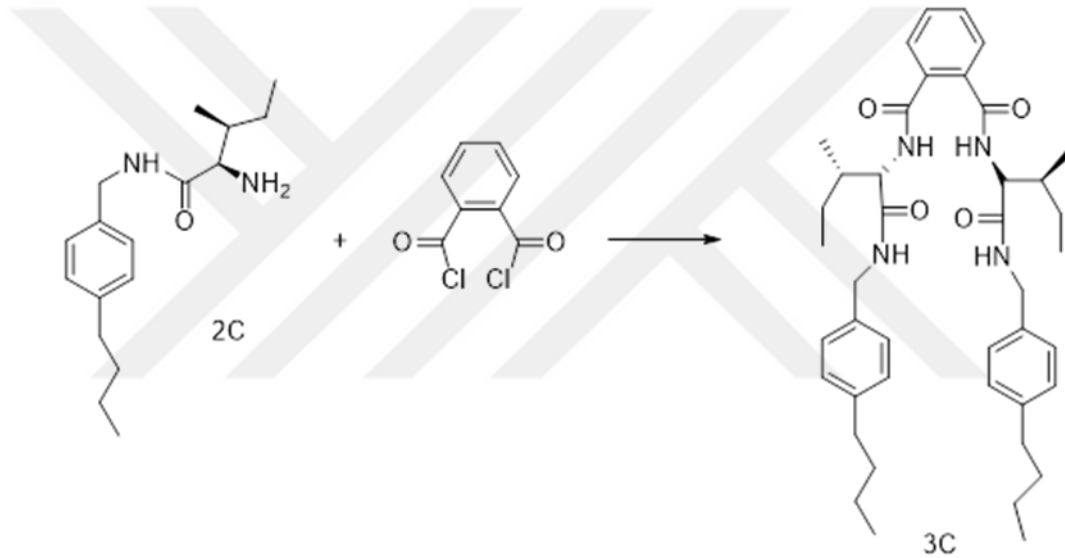
(3b)



Bek alevinde kurutulmuş iki boyunlu bir balona 6,2 mmol İle-TBBA ve 30 mL kuru THF ve 6,2 mmol piridin konulup buz banyosunda karıştırıldı. Balonun bir boynuna CaCl_2 tüpü takıldı. 30 mL kuru THF de çözülmüş 3,1 mmol izoftaloil klorür damlatma hunisiyle 1 saat içerisinde balona eklendi. Ekleme ile birlikte beyaz katılar çökmeye başladı. Bir gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra oluşan katılar süzüldü. Çözücü uçurulup 100 mL kloroform eklendi. 1N HCl, 1N KOH ve saf su ile ekstraksiyon yapıldı. MgSO_4 üzerinden kurutuldu. Heksan/Etil asetat (2/1) karışımında TLC alındı. Beyaz renkli katı saf ürün olarak %90 verimle elde edildi. Erime noktası: 247-249 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 8.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 4.41 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.27 (dd, $J = 5.2, 3.1$

Hz, 3H), 1.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.50 – 1.56 (m, 2H), 1.39 (dt, $J = 17.2, 7.4$ Hz, 1H), 1.25 (s, 18H), 1.19 (dd, $J = 15.2, 6.7$ Hz, 2H), 0.9 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 171.5, 166.5, 149.6, 136.7, 134.9, 130.7, 127.5 (2C overlapped), 125.4, 58.5, 42.3, 36.4, 34.6, 31.6, 25.3, 16.0, 11.2. IR: (ν/cm^{-1}) 3275, 3060, 2959, 2875, 1636, 1524, 1459, 1381, 1362, 1342, 1289, 1269, 1250, 1219, 1172, 1152, 1107, 1057, 1021, 928, 808. Elementel Analiz, $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_4$ için hesaplanan: C, % 73,86; H, % 8,56; N, % 8,20; O, % 9,37. Bulunan: C, % 73,87; H, % 8,54; N, % 8,21.

4.1.9. N,N'-Bis-[1-(4-butyl-benzylcarbamoil)-2-methyl-butyl]-phthalamide. (3c)

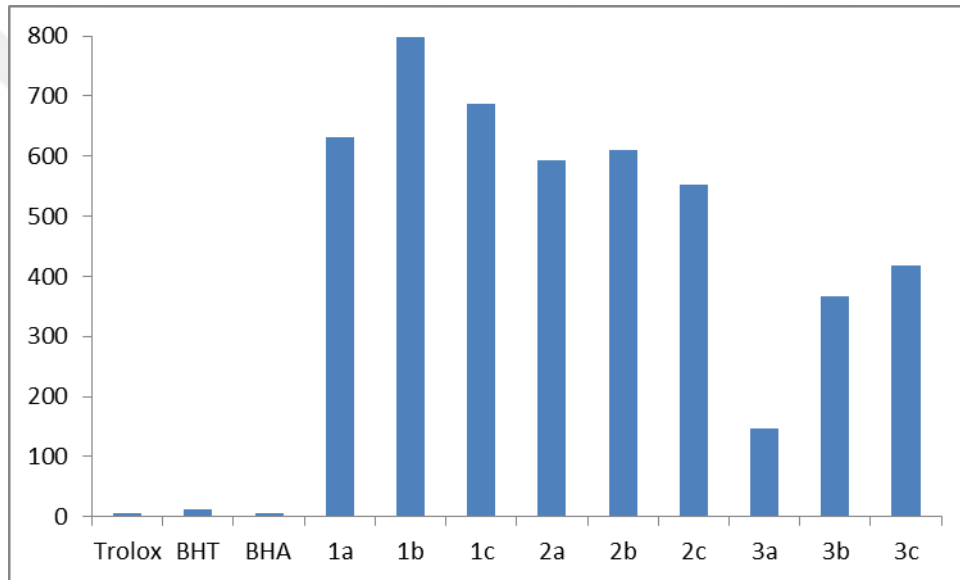


Bek alevinde kurutulmuş iki boyunlu bir balona 5,34 mmol İle-4BA ve 30 mL kuru THF ve 5,34 mmol piridin konulup buz banyosunda karıştırıldı. Balonun bir boynuna CaCl_2 tüpü takıldı. 30 mL kuru THF de çözünmüş 2,67 mmol izoftaloil klorür damlatma hunisiyle 1 saat içerisinde balona eklendi. Ekleme ile birlikte beyaz katılar çökmeye başladı. Bir gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra oluşan katılar süzüldü. Çözücü uçurulup 100 mL kloroform eklendi. 1N HCl, 1N KOH ve saf su ile ekstraksiyon yapıldı. MgSO_4 üzerinden kurutuldu. Heksan/Etil asetat (2/1) karışımında TLC alındı. Beyaz renkli yumuşak katı saf ürün olarak %97 verimle elde edildi. Erime noktası: 139-143 °C ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (s, 2H), 8.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.04 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 2H), 7.56 (m, 5H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 4.49 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.03 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.63 – 1.48 (m, 6H), 1.33 – 1.23

(m, 6H), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 12H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 170.7, 166.7, 137.8, 137.0, 134.8, 130.8, 128.9, 128.6, 119.9, 59.2, 36.4, 34.7, 33.7, 25.5, 22.1 (2 peaks overlapped), 15.8, 14.2, 11.1. IR: (ν/cm^{-1}) 3264, 2959, 2931, 2875, 2856, 2601, 2495, 1639, 1611, 1524, 1474, 1415, 1398, 1373, 1317, 1281, 1250, 1174, 1074, 1037. Elementel Analiz, $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_4$ için hesaplanan: C, % 73,86; H, % 8,56; N, % 8,20; O, % 9,37. Bulunan: C, % 73,85; H, % 8,55; N, % 8,22.

4.2. Antioksidan aktivite sonuçları

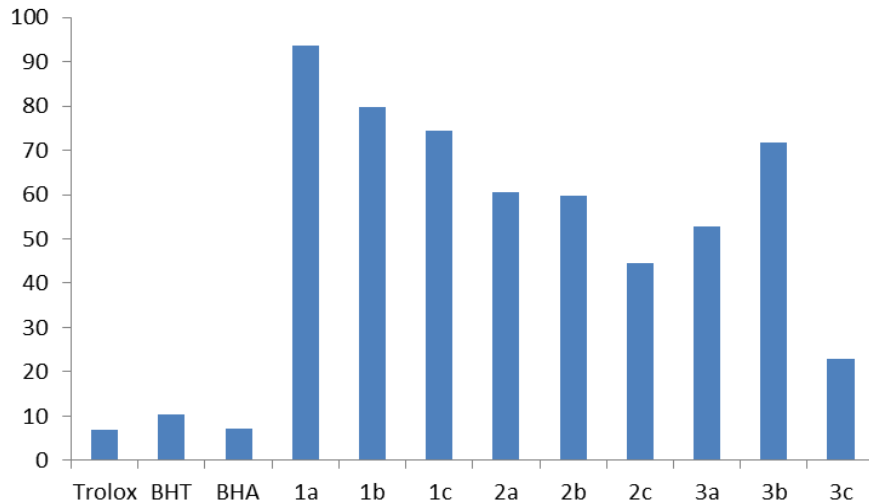
4.2.1. DPPH• serbest radikal giderme sonuçları



Şekil 4.4. Dokuz bileşininve standartların DPPH serbest radikal giderme aktiviteleri.

DPPH radikal söndürücü kapasite yönteminde; DPPH• serbest radikal varlığı sistemin koyu menekşe renginde olmasına neden olmuştur ve antioksidan ilavesi ile antioksidandan DPPH• serbest radikale elektron geçişi olmuştur. Antioksidan ne kadar güçlü ise elektron geçişi ile koyu menekşe rengi o oranda kaybolup, 517 nm’de UV spektrofotometresi ile ölçüm yapıldığında, absorbans değeri ile antioksidan gücü arasında ters orantılı bir değişim gözlenmiştir. Bileşik 3a düşük bir aktivite göstermiştir. Bunun dışındakilerin önemsenmeyecek düzeyde DPPH• serbest radikal giderme aktivitesi gösterdiği görülmüştür. Sıralama yapıldığında, $3a > 3b > 3c > 2c > 2a > 2b > 1a > 1c > 1b$ olduğu görüldü.

4.2.2. ABTS⁺• radikal giderme sonuçları

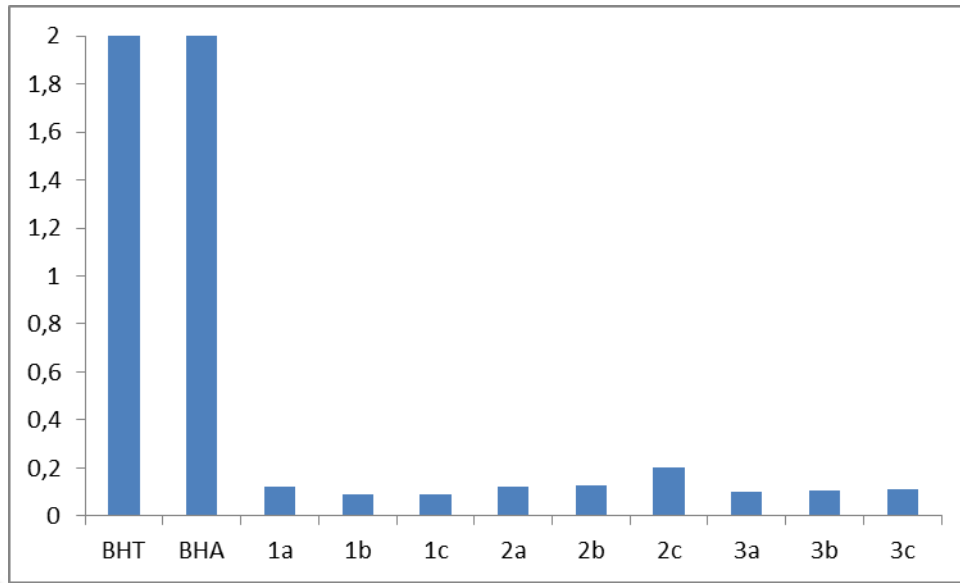


Şekil 4.5. Dokuz bileşiğinve standartların ABTS radikal giderme aktiviteleri.

ABTS radikal giderme yönteminde ilk olarak mavi/yeşil renkte ABTS⁺• radikal katyonu oluştu. Antioksidan olarak kullanılmak istenen bileşiğin ilavesi ile bileşikten ABTS⁺• radikal katyonuna elektron geçişi oluştu ve renk giderek açılmıştır. Dolayısıyla antioksidan olarak kullanılan bileşik ne kadar güçlü ise sistemin rengi de o kadar açılır. UV spektrofotometresi ile 734 nm’de ölçüm yapılır; absorbans değeri ve antioksidan gücü ters orantılıdır. Sentezlenen dokuz bileşik kendi aralarında kıyaslanacak olursa; ABTS⁺• radikal giderme aktivitesi en yüksek olan bileşik 3c, en düşük olan ise bileşik 1a’dır. Kıyaslama yapıldığında: ABTS⁺• radikal giderme aktivite sıralaması: 3c > 2c > 3a > 2b > 2a > 3b > 1c > 1b > 1a şeklinde olur.

4.2.3. İndirgenme gücü sonuçları

İndirgenme gücü yönteminde K₃[Fe(CN)₆] ve antioksidan bir sistem içinde karıştırıldığında Fe³⁺ iyonu Fe²⁺ iyonuna indirgenir ve Fe(CN)₆⁴⁻ iyonu oluşur. FeCl₃ ilavesi ile renkli Fe₄[Fe(CN)₆] kompleksi oluşmuştur. Dolayısıyla antioksidanın gücü arttıkça renkli kopleksin konsantrasyonu artmıştır. UV spektrofotometresi ile 700 nm’de ölçüm yapıldığında kullanılan antioksidanın gücü ve ölçülen absorbans değeri arasında doğru orantılı bir artış görülür. Bu bilgilerden yola çıkılarak dokuz bileşik arasındaki indirgenme gücü aşağıdaki gibi sıralanır. İndirgenme gücü; 2c > 2b > 2a > 1a > 3c > 3b > 3a > 1b > 1c olur.



Şekil 4.6. Dokuz bileşiğin ve standartların indirgenme gücü aktiviteleri.

Tablo 4.1. Dokuz bileşiğin standartlara karşı antioksidan etki sonuçları

Bileşikler ve standartlar	DPPH [•] radikal giderme [IC ₅₀ (µg/mL)]	ABTS ^{•+} radikal katyon giderme [IC ₅₀ (µg/mL)]	FRAP (mmol TE/g comp.)
1a	630.56 ± 2.17	93.51 ± 0.26	0.121 ± 0.001
2a	592.90 ± 2.04	60.53 ± 0.33	0.123 ± 0.002
3a	147.49 ± 1.69	52.87 ± 0.20	0.101 ± 0.001
1b	797.16 ± 4.26	79.63 ± 0.28	0.089 ± 0.02
2b	610.61 ± 1.48	59.78 ± 0.34	0.127 ± 0.003
3b	367.45 ± 1.90	71.76 ± 0.35	0.108 ± 0.001
1c	688.08 ± 7.75	74.41 ± 0.36	0.089 ± 0.001
2c	553.16 ± 2.11	44.50 ± 0.26	0.204 ± 0.002
3c	418.23 ± 1.81	22.93 ± 0.17	0.111 ± 0.002
BHT	11.81 ± 0.42	10.34 ± 0.07	5.29 ± 0.19
BHA	5.19 ± 0.08	7.14 ± 0.09	9.04 ± 0.19
Trolox	5.34 ± 0.06	6.92 ± 0.04	-

Tüm veriler incelendiğinde bileşiklerin standartlara kıyasla düşük veya çok düşük aktivite gösterdiği gözlemlendi. Kendi aralarında kıyaslandığında 3a bileşiğinin en yüksek DPPH[•] serbest radikal giderme aktivitesi gösterdiği belirlendi. ABTS^{•+} aktivitesine bakıldığında, 3c bileşiğinin en etkin olduğu görülmektedir ve bunu 2c ve 2b bileşikleri takip etmektedir. İndirgeme gücü aktivite bakımından 2c bileşiği çok düşük aktivite gösterdi, diğerlerinin aktivite sonuçları dikkate değer bulunmadı.



5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

(S)-izolözin'den yola çıkılarak, üç basamakta üç yeni C₂-simetrik kiral tetraamid bileşiği sentezlendi. Üç basamaklı sentezlerin ilk basamağında azot kısmı Boc- grubuyla korunmuş (S)-izolözin, üç değişik amin bileşiğiyle soğukta HOBt ve DCC varlığında etkileştirilerek korunmuş amin-amit bileşikleri (1a, 1b, 1c) yüksek verimlerle (%74 - %97) elde edildi. İkinci basamakta bileşiklerdeki Boc- grubunu uzaklaştırmak için her üç bileşik ayrı ayrı soğukta asetik asit / trifloroasetik asit karışımıyla reaksiyona sokuldu. Böylece üç yeni amit-amin bileşiği (2a, 2b, 2c) yüksek verimlerle (%85 - %95) elde edildi. Üçüncü basamakta bileşikler soğukta piridin varlığında kuru THF içerisinde izoftaloil klorürle etkileştirilerek üç yeni tetraamid bileşiği (3a, 3b, 3c) yüksek verimlerle (%90 - %97) elde edildi. İlk basamaktaki amitleşme reaksiyonunun DCC destekli ve HOBt varlığında gerçekleştirilmesi yan ürünlerin oluşumunu azalttığından verimin yüksek olmasını sağlamış ve saflaştırma işlemlerini kolaylaştırmıştır. Bu nedenle sentez serisinin tümü olarak bakıldığında da yüksek verimler elde edilmiş, atom ekonomisi sağlanmıştır.

Ara basamaklar dâhil sentezlenen dokuz bileşiğin yapıları; element analizi, FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ile karakterize edilerek doğrulandı.

Çalışmanın uygulama aşamasında ise bileşiklerin antioksidan etkileri üç yöntemle çalışıldı. ABTS^{•+} (2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) diamonyum katyonu) radikal katyonu giderme aktivitesi, DPPH[•] (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) radikal giderme aktivitesi ve indirgenme gücü aktivitesi yöntemleri kullanıldı. Trolox, BHT ve BHA standard olarak kullanıldı.

ABTS radikal giderme aktivitelerine bakıldığında 3c bileşiğinin orta düzeyde aktivite gösterdiği, diğerlerinin aktivitelerinin düşük veya çok düşük olduğu görüldü.

DPPH[•] serbest radikal giderme aktiviteleri incelendiğinde 3a bileşiğinin düşük düzeyde aktivite gösterdiği diğerlerinin aktivitelerinin çok düşük veya önemsiz olduğu görüldü. Burada dikkat çeken nokta tetraamid bileşiklerin öncüllerine göre daha iyi sonuçlar vermesidir.

Bileşiklerin indirgenme güçleri incelendiğinde 2c bileşiğinin indirgenme gücünün düşük düzeyde olduğu, diğerlerinin indirgenme güçlerinin çok düşük veya önemsiz olduğu görüldü.

Genel olarak sentezlenen dokuz yeni bileşimin beklenen düzeyde antioksidan etkilerinin olmadığı görülmektedir.

5.2 Öneriler

Sentezlenen bileşiklerin yeni olması birçok farklı uygulamada kullanılmasını mümkün kılmaktadır. Örnek olarak bileşiklerin antikanser, antimikrobiyal etkileri araştırılabilir. Enantiomerik tanıma çalışmalarında konukçu molekül olarak kullanılabilirler. Henry reaksiyonunda veya indirgenme reaksiyonlarında katalizör olarak kullanılabilirler. Bileşiklerin jelleşme özellikleri incelenebilir.



KAYNAKLAR

- Ali, T. E. and Abdel-Rahman, R. M., 2014, Synthesis and antioxidant activities of some novel fluorinated spiro[oxindole-thiazolidine] fused with sulfur and phosphorus heterocycles, *Journal Of Sulfur Chemistry*, 35 (4), 399-411.
- Ananthanarayanan, V. S., Tetreault, S., Saint-Jean, A., 1993, Interaction of calcium channel antagonists with calcium: spectroscopic and modeling studies on diltiazem and its Ca^{2+} complex, *J. Med. Chem.*, 36 (10), 1324–1332.
- Arıciöğlü, A., 1994, Serbest Oksijen Radikalleri ve Hücre Hasarı, 139-242.
- Ateş-Alagöz, Z., Kuş, C., Çoban, T., 2008, Synthesis and antioxidant properties of novel benzimidazoles containing substituted indole or 1,1,4,4-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalene fragments, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 325-331.
- Bast, A. and Goris, R.J.A., 1989, Oxidative Stres, Biochemistry and human disease, *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition* 11, 199-206.
- Bernstein, J., Stearns, B., Shaw, E., Lott, W. A., 1947, Derivatives of 2,6-Diaminopyridine, *J. Am. Chem. Soc.*, 69 (5), 1151-1158.
- Bigi, F., Chesini, L., Maggi, R., Sartori, G., 1999, Montmorillonite KSF as an Inorganic, Water Stable, and Reusable Catalyst for the Knoevenagel Synthesis of Coumarin-3-carboxylic Acids, *J. Org. Chem.*, 64 (3) 1033-1035.
- Bilgiçli A., Tekin Y., Alıcı E. H., Yaraşır M. N ., Arabacı G., Kandaz M., 2015, α - or β -Substituted functional phthalocyanines bearing thiophen-3-ylmethanol substituents: synthesis, characterization, aggregation behavior and antioxidant activity, *Journal of Coordination Chemistry*, 68 (22) 4102-4116.
- Cho, D. H., Jang, D. O., 2004, Indium-mediated mild and facile method for the synthesis of amides, *Tetrahedron Letters*, 45 (11), 2285-2287.
- Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. ve Wothers, P., 2001, Oxidative stress, *Journal of Analytical Science and Technology*, 1133.
- Corradini, R., Marchelli, R., Palla, G., 1994, Properties of L-phenylalanine tetraamides as chiral selectors for D,L-amino acids by capillary gas chromatography, *Chromatographia*, 38 (3-4) 173-176.
- Cui, Y. J., Rao, X. P., Shang, S. B., Song, Z.Q., Shen, M. G., Liu, H., 2017, Synthesis, structure analysis and antibacterial activity of N-[5 dehydroabietyl -[1,3,4]thiadiazol-2-yl]aromatic amide derivatives, *Journal of Saudi Chemical Society*, 21 (1), S258-S263.
- Curtis, W. D., Laidler, D. A., Stoddart, J. F., Jones, G. H., 1977, To enzyme analogues by lock and key chemistry with crown compounds. Part 1. Enantiomeric

differentiation by configurationally chiral cryptands synthesised from L-tartaric acid and D-mannitol, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 15, 1756-1769.

- Czinner, E., Kery, A., Hagymasi, K., Blazovics, A., Lugasi, A., Szoke, E., Lemberkovics, E., 1999, Biologically Active Compounds Of *Helichrysum Arenarium* (L.) Moench, *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 24 (4), 309-313.
- Çevik, C., 2015, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin'in enantiyomerlerinden türeyen kiral amitlerin sentezi ve yapılarının karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, *Gaziantep Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, 108.
- De Gasparo, M., Whitebread, S., 1995, Binding of valsartan to mammalian angiotensin AT₁ receptors, *Regulatory Peptides*, 59 (3), 303–311.
- De Vires, J. G., Kellogg, R. M., 1978, Asymmetric reductions with a chiral 1,4-dihydropyridine crown ether, *J. Am. Chem. Soc.*, 101 (10), 2759-2761.
- Ercan, İ., 2011, Simetrik ve asimetrik diaçilamin sentez çalışmaları, Yüksek Lisans Tezi, *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Balıkesir.
- Fessenden, R. J., Fessenden, J. S., 1992, Ç: Uyar, T., Organik Kimya, *Güneş Kitabevi*, Ankara.
- Gasparrini, F., Pierini, M., Villani, C., Filippi, A., Speranza, M., 2007, InducedFit the Gas Phase: Conformational Effects on the Enantioselectivity of Chiral Tetra Amide Macrocycles, *Journal of the American Chemical Society*, 130 (2), 522-534
- Gülçin, İ., Küfrevioğlu, Ö. İ., Oktay, M., Büyükokuroğlu, M. E., 2004, Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle, *Journal of Ethnopharmacology*, 90 (2–3), 205-215.
- Halliwell, B., and Gutteridge, J. M., 1984, Oxygen Toxicity, Oxygen Radicals, Transition Metal and Disease, *Biochemical Journal*, 219 (1), 1–14.
- Halliwell B., 1991, Reactive Oxygen Species in Living Systems: Source, Biochemistry And Role in Human Disease, *The American Journal of Medicine*, 91 (3) S14 – S22.
- Hart, H., Hadad, C. M., Craine, L. E., Hart, D. J., 2011, Organik Kimya, *Palme Yayıncılık*, 576.
- Hudson, D., 1988, Methodological implications of simultaneous solid-phase peptide synthesis, *Journal of Organic Chemistry*, 53 (3), 617-624.
- Jesberger, J. A., Richardson, J. S., 1991, Oxygen Free Radicals and Brain Dysfunction, *Intern. J. Neuroscience*, 57 (1-2), 1-17.
- Jolley, S. T., Bradshaw, J. S., Izatt, R. M., 1982, Synthetic chiral macrocyclic crown ligand A short review, *Journal of Heterocyclic Chem*, 19, 3-19.

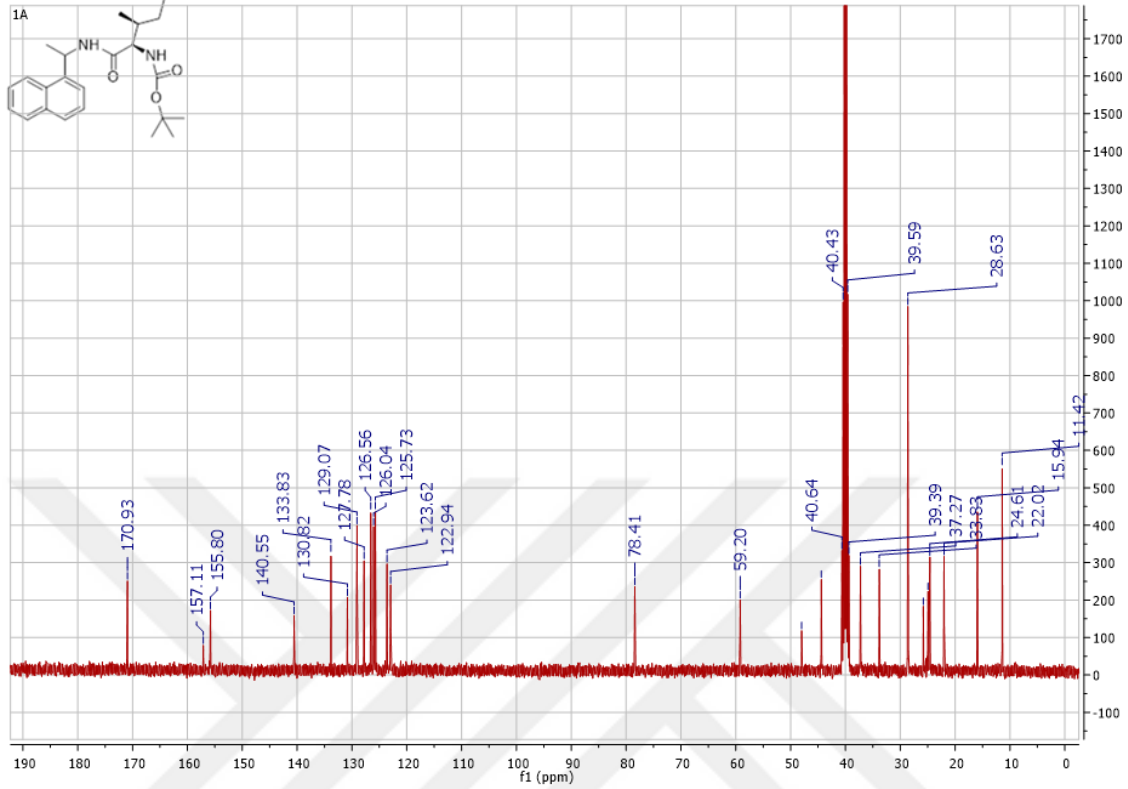
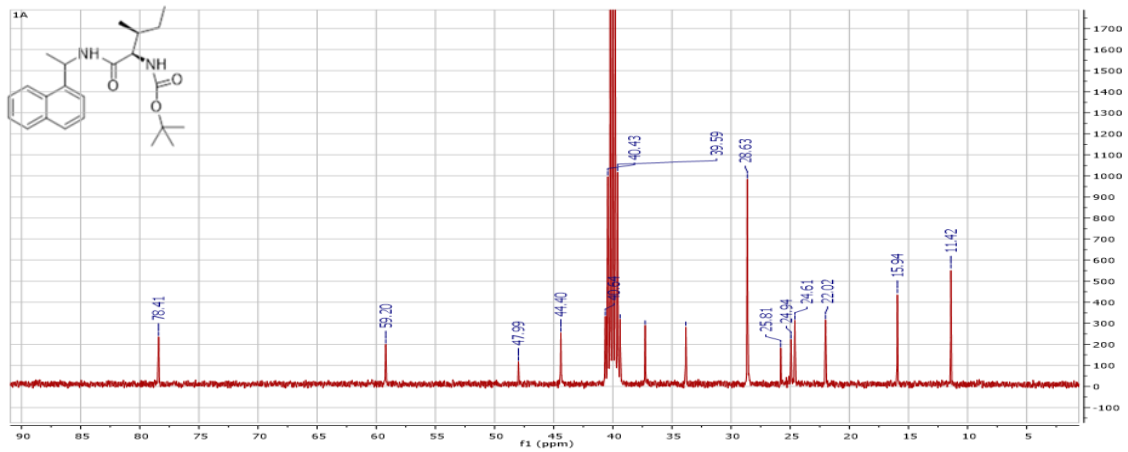
- Kostova, I., Valcheva-Traykova, M., 2015, Synthesis, characterization, and antioxidant activity of a new Gd(III) complex, *Journal of Coordination Chemistry*, 68 (22), 4082-4101.
- Kyba, E. P., Siegel, M. G., Sousa, L. R., Sogah, G. D. Y., Cram, D. J., 1973, Chiral recognition in molecular complexing, *J. Am. Chem. Soc.*, 95 (8), 2692-2693.
- Lee, C. M., Kumler, W. D., 1962, The Dipole Moment and Structure of the Imide Group. II. Semicyclic Imides: N-Acetyl Lactams, Effect of Ring Size on Dipole Moment; N-Benzoyl Lactams, Ring Size, Dipole Moment and Ultraviolet Spectra, *J. Am. Chem Soc.*, 84 (4), 565-571.
- Lehn, J. M., Sirlin, C., 1978, Molecular catalysis: enhanced rates of thiolysis with high structural and chiral recognition in complexes of a reactive macrocyclic receptor molecule, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 949.
- Liebler, D.C., 1994, Antioxidant Reactions of Carotenoids, *Journal of the American Chemical Society*, 20–30.
- Meriç, N., 2006, Mikrodalga yöntemiyle çözücüsüz ortamda amit sentezi, Doktora Tezi, *Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*.
- Moberg, C., Warnmark, K., Csoeregh, I., Ertan, A., 1991, Synthesis and structure of macrocyclic amides containing a 2,2'-dipyridylmethane unit. A new class of chiral macrocyclic ligands, *J. Org. Chem.*, 56 (10), 3339-3344.
- Mooradian, A. D., Lung, C. C., Pinna, J. L., 1996, Glycosylation Enhances Malondialdehyde Binding To Proteins. *Free Radical Biol. and Med.*, 21 (5), 699-701.
- Nezhad, A. K., Parhami, A., Rad, M. N. S., Zarea, A., 2005, Efficient method for the direct preparation of amides from carboxylic acids using tosyl chloride under solvent-free conditions, *Tetrahedron Letters*, 46 (40), 6879-6882.
- Ozcan, M., 2003, Antioxidant Activities of Rosemary, Sage, and Sumac Extracts and Their Combinations on Stability of Natural Peanut Oil, *Journal of Medicinal Food*, 6 (3), 267-270.
- Ölgen, S., Kılıç-Kurt, Z., Şener, F., İşgör, Y.G., Çoban T., 2011, Evaluation of Novel Aminomethyl Indole Derivatives as Src Kinase Inhibitors and Antioxidant Agents, *Chemotherapy* 57, 1–6.
- Patchett, A. A., 1993, Excursions in drug discovery, *Journal of Medicinal Chemistry*, 36 (15), 2051–2058.
- Pedersen, C. J., 1967, Cyclic polyethers and their complexes with metal salts. *J. Amer. Chem. Soc.*, 89 (26), 7017-7036.

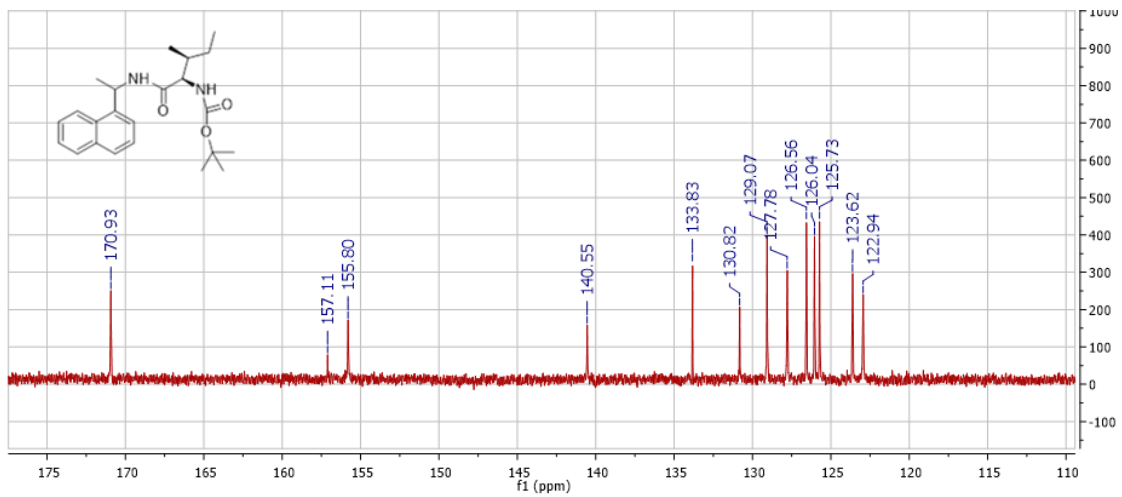
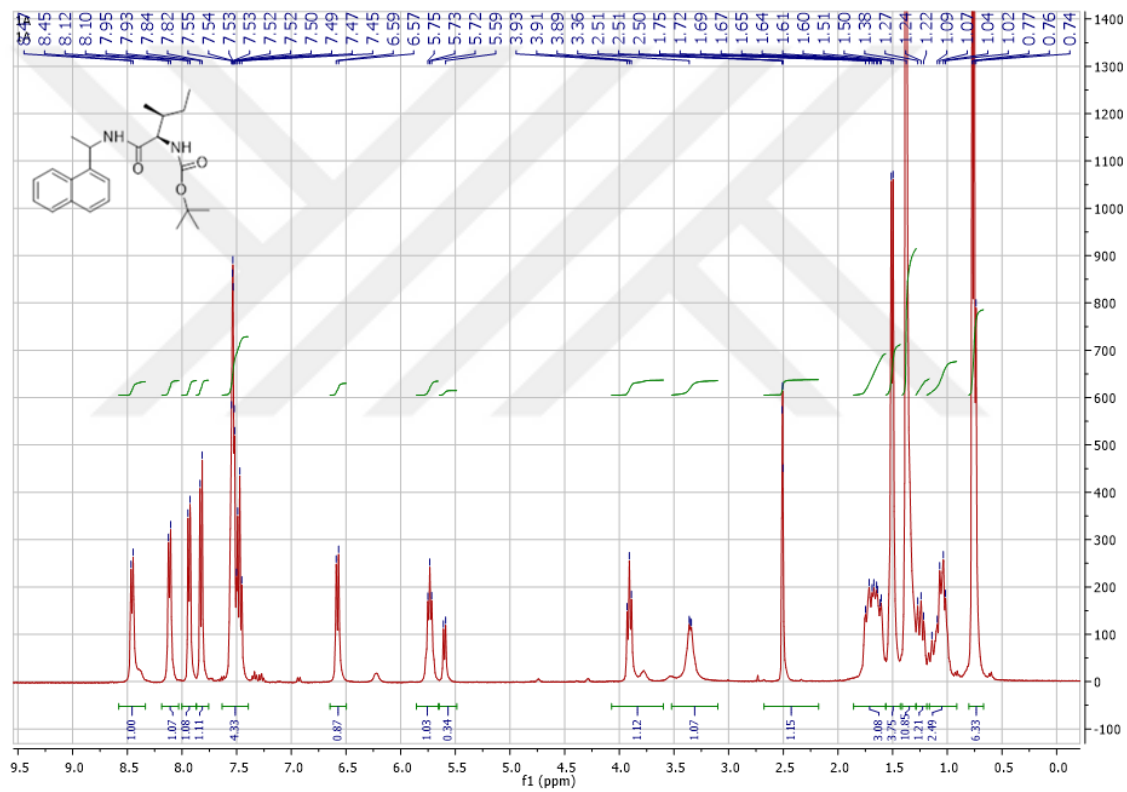
- Perreux, L., Loupy, A., Volatron, F., 2002, Solvent-free preparation of amides from acids and primary amines under microwave irradiation, *Tetrahedron*, 58 (11), 2155-2162.
- Pieroni, A., Janiak, V., Dürr, C. M., Lüdeke, S., Trachsel, E., Heinrich, M., 2002, In vitro antioxidant activity of non-cultivated vegetables of ethnic Albanians in southern Italy, *Phytotherapy Research*, 16, 467-73.
- Pradhan, K. J., Variyar, P. S., Bandekar, J. R., 1999, Antimicrobial Activity of Novel Phenolic Compounds from Green Pepper (*Piper nigrum*L.), *LWT - Food Science and Technology*, 32 (2), 121-123.
- Prasad, A. K., Husain, M., Singh, B. K., Gupta, R. K., Manchanda, V. K., Olsen, C. E. Parmar, V. S., 2005, Solvent-free biocatalytic amidation of carboxylic acids, *Tetrahedron Letters*, 46 (26), 4511-4514.
- Prelog, V., 1978, Chiral ionophores, *Pure App. Chem.*, 50 (9-10), 893-904.
- Prince, P. S. M., Menon, V. P., Pari, L., 1998, Hypoglycaemic Activity of Syzgium Cumini Seeds: Effect on Lipid Peroxidation in Alloxan Diabetic Rats, *Journal of Ethnopharmacology*, 61 (1), 1-7.
- Plantier-Royon, R., Massicot, F., Sudha, A. V. R. L., Portella, C., Dupont, L., Mohamadou, A., Aplincourt, M., 2004, Synthesis of functionalized bis-amides of L-(+)-tartaric acid and application as copper (II) ligands, *Comptes Rendus Chimie*, 7 (2), 119-123.
- Salin, M. L., McCord, J. M., 1975, Free radicals and inflammation. Protection of phagocytosing leukocytes by superoxide dismutase, *The Journal of Clinical Investigation*, 1319-1323.
- Santos-Gomes, P. C., Seabra, R. M., Andrade, P. B., Fernandes-Ferreira, M., 2003, Determination of phenolic antioxidant compounds produced by calli and cell suspensions of sage (*Salvia officinalis*L.), *Journal of Plant Physiology*, 160 (9), 1025-1032
- Sies, H., Stahl, W., Sundquist, A., 1992, Antioxidant Functions of Vitamins, *Annals New York Academy of Sciences*, 7- 20.
- Solomons, T. G. W., Fryhle, C. B., 2002, Ç: Okay, G., Yıldırım, Y, *Organik Kimya, Literatür Yayıncılık*, İstanbul, 1-17.
- Spallholz Je. Slenium And Glutation Peroxidase: Essential Nutrient And Antioxidant Component Of The Immune Systems. *Adv Exp Med Biol*, 1990, 262: 145-58.
- Szczepanska, A., Sałański, P. and Jurczak, J., 2003, Synthesis of macrocyclic tetraamides derived from α -amino acids and their investigations using ESI-MS technique, *Tetrahedron*, 59 (26), 4775-4783.

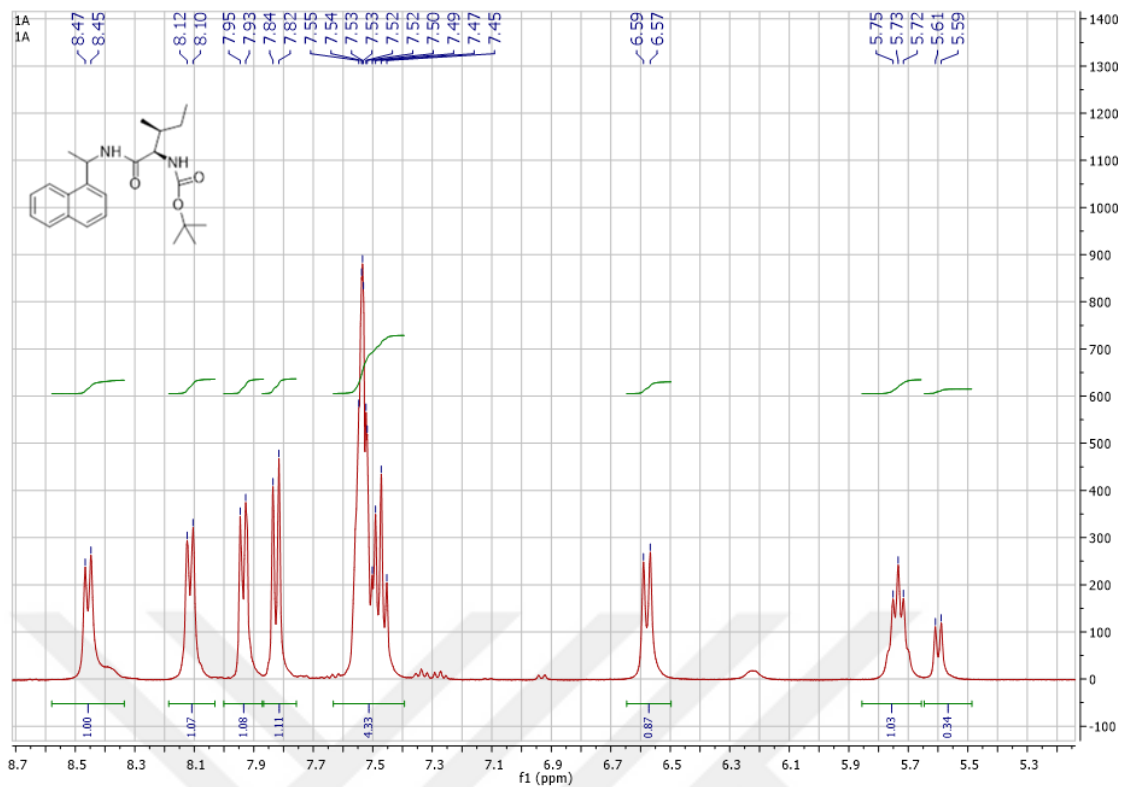
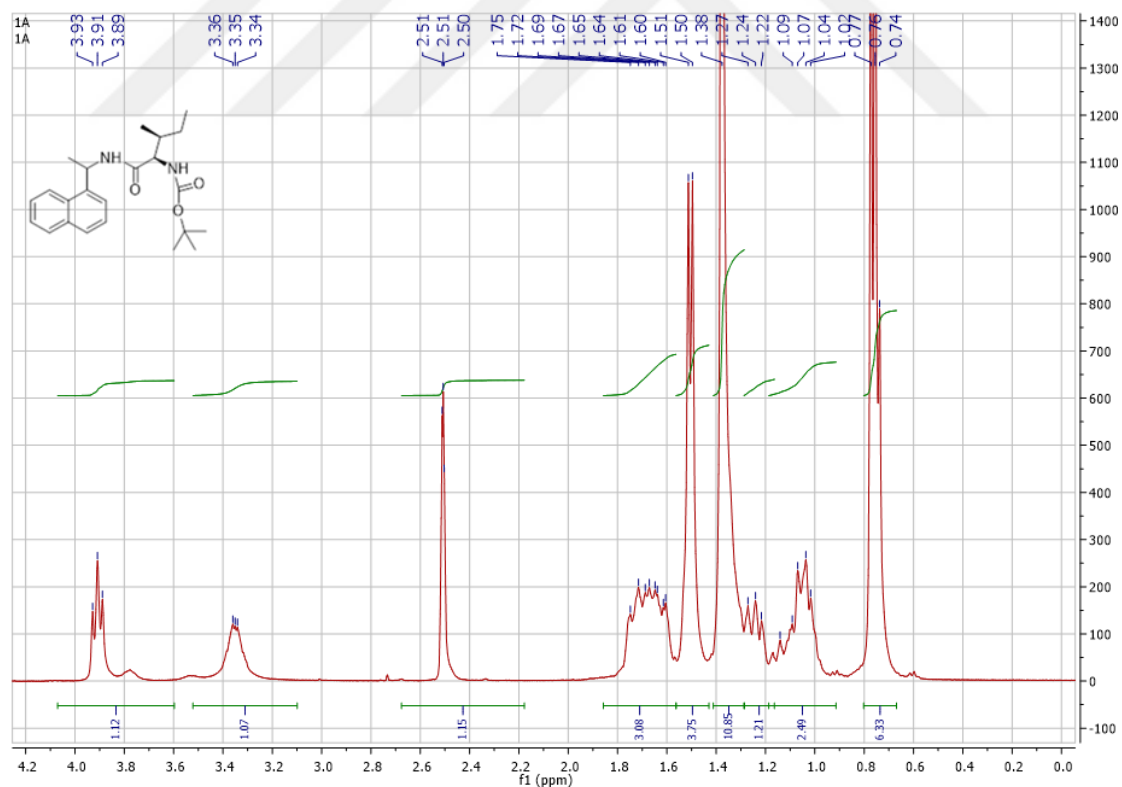
- Tanaka, K., Hiratsuka, T., Urbanczyk-Lipkowska, Z., 2003, Novel Chiral Amide Hosts Derived from Mandelic Acid: A Marked Difference in Inclusion Abilities between Host Stereoisomers, *European Journal of Organic Chemistry*, 3043-3046.
- Valeur, E., Bradley, M., 2008, Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents, *Chemical Society Reviews*, 38 (2), 606-631.
- Wang, Y., Wu, W.-N., Wang, Q. and Yang, Z.-Y., 2009, Synthesis, characterization, and antioxidant activities of three Cu(II) complexes with Schiff-base ligands, *Journal of Coordination Chemistry*, 63 (1), 147-155.
- Vargas, F., J. A., Sehnem, F. Z., Galetto, A.L., Braga, 2008, Modular chiral β -selenium, sulfur-, and tellurium amides: synthesis and application in the palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation, *Tetrahedron*, 64 (2), 392-398.
- Web adresi: <http://tr.wikipedia.org/wiki/Amid> [Ziyaret Tarihi: 12 Nisan 2019].
- Wudl, F.; Gaeta, F., J., 1972, A versatile synthesis of chiral crown amino-ethers, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 2, 107.
- Zaki, R. M., El-Dean, A. M. K., Mickey, J. A., Marzouk, N. A., and Ahmed, R. H., 2017, Synthesis, reactions, and antioxidant activity of 3-(pyrrol-1-yl)- 4,6-dimethyl selenolo[2,3-b]pyridine derivatives, *Synthetic Communications*, 47 (24), 2406-2416.
- Zhang, J. T., 2002, New Drugs Derived From Medicinal Plants, *Therapie*, 137-150.
- Zielinski, T., Achmatowicz, M., and Jurczak, J., 2002, A simple synthesis of chiral macrocyclic tetraamides derived from α -amino acids, *Tetrahedron Asymmetry*, 13 (18), 2053-2059.

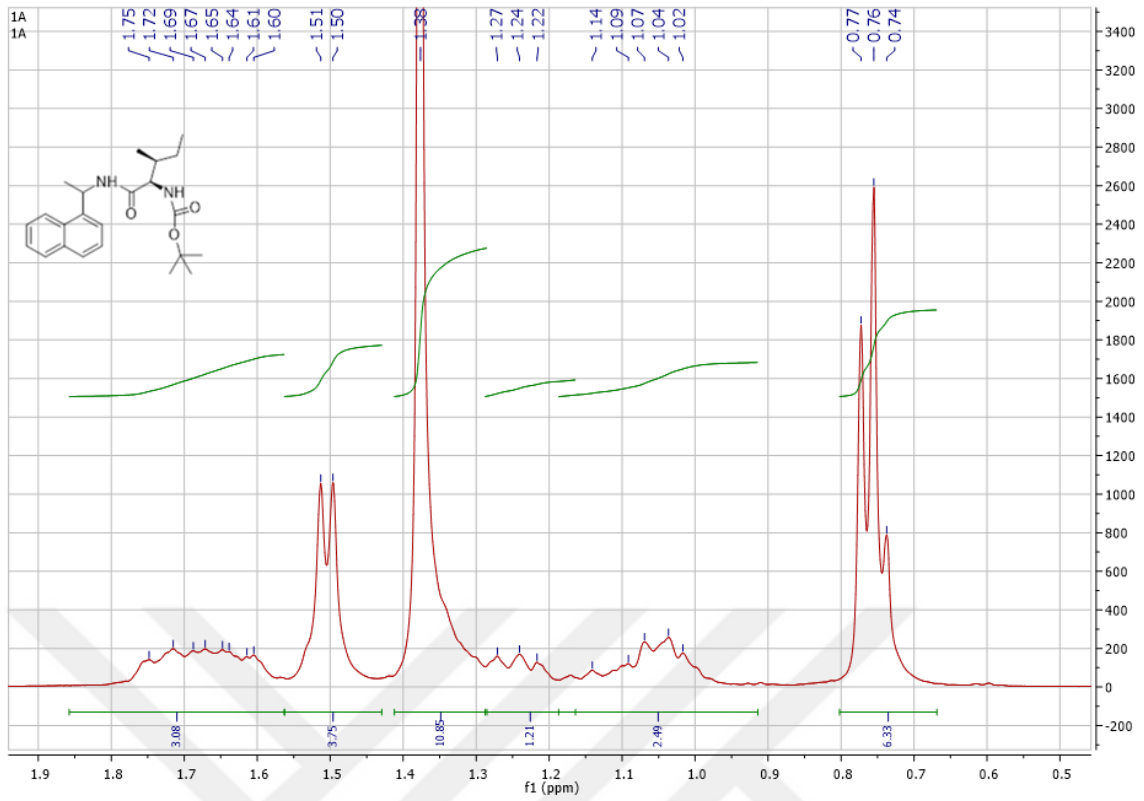
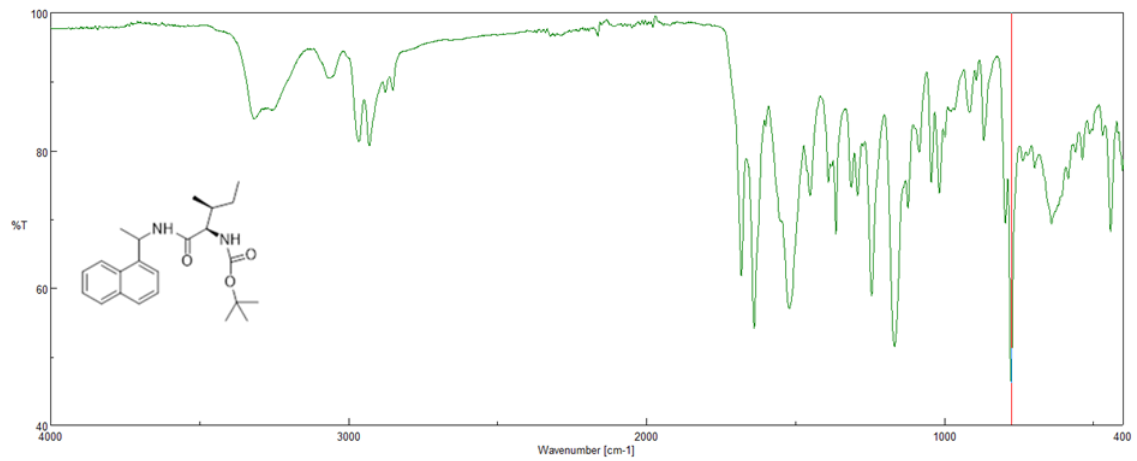
EKLER

EK-1 Bileşik 1a' nın Spektrumları

Bileşik 1a' nın ^{13}C NMR SpektrumuBileşik 1a' nın ^{13}C NMR Spektrumu

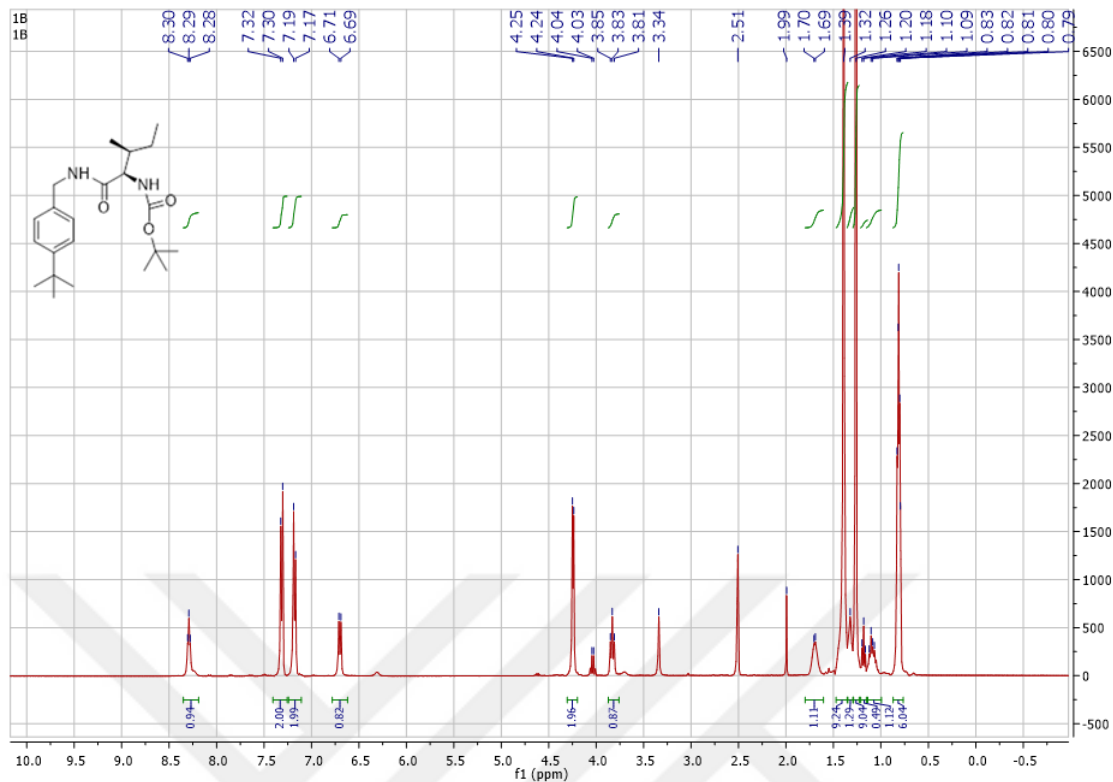
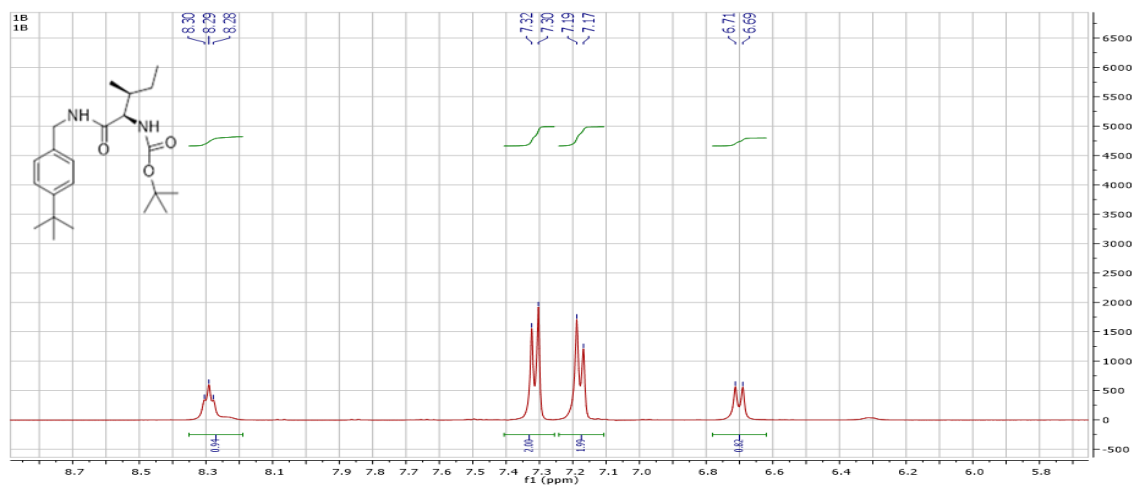
Bileşik 1a' nın ^{13}C NMR SpektrumuBileşik 1a' nın ^1H NMR Spektrumu

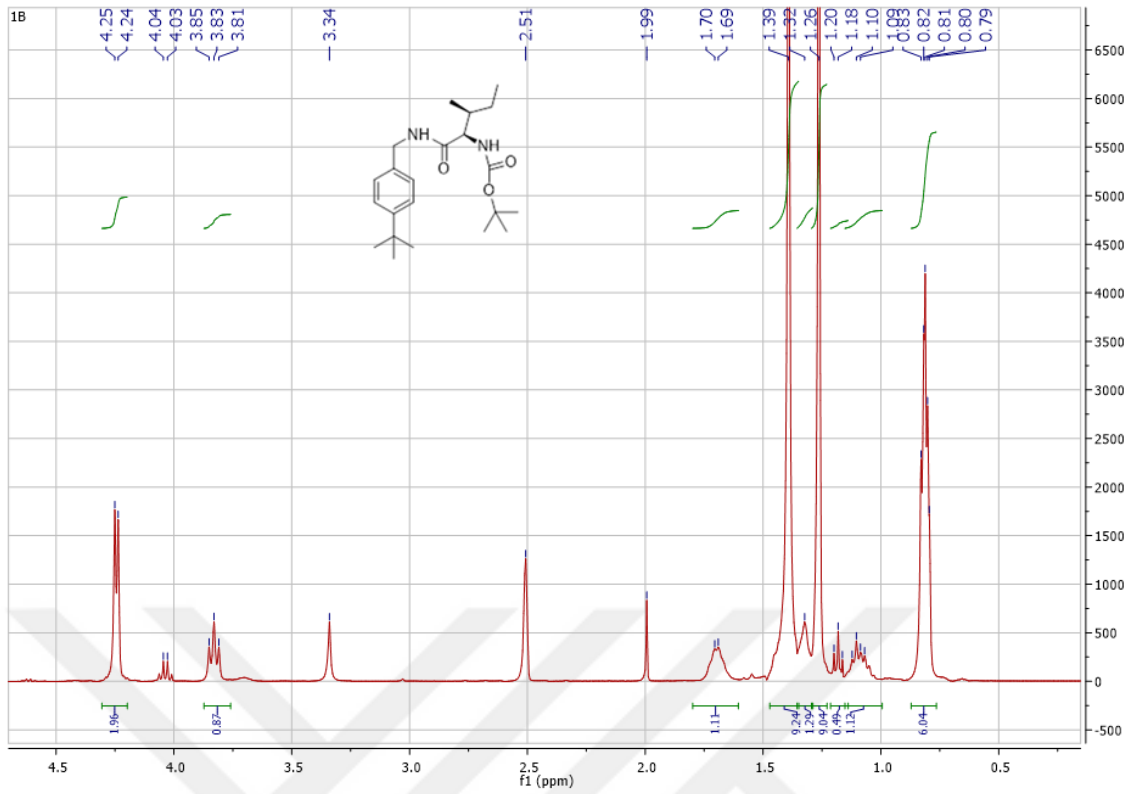
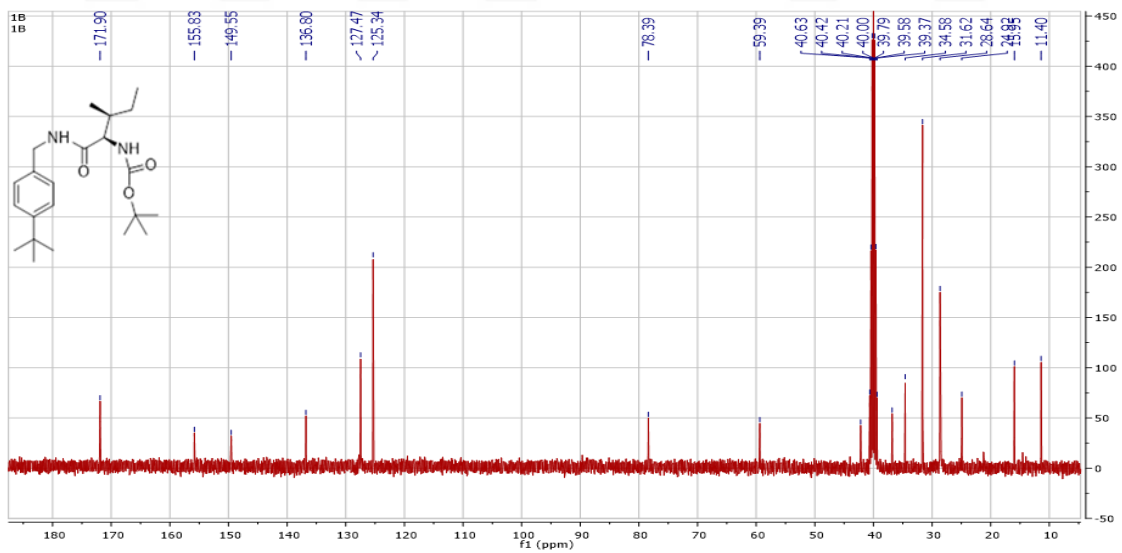
Bileşik 1a' nın ^1H NMR SpektrumuBileşik 1a' nın ^1H NMR Spektrumu

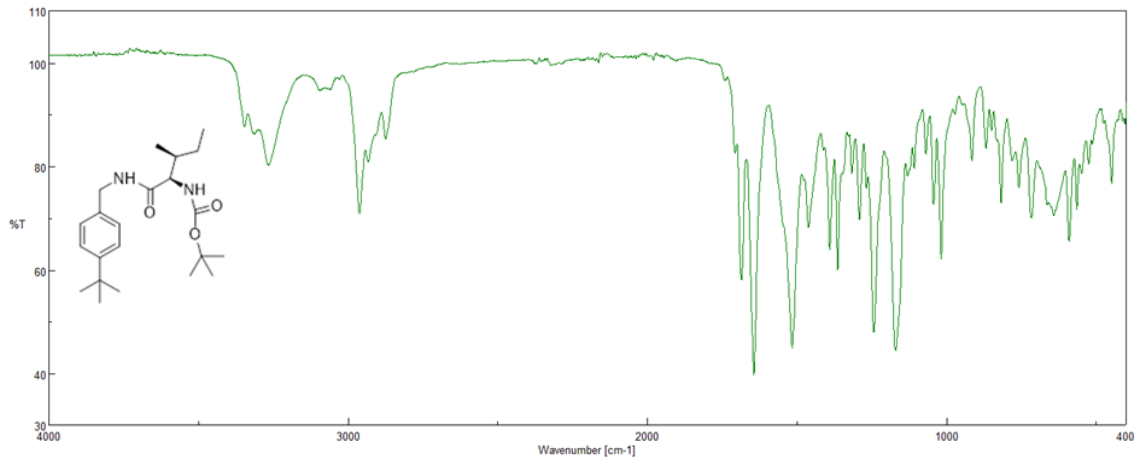
Bileşik 1a'nın ^1H NMR Spektrumu

Bileşik 1a'nın FT-IR Spektrumu

EK-2 Bileşik 1b' nin Spektrumları

Bileşik 1b' nin ^1H NMR SpektrumuBileşik 1b' nin ^1H NMR Spektrumu

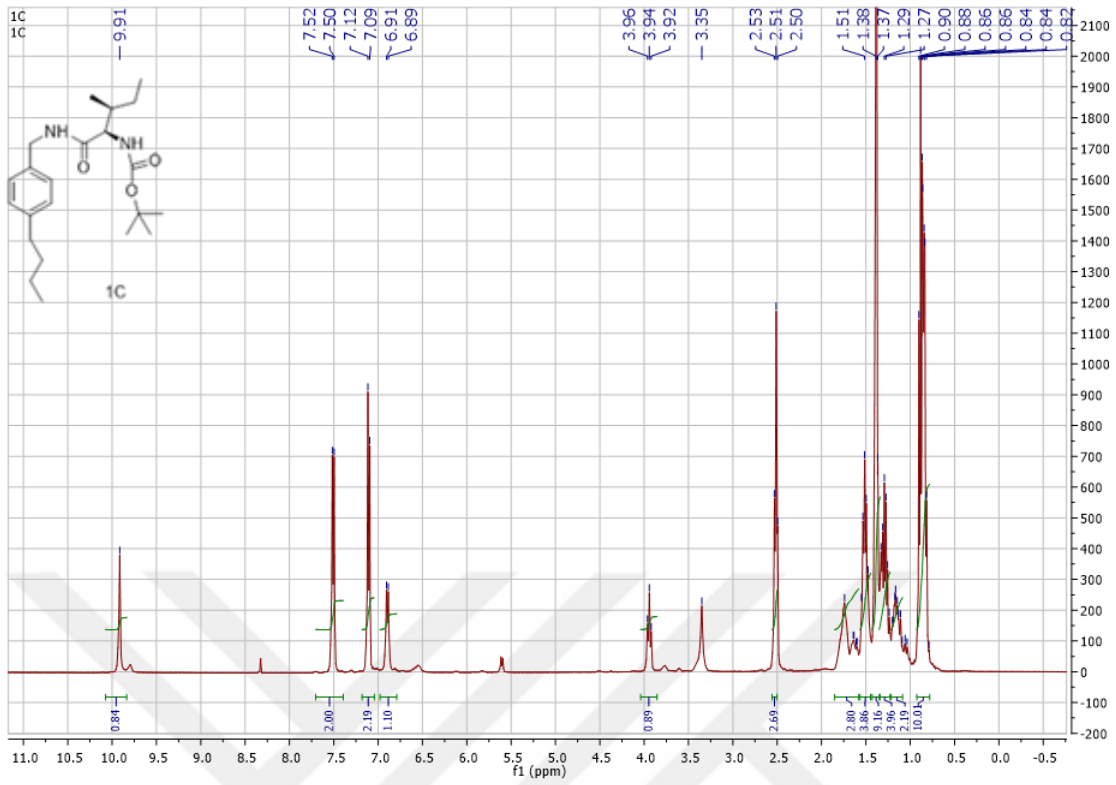
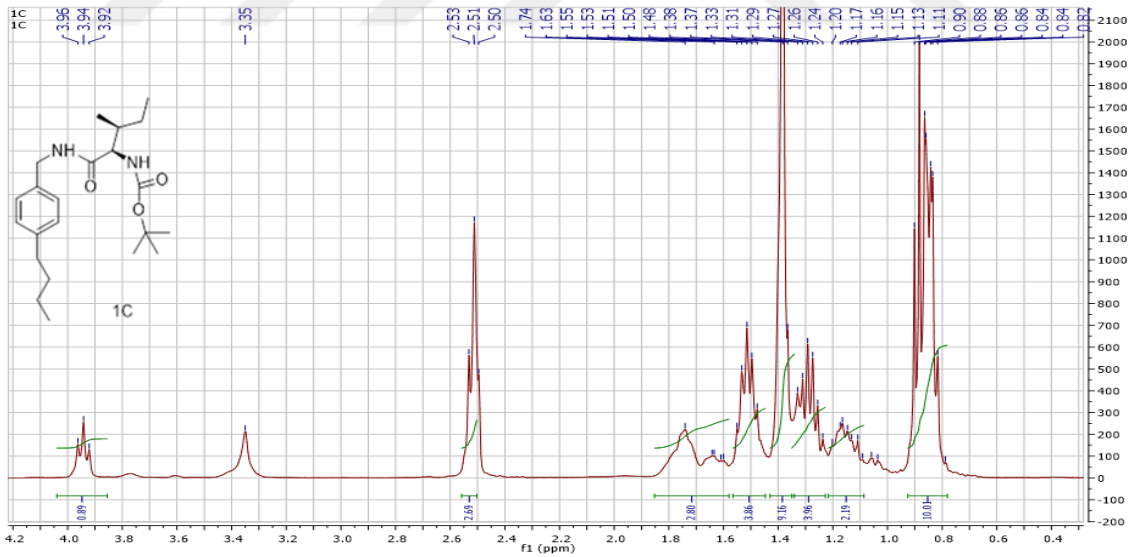
Bileşik 1b' nin ^1H NMR SpektrumuBileşik 1b' nin ^{13}C NMR Spektrumu

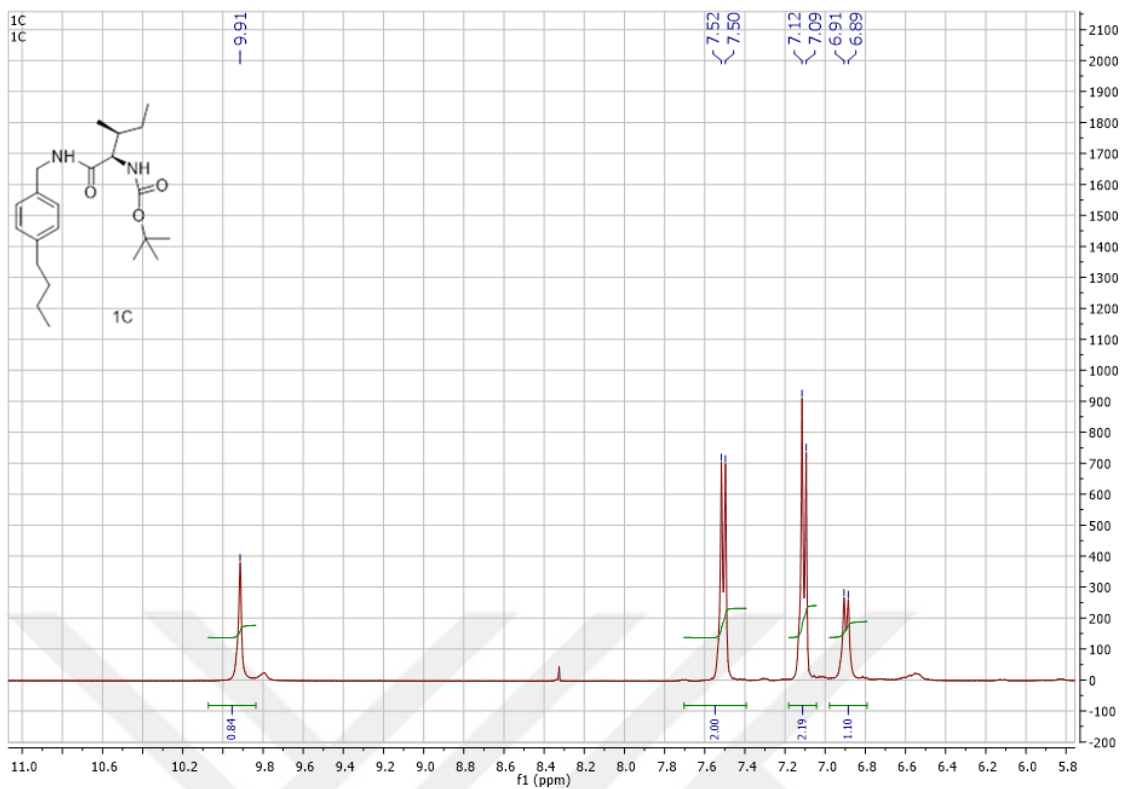
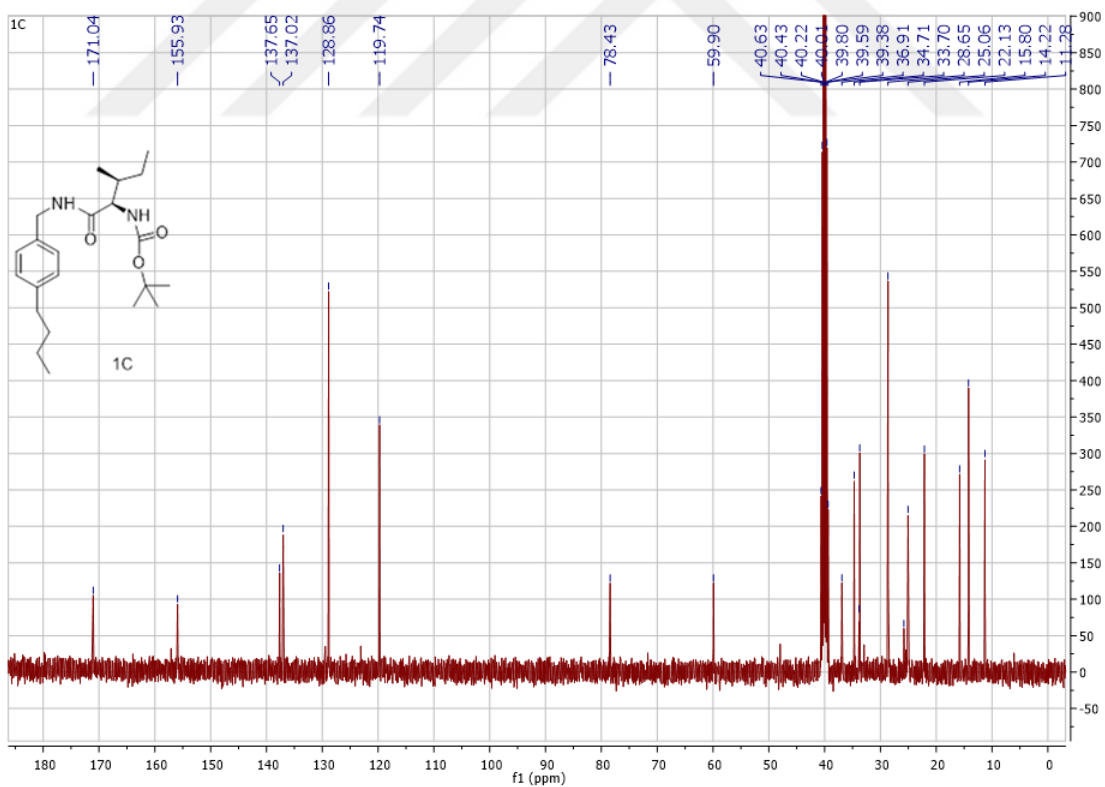


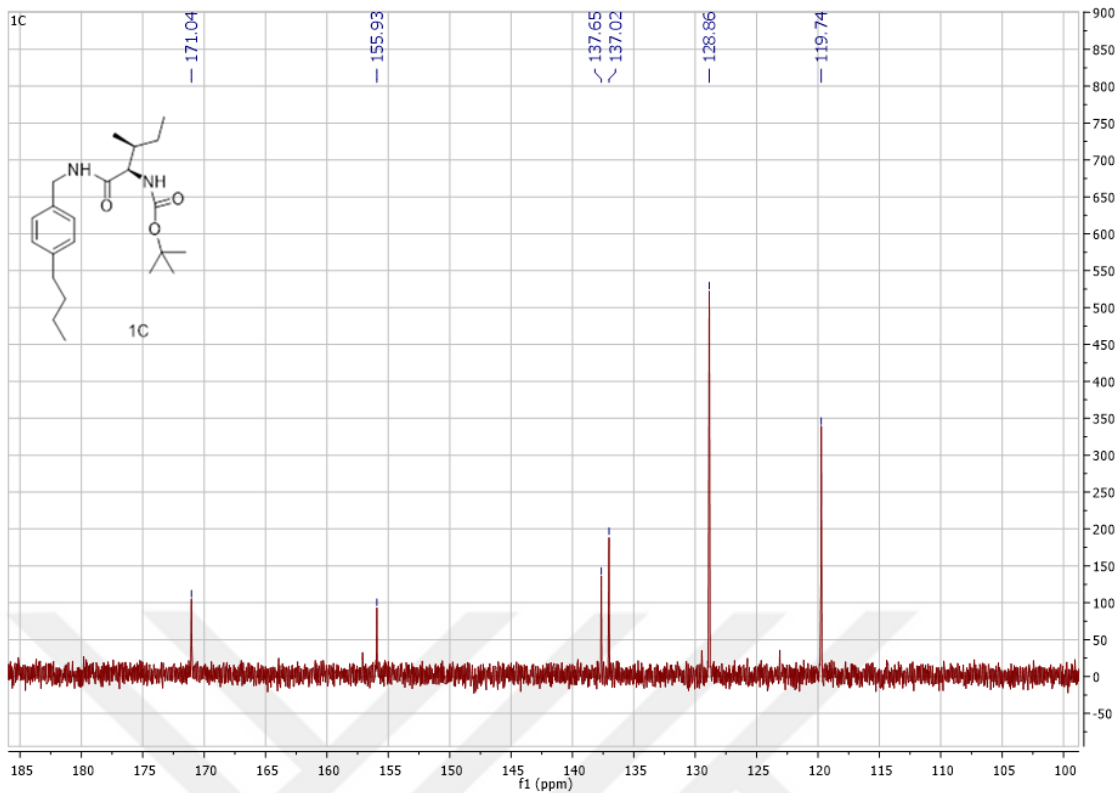
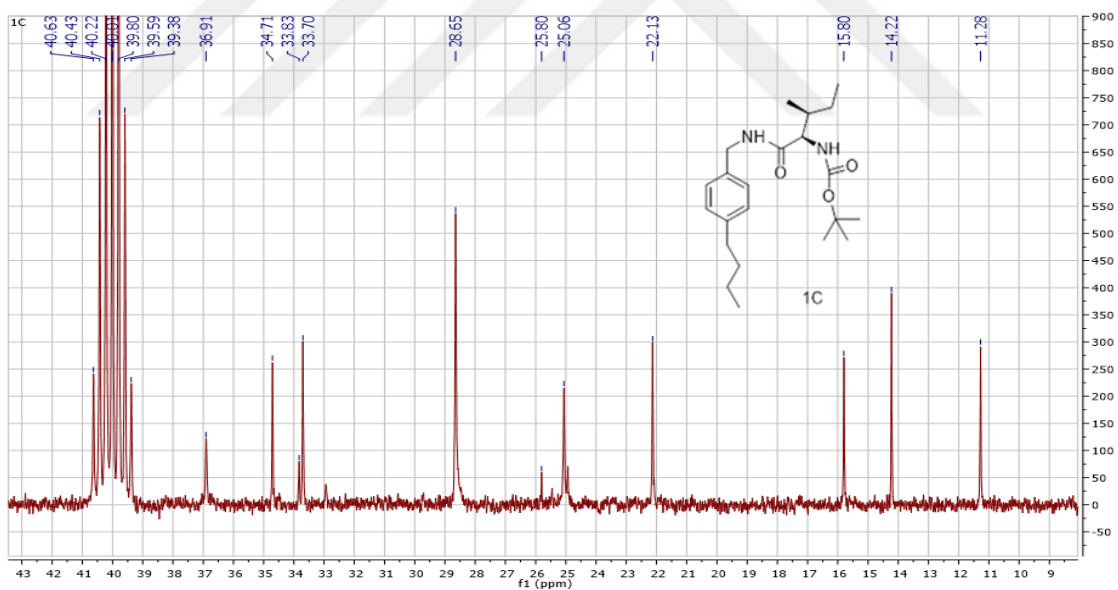
Bileşik 1b' nin FT-IR Spektrumu

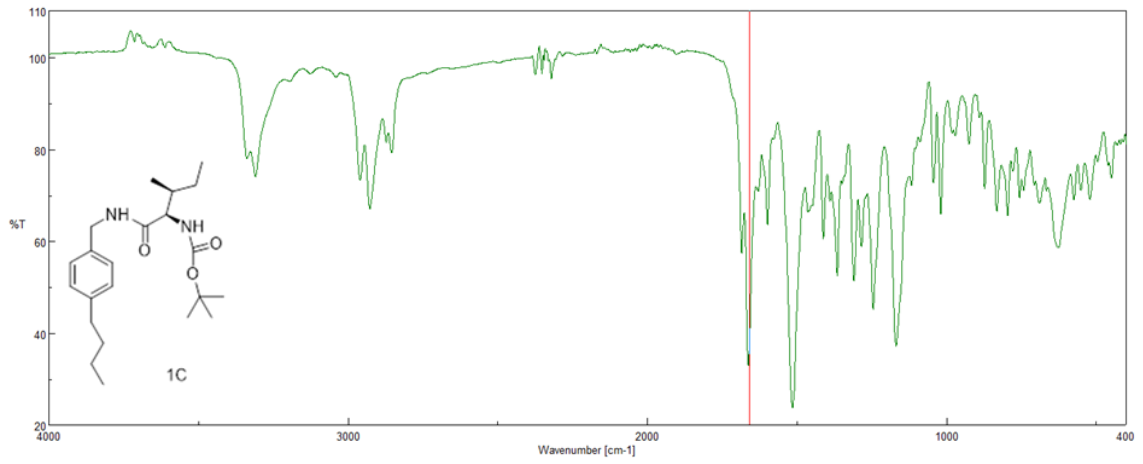


EK-3 Bileşik 1c' nin Spektrumları

Bileşik 1c' nin ^1H NMR SpektrumuBileşik 1c' nin ^1H NMR Spektrumu

Bileşik 1c' nin ^1H NMR SpektrumuBileşik 1c' nin ^{13}C NMR Spektrumu

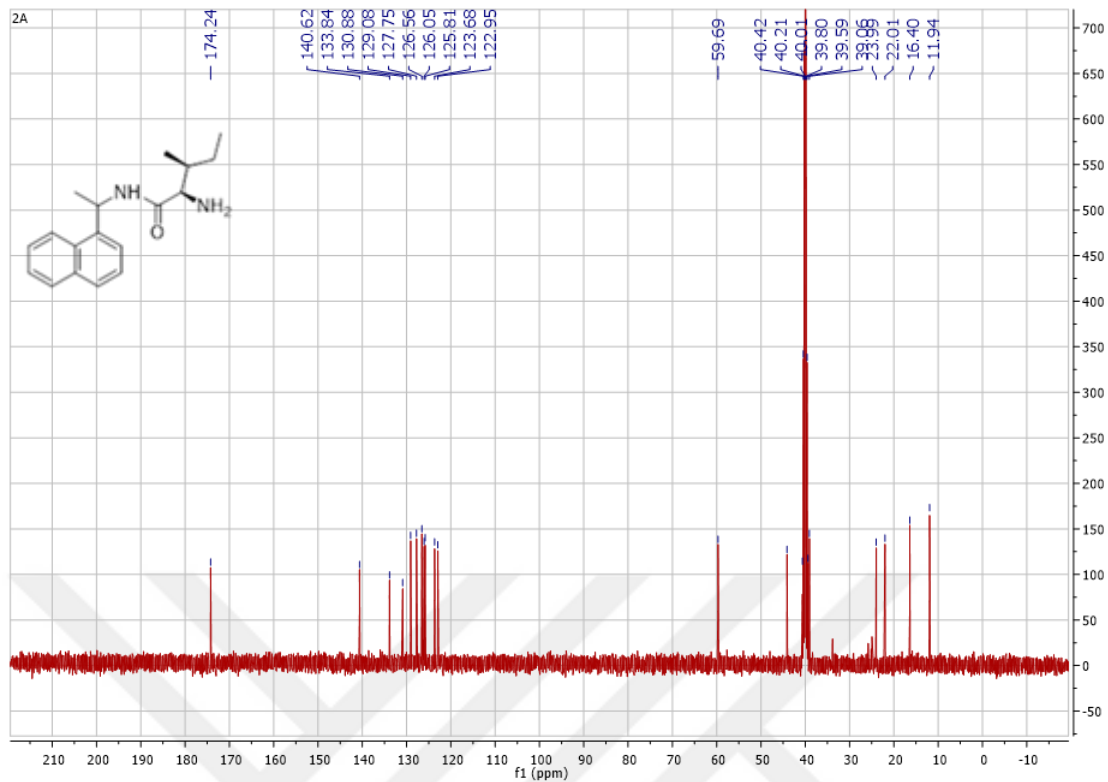
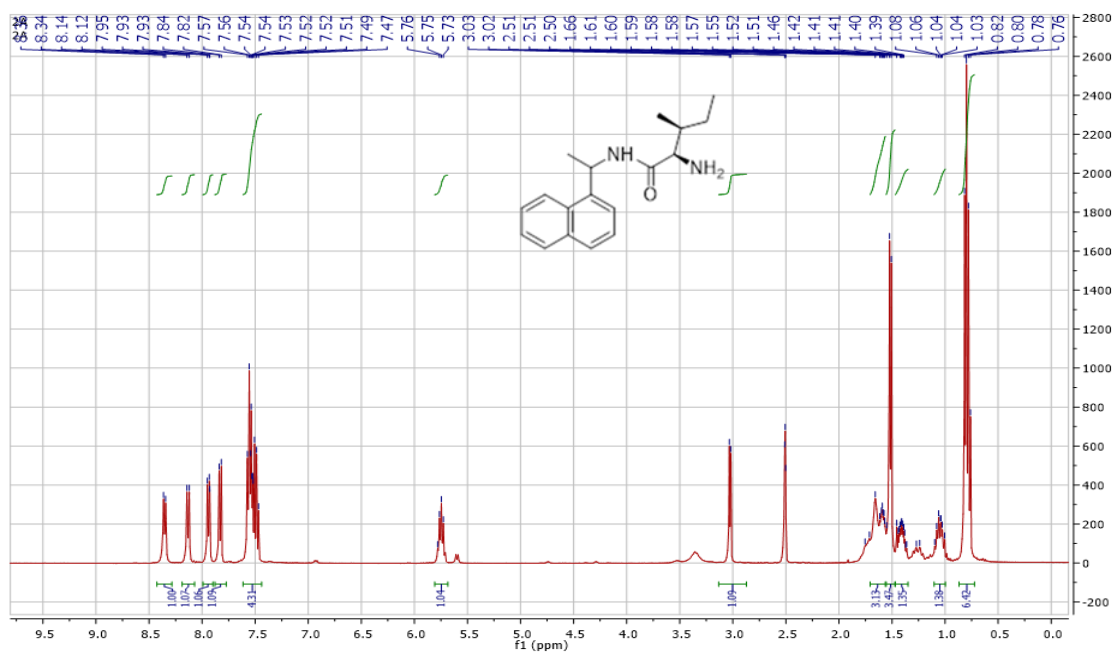
Bileşik 1c' nin ^{13}C NMR SpektrumuBileşik 1c' nin ^{13}C NMR Spektrumu

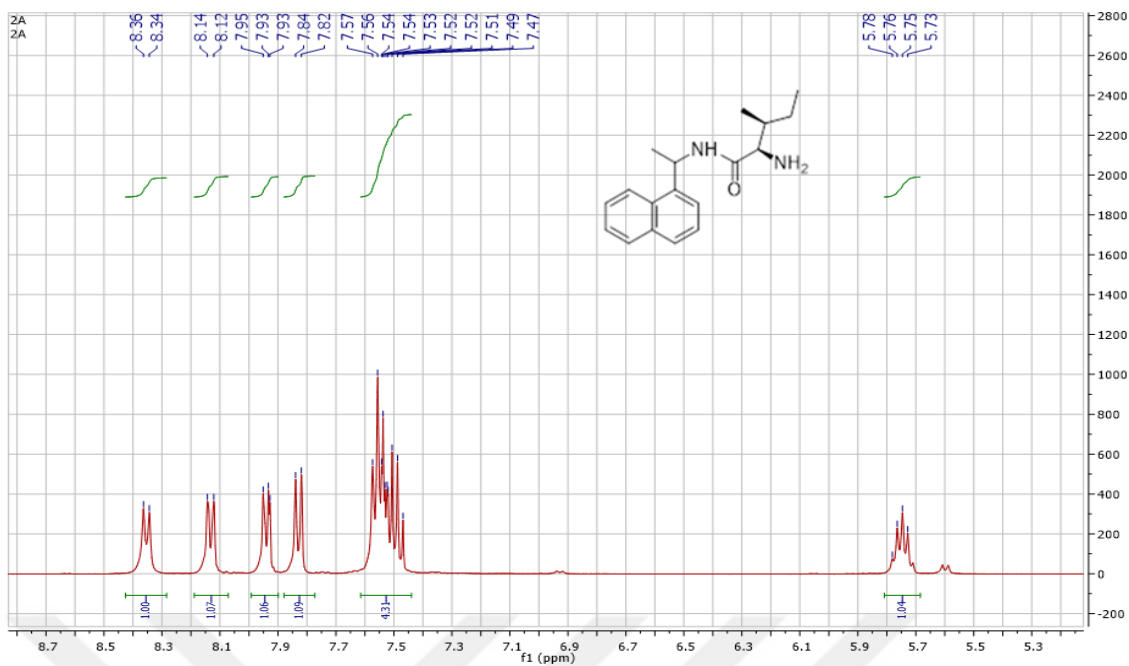
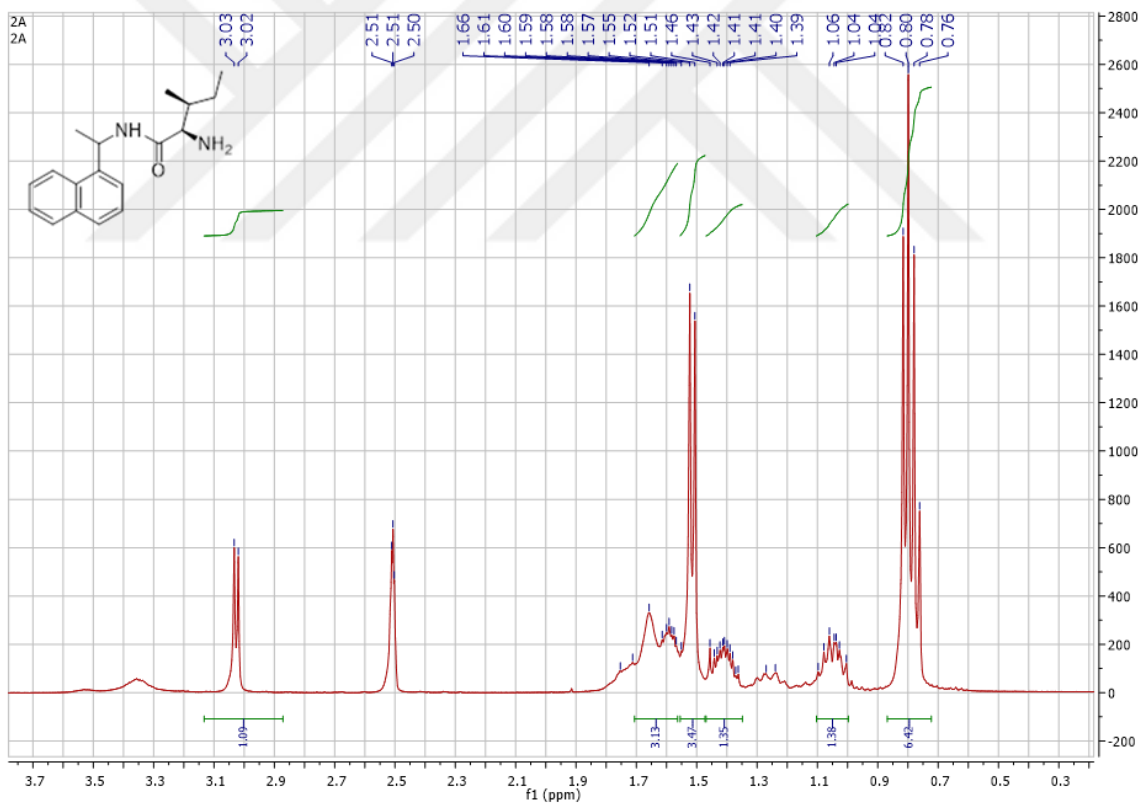


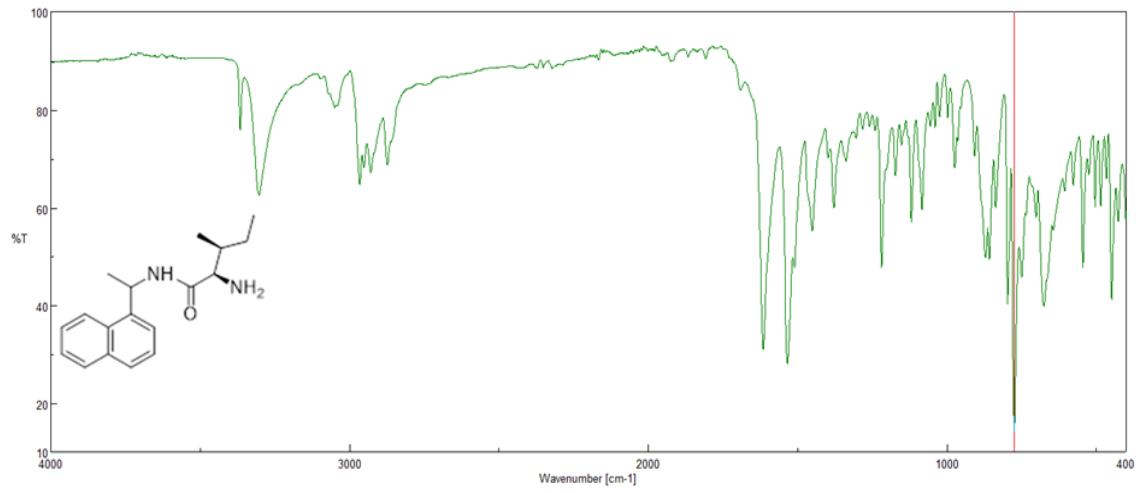
Bileşik 1c' nin FT-IR Spektrumu



EK-4 Bileşik 2a' nın Spektrumları

Bileşik 2a' nın ^{13}C NMR SpektrumuBileşik 2a' nın ^1H NMR Spektrumu

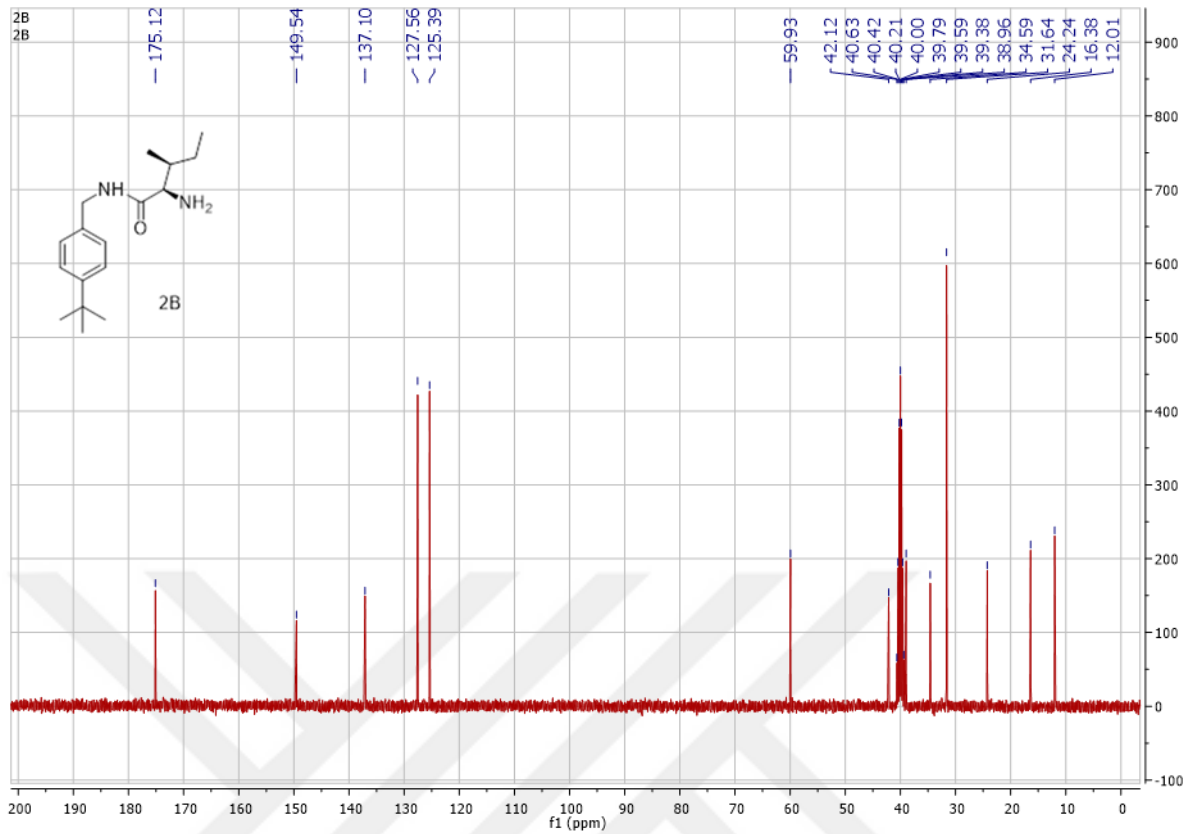
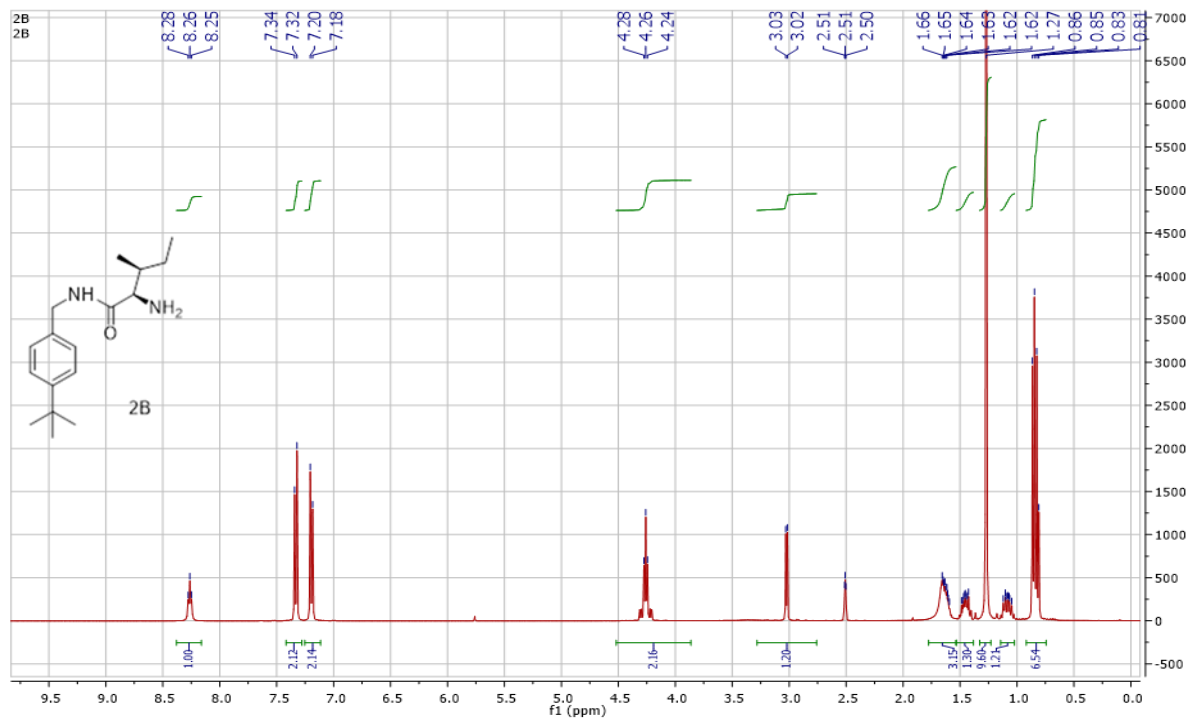
Bileşik 2a' nın ^1H NMR SpektrumuBileşik 2a' nın ^1H NMR Spektrumu

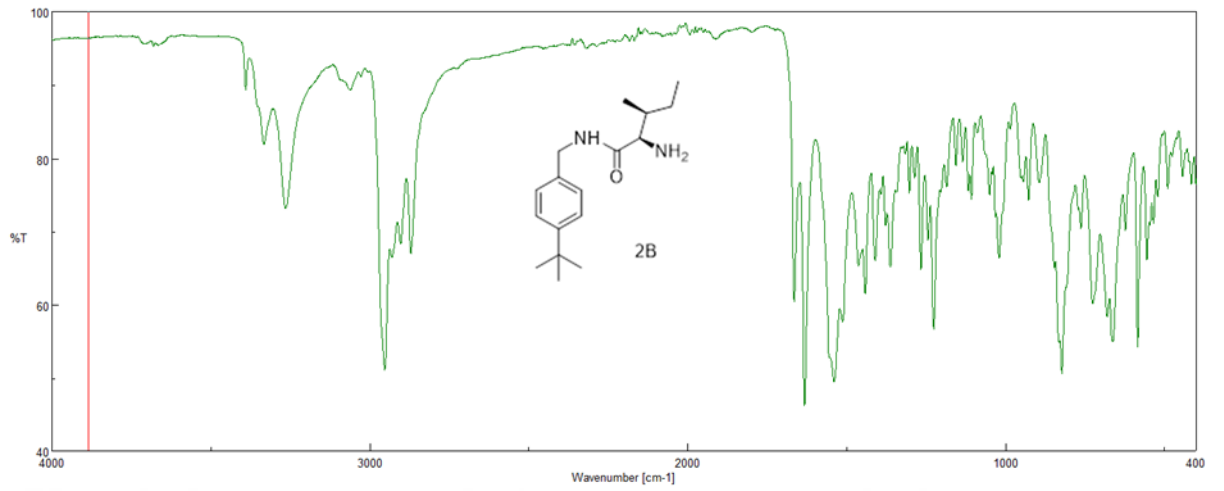


Bileşik 2a' nın FT-IR Spektrumu



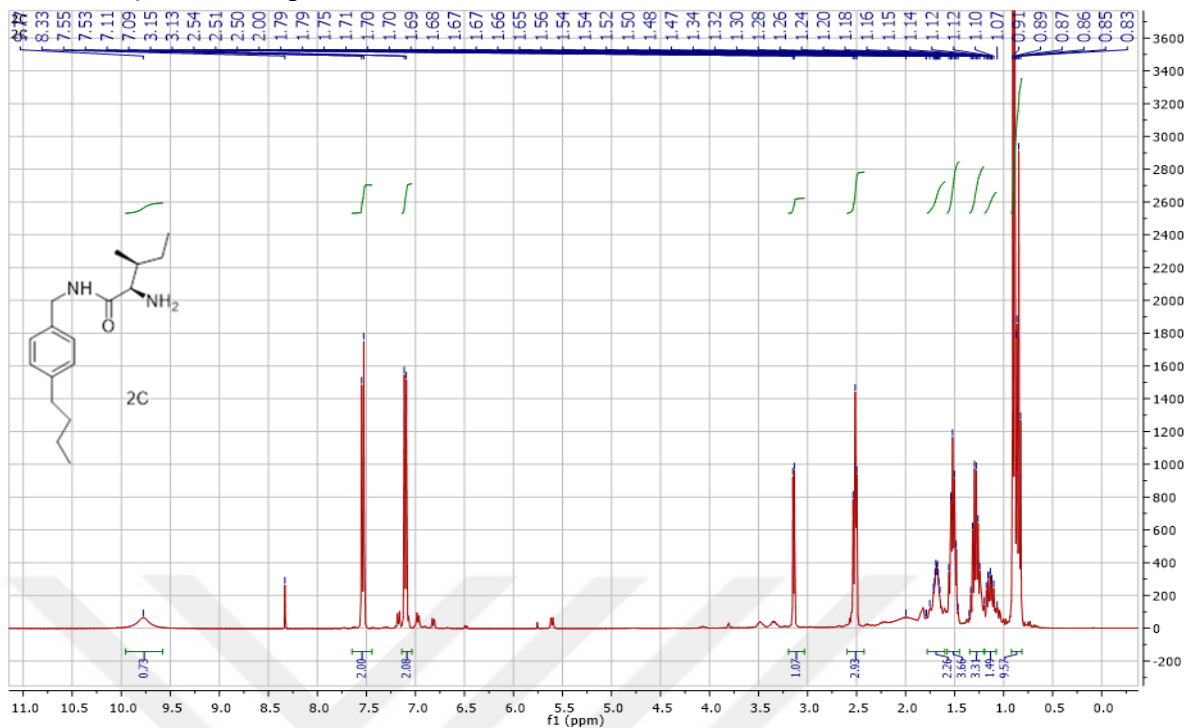
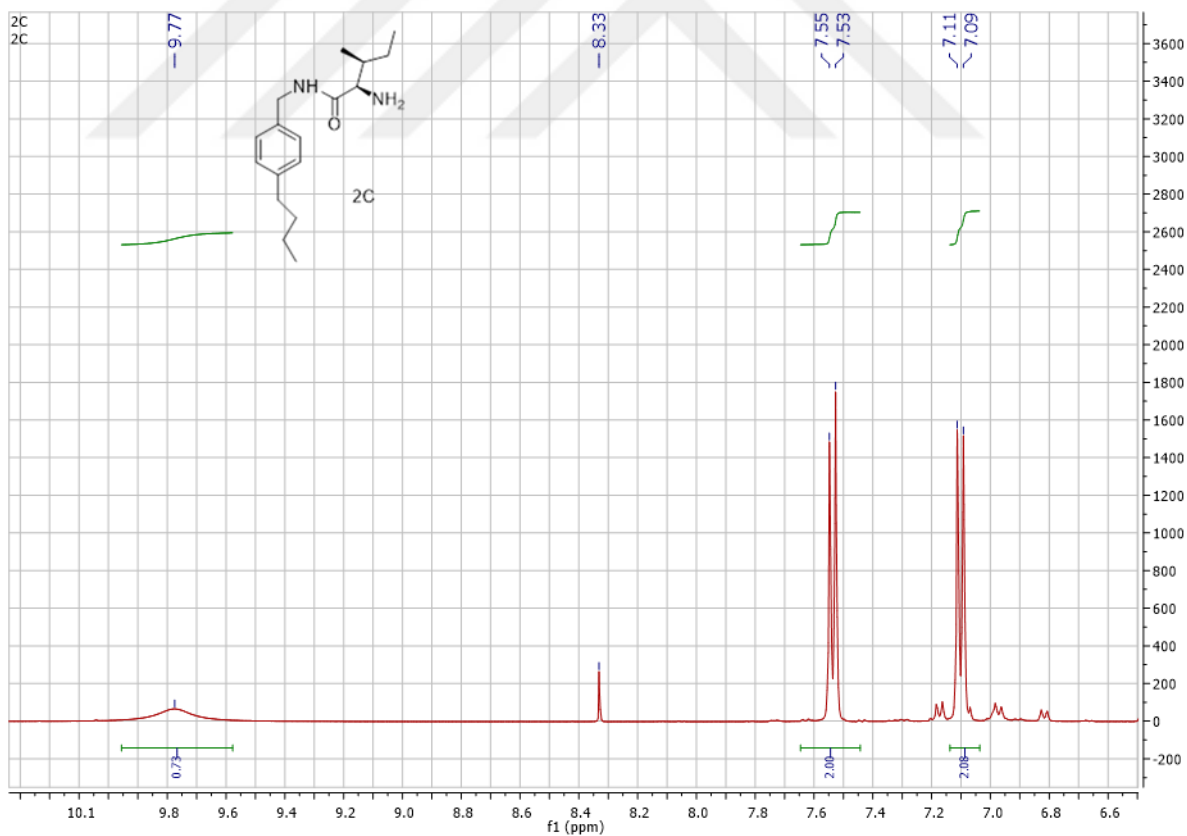
EK-5 Bileşik 2b' nin Spektrumları

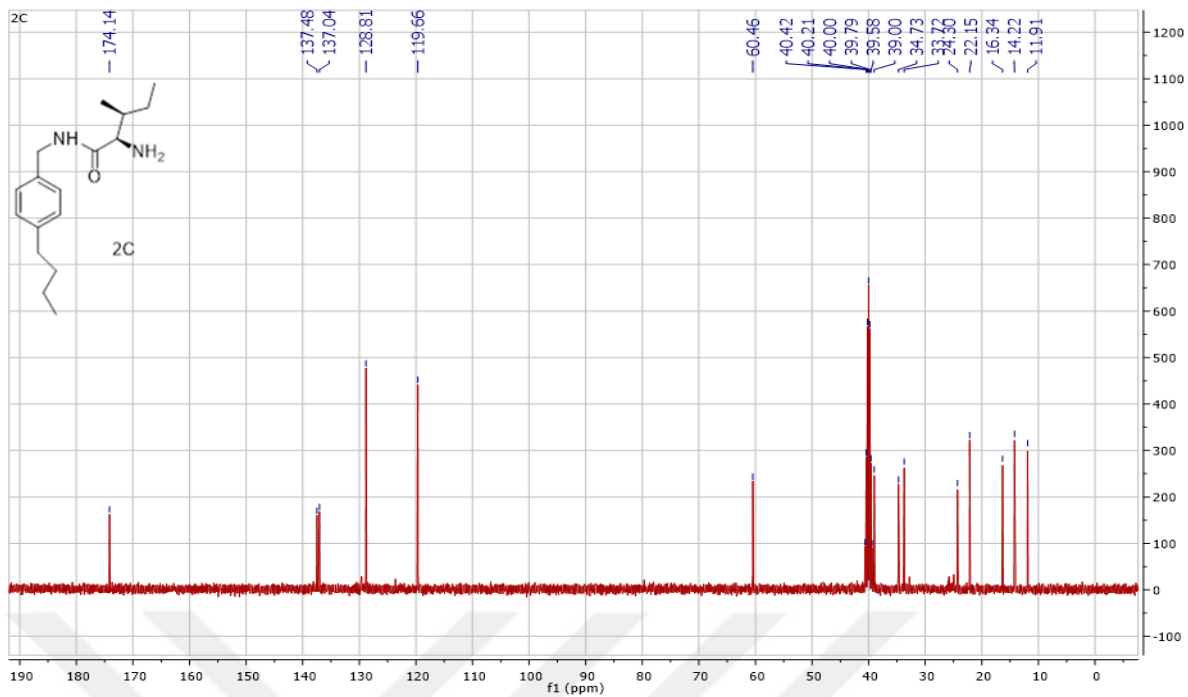
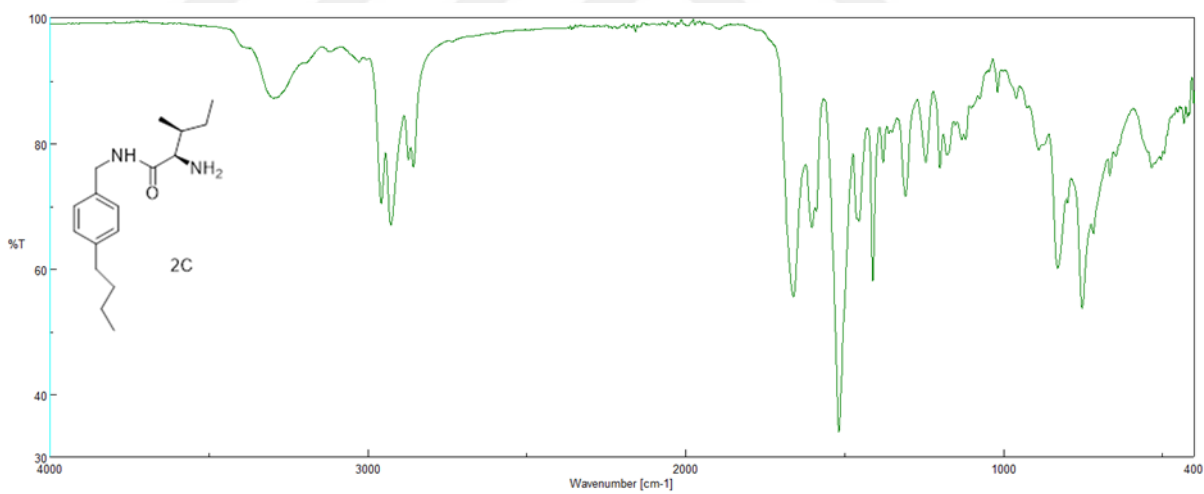
Bileşik 2b' nin ^{13}C NMR SpektrumuBileşik 2b' nin ^1H NMR Spektrumu



Bileşik 2b' nin FT-IR Spektrumu

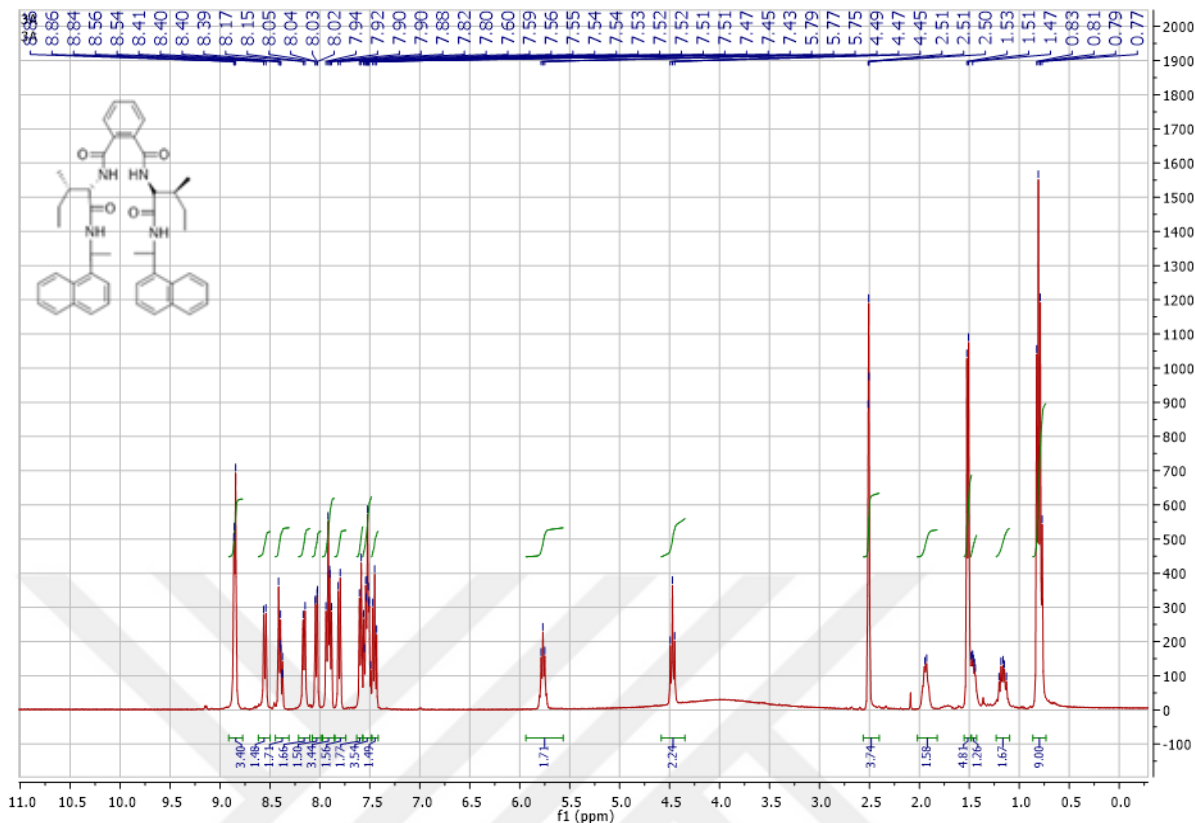
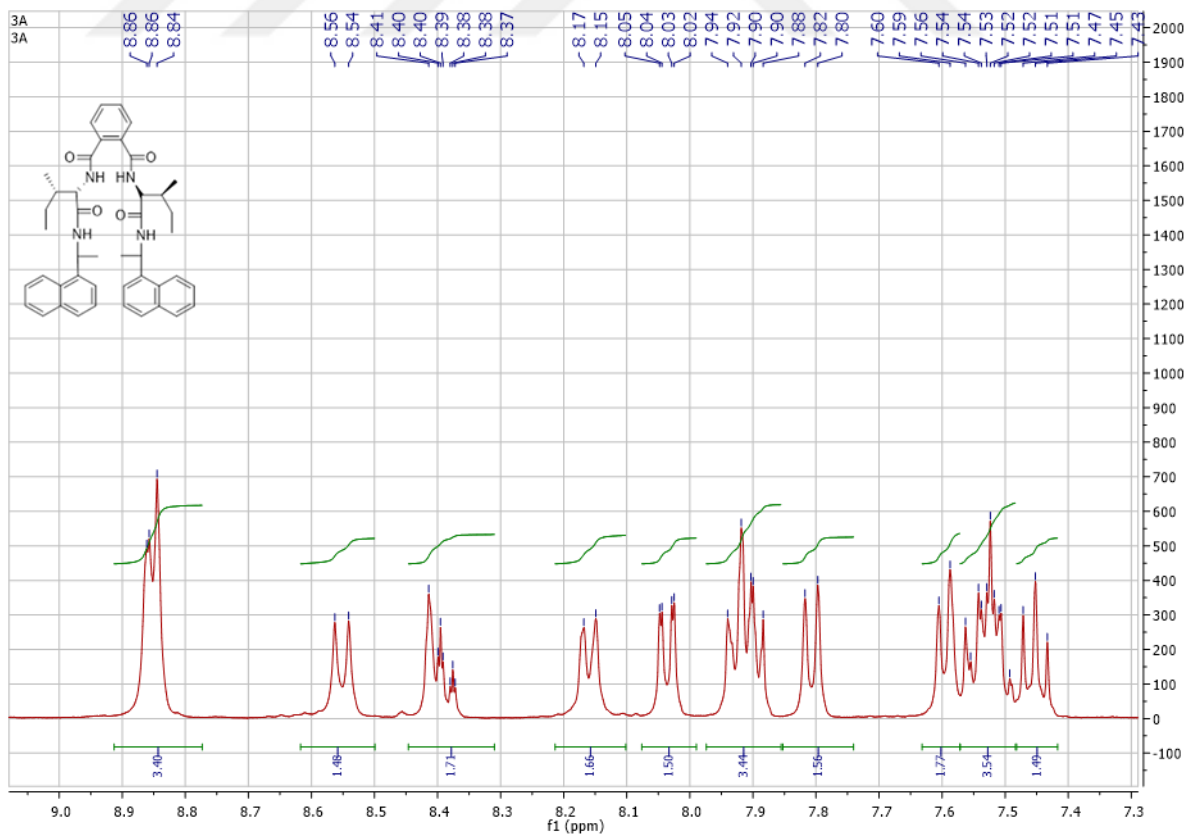
EK-6 Bileşik 2c' nin Spektrumları

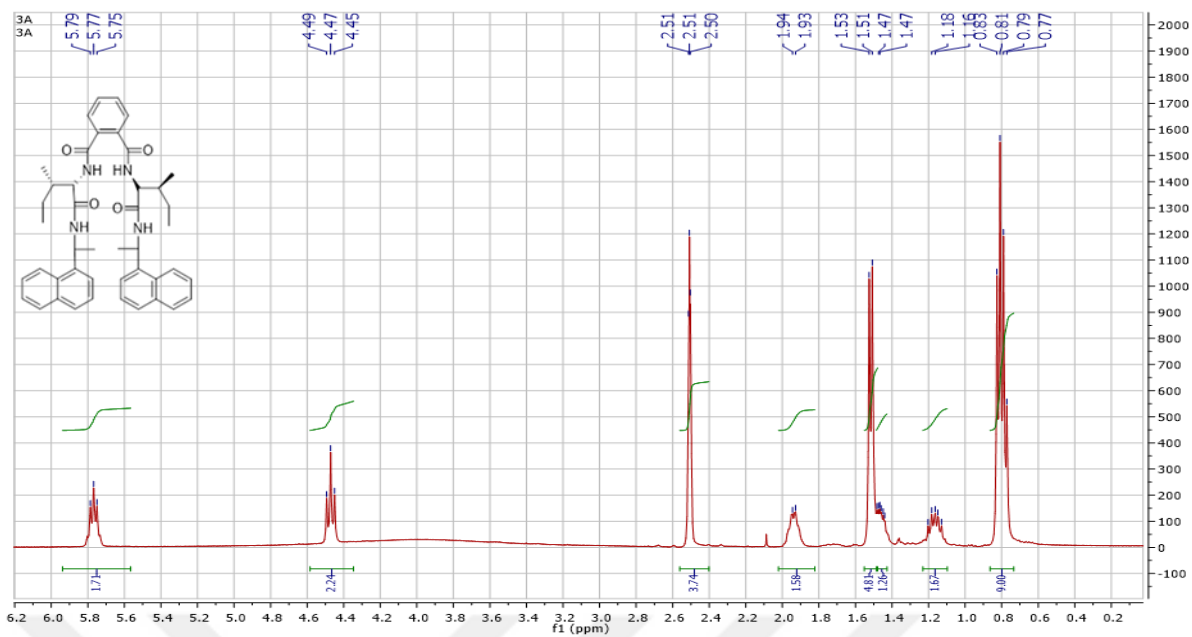
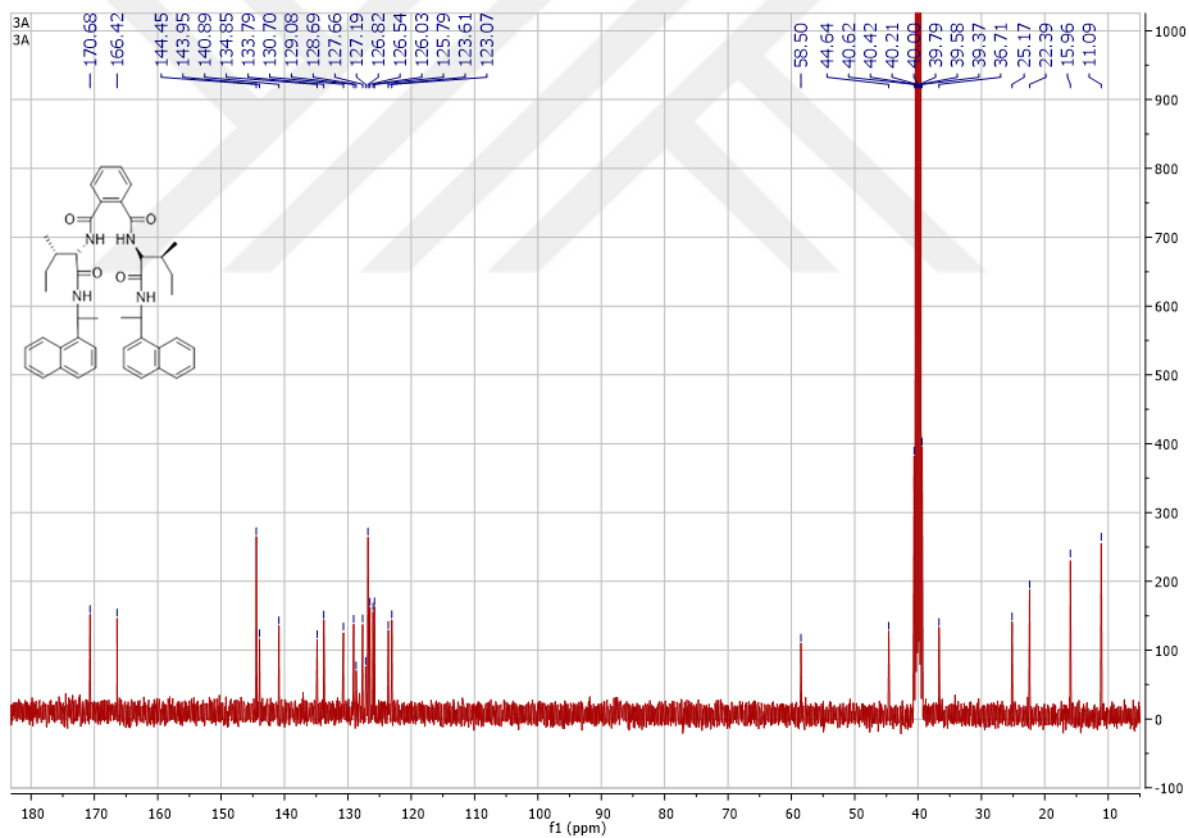
Bileşik 2c' nin ^1H NMR SpektrumuBileşik 2c' nin ^1H NMR Spektrumu

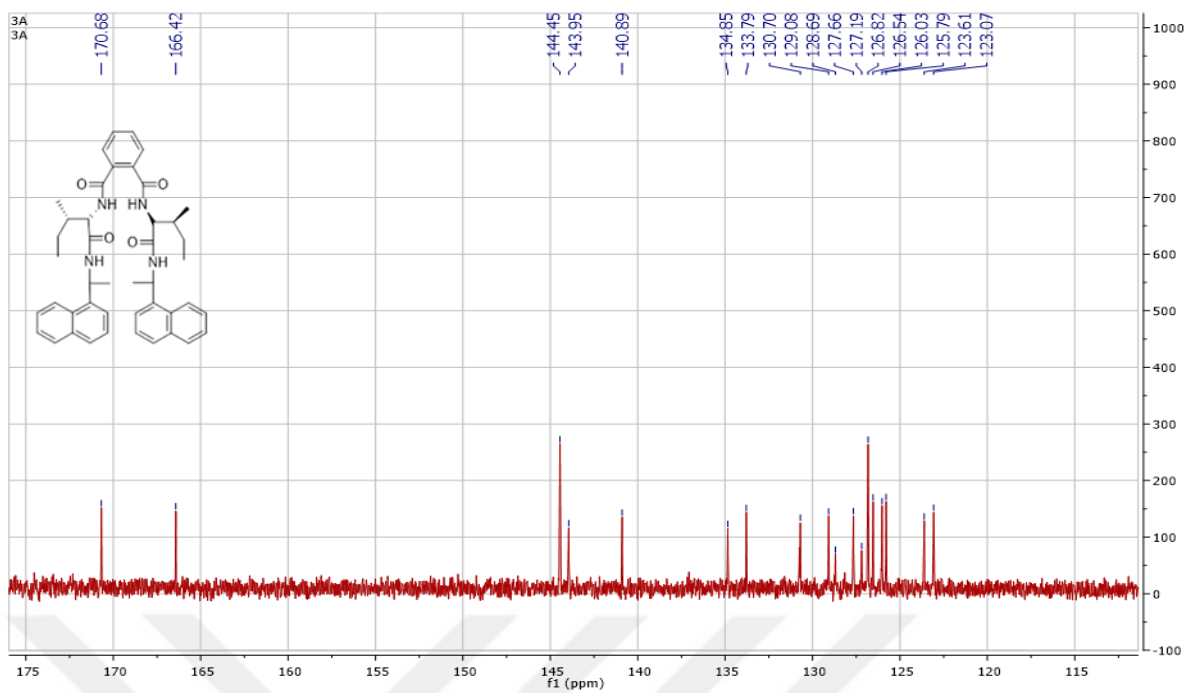
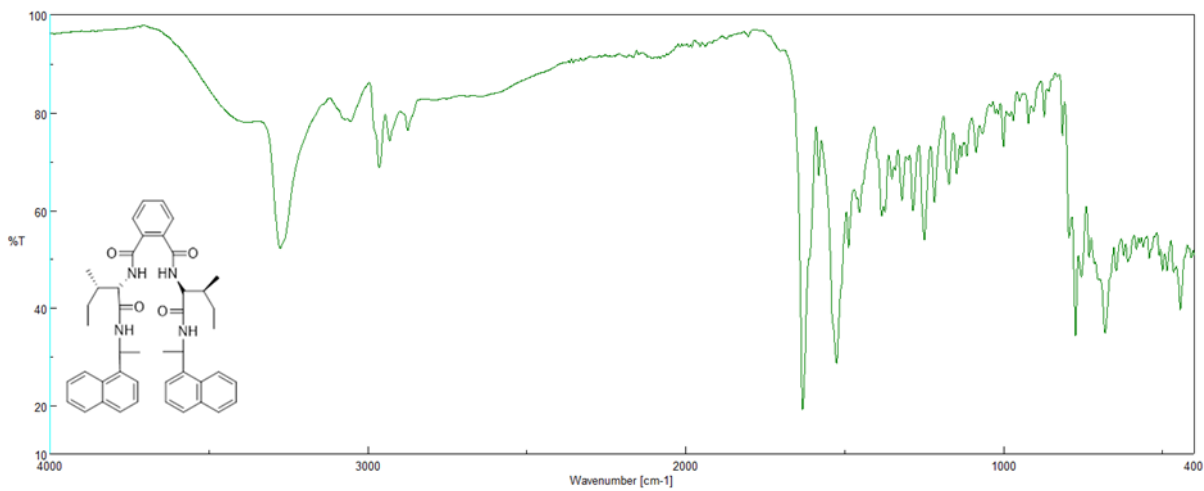
Bileşik 2c' nin ^{13}C NMR Spektrumu

Bileşik 2c' nin FT-IR Spektrumu

EK-7 Bileşik 3a' nın Spektrumları

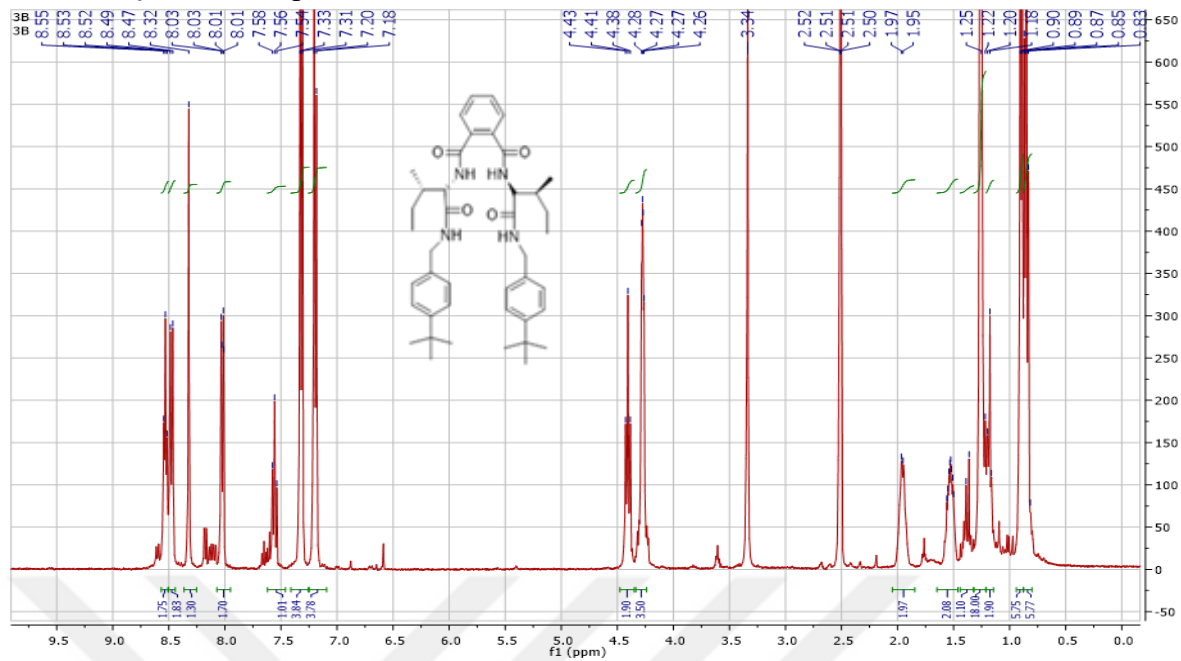
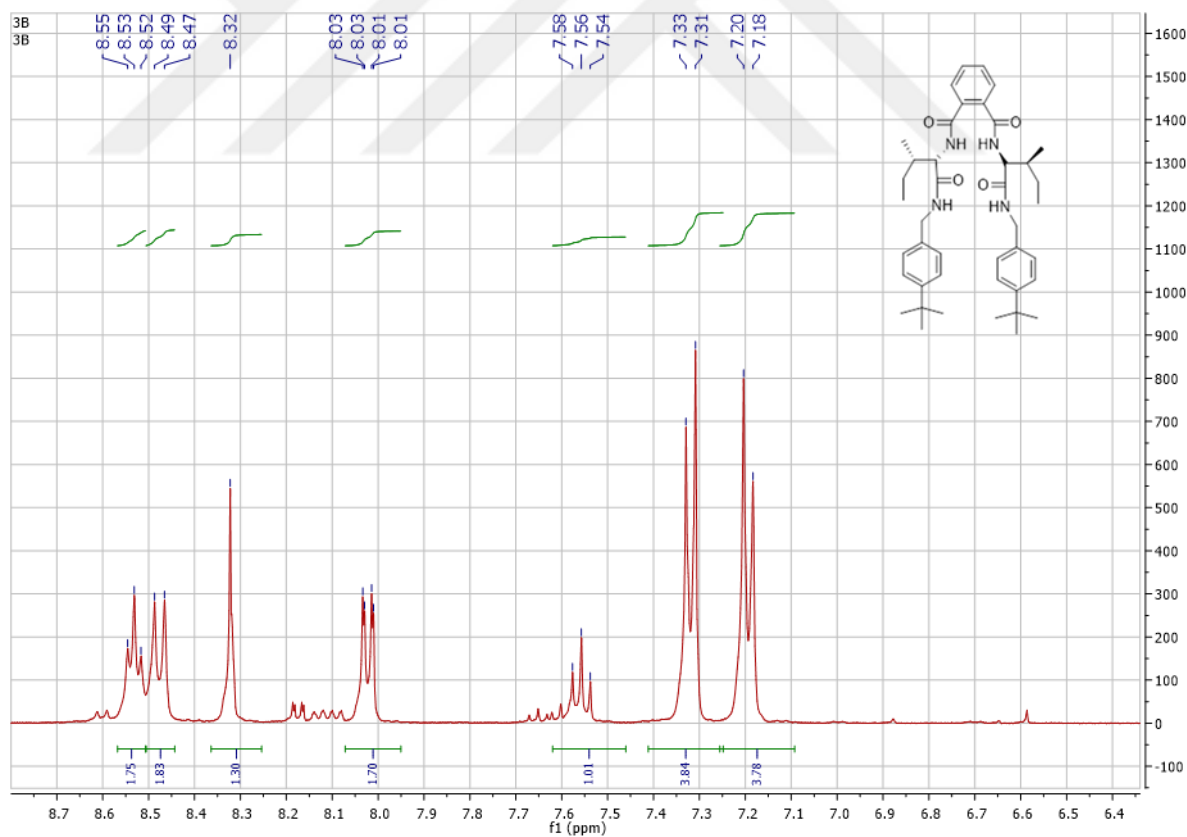
Bileşik 3a' nın ^1H NMR SpektrumuBileşik 3a' nın ^1H NMR Spektrumu

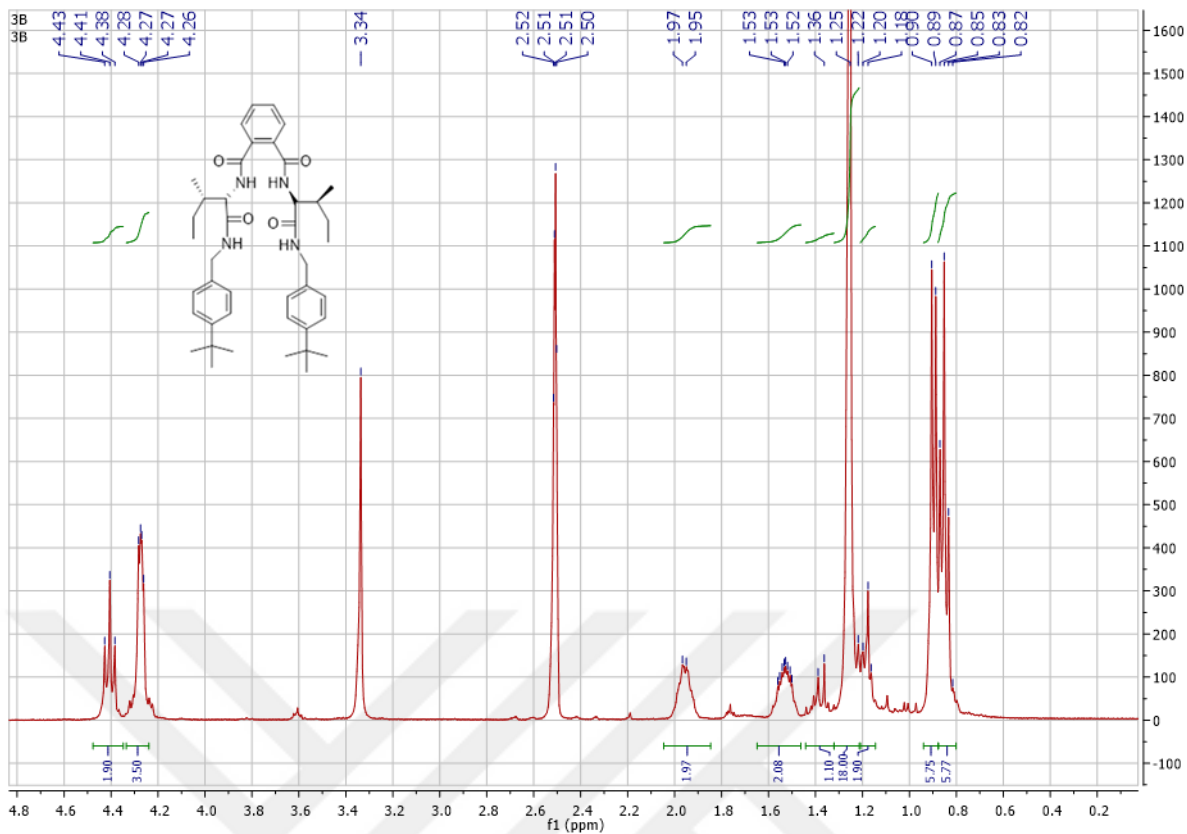
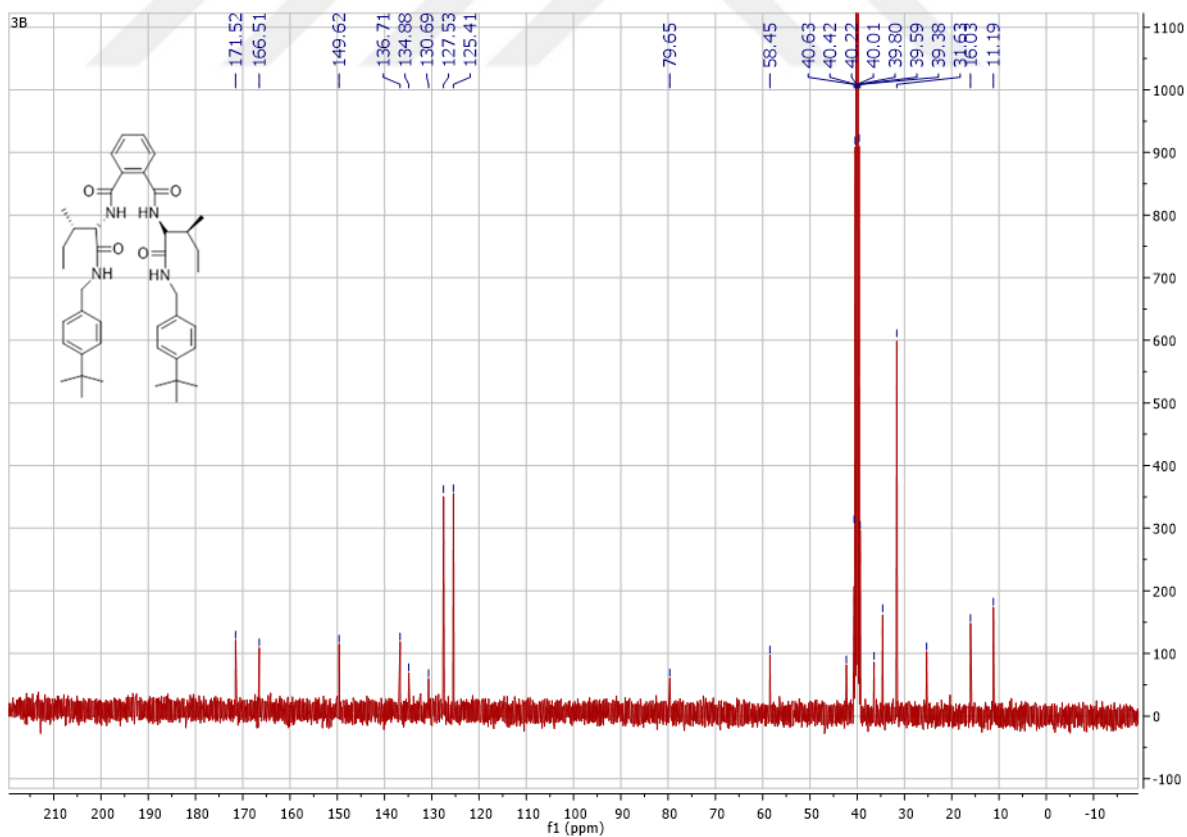
Bileşik 3a' nın ^1H NMR SpektrumuBileşik 3a' nın ^{13}C NMR Spektrumu

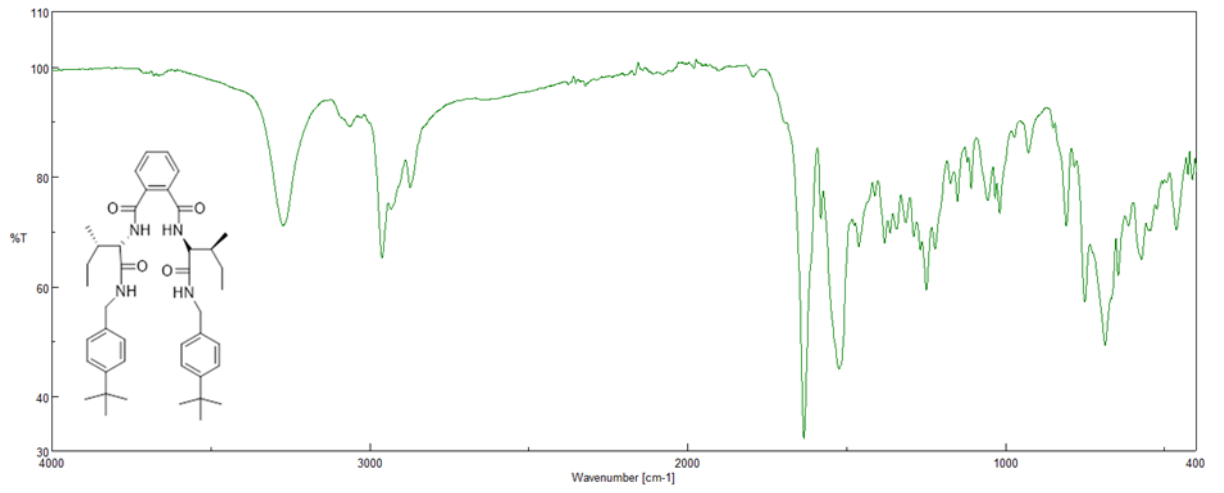
Bileşik 3a' nın ^{13}C NMR Spektrumu

Bileşik 3a' nın FT-IR Spektrumu

EK-8 Bileşik 3b' nin Spektrumları

Bileşik 3b' nin ^1H NMR SpektrumuBileşik 3b' nin ^1H NMR Spektrumu

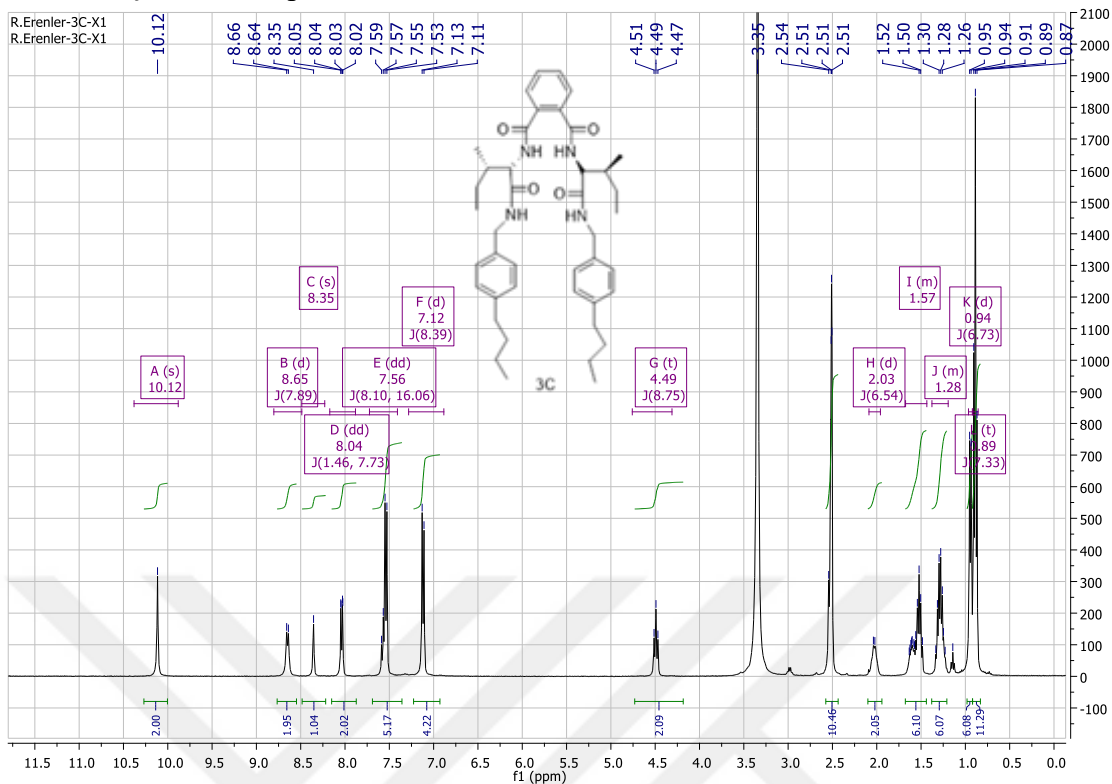
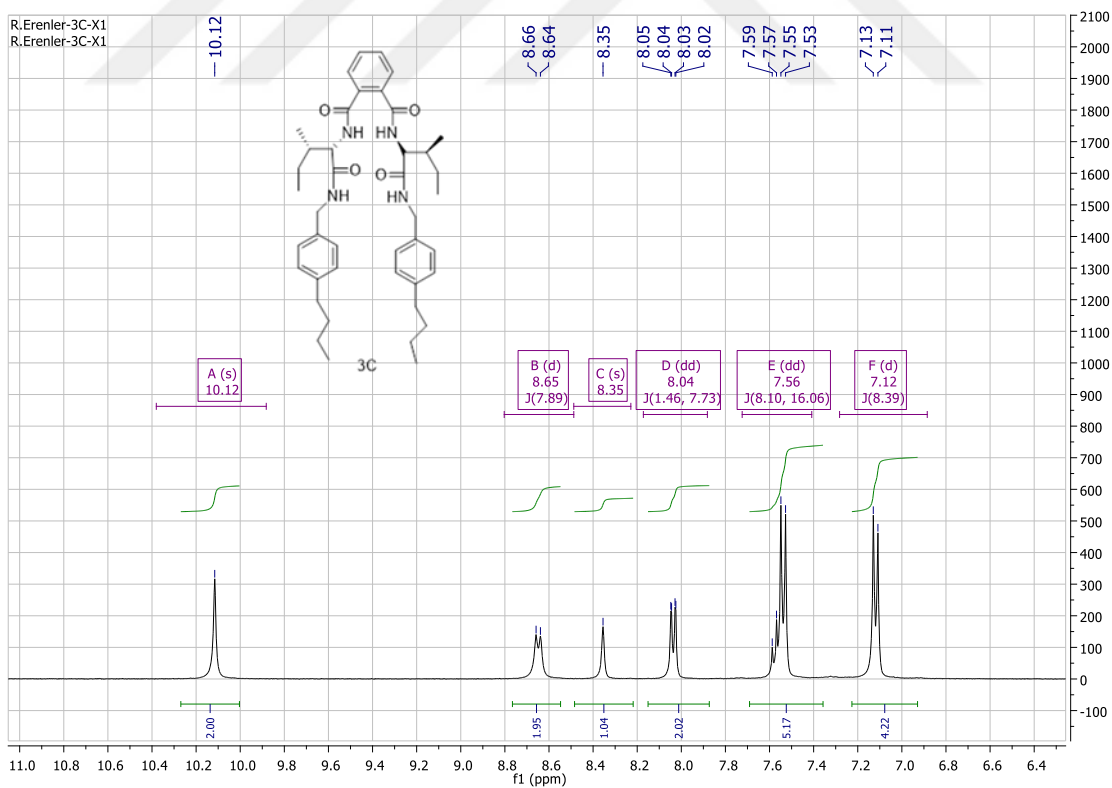
Bileşik 3b' nin ^1H NMR SpektrumuBileşik 3b' nin ^{13}C NMR Spektrumu

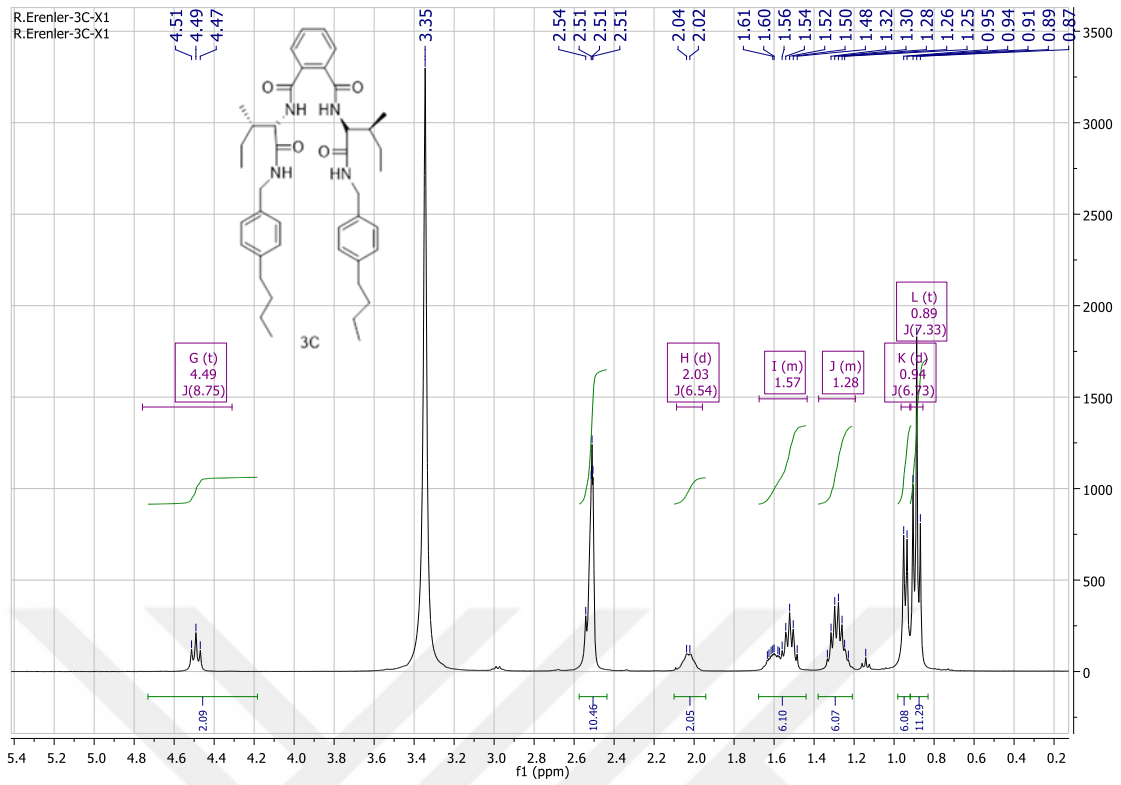
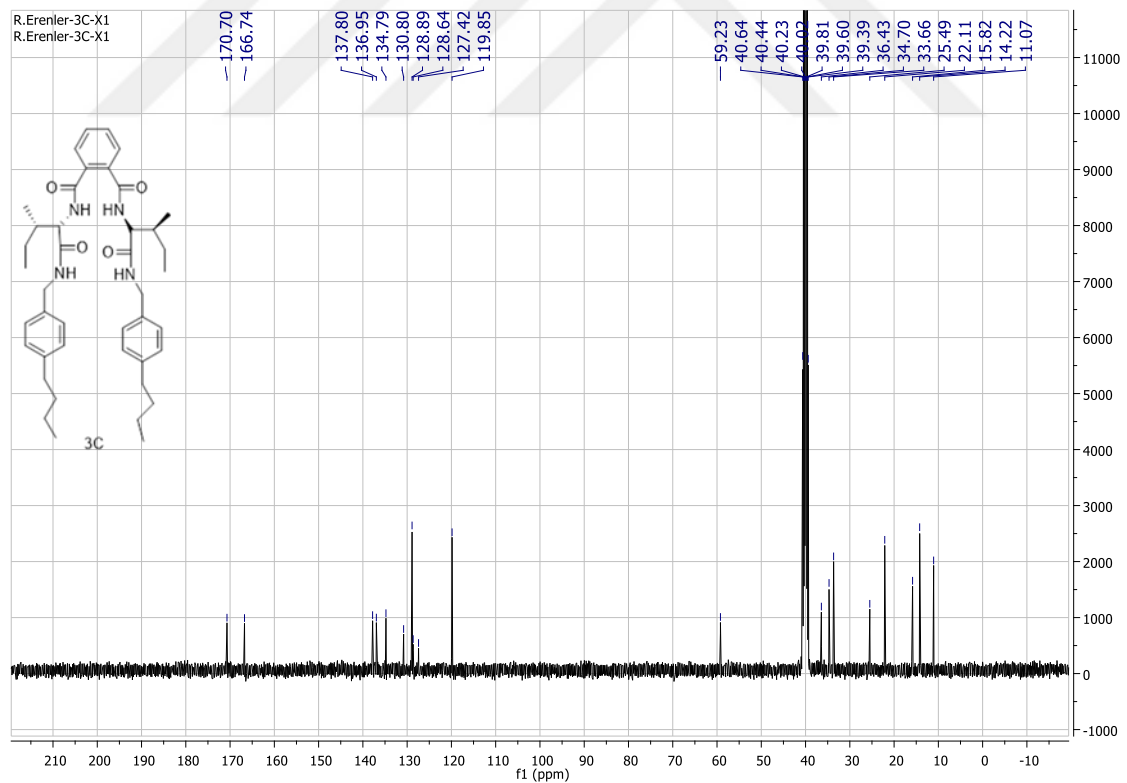


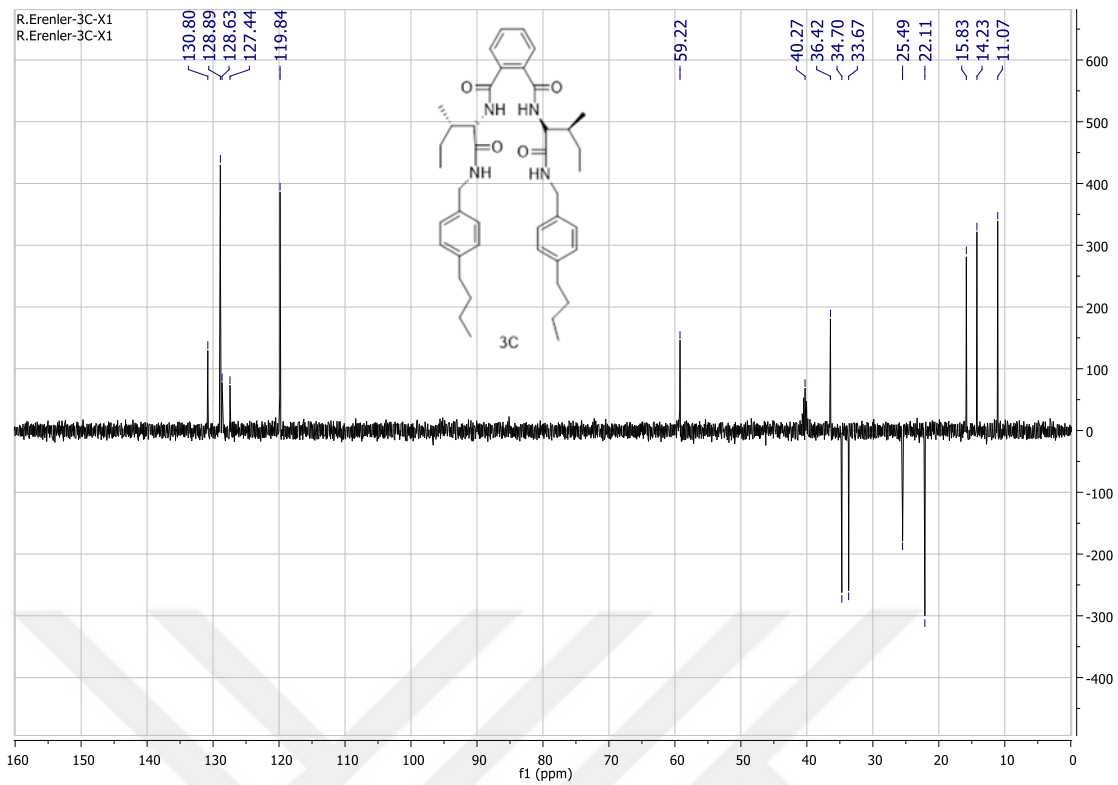
Bileşik 3b' nin FT-IR Spektrumu



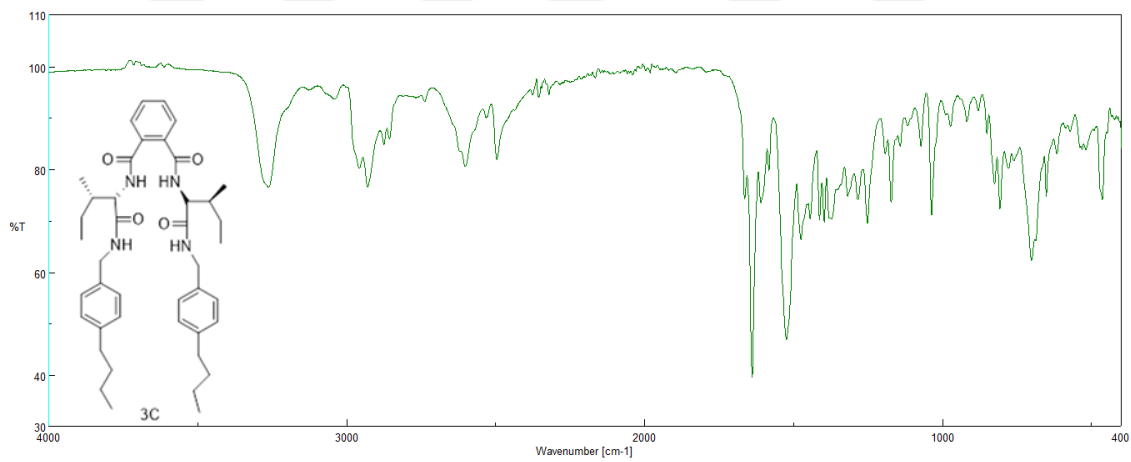
EK-8 Bileşik 3c' nin Spektrumları

Bileşik 3c' nin ^1H NMR SpektrumuBileşik 3c' nin ^1H NMR Spektrumu

Bileşik 3c' nin ^1H NMR SpektrumuBileşik 3c' nin ^{13}C NMR Spektrumu



Bileşik 3c' nin DEPT-135 Spektrumu



Bileşik 3c' nin FT-IR Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : SARA AYDIN
Uyruđu : T.C.
Dođum Yeri :BATMAN
Telefon : 0507 2550745
Faks : -
e-mail : saraaydin72 @gmail.com

EĞİTİM

Derece Adı, İlçe, İl

Lise : Fatih Lisesi/Batman

Üniversite : Siirt Üniversitesi

Yüksek Lisans : Batman Üniversitesi

Doktora :

Bitirme Yılı

2009

2017

Devam

UZMANLIK ALANI

YABANCI DİLLER : İNGİLİZCE