**T.C.**

**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**
**TEMEL ECZACILIK BİLİMLERİ**
**ANABİLİM DALI**
**YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Hakan KOLANCILAR

# İSATOİK ANHİDRİDİN POLİETER İLE REAKSİYONUNUN VE OLUŞAN BİLEŞİKLERİN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

**(Yüksek Lisans Tezi)**

**Umut SEZER**

Referans no: 1029115

EDİRNE-2022

**T.C.**

**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**
**TEMEL ECZACILIK BİLİMLERİ**
**ANABİLİM DALI**
**YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Hakan KOLANCILAR

# İSATOİK ANHİDRİDİN POLİETER İLE REAKSİYONUNUN VE OLUŞAN BİLEŞİKLERİN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

**(Yüksek Lisans Tezi)**

**Umut SEZER**

**Destekleyen Kurum:** TÜBAP-2021/101

**Tez No:**1029115

EDİRNE-2022

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleriyle beni yönlendiren tezimin her aşamasında beni sabırla dinleyen, maddi manevi her türlü destek olan, benden zamanını ve yardımlarını esirgemeyen, bana yol gösteren tez danışmanım, Sayın Hocam Dr. Öğr. Üyesi Hakan KOLANCILAR´ a,

Her zaman sevgi ve desteklerini hissettiğim, yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve becerilerini paylaşan Trakya Üniversitesi Kimya Bölümü´nde değerli öğretim üyelerine,

Hayatım boyunca aldığım her kararda, her zaman içtenlikleriyle yanımda olduklarını bildiğim, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili babam Yüksel SEZER, annem Sehavet SEZER´ e, kardeşlerim Ahmet ve Ufuk SEZER´e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

**GİRİŞ VE AMAÇ**……1

**GENEL BİLGİLER**……...3

İSATOİK ANHİDRİT SENTEZİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ VE KULLANIM ALANLARI……3

İSATOİK ANHİDRİT SENTEZLERİ…….4

İSATOİK ANHİDRİT TEPKİMELERİ……6

İSATOİK ANHİDRİTİN DEĞİŞİK NÜKLEOFİLLERLE TEPKİMELERİ……...6

İzosiyanat……..…….9

Hidroksilaminlerle tepkimeleri……..…….10

Aminoalkollerle tepkimeleri…….……..…….10

Enaminlerle tepkimeleri……..…….…..11

Amitler ile tepkimeleri…….……..……11

Tiyoüre veya üre ile tepkimeleri…….……..12

Karboksilik asit ve türevleriyle tepkimeleri…….....12

Karbonyonlarla tepkimeleri…….13

İsatoik anhidritlerden kopolimer eldesi……..……13

Diaminlerle tepkimeleri……..……14

Diollerle tepkimeleri……...……..14

İSATOİK ANHİDRİTİN ALKİL HALOJENÜRLERLE TEPKİMESİ……..…..15

İSATOİK ANHİDRİTİN ELEKTROFİLİK AROMATİK YER DEĞIŞTİRME TEPKİMELERİ……..16

AMİTLER……...……...16

Amit bağı……..……..17

ÇÖZÜNÜRLÜK VE ÇÖZÜNÜRLÜĞÜN ÖNEMI……..……19

SUDA ÇÖZÜNÜRLÜK……...……....19

Çözünürlüğün belirlenmesi ve öngörülmesi…….19

İlaçların iyonizasyonu ve $pK_a$´nın önemi……21

TUZ OLUŞUMUNDA KULLANILAN ASİT VE BAZLARIN ÖNEMİ…….……..23

ANTİBAKTERİYELLER……...26

BAKTERİYEL HÜCRE……...……....26

ANTİBAKTERİYELLERIN ETKİ MEKANİZMASI……..……....27

**GEREÇLER VE YÖNTEM**……..29

KULLANILAN KİMYASALLAR……...……29

KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER……..……30

YÖNTEM……...……....30

**BULGULAR**……..…32

((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil)bis(2-aminobenzoat) ELDESİ……...……..……32

STEARİL KLORÜR ELDESİ……...……37

PALMİTİL KLORÜR ELDESİ……...……...39

MİRİSTİL KLORÜR ELDESİ……..41

((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil)bis(2-stearamidobenzoat) ELDESİ……..……...43

((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil)bis(2-palmitamidobenzoat) ELDESİ.....48

((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil)bis(2-miristamidobenzoat) ELDESİ.....53

**TARTIŞMA**..... 58

**SONUÇLAR**.....65

**ÖZET**.....66

**SUMMARY**.....68

**KAYNAKLAR**.....70

**ŞEKİL LİSTESİ**.....72

TABLOLAR.....75

DENKLEMLER.....75

**ÖZGEÇMİŞ**..... 76

# SİMGE VE KISALTMALAR

| | |
|---|---|
| **Ark** | Arkadaşları |
| **DMF** | Dimetil Formamit |
| **FDA** | Food and Drug Administration |
| **UV** | Morötesi |
| **GB** | Görünür Bölge |
| **IR** | Kızılötesi |
| **$^{1}$H-NMR** | Hidrojen Nükleer Manyetik Rezonans |
| **LC-Q/TOF** | Sıvı Kromatografi-Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi |
| **IUPAC** | International Union of Pure and Applied Chemistry |
| **AB** | Avrupa Birliği |
| **$A^0$** | Angström (1Angström=$10^{-10}$m) |
| **pH** | Asitlik veya bazlık derecesi |
| **log** | Üstel fonksiyonun tersi, logaritma |
| **$K_a$** | Asit ayrışma sabiti |
| **$K_p$** | Denge sabiti |
| **$K_{ow}$** | Yalkowsky sabiti |
| **$M_p$** | Bileşiğin erime noktası |
| **S** | Çözünenin molar çözünürlüğü |

# GİRİŞ VE AMAÇ

İsatoik anhidrit; benzen halkasına gama pozisyondan bağlanan amino ve anhidritin siklo yapısıdır. Nükleofilik tepkimelere oldukça elverişli bir bileşiktir. İsatoik anhidritin başlangıç maddesi olarak seçilmesi ile biyoaktif maddelerden (tıbbi ilaçlar sentezlenirken kinazolon, kinazolin, benzotriazinonlar vs.), boyar maddelere kadar heterosiklik bileşikler sentezlenebilir.

İsatoik anhidrit; organik sentez alanında kullanılan bir bileşiktir. Bu bileşik kullanılarak yapılan çalışmalarda halka açılmasıyla isatoik anhidrit türevleri sentezlenmektedir. Kullanım alanları ise; tarım kimyasalları, pigment, boyar madde, polimer, petrol katkı maddesi, alev engelleyici, korozyon önleyici, tıbbi ürünler gibi geniş bir yelpaze de kullanılmaktadır. Ayrıca bu bileşiğin antimikrobiyal aktivite gösteren türevleri de sentezlenmiştir (1,2).

Kanın ve stoplazmanın neredeyse tamamı sudan oluşmaktadır. Bu sebeple isatoik anhidrit türevlerinin suda çözünürlüğünü arttırmak için oksijence zengin tetraetilen glikol ile kondenzasyonu sağlanmaya çalışılacaktır. Yapı tayini; IR, NMR ve Kütle spektroskopisi ile öngörülen bileşiklerin sentezlendiği kanıtlanacaktır. Daha sonrasında hücre duvarlarının yapısında bulunan lipoproteinler göz önüne alındığında 35 nolu bileşiğin zardan geçebilmesi veya hücre zarını çözebilmesi için çeşitli yağ asitleri (palmitik asit, stearik asit ve miristik asit) amino grubuna kondanse edilmesi öngörüldü. Yağ asitleri tiyonil klorür ile yağ asitlerinin klorürleri olan (palmitil klorür, stearil klorür ve miristil klorür) dönüştürülecektir. Yağ asit klorürlerinin çekilen IR spektrumları ile yapıları kanıtlanacaktır. Daha sonrasında piridin ortamında kontrollü bir şekilde 35 nolu bileşik ile yağ asitlerinin klorürleri sırasıyla kenetlenme tepkimesine sokulup, yapı tayini; IR, NMR ve Kütle

spektroskopisi ile yapıları kanıtlanacaktır. Kanıtlanan yapılar daha sonrasında antimikrobiyal testlere tabii tutulacaktır.

Bu araştırmamız literatürde olmayan bileşiklerin sentezine ve bu bileşiklerin mikrobiyolojik aktivitesine odaklanmaktadır.

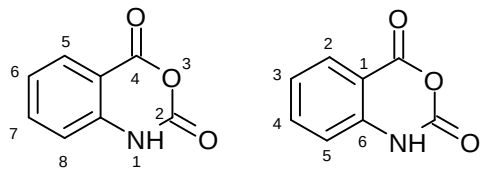
# GENEL BİLGİLER

## İSATOİK ANHİDRİT SENTEZİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ VE KULLANIM ALANLARI

Freidlander ve Wieguel 1883'te etil kloroformat ve 2,1-benzisokazol bileşiklerini 140$^{o}$C tepkimeye sokarak antranilik karboksilik asidi sentezlemişlerdir. Ardından Kolbe, makalesinde isatoik adını verdiği bileşiğe izatin bileşiğinin krom III oksit ile yükseltgenmesiyle %65 verimle ulaşmıştır. Meyer ise isatoik asit ve izatin bileşikleri için benzer adlar kullanmıştır. Rozanski ve ekibi isatoik asidi, etil kloroformat ve antranilik asit tepkimesi ile elde etmiştir (1).

1899 yılından sonraki gelişmelerde Erdman, fosgen ve antranilik asit tepkimesinden, Curtius ve Sempe, isatoik anhidrit bileşiğini; ftalik asit monoazid ve 1-karboksifenil izosiyanat tepkimesi sonucu sentezlemiştir. Bredt ve Hof ise kalsiyum ftalimitin "Hofmann" tepkimesini kullanarak bileşiği elde etmiştir (1).

İsatoik anhidritin isimlendirilmesi 1a ve 1b yapıları kullanılmaktadır (Şekil 1) (3). 1a yapısı IUPAC sisteminde 2H-3,1-benzoksazin-2,4(1H)-dion 1a olarak adlandırılırken, kimyacılar arasında 1b yapısı 2-aminobenzoik asidin anhidriti 1b olarak kabul görmektedir.

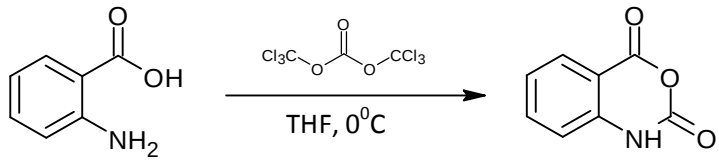



(1a) (1b)

**Şekil 1. İsatoik anhidritin adlandırılması.**

## İSATOİK ANHİDRİT SENTEZLERİ

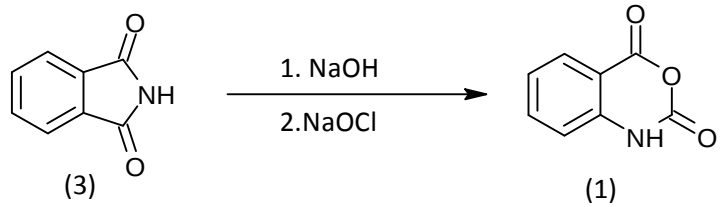
İsatoik anhidrit sentezinde üç sentetik yol kullanılır. En yaygın olanı antranilik asit ile trifosgenin tepkimesidir (3).




(2) (1)

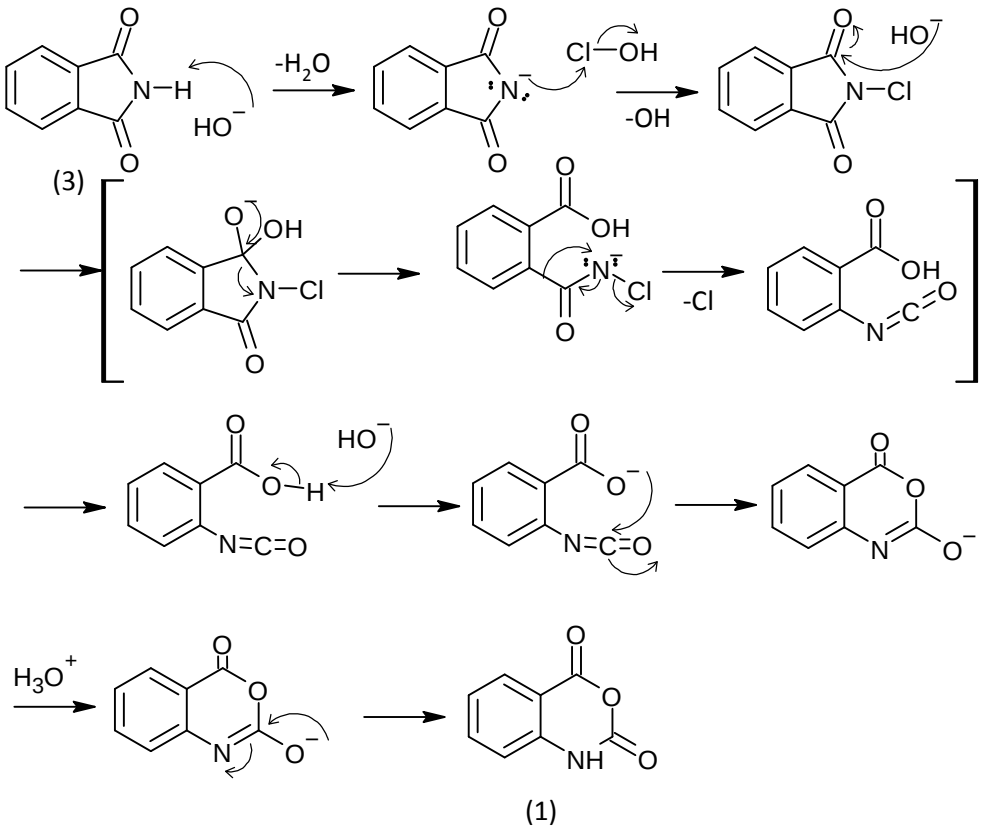
**Şekil 2. Antranilik asit ve trifosgen ile isatoik anhidrit sentezi.**

İkinci yöntem, ftalimid ve/veya tuzlarından yola çıkarak sentezlenir. Ftalimid baz ortamında NaOCl ile tepkimeye girdiğinde ilk önce izosiyanat (RNCO) oluşur ve çevrilmesi ile isatoik anhidrit elde edilir (3).



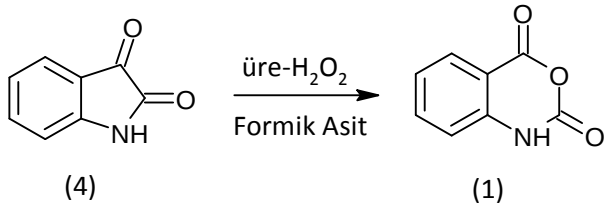

(3) (1)

**Şekil 3. Ftalimitten isatoik anhidrit sentezi.**



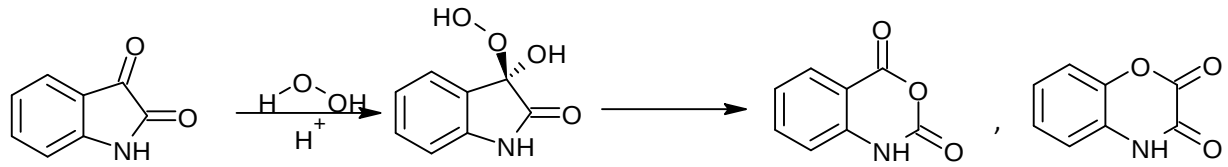
**Şekil 4. Ftalimitten İsatoik Asit sentezinin mekanizma şeması.**

Üçüncü yöntem ise izatinin Baeyer-Villiger oksidasyonudur. Verimler düşük olduğundan pek yaygın bir yol değildir. İzatinin, formik asidin çözücü olarak kullanıldığı üre/hidrojen peroksit ile tepkimesinden meydana gelmektedir (3).



**Şekil 5. İzatinin Baeyer-Villiger oksidasyonu ile İsatoik Anhidrit sentezi.**

4 nolu bileşik olan izatin bileşiğinde, benzen halkasının $sp^2$ hibritleşmesi azotun $sp^3$ hibritleşmesine kıyasla elektron çeken grup olduğundan, izatinin benzen halkasına komşu karboksil grubuna peroksit eklenmesi sonrasında bu yapının tekrar çevrilmesi ve isatoik anhidrit 1 ile 2,3-diokso-1,4-benzoksazin 5 yan ürünü de elde edilmiştir.




(4) (1) (5)

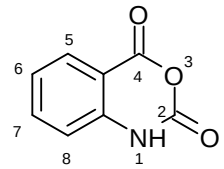
**Şekil 6. İzatinin Baeyer-Villiger oksidasyonunun muhtemel ürünleri.**

Reissenweber ve ark. farklı tepkime şartları ile seçiciliği arttırarak 5 nolu bileşiğin oluşmasını sağlamışlardır (3).

## İSATOİK ANHİDRİT TEPKIMELERİ

İsatoik anhidrit, karbonil grupları sayesinde nükleofillerle, isatoik anhidritte bulunan azot atomundaki hidrojenin bir baz yardımı ile koparılarak nükleofilik özellik kazanması ve bunun alkil halojenler gibi karbon elektrofilleri ile ve isatoik anhidritin benzil halkasının elektrofilik yer değiştirmesiyle ilerleyen üç değişik tepkime vermektedir.

## İSATOİK ANHİDRİDİN DEĞİŞİK NÜKLEOFİLLERLE TEPKİMELERİ




(1)

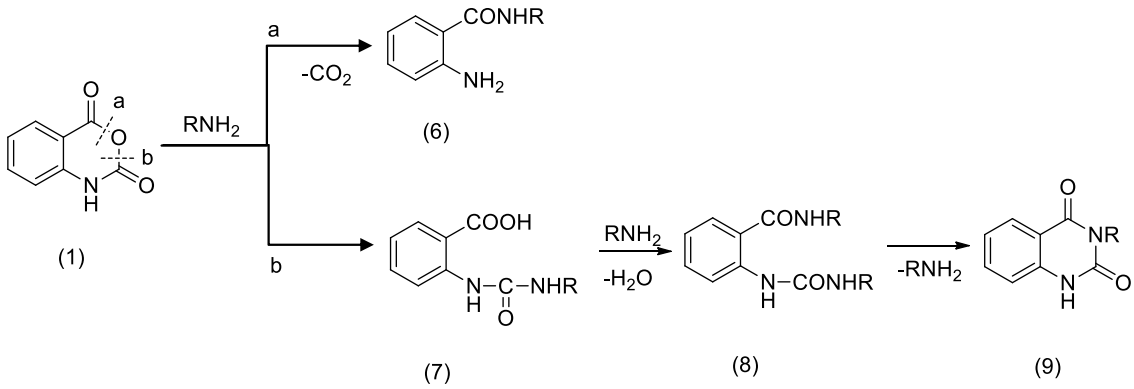
**Şekil 7. İsatoik anhidrit.**

İsatoik anhidrit 1 görüldüğü gibi iki karbonil grubuna sahiptir. Tepkimeler genellikle 4 numaralı karbonil grubuyla yapılmaktadır. Bu durum ise bize 4 numaralı karbonil grubunun reaktif olduğunu gösterir. Şekil 7´de görüldüğü gibi 2 numaralı karbonile bir oksijen ve bir azot atomu bağlıyken 4 numaralı karbonil grubuna ise bir oksijen atomu ve fenil grubu bağlı olduğu görülmektedir. 2 ve 4 nolu karbonil grubuna ortak olan oksijen atomu, karbonil gruplarına ayni etkiyi yaptığından bu konuda bir sonuç elde edilemez. Azot daha elektronegatif olduğundan daha iyi indüktif etkiye sahiptir. Fakat tepkime sonuçlarına göre bu tam tersi bir durumu getirir. Bunun altında atomların yaptıkları hibritleşme yatmaktadır. Fenil halkasının karbonu $sp^2$ yaparken azot $sp^3$ hibritleşmesi yapar. $sp^2$ hibritleşmesinin elektronegatifliği $sp^3$ hibritleşmesine göre daha büyüktür. Bu yüzden fenil halkasının indüktif etkisi azotunkinden fazladır. 4 numaralı karbonil grubu da bu yüzden daha elekropozitiftir (1).

Tepkimenin reaktivitesi, nüklefilin doğasına, konsantrasyonuna ve sterik engellere bağlıdır (4).

Nüklefiller 2 numaralı karbonile saldırdığında orto üreidobenzoik asit 6, 4 numaralı karbonile saldırdığı zamansa antranilik asit 7 elde edilmektedir. Dolayısıyla tepkime doğrudan doğruya ortam şartlarıyla ilişkilidir.

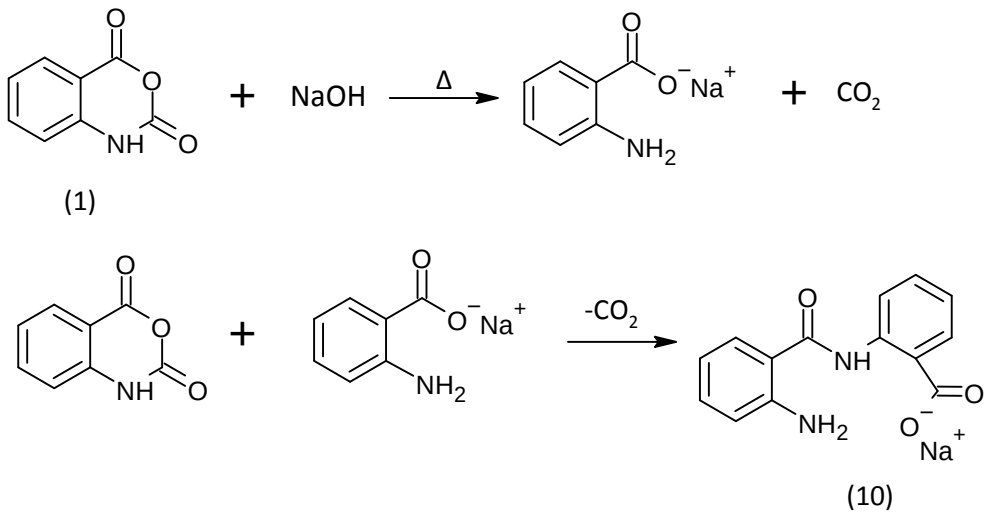
İsatoik anhidritin azotlu bileşiklerle de tepkimeleri mevcuttur. Düşük konsantrasyonlarda aminler isatoik anhidritlerle tepkimeye girdiği zaman 4 numaralı karbonil tepkimesi sonucu halka açılmasıyla karbon dioksit kaybı ile antranilamid 6 elde edilir. Aşırı konsantrasyonlarda ise ilk önce halka açılması ile orto üreidobenzoik asit 7 oluşurken karbondioksit uzaklaşmaz. Fazla amin tekrardan tepkimeye devam ederek diamine 8 dönüşür. Isıtılan 8 kolaylıkla halka kapanmasına uğrayarak kinazolin dion yapısını 9 nolu bileşik verir (1).




**Şekil 8. İsatoik anhidritin birbiri ile yarışan iki ürün oluşumu.**

İsatoik anhidritler alkoller, fenoller, tiyofenoller, merkaptanlar ve etil asetoasetat gibi nükleofillerle tepkimeye girmektedir. Alkollerle tepkimelerinde katalizör kullanılır. Bu katalizörler NaOEt, KOH, $(CH_3)_3N$ ve $Na_2CO_3$ gibi bazlar yardımında susuz primer alifatik alkollerin isatoik anhidrit ile tepkimeleri ~$65^0$C meydana gelir. Karbon dioksit çıkışı ile yüksek verimle antranilik asitin esterleri (~%95) oluşur (4).

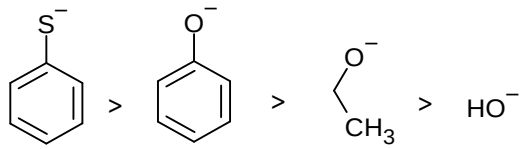
İsatoik anhidrit ile alkoller antranilat oluştururken, %95'lik etanoldeki su isatoik anhidritle önce antranilik asitleri verir. Antranilik asitteki amino grubu tekrar isatoik anhidritle tepkimeye girerek antraniloantranilik asit oluşturur. Benzer tepkime isatoik anhidritin NaOH ile uzun süreli ısıtılmasıyla 10 nolu bileşik karşımıza çıkar (4).




**Şekil 9. Antraniloantranilik asitin sodyum tuzu sentezi.**

Etilen glikol ve resorsinol isatoik anhidritle mono ve diantrailatı vermektedir. β-merkaptoetanol ve 1 mol isatoik anhidrit β- hidroksitiyoester verirken 2 mol isatoik anhidrit diesterleri verir. 1 mol glukoz 4 mol isatoik anhidritle tepkimeye girdiğinde ortamdan karbon dioksit çıkarken ürün karşımı elde edilir. p- Amino fenol, tepkimede kullanılan katalizör NaOH oranına bağlı olarak ya ester ya da amid oluşturur (4).

Nükleofillerin reaktifliklerini araştıran Bunnett ve Davis'in 2,4-dinitroklorobenzenin alkol, fenol ve tiyonil gibi nüklefillerle yaptığı tepkimelerden elde ettikleri reaktiflik sırası bu nükleofillerin isatoik anhidrit tepkimelerinde bulunan reaktiflik sırasıyla hemen hemen aynısıdır (4).

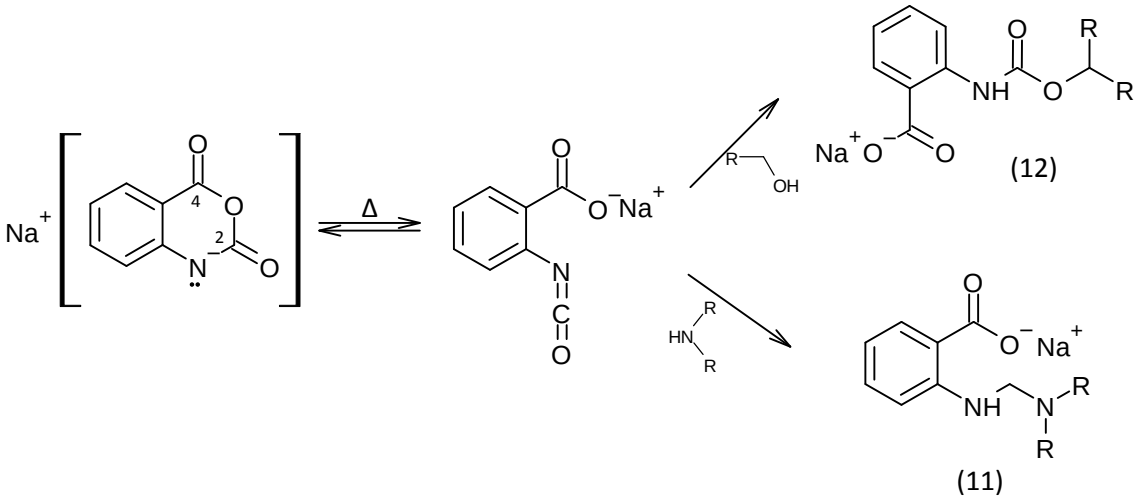



**Şekil 10. İsatoik anhidrit ile reaktiflik sırası.**

Nükleofillerin N-sübstitüe isatoik anhidritlerde 4 numaralı karboniline hacimli nükleofillerde ise sterik engelden dolayı isatoik anhidrit 2 numaralı karboniline saldırı gerçekleşir. N-metil isatoik anhidrit, amin, alkol ve tiyol ile tepkime verdiği zaman N-metilantranilik asit amitleri, esterleri ve tiyollerini oluşturmaktadır. N-sübstitüe olmamış isatoik anhidritlere göre tepkime biraz daha yavaş ilerler. Bu sonuçlar N-metil ´in isatoik anhidritin 2 numaralı karboniline nükleofillerin sterik olarak saldırmasının engellendiğini göstermiştir (4).

Hacimli ikincil ve üçüncül aminlerin, tepkime 4 numaralı karbonilden ziyade sterik engelden dolayı daha az aktif olan 2 numaralı karbonilde gerçekleştirmektedir. Bu sterik engel tepkimeyi tek ürün vermeye doğru itmektedir.

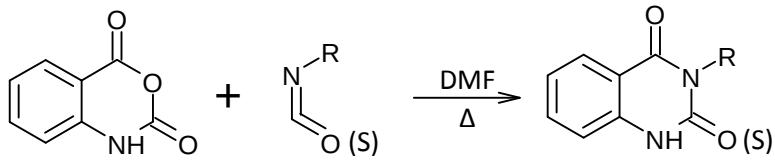
İsatoik anhidritteki azot atomundaki hidrojen bir baz yardımıyla koparılarak, isatoik anhidritin sodyum tuzuna dönüşür ve ardından halka parçalanır. Parçalanma sonucu ise bir ara ürün olan izosiyanata hacimli aminlerin saldırısı sonucunda 9 üreido ve hacimli alkoller saldırısında ise karbamat 10 türevleri oluşmaktadır. Kopple; üreido ve karbamat türevlerinin oluşturulmasında ara ürün olan izosiyanat oluşumunu, IR spektroskopisi ile kanıtlamıştır. İsatoik anhidritle trietilaminin tepkimesi kullanılarak izosiyanatın varlığını göstermek için yapılan benzer çalışmalar bu grubun olduğunu kanıtlamamasına rağmen organik sentez araştırmacıları hidrojeni olmayan ve bazik ortamlarda anyon oluşturamayan N-metil, isatoik anhidritten üreido veya karbamat türevlerinin elde edilememesine dayanarak izosiyanat ara hali üzerinden tepkimenin gerçekleştiğinde fikir birliğine varmışlardır. Kopple, glisinin N-karboksi anhidritindeki hidrojeni metil grubu ile yer değiştirdiğinde üreido veya karbamat türevlerinin oluşmadığını bulmuştur (4).




**Şekil 11. İsatoik anhidritle hacimli nükleofillerin tepkimesi.**

**İzosiyanat tepkimeleri**

Susuz ve katalizör (dimetil formamid) yardımıyla isatoik anhidrit ve izosiyanatlar tepkime verebilir. Nükleofilik azot atomu dördüncü karbona saldırarak karbon dioksit çıkışını takiben halka kapanması ile 13 nolu ürün oluşur (5).

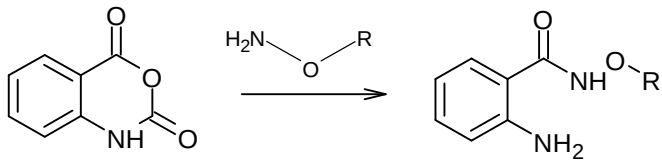



(1) (13)

**Şekil 12. İsatoik anhidritin izosiyanatlar ile genel tepkimesi.**

**Hidroksilaminler ile tepkimesi**

Hidroksilaminlerin isatoik anhidrit ile tepkimesinden O-açil ürünü vermektedir. O-sübstitüentli hidroksilaminler, antranilik asit hidroksilaminleri oluşturur (1).

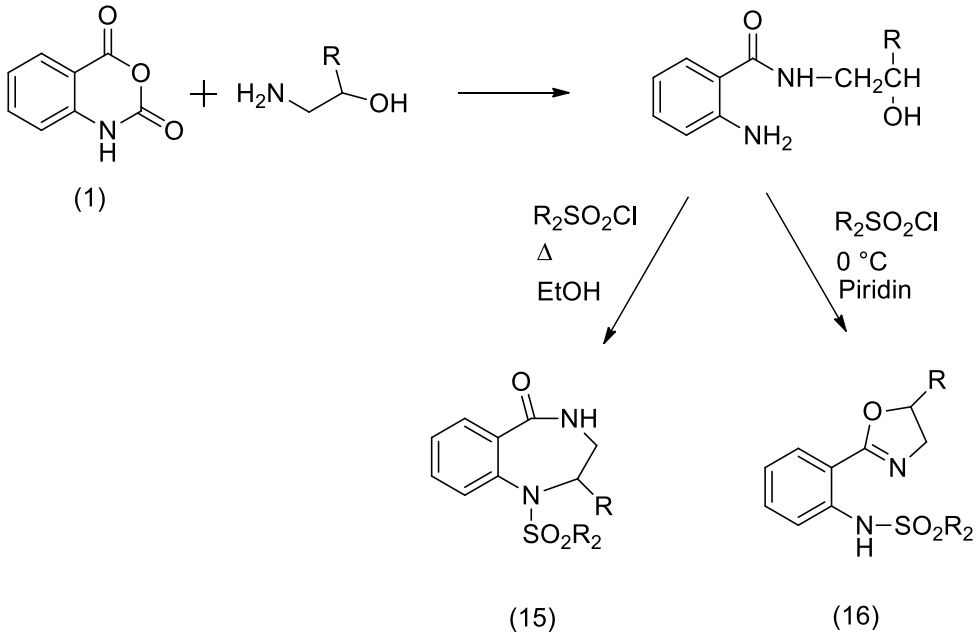



(1) (14)

**Şekil 13. Hidroksilaminler ile tepkimesi.**

**Aminoalkollerle tepkimesi**

Tepkime sonucunda antranilamidler oluşur. Antranilamidler aril sülfoniklorür ve etil alkol ısıtıldığında halka kapanmasına uğrarlar ve benzodiazepionlar elde edilir (1).

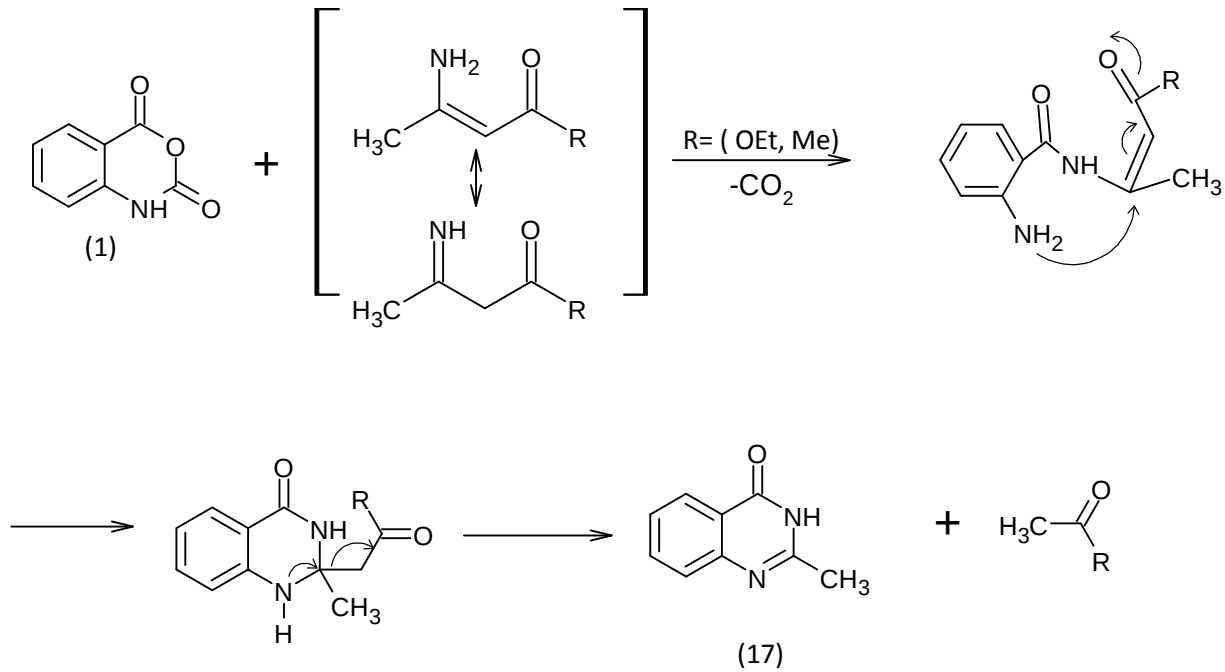



(1) (15) (16)

**Şekil 14. Aminoalkol genel tepkimesi.**

**Enaminlerle tepkimesi**

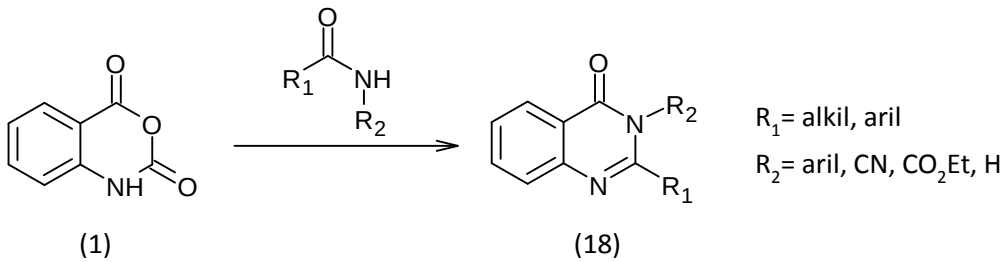
Etil β-aminokrotonat veya asetilaseton imin ile tepkimeye girdiğinde etilasetat ya da aseton kaybıyla kinozolon elde edilir (1).




**Şekil 15. Enaminlerle tepkimesi.**

**Amitlerle tepkimesi**

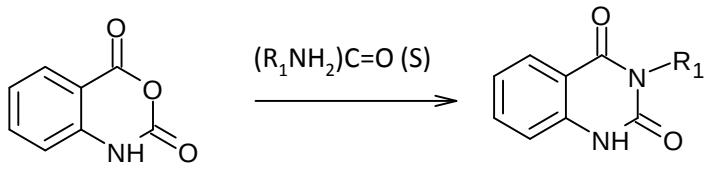
Alifatik ve aromatik karboksilik amitler tepkimesi sonucunda kinozolonları verirler. Halkalı amit olan laktamlarla tepkime verdiğinde 2 numaralı karbon ve 3 numaralı azot üzerinden köprülü kinazolinleri verirler (1).




**Şekil 16. Amitlerle genel tepkimesi.**

**Tiyoüre veya üre ile tepkimesi**

Üretiklerle etil alkol içinde 85$^{o}$C yağ banyosunda 6 saat boyunca refluks yapılırsa kinazolindionları verirler. Açilüreyle ise kinazolinleri verirler (6,1).

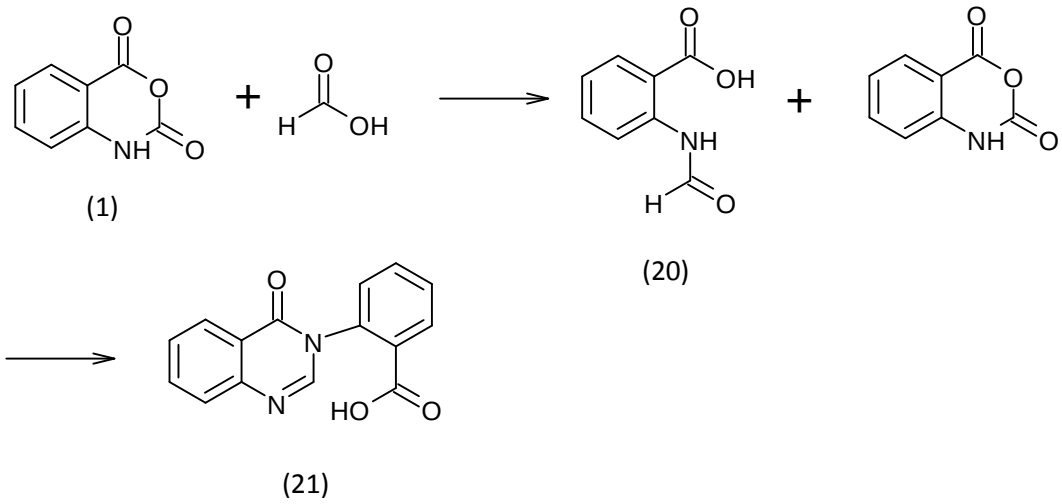



(1) (19)

**Şekil 17. Üretiklerle genel tepkimesi.**

**Karboksilik asit ve türevleriyle tepkimesi**

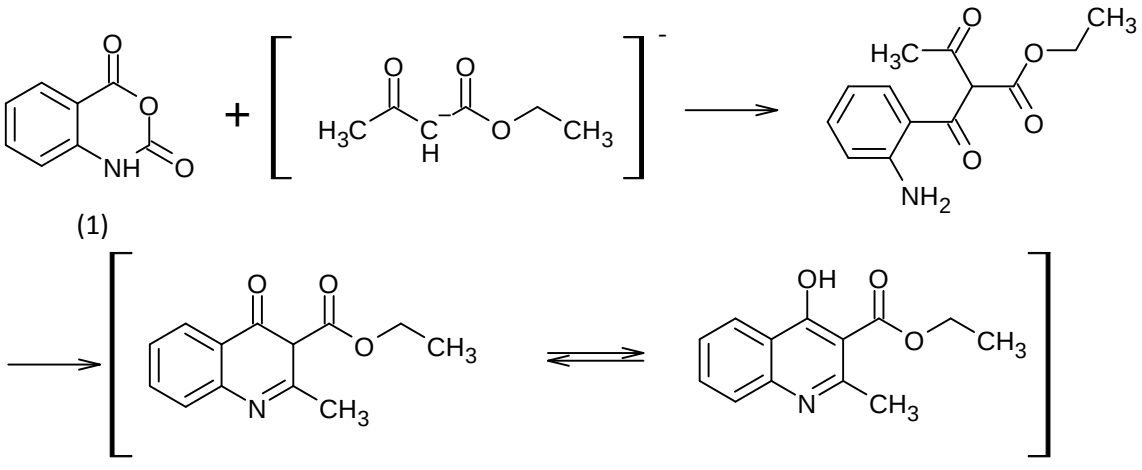
İsatoik anhidrit ile formik asit tepkimesinden elde edilen N-formil antranilik asit, isatoik anhidrit ile tepkimesi sonucu kinazolinleri verirler (1).




**Şekil 18. Karboksilik asit ve türevleriyle tepkimesi.**

**Karbonyonlarla tepkimesi**

Straiger ve Miller sodyum etil asetoasetatla isatoik anhidrit tepkimesi sonucunda hidroksi kinolini türevini elde etmişlerdir. (4,1).



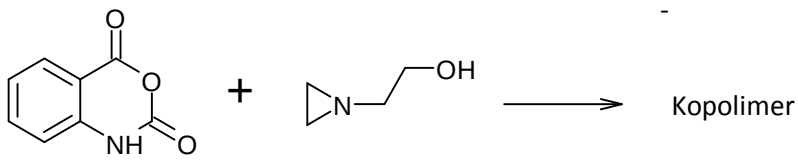
(1)

(22)

**Şekil 19. Karbonyonlarla genel tepkimesi.**

**İsatoik anhidritlerden kopolimer eldesi**

N-(2-hidroksi etil) aziridin ile isatoik anhidritin kopolimer tepkimesi, monomer konsantrasyonu, sıcaklık ve başlatıcı kimyasallar olmadan incelemeler yapılmıştır. (7).



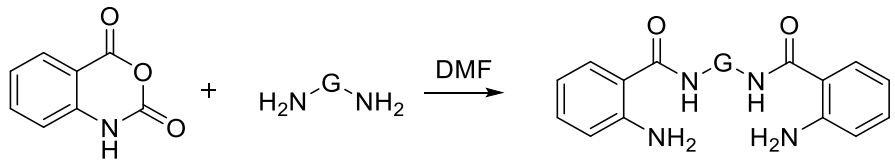

(1)

(23)

**Şekil 20. İsatoik anhidritlerden kopolimer eldesi genel şeması.**

**Diaminlerle tepkimesi**

İsatoik anhidrit ile diaminlerdeki azotun nükleofilliği kuvvetli olduğundan kolay bir şekilde tepkimesinden diantranilat 24 oluşur (8).



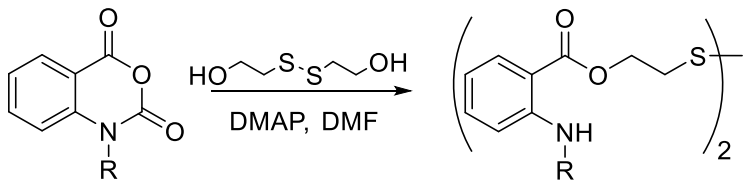

(1) (24)

**Şekil 21. İsatoik anhidritlerin diaminlerle olan genel tepkimesi.**

**Diollerle tepkimesi**

İsatoik anhidrit ile dioller, çok kolay tepkimeye giremezler. Oksijenin nükleofilliği daha zayıf olduğundan ortamda bir de katalizöre ihtiyaç vardır.

Rosemaire F. Hartman ve Seth D. Rose çalışmalarında hidroksi etil disülfitlerin tepkimelerinden diantranilatlar elde etmiştir. Burada bileşikteki disülfürü Çinko/HCl ile parçalayıp, tiyol yapısı elde etmişler. Oluşan tiyol yapıları ise bazik ortamda doymamış asit klorürlerle tepkime verince tiyoesterler elde edilmiştir (9).

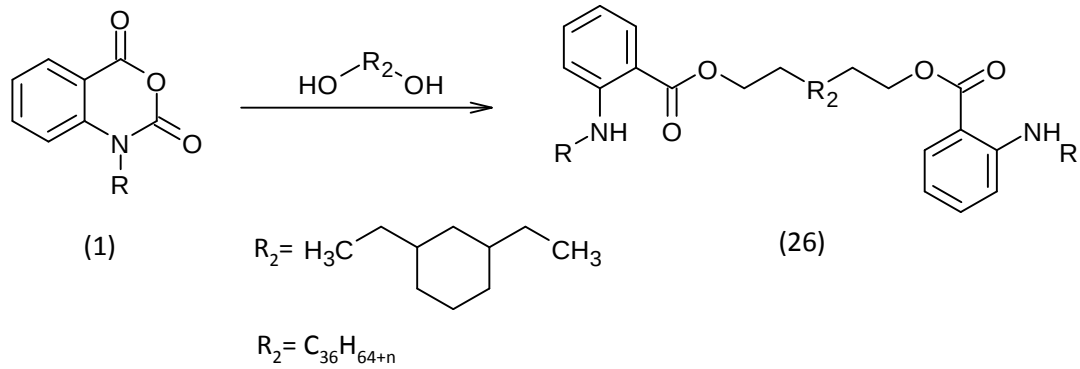



R = H, CH3

(1) (25)

**Şekil 22. İsatoik anhidritin hidroksietil disülfit ile tepkimesi.**

James M. Duff, Stephen G. Robinson, Rina Carlini ve ark. yapmış oldukları araştırmalarda katalizörü (1,4- diazabisiklo(2,2,2)oktan, N,N,N',N'-tetraetilendiamin) en az yaklaşık 0.2 mol, 2 mol isatoik anhidrit, 1 mol diol ve DMF içerisinde ki bu karışımı ısıttıklarında 26 nolu bileşiği sentezlemişlerdir. (10).



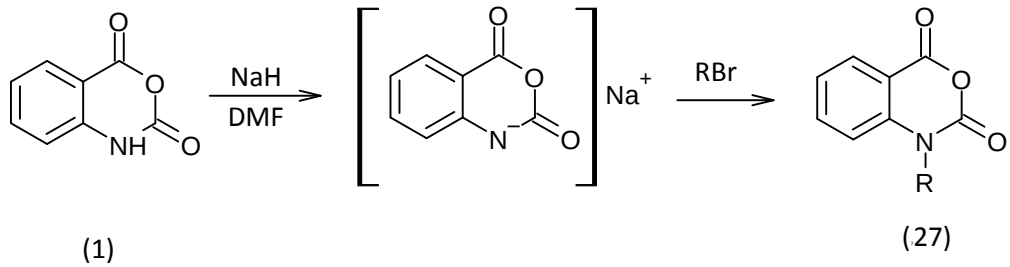

**Şekil 23. İsatoik anhidritin 1.4-sikloheksandimetanol ile tepkimesi.**

Bu tepkimeyi anlatacak olursak; isatoik anhidrit 1,4-sikloheksandimetanol, trietilamin ve DMF içerisinde 100$^{o}$C´de 2.5 saat boyunca refluks altında karıştırılır. 50$^{o}$C´ye kadar soğutulup metanol ilavesinden sonra oluşan süspansiyon 2 saat daha karıştırıldıktan sonra süzülür, oluşan kristaller methanol ile yıkanıp kurutulur. (10).

## İSATOİK ANHİDRİTİN ALKİL HALOJENÜRLERLE TEPKIMESİ

İsatoik anhidritteki azotun hidrojeni, karbonil grubunun elektron çekme özelliğinden dolayı asidik bir karakter kazanmaktadır. Bu asidik hidrojen bir baz ile koparılarak nükleofilik özellik kazandırılır. Bu nükleofil, elektrofil görevi gören alkil halojenürler ile tepkimeye sokularak N-alkil isatoik anhidrit bileşiğini verir.

Tepkime; isatoik anhidritin kuru DMF içerisindeki çözeltisine NaH yavaş yavaş ilave edilir. Oda sıcaklığında bir saat karıştırıldıktan sonra alkil halojenür ilave edilir ve 18 saat daha karıştırılarak N-alkil isatoik anhidrit bileşiği sentezlenir (11).

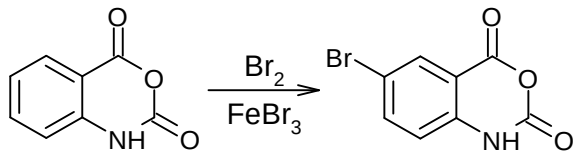



**Şekil 24. İsatoik anhidritin alkil halojenürle tepkimesi.**

## İSATOİK ANHİDRİTİN ELEKTROFİLİK AROMATİK YER DEĞİŞTİRME TEPKİMELERİ

Elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimeleri fenil halkasının 6 numaralı karbonunda gerçekleşir. İsatoik anhidrit yapısına bağlı karbonil ve amit grupları, benzen halkası ile rezonansa girmesi sonucu 6 numaralı karbon nükleofilik özellik kazanır ve sterik engelinde olmaması, 6 numaralı karbonu seçici hale getirir.

İsatoik anhidritin sudaki süspansiyon çözeltisine 50$^{o}$C´de brom damla damla ilave edilir. Karışım bir saat boyunca karıştırılıp soğutulur. Elde edilen katı, su ve aseton ile yıkanır (12).




(1) (28)

**Şekil 25. İsatoik anhidritin alkil halojenür ile tepkimesi.**

## AMİTLER

Amitler; proteinlerde, perlonlarda, kevlar içerisinde amit bağına büyük ihtiyaç duyan yapılardır ve tüm prosesleri amit yapısıyla ilişkilidir.

Amit yapısı ilaç sektörünü de yakından ilgilendirir. ß-Laktam antibiyotikler gibi eski, antipik nöroliptik aripiprozol gibi yeni ilaçlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

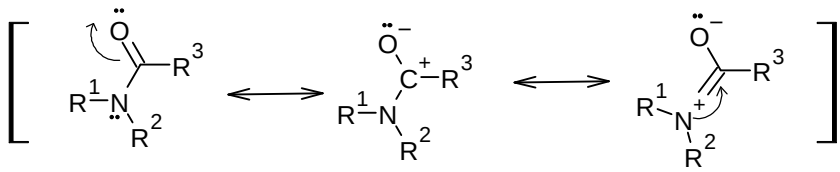
Amitler karboksilik asitlere kıyasla daha fazla hidrolitik kararlılığa sahiptir. Bu kimyasal direnç eşit ve düzlemsel bir yapı oluşturmaktadır. Moleküler özelliklerine ek olarak yeni sentez metotları geliştirmek için organik kimyacılar bolca zaman harcadılar. Bunun neticesinde yüksek seçicilikle peptit bağlarının moleküle bağlanmasını gösterdiğinden dolayı Robert B. Marrifield 1984 yılında Nobel Kimya ödülünü almıştır (13).

Organik kimyacılar, amit ve amit bağıyla halen çok ilgilidir ve günümüzde multidisipliner bir konu haline gelmeye başlamıştır (13).

**Amit bağı**

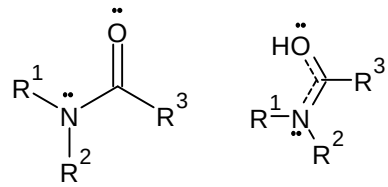
Kuşkusuz ki hayatın yapı taşını oluşturan amit bağı amino asitleri ve dolayısıyla peptitleri ve proteinleri de oluşturmaktadır. Yüksek işlevselliğe sahip oligo ve polimerleri de amit bağına borçluyuz.

Amit yapısı, düzlemsel ya da düzlemsele yakın bir yapıdadır. Bunun nedeni rezonansı sırasında çift bağ yapısının $p_z$ orbitali ile çakışmasından ileri gelmektedir. Aşağıda izosiyonat (RNCO) yapısının rezonansı gösterilmektedir (13).



**Şekil 26. Amitin rezonans yapısı.**

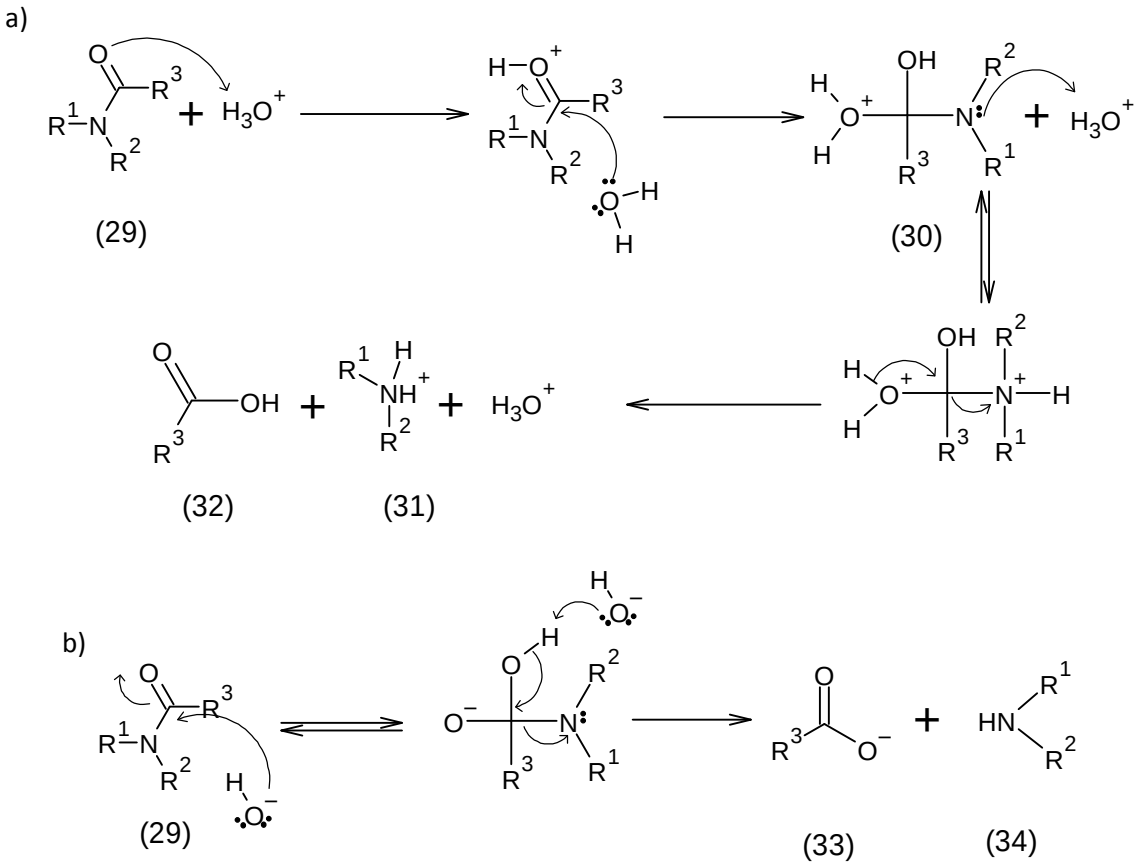
Bu yapı incelendiğinde rezonansın başlangıcı olan azot atomu taşıyıcı rolünde komşu karbon ve yükün boşalmasını sağlayan bir oksijen atomunun üzerinden gerçekleşmektedir. Hibritleşmeden kaynaklanan -C-N- bağ uzunluğunda (1.33-1.35A$^o$) normal bir amin bağınınkinden (-C-N- 1.47A$^o$) daha kısadır. π bağı varmış gibi görünen yapı, rezonans sonucunda şöyle gözüküyor olabilir. Bu kısa bağ uzunluğu peptit ve türevlerinin yapıların omurgasını oluşturmaktadır (13).



(29) (29.1)

**Şekil 27. Amitlerin bağ uzunluğundan kaynaklı görünümü.**

Amitin parçalanmasında proteazlar etkili olmakla birlikte asit ve baz katalizli hidrolizi aşağıda (Şekil 28.) gösterilmiştir.




**Şekil 28. a) Amitlerin asit katalizli parçalanması. b) Amitlerin baz katalizli parçalanması.**

Öncelikle asit katalizli parçalanmada, karbonil grubunun oksijeni, sahip olduğu ortaklanmamış elektron çiftlerinden biri ile hidroksonyum katyonundan bir proton kopartarak pozitif yüklenir. Ardından sudaki oksijenin serbest elektron çifti üzerinden tekrardan ara ürüne saldırı yaparak diol yapısı 30 oluşmuş olur. Bu sırada azotun elektron çekme yeteneği hidroksonyum katyonundan bir proton kopartır ve pozitif yüklenir. Ardından diol yapılarından biri (simetrik olduğundan fark etmez) hidrojenini sisteme verirken sahip olduğu ortaklanmamış elektronları karbon ile çift bağ yapmak için kullanır. Azot sistemden uzaklaşırken 31 ve 32 numaralı bileşikler meydana gelir.

Baz katalizli tepkimede ise hidroksil molekülünün üzerindeki elektronegatiflik sayesinde karbonil atomuna bir saldırı düzenlerken oksijenin açılmasını sağlamaktadır. Ardından bir proton göçü ile karboksilat ve amin oluşumu ile son bulur.

## ÇÖZÜNÜRLÜK VE ÇÖZÜNÜRLÜGÜN ÖNEMİ

Çözünürlük konusu önem bakımından her ne kadar göz ardı edilen bir konu olsa da aslında çok geniş ve kapsamlı bir konudur. Analitik kimyacılar ve özellikle ilaç üzerine çalışan organik kimya ve eczacılar çözünürlük konusunun önemini çok iyi bilmektedirler (14).

İlaç şirketleri yıllardan beri birçok ilaç potansiyeli olan bileşik sentezleseler de bunların çok azı hücre içi (kandan sitoplazmaya) etkinlik göstermektedir. Bunun için de özellikle ilaç sektöründe veya ilaç sektörünün yan dallarında hücre içi çözünürlük çok büyük önem arz etmektedir.

Deterjan sektörü, gıda takviyesi üreten şirketler, yağ ve türevlerini üreten şirketler, sulu enerji sektörleri vs. bu konuyu bileşiklerin çözünürlüğü ile hayata geçirirler (14).

Yeni gelişen sektörlerde nano yapılarda güçlü hidrofob veya güçlü hidrofil yapılarda oluşturulmaktadır. Bunlar henüz başlangıç ve keşif aşamasında olduğundan ilaç sektörü bu konuları yakından takip etmektedirler. Örneğin; daha az etken madde ve katkı maddesi ile daha iyi sonuçlar almak tamamen bu çözünürlükten kaynaklanmaktadır (14).

## SUDA ÇÖZÜNÜRLÜK

### Çözünürlüğün belirlenmesi ve öngörülmesi

Hangi ilaç olursa olsun temelde istenen çözünürlüğün istenilen zaman içerisinde gerçekleşmesidir. Bundan dolayı da ilacın çözünürlüğü tamamen fizikokimyasal özelliğine bağlıdır. Sırf bunun için enstitüler ve/veya şirketlerin milyarlarca dolar ayırdıkları bilinmektedir. Zaman içerisinde biriken veriler ve çözünürlüğü tahmin etme metotları günümüzde çok faydalı hale gelmiştir. Bunun neticesinde teorik olarak en önde gelen Yalkowsky ve ark. bilim adamlarıdır. Bu teoremin püf noktası elektrolit olmayan bileşiklerde geçerli olmasıdır.

$$Log(S) = 0.05 – (0.01Mp -25)- LogK_{ow}$$

S= Çözünenin Molar çözünürlüğü

Mp= Bileşiğin erime noktası ($^oC$), yapısal formülü (C logP)

$K_{ow}$ = oktanol/ su çözünürlük katsayısı

**Denklem 1. Yalkowsky Denklemi.**

Bu formül, yukarıda bahsettiğimiz fizikokimyasal özelliklerinden erime noktasının bilinmesini gerektirir. Hesaplamalı bilimler adına kullanışlı bir formüldür. Hesaplamalı bilimler günümüzde yaygınlaşmaktadır. Herhangi bir bileşiğin çözünürlüğü hesaplamada da kullanılabilmektedir. Hesaplamalı bilimler günümüzde sadece bize bir öngörü ve yol haritası sunmaktadır. Uzun zamandandır kullanıldığından gayet gelişmiş kütüphaneler oluşturulmuş ve bu kütüphanelerin hata payı da 1 log kadar düşük hale gelmiştir (14).

Hangi metodu kullanıyor olursak olalım, çözünürlüğü deneysel olarak ölçmemiz gerekmektedir. Bununla alakalı izlenecek yol haritası şudur: “Bileşik, tahmin edilen çözücüye eklenmeli ve doğal olarak çözülünceye kadar beklenmelidir. Daha sonra tam olarak çözünmeyen süspansiyon sertçe çalkalanır ve 12-24 saat arasında sıcaklık kontrolü yapılarak bileşiğin oluşmuş süspansiyonu incelenmelidir. Süspansiyon çözeltisi süzülür ve ardından santrifujlenir. Sanrifüjlenen çözeltinin pH`ına bakıldıktan sonra (-ki güçlü bir iyon içeriyor olabilir) ideal analitik çözelti hazırlanmış olur.” Bununla beraber bazı bileşiklerin pH tablosunu aşağıda inceleyelim (14).

**Tablo 1. Önemli bileşiklerin Asit/Baz Kp değerleri.**

| Fonksiyonel Grup | Asit/Baz Gücü | Bileşik Yapısı | pKa Değeri |
|---|---|---|---|
| Sulfonaoik Asit | Güçlü Asit | $R\text{-}SO_3H$, $Ar\text{-}SO_3H$ | -1.2,-0.7 |
| Karboksilik Asit | ↑ | R(Ar)-COOH | 4.2, -4.7 |
| Imid | ↑ | $R(CO)NH(CO)R^1$ | 8.2 |
| Fenol, -tiol | ↑ | R(Ar)-SH, R(Ar)-OH | 10 |
| Sülfonamid | ↑ | $R\text{-}SO_2NH_2$ | 10-11 |
| Amid | Zayıf asit | $R(CO)NHR^1$ | 13-14 |
| N-Oksit | | $R_3N^+ \text{-> } O^-$ | |
| Alkol | | R-OH | |
| Eter/Tiyoeter | Nötr iyonize | R-O-R´, R-SO-R´ | |
| Karbonil | olmayan | R(CO)R´ | |
| Sülfon/Sülfoksit | | $R\text{-}SO_2\text{-}R´$, R-SO-R´ | |
| Pridine/Pridil | Zayıf Baz | $C_5H_5N$, $RC_5H_4N$ | 5.2 |
| Imin | ↓ | R-CH=NR´ | 9.2 |
| Arilamin | ↓ | ArNAr´ | 9.3 |
| Alkilamin | ↓ | $R\text{-}NH_2$, RNHR´ | 9.8-11 |
| Amidin | ↓ | $R\text{-}C(NH_2)NH$ | 12.4 |
| Guanidin | ↓ | $NH_2\text{-}C(NH_2)NH$ | 13.7 |
| Amonyum | Güçlü Baz | $NH_4^+$ | |

**İlaçların iyonizasyonu ve $pK_a$´nın önemi**

Birçok ilaç zayıf asit veya zayıf baz gibi davranır. Sulu çözeltilerinde kısmen ayrışırlar. Onaylanmış ilaçların birçoğu zayıf baz olmakla birlikte bir kısmı ise zayıf asittir.

Bazen amfoter gibi davranan peptitler, peptidomimetikler ve proteinler ilaç olarak kullanılmaktadır. Anyon ve katyonik ilaçlar ise tuz formlarıyla sentezlenmektedir (14).

İlaç maddesinin asitliği veya bazlığı $K_a$ denge sabiti ile tanımlanır. Bunun için logaritmik denge noktasında, anlaşılır ve karmaşıklığı ortadan kaldıran Henderson-Hassellbach denklemi aşağıda verilmiştir.

Zayıf bazlar için ($pK_a<12$);

$$pH = pK_a + \log([B]/[BH]^+)$$

Zayıf asitler için ($pK_a>2$);

$$pH = pK_a + \log([A^-]/[AH])$$

**Denklem 2. Henderson-Hassellbach denklemi.**

$K_a$ değeri sayısal olarak pH değerine denktir ve değeri ilaçların fizikokimyasal özelliklerinden birisidir. İlgili molekülün $pK_a$ değeri yaklaşık olarak şöyle bulunabilir: "İlk olarak kayıtlı literatüre bakılabilir veya potansiyometri, çözünürlük belirleme teknikleri ve yahut UV-GB spektroskopisine başvurulabilir."

Kararlı bir tuz oluşturabilmek için en azından (baz veya asit $K_a$ değerinden) 3 birimlik fark olmalıdır. $K_a$´sına 3 birimden yakın olan tuzlar kararsızlık göstermesi muhtemeldir. Nedeni ise ilaç büyük moleküler ağırlığa, çok fazla aromatik halkaya veya uzun alkil gruplarına sahipse çözünen kararlı tuz bileşikleri hızla çökebilir (14).

Sulu ortamlarda (kan dahil) asit-bazların fonksiyonel grupları ortamlarda bulunabilirler. Çok zayıf bazlar için tuz oluşturucu moleküller sınırlı olmakla beraber, hidroklorik Asit ($pK_a$=-6.1), sülfürik asit ( $pK_{a1}$= -3.00, $pK_{a2}$= -1.96) veya metansülfonik asit ($pK_a$= -1.2) ana moleküle proton sağlanmaktadırlar. Daha bazik olan moleküller ise daha geniş tuz oluşturma spektrumu sunmaktadır, fosforik asit ($pK_{a1}$= 2.15, $pKa_2$= 7.2, $pK_{a3}$=12.38), tartarik asit ($pK_a$=2.93), asetik asit ($pK_a$ = 4.76) ve benzoik asit ($pK_a$ = 4.2) tuz oluşturucu olarak verilmektedir. Bazı çok zayıf asitler de kuvvetli bazların deprotonasyonuna ihtiyaç duyarlar, sodyum ($pK_a$= 14.8), potasyum ($pK_a$= 16) veya kalsiyum ($pK_a$=12.9). Daha asidik olan bileşiklerle çinko ($pK_a$= 8.96), kolin ($pK_a$= 8.9) ve dietanolamin ($pK_a$= 9.65) gibi daha zayıf bazlar aracılığıyla daha kararlı tuzlar oluşturulabilir (14).

## TUZ OLUŞUMUNDA KULLANILAN ASİT VE BAZLARIN ÖZELLİKLERİ

Yıllar boyunca yetmişten fazla doğal asit ve yirmi beşten fazla doğal baz, tuz oluşturma konusunda incelenmiş olup kimya ve sağlık açısından Uluslararası Teknik Uyum konferansında belirlenen koşulları yerine getirdikten sonra tuz oluşturucu olarak kullanılabilir. Çünkü kullanılan tuz yapıcı bileşikler insan sağlığı ve çevreye zararlı olabilirler. Bunun nedeni de sentezlendikten sonra çok yüksek konsantrasyonda bulunmalarından ileri gelmektedir (14).

FDA´da bu konuda “Electronic Orange Book“ adında var olan ilaç kayıt defterinin benzerini oluşturma çalışmaktadır. AB`de ise “Farmasötik El Kitabi ile Tuzlar: Seçim ve Kullanım“ adında derleyici bir kitap bulunmaktadır. Aşağıdaki tabloda Berge ve Sthal´in farklı zaman ve mekanlarda yaptığı tuz oluşturucuların birbirinden ne denli az farklılıkların olduğunu görmektesiniz. Bunun nedeni kanın %90’ından fazlasının sudan oluşmasıdır (14).

**Tablo 2. En çok kullanılan 14 “Anyon” un kullanım sıklığının yüzdesel değerleri.**

| Tuz Oluşturucu | Yaklaşık Frekans (%) | |
|---|---|---|
| | Sthal (1998) | Berge ve ark.(1977) |
| Klorür | 49 | 43 |
| Sülfat | 6 | 7.5 |
| Bromür | 5 | 2 |
| Tartarat | 3 | 3.5 |
| Mesilat | 3 | 2 |
| Sitrat | 3 | 3 |
| Fosfat | 2.5 | 3.5 |
| Asetat | 2 | 1.3 |
| Pomat | 1.5 | 1 |
| İyodür | 1 | 2 |
| Nitrat | 1 | 0.6 |
| Laktat | 1 | 0.8 |
| Metil Sülfat | 1 | 0.9 |
| Fumarat | 1 | 0.3 |

**Tablo 3. En çok kullanılan 14 “Katyon” un kullanım sıklığının yüzdesel değerleri.**

| Tuz Oluşturucu | Yaklaşık Frekans (%) | |
|---|---|---|
| | Sthal (1998) | Berge ve ark. **(**1977) |
| Sodyum | 58 | 62 |
| Kalsiyum | 12 | 10.5 |
| Potasyum | 5 | 10.8 |
| Magnezyum | 4.5 | 1.3 |
| Amonyum | 2 | <0.3 |
| Alüminyum | 1.5 | 0.7 |
| Çinko | 1 | 2.9 |
| Piperazin | 1 | <0.3 |
| Trometamin | 1 | <0.3 |
| Lityum | 1 | 1.6 |
| Kolin | 0.5 | 0.3 |
| Dietilamin | 0.5 | <0.3 |
| 4-fenil siklohekzaamin | 0.5 | 0.7 |

## ANTİBAKTERİYELLER

Enfeksiyon ve antibakteriyel kelimeleri birbirinden ayrılmaz bir bütün olarak ele alacağız. Enfeksiyon; “açık yara, mukus veya diğer vücut sıvılarından içeriye girebilen ve belirli bir kuluçka döneminden sonra pik seviyeye ulaşıp belirli bir semptom gösteren “bakteri” gruplarının neden olduğu hastalıkların genel adıdır”. Antibakteriyel ise bu hastalık nedenini ortadan kaldırmak amacıyla 1670 yılında van Leeuwenhoek tarafından mikroskobun icadından sonra gelişmeler başlamış ve bu yıllardan sonra bakteriler ile aramızda ciddi bir tanışmaya yol açmıştır (15).

Enfeksiyon ve bakteriler arasında ki bağ 19.yy la kadar rafa kalkacak ve L.Pasteur bu konuya el atana kadar kimse de bu durumu çözemeyecektir. Bunun haricinde ilk antiseptik ve bakteri kırıcı profesyonel çalışma bir cerrah olan Lister´indir. Ameliyathanelerinde karboksilik asit kullanarak ilk antibakteriyel özelliklere sahip kimyasal ile ameliyathanelerde ölümlerin önüne geçmiştir. Daha sonrasında R.Koch ve Ehrlich gibi duayen araştırmacı, histoloji alanında çalışmalar yapmış olup, 1904´te histolojiye katkılarından dolayı Nobel ödülü kazanmıştır.

1940´lı yıllarda penisilin, 44´te streptomisin, 45´te basitrasin, 47´de kloromfenikol, 48´de klorotetrasiklin, 52´de eritromisin, 95´te sefalospirin C, sentetik olarak 62´de nalidiksik asit gibi antibakteriyel ilaçlar mantarlardan izole edilip bazıları revize edilerek kullanılmıştır. Hepsinin ortak noktası da gerek kan yolu ile olsun gerek dış yaralanmalar da olsun bakterileri ortadan kaldırmaktı (15).

Günümüzde bakteriyel enfeksiyonların kontrol altına alınmasında ilaç sanayisinin başarısı çoktur.

## BAKTERİYEL HÜCRE

Antibakteriyellerin özelliği memeli hücrelerinden ziyade bakteri hücrelerine karşı göstermiş olduğu etkin bir yok etme mekanizmasıdır. Bu seçicilik iki tür arasındaki farklılıklarda yatmaktadır ve bazı farklılıklar şunlardır; “bakteri hücrelerinde çekirdek yokken memeli hücrelerinde çekirdek vardır, bakteri hücrelerinde organeller daha basit bir formdayken memeli hücrelerinde daha kompleks yapıdadır, bakteri hücresi hücre zarı ve hücre duvarına sahipken memeli hücresi sadece hücre zarına sahiptir; biyokimyaları da bu nedenden ötürü çok farklıdır.”

Bakteriler Gram-Negatif ve Gram-Pozitif bir ayırıcı tanı ile belirlenirler. Bu negatif ve pozif ayrımı sadece hücre duvarının kalınlığından ileri gelmektedir ve 20-40 mm kalınlıkta hücre duvarına sahip bakteriler mor renk verir ve Gram-Negatif, 2-7 mm arasında hücre duvarına sahip bakteriler pembe renk verir ve Gram-Pozitif olarak nitelendirilir. Bu özelliklerinden başka ince duvarlı bakteri hücreleri fazladan bir dış zara sahiptir ve hücre zarının özelliklerini gösteren lipopolisakkaritlerden oluşmuştur. Negatif ve pozif ayrımı sağlayan da bu lipopolisakkarittir (15).

**ANTİBAKTERİYELLERİN ETKİ MEKANİZMASI**

Hücre zarının inhibisyonunu sağlayan antibakteriyel ajanlara antimetabolit denilmektedir. Memeli hücresinin metabolizmasını inhibe etmeden direkt olarak bakteri metabolizmasını inhibe etmektedir. Bunu da bakteri hücrelerinde bulunan bir enzimini inhibe ederek sağlar. En yaygın kullanılanı sülfamit ve türevleridir.

Bakteriyel hücre zarının üretim inhibisyonunu sağlayan antibakteriyel ajanlar ise hücre duvarının erimesine neden olurlar. Bu konuda penisilin en büyük tanınmış antibakteriyel ajandır.

Plazma yoluyla antibakteriyellik kazanan polimiksin ilacı hücre duvarına takılmadan hücre içine girebilen ve plazmasında yer aldıktan sonra bakteriyi öldüren bir ajandır.

Protein ve nükleik asit üretimini inhibe eden ilaçlar refimsin, proflavin, direkt hücreye girip, hücreyi temel görevlerini yapamaz hale getirerek etki ederler (15).

Bunların haricinde bazı antibakteriyel ajanlar daha vardır ve bunların çalışma prensipleri yukarıdakilerinden farklıdır. Metanamin idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılan asitli ortamda indirgenince formaldehit bozunma bileşiğini veren bir ilaçtır. Fusidik asit mantardan üretilen bir steroid ve topikal antibakteriyeldir. İsoniazid tüberküloz tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Mikobakteriyel hücre duvarında bulunan mikolik asit üretimini inhibe eder.

Bu antibakteriyel ilaçların sentezi, üretimi ve kullanılmasından sonra bir tehlike ile karşı karşıya gelmiş bulunmaktayız. Bakterilerin, antibakteriyel ilaçlara karşı artan direnci. Bunu anlamak için de kontrol altında tuttuğumuz bazı bakteri kaynaklı enfeksiyonların artan vaka sayılarına bakarak görmekteyiz. Gelişmekte olan ülkelerin bazılarında ilaçlar dizanteri tedavisine cevap vermemeye başlamıştır (15).

İlaca direnç farklı faktörlerden dolayı ortaya çıkabilir. Bunun genel kanısı, bakterilerin kendileri için yararlı mutasyonu ve bu yararlı mutasyonu bir sonraki nesle aktarmasıdır. Sonuç olarak bizim antibakteriyel sevdamız ve milyonlarca dolarlık araştırma kaynaklarımız bakterilerin mutasyonlarına cevap verememeye başlayabilir ve tüm araştırma sürecine tekrardan baştan başlayabiliriz. Biz insanlar bakterileri bir yüzyılı aşkındır yok etmeye veya kontrol etmeye çalışsakta onlar bir şekilde nesillerini devam ettirme çabası içerisindedirler (15).

# GEREÇLER VE YÖNTEM

## KULLANILAN KİMYASALLAR

- İsatoik Anhidrit (Merck)
- 1,4-Dioksan (Merck)
- Diklorometan (Tekkim)
- Potasyum Karbonat (Merck)
- Kloroform (Merck)
- Etanol (Merck)
- Etil Asetat (Tekkim)
- Hekzan (Tekkim)
- Hidroklorik Asit (%37'lik) (Merck)
- Kloroform (Tekkim)
- Sodyum Sülfat (Merck)
- N, N-Dimetil Formamit (Merck)
- Tiyonil Klorür (Sigma-Aldrich)
- Palmitik Asit (Sigma-Aldrich)
- Stearik Asit (Sigma-Aldrich)
- Miristik Asit (Sigma-Aldrich)

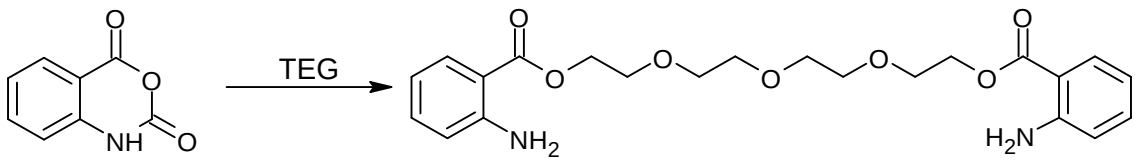
- Piridin (Sigma-Aldrich)
- Sodyum Hidroksit (Tekkim)
- Destile su

**KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER**

- Brook Crompton 2 aşamalı vakum pompası
- Buchi Labrotechnik AG, B-480 Rotevaporatör
- Chittern Scientific magnetik karıştırıcılı ısıtıcı
- Desaga Saarstedt - Gruppe Min UVIS 254/366 nm UV lambası
- Elektro-mag, 300°C termostatlı ısıtıcı
- Elektrothermal marka ceketli ısıtıcı, 450°C termostatlı ısıtıcı
- Gec Avery dört hazneli terazi
- Likit Kromatografi - Uçuş Zamanlı Kütle Spektroskopisi (LC-Q/TOF)
- Nüve EV vakum etüvü, 450°C
- Shimadzu IR 470 İnfrared Spektrofotometre
- Varian 300 MHz Nükleer Magnetik Rezonans Spektrofotometre

**YÖNTEM**

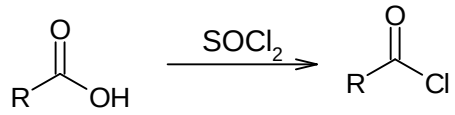
İsatoik anhidrit kolayca nükleofilik tepkimeler verebilen bir bileşiktir. Bu tezde birinci adım olarak, tetraetilen glikolü kullanarak bis-antranilesterlerini sentezleyeceğiz.




(1) (35)

**Şekil 29. İsatoik anhidritin tetraetilen glikol ile tepkimesinden ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-aminobenzoat) oluşumu.**

Yağ asitlerini bis-antranilestere kenetlemeden önce tiyonil klorür ile klorlamamız gerekmektedir. Yağ asitleri; “miristik asit, stearik asit ve palmitik asit” tercih edilmiştir.




$C_{17}H_{36}$= Stearik Asit

$C_{14}H_{31}$= Palmitik Asit

R= $C_{17}H_{36}$, $C_{14}H_{31}$, $C_{13}H_{27}$

$C_{13}H_{27}$= Miristik Asit

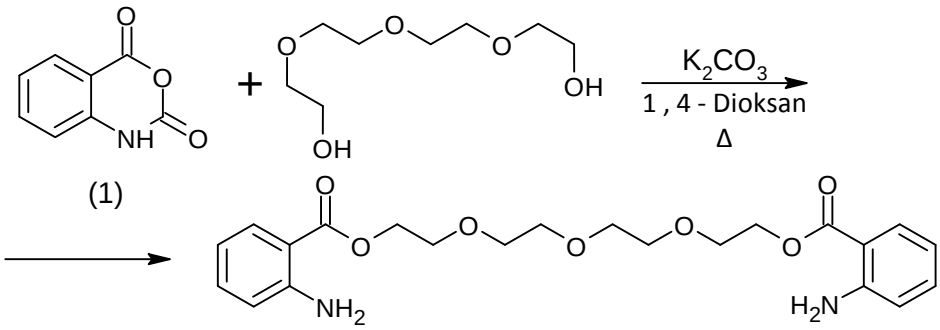
**Şekil 30. Yağ asitlerinin tiyonil klorür ile genel tepkimesi.**

Toplamda 4 farklı bileşik sentezlenecek ve ardından IR, NMR ve Kütle spektroskopisi ile varlığı kanıtlanacaktır. Ardından da Antimikrobiyal testlere tabii olunacaktır.

Antimikrobiyal aktivite için, CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) mikrobroth dilüsyon yöntemi mikroplateler kullanılarak uygulanacaktır. Bu amaçla testte kullanılan Gram (-) Escherichia coli ATCC 25922, Gram (+) Staphylococcus aureus ATCC 25923, Gram (-) Listeria monocytogenes ATCC 19115, Gram (-) Salmonella thphimurium ATCC 14028, Gram (+) Bacillus cereus ATCC 11778 ve maya türü olan Candida albicans ATCC 10231 24 saat süre ile 37˚C’de Tryptic Soy Broth (TSB) da inkübe edilmekte ve MC Farland Skalasında 0.5 e ayarlanmaktadır. Antibiyotik kontrolü olarak bakteri kültürlerinde Ampisilin ve Gentamisin(Gram (+) Bacillus cereus ATCC 11778); maya kültüründe ise Amphotericin B kullanılmaktadır. Sterilite amacıyla antibiyotikler ve çözünen madde stok solüsyonları 0.45 µm steril filtreden süzülürler. Çalışılacak madde konsantrasyonları ve seyreltmeler ayarlandıktan sonra bakteri ve maya kültürleri mikroplatelere aktarılmaktadır. Mikroplateler 24 ve 48 saat süre ile 37˚C’de inkübe edilmekte olup, 600 nm’de absorbans ölçülerek (Multiskan™ GO Microplate Spectrophotometer) yüzde(%) canlılık değerleri belirlenmektedir.

# BULGULAR

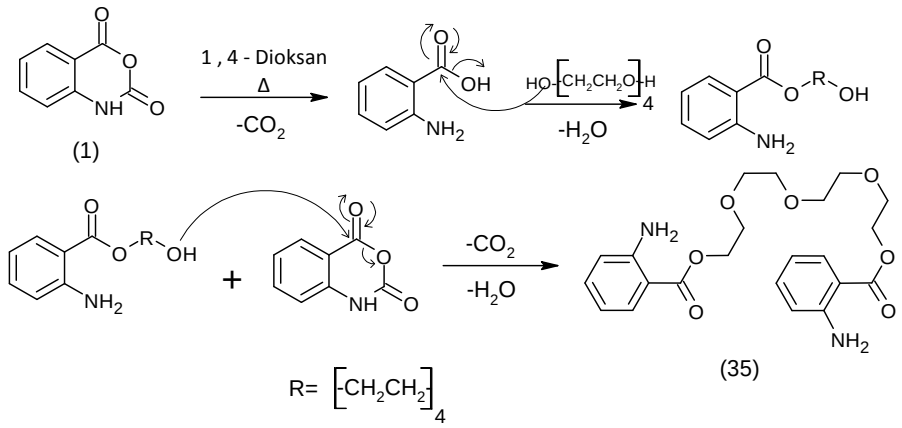
**((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-aminobenzoat) ELDESİ**




(35)

**Şekil 31. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-aminobenzoat) Eldesi.**

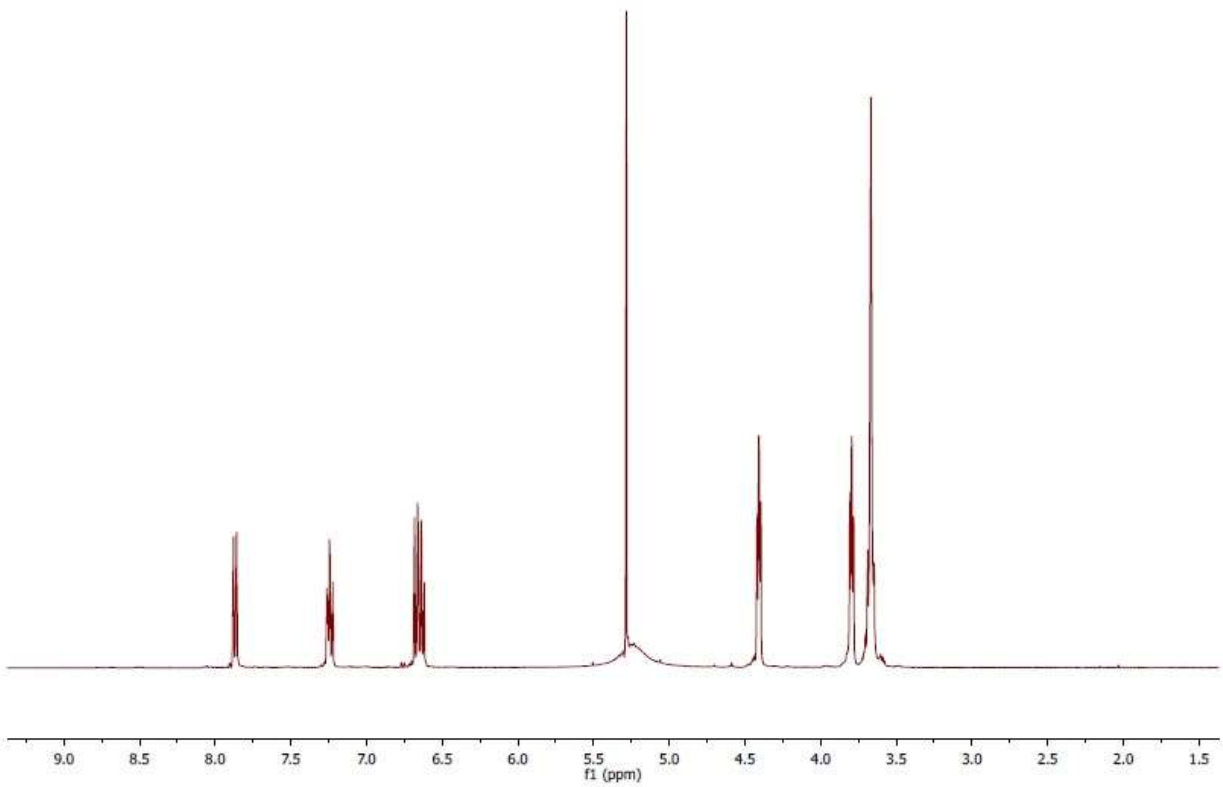
4,5 g (4,5975 mmol) isatoik anhidrit, 70 mL 1,4- dioksan içinde ısıtılarak çözüldü. Daha sonra üzerine 3 g (16,51839 mmol) tetraetilen glikol ve ince öğütülmüş 0.4 g (2,85 mmol) potasyum karbonat ilavesi yapıldı. Refluks altında ~$90^0$C sıcaklık altında yağ banyosunda TLC ile başlangıç maddesi kalmayıncaya kadar yaklaşık 5 saat kaynatıldı. Tepkime sonucunda oluşan süspansiyon adi süzgeç kâğıdından süzüldü ve süzüntü beyaz renge gelinceye kadar destile su ilave edildi. Bu süzüntü 10 mL etil asetat ile ekstrakte edildi. Sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uçuruldu. Balonda yağımsı bir madde kaldı. (Verim=%60)



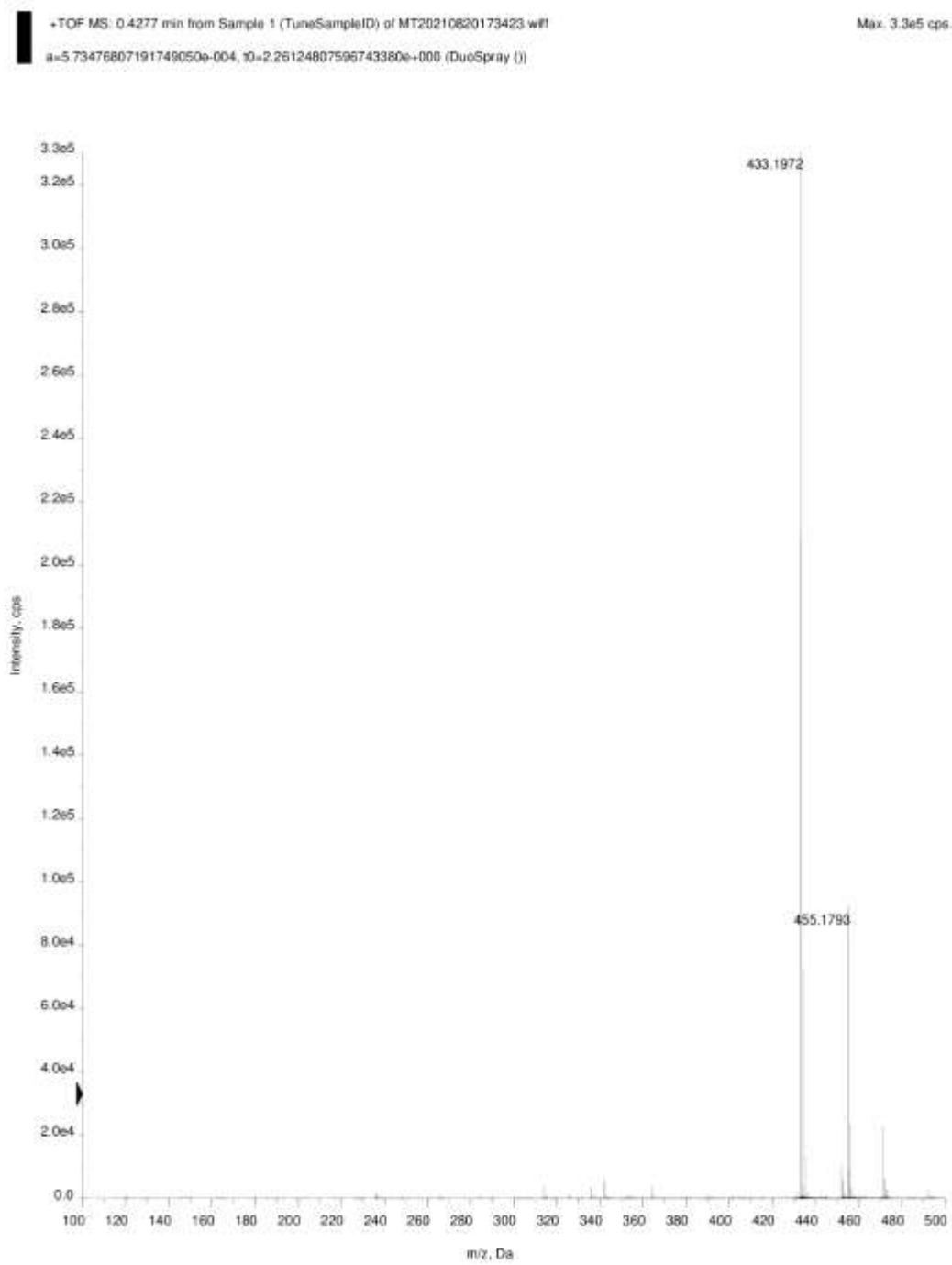

**Şekil 32. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-aminobenzoat) Mekanizması.**

**$^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ:** 7.88 (d, 1H), 7.25 (t, 2H), 6.67 (m, 5H), 5.27 (s, 1H), 4.41 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.69 (m, 5H).

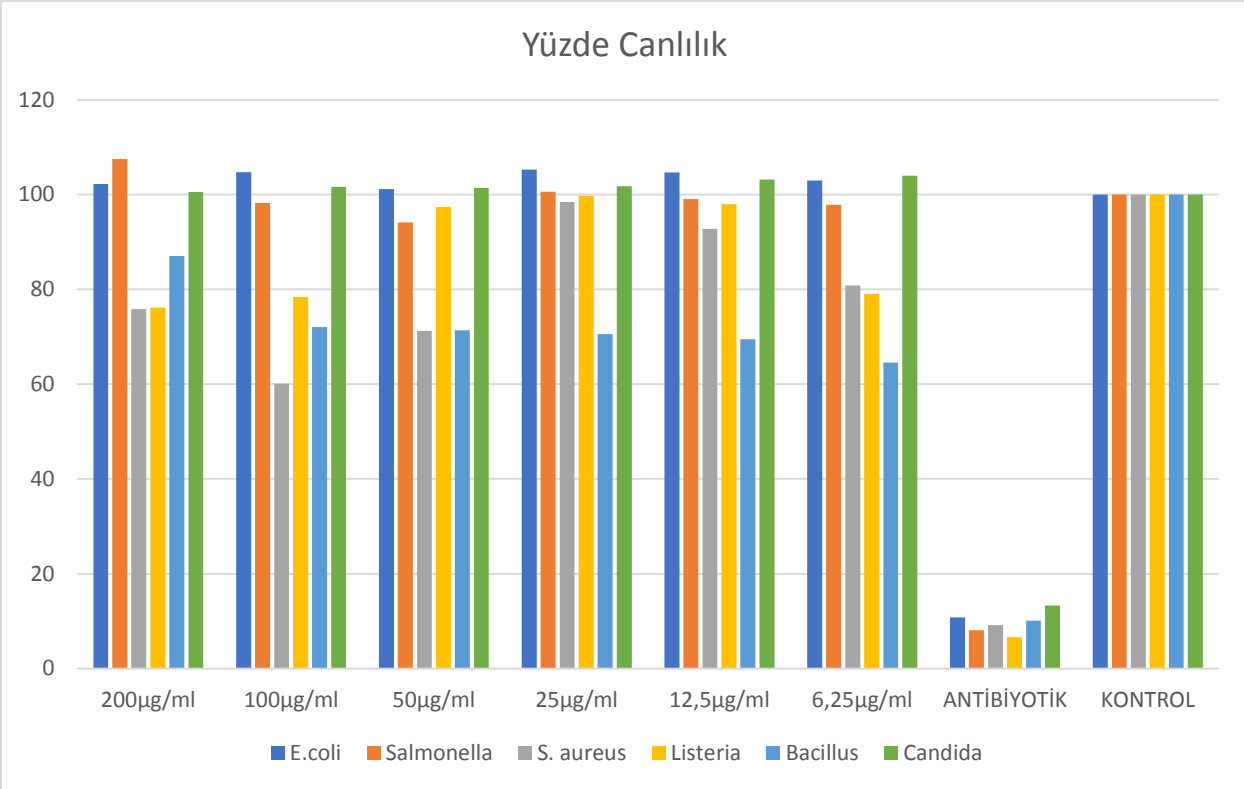
**LC-Q/TOF (m.z/Da):** 455.1793, 433.1972




**Şekil 33. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-aminobenzoat) ´in proton NMR ppm değerleri.**



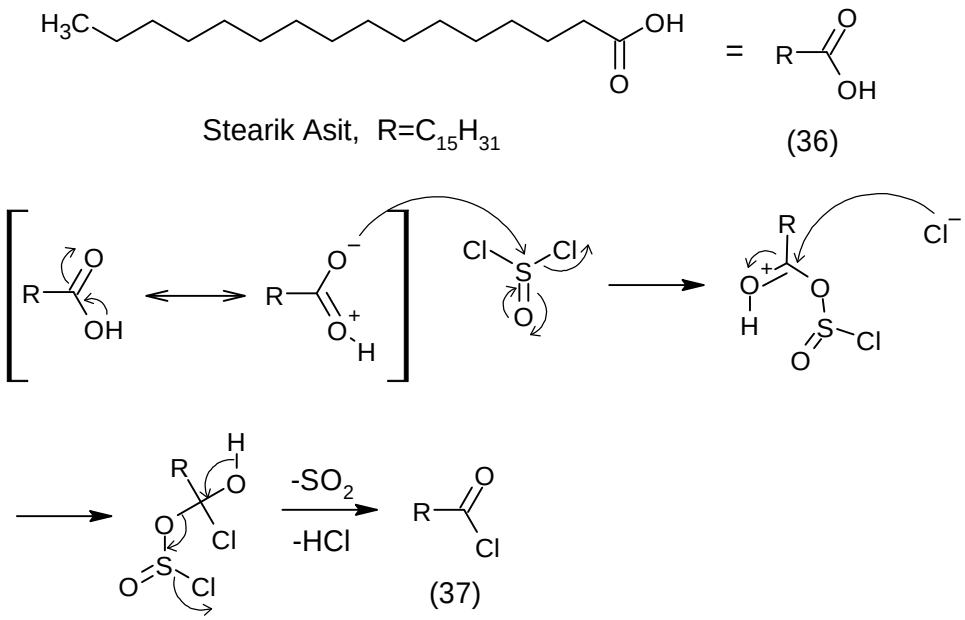

**Şekil 34. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-aminobenzoat)´in TOF-MS m/z değerleri**.




**Şekil 35. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-aminobenzoat)´in antimikrobiyal (%) canlılık değerleri.**

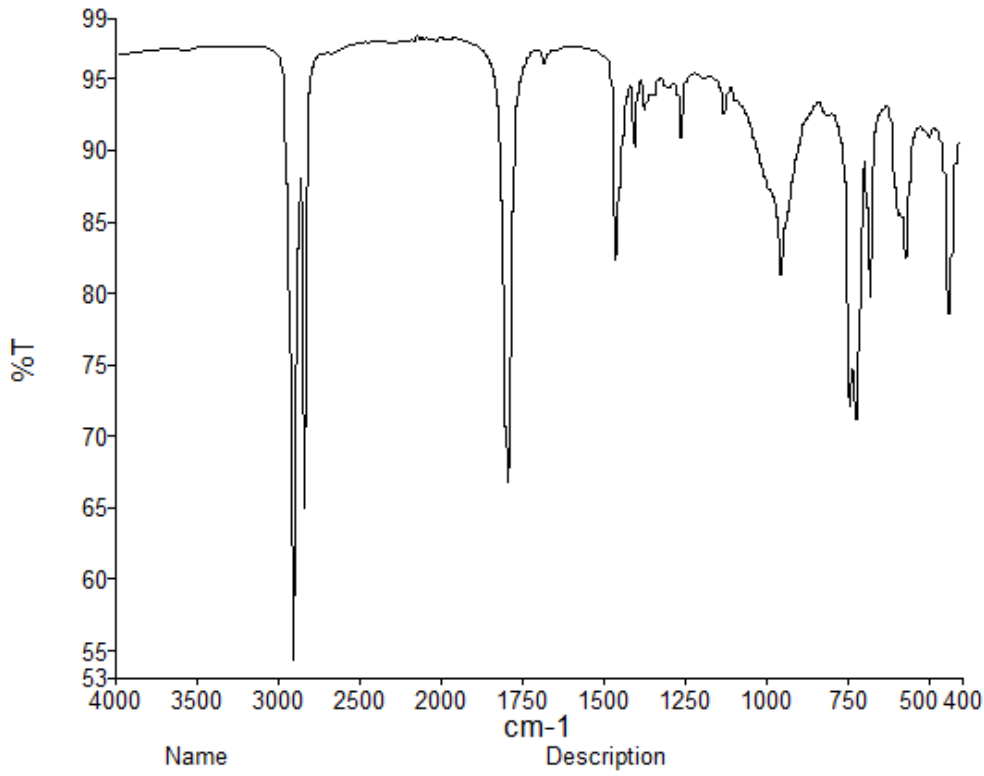
## STEARİL KLORÜR ELDESİ

15 g (0.0528 mol) stearik asit, 5.76 mL tiyonil klorür ve 0.41 mL (0.00527 mmol) DMF katalizörlüğünde yarım saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra tek boyunlu 100 mL´lik bir boyunlu dibi yuvarlak balonda çeker ocak ve HCl tuzağı altında 4 saat boyunca refluks düzeneği yardımıyla kaynatıldı. HCl gaz çıkışı tamamlandıktan sonra balondaki içerikler ayırma hunisine alındı. Hızlı bir şekilde tepkimeye girmeyen tiyonil klorür 10 mL su ile hidroliz edildi. Bu işlem bir kere daha yapıldı. Bileşik metilen klorür ile organik faza çekildi, susuz sodyum sülfatta kurutuldu, süzüldü ve metilen klorür evaporatörde uçuruldu. Balonda kalan sarı renkli stearil klorür %96.7 verimle elde edildi.




**Şekil 36. Stearil Klorür Eldesi.**

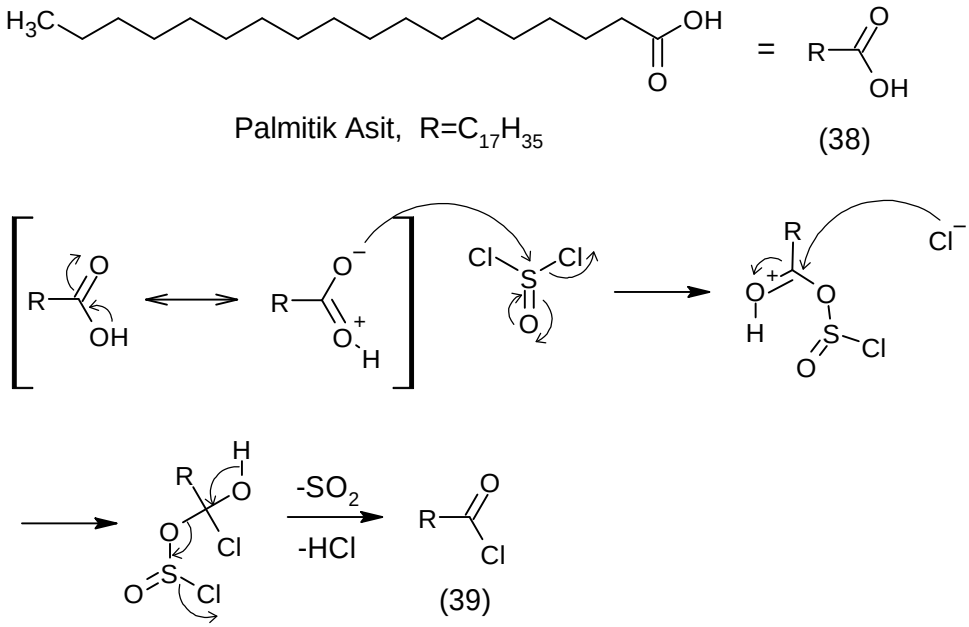
**FT-IR ($cm^{-1}$):** 2922, 2853, 1798, 1465, 1404, 1264, 952, 740, 720, 679, 568, 433




**Şekil 37. Stearil Klorürün IR frekans değerleri.**

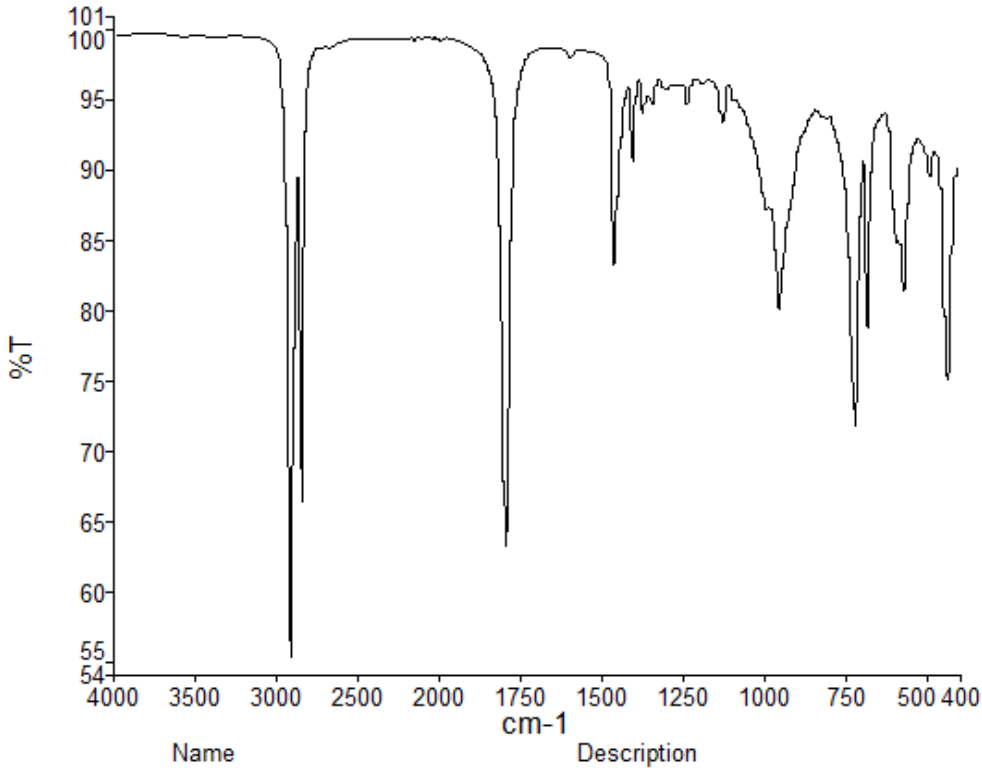
## PALMİTİL KLORÜR ELDESİ

15 g (0.0585 mol) palmitik asit, 5.76 mL tiyonil klorür ve 0.41 mL (0.00527 mmol) DMF katalizörlüğünde yarım saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra tek boyunlu 100 mL´lik bir boyunlu dibi yuvarlak balonda çeker ocak ve HCl tuzağı altında 4 saat boyunca refluks düzeneği yardımıyla kaynatıldı. HCl gaz çıkışı tamamlandıktan sonra balondaki içerikler ayırma hunisine alındı. Hızlı bir şekilde tepkimeye girmeyen tiyonil klorür 10 mL su ile hidroliz edildi. Bu işlem bir kere daha yapıldı. Bileşik metilen klorür ile organik faza çekildi, susuz sodyum sülfatta kurutuldu, süzüldü ve metilen klorür evaporatörde uçuruldu. Balonda kalan sarı renkli palmitil klorür %94.5 verimle elde edildi.




**Şekil 38. Palmitil Klorür Eldesi.**

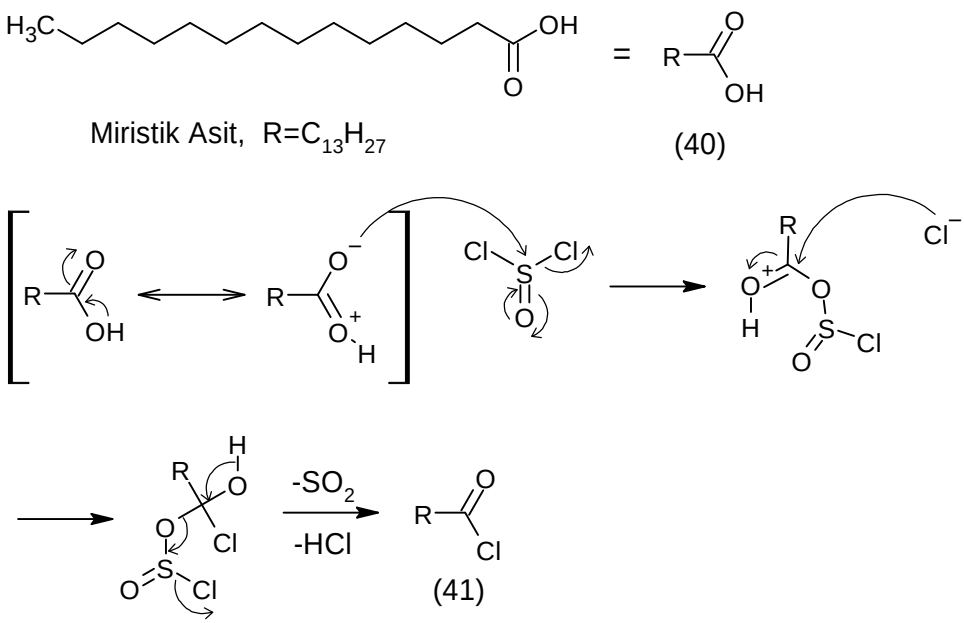
**FT-IR ($cm^{-1}$):** 2922.67, 2853.4, 1798.39, 1465.95, 1404.95, 1377.5, 1191, 1127, 951, 720, 679, 568, 433




**Şekil 39. Palmitil Klorürün IR frekans görüntüsü.**

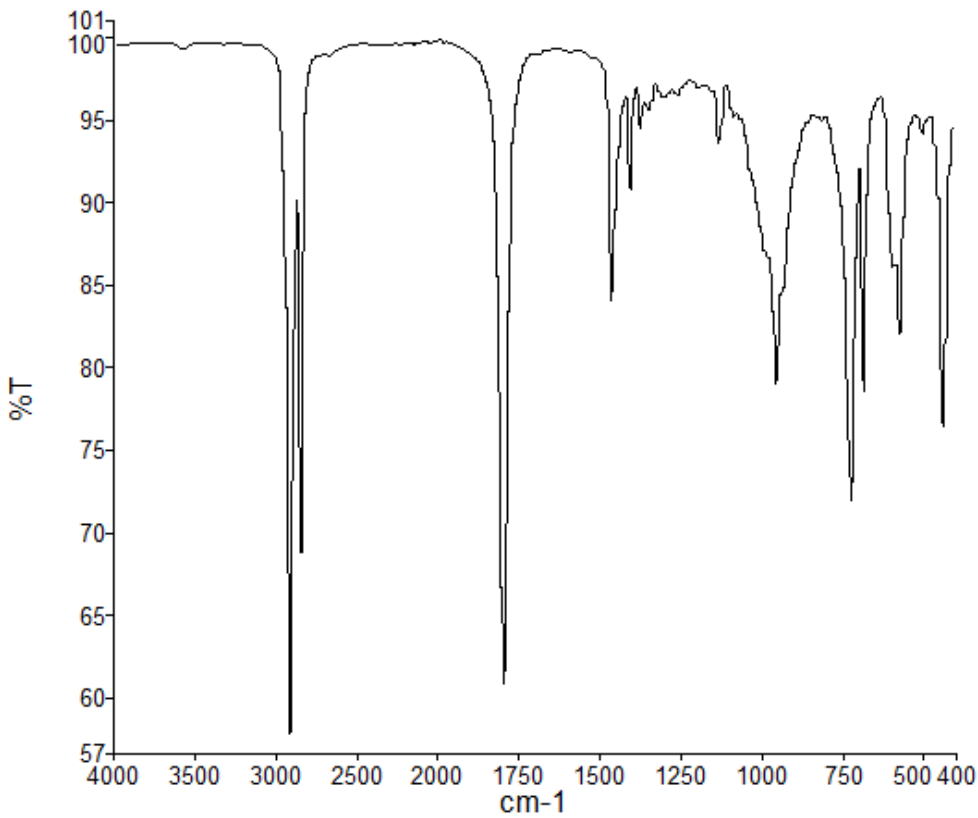
## MİRİSTİL KLORÜR ELDESİ

15 g (0.0657 mol) miristik asit, 5.76 mL tiyonil klorür ve 0.41 mL (0.00527mmol) DMF katalizörlüğünde yarım saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra tek boyunlu 100mL´lik bir boyunlu dibi yuvarlak balonda çeker ocak ve HCl tuzağı altında 4 saat boyunca refluks düzeneği yardımıyla kaynatıldı. HCl gaz çıkışı tamamlandıktan sonra balondaki içerikler ayırma hunisine alındı. Hızlı bir şekilde tepkimeye girmeyen tiyonil klorür 10 ml su ile hidroliz edildi. Bu işlem bir kere daha yapıldı. Bileşik metilen klorür ile organik faza çekildi, susuz sodyum sülfatta kurutuldu, süzüldü ve metilen klorür evaporatörde uçuruldu. Balonda kalan sarı renkli miristil klorür %98 verimle elde edildi.




**Şekil 40. Miristil Klorür Eldesi.**

**FT-IR ($cm^{-1}$):** 2923, 2853, 1798, 1465, 1404, 1127, 952, 720, 579, 567, 432

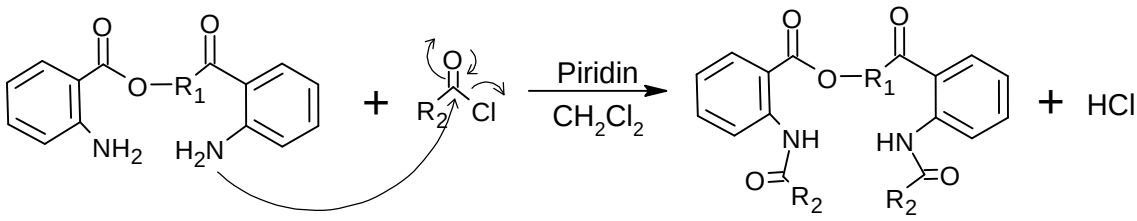



**Şekil 41. Miristil Klorürün IR frekans değerleri.**

**((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-stearamidobenzoat) ELDESİ**

Buz banyosunda iki boyunlu balonun içerisinde 1.5 g (3.16 mmol) 35 nolu bileşik olan ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-amidobenzoat) ile 30 mL metilen klorür ve 4 mL piridin muamele edilip, damlatma hunisinden, 30 mL metilen klorür içerisinde çözünmüş 4.8 g (1.58mmol) stearil klorür, damla damla çözücü bitene kadar ilave edilir. TLC ile başlangıç maddeleri kalmayıncaya kadar tepkimeye devam edildi. Yaklaşık olarak bir gece boyunca tepkime sürmektedir.

Oluşan çözelti ayırma hunisine alınıp, %5´lik hidroklorik asit ile sert bir şekilde yıkanarak ortam nötrleştirilir. Bu işlem en az üç defa tekrarlanır. Bu işlemin ardından tekrardan ayırma hunisine alınan çözelti bu sefer kristallendirilmesi için organik faz olan etil asetat içerisine çekilir. Organik faza çekilen çözelti sodyum sülfat ile kurutulup evapore edilerek kristallendirildi. Kolon kromotografisi ile saflaştırıldı (Verim=% 57.6, EN.: 62.5$^{o}$C).




(35) (37) (43)

$R_1$= -$CH_2CH_2$-O-

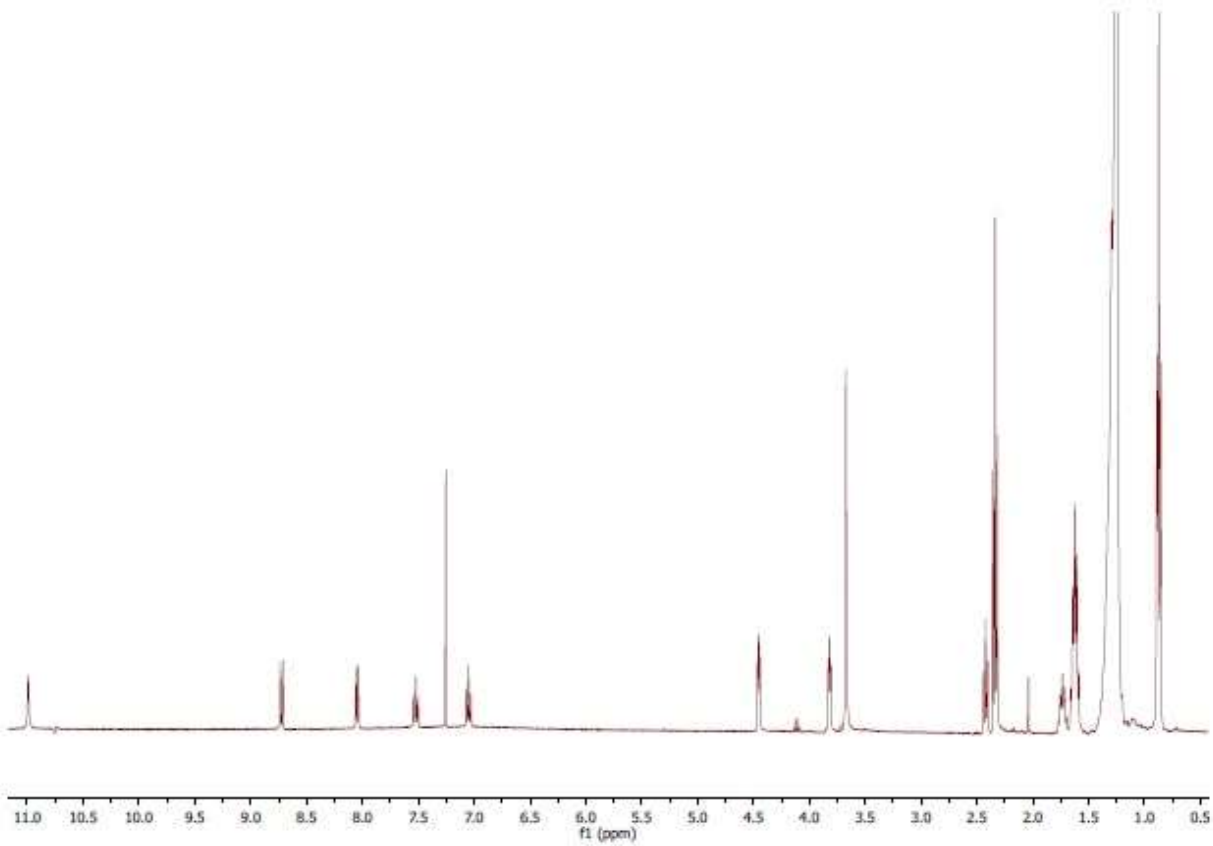
$R_2$= $C_{17}H_{35}$

**Şekil 42. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-stearamidobenzoat) Eldesi.**

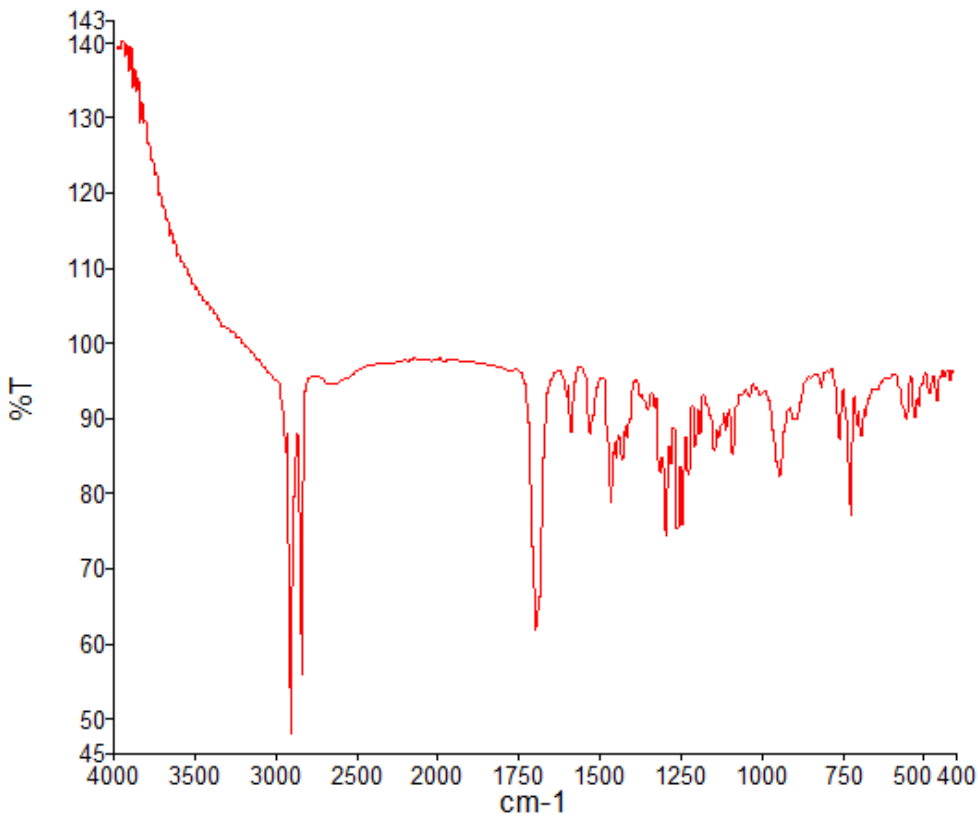
**$^1$H NMR (400 MHz, cdcl$_3$) δ :** 10.98 (s,1H), 8.72 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.25 (d, 4H), 7.05 (t, 1H), 4.45 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.67 (s, 4H), 2.38 (dt,7H), 1.25 (s, 55H).

**FT-IR (cm$^{-1}$):** 2915, 2848, 1783, 1699, 1606, 1588, 1527, 1471, 1411, 1312, 1297, 1259, 1240, 1186, 1141, 1061, 1056, 941, 761, 719, 549, 440

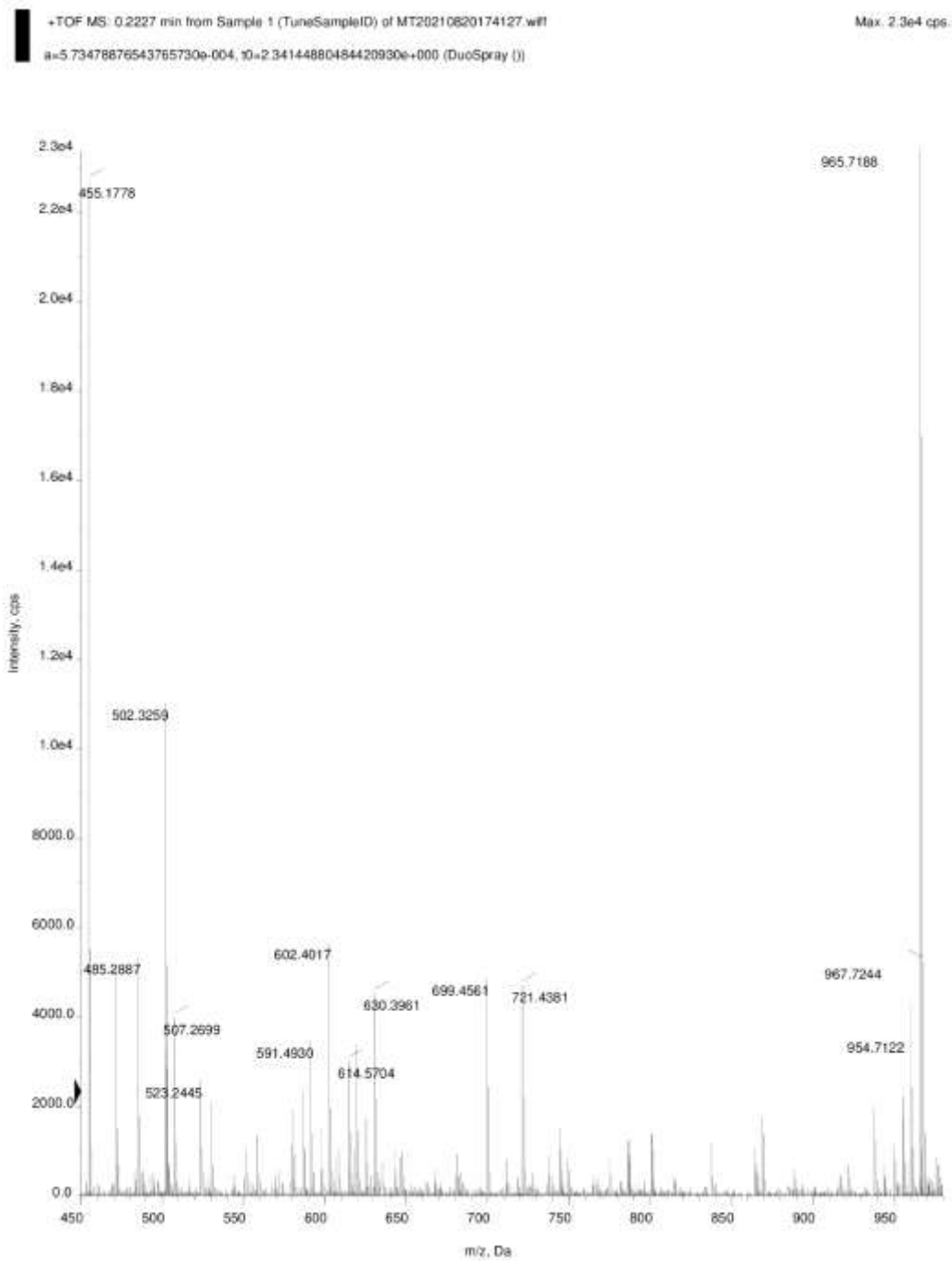
**LC-Q/TOF (m.z/Da):** 967.7244, 965.7188, 954.7122



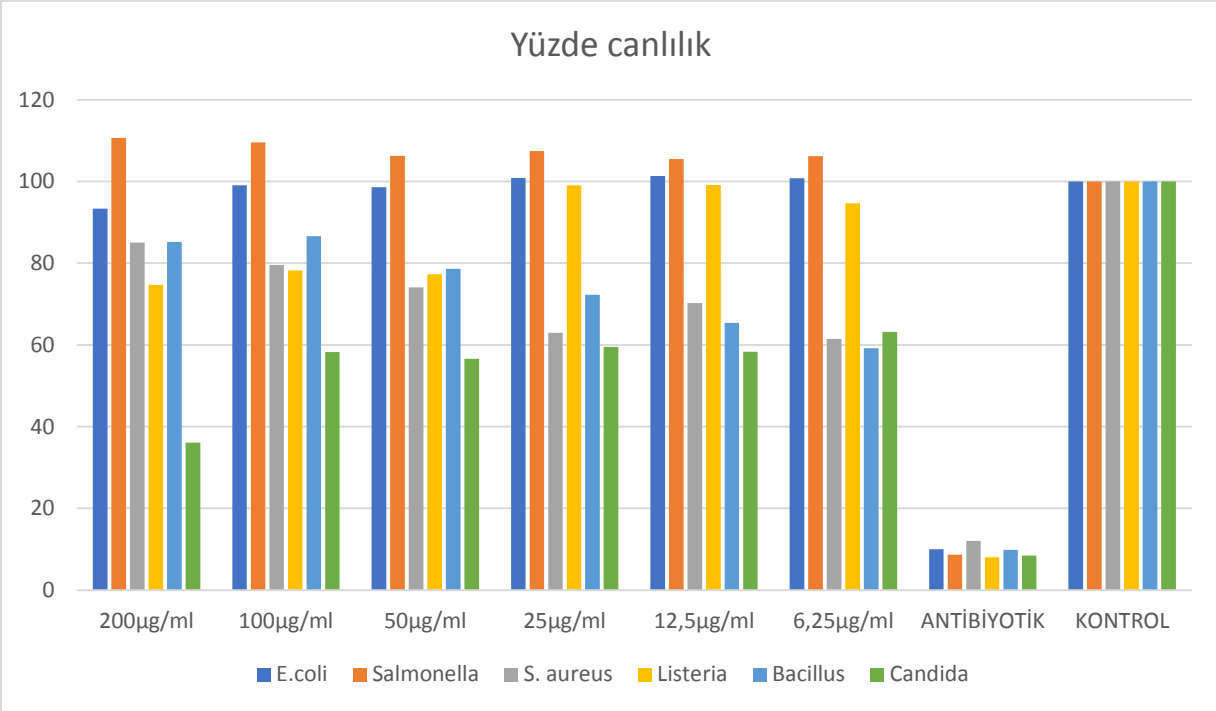

**Şekil 43. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-stearamidobenzoat) proton NMR ppm değerleri.**




**Şekil 44. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-stearamidobenzoat) IR frekans değerleri.**




**Şekil 45. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-stearamidobenzoat) TOF-MS m/z değerleri.**

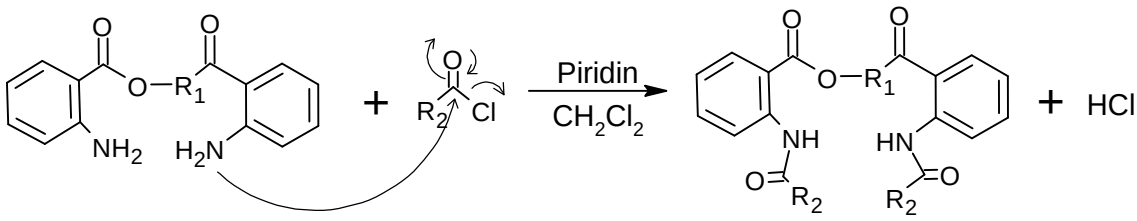



**Şekil 46. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-stearaminobenzoat) in antimikrobiyal (%) canlılık değerleri.**

**((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-palmitamidobenzoat) ELDESİ**

Buz banyosunda iki boyunlu balonun içerisinde 1.5 g (3.16 mmol) ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-aminobenzoat) ile 30 ml metilen klorür ve 4 mL piridin muamele edilip, damlatma hunisinden, 30 mL metilen klorür içerisinde çözünmüş 3.8 g (1.38 mmol) palmitil klorür, damla damla çözücü bitene kadar ilave edilir. TLC ile başlangıç maddeleri kalmayıncaya kadar tepkime devam eder. Yaklaşık olarak bir gece boyu tepkime sürmektedir.

Oluşan çözelti ayırma hunisine alınıp, %5´lik hidroklorik asit ile sert bir şekilde yıkanarak ortam nötrleştirilir. Bu işlem en az üç defa tekrarlanır. Bu işlemin ardından tekrardan ayırma hunisine alınan çözelti bu sefer kristallendirilmesi için organik faz olan etil asetat içerisine çekilir. Organik faza çekilen çözelti sodyum sülfat ile kurutulup evapore edilerek kristallendirildi. Kolon kromotografisi ile saflaştırıldı (Verim=% 50.7, EN.: 60.1$^{o}$C).




(35) (39) (42)

$R_1$= $[-CH_2CH_2-O-]$

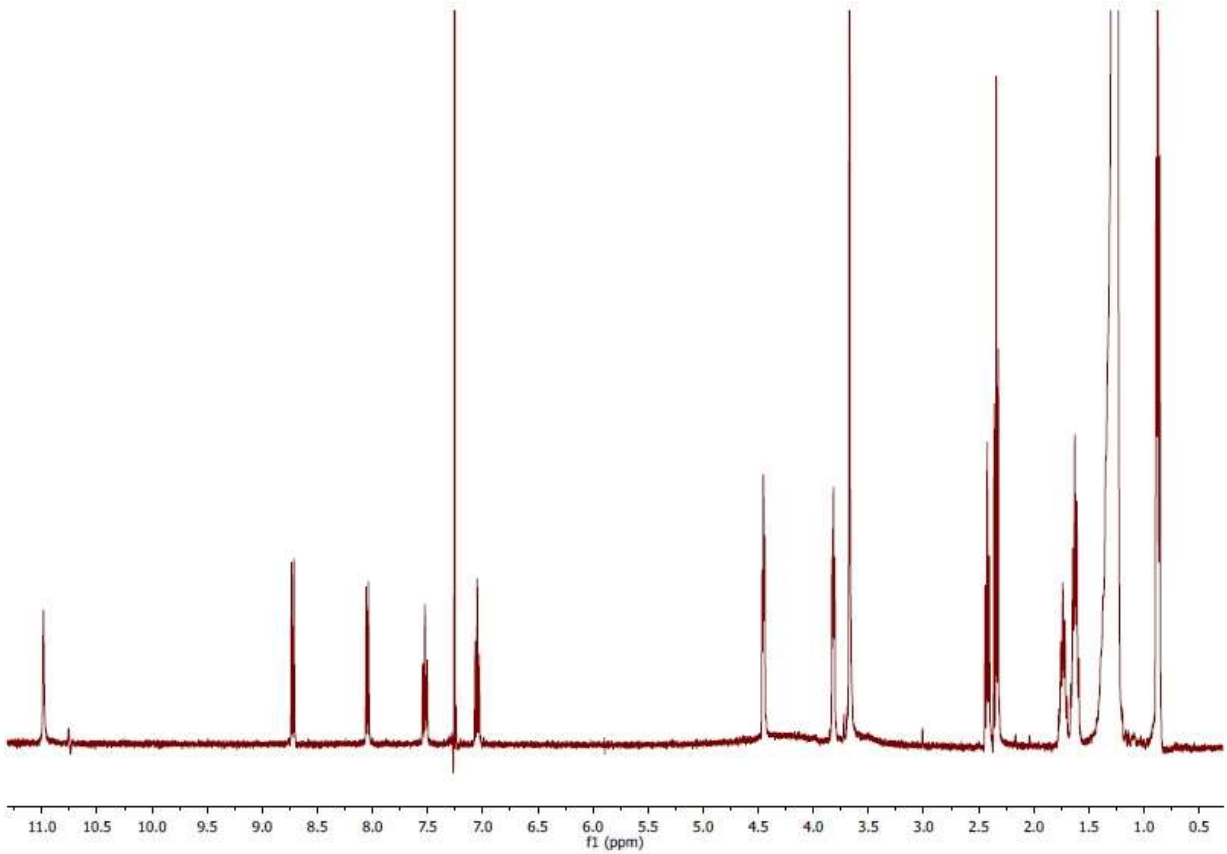
$R_2$= $C_{15}H_{31}$

**Şekil 47. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-palmitamidobenzoat) Eldesi.**

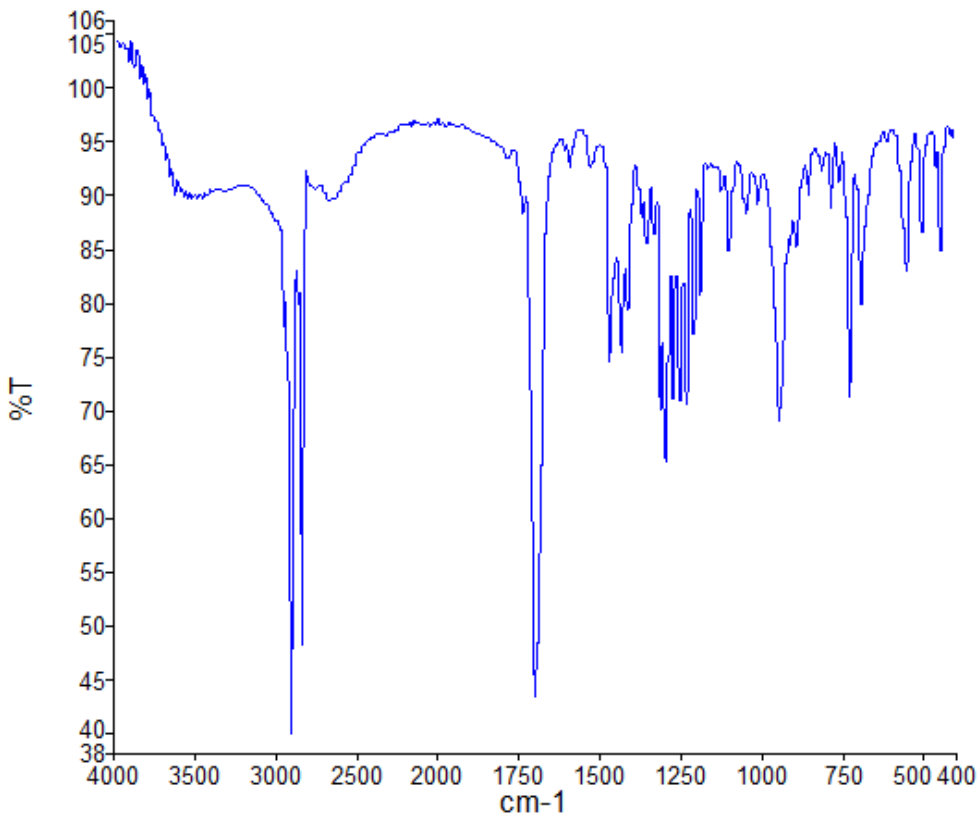
**$^{1}$H NMR (400 MHz, cdcl$_3$) δ :** 10.98 (s,1H), 8.72 (d, 1H), 7.52 (t, 3H), 7.26 (m, 7H), 7.05 (t, 3H), 4.45 (m, 7H), 3.82 (m, 7H), 3.67 (s, 14H), 2.38 (dt, 19H), 1.25 (s, 221H).

**FT-IR (cm$^{-1}$):** 2915, 2848, 1739, 1698, 1606, 1589, 1471, 1429, 1348, 1310, 1293, 1271, 1250, 1228, 1188, 1123, 1098, 1048, 1010, 939, 727, 689, 548, 440

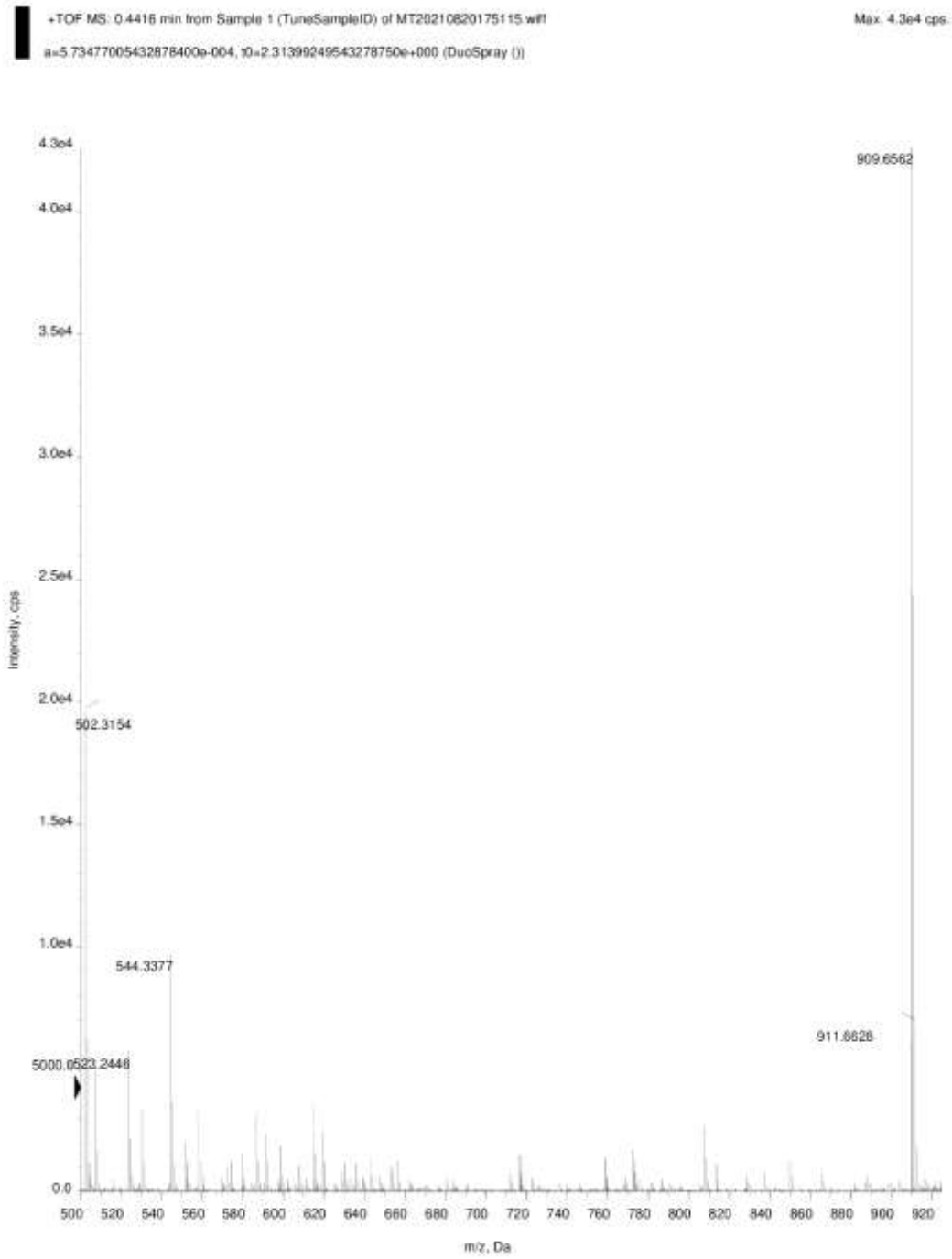
**LC-Q/TOF (m.z/Da):** 911.6628, 909.6562



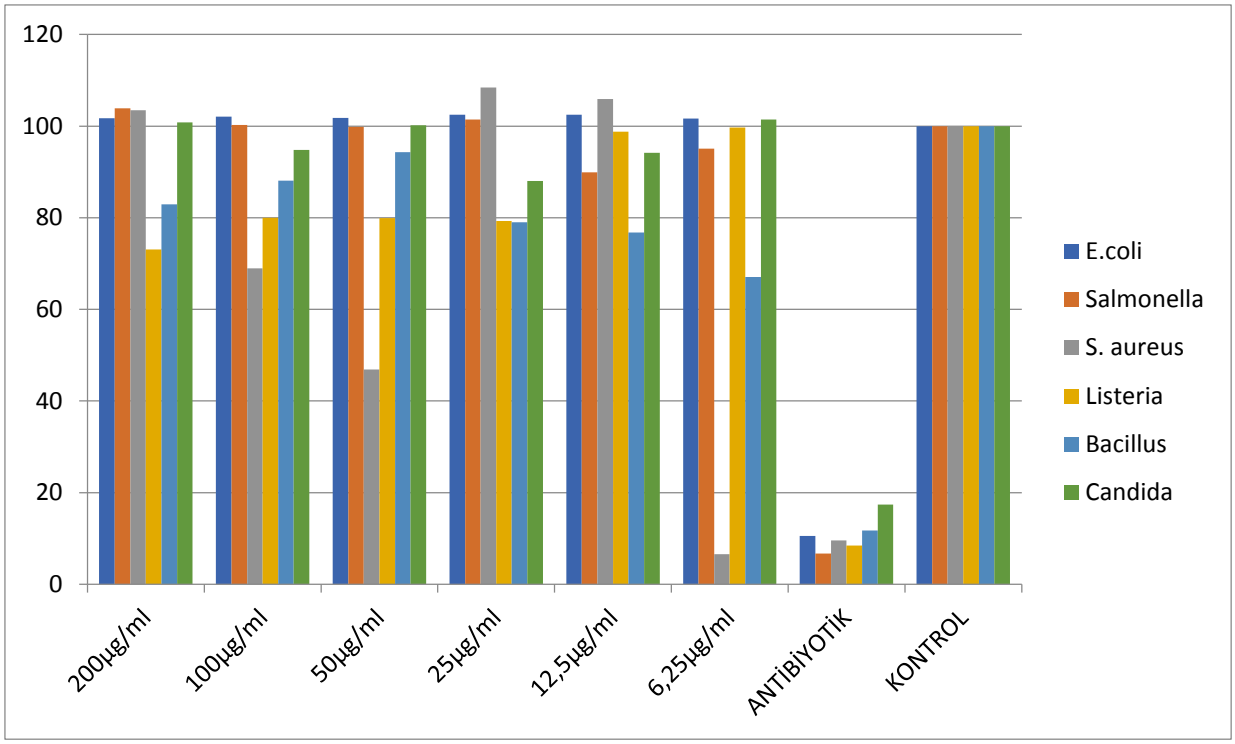

**Şekil 48. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-palmitamidobenzoat) proton NMR ppm değerleri.**




**Şekil 49. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-palmitamidobenzoat) IR frekans değerleri.**




**Şekil 50. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-palmitamidobenzoat)TOF-MS m/z değerleri.**

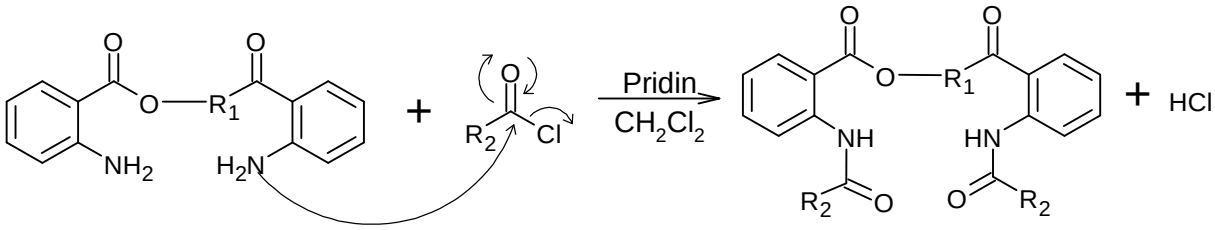



**Şekil 51. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-palmitamidobenzoat)´in antimikrobiyal (%) canlılık değerleri**

**((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-miristamidobenzoat) ELDESİ**

Buz banyosunda iki boyunlu balonun içerisinde 1,5 g (3,16 mmol) 35 nolu bileşik olan ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil)bis(2-aminobenzoat) ile 30 mL metilen klorür ve 4 mL piridin muamele edilip, damlatma hunisinden, 30 mL metilen klorür içerisinde çözünmüş 3,4 g (1.37 mmol) miristil klorür, damla damla çözücü bitene kadar ilave edilir. TLC ile başlangıç maddeleri kalmayıncaya kadar tepkime devam eder. Yaklaşık olarak bir gece boyunca tepkime sürmektedir.

Oluşan çözelti ayırma hunisine alınıp, %5´lik hidroklorik asit ile sert bir şekilde yıkanarak ortam nötrleştirilir. Bu işlem en az üç defa tekrarlanır. Bu işlemin ardından tekrardan ayırma hunisine alınan çözelti bu sefer kristallendirilmesi için organik faz olan etil asetat içerisine çekilir. Organik faza çekilen çözelti sodyum sülfat ile kurutulup evapore edilerek kristallendirildi. Kolon kromotografisi ile saflaştırıldı (Verim=%60,9, EN.: 51.4$^{o}$C).




(35) (40) (44)

$R_1$=-[$CH_2CH_2$-O]-$_4$

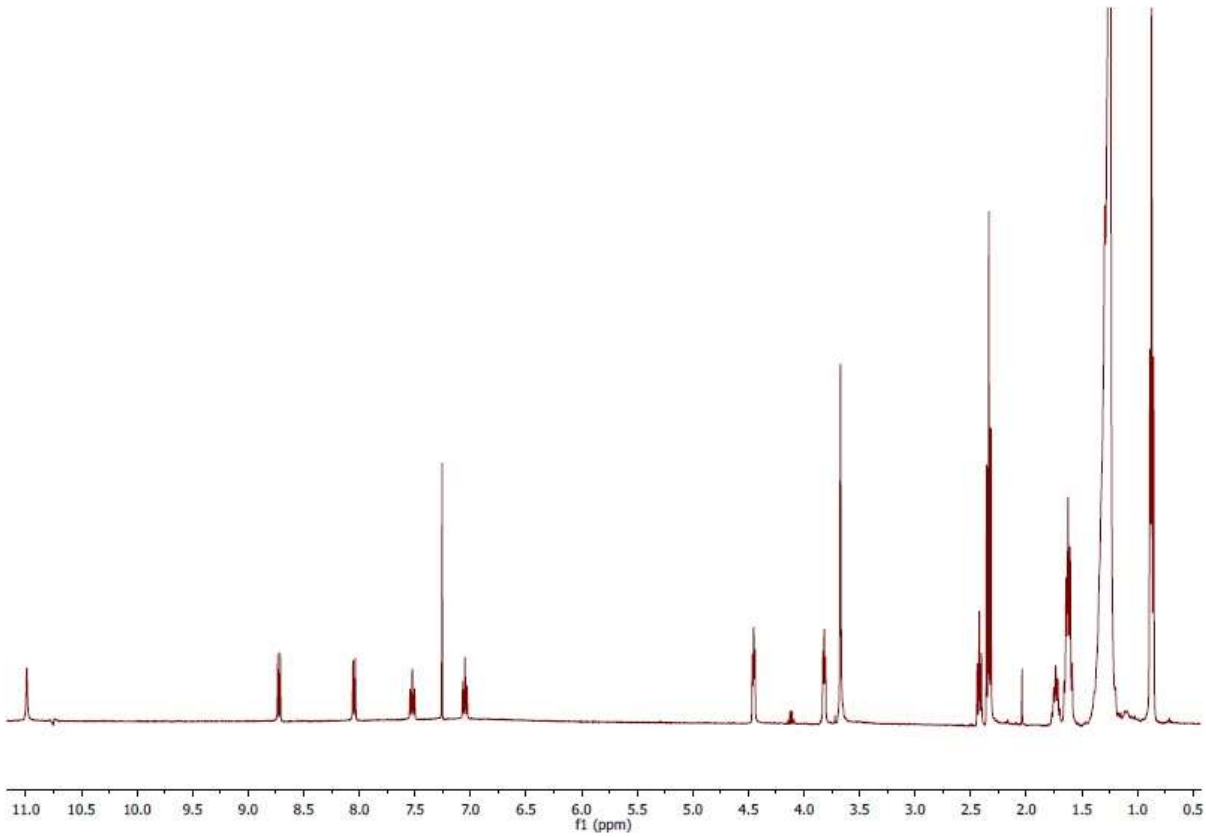
$R_2$= $C_{13}H_{27}$

**Şekil 52. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-miristamidobenzoat) Eldesi.**

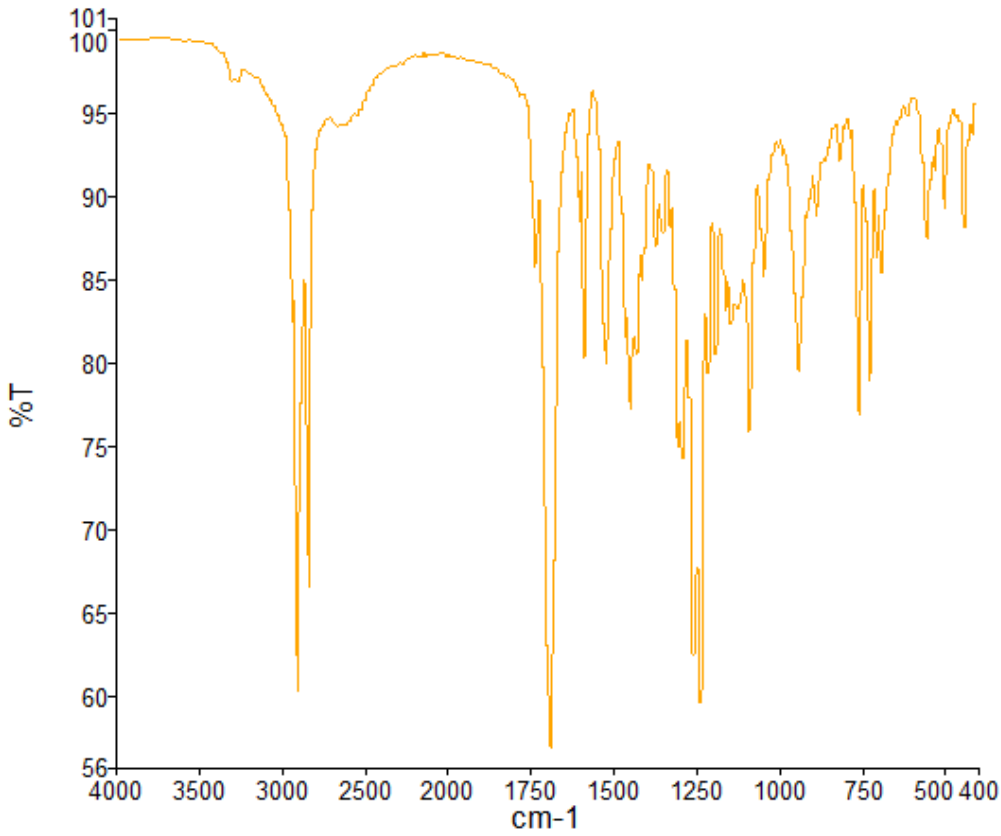
**$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :**, 10.99 (s,1H), 8.72 (d, 1H)7.52 (t, 3H), 7.25 (d, 4H), 7.05 (t, 3H), 4.45 (m, 5H), 3.82 (m, 5H), 3.67 (s, 11H), 2.38 (dt, 26H), 1.63 (m, 22H), 1.25 (s, 277H).

**FT-IR (cm$^{-1}$):** 3313, 2915, 2848, 1739, 1689, 1606, 1589, 1525, 1447, 1305, 1258, 1236, 1213, 1190, 1090, 1046, 937, 755, 726, 687, 548, 435

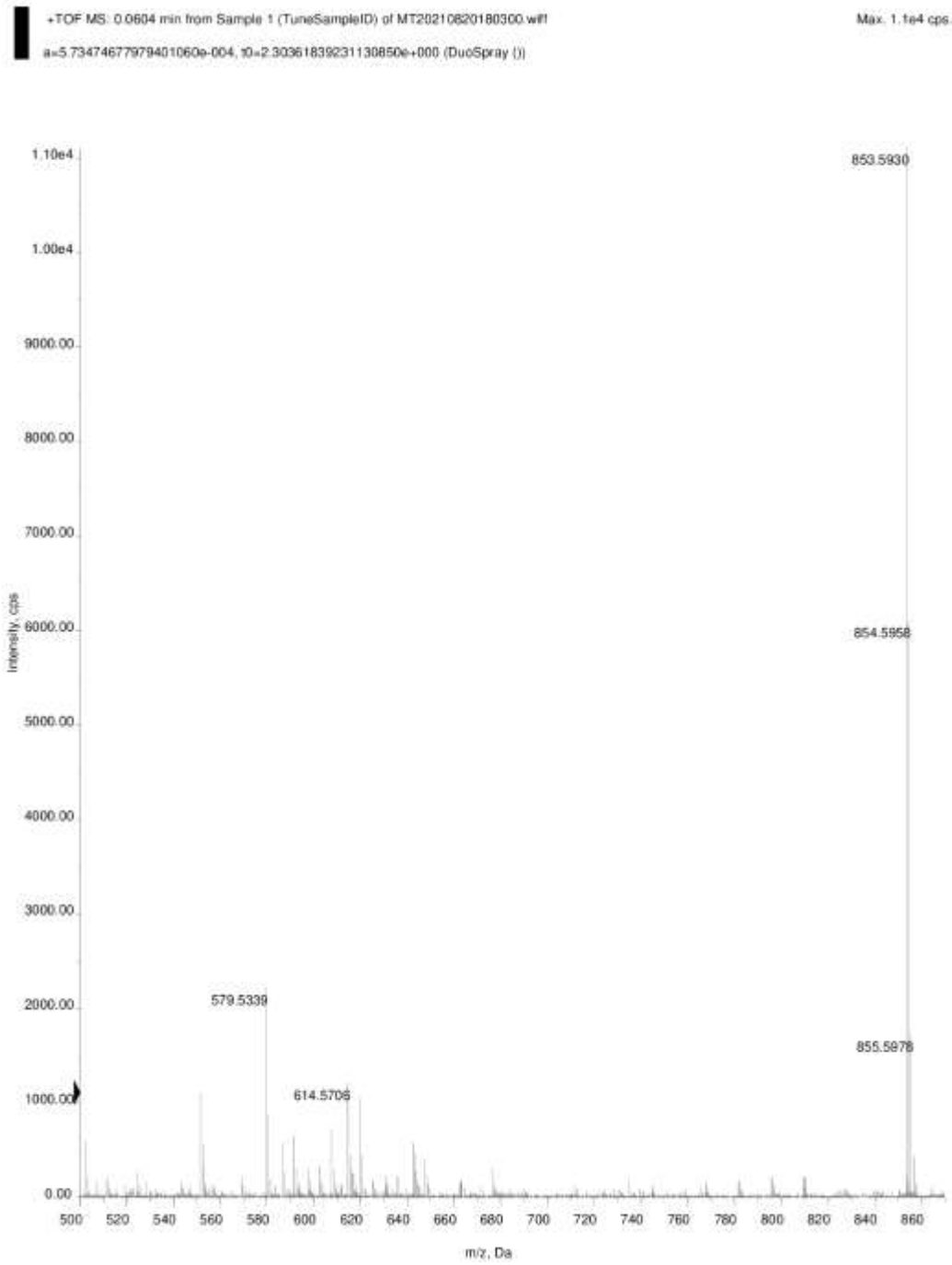
**LC-Q/TOF (m.z/Da):** 855.5978, 854.5958, 853.5930



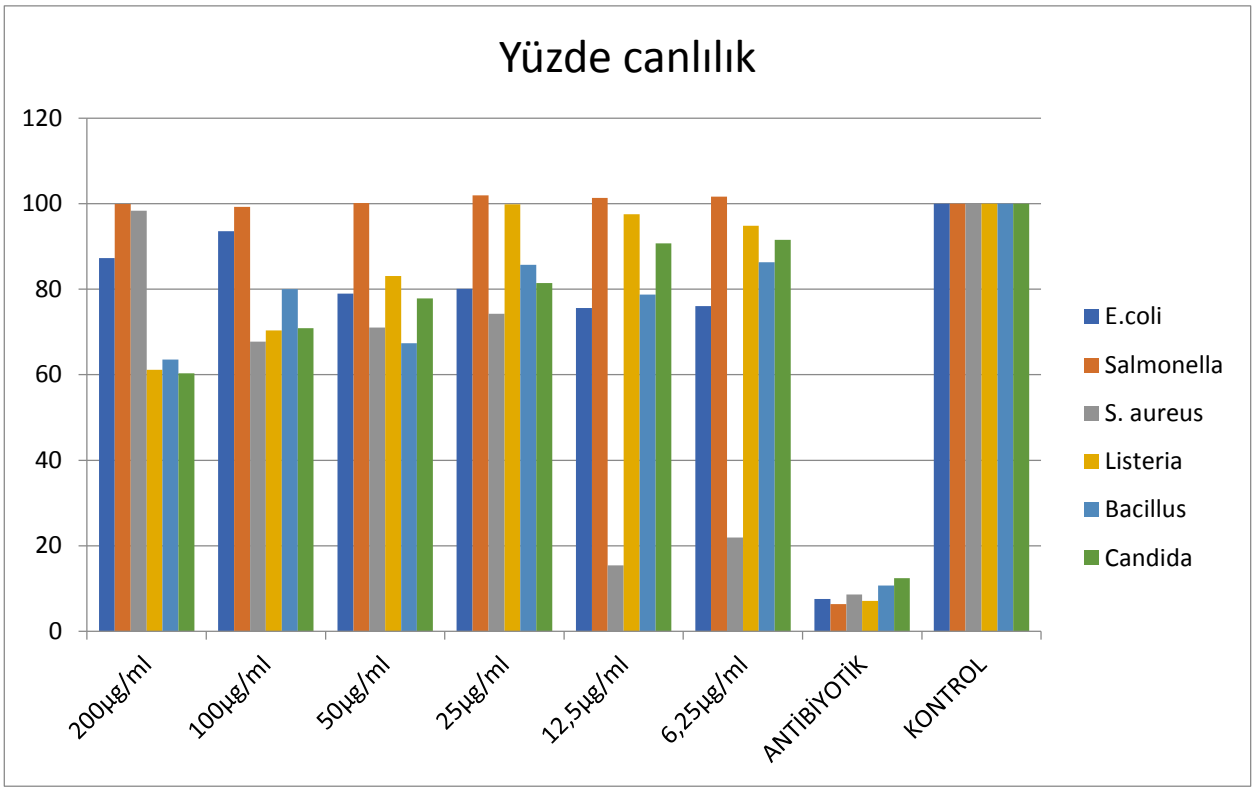

**Şekil 53. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-miristamidobenzoat)proton NMR ppm değerleri.**




**Şekil 54. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-miristamidobenzoat) IR frekans değerleri.**



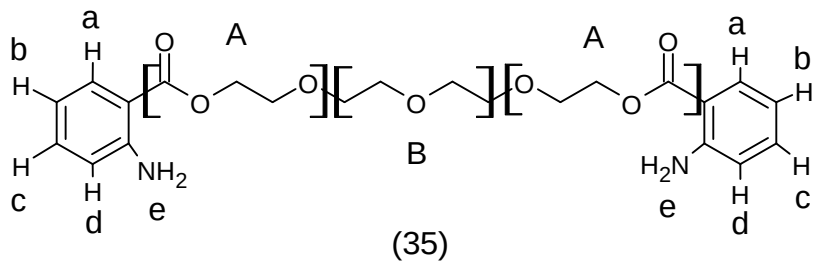

**Şekil 55. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-miristamidobenzoat) TOF-MS m/z.Da değerleri.**




**Şekil 56. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-miristamidobenzoat)´in antimikrobiyal (%) canlılık değerleri.**

## TARTIŞMA

Bu çalışmada başlangıç maddesi olan isatoik anhidritin tetraetilen glikol ile tepkimesinden 35 nolu bileşik ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-aminobenzoat) sentezlenmiştir.




(35)

**Şekil 57. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-aminobenzoat)`in $^{1}$H-NMR hidrojen atomlarının gösterimi.**

Kristal ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-aminobenzoat) yapısının $^{1}$H-NMR spektrumu incelendiğinde (A) yapılarındaki özdeş olan (-COOC$\underline{H}_2$CH$_2$O-) hidrojenler 4.41 ppm´de triplet, (A) yapılarındaki özdeş olan (-COOCH$_2$C$\underline{H}_2$O-) hidrojenler 3.80 ppm´de triplet, (B) yapılarındaki özdeş olan dört karbondaki (C$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$-O-C$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$-) hidrojenler 3.69 ppm`de üst üste çakışarak multiplet verdiği görülmektedir. Aromatik halkadaki (a) ile gösterilen (=C$\underline{H}$-) hidrojenler 7.88 ppm´de dublet, (c) ile gösterilen (=C$\underline{H}$-) hidrojenler 7,25 ppm´de triplet, (b) ve (d) ile gösterilen (=C$\underline{H}$-) hidrojenler 6,67 ppm´de multiplet, (e) ile gösterilen (-N$\underline{H}_2$) hidrojenler 5.27 ppm´de singlet verdiği görülmektedir.

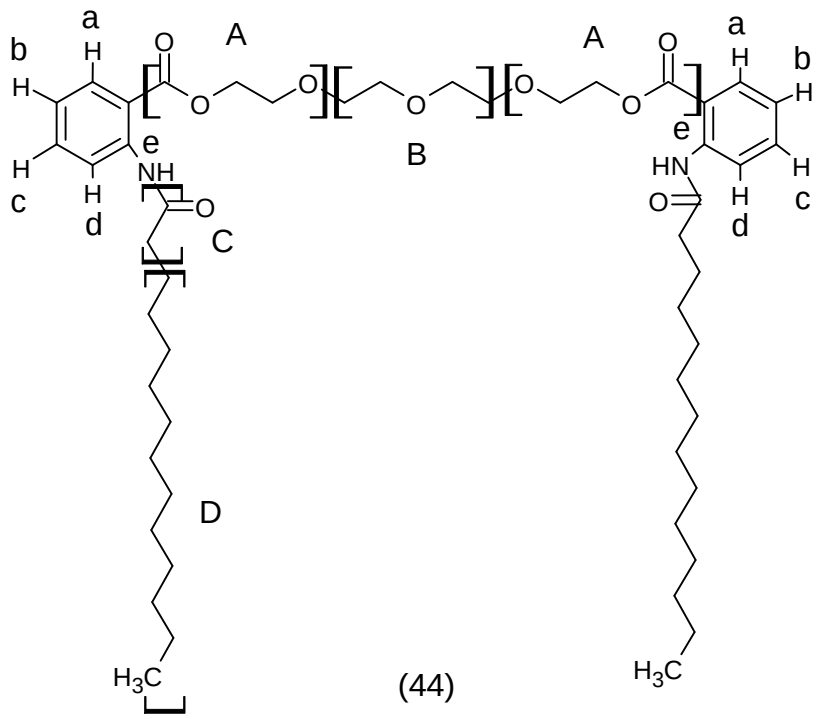
Kütle spektrumunda molekülün kütlesinin $[M+H]^+$ olarak 433.1972 m/z.Da değeri görülmektedir. Bu bilgiler ışığında maddenin ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-aminobenzoat) 35 olduğu kanıtlanmaktadır.

35 nolu bileşiğin 24 saatlik antimikrobiyal testlerinde, 200 µg/mL´de 35 nolu bileşik S. aureus ve Bacillus üzerinde antibiyotiğe yakın bir inhibasyon göstermektedir. Daha düşük konsantrasyonlarda E. Coli, Salmonella, S. aureus, Listeria, Bacillus ve Candida´nin antibiyotiğe göre yüzde canlılığın arttığı ve 35 nolu bileşiğin antimikrobiyal özelliğinin düştüğü görülmektedir.

Miristik asitten elde ettiğimiz miristil klorürün IR spektrumunda C=O piki 1798 $cm^{-1}$´de görülmektedir. Miristik asidin karbonil piki 1702 $cm^{-1}$´de çıkmasından dolayı miristil klorürün sentezi gerçekleştirilmiştir.

Palmitik asitten elde ettiğimiz palmitil klorürün IR spektrumunda C=O piki 1798 $cm^{-1}$´de görülmektedir. Palmitik asidin karbonil piki 1702 $cm^{-1}$´de çıkmasından dolayı miristil klorürün sentezi gerçekleştirilmiştir.

Stearik asitten elde ettiğimiz palmitil klorürün IR spektrumunda C=O piki 1798 $cm^{-1}$´de görülmektedir. Stearik asidin karbonil piki 1702 $cm^{-1}$´de çıkmasından dolayı miristil klorürün sentezi gerçekleştirilmiştir.



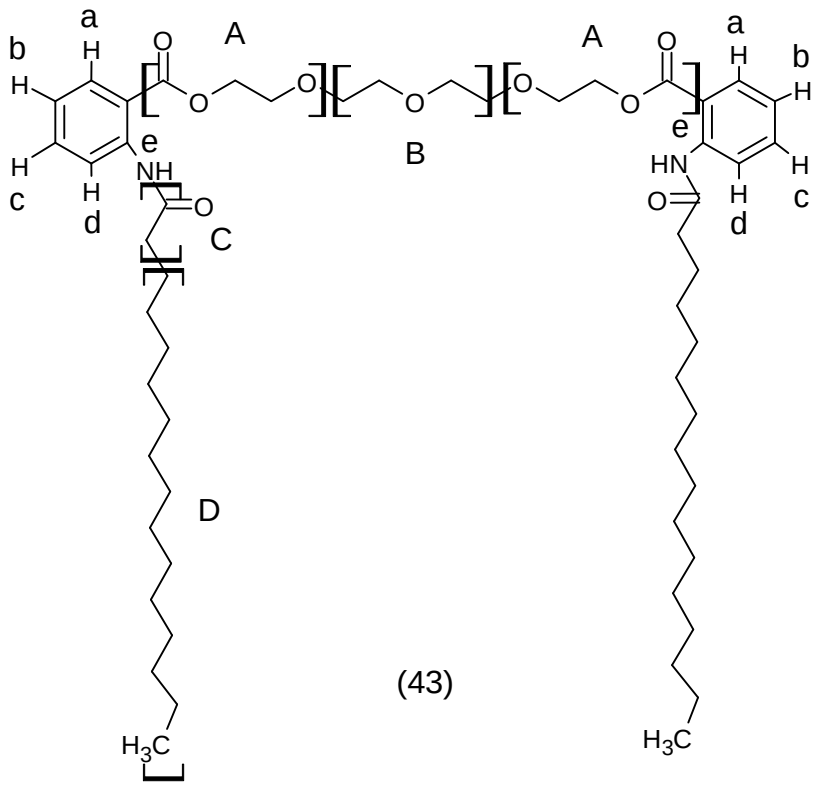

(44)

**Şekil 58. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-miristaminobenzoat)´in $^{1}$H-NMR hidrojen atomlarının numaralandırılması.**

Bileşik 35 olan ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil)bis(2-aminobenzoat) ile miristil klorürün tepkimesi ile oluşan 44 nolu bileşik ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-miristamidobenzoat)´in $^{1}$H-NMR spektrumu incelendiğinde (A) yapılarındaki özdeş olan (-COOC$\underline{H}_2$CH$_2$O-) hidrojenler 4.45 ppm´de triplet, (A) yapılarındaki özdeş olan (-COOCH$_2$C$\underline{H}_2$O-) hidrojenler 3.82 ppm´de triplet, (B) yapılarındaki özdeş olan dört karbondaki (C$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$-O-C$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$-) hidrojenler 3.67 ppm`de üst üste çakışarak singlet verdiği görülmektedir. Aromatik halkadaki (a) ile gösterilen (=C$\underline{H}$-) hidrojenler 8.72 ppm´de dublet, (d) ile gösterilen (=C$\underline{H}$-) hidrojenler 8.05 ppm´de dublet, (b) ile gösterilen (=C$\underline{H}$-) hidrojenler 7.52 ppm´de triplet ve (c) ile gösterilen (=C$\underline{H}$-) hidrojenler 7.05 ppm´de multiplet, (e) ile gösterilen (-N$\underline{H}$) hidrojenler 10.99 ppm´de singlet verdiği görülmektedir. (C) ile gösterilen (-NHCOC$\underline{H}_2$) hidrojenler 2.34 ppm´de triplet, (D) ile gösterilen (-NHCOCH$_2$C$\underline{H}_2$) hidrojenler 1.74 ppm´de pentet, (D) ile gösterilen (-NHCOCH$_2$CH$_2$C$\underline{H}_2$) hidrojenler 1.61 ppm´de pentet, (D) ile gösterilen yapıdaki diğer hidrojenler üst üste çakışarak 1.25 ppm´de multiplet ve (D) ile gösterilen (-CH$_3$) metil grubu hidrojenleri 0.87 ppm´de triplet verdiği gösterilmektedir.

Maddenin IR spektrumunda 2953cm$^{-1}$´de -NH gerilmesine, 1689cm$^{-1}$´de C=O gerilmesine ait soğurma bantları görülmektedir. Kütle spektroskopisinde molekülün $[M-H]^+$ olarak 855.5978 m/z.Da değeri görülmektedir. Bu bilgiler ışığında maddenin ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-miristaminobenzoat) 44 olduğu kanıtlanmıştır.

44 nolu bileşiğin 24 saatlik antimikrobiyal testlerinde, 200 µg/ml´de 44 nolu bileşiğin Listeria, Bacillus, Candida ve E. Coli bakterileri üzerinde antibiyotiğe yakın inhibasyon yaptığı görülmektedir. 12.5 µg/ml ve 6.25 µg/ml konsantrasyonlar da S. aureus %20´nin altında kaldığından inhibe edilmiştir. E. Coli, Salmonella, Listeria, Bacillus ve Candida düşük konsantrasyonlarda yüksek konsantrasyonlarına göre yüzde canlılıkta artış görülmüştür.




(43)

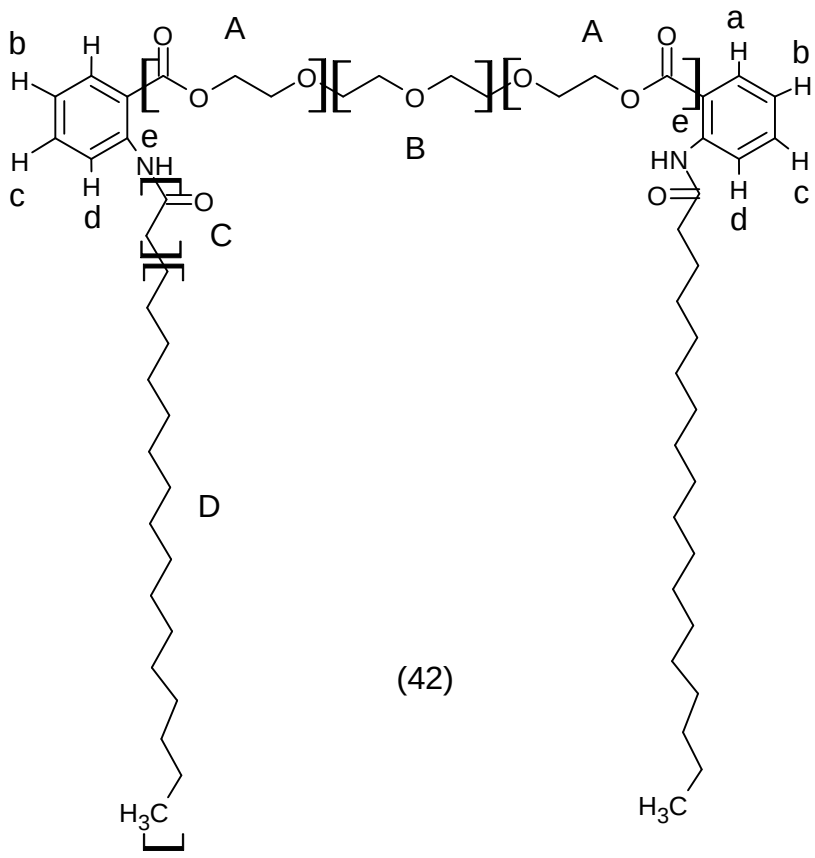
**Şekil 59. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-palmitamidobenzoat) $^1$H-NMR hidrojen atomlarının numaralandırılması.**

Bileşik 35 olan ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil)bis(2-aminobenzoat) ile palmitil klorürün tepkimesi ile oluşan 43 nolu bileşik ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-palmitamidobenzoat)´in $^1$H-NMR spektrumu

incelendiğinde (A) yapılarındaki özdeş olan (-COOC$\underline{H}_2CH_2O$-) hidrojenler 4.45 ppm´de triplet, (A) yapılarındaki özdeş olan (-$COOCH_2C\underline{H}_2O$-) hidrojenler 3.82 ppm´de triplet, (B) yapılarındaki özdeş olan dört karbondaki ($C\underline{H}_2C\underline{H}_2$-O-$C\underline{H}_2C\underline{H}_2$-) hidrojenler 3.70 ppm`de multiplet verdiği görülmektedir. Aromatik halkadaki (a) ile gösterilen (=C$\underline{H}$-) hidrojenler 8.72 ppm´de dublet, (d) ile gösterilen (=C$\underline{H}$-) hidrojenler 8.05 ppm´de dublet, (b) ile gösterilen (=C$\underline{H}$-) hidrojenler 7.52 ppm´de triplet ve (c) ile gösterilen (=C$\underline{H}$-) hidrojenler 7.05 ppm´de multiplet, (e) ile gösterilen (-N$\underline{H}$) hidrojenler 10.99 ppm´de singlet verdiği görülmektedir. (C) ile gösterilen (-NHCOC$\underline{H}_2$) hidrojenler 2.34 ppm´de triplet, (D) ile gösterilen (-$NHCOCH_2C\underline{H}_2$) hidrojenler 1.74 ppm´de pentet, (D) ile gösterilen (-$NHCOCH_2CH_2C\underline{H}_2$) hidrojenler 1.63 ppm´de pentet, (D) ile gösterilen yapıdaki diğer hidrojenler üst üste çakışarak 1.25 ppm´de multiplet ve (D) ile gösterilen (-$CH_3$) metil grubu hidrojenleri 0.87 ppm´de triplet verdiği gösterilmektedir.

Maddenin IR spektrumunda 2914$cm^{-1}$ ´de -NH gerilmesine, 1698$cm^{-1}$´de C=O gerilmesine ait soğurma bantları görülmektedir. Kütle spektroskopisi molekülün $[M-H]^+$ olarak 911.6628 m/z.Da değeri görülmektedir. Bu bilgiler ışığında maddenin ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-palmitamidobenzoat) 43 olduğu kanıtlanmıştır.

43 nolu bileşiğin 24 saatlik antimikrobiyal testlerinde, 200 µg/ml´de Listeria ve Bacillus bakterilerinde yüzde canlılığın düştüğü görülmektedir. 100 µg/ml´de S. aureus ve Listeria´nin antibiyotiğe göre inhibasyonu artmıştır. 50 ve 6.25 µg/ml´de S. aureus bakterisi antibiyotiğe göre inhibe olmuştur.




(42)

**Şekil 60. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2- stearamidobenzoat) $^1$H-NMR hidrojen atomlarının numaralandırılması.**

Bileşik 35 olan ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil)bis(2-aminobenzoat) ile stearil klorürün tepkimesi ile oluşan 42 nolu bileşik ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-stearamidobenzoat)´in $^1$H-NMR spektrumu incelendiğinde (A) yapılarındaki özdeş olan (-COOC$\underline{H}_2$CH$_2$O-) hidrojenler 4.45 ppm´de triplet, (A) yapılarındaki özdeş olan (-COOCH$_2$C$\underline{H}_2$O-) hidrojenler 3.82 ppm´de triplet, (B) yapılarındaki özdeş olan dört karbondaki (C$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$-O-C$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$-) hidrojenler 3.67 ppm`de multiplet verdiği görülmektedir. Aromatik halkadaki (a) ile gösterilen (=C$\underline{H}$-) hidrojenler 8.72 ppm´de dublet, (d) ile gösterilen (=C$\underline{H}$-) hidrojenler 8.05 ppm´de dublet, (b) ile gösterilen (=C$\underline{H}$-) hidrojenler 7.52 ppm´de triplet ve (c) ile gösterilen (=C$\underline{H}$-) hidrojenler 7.05 ppm´de dublet, (e) ile gösterilen (-N$\underline{H}$) hidrojenler 10.98 ppm´de singlet verdiği görülmektedir. (C) ile gösterilen (-NHCOC$\underline{H}_2$) hidrojenler 2.34 ppm´de triplet, (D) ile gösterilen (-NHCOCH$_2$C$\underline{H}_2$) hidrojenler 1.74 ppm´de pentet, (D) ile gösterilen (-NHCOCH$_2$CH$_2$C$\underline{H}_2$) hidrojenler 1.63 ppm´de pentet, (D) ile gösterilen yapıdaki diğer hidrojenler üst üste çakışarak 1.25 ppm´de multiplet ve (D) ile gösterilen (-CH$_3$) metil grubu hidrojenleri 0.87 ppm´de triplet verdiği gösterilmektedir.

Maddenin IR spektrumunda 2915cm$^{-1}$ ´de -NH gerilmesine, 1699cm$^{-1}$´de C=O gerilmesine ait soğurma bantları görülmektedir. Kütle spektroskopisinde molekülün $[M-H]^+$ olarak 967.7244 m/z.Da değeri görülmektedir. Bu bilgiler ışığında maddenin ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-stearamidobenzoat) 42 olduğu kanıtlanmıştır.

42 nolu bileşiğin 24 saatlik antimikrobiyal testlerinde 42 nolu bileşik, 200 µg/ml'de Candida mantarı üzerinde antibiyotiğe yakın inhibasyon göstermiştir. Daha düşük konsantrasyonlara gidildikçe S. aureus, Bacillus ve Candida´ da yüzde canlılık azaldığı uğradığı görülmektedir.

# SONUÇLAR

Yüksek lisans kapsamında sentezlenen 4 adet orijinal antranilik asit türevi bileşiğinin yapıları IR, NMR, Kütle spektroskopisi kullanılarak yapıları aydınlatılmış ve E.coli, Salmonella, S.aureus, Listeria, Bacillus bakterileri ve Candida mantarı üzerinde bu maddelerin etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışma kapsamında elde edilen bileşikler; 42, 43 ve 44 numaralı bileşiklerin kimyasal yapılarındaki farklılıklar yağ asitlerindeki iki karbon kadardır.

14 karbonlu miristil yağ kökünü içeren 44 numaralı bileşik, S. aureus bakterisini antibiyotiğe yakın bir inhibasyon göstermiştir. 18 karbonlu stearil yağ kökünü içeren 43 numaralı bileşik, Candida mantarını antibiyotiğe yakın bir inhibasyon göstermiştir. 16 karbonlu palmitil yağ kökünü içeren 42 numaralı bileşik, kullanılan mantar ve bakterilere karşı aktivite göstermemiştir.

Tetra metilen klorür bileşiklere suda çözünürlük kazandırmak için kulanılan bir bağlayıcı gruptur. 35 numaralı bileşiğimizde sudaki çözünürlüğünü arttırmıştır fakat yağ asitlerinin bağlanmasından sonra oluşan 42, 43 ve 44 numaralı bileşiklerin hidrofobik karakterlerinin fazlalığı sudaki çözünürlüğünü düşürmüştür.

Daha küçük yağ asitleri, 10-12 karbonlu daha küçük molekül ağırlıklı yağ asitleri kullanılarak elde edilecek bileşiklerin suda çözünürlükleri daha iyi olabilir. Bu bileşiklerin mantar ve bakterilere karşı etkinliği artabilir. Gelecek çalışmalarımızda bu tip bileşikler ile çalışılabilinir.

# ÖZET

İsatoik anhidritin bazik ortamda tetra etilen glikol ile kondenzasyonu sonucunda bis-Antranilik ester sentezlenmiştir. Kondenzasyonun amacı, tetra etilen glikolden gelen oksijenlerin bileşiğin çözünürlüğünü arttırmasıdır. Tepkime sonucu $^{1}$H-NMR spektrumu ve kütle ile yapı tayinleri yapılmış ve bir sonraki aşamaya geçilmiştir.

Palmitik asit, stearik asit ve miristik asit, tiyonil klorür ile sırasıyla palmitil klorür, stearil klorür ve miristil klorüre dönüştürülmüştür. Yağ asitlerinin seçilme amacı hidrofobik yapısından kaynaklı olarak, lipoprotein yapılarından geçmesi öngörülmüştür. Tepkime sonucu IR spektrumu ile yapıları kanıtlanmıştır.

bis-Antranilik asit esterleri ile sırasıyla palmitil klorür, stearil klorür ve miristil klorür ile kondenzasyonu sonucunda ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-stearamidobenzoat) 42 nolu bileşik, ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-palmitamidobenzoat) 43 nolu bileşik, ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-miristamidobenzoat) 44 nolu bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenmesi sonrası saflaştırılması kolon kromotografisi ile yapılmıştır. Yapıları IR, NMR ve kütle spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-stearamidobenzoat) 42 nolu, ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-palmitamidobenzoat) 43 nolu ve ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-miristamidobenzoat) 44 nolu bileşiğin yapı tayinleri sonrasında antimikrobiyal testleri yapılmıştır.

E.Coli, Listeria, Salmonella, Stafilokok Aureus, Bacillus Cereus bakterileri ve Candida mantarının antimikrobiyal değerlendirmede yüzde canlılık testlerine bakılmıştır. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-stearamidobenzoat) 42 nolu bileşiğin Candida mantarına, ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-

palmitamidobenzoat) 43 nolu bileşiğin Listeria ve Bacillus bakterilerine, ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-miristamidobenzoat) 44 nolu bileşiğin Listeria, Bacillus, Candida ve E. Coli bakterileri üzerinde antibiyotiğe yakın inhibasyonlar gösterdiği kanıtlanmıştır. Yapılan çalışma yüzde canlılık testlerinin düşük konsantrasyonları incelenmiş olup, hedeflenen sonuçların bir kısmına ulaşılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İsatoik Anhidrit, Miristik Asit, Palmitik Asit, Stearik Asit, Miristil Klorür, Palmitil Klorür, Stearil Klorür, Antimikrobiyal, E.Coli, Listeria, Salmonella, S.Aureus, Bacillus, Candida, Bakteri, Mantar.

# INVESTIGATION OF REACTION OF ISOTOIC ANHYDRIDE WITH POLYESTER AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF COMPOUNDS

## SUMMARY

Bis-Anthranilic ester was synthesized as a result of condensation of isatoic anhydride with tetra ethylene glycol in basic medium. The purpose of condensation is that oxygens from tetra ethylene glycol increase the solubility of the compound. As a result of the reaction, 1H-NMR spectrum and mass and structure determinations were made and the next step was started.

Palmitic acid, stearic acid, and myristic acid were converted to palmityl chloride, stearyl chloride, and myristyl chloride, respectively, with thionyl chloride. Due to the hydrophobic nature of fatty acids, it was predicted that they would pass through lipoprotein structures. As a result of the reaction, their structures were proved by the IR spectrum.

((oxybis(ethane-2,1-diyl))bis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl) bis(2- stearaminobenzoate) compound no. 42, ((oxybis(ethane-2,1-diyl))bis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl) bis(2-palmitaminobenzoate) compound no. 43, ((oxybis(ethane- 2,1-diyl)bis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl) bis(2-myristaminobenzoate) 44 was synthesized. After synthesis, purification was done by column chromatography. Their structures were elucidated by IR, NMR and mass spectroscopy. ((oxybis(ethane-2,1-diyl))bis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl) bis(2-stearaminobenzoate) 42, ((oxybis(ethane-2,1-diyl)) bis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl) bis(2-palmitaminobenzoate) 43 and ((oxybis(ethane-2,1-diyl))bis(oxy))bis(ethane-2,1- diyl)

bis(2-myristaminobenzoate) 44, antimicrobial tests were carried out after the structure determinations.

Percent viability tests of E.Coli, Listeria, Salmonella, Staphylococcus Aureus, Bacillus Cereus bacteria and Candida fungus were examined in the antimicrobial evaluation. ((oxybis(ethane-2,1-diyl))bis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl) bis(2-stearaminobenzoate) against Candida fungus, (((oxybis(ethane-2,1-diyl)) diyl))bis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl) bis(2-palmitaminobenzoate) Compound 43 to Listeria and Bacillus bacteria, ((oxybis(ethane-2,1-diyl))bis(oxy)) bis(ethane-2,1-diyl) bis(2-myristaminobenzoate) Compound 44 has been proven to show antibiotic-like inhibitions on Listeria, Bacillus, Candida and E. Coli bacteria. In the study, low concentrations of percent viability tests were examined, and some of the targeted results were achieved.

**Key Words:** Isatoic Anhydride, Myristic Acid, Palmitic Acid, Stearic Acid, Myristyl Chloride, Palmityl Chloride, Stearyl Chloride, Antimicrobial, E.Coli, Listeria, Salmonella, S.Aureus, Bacillus, Candida, Bacteria, Fungus.

# KAYNAKLAR

1. Kappe T, Stadlbauer W. Isatoic anhydrides and their uses in heterocyclic synthesis. Advances in Heterocyclic Chemistry 1981;28:127- 82.

2. Ramos-Morales FR. Durand-Niconoff S, Correa-Basurto J, Melendez-Bustamante FJ, Cruz-Sanchez JS. Theoretical Study of Reactivity Based on the Hard–Soft/Acid–base (HSAB) in isatoic anhydride and some derivatives J. Mex. Chem. Soc. 2008;52(4):241-48.

3. Czerniecki NJ. Development and characterization of novel Toxoplasma gondii inhibitors (Dissertation). University of Minnesota 2013.

4. Staiger RP, Miller EB. Isatoic anhydride. IV. Reactions with various nucleophiles. The Journal of Organic Chemistry 1959;24(9):1214-19.

5. Staiger RP, Calvin LM, George RP. Isatoic Anhydride: Reactions with Isocyanates, Isothiocyanates, and Schiff's Base. Journal of Chemical and Engineering Data 1963;8(3): 454-56.

6. Naidu PP, Raghunadh A, Rao KR, Mekala R, Babu JM, Rao BR. et al. Urea/Thiourea as Ammonia Surrogate: A Catalyst-Free Synthesis of 2-Substituted 2, 3-Dihydroquinazolin-4 (1 H)-ones/Quinazoline-4 (3 H)-ones. Synthetic Communications 2014;44(10):1475-82.

7. Pooley SA. et al. Spontaneous copolymerization of N-(2-hydroxyethyl) ethyleneimine with isatoic anhydride. Polymer bulletin 1997;39(4):407-14.

8. Hunter N, Vaughan K. Synthesis and characterization of a series of 1, x-bis-(4-oxo-3, 4-dihydro-1, 2, 3-benzotriazin-3-yl) alkanes. Journal of heterocyclic Chemistry 2006; 43(3):731-38.

9. Hartman RF, Rose SD. Kinetics and Mechanism of the Addition of Nucleophiles to α, β-Unsaturated Thiol Esters. The Journal of organic Chemistry 2006;71(17):6342-50.

10. Mayo JD. Process for preparing substituted pyridone compounds. U.S. patent 6, 696, 552. Feb 24, 2004.

11. Clark RL, Clements CJ, Barrett MP, Mackay SP, Rathnam RP, Spencer J. et al. Identification and development of the 1, 4-benzodiazepin-2-one and quinazoline-2, 4-dione scaffolds as submicromolar inhibitors of HAT. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2012;20(20):6019-33.

12. Erb B, Akue R, Rigo B, Pirotte B, Couturier D. Synthesis of 2-Aminoquinazoline-4(3H)-one Derivaties as Potential Potassium Channel Openers. J. Heterocyclic Chem. 2000; 37:253-60

13. Jakob U. Anwendungen von N, N-Bis (2-picolyl) amiden und deren Harnstoffanaloga in der Organischen Chemie (Dissertation). Freiburg: Albert-Ludwigs-Universität. 2015

14. Bowker MJ. Stahl PH. Preparation of water-soluble compounds through salt formation. In: The practice of medicinal chemistry. Academic Press 2008;747-66.

15. Patrick GL. Antibacterial agents. In: An Introduction to Medicinal Chemistry 5th ed. Oxford: University press; 2012.p.413-66.

# ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. İsatoik anhidritin adlandırılması……3

Şekil 2. Antranilik asit ve trifosgen ile isatoik anhidrit sentezi……..4

Şekil 3. Ftalimitten isatoik anhidrit sentezi……4

Şekil 4. Ftalimitten İsatoik Asit sentezinin mekanizma şeması……...5

Şekil 5. İzatinin Baeyer-Villiger oksidasyonu ile İsatoik Anhidrit sentezi……5

Şekil 6. İzatinin Baeyer-Villiger oksidasyonunun muhtemel ürünleri……6

Şekil 7. İsatoik anhidrit……6

Şekil 8. İsatoik anhidritin birbiri ile yarışan iki ürün oluşumu ……...7

Şekil 9. Antraniloantranilik asitin sodyum tuzu sentezi……8

Şekil 10. İsatoik anhidrit ile reaktiflik sırası……8

Şekil 11. İsatoik anhidritle hacimli nükleofillerin tepkimesi……..9

Şekil 12. İsatoik anhidritin izosiyanatlar ile genel tepkimesi……10

Şekil 13. Hidroksilaminler ile tepkimesi…….....10

Şekil 14. Aminoalkol genel tepkimesi……...10

Şekil 15. Enaminlerle tepkimesi……11

Şekil 16. Amitlerle genel tepkimesi……...11

Şekil 17. Üretiklerle genel tepkimesi……12

Şekil 18. Karboksilik asit ve türevleriyle tepkimesi……12

Şekil 19. Karbonyonlarla genel tepkimesi…….....13

Şekil 20. İsatoik anhidritlerden kopolimer eldesi genel şeması……13

Şekil 21. İsatoik anhidritlerin diaminlerle olan genel tepkimesi……14

Şekil 22. İsatoik anhidritin hidroksietil disülfit ile tepkimesi……14

Şekil 23. İsatoik anhidritin 1.4-sikloheksandimetanol ile tepkimesi……..…15

Şekil 24. İsatoik anhidritin alkil halojenürle tepkimesi……15

Şekil 25. İsatoik anhidritin alkil halojenür ile tepkimesi……...16

Şekil 26. Amitin rezonans yapısı……...17

Şekil 27. Amitlerin bağ uzunluğundan kaynaklı görünümü……17

Şekil 28. a) Amitlerin asit katalizli parçalanması. b) Amitlerin baz katalizli parçalanması…….....18

Şekil 29. İsatoik anhidritin tetraetilen glikol ile tepkimesinden ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-aminobenzoat) oluşumu…….30

Şekil 30. Yağ asitlerinin tiyonil klorür ile genel tepkimesi……...31

Şekil 31.((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-aminobenzoat) Eldesi..32

Şekil 32. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-aminobenzoat) Mekanizması……...33

Şekil 33. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-aminobenzoat) ´in proton NMR frekans değerleri……34

Şekil 34. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-aminobenzoat)´in LC/Q-TOF m/z değerleri……...35

Şekil 35. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-aminobenzoat)´in antimikrobiyal (%) canlılık değerleri……..36

Şekil 36. Stearil Klorür Eldesi……37

Şekil 37. Stearil Klorürün IR frekans görüntüsü……..38

Şekil 38. Palmitil Klorür Eldesi……...39

Şekil 39. Palmitil Klorürün IR frekans görüntüsü..……..40

Şekil 40. Miristil Klorür Eldesi……41

Şekil 41. Miristil Klorürün IR frekans görüntüsü……..42

Şekil 42. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-stearamidobenzoat) Eldesi…….....43

Şekil 43. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-stearamidobenzoat) proton NMR ppm değerleri..……..44

Şekil 44. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-stearamidobenzoat)IR frekans değerleri.……45

Şekil 45. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-stearamidobenzoat) TOF-MS m/z değerleri…….....46

Şekil 46. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-stearamidobenzoat) in antimikrobiyal (%) canlılık değerleri……..47

Şekil 47. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-palmitamidobenzoat) Eldesi…….....48

Şekil 48. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-palmitamidobenzoat) proton NMR ppm değerleri..……..49

Şekil 49. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-palmitamidobenzoat) IR frekans değerleri.……50

Şekil 50. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil)bis(2-palmitamidobenzoat)TOF-MS m/z değerleri……...51

Şekil 51. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-palmitamidobenzoat)´in antimikrobiyal (%) canlılık değerleri……..52

Şekil 52. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-miristamidobenzoat) Eldesi…….....53

Şekil 53. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil)bis(2-miristamidobenzoat) proton NMR ppm değerleri…….54

Şekil 54. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-miristamidobenzoat) IR frekans değerleri …….55

Şekil 55. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-miristamidobenzoat) TOF-MS m/z değerleri…….....56

Şekil 56. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-miristamidobenzoat)´in antimikrobiyal (%) canlılık değerleri…….57

Şekil 57. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-aminobenzoat)`in $^{1}$H-NMR hidrojen atomlarının gösterimi…….....58

Şekil 58. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil)bis(2-miristamidobenzoat)´in $^{1}$H-NMR hidrojen atomlarının numaralandırılması……..60

Şekil 59. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-palmitamidobenzoat) $^{1}$H-NMR hidrojen atomlarının numaralandırılması……61

Şekil 60. ((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))bis(etan-2,1-diil) bis(2-stearamidobenzoat) $^{1}$H-NMR hidrojen atomlarının numaralandırılması……..63

**TABLOLAR**

Tablo 1. Önemli Bileşiklerin Asit/Baz Kp Değerleri…….21

Tablo 2. En çok kullanılan 14 “Anyon” un kullanım sıklığının yüzdesel değeri……24

Tablo 3. En çok kullanılan 14 “Katyon” un kullanım sıklığının yüzdesel değeri……25

**DENKLEMLER**

Denklem 1. Yalkowsky Denklemi……..20

Denklem 2. Henderson-Hassellbach denklemi……..22

# ÖZGEÇMİŞ

Umut SEZER, ilk öğrenimini Tekirdağ/Çerkezköy Cumhuriyet İlköğretim Okulu´nda orta öğrenimini 75. Yıl İlköğretim Okulu`nda, lise eğitimini 2007- 2011 yılları arasında Tekirdağ/Çerkezköy Pakize Narin Lisesi`nde tamamladı. Lisans eğitimini 2011-2015 yılları arasında Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü´nde tamamladıktan sonra Kimyager, 2014-2015 yılları arasında ise yine Trakya Üniversitesi Eğitim Fakültesi ´nden Pedagojik Formasyon Programı'ndan mezun olduktan sonra Kimya Öğretmeni unvanı kazandı. 2017-2018 Eğitim öğretim yılında Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Temel Eczacılık Bilimleri Farmasötik Kimya Dalı'nda yüksek lisansa başlamıştır.