

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ASETİLSALİSİLİK ASİDİN AMİNO ASİTLER VE AMİNO ALKOLLERLE
YENİ TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Betül DÖNMEZ

**Eczacılık Temel Bilimleri Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA
2018**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ASETİLSALİSİLİK ASİDİN AMİNO ASİTLER VE AMİNO ALKOLLERLE
YENİ TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Betül DÖNMEZ

**Eczacılık Temel Bilimleri Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nezire SAYGILI**

**ANKARA
2018**

**ASETİLSALİSİLİK ASİDİN AMİNO ASİTLER VE AMİNO ALKOLLERLE YENİ
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Betül Dönmez

Prof. Dr. Nezire Saygılı

Bu tez çalışması 11.06.2018 tarihinde jürimiz tarafından "Eczacılık Temel Bilimleri Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: *Prof. Dr. Nesrin Gökhan Kelekçi* 
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya

Tez Danışmanı: *Prof. Dr. Nezire Saygılı* 
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Temel Bilimleri

Üye: *Prof. Dr. Adnan Bulut* 
Kırıkkale Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

10 Temmuz 2018



Prof. Dr. Diclehan Orhan

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Tezimin tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.

Tezimin 11.06.2019 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.

Tezimin 11.06.2019 tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.

Yazarın Seçimi



Betül DÖNMEZ

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. Nezire Saygılı danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.



Betül DÖNMEZ

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bana her konuda daima ilgi ve sabırla yol gösteren, sonsuz anlayışını ve desteğini esirgemeyen, bilgisiyle ve yorumlarıyla bana ışık tutan değerli danışman hocam Prof. Dr. Nezire Saygılı'ya,

Destek ve anlayışlarından dolayı başta Prof. Dr. İlker Özkan ve Prof. Dr. Cihangir Tanyeli olmak üzere ODTÜ Kimya Bölümü öğretim üyelerine ve tüm idari personeline,

Destek ve ilgilerinden dolayı tüm Eczacılık Temel Bilimler Anabilim Dalı öğretim üyelerine, araştırma görevlilerine ve çalışanlarına,

ATR analizlerim için Uzm. Berrak Çelebi'ye,

Samimiyeti, çalışkanlığı ve her zaman gülen gözleriyle tanıdığım, tez çalışmam süresince her ihtiyacım olduğunda yanımda olan arkadaşım Gülce'ye,

Ankara'daki hayatımın her anını güzelleştiren arkadaşlarım Ebru Akman, Zehra Oluz ve Betül Uygur'a,

Sonsuz teşekkür ediyorum.

Hayattaki duruşu ile her zaman beni kendine hayran bırakan sevgili abim sayesinde keşfettiğim Jonas Salk'un sözleriyle; 'İyi ebeveynler çocuklarına Kökler ve Kanatlar verir. Evin nerede olduğunu bilmek kökleri, uçup gitmek ve onlara ne öğretildiğini öğrenmek ise kanatlarıdır.' Hayatın her anında tüm güçlerini bize kök ve kanat vermek için birleştiren ve sorgusuzca sunan sevgili babam ve annem siz benim hayatımın ışığısınız, sonsuz sevginizle sağladığınız kökler, sonsuz güven ve özgürlükle verdiğiniz kanatlar için size minnettarım. Serkan, Şerife, Gülüzar, Beyza, Berke, Eslem ve Eren sizler hayatımın en güzel yanısınız, iyi ki varsınız.

Ve canım kızıma sonsuz sevgi ile...

ÖZET

Dönmez, B. Asetilsalisilik Asidin Amino Asitler ve Amino Alkollerle Yeni Türevlerinin Sentezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Temel Bilimleri Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2018. Bu çalışmada, 2-(alkilkarbomil)fenil asetat (9-11, 16, 17) ve 2-hidroksi-N-alkilbenzamid (12-15, 18, 19) yapısında toplam 11 bileşiğin sentezi yapılmıştır. Bu bileşiklerden birinin (13) kimyasal yapısı daha önce literatürde tanımlanmıştır. Amino asitlerin tiyonil klorür varlığında metanol ile reaksiyonu sonucunda amino asit esterleri (1-7) elde edilmiştir. Asetil salisilik asit (ASA), tiyonil klorür ile aktif hale getirilerek asetilsalisil klorür (8) oluşturulmuştur. Asetilsalisil klorürün (8) amino asit esterleri (1-7) ile trietilamin varlığında nükleofilik katım ve ayrılma reaksiyonu sonucu ASA'nın amit türevleri (9-16) elde edilmiştir. Asetilsalisil klorürün (8) homokiral β -amino alkoller olan (S)-(+)-2-amino-1-propanol, (R)-2-Amino-3-fenil-1-propanol ve (2R,3R)-2-amino-3-metilbütan molekülleri ile trietilamin ve DMAP içeren reaksiyonu sonucu ASA'nın diğer amit türevleri (17-19) sentezlenmiştir. Sentezi yapılan bileşiklerin fiziksel özellikleri belirlenmiş ve yapıları IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, kütle spektroskopisi ile kanıtlanmıştır. Optikçe aktif bileşiklerin optik rotasyon değerleri polarimetre ile ölçülmüş ve özgül çevirme değerleri hesaplanmıştır. Bu bileşikler düşük gastrik yan etki göstermek üzere asetilsalisilik asidin amit türevleri olarak tasarlanmış ve aktivite özellikleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin analjezik antiinflamatuvar etkileri COX enzim inhibisyon deneyleriyle, oksijen elektrodu kullanarak, oksijen alımının başlangıç oranıyla izlenmesi şeklinde gerçekleştirmiştir.

Anahtar kelimeler: Asetilsalisilik asit, antiinflamatuvar, analjezik.

ABSTRACT

Dönmez, B. Synthesis of New Acetylsalicylic Acid Derivatives Via Amino Acids and Amino Alcohols, Hacettepe University Health Sciences Institute M.Sci. Thesis in Basic Pharmaceutical Sciences, Ankara, 2018. In this study, total 11 compounds namely 2-(alkylcarbonyl)phenylacetate (9-11, 16, 17) and 2-hydroxy-N-alkylbenzamide (12-15, 18, 19) were synthesized. Chemical structure of one of these compounds (13) was defined previously in literature. Aminoacids were reacted with thionyl chloride in methanol to give aminoacid ester compounds (1-7). Acetylsalicyl chloride (8) was produced by activation of acetylsalicylic acid (ASA) with thionyl chloride. Acetylsalicyl chloride (8) was then reacted with aminoacid ester compounds (1-7) in the presence of triethylamine via addition and elimination mechanism to form amide derivatives of ASA (9 - 16). (*S*)-(+)-2-amino-1-propanol, (*R*)-2-amino-3-phenyl-1-propanol and (*2R,3R*)-2-amino-3-methylbutane that are homochiral β -amino alcohols were each reacted with acetylsalicyl chloride (8) in presence of triethylamine and DMAP to give other amide derivatives of ASA (17-19 respectively). Physical properties of the synthesized compounds were determined and their chemical structures were elucidated by IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ and mass spectroscopy. Optical rotation values of the optically active compounds were measured by polarimeter and absolute rotation values were calculated. These compounds were designed as amide derivatives of ASA to have low gastric side effect and their activity properties were investigated. Analgesic antiinflammatory effects of the synthesized compounds were carried out via COX enzyme inhibitory experiments by monitoring oxygen uptake with respect to initial ratio using oxygen electrode.

Key Words: Acetylsalicylic acid, antiinflammatory, analgesic.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xvii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Steroid Olmayan Anti-inflamatuar İlaçlar (NSAİİ)	5
2.1.1. NSAİİ'lerin Etki Mekanizması	5
2.1.2. Siklooksijenaz Enzimi ve Reaksiyonu	7
2.2. NSAİİ'lerin Kimyasal Yapıları, Sınıflandırılması ve Özellikleri	9
2.2.1. Salisilatlar	10
2.2.2. Propiyonik asitler	13
2.2.3. Aril ve heteroaril asetik asitler	13
2.2.4. Antranilatlar	15
2.2.5. Oksikamlar (Enolik asitler)	15
2.2.6. Fenilpirazolonlar	16
2.2.7 Anilidler	17
2.3. COX-2 Seçici İnhibitörler	17
2.4. Aspirinin Tarihçesi	18
2.5. COX Enzimlerinin Aspirin ile İnhibisyon Mekanizmasının İncelenmesi	19
2.6. Aspirinin Farmakolojisi ve Farmokinetiği	21
2.7. NSAİİ'lerin Tolere Edilebilirliği	22
2.7.1. Gastrointestinal Tolerite	22

2.7.2. Kardiyovasküler Tolerite	22
2.8. Amino Asitler	23
2.9. Karboksilik Asit ve Esterlerin Bazı Tipik Reaksiyonları	25
2.9.1. Transesterleştirme	25
2.9.2. Karboksilik Asitin Fischer Esterleşmesi ile Alkollerle Reaksiyonu	27
2.9.3. Asit Klorür Sentezi ve Reaksiyonları	28
2.9.4. Asit Klorürlerin Aminlerle Reaksiyonu ve Trietilamin Kullanımı	29
2.9.5. Asit Klorürlerin Alkol ve Fenollerle Reaksiyonu	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Genel Metotlar	32
3.2. Asetil Salisilik Asitin Açıl Klorürünün Sentez Yöntemi	32
3.3. Amino Asitlerin Esterlerinin Genel Sentez Yöntemi	33
3.4. İlaçların Açıl Klorürleri ve Amino Asit Esterler/Amino Alkoller ile Nükleofilik Katım ve Ayrılma Reaksiyonu Yöntemi	33
3.5. Biyolojik Etki Çalışmaları	34
4. BULGULAR	35
4.1. Amino Asit Esterlerinin Sentezi	35
4.1.1. Dimetil 2-aminosüksinat (Bileşik 1) Sentezi	35
4.1.2. (<i>R</i>)-Dimetil 2-aminopentandioat (Bileşik 2) Sentezi	35
4.1.3. (<i>S</i>)-Dimetil 2-aminosüksinat (Bileşik 3) Sentezi	36
4.1.4. Dimetil 2-aminopentandioat (Bileşik 4) Sentezi	36
4.1.5. (<i>R</i>)-Dimetil 2-aminosüksinat (Bileşik 5) Sentezi	37
4.1.6. (<i>S</i>)-Metil 2-amino-3-metilbütanoat (Bileşik 6) Sentezi	37
4.1.7. (<i>R</i>)-Metil 2-amino-3-metilbütanoat (Bileşik 7) Sentezi	37
4.2. Aspirin Türevi Moleküllerin Sentezi	38
4.2.1. 2-(Klorokarbonil)fenil asetat (Bileşik 8) Sentezi	38
4.2.2. Dimetil 2-(2-asetoksibenzamido)süksinat (Bileşik 9) Sentezi	38
4.2.3. (<i>S</i>)-Dimetil 2-(2-asetoksibenzamido)pentandioat (Bileşik 10) Sentezi	39
4.2.4. (<i>S</i>)-Dimetil 2-(2-asetoksibenzamido)süksinat (Bileşik 11) Sentezi	40
4.2.5. Dimetil 2-(2-hidroksibenzamido)pentandioat (Bileşik 12) Sentezi	41

4.2.6. (<i>R</i>)-dimetil 2-(2-hidroksibenzamido)süksinat (Bileşik 13) Sentezi	42
4.2.7. (<i>S</i>)-Metil 2-(2-hidroksibenzamido)-3-metilbütanoat (Bileşik 14) Sentezi	42
4.2.8. (<i>R</i>)-Metil 2-(2-hidroksibenzamido)-3-metilbütanoat (Bileşik 15) Sentezi	43
4.2.9. Metil 2-(2-asetoksibenzamido)-3-hidroksipropanoat (Bileşik 16) Sentezi	44
4.2.10. (<i>S</i>)-2-((1-Hidroksipropan-2-il)karbomil)fenil asetat (Bileşik 17) Sentezi	45
4.2.11. (<i>R</i>)-2-Hidroksi-N-(1-hidroksi-3-fenilpropan-2-il)karbomil)benzamid (Bileşik 18) Sentezi	46
4.2.12. 2-Hidroksi-N-((2 <i>R</i> -3 <i>S</i>)-1-hidroksi-3-metilpentan-2-il)benzamid (Bileşik 19) Sentezi	48
4.3. Biyolojik Etki Çalışmaları	47
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	94
7. KAYNAKLAR	96
8. EKLER	
EK-1: Bileşik-9 Genişletilmiş ¹ H-NMR Spektrumu	
EK-2: Bileşik-10 Genişletilmiş ¹ H-NMR Spektrumu	
EK-3: Bileşik-11 Genişletilmiş ¹ H-NMR Spektrumu	
EK-4: Bileşik-12 Genişletilmiş ¹ H-NMR Spektrumu	
EK-5: Bileşik-13 Genişletilmiş ¹ H-NMR Spektrumu	
EK-6: Bileşik-14 Genişletilmiş ¹ H-NMR Spektrumu	
EK-7: Bileşik-15 Genişletilmiş ¹ H-NMR Spektrumu	
EK-8: Bileşik-16 Genişletilmiş ¹ H-NMR Spektrumu	
EK-9: Bileşik-17 Genişletilmiş ¹ H-NMR Spektrumu	
EK-10: Bileşik-18 Genişletilmiş ¹ H-NMR Spektrumu	
EK-11: Bileşik-8 Genişletilmiş ¹ H-NMR Spektrumu	
9.ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

- AA:** Araşidonik asit
ASP: Aspirin
ASA: Asetilsalisilik asit
CDCl₃: Dötoro kloroform
COX: Siklooksijenaz
COX-1: Siklooksijenaz-1
DMSO: Dimetilsülfoksit
GI: Gastrointestinal
HPETE: Hidroperoksieikozatetraenoikasit
HETE: Hidroeikozatetraenoikasit
Hz: Hertz
İTK: İnce tabaka kromatografisi
NMR: Nükleer Manyetik Rezonans
NSAİİ: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaç
p-BK: Parabenzokinon
PG: Prostaglandin
PGG₂: Prostaglandin G₂
PGH₂: Prostaglandin H₂
PGE₂: Prostaglandin E₂
PGD₂: Prostaglandin D₂
PGF_{α2}: Prostaglandin F_{α2}
PGI₂: Prostaglandin I₂
POX: Peroksidaz
Pp: Milyonda bir
TXA: Tromboksan A
TXA₂: Tromboksan A₂
TXB: Tromboksan B
UV: Ultraviyole

5.2. Bileşik 1'in ¹ H-NMR spektrumu.	49
5.3. Bileşik 1'in ¹³ C-NMR spektrumu.	49
5.4. Bileşik 9'un sentez şeması.	50
5.5. Bileşik 9'un ¹ H-NMR spektrumu.	51
5.6. Bileşik 9'un ¹³ C-NMR spektrumu.	52
5.7. Bileşik 9'un HRMS spektrumu.	52
5.8. Bileşik 9'un ATR spektrumu.	52
5.9. Bileşik 2'nin sentez şeması.	53
5.10. Bileşik 2'nin ¹ H-NMR spektrumu.	53
5.11. Bileşik 2'nin ¹³ C-NMR spektrumu.	54
5.12. Bileşik 10'un sentez şeması.	55
5.13. Bileşik 10'un ¹ H-NMR spektrumu.	56
5.14. Bileşik 10'un ¹³ C-NMR spektrumu.	56
5.12. Bileşik 10'un sentez şeması.	55
5.13. Bileşik 10'un ¹ H-NMR spektrumu.	56
5.14. Bileşik 10'un ¹³ C-NMR spektrumu.	56
5.15. Bileşik 10'un Dept-90 spektrumu.	57
5.16. Bileşik 10'un Dept-135 spektrumu.	57
5.17. Bileşik 10'un ATR spektrumu.	58
5.18. Bileşik 10'un HRMS spektrumu.	58
5.19. Bileşik 3'ün sentez şeması..	59
5.20. Bileşik 3'ün ¹ H-NMR spektrumu.	59
5.21. Bileşik 3'ün ¹³ C-NMR spektrumu	60
5.22. Bileşik 11'in sentez şeması.	61
5.23. Bileşik 11'in ¹ H-NMR spektrumu.	61
5.24. Bileşik 11'in ¹³ C-NMR spektrumu.	62
5.25. Bileşik 11'in HRMS spektrumu.	62
5.26. Bileşik 11'in ATR spektrumu.	63
5.27. Bileşik 4'ün sentez şeması.	63

5.28. Bileşik 4'ün ¹ H-NMR spektrumu.	64
5.29. Bileşik 4'ün ¹³ C-NMR spektrumu.	64
5.30. Bileşik 12'nin sentez şeması.	65
5.31. Bileşik 12'nin ¹ H-NMR spektrumu.	66
5.32. Bileşik 12'nin ¹³ C-NMR spektrumu.	66
5.33. Bileşik 12'nin Dept-90 spektrumu.	67
5.34. Bileşik 12'nin Dept-135 spektrumu.	67
5.35. Bileşik 12'nin HRMS spektrumu.	68
5.36. Bileşik 12'nin ATR spektrumu.	68
5.37. Bileşik 5'in sentez şeması.	69
5.38. Bileşik 5'in ¹ H-NMR spektrumu.	69
5.39. Bileşik 5'in ¹³ C-NMR spektrumu.	69
5.40. Bileşik 13'ün sentez şeması.	70
5.41. Bileşik 13'ün ¹ H-NMR spektrumu.	71
5.42. Bileşik 13'ün ¹³ C-NMR spektrumu.	71
5.43. Bileşik 13'ün HRMS Spektrumu.	72
5.44. Bileşik 13'ün ATR Spektrumu.	72
5.45. Bileşik 6'nin sentez şeması.	73
5.46. Bileşik 6'nin ¹ H-NMR spektrumu.	73
5.47. Bileşik 6'nin ¹³ C-NMR spektrumu.	74
5.48. Bileşik 14'ün sentez şeması.	75
5.49. Bileşik 14'ün ¹ H-NMR spektrumu.	75
5.50. Bileşik 14'ün ¹³ C-NMR spektrumu.	76
5.51. Bileşik 14'ün DEPT90-NMR spektrumu.	76
5.52. Bileşik 14'ün DEPT135-NMR spektrumu.	77
5.53. Bileşik 14'ün HRMS spektrumu.	77
5.54. Bileşik 14'ün ATR spektrumu.	77
5.55. Bileşik 7'nin sentez şeması.	78
5.56. Bileşik 7'nin ¹ H-NMR spektrumu.	79

5.57. Bileşik 7'nin ¹³ C-NMR spektrumu.	79
5.58. Bileşik 15'in sentez şeması.	80
5.59. Bileşik 15'in ¹ H-NMR spektrumu.	81
5.60. Bileşik 15'in ¹³ C-NMR spektrumu.	81
5.61. Bileşik 15'in HRMS spektrumu.	82
5.62. Bileşik 15'in ATR spektrumu.	82
5.63. Bileşik 16'nın sentez şeması.	83
5.64. Bileşik 16'nın ¹ H-NMR spektrumu.	84
5.65. Bileşik 16'nın ¹³ C-NMR spektrumu.	84
5.66. Bileşik 16'nın HRMS spektrumu.	85
5.67. Bileşik 17'nin sentez şeması.	86
5.68. Bileşik 17'nin ¹ H-NMR spektrumu.	86
5.69. Bileşik 17'nin ¹³ C-NMR spektrumu.	87
5.70. Bileşik 17'nin ATR Spektrumu.	87
5.71. Bileşik 18'in sentez şeması.	88
5.72. Bileşik 18'in ¹ H-NMR spektrumu	89
5.73. Bileşik 18'in ¹³ C-NMR spektrumu.	89
5.74. Bileşik 18'in ATR spektrumu.	90
5.75. Bileşik 19'un sentez şeması.	91
5.76. Bileşik 19'un ¹ H-NMR spektrumu.	91
5.77. Bileşik 19'un ¹³ C-NMR spektrumu.	92
5.78. Bileşik 19'un ATR spektrumu.	95

TABLULAR

Tablo	Sayfa
1.1. Sentezi yapılan bileşiklerin genel yapıları.	4
4.1. Aspirin türevlerinin COX-1 enzim inhibisyon aktiviteleri.	49

1. GİRİŞ

Ağrı dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur.¹ Kronik şiddetli ağrı, insan hayatında günlük işleyişi, uyku kalitesini, kişilerarası ilişkileri ve üretkenliği olumsuz etkileyebilir ve önemli bir ekonomik yük ile ilişkilidir.^{1,2} Tedavi edilmemiş akut ağrı, artan sağlık sorunlarının (gecikmiş yara iyileşmesi, bağışıklık fonksiyon bozukluğu, strese bağlı kardiyovasküler problemler ve pnömoni gibi solunum problemleri) ve kronik ağrının ortaya çıkması ile ilişkili olabilir.³ Ağrının farmakolojik yönetimi için iki ana seçenek vardır; cox izoenziminin inhibisyonu yoluyla etki yapan steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) ve opioid analjezikler.^{4,5} Analjezik ilaçların çok çeşitli yan etkilerinden dolayı, son yıllarda farklı yapılara sahip sistemler ile analjezik ilaç geliştirme çabaları araştırmacıların odaklandığı bir alanı oluşturmaktadır. Bu konuda araştırmacılar daha az toksik ve daha etkin bir bileşiği hedeflemektedir.^{6 7 8 9 10}

NSAİİ'ler dünya çapında en çok kullanılan ilaçlar arasındadır. Siklooksijenaz (COX) izoenzimlerinin inhibisyonu yoluyla etki eden NSAİİ'ler 100 yıldan fazla bir süre önce keşfedilmiştir. Akut ve kronik ağrının farmakolojik yönetiminin kilit bileşimidirler. COX-1 ve COX-2 izoenzimlerinin farklı biyolojik fonksiyonları vardır ve analjezik aktivite öncelikle COX-2 inhibisyonu ile ilişkili olmakla birlikte (tek başına olmamakla birlikte), farklı yan etkiler COX-1 ve COX-2'nin inhibisyonundan kaynaklanır. Aspirin de dahil olmak üzere mevcut tüm NSAİİ'ler, COX-1 ve COX-2 için göreceli seçicilikleri ile ilişkili olarak, özellikle mide-bağırsak ve kardiyovasküler etkiler olmak üzere potansiyel yan etkilerle ilişkilidir.¹¹ Gastrointestinal sistem, NSAİİ toksisitesinin en sık karşılaşılan yan etki alanıdır ve NSAİİ tedavisi, üst gastrointestinal ülserlerden kanamanın önde gelen nedenleri arasındadır. Daha az dikkat çekmelerine rağmen alt gastrointestinal sistemi hedef alan yan etkiler de endişe yaratmaktadır.¹² NSAİİ'lerin uzun süreli kullanımı ile ilişkili olan gastrointestinal kanama ve toksisite, yeni antiinflamatuvar ilaçların araştırılmasına yönelik arayışa yol açmıştır.¹³

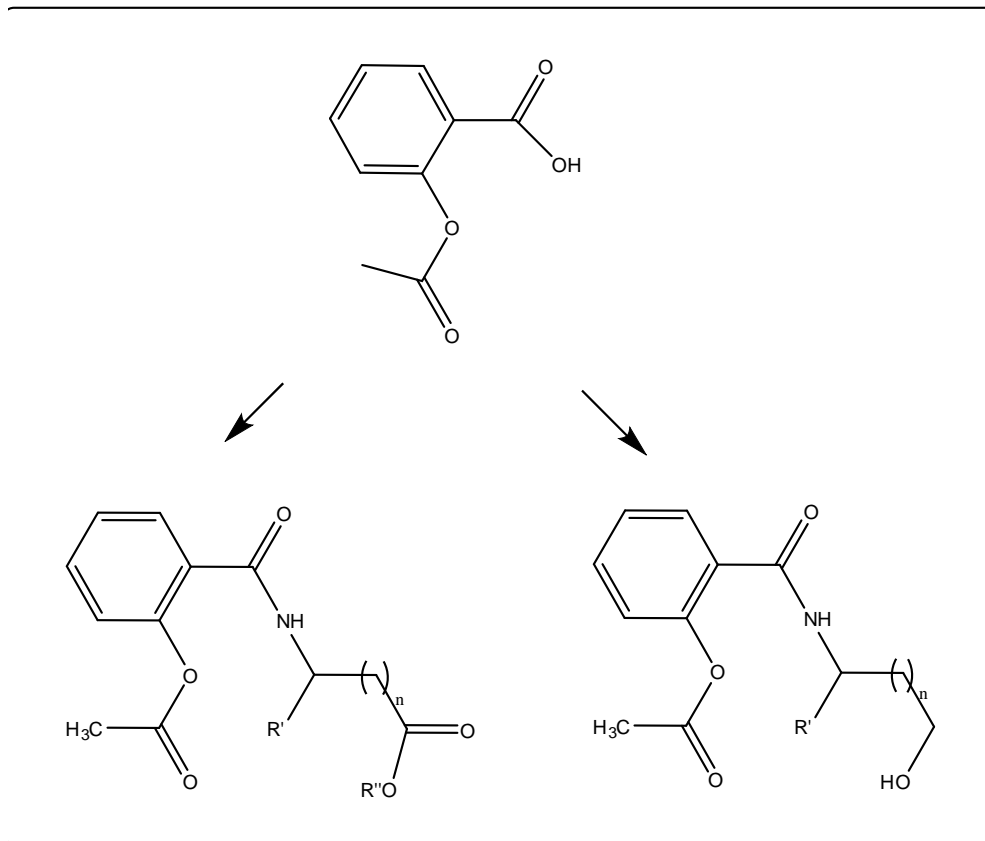
Son yıllarda çığır açan bulgular, NSAİİ'lerin neden olduğu yan etkilerin kaynağını ve gelişimini daha iyi anlamamızı sağlamıştır. Seçici COX-2 inhibitörlerinin keşfi antiinflamatuvar ilaçlar için bir umut olmuştur fakat bununla birlikte, seçici COX-

2 inhibitörleri için duyulan heyecan, gastrointestinal ve kardiyovasküler ilişkili yan etkilerin ortaya çıkması nedeniyle kısa zamanda ortadan kalkmıştır. Günümüzde yan etkileri indirgenmiş yeni NSAİİ türevleri ilgi çekici bir araştırma alanıdır. Yapılan çalışmalara baktığımızda, fosfatidilkolin ile ilişkili NSAİİ, fosfo-NSAİİ, antioksidan-NSAİİ melezleri, probiyotikler ve prebiyotikler ile indüklenen NSAİİ'ler mevcuttur.

Aspirin, 100 yıldan uzun süredir yaygın olarak kullanılan ve nispeten güvenli non steroid antiinflamatuvar bir ilaçtır. Aspirin başlıca analjezik, antipiretik, antiromatizmal ve antiinflamatuvar bir ilaç olarak kullanılır. İnme, kalp krizi ve kanseri önlemek için de kullanılabilir.¹⁴ Aspirin Alzheimer ve Parkinson hastalığı üzerinde olumlu etkileri de ortaya çıkmıştır.¹⁵ Tromboembolik hastalıkları önlemek ve tedavi etmek için de kullanılır.¹⁶⁻¹⁷ Araştırmalar Aspirin'in meme kanseri¹⁸, kolon kanseri¹⁹ ve rektal karsinom²⁰ gibi kanserlerin tedavisinde ve önlenmesinde kullanılabileceğini de göstermiştir. Yeni faydaları keşfedildikçe, aspirin kullanımı artmaktadır. Bununla birlikte, bu ilacın tartışmasız başarısına rağmen, kullanımı ciddi gastrointestinal mukoza hasarı ile ilişkilidir. Bir takım faktörlerin Aspirin'in yan etkilerinden sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Birincisi, Aspirin, gastrik epitelyal hücrelerde büyük oranda eksprese olan ve prostaglandinlerin sentezinde rol oynayan bir enzim olan siklooksijenaz-1'i (COX-1) inhibe eder²¹. Prostaglandinler gastrik mukozayı korumada önemli bir rol oynarlar²². İkincisi, Aspirin'deki serbest karboksilik grup, mide mukozası üzerinde lokal iritan bir etki gösterir. Bu yan etkilerin üstesinden gelmek için Aspirin türevleri araştırılmıştır ve bazı Aspirin türevleri, ASP-NO²³ ve ASP-H₂S²⁴ gibi umut verici sonuçlar sunmaktadır. Bu iki tür türev NO veya H₂S gazının serbest salınımı sağlar ve bu gazlar mide mukozasını korumaya yardımcı olur. Bununla birlikte, NO ve H₂S konsantrasyonunu kontrol etmek zordur ve gazın her ikisi de normal aralığı aştığında, midede bir miktarı toksik hale gelir.²⁵ Metal elementlerin modifiye edildiği Aspirin türevleri (Metal-Aspirin) ise metal elementlerin insan vücudu için gerekli besin maddeleri olduğu temelinde geliştirilmiştir. V-ASP²⁶ ve Cu-ASP²⁷ gibi metal-aspirin bildirilmiştir. Ancak, Metal-Aspirin tarafından sağlanan mide mukozasının korunması ile ilgili işlev ve mekanizma hala belirsizdir. Amino asitler ve karbonhidratlar üstün GI toleransı nedeniyle NSAİİ esterlerinin ön ilaçları olarak yaygın bir şekilde

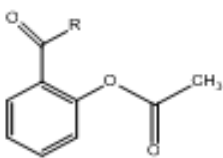
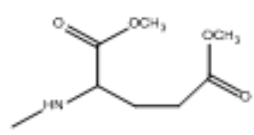
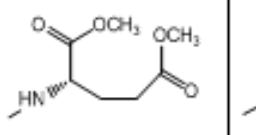
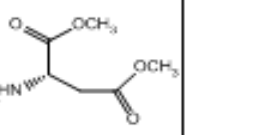
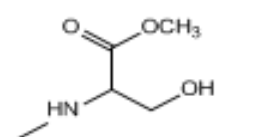
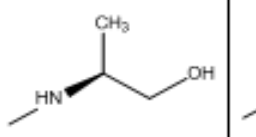
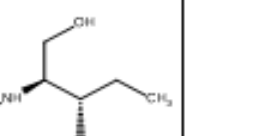
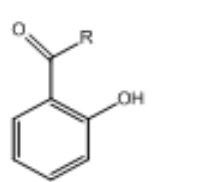
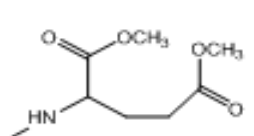
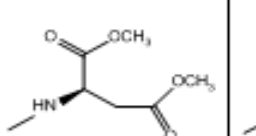
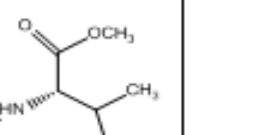
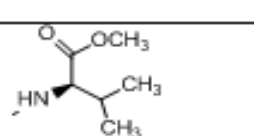
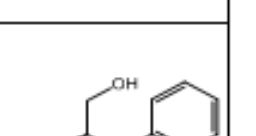
kullanılmıştır. NSAİİ'lerle amino asitler ve karbonhidratların konjugasyonu, çözünürlüğü artırır, biyoyararlanımı artırır ve elde edilen bileşiklerde mide koruyucu özellikleri kazandırır.²⁸

Bu tez çalışmasında; Aspirin molekülünün açıl klorürü ile aminoasit esterlerin ve amino alkollerin nükleofilik katım ve ayrılma reaksiyonu ile genel formülü aşağıda verilen analjezik-antiinflamatuvar etki ve düşük gastrointestinal toksisite olasılığına sahip 2-(alkilkarbomil)fenil asetat (9-11, 16, 17) ve 2-hidroksi-N-alkilbenzamid (12-15, 18, 19) yapılarında bir grup yeni bileşiğin sentezinin yapılması, enstrümental yöntemlerle yapılarının aydınlatılması ve analjezik- antiinflamatuvar etkilerinin incelenerek molekül üzerinde yapılan değişikliklerin aktivite üzerindeki etkisinin tartışılması amaçlanmıştır. Sentezi yapılan bileşiklerin genel yapıları Tablo 1.1.'de verilmiştir.



Şekil 1.1. Sentezlenen moleküllerin genel yapısı.

Tablo 1.1. Sentezi yapılan bileşiklerin genel yapıları.

		R			
	Bileşik 9	Bileşik 10	Bileşik 11		
					
	Bileşik 16	Bileşik 17	Bileşik 19		
					
		Bileşik 12	Bileşik 13	Bileşik 14	
					
Bileşik 15		Bileşik 18			
					

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Steroid Olmayan Anti-inflamatuar İlaçlar (NSAİİ)

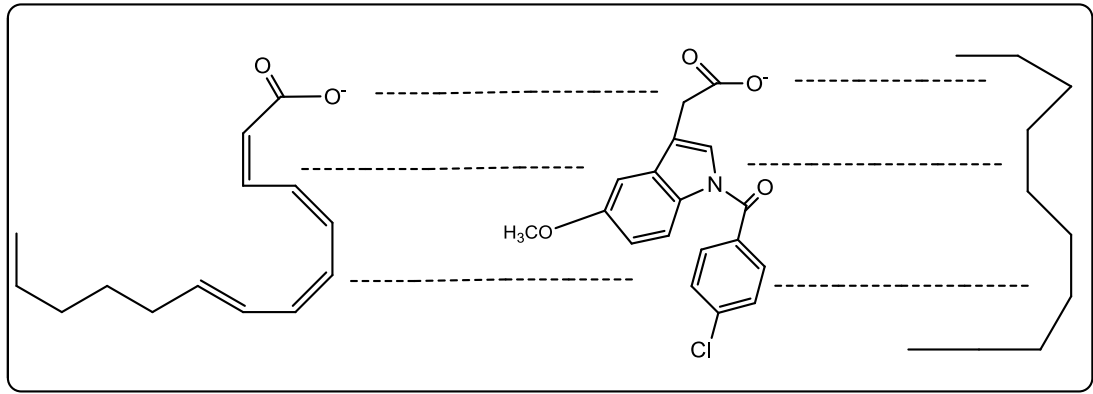
Nonsteroidal Antiinflamatuar İlaçlar (NSAİİ) dünyada en fazla reçetelenen ve en yaygın pazarlanan ilaç grupları içerisinde yer almaktadır. NSAİİ'ler analjezik (ağrı kesici), antipiretik (ateş düşürücü) ve antiinflamatuar (iltahabi reaksiyonu önleyici) etkili ilaçlardır.^{29,30} Günümüzde iltihap, hem insan hem de hayvan hastalıklarındaki ağır etkileri nedeniyle küresel araştırmanın dikkatini çekmiştir. Mevcut durumda non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler), farklı hastalıklarla özellikle romatoid artrit ile ilişkili ağrı ve inflamasyonun tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.¹¹ Aspirin bu grup ilaçların ilk örneğidir. Bu nedenle; aspirin benzeri ilaçlar daha sıklıkla "Steroid Olmayan Antiinflamatuar İlaçlar" (NSAİİ) olarak tanımlanırlar.³¹

NSAİİ'lerin tarihteki yerine bakıldığında; eski çağlardan itibaren bilinen ve birçok iltihabi hastalıkların tedavisinde kullanılan kolşisin'in 1820 yılında elde edilmesiyle başlamış olup, 1860'da salisilik asit'in tanımlanması ve ilk Aspirin tabletinin 1897'de Felix Hoffman tarafından sentezlenmesiyle gelişmeye devam etmiştir. Nonstreoid antiinflamatuar ilaç terimi ise 1949 yılında ilk kez kullanılmıştır. ³² 1971 yılında ise John R. Vane tarafından siklooksijenaz (COX) enzimi tanımlanmış ve bu buluşu ile 1982 Nobel tıp ödülünü almıştır. 1976'da ise ilk defa siklooksijenaz enzimi elde edilmiştir.^{30,33}

2.1.1. NSAİİ'lerin Etki Mekanizması

İlaç molekülünün reseptör (hedef) ile moleküler yerleştirilmesi, ilaç-reseptör etkileşimleri hakkında önemli bilgiler verir ve afinite ve aktivitelerini tahmin etmek için ilaç adaylarının protein hedeflerine bağlanma yönünü keşfetmek için yaygın olarak kullanılır. Dolayısıyla, siklooksijenaz (COX) enzimi, antiinflamatuar etkinlik için iyi bilinen bir hedeftir. COX, araşidonik asit'in prostaglandinler ve tromboksanlara dönüşümünü katalizleyen endojen bir enzimdir.³⁴ İnflamasyonda iki enzim aktivasyonu olmaktadır. Bunlardan biri lipoksijenaz diğeri ise sikloksijenaz enzimidir. NSAİİ'lerin baskıladıkları başlıca yol siklooksijenaz inhibisyonudur. Sikloksijenaz yani COX enzimi araşidonik asit metabolizmasının ve dolayısıyla prostaglandin ve

tromboksan sentezinin katalizörüdür. Siklooksijenaz enzimi siklooksijenaz ve peroksidaz etkisi gösterir. Birinci etkisi, araşidonic asitten prostaglandin G₂ oluşmasını, ikinci etki ise PGH₂ oluşmasını katalize etmesidir. İnflamasyona neden olan uyarılar, araşidonic asitten COX enzimi yoluyla prostaglandin sentezini artırır. NSAİ'ler siklooksijenaz enzimini inhibe ederek COX ürünlerinin (prostaglandin ve tromboksan) sentezini azaltırlar.



Şekil 2.1. COX enzimi anahtar kilit yapısı.

Genellikle NSAİ ilaçlar hem COX- 1'i hem de COX-2'yi inhibe ederler. Çoğu NSAİ ilaç COX-1 seçicidir bu ilaçlara örnek aspirin, ketoprofen, indometasin, piroksikam, sulindaktrir. Diğer NSAİ ilaçlardan COX-2 seçici olanlar COX-2'yi COX-1'e göre daha fazla inhibe etmektedir ancak yüksek doz kullanımda COX-1 inhibisyonu yine artmaktadır. Bu ilaçlar ise meloksikam, nabumetane, nimesulidtrir. COX-1'e bağlı yan etkilerden kaçınabilmek için maksimum terapötik dozda dahi COX inhibisyonuna neden olmayan seçici COX-2 inhibitörleri geliştirilmiştir. Antiinflamatuvar aktiviteyi arttıracak diğer çalışmalar, süperoksit radikallerinin azaltılması, nitrik oksit sentezinin azaltılması, proinflamatuvar sitokin düzeylerinin azaltılması, lenfosit aktivitesinin modifikasyonu ve hücrel membran işlevlerinin değiştirilmesi olarak görülmektedir.

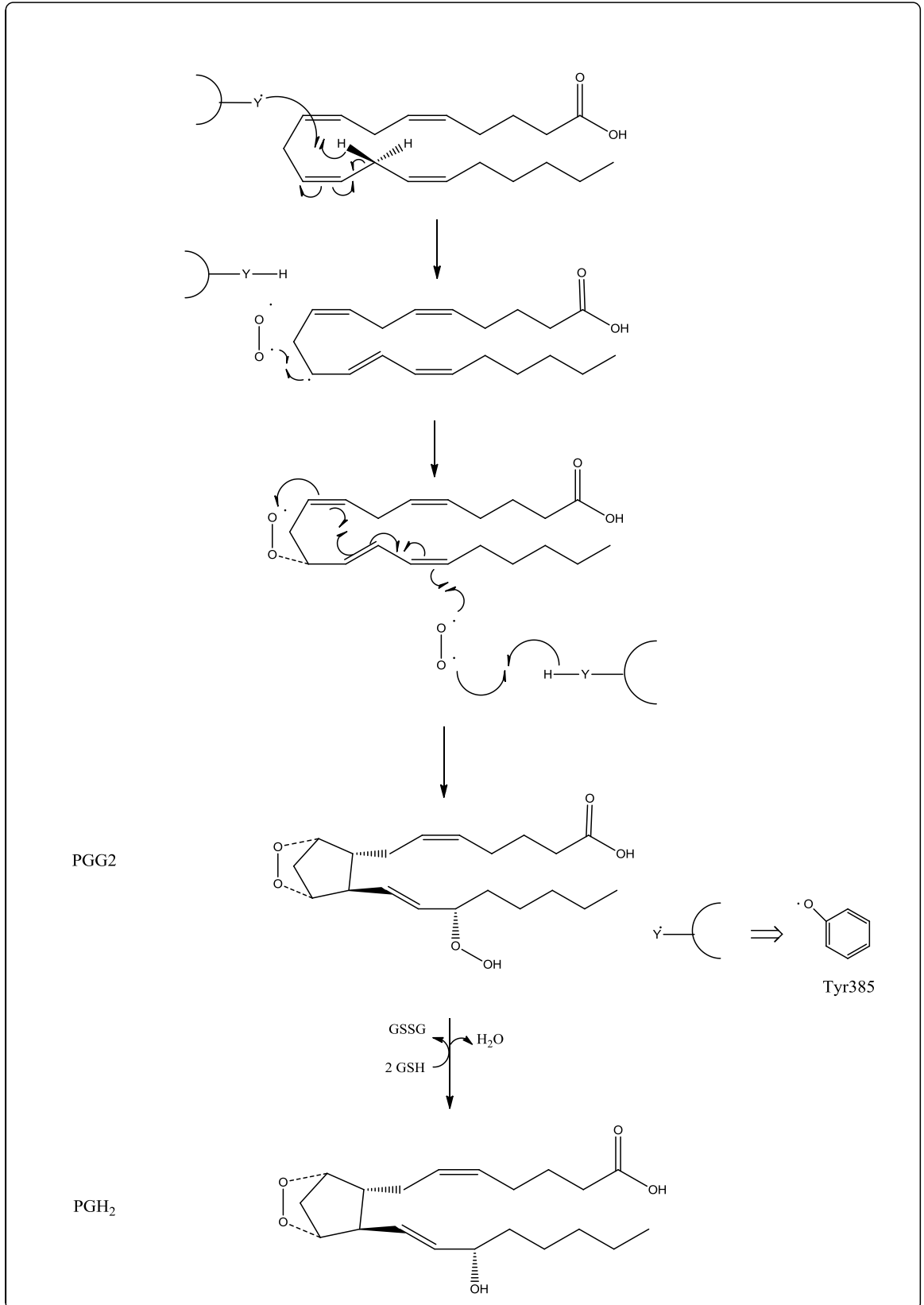
NSAİ'lerin antipiretik etkinliği, preoptik hipotalamik alanda ve yakınında bulunan 2 kapalı ventrikül organında prostaglandin E₂ (PGE₂) sentezinin inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Enfeksiyonlar, doku hasarı, iltihaplanma, aşı reddi ve diğer hastalık durumları, PGE₂ üretimini artıran sitokinlerin oluşumunu artırır. PGE₂, hipotalamusta ısı oluşumundaki artışları tetikler ve ısı kaybında azalma

sağlar. NSAİİ'ler, antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkilerinin yanısıra diğer etkilere de sahiptir.³⁵

2.1.2. Siklooksijenaz Enzimi ve Reaksiyonu

COX enziminin tanımlanmış iki izoformu vardır: yapısal COX-1, indüklenabilir COX-2. Yapısal siklooksijenaz COX-1 damar endoteli, gastrik mukoza, trombositler gibi birçok hücrede mevcut olan bir enzimdir. Mide mukozasının korunması, böbrek kan akımının ayarlanması gibi önemli görevleri vardır. COX-2 ise inflamasyona yanıt olarak ortaya çıkar ve normal fizyolojik durumlarda dokularda mevcut değildir. Bu nedenle COX-2 indüklenabilir bir enzim olarak tanımlanır. COX-2 inflamasyon, ağrı ve ateş oluşturan prostaglandinlerin sentezinde etkilidir.

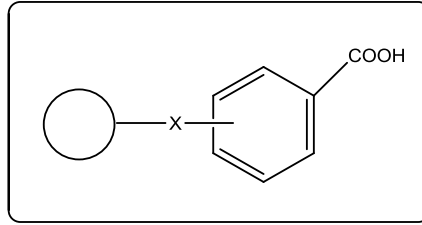
Siklooksijenaz reaksiyonu tirosil radikalinin (Tyr385) araşidonik asitten elektron koparmasıyla başlar süperoksit radikal anyonu ile araşidonik asit radikalinin bağ oluşumu sonucunda iki peroksi molekülünün radikalik tepkimesiyle prostaglandin, siklik endoperoksitler olan PGG₂ oluşur ve prostaglandinin glutatyon aracılığı ile iki elektron indirgenmesi sonucu kararsız bir araürün olan prostaglandin H₂ sentaza dönüşür (Şekil 2.2.). PGH₂ hücre içinde meydana gelen bir dizi reaksiyonla prostaglandin E₂, prostaglandin D, prostaglandin F₂, prostaglandin I₂ ve tromboksan A₂' ye dönüşür.



Şekil 2.2. Siklooksijenaz reaksiyonu.

2.2. NSAİİ'lerin Kimyasal Yapıları, Sınıflandırılması ve Özellikleri

Yapısal olarak düzleme bağlı asidik gruptan oluşan bileşiklerdir. COX enziminin inhibe edilmesinde asidik grup esastır.



Şekil 2.3. NSAİİ'lerin genel yapısı.

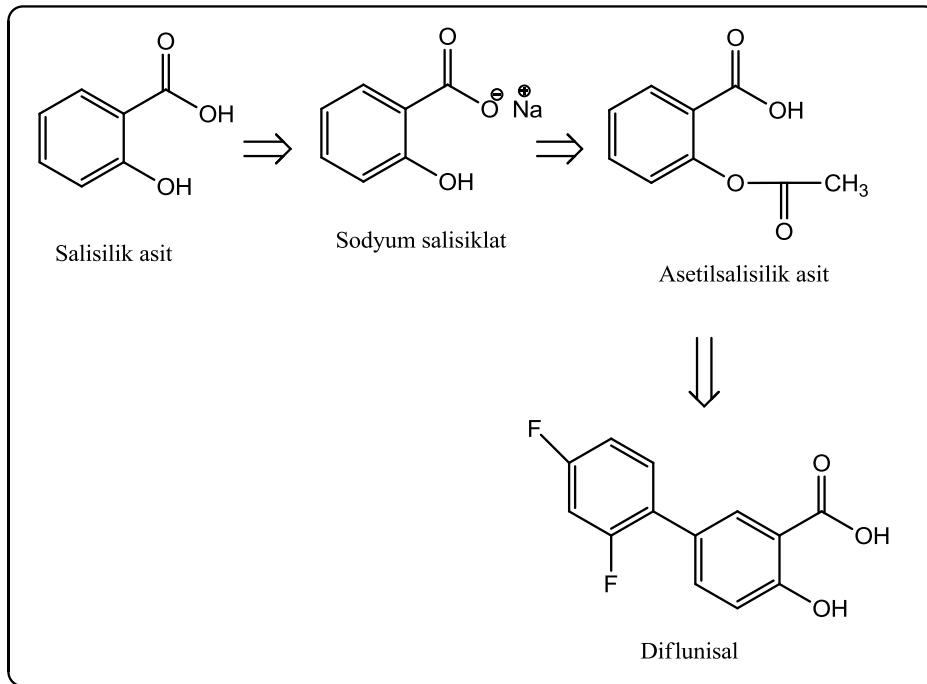
- NSAİİ'ler genellikle organik asit yapısındadır ve pK_A değerleri pK_A : 3 -5 aralığındadır. Hepsi olmasada çoğu karboksilik asittir.
- Asidik grup plazma proteinleriyle bağ oluşumunda ana bağlayıcı gruptur. Böylece tüm NSAİİ'ler plazma proteinleriyle iyi derecede etkileşimdedir.
- Lipofilik karakterleri birbirinden farklılık gösterir.

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar kimyasal yapılarına göre aşağıdaki şekilde ayrılır;

- Salisilatlar; Aspirin, metil salisilat, salisil salisilat vb.
- Propiyonik asitler (profenler); İbuprofen, ketoprofen, flurbiprofen, suprofen, naproksen, fenoprofen, tiyaprofenik asit vb.
- Aril ve heteroaril asetik asitler; Diklofenak, indometazin, etodolak, sulindak, tolmetin vb.
- Oksikamlar; Piroksikam, meloksikam, tenoksikam, lornoksikam
- Pirazolidinler; Fenilbutazon, oksifenbutazon, azapropazon, metamizol
- Antranilatlar (fenamatlar); Flufenamik asit, mefenamikasit, meklofenamik asit vb.
- Anilidler; Nimesulid

2.2.1. Salisilatlar

Salisilatlar 1838 yılında söğüt ağacından salisilik asitin ekstraksiyonu sonucunda keşfedilmiştir. Salisilik asit medikal olarak ilk sodyum tuzu şeklinde kullanılmış fakat 1800'li yılların sonlarında asetilsalisilik asit (aspirin) onun yerini almıştır. Fenolik hidroksil grubunun esterifikasyonu sonucu aspirin, hidrofobik grubun yer değiştirmesi ile diflunisal eldesi (şekil 2.4.) ile salisilatların terapötik etkileri artmıştır.

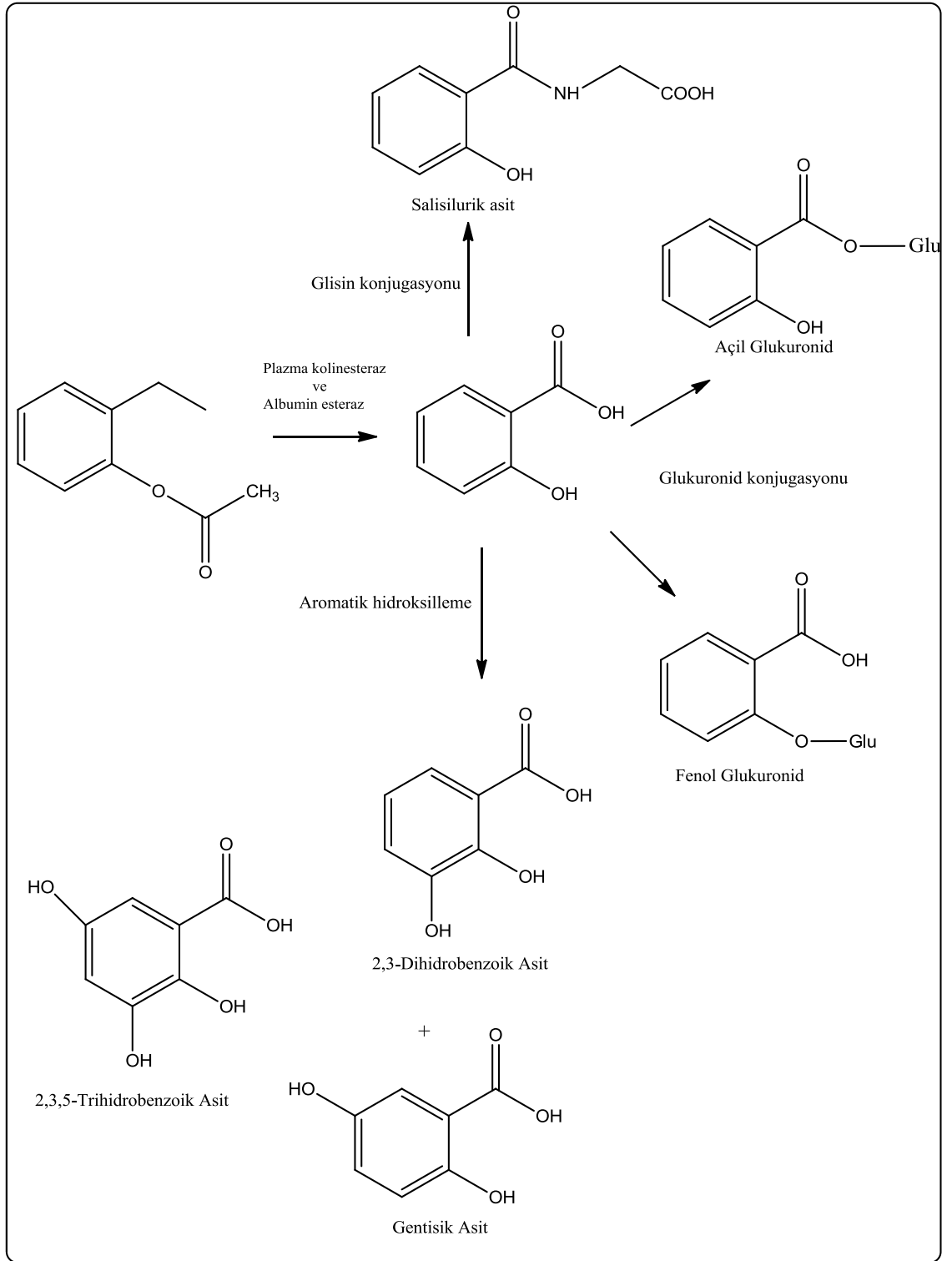


Şekil 2.4. Diflunisal eldesi.

Salisilatlar kuvvetli organik asitler olup alkali bileşiklerle reaksiyonu sonucu kolaylıkla tuz oluştururlar.(Karboksil grubu fenolik hidroksil grubundan çok daha asidiktir ve fizyolojik pH da hızlıca iyonize olur.)

Salisilatlar kuvvetli antiinflamatuvar aktivitenin yanı sıra hafif analjezik ve antipiretik aktiviteye sahiptir. Bu bileşikler çoğunlukla 'COX-1 seçici'dir. Bu bileşiklerin toksik etkilerine bakacak olursak gastrik irritasyon, trombosit topaklaşmasının engellenmesi (kan pıhtılaşmasının engellenmesi) ve ototoksite (Kulak çınlaması ve yüksek frekanslara karşı işitme kaybı) karşımıza çıkar. COX enzim sistemi NSAİ'lerin hücre içindeki etkileri için anahtar bölgedir. Aspirinin terapötik ve belirli toksik etkileri

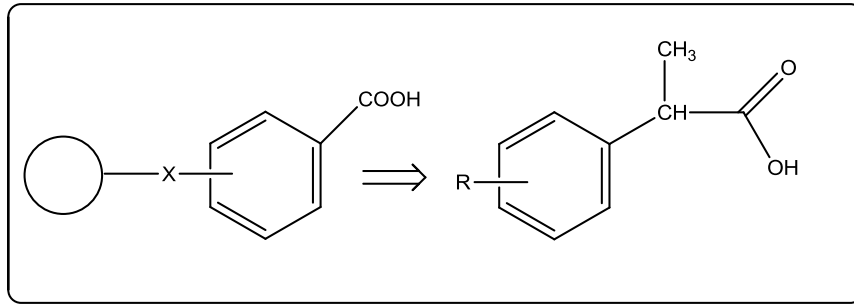
(gut) çeşitli dokularda COX inhibisyon yeteneği ve asetilleme katılımıyla orantılıdır. Salisilatlar ağız yoluyla alındığında midede hızla emilir yaklaşık 50%'si mide asidinde iyonize olmayan haldedir (pKa: 3). İnce bağırsaktan emilimi yüksek pH nedeniyle düşük hızdadır. Genellikle esterler (asetilsalisilik asit gibi) daha yavaş emilirler. Aspirinin 70%'i 1 saat içinde emilir, 4 saat içinde ise emilim tamamlanır. Salisilatların 80-90'ı proteinlere bağlanır. Karaciğerde glisin ve glukoronitlere bağlanır ve böbreklerden atılır (şekil 2.5.) . Yaklaşık 10%'u serbest salisilik asit olarak idrarla atılır



Şekil 2.5. Salisilatların konjugasyonu.

2.2.2. Propiyonik asitler

En çok kullanılan NSAİİ'lerden bazıları arilasetik asit türevleridir. Bu bileşikler sıklıkla profenler olarak anılır. Bu gruptaki ilaçların isimlendirilmesinde sonuna profen eki eklenir ve prototipi ibuprofendir. Salisilatlar gibi profenlerde kuvvetli organik asitlerdir (pK_a : 3-5). Alkali bileşiklerle suda çözünür tuzlar oluştururlar. Aril propiyonik asitin genel yapısı $Ar-CH(CH_3)-COOH$ şeklindedir. Bu grup bileşiklerin tamamı fizyolojik pH'da iyonize olur ve salisilik asitten daha lipofilik yapıya sahiptirler.

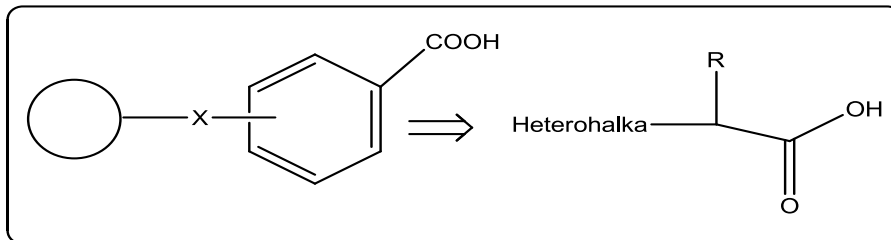


Şekil 2.6. Propiyonik asitin genel yapısı.

Profenlerin yapısındaki α - CH_3 substitüenti COX inhibisyon aktivitesini artırır ve toksisiteyi azaltır. Bileşiklerindeki α karbonu kiraldır ve S-(+) enantiyomeri daha güçlü COX inhibitörüdür. Çoğu profen ürünü piyasada rasemat olarak satılır (naproksen hariç).

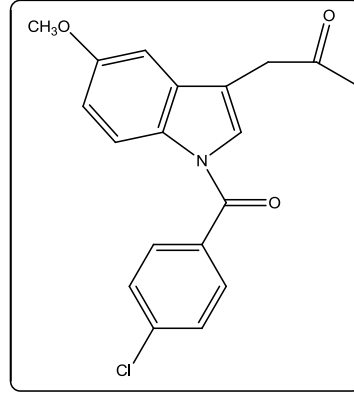
2.2.3. Aril ve heteroaril asetik asitler

Bu bileşikler de asetik asit türevleridir. İndol/inden, pirol ve oksazol olarak ayrılırlar.



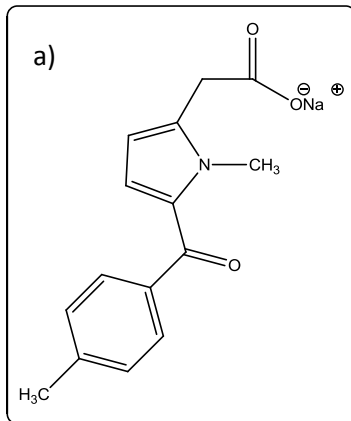
Şekil 2.7. Heterosiklik asetik asitlerin genel yapısı.

İndol/inden asetik asit türevlerinden indometasin (şekil 2.8.)COX-1 seçici inhibitördür. İndometasinin yapısındaki indol halkasına bağlı metil grubu C-N bağları etrafındaki serbest dönmeyi engeller ve böylece COX bağlanması için gerekli izoform ve terapötik aktivite sağlar.

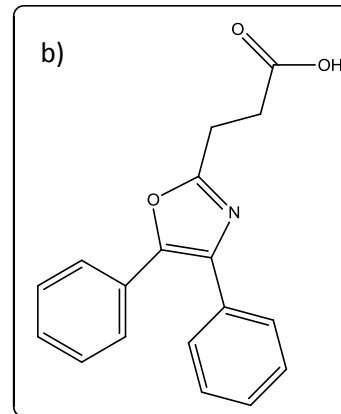


Şekil 2.8. İndometasinin kimyasal yapısı.

İndometasin benzoillenmiş indol azotu içerir. İndol halkasının 2 konumundaki metil grubu C-N bağı etrafında serbest dönüşü engeller ve COX bağlanması ve terapötik etkinlik için iki aromatik halkayı doğru ilişki içinde tutar. İndometasin COX-1 seçici olup bazı analjezik ve antipiretik etki gösteren antiinflamatuvar etkiler üretir. Piyol asetik asit türevlerinden olan tolmetin romatoid artrit, osteoartrit tedavisinde kullanılan COX seçiciliği olmayan bir antiinflamatuvar moleküldür. Bu gruba 1993 yılında bir diğer COX seçici olmayan inhibitör oksaprozin (şekil 2.9.) eklendi.



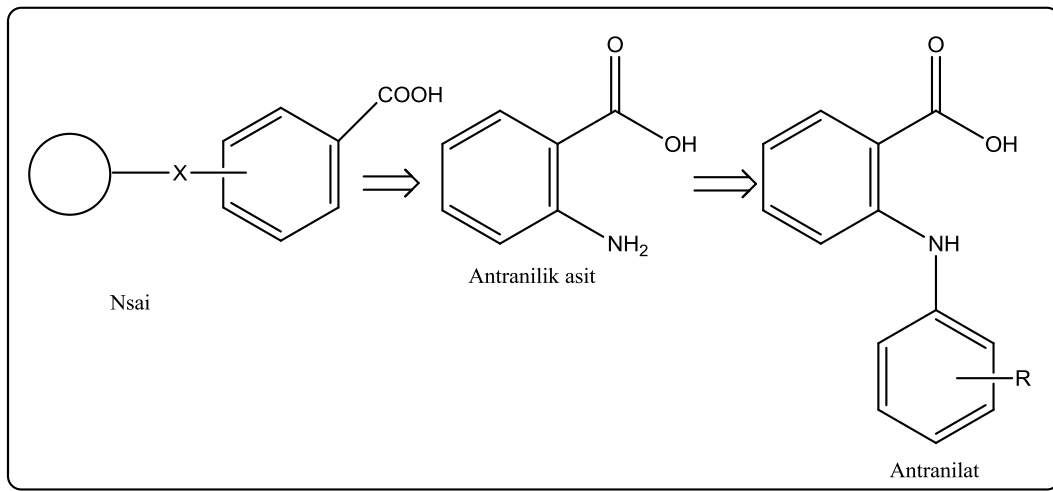
Şekil 2.9. a) Tolmetinin



b) Oksaprozinin kimyasal yapısı.

2.2.4. Antranilatlar

Bu bileşikler antranilik asitin N-aril substüte türevleridir (şekil 2.10.) . En aktif fenamatlar N-aril halkası üzerinde 2',3' veya 6' pozisyonlarında küçük alkil grubu veya halojen sübstitüentlerine sahip olanlardır (Meklofenamat, mefenamattan 25 kat daha kuvvetlidir). Disubstüte N-aril fenamatlar arasında 2',3' disubstüte türevleri en aktiftir. Bu sterik etkinin fenamatların engellenme yerindeki siklooksijenaz üzerindeki etkileşiminde önemli olduğu düşünülmektedir.



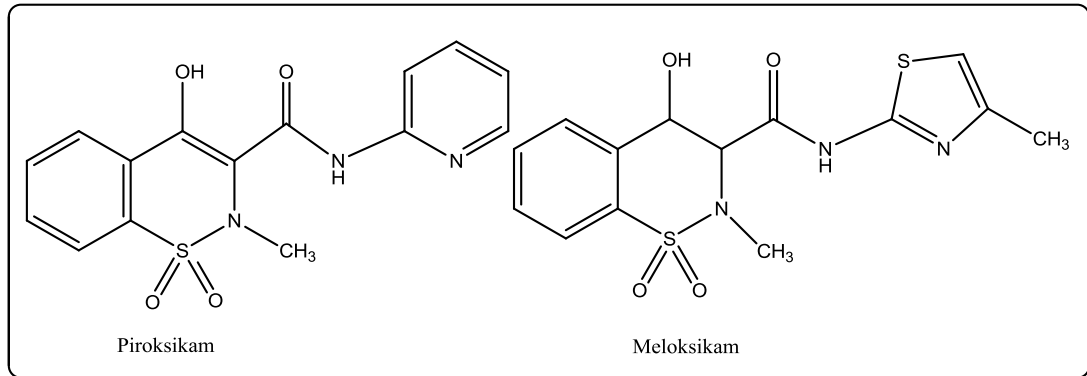
Şekil 2.10. Antranilat oluşumu.

Antranilatlar hafif analjezikler olarak ve iltihaplı hastalıkların tedavisinde kullanılır, COX seçici olmayan antiinflamatuvar aktiviteye sahiptirler. Diklofenak romatoid artrit, osteoartrit ve ameliyat sonrası ağrılar için kullanılır. Meklofenamat romatoid artrit için mefanamik asit ise sancılı adet görmede analjezik olarak kullanılır.

2.2.5. Oksikamlar (Enolik asitler)

Oksikamlar 4-hidroksibenzotiazin heterosiklik yapısıyla karakterize edilirler. Oksikamların asitliği, amit N-H grubuyla yaptığı intramoleküler H bağları ile kararlı hale gelen enolat anyonu ile 4-OH grubundan kaynaklıdır. Ayrıca, benzotiazin halkasının 3 konumundaki karboksamid varlığı, iyonizasyon sırasında oluşan negatif yükü (rezonans stabilizasyonu) stabilize ederek asitliğe katkıda bulunur. Bu bileşikler (pKa= 6,3) NSAİİ'lerin karboksilik asitlerinden biraz daha asidiktir. Oksikamlar

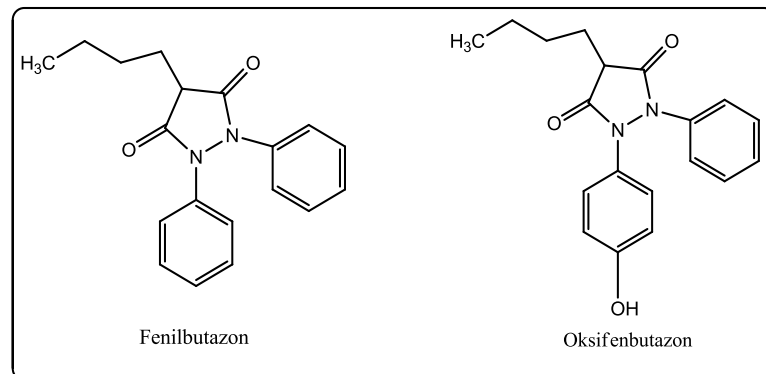
öncelikle fizyolojik pH'da iyonize edilir ve COX inhibitör aktivitesi için asidite gerekir. Diğer NSAİ lere göre daha yüksek COX-2 seçicidirler. Oksikamların romatoid artrit ve osteoartrit tedavisinde yardımcı oldukları bilinmektedir. Meloksikam (şekil 2.11.) COX-2'yi COX-1'e göre 10 kat daha fazla inhibe etmektedir. Bu yüzden gastrointestinal yan etkileri daha azdır.



Şekil 2.11. Piroksikam ve Meloksikam kimyasal yapısı.

2.2.6. Fenilpirazolonlar

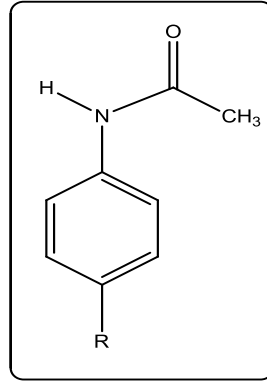
Bu bileşikler 1-aril-3,5-pirazololidinyon yapısı ile karakterizedirler. İki elektron çeken karbonil grubu arasına yerleştirilmiş bir protonun varlığı, bu bileşikleri asidik hale getirir. Fenilbütazon için pKa 4,5'dir. Oksifenbutazon, fenilbutazonun hidroksillenmiş halidir. Öncelikle antiinflamatuvar etki gösterirler ancak bazı analjezik ve antipiretik etkileri de mevcuttur. Fenilbütazon ve oksifenbutazon (şekil 2.12.) öncelikle romatoid artrit ve osteoartrit tedavisinde kullanılır.



Şekil 2.12. Fenilbutazon ve Oksifenbutazon kimyasal yapısı.

2.2.7. Anilidler

Aromatik aminler olan anilidler (şekil 2.13.) ; 4-hidroksi veya 4-alkoksi grubunu içerebilen veya içermeyen basit anilin asetamidlerdir. Anilidler karboksilik asit işlevselliğine sahip değildir ve bu nedenle nötr ilaçlar olarak sınıflandırılırlar ve siklooksijenaza karşı önleyici etkinliğe sahip olmalarına rağmen çok az özellik taşırlar.

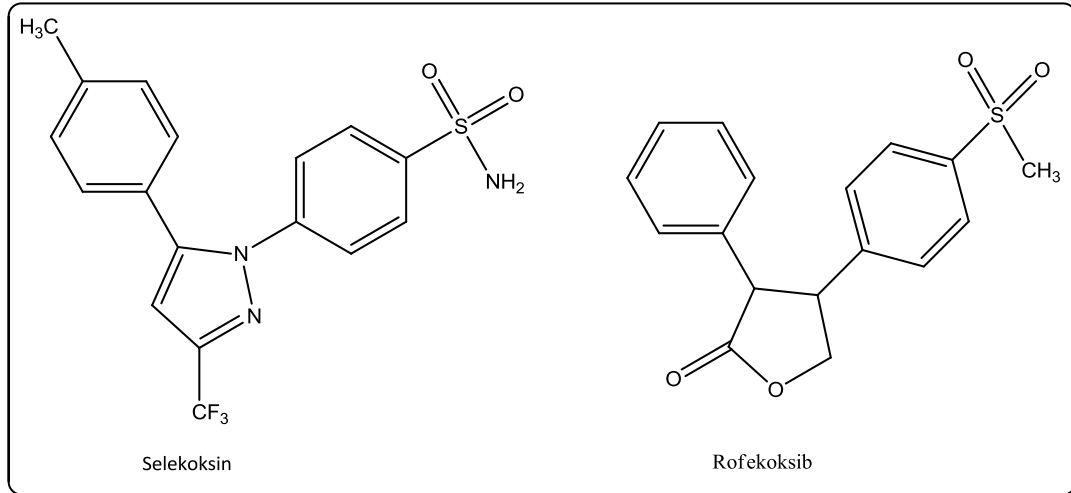


Şekil 2.13. Anilidin genel yapısı.

Anilidler, etki mekanizmalarına bakıldığında diğer NSAİİ'lerden farklılık gösterir. Hidroperoksit radikallerinin temizleyicisi olarak çalıştığı düşünülmektedir. Hidroperoksitler, yaralanma meydana geldiğinde lökositleri istila ederek üretilir. Hidroperoksit radikallerinin siklooksijenaz üzerinde uyarıcı bir etkisi vardır. Yüksek lökosit aktivitesi olan bölgelerde (önemli yaralanma ve iltihaplanma) yüksek hidroperoksit konsantrasyonları anilidleri aşabilir ve prostaglandinler üretilir. Dolayısıyla anilidlerin hiçbir antiinflamatuvar etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Sadece iltihaplı olmayan bölgelerdeki siklooksijenaz aktivitesini baskılayabilirler. Anilidlerde asidik işlevsellik, COX inhibitör aktivitesinin bulunmaması, sınırlı mide tahrişi ve ülserasyon, sınırlı solunum etkisi ve trombositler üzerinde az etki de dahil olmak üzere çeşitli avantajlar sağlamaktadır.

2.3. COX-2 Seçici İnhibitörler

Tüm COX-2 inhibitörleri diaril-5 heterosikliklerdir. Selekoksisib, pirazol halkasına bağlı iki fenile sahiptir bunlardan biri metil grubunu diğeri polar sülfonamid grubunu içerir; Sülfonamid COX-1 üzerinde değil de COX-2 üzerinde bulunan farklı bir hidrofilik bölgeye bağlanır.



Şekil 2.14. Selekoksib ve Rofekoksib kimyasal yapısı.

Rofekoksib de furanon halkasına bağlı iki fenil grubuna sahiptir (şekil 2.14.) selekoksibinden farklı olarak bir metil sülfon grubu içerir. Bu bileşiklerin, COX-2 seçiciliğinden dolayı NSAİİ'lerden daha az GI ülserasyonu ve kanamaya neden oldukları düşünülmüştür. 1999 yılında ilk selektif COX-2 inhibitörleri selekoksib ve rofekoksib, 2001 yılında ise valdekoksib klinik kullanıma girmiştir.³⁶ Selekoksib ve rofekoksibin etki mekanizması öncelikle COX-2'nin selektif inhibisyonudur fakat belli bir süre sonra bu grup ilaçların uzun süre kullanılmasının miyokard enfarktüsü, felç, kalp yetmezliği ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler vakaların riskini arttırdığı gözlenmiştir.^{31,37,38}

Kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle rofekoksib 2004, diğer COX-2 seçici antiinflamatuvar ilaç valdekoksib ise 2005 yılında tedaviden kaldırılmıştır.³⁹

2.4. Aspirin Tarihçesi

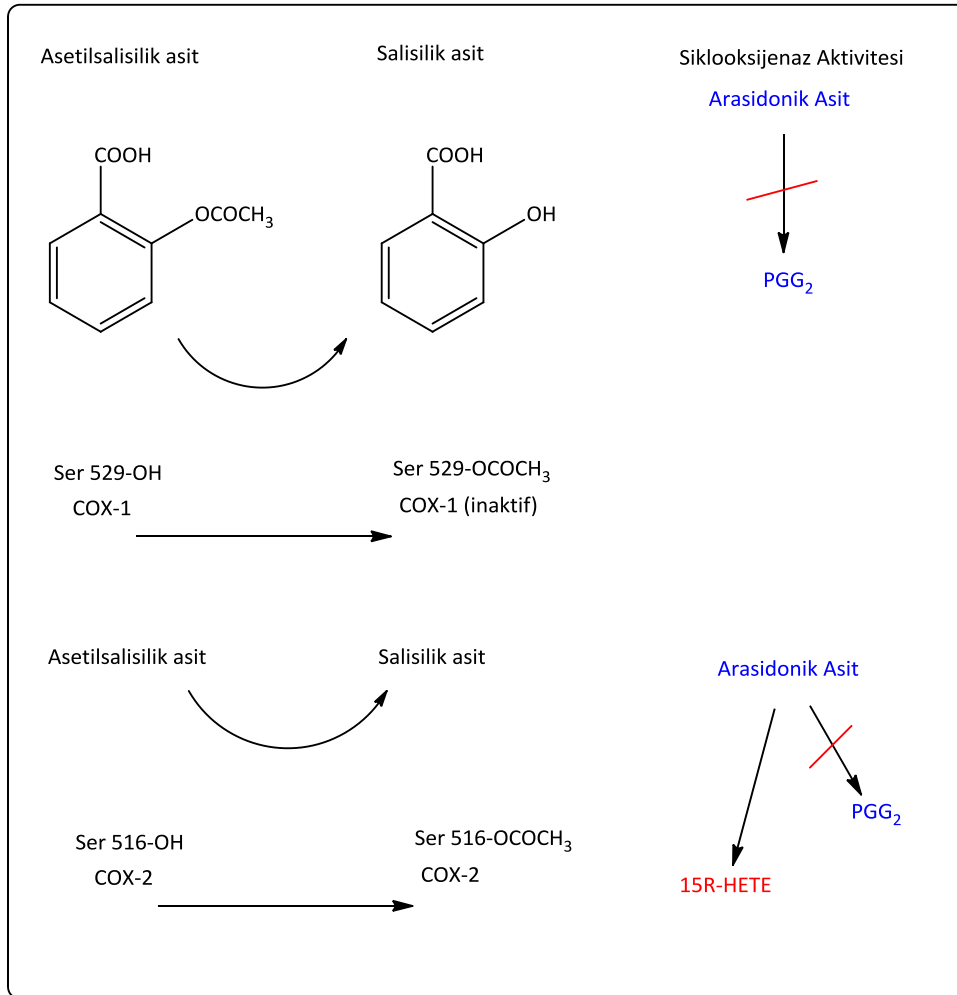
Hipokrat döneminde salisilatlar söğüt kabuğu halinde analjezik olarak kullanılmış, antipiretik etkileri ise 200 yıldan sonra fark edilmiştir (Stone 1763). Asetil salisilik asit (ASA, aspirin), 1890'ların sonlarında keşfedilmiştir (Dreser 1899) ve iltihap tedavisinde kullanılmıştır; asetil salisilik asidin antitrombosit aktivitesi ise neredeyse 70 yıl sonra tanımlanmıştır (Weiss ve Aledort, 1967). Gerry Roth ve Phil Majerus asetil grubunda ³H etiketli aspirin kullanarak prostaglandinin asetilasyonunu ortaya koymuş ve böylelikle aspirinin moleküler etki mekanizmasına dair ilk bilgiler elde edilmiştir

(Gerry Roth ve Phil Majerus,1975). Sonraki yıllarda kaydedilen önemli bir diğer gelişme ise, enzimatik olarak aktif siklooksijenazın (COX) Hemler M, Lands WEM ve Smith WL tarafından homojen olarak izole edilmesi olarak yer almıştır(Hemler ve diğerleri,1976). Simmons ve araştırma grubu, mitojenler, büyüme faktörleri, tümör hızlandırıcıları ve lipopolisakkarit ile indüklenebilen ve indüksiyonu glukokortikoidlerle inhibe edilebilen farklı bir COX geni keşfetmiştir. Herschman ve arkadaşları mitojen tetikleyebilir TIS10 geninin yapısını tanımlamış ve TIS10 kodlu proteinin fonksiyonel bir prostaglandin G / H sentazı olduğunu göstermiştir (Kujubu ve ark. 1991). Lecomte M ve Smith WL, Ser 516'nın hidroksil grubunda COX-2'nin asetilasyonunu ve bunun aspirin ile geri döndürülemez inaktivasyonunu ortaya çıkarmıştır (Lecomte ve arkadaşları,1994). Picot D, Loll P, Garavito M, prostaglandin H2 sentazın üç boyutlu yapısını X-ışını kristalografisi ile belirlemiştir.⁴⁰

2.5. COX Enzimlerinin Aspirin ile İnhibisyon Mekanizmasının İncelenmesi

Aspirin, spesifik bir serin parçasının asetilasyonu (COX-1'in Ser529'u ve COX-2'nin Ser516'sı) ile COX-1 ve COX-2'nin geri döndürülemez olarak engellenmesine neden olan nonstroid ilaçtır (Loll ve ark. 1995; Picot ve ark. 1994; Lecomte ve ark. 1994). COX-1 ve COX-2, araşidonik asitin (AA) prostanoidlere (prostaglandin PGE, PGF, PGD, prostasiklin PGI) ve tromboksana dönüşümünü katalize eder (FitzGerald 2003). Her iki COX izoenzimi de iki katalitik aktiviteye sahiptir: Birincisi araşidonik asitten PGG'ye oksijen verilmesinden sorumlu bir COX aktivitesi, diğeri PGG'nin PGH'ye iki elektron indirgemesini katalizleyen bir peroksidaz (POX) aktivitesidir. Aspirin, Arg120 ile etkileşim yoluyla COX-1 ve COX-2'nin bir monomerine bağlanır ve sırasıyla COX-1 ve COX-2 üzerinde Ser529 ve Ser516'nın asetilasyonu ile kovalent COX izoenzimlerini modifiye eder; Asetillenmiş monomer allosterik alt birim haline gelir ve ortak monomer katalitik monomer haline gelir. COX-1'in allosterik alt biriminin asetilasyonu enzimin COX aktivitesinin geri döndürülemez inaktivasyonuna neden olur ve bu da AA'dan PGG oluşumunun inhibisyonu demektir. Başka bir deyişle, aspirin COX-1'in bir monomerine bağlanarak negatif allosterik etken olarak görev yapar, böylece eş monomerin aktivitesini belirgin bir şekilde azaltır veya ortadan kaldırır (Rimon ve ark. 2010). Aspirin, COX-2 aktivitesini, konsantrasyona bağlı olarak,

enzimin tek bir monomerinin asetilasyonu yoluyla inhibe eder (Sharma ve ark.2010). Bununla birlikte, sonuç COX-1'de görüldenden biraz daha karmaşıktır. Asetillenmiş COX-2, PGG₂'yi oluşturmada belirgin bir yeteneğe sahiptir ancak pro-2, AA'dan bir alternatif ürün olan 15R-hidroksietekosapentaenoik asit (15R-HETE) üretmektedir (Lecomte ve diğerleri 1994). Smith'in grubu tarafından gerçekleştirilen sofistike deneyler COX-2 düzenleyici monomerin aspirin asetilasyonunun katalitik monomerin PGG₂'yi geri dönüşü olmayan bir inhibisyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Aksine asetillenmiş monomer esas olarak AA'dan 15R-HETE'yi oluşturur (şekil 2.15.). Bu nedenle, aspirinin COX-2 üzerindeki etkisi, COX-1'de görülenle karşılaştırıldığında eksik bir allosterik inhibisyon etkisi olarak değerlendirilir (Sharma ve ark.2010).⁴⁰



Şekil 2.15. Siklooksijenaz aktivitesinin inhibe edilmesinin moleküler mekanizması.

2.6. Aspirinin Farmakolojisi ve Farmokinetiği

Asetil salisilik asitin etki mekanizması trombosit işlevine dayandığından hemostatik (kanama durdurucu) süreçteki trombosit fizyolojisi ve farmakolojisinin tam bilgisi önemlidir. Trombositler 19. yüzyılın sonlarında ayrı bir kan unsuru olarak kabul edildi. 1882'de Bizzozero tarafından in vivo yapılan deneyler kobay mikroinde vasküler hasar alanlarında beyaz pıhtı oluşumundan trombositlerin (beyaz kan hücrelerinin değil) sorumlu olduğunu göstermiştir.⁴¹

Aspirinin trombosit COX-1 aktivitesi üzerindeki inhibe edici etkisi 37 ° C'de 1 saat süreyle tam kan pıhtılaşması sırasında üretilir (Patrono ve diğerleri, 1980).

Memeliyal trombositler, megakaryositlerin kemik iliğinde sitoplazmik parçalanmasından kaynaklanan hücrelerdir ve tipik bir çapı 2-3 µm'dir. Trombositler diskoit (disk şeklinde) formda dolaşır ve insanlarda ortalama ömürleri yaklaşık 10 gündür.⁴² Trombositlerin ana işlevi, hemostaz ve tromboz sürecinin temel arabulucuları olmaktır. Aslında, trombositler normal koşullar altında vasküler duvarlarla etkileşime girmez, ancak bir kan damarı luminal tarafından hasar gördüğünde trombositler, kanamayı sınırlamak ve doku iyileşmesini artırmak için kollajen, von willebrand faktörü, laminin, fibronektin ve trombospondin gibi birçok yapışkan makromolekülü içeren hasar görmüş subendotelial matrise yapışır.⁴³

Aspirin midede hızla emilir ve ilk olarak üst bağırsakta absorbe olur. Yüksek plazma seviyeleri, aspirin alımından 30-40 dakika sonra ortaya çıkar. Buna karşılık, enterik kaplı aspirin uygulamasından sonra tepe plazma seviyelerine ulaşmak 3-4 saat kadar sürebilir(Patrona ve ark. 2008). Previso (oral dozlamadan sonra) trombosit COX-1 aktivitesinin inhibisyonu (serum TXB'sinin değerlendirilmesi), aspirin prehesistemik (portal) dolaşımdaki platelet COX-1 inhibisyonu ile tutarlı olan sistemik dolaşıma ulaşmadan önce saptanabilir(Pedersen ve FitzGerald 1984). Ayrıca, düşük doz aspirinin (75-100 mg) verilmesinin dolaşımdaki plazma konsantrasyonları ile açıklanamayan serum TXB'sinin (Patrignani ve ark. , 1982) hemen hemen tamamen bastırılmasına neden olması gerçeği ile devam eder(Charman ve diğerleri, 1993). Trombosit fonksiyonunun inhibisyonu, aspirin ile oral dozlamadan 1 saat sonra belirgindir(Patrono ve diğerleri, 1985). Aspirinin plazma yarılanma ömrü yalnızca 20

dakikadır. Bununla birlikte, plateletlerin COX-1 de novo üretme kapasitesi sınırlı olduğu için (Evangelista ve ark. 2006) aspirin ile trombosit COX-1 üzerindeki geri döndürülemez inhibisyon trombosit ömrü süresince (yani 10 gün) devam eder (Patrignani Ve diğerleri, 1982). Bütün bu nedenlerden dolayı, günlük düşük dozda aspirin'in oral uygulanması, doz aralığı boyunca devam eden trombosit COX-1'in hemen hemen tamamen bastırılmasına neden olur(Patrignani ve diğerleri, 1982). Bu, bir antitrombotik etki elde etmek için temel bir gerekliliktir(Patrono ve ark. , 2008). Aslında, küçük konsantrasyonlarda TXA bile trombositleri aktive edebilir ve diğer agonistlerin düşük konsantrasyonlarıyla sinerjikleşerek tam bir trombosit agregasyonuna neden olabilirler(Minuz ve ark. , 2006).⁴³

2.7. NSAİİ'lerin Tolere Edilebilirliği

2.7.1. Gastrointestinal Tolerite

Gastrointestinal komplikasyonlar, NSAİİ'lerin en yaygın ve iyi bilinen yan etkilerinden birisidir ve genellikle COX-1'in inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. COX-1, gastrointestinal sistem boyunca eksprese edilir ve mukozaya giden kan akışını arttırmak ve mukus bikarbonat salınımını arttırmak gibi birtakım koruyucu etkiler sağlayan mukozal PG'lerin üretimine aracılık eder dolayısıyla COX-1'in inhibisyonu sonucu artan duyarlılık mukozal hasara neden olabilir. Bunun yanı sıra, COX-2'nin mide lezyonlarının iyileşmesini hızlandırıcı etkisi mevcuttur. Bu nedenle COX-2'nin inhibisyonu ülser oluşumunda da rol oynayabilir.^{44,45}

Plazma yarı ömrü uzun süre olan ilaçlar ve yavaş salınan formülasyonlar, üst gastrointestinal kanama riski ile ilişkilendirilmiştir.⁴⁶ Buna ek olarak aşırı dozda NSAİİ kullanımının günlük düşük dozlara kıyasla gastrointestinal komplikasyon riskini iki üç kat arttırabileceği düşünülür.⁴⁷

2.7.2. Kardiyovasküler Tolerite

Aspirinin kardiyο koruyucu etkileri tanımlanmış olmasına rağmen, çoğu diğer NSAİİ'ler hipertansiyon, miyokard enfarktüsü, inme ve gibi kardiyovasküler olayların riski ile ilişkilidir.^{39,44,48,49,50}

Aspirin dışındaki NSAİİ'lerin oluşturduğu kardiyovasküler risk COX-2 inhibisyonuyla beraber PGI₂ üretiminin de engellenmesiyle ilişkilidir çünkü PGI₂ dolaşım sisteminde kardiyο koruyucu, vazodilatasyona yardımcı, trombosit aktivasyonunu ve hücre adhezyonunu (yapışması) önleyen bir role sahiptir.^{51 52} Aspirinin antitrombosit etkisi, COX-1'in geri döndürülemez inhibisyonu ile TxA₂ üretiminin ve TxA₂ 'ye bağlı trombosit aktivasyonunun azalması ile oluşur.⁵³

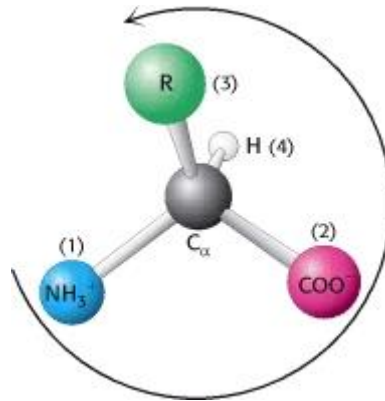
2.8. Amino Asitler

Amino asitler, yeryüzündeki en önemli kimyasal yapılara sahiptir. Yaşamsal proteinleri ve peptidleri, nörotransmitterleri, antibiyotikleri, transporterları oluştururlar.⁵⁴ Amino asitler hem amino hem de asit grupları içeren organik maddeler olarak tanımlanır ve proteinlerin yapı taşlarıdır. Doğada 700'den fazla amino asit bulunur, ancak bunların sadece 20 tanesi protein yapı taşları olarak görev yapmaktadır. Proteinler arasında boyut, şekil, yük, hidrojen bağlama kapasitesi, hidrofobik karakter ve kimyasal reaksiyona bağlı olarak değişen yirmi çeşit yan zincir bulunur. Aslında bakteriyel, arkeal ve ökaryotik her türdeki tüm proteinler aynı 20 amino asitten oluşur. Proteinlerin aracılık ettiği olağanüstü işlev serisi, bu 20 yapı taşının çeşitliliği ve çok yönlülüğünden kaynaklanmaktadır.⁵⁵

Amino asitlerin farklı karbon atomları, Yunan alfabesine göre sırayla adlandırılır. Bir α-amino asit, bir amino grubuna, bir karboksilik asit grubuna, bir hidrojen atomuna ve ayırt edici bir R grubuna bağlı α karbon olarak adlandırılan merkezi bir karbon atomundan oluşur. R grubuna sıklıkla yan zincir denir. Amino asitler, amino grubunun karboksil grubuna göre bulunduğu pozisyona bağlı olarak α-β- ve γ- amino asit şeklinde adlandırılırlar. Glisin (doğadaki en basit amino asit) haricinde tüm amino asitler en az bir asimetrik karbona sahiptir ve optik aktivite veya rotasyon polarizasyonu sergilemektedirler.⁵⁶

Optikçe aktiflik; düzlem polarize ışığın bir demeti optik izomer çözeltilisinden geçirildiğinde, ışığın sağa ya da sola döndürülmesidir. Tetrahedral α karbon atomuna bağlı dört farklı gruba, α-amino asitler kiraldır; iki aynalı görüntü formuna L izomer ve D izomer denir. Bir asimetrik karbon atomunun dört farklı

sübstitüentine, atom numarasına göre bir öncelik verilir. En düşük öncelikli ikame edici, çoğunlukla hidrojen, izleyiciden uzak durmaktadır. Karbon ile ilgili; konfigürasyon eğer en yüksekte en düşük önceliğe doğru ilerleme saatin tersi yönündeyse "sol" için Latince *Sinister*'den S, konfigürasyon saat yönünde ise, "sağ" için Latin *Rectus*'tan yapılandırma R olarak adlandırılır.

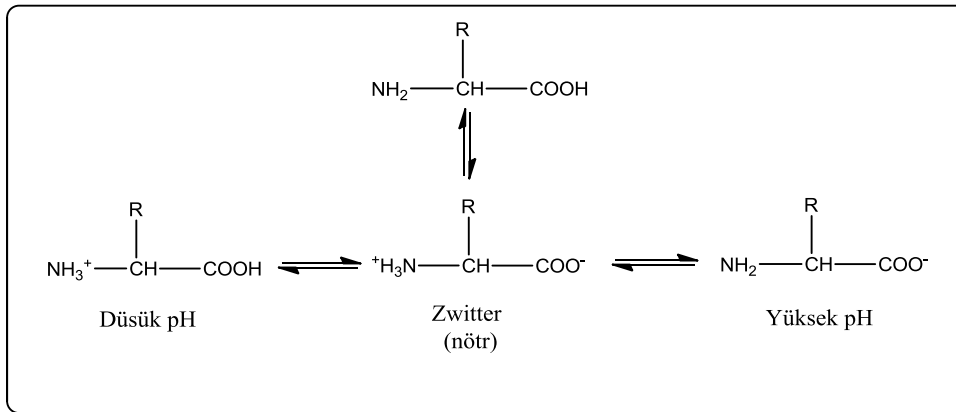


Şekil 2.16. Amino asitlerin adlandırılma mekanizması.

Sadece L amino asidi proteinlerin bileşenidir. Neredeyse tüm amino asitler için, L izomerin S yerine mutlak konfigürasyonu olduğu düşünülmektedir. Proteinlerin amino asitlerinin bu mutlak konfigürasyona sahip olmalarını anlamak için ciddi çaba harcanmış olsa da, tatmin edici bir açıklama getirilememiştir. D üzerindeki seçimin keyfi olduğu ile ilgili görüşler vardır. Hemen hemen bütün L amino asitler S mutlak konfigürasyonuna sahiptir. Okun en yüksek ile en düşük öncelikli sübstitüentlerin saat yönünün tersi, kiral merkezin S konfigürasyonuna sahip olduğunu gösterir (şekil 2.16.).⁵⁵

Amino asitler, ne kadar amin ve karboksil grubuna sahip olduklarına bağlı olarak nötr, bazik veya asidik olarak sınıflandırılabilir. Örneğin, glisin ve alanin (bir amin ve bir karboksil grubu içerir) nötrdür, aspartik asit (iki karboksil ve bir amin grubu içerir) asidiktir ve lizin (iki amin ve bir karboksil grubu içeri) baziktir. Aminoasitler, pH'a bağlı olarak sulu solüsyonda çeşitli iyonik formlarda bulunabilirler. Pozitif ve negatif yüklerin ikisinin de bulunduğu form, zwitter iyonu (Almanca: zwitter, ikizler) olarak bilinir. Amino asidin net yükü bulunmayan pH'ı, izoelektrik nokta olarak

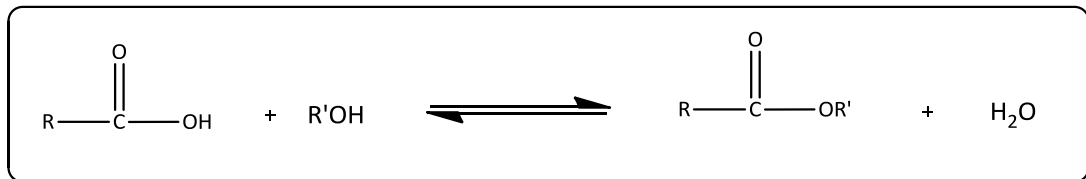
bilinir (şekil 2.17.). Her amino asit, karakteristik bir izoelektrik noktaya (dolayısıyla izoelektrik ph) sahiptir. Birçok amino asit için değer 6.00'ın biraz üstünde veya altındadır (glisin pH:5,97, alanin pH:6,02). Amino asitler uçucu olmayan kristal halinde katılardır, benzen veya eter gibi polar olmayan çözücüler içinde çözünmez, suda kayda değer ölçüde çözünürler. Bu özellikler dipolar iyon yapısıyla oldukça uyumludur.⁵⁷



Şekil 2.17. Amino asitlerin zwitter iyon formu.

2.9. Karboksilik Asit ve Esterlerin Bazı Tipik Reaksiyonları

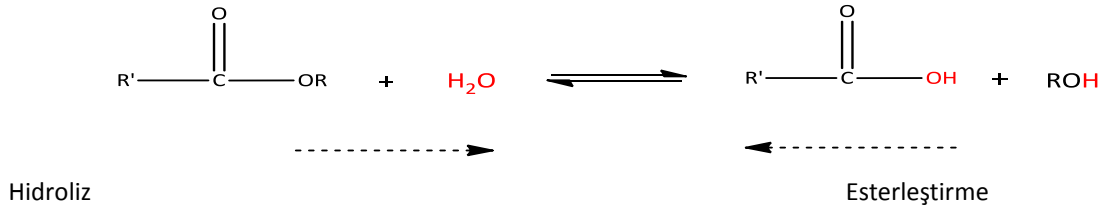
Karboksilik asitin, katalitik miktarda Lewis asit eşliğinde alkollerle tepkimeye girip bir mol H₂O çıkararak oluşturdukları ürünlere ester ve reaksiyonuna da esterleşme denir. Bu reaksiyonun geri dönüşümüne, esterlerin H₂O ile tepkimeye girerek bir mol asit ve bir mol alkol oluşturmasına ester hidrolizi denir.



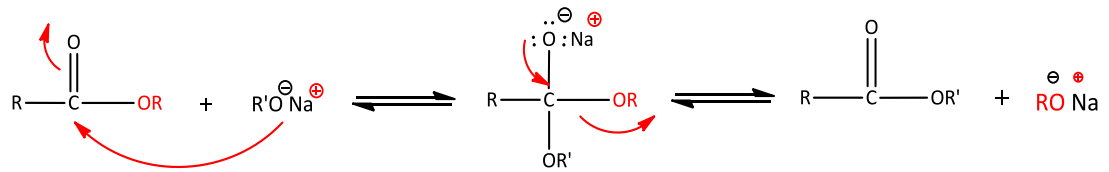
Şekil 2.18. Ester hidrolizi.

2.9.1. Transesterleştirme

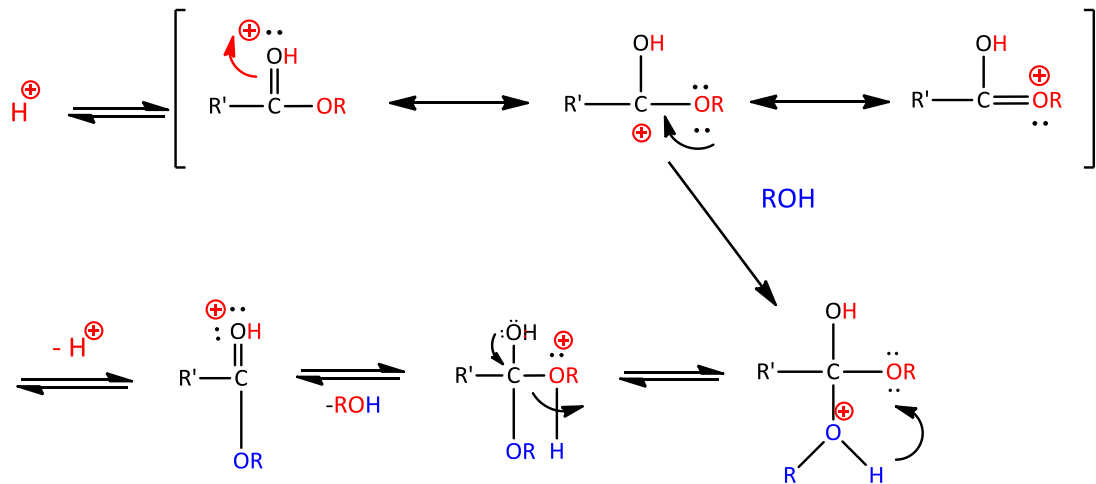
Ester hidrolizi bir denge reaksiyonudur. Ester hidrolizinin tersi ise esterleşme reaksiyonudur. Her iki reaksiyonda asidik ve bazik koşullarda gerçekleşebilir. Reaksiyon koşullarının kontrol edilmesi ile denge sağa ve sola kaydırılır.



Ester sentezinde gerek labaratuvar gerekse endüstri koşullarında uygulanan yöntemlerden biri de transesterleştirme reaksiyonudur. Transesterleştirme, bir esterin, alkoksit gruplarının değişimi ile başka bir estere transferine denir.

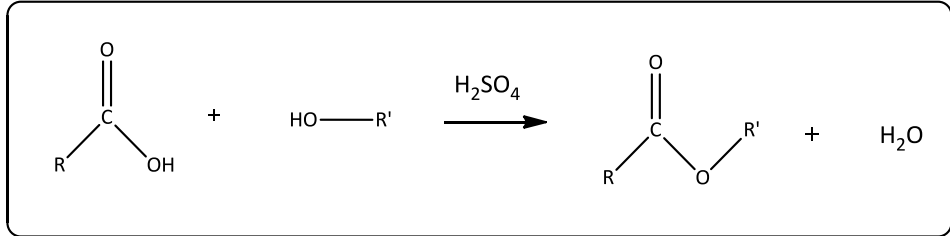


Örneğin, bazı asitler organik çözücülerde çok zor çözünür. Dolayısıyla bu tip asitlerden ester sentezi zor olabilir. Bu durumda, esterlerin çözünürlüğü asitlere göre daha iyi olduğundan, transesterleştirme yöntemi ile ilgili esterleri sentezlemek olasıdır. Metil ve etil esterler genel olarak kolay sentezlenebildiğinden ve temin edilebildiğinden dolayı transesterleştirme reaksiyonlarında çoğu kez kullanılan çıkış bilşşikleridir. Transesterleştirme asidik ortamda da yapılabilmektedir.



Esterlerin hidroliz reaksiyonlarına H₂O yerine aşırı miktarda alkolun kullanıldığı asidik ortamda, hidroliz mekanizmasına benzer bir mekanizmayla transesterleştirme reaksiyonu meydana gelir.⁵⁸

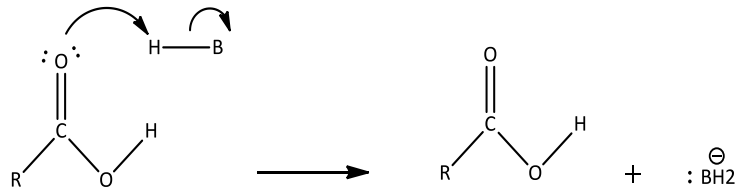
2.9.2. Karboksilik Asitin Fischer Esterleşmesi ile Alkollerle Reaksiyonu



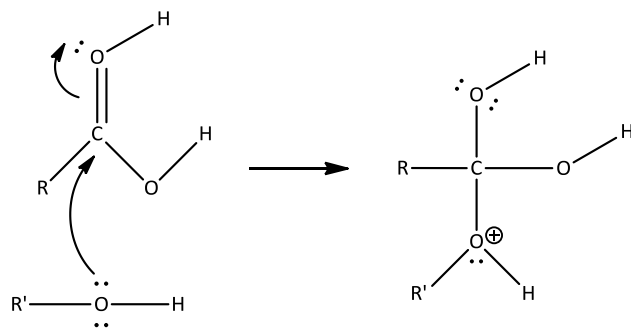
Şekil 2.19. Fischer esterleşmesi.

Mekanizması;

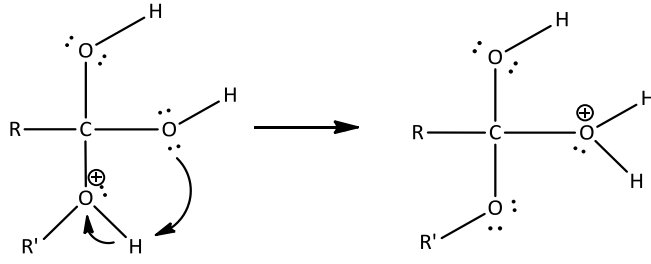
- Karbonilin asit ile protonlanması;



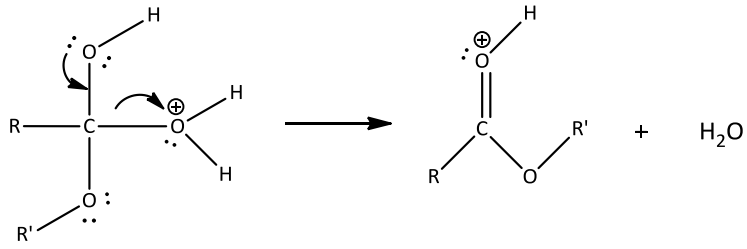
- Karbonilin üzerine nükleofilik saldırı;



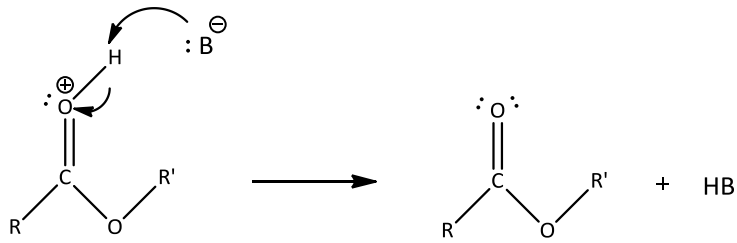
- Proton transferi;



- Suyun ayrılması;

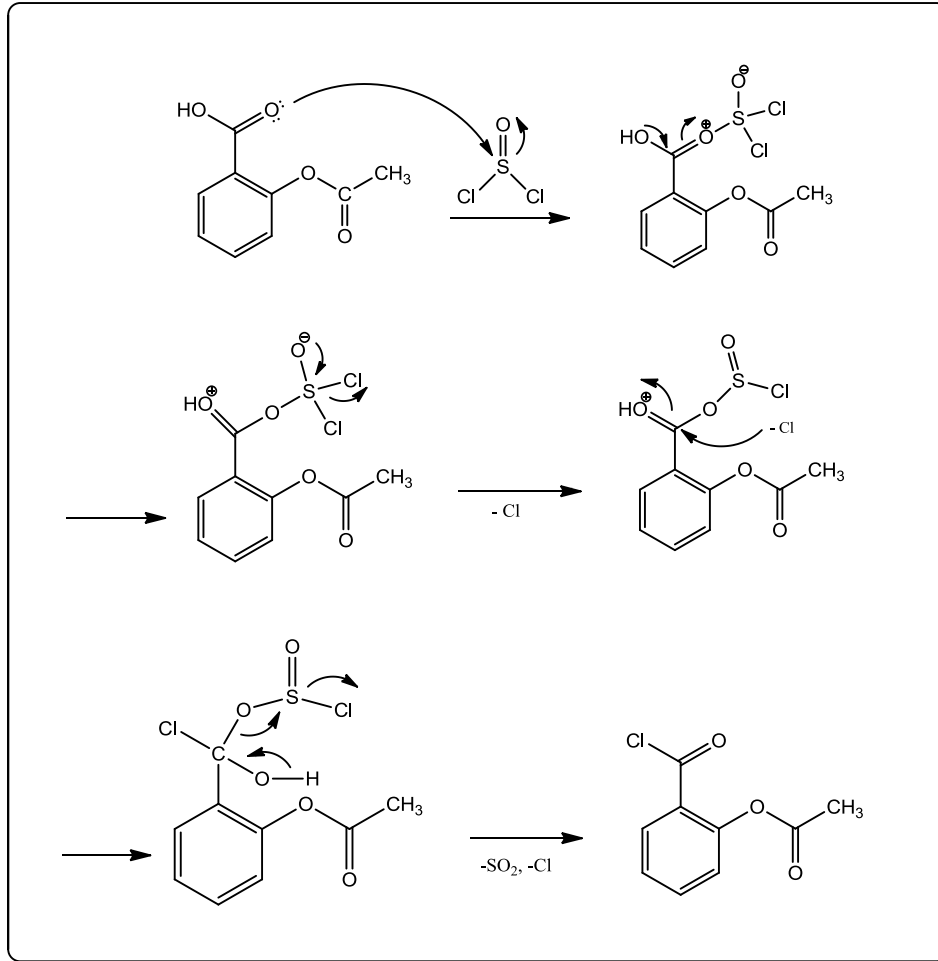


- Hidrojen iyonunun ayrılması;



2.9.3. Asit Klorür Sentezi ve Reaksiyonları

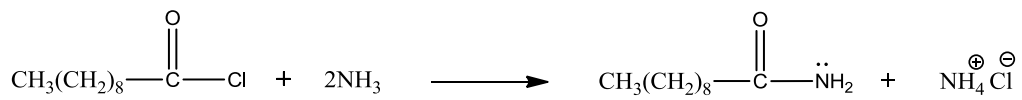
Karboksilik asit türevlerinin hazırlanmasında en yararlı yollar arasında çeşitli nükleofillerle asit klorürlerin reaksiyonları (şekil 2.20.) bulunmaktadır. Asit klorürlerin yüksek reaktivitesi nedeniyle, bu gibi reaksiyonlar çok hızlıdır ve ılımlı koşullar altında gerçekleştirilebilir.



Şekil 2.20. Asit klorür sentez mekanizması.

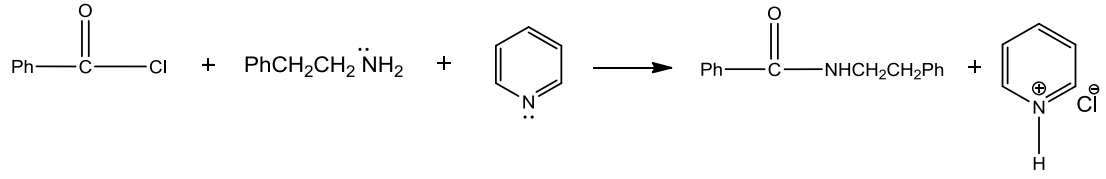
2.9.4. Asit Klorürlerin Aminlerle Reaksiyonu ve Trietilamin Kullanımı

Asit klorür, amonyak veya aminler ile hızlı ve geri dönüşümsüz reaksiyona girer ve amit oluşur. Bir asit klorür ile amonyak reaksiyonu primer bir amit verir.

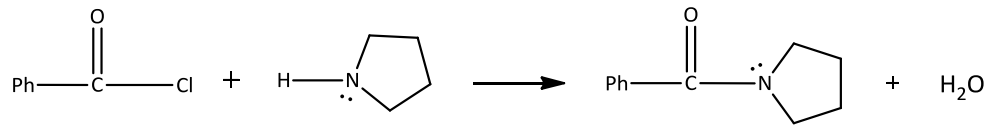


Birincil amit

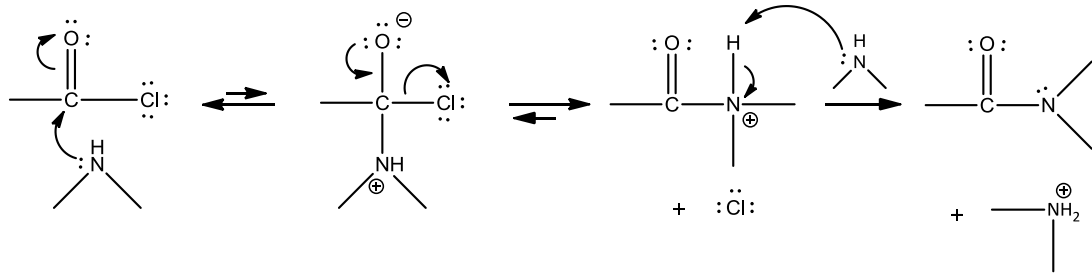
Bir asit klorürün birincil bir aminle (RNH₂) tepkimeye girmesi, ikincil bir amit verir.



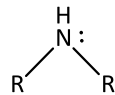
Bir asit klorürün ikincil bir aminle (R_2NH) tepkimeye girmesi, üçüncül bir amit verir.



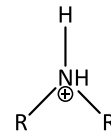
Bu reaksiyonlar nükleofilik açıl yer değiştirme tepkimesine örnektir.



Mekanizmanın son aşamasında amitten bir proton çıkarılır. Reaksiyon karışımına başka bir baz ilave edilmedikçe, başlangıç amini bu aşamada baz olarak görev yapar. Bu nedenle oluşan her bir amit eşdeğeri için bir eşdeğer amin protonlanır. Amin protonlandığında, elektron çifti "hareketsiz" hale getirilir ve amin artık nükleofilik değildir.



Kuvvetli baz, iyi nükleofil

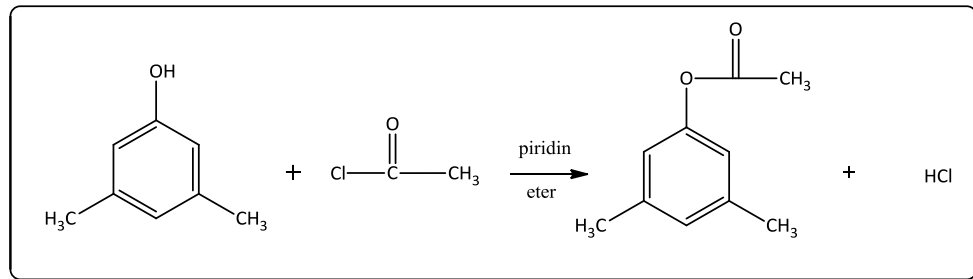


Protonlanmış amin, nükleofilik değil

Sonuç olarak mevcut tek baz amin nükleofil ise, nükleofil olarak bir eşdeğer, proton transferi için bir eşdeğer olmak üzere en az iki eşdeğer kullanılmalıdır ya da trietilamin veya piridin gibi bir tersiyer amin kullanılmalıdır.⁵⁹

2.9.5. Asit Klorürlerin Alkol ve Fenollerle Reaksiyonu

Asit klorürler alkol veya fenoller ile reaksiyona (şekil 2.21.) girdiğinde hızla esterler oluşur. Reaksiyonda serbest kalan HCl'nin nötralize edilmesine gerek yoktur çünkü alkol ve fenoller asit tarafından aşırı derecede protonlanmaya yetecek kadar bazik değildir. Bununla birlikte, bazı esterler (tersiyer bütül esterler) ve alkol (tersiyer alkol) aside duyarlıdır ve reaksiyon karışımına tersiyer amin (triethylamin, piridin) ilave edilir. Örnek reaksiyonda gösterdiği gibi, asit katalizli esterleşme ile hazırlanamayan tersiyer alkol ve fenollerin esterleri bu yöntemle hazırlanabilir.⁵⁹



Şekil 2.21. Asit klorürler ve alkolün ester oluşum reaksiyonu.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Genel Metotlar

Ürünlerin yapı tayinlerinde kullanılan yöntem, cihaz ve kimyasallar;

Kullanılan kimyasallar Sigma-Aldrich, Fluka ve Merck firmalarından temin edilmiştir.

Ürünlerin saflaştırılması kolon kromatografisi ile silika jel 60 (Fluka 0.063-0.200) kullanılarak yapılmıştır. İnce Tabaka Kromatografisi 60F₂₅₄ (Merck) alüminyum plakalar kullanılarak yürütülmüştür, spotlar 254 nm UV lamba ile gözlenmiştir.

Thomas-Hoover kapilar erime noktası cihazı ile katı örneklerin erime noktalarına bakılmıştır.

Infrared Spektrumları Thermo Nicolet IS10 ATR / FT-IR spektrofotometresi ile alınmıştır.

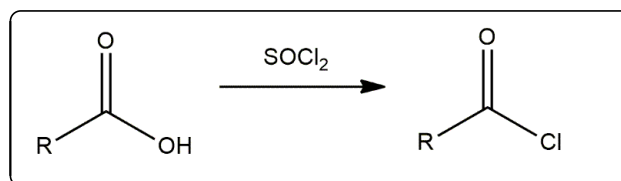
NMR spektrumları Bruker Avance III DPX 400 cihazı ile alınmıştır. Kimyasal kaymalar ppm biriminde olup, çözücü olarak CDCl₃ (¹H= 7,26 ¹³C= 77,0) ve DMSO (¹H= 2,50 ¹³C= 39,51) kullanılmıştır, eşleşme sabiti Hz olarak rapor edilmiştir.

HRMS spektrumları Waters Synapt G1 ESI-TOF-MS cihazı ile alınmıştır.

Optik rotasyonlar Rudolph Scientific Autopol III polarimetre ile ölçülmüş ve $[\alpha]_D^T$ şeklinde rapor edilmiştir.

Bileşik isimleri ChemBioDraw 12,0 ile yazılmıştır.

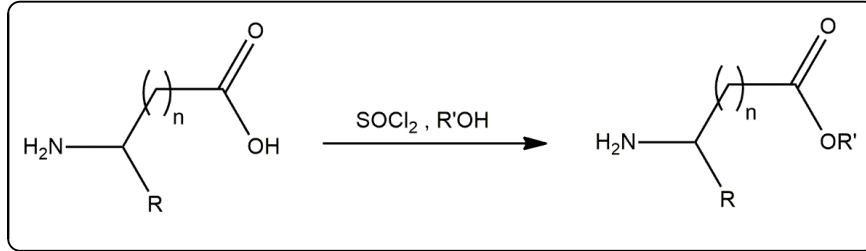
3.2. Asetil Salisilik Asitin Açıl Klorürünün Sentez Yöntemi



Şekil 3.1. Asetil salisilik asitin açıl klorür sentez yöntemi.

ASA (1 eşdeğer mol) DCM (20 mL) içerisinde çözülür. Üzerine damla damla SOCl_2 (2 eşdeğer mol) eklenir ve 70°C 'da geri soğutucu altında manyetik karıştırıcı ile 8 saat karıştırılır. Reaksiyon (şekil 3.1.) oda sıcaklığında 24 saat devam ettirilir. Çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır.

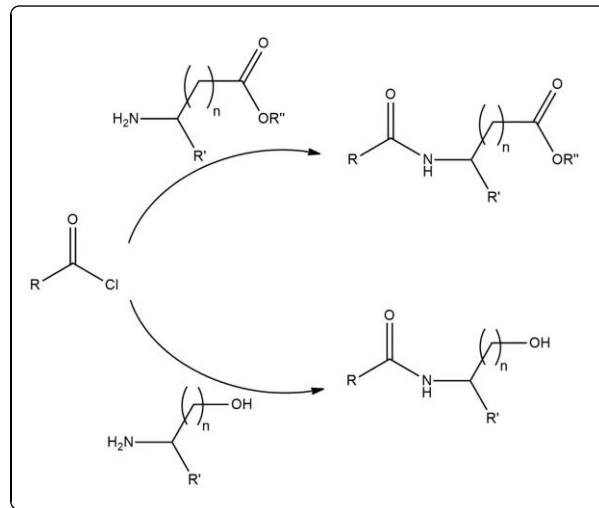
3.3. Amino Asitlerin Esterlerinin Genel Sentez Yöntemi



Şekil 3.2. Amino asit esterlerinin sentez yöntemi.

0°C 'da MeOH (40 eşdeğer mol) içerisine damla damla SOCl_2 (5 eşdeğer mol) eklenir. Üzerine amino asit (2 eşdeğer mol) ilave edilir. Reaksiyon (şekil 3.2.) oda sıcaklığında İTK kontrollü yaklaşık 100 saat karışmaya devam ettirilir. Elde edilen ürün döner buharlaştırıcı ile çözücüsünden uzaklaştırılarak saflaştırılır. Ürün metanol ya da eterden kristallendirilir ya da viskoz sıvı olarak alınır.

3.4. İlaçların Açıl Klorürleri ve Amino Asit Esterler/Amino Alkoller ile Nükleofilik Katım ve Ayrılma Reaksiyonu Yöntemi



Şekil 3.3. Nükleofilik katım ve ayrılma reaksiyonu yöntemi.

Amino asit ester/amino alkol (1 eşdeğer mol), Et₃N (3 eşdeğer mol) ve DMAP (0,2 eşdeğer mol) DCM (20 mL) içerisinde çözülür. Sentez ortam sıcaklığı 0°C'a düşürülür. Karışıma DCM (5 mL) içerisinde çözülmüş ilaç açıl klorürü (1 eşdeğer mol) damla damla eklenir. Reaksiyon (şekil 3.3.) oda sıcaklığında İTK kontrollü karışmaya devam ettirilir. Kolon kromatografisi ve ya preparatif kromatografisi ile saflaştırılır.

3.5. Biyolojik Etki Çalışmaları

Sentezlenen bileşiklerin antiinflamatuvar etkileri insan siklooksijenaz enzimleri COX-1 ve COX-2 kullanılarak test edilmiştir. COX enzim inhibitör deneyleri, mikro oksijen bölmesi içerisinde ve oksijen elektrodu kullanarak, oksijen alımının başlangıç oranıyla izlenmesi şeklinde gerçekleştirilmiştir. Enzim, *Tris buffer* (pH 7,0) ile seyreltilmiştir. Her bir deneme karışımı (dmsö veya test numunesi); *Tris buffer*, fenol ve hemoglobün içermektedir. Bölmeye COX-1 veya COX-2 enzimi ilave edilmiş ve 2 dk inkübe edilmiş, araşidonik asit ilave edilerek tepkime başlatılmıştır. Her bir numune iki kez ölçülmüştür. Analiz, yazılım kontrollü veri toplama ile kaydedilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Amino Asit Esterlerinin Sentezi

4.1.1. Dimetil 2-aminosüksinat (Bileşik 1) Sentezi

0°C'da CH₃OH (20 mL) içerisine damla damla SOCl₂ (1,8 mL, 25 mmol, 5 eşdeğer mol) eklendi. Üzerine 2-aminosüksinik asit (1,331 g, 10 mmol, 2 eşdeğer mol) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında İTK kontrollü yaklaşık 100 saat karışmaya devam ettirildi. Elde edilen ürün döner buharlaştırıcı ile CH₃OH'den uzaklaştırıldı. Renksiz viskoz madde % 95 verim ile elde edildi.

C₆H₁₁NO₄: 161,16 g/mol

R_f: 0,49(CHCl₃:CH₃OH, 5:1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO): δ_H (ppm) 8,74 (2H, s, NH₂), 3,73 (1H, s, O-CH₃), 3,65(3H, s, OCH₃), 4,36 (1H, m, 2-H), 2,96 (2H, m, 3-H).

¹³C-NMR (100MHz, DMSO): δ_C (ppm) 169,4, 168,7, 53,0, 52,1, 48,3, 33,9.

4.1.2. (R)-Dimetil 2-aminopentandioat (Bileşik 2) Sentezi

0°C'da CH₃OH (20 mL) içerisine damla damla SOCl₂ (1,8 mL, 25 mmol, 5 eşdeğer mol) eklendi. Üzerine (R)-2-aminopentandioik asit (1,625 g, 10 mmol, 2 eşdeğer mol) eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında İTK kontrollü yaklaşık 100 saat karışmaya devam ettirildi. Ürün döner buharlaştırıcı ile CH₃OH'den ve fazla SOCl₂'den uzaklaştırılır. Sarımsı viskoz ürün %93 verim ile elde edildi.

C₇H₁₃NO₄: 175,18g/mol

R_f: 0,72 (CHCl₃:CH₃OH, 10:1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO): δ_H (ppm) 8,85 (2H, br-s, NH₂), 4,01 (1H, m, 2-H), 3,71 (3H, s, O-CH₃), 3,59 (3H, s, OCH₃), 2,49 (2H, m, 4-H), 2,07 (2H, dd J=8Hz, 3-H)

¹³C-NMR (100MHz, DMSO): δ_C (ppm) 172,1, 169,4, 52,7, 51,4, 51,0, 28,8, 25,0.

4.1.3. (S)-Dimetil 2-aminosüksinat (Bileşik 3) Sentezi

0°C'da CH₃OH (20 mL) içerisine damla damla SOCl₂ (1,8 mL, 25 mmol, 5 eşdeğer mol) eklendi. Üzerine (S)-2-aminosüksinik asit (1,331 g, 10 mmol, 2 eşdeğer mol) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında İTK kontrollü yaklaşık 100 saat karışmaya devam ettirildi. Elde edilen ürün döner buharlaştırıcı ile CH₃OH'den uzaklaştırıldı. Renksiz viskoz madde % 93 verim ile elde edildi.

C₆H₁₁NO₄: 161,16 g/mol

R_f: 0,54 (CHCl₃:CH₃OH, 10:1)

¹H-NMR (400MHz,CDCl₃): δ_H (ppm) 8,71 (2H, s, NH₂), 4,36 (1H, m, 2-H), 3,85, (1H, s, O-CH₃), 3.75 (3H, s, OCH₃), 3.30 (2H, m, 3-H),

¹³C-NMR (100MHz,CDCl₃): δ_C (ppm) 169,4, 168,7, 53,0, 52,1, 48,3, 33,9.

4.1.4. Dimetil 2-aminopentandioat (Bileşik 4) Sentezi

0°C'da CH₃OH (20 mL) içerisine damla damla SOCl₂ (1,8 mL, 25 mmol, 5 eşdeğer mol) eklendi. Üzerine 2-aminopentandioik asit hidrat (1,625 g, 10 mmol, 2 eşdeğer mol) eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında İTK kontrollü yaklaşık 100 saat karışmaya devam ettirildi. Ürün döner buharlaştırıcı ile CH₃OH'den ve fazla SOCl₂'den uzaklaştırılır. Açık sarı katı ürün %97 verim ile elde edildi.

C₇H₁₃NO₄: 175,18g/mol

R_f: 0,49 (CHCl₃:CH₃OH, 10:1)

Erime noktası: 151°C (düzeltilmemiş)

¹H-NMR (400MHz, DMSO): δ_H (ppm) 8,83 (2H,br-s, NH₂), 4,01 (1H, m, 2-H), 3,70 (3H, s, O-CH₃), 3,59 (3H, s, OCH₃), 2,53 (2H, m, 4-H), 2,07 (2H, m, 3-H).

¹³C-NMR (100MHz, DMSO): δ_C (ppm) 172,1, 169,5, 52,7, 51,5, 51,0, 28,6, 25,0.

4.1.5. (R)-Dimetil 2-aminosüksinat (Bileşik 5) Sentezi

0°C'da CH₃OH (20 mL) içerisine damla damla SOCl₂ (1,8 mL, 25 mmol, 5 eşdeğer mol) eklendi. Üzerine (R)-2-aminosüksinik asit (1,331 g, 10 mmol, 2 eşdeğer mol) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında İTK kontrollü yaklaşık 100 saat karışmaya devam ettirildi. Elde edilen ürün döner buharlaştırıcı ile CH₃OH'den uzaklaştırıldı. Renksiz viskoz madde % 83 verim ile elde edildi.

C₆H₁₁NO₄: 161,16g/mol

R_f: 0,60 (CHCl₃:CH₃OH, 10:1)

¹H-NMR (400MHz,CDCl₃): δ_H (ppm) 8,72 (2H, br-s, NH₂), 4,63 (1H, s, 2-H) 3,85, (1H, s, OCH₃), 3,75 (3H, s, OCH₃), 3,31 (2H, m, 3-H)

¹³C-NMR (100MHz,CDCl₃) : δ_C (ppm) 170,5, 168,7, 53,7, 52,7, 49,7, 33,9.

4.1.6. (S)-Metil 2-amino-3-metilbütanoat (Bileşik 6) Sentezi

0°C'da CH₃OH (20 mL) içerisine damla damla SOCl₂ (1,8 mL, 25 mmol, 5 eşdeğer mol) eklendi. Üzerine (S)-2-amino-3-metilbütanoik asit (1,172 g, 10 mmol, 2 eşdeğer mol) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında İTK kontrollü yaklaşık 100 saat karışmaya devam ettirildi. Elde edilen ürün döner buharlaştırıcı ile CH₃OH'den uzaklaştırıldı. Renksiz viskoz madde % 92 verim ile elde edildi.

C₆H₁₃NO₂: 131,17g/mol

R_f: 0,28 (CHCl₃:CH₃OH, 10:1)

¹H-NMR (400MHz,CDCl₃): δ_H (ppm) 8,85 (1H, br-s, NH₂), 3,96 (1H, m, 2-H), 3,83 (3H, s, OCH₃), 2,48 (1H, m, 3-H), 1,15 (6H, t J=8Hz, 2xCH₃)

¹³C-NMR (100MHz,CDCl₃): δ_C (ppm) 168,7, 58,6, 52,9, 29,9, 18,3, 18,3.

4.1.7. (R)-Metil 2-amino-3-metilbütanoat (Bileşik 7) Sentezi

0°C'da CH₃OH (20 mL) içerisine damla damla SOCl₂ (1,8 mL, 25 mmol, 5 eşdeğer mol) eklendi. Üzerine (S)-2-amino-3-metilbütanoik asit (1,172 g, 10 mmol, 2

eşdeğer mol) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında İTK kontrollü yaklaşık 100 saat karışmaya devam ettirildi. Elde edilen ürün döner buharlaştırıcı ile CH₃OH'den uzaklaştırıldı. Renksiz viskoz madde % 85 verim ile elde edildi.

C₆H₁₃NO₂: 131,17g/mol

R_f: 0,43 (CHCl₃:CH₃OH, 10:1)

¹H-NMR (400MHz,CDCl₃): δ_H (ppm) 8,84 (1H, s, NH₂), 3,97 (1H, m, 2-H), 3,83 (3H, s, OCH₃), 2,48 (1H, m, 3-H), 1,15 (6H, t J=8Hz, 2xCH₃).

¹³C-NMR (100MHz,CDCl₃): δ_C (ppm) 168,7, 58,6, 52,9, 29,9, 18,3.

4.2. Asprin Türevi Moleküllerin Sentezi

4.2.1. 2-(Klorokarbonil)fenil asetat (Bileşik 8) Sentezi

2-Asetoksibenzoik asit (3,6 g, 20 mmol, 1 eşdeğer mol) DCM (15 mL) içerisinde çözüldü. SOCl₂ (2,90 mL, 40 mmol, 2 eşdeğer mol) damla damla reaksiyon ortamına eklendi ve 70°C'da 8 saat karıştırıldı. Bir gece oda sıcaklığında karıştırılmaya devam ettirildi ve İTK kontrollü reaksiyon sonlandırıldı. Çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Sarımsı viskoz ürün %95 verimle alındı.

C₉H₇ClO₃: 198,01 g/mol

R_f: 0,81 (EtOAc:Hekzan, 1:1)

¹H-NMR (400MHz,CDCl₃): δ_H (ppm) 8,12 (1H, d J=8Hz, 3-H), 7,62 (1H, t J=8Hz, 5-H), 7,35 (1H, t J=8Hz, 4-H), 7,14 (1H, d J=8Hz, 6-H), 2,35 (3H, s, CO₂CH₃)

¹³C-NMR (100MHz,CDCl₃): δ_C (ppm) 170,1, 169,7, 151,2, 134,9, 132,5, 126,1, 124,0, 122,0, 21,0.

4.2.2. Dimetil 2-(2-asetoksibenzamido)süksinat (Bileşik 9) Sentezi

Dimetil 2-aminosüksinat (354,6 mg, 2,2 mmol, 1,1 eşdeğer mol), DCM (15 mL) içerisinde çözüldü karışım içerisinde damla damla Et₃N (0,62 mL, 4,4 mmol, 2,2 eşdeğer mol) ilave edildi. Sentez ortam sıcaklığı 0°C'a düşürüldü ve 1 saat karıştırıldı.

Reaksiyon ortamına DCM (5 mL) içerisinde çözülmüş 2-(klorokarbonil)fenil asetat (3,97 g, 2 mmol, 1 eşdeğer mol) çözeltisi damla damla eklendi, reaksiyon karışımı oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildi. 48 saat sonra tepkime sonlandırıldı. Döner buharlaştırıcı ile ürün çözücünden uzaklaştırıldı. Ham ürün preparatif ile saflaştırıldı. Turuncu renkli katı ürün %21 verimle elde edildi.

Erime noktası: 142,1°C (düzeltilmemiş)

$C_{15}H_{17}NO_7$: 323,2980g/mol

R_f: 0,33 (EtOAc:Hekzan, 5:1)

¹H-NMR (400MHz,CDCl₃): δ_H (ppm) 7,91 (1H, d J=8Hz, 6-H), 7,72 (1H, br-s, NH), 7,43 (1H,t J=8Hz,4'-H), 7,26 (1H,t J=8Hz, 5'-H), 7,07 (1H, d J=8Hz,3'-H), 4,96 (1H,m, 2-H), 3,73 (3H, s, OCH₃), 3,61 (3H, s, OCH₃), 3,00 (2H, m, 3-H), 2,38 (3H, s, COCH₃).

¹³C-NMR (100MHz,CDCl₃): δ_C (ppm) 171,6, 171,1, 169,0, 164,5, 148,3, 137,1, 132,4, 130,9, 126,3, 123,4, 52,9, 52,0, 49,0, 36,0, 29,6, 21,1.

HRMS (EI) teorik olarak hesaplanan $C_{15}H_{18}NO_7$ (M+H⁺) 324,1083, deneysel olarak bulunan 324,1092.

ATR-IR cm⁻¹: 3419,36, 2953,99, 1737,98, 1660,44, 1173,75.

4.2.3. (S)-Dimetil 2-(2-asetoksibenzamido)pentandioat (Bileşik 10) Sentezi

(S)-dimetil 2-amino-pentandioat (385,4 mg, 2,2 mmol, 2,2 eşdeğer mol) DCM (15 mL) içerisinde çözüldü, karışım içerisine damla damla Et₃N (0,62 mL, 4,4 mmol, 2,2 eşdeğer mol) ilave edildi. Sentez ortam sıcaklığı 0°C'a düşürüldü ve 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamına DCM (5 mL) içerisinde çözülmüş 2-(klorokarbonil)fenil asetat (3,97 g, 2 mmol, 2 eşdeğer mol) çözeltisi damla damla eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında İTK kontrollü 48 saat karışmaya devam ettirildi. Döner buharlaştırıcı ile ürün çözücünden uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi (EtOAc:Hekzan, 1:1) ile saflaştırıldı. Sarı viskoz ürün %39 verimle elde edildi.

$C_{16}H_{19}NO_7$: 337,3246 g/mol

R_f: 0,72 (EtOAc:Hekzan, 1:1)

$[\alpha]_{589}^{32} = -1,23^\circ$ (c=0,02, CHCl₃).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ_H (ppm) 7,80 (1H, d J=8Hz, 3'-H), 7,41 (1H, t J=8Hz, 4'-H), 7,24 (1H, T J=8Hz, 5'-H ve NH), 7,06 (1H, d J=8Hz, 3'-H), 4,77 (1H, m, 2-H), 3,70 (3H, s, OCH₃), 3,55 (3H, s, OCH₃), 2,38 (2H, t J=8,0 Hz, 4-H), 2,33 (3H, s, CH₃), 2,24 (2H, m, 3-H).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 173,1, 172,3, 169,0, 164,9, 148,1, 132,2, 130,4, 126,7, 126,2, 123,3, 52,6, 51,9, 51,7, 29,9, 27,5, 21,0.

HRMS (EI) teorik olarak hesaplanan C₁₆H₂₀NO₇ (M+H⁺) 338,1240, deneysel olarak bulunan 338,1246.

ATR-IR cm⁻¹: 3348,85, 2953,84, 1735,84, 1191,17.

4.2.4. (S)-Dimetil 2-(2-asetoksibenzamido)süksinat (Bileşik 11) Sentezi

(S)-dimetil 2-amino-süksinat (354,6mg, 2,2 mmol, 2,2 eşdeğer mol) DCM (15 mL) içerisinde çözüldü, karışım içerisinde damla damla Et₃N (0,62 mL, 4,4 mmol, 2,2 eşdeğer mol) ilave edildi. Sentez ortam sıcaklığı 0°C'a düşürüldü ve 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamına DCM (5 mL) içerisinde çözülmüş 2-(klorokarbonil)fenil asetat (3,97 g, 2 mmol, 2 eşdeğer mol) çözeltisi damla damla eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında İTK kontrollü 48 saat karışmaya devam ettirildi. Döner buharlaştırıcı ile ürün çözücünden uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi (EtOAc:Hekzan, 1:1) ile saflaştırıldı. Sarı renkli viskoz ürün %42 verimle elde edildi.

C₁₅H₁₇NO₇: 323,2980g/mol

R_f: 0,51 (EtOAc:Hekzan, 1:1)

$[\alpha]_{589}^{32} = -46,11^\circ$ (c=0,02, CHCl₃).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ_H (ppm) 7,90 (1H, d J=8Hz, 6'-H), 7,79 (1H, m, NH), 7,40 (1H, t J=8Hz, 4'-H), 7,24(1H, t J=8Hz, 5'-H), 7,06 (1H, d J=8Hz,3'-H), 4,98 (1H, m, 2-H), 3,71 (3H, s, OCH₃), 3,60 (s, 3H, OCH₃), 3,00 (2H, m, 3-H), 2,36 (3H, s, COCH₃).

^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3): δ_{C} (ppm) 171,6, 171,0, 169,0, 164,8, 148,3, 132,5, 130,8, 126,2, 126,1, 117,5, 52,8, 52,0, 49,0, 35,8, 21,0.

HRMS (EI) teorik olarak hesaplanan $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_7$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 324,1083, deneysel olarak bulunan 324,1152.

ATR-IR cm^{-1} : 3350,13, 2956,92, 1731,28, 1211,51.

4.2.5. Dimetil 2-(2-hidroksibenzamido)pentandioat (Bileşik 12) Sentezi

Dimetil 2-aminopentandioat (385,4 mg, 2,2 mmol, 1,1 eşdeğer mol) DCM (15 mL) içerisinde çözüldü, karışım içerisinde damla damla Et_3N (0,62 mL, 4,4 mmol, 2,2 eşdeğer mol) ilave edildi. Sentez ortam sıcaklığı 0°C 'a düşürüldü ve 1 saat karıştırıldı. 1 saatin sonunda reaksiyon ortamına DCM (5 mL) içerisinde çözülmüş 2-(klorokarbonil)fenil asetat (3,97 g, 2 mmol, 1 eşdeğer mol) çözeltisi damla damla eklendi, reaksiyon karışımı oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildi. 48 saat sonra tepkime sonlandırıldı. Döner buharlaştırıcı ile ürün çözücüden uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi (EtOAc:Hekzan, 1:2) ile saflaştırıldı. Turuncu renkli katı ürün %18 verimle elde edildi.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_7$: 295,2879g/mol

Rf: 0,44 (EtOAc:Hekzan:MeOH, 1:2:0.5)

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) : δ_{H} (ppm) 11,93 (1H, s, OH) 7,40 (1H, d J=8Hz, 6'-H), 7,37 (1H, br-s, NH), 7,30 (1H, t J=8Hz, 4'-H), 6,87 (1H, d J=8Hz, 3'-H), 6,77 (1H, t J=8Hz, 5'-H), 4,67 (1H, m, 2-H), 3,72 (3H, s, OCH_3), 3,60 (3H, s, OCH_3), 2,41 (2H, m, 4-H), 2,13 (1H, m, 3'-Ha), 2,09 (1H, m, 3'-Hb).

^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3): δ_{C} (ppm) 173,6, 171,8, 169,84, 161,9, 134,3, 125,7, 118,6, 118,5, 113,6, 96,1, 52,5, 52,0, 51,8, 30,0, 26,7.

HRMS (EI) teorik olarak hesaplanan $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_7$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 296,1134, deneysel olarak bulunan 296,1128.

ATR-IR cm^{-1} : 3342,90, 2951,79, 2921,22, 1734,79, 1189,36.

4.2.6. (R)-dimetil 2-(2-hidroksibenzamido)süksinat (Bileşik 13) Sentezi

(R)-dimetil 2-amino-süksinat (354,6mg, 2,2 mmol, 2,2 eşdeğer mol) DCM (15 mL) içerisinde çözüldü, karışım içerisinde damla damla Et₃N (0,62 mL, 4,4 mmol, 2,2 eşdeğer mol) ilave edildi. Sentez ortam sıcaklığı 0°C'a düşürüldü ve 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamına DCM (5 mL) içerisinde çözülmüş 2-(klorokarbonil)fenil asetat (3,97 g, 2 mmol, 2 eşdeğer mol) çözeltisi damla damla eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında İTK kontrollü 48 saat karışmaya devam ettirildi. Döner buharlaştırıcı ile ürün çözücünden uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi (EtOAc:Hekzan, 1:1) ile saflaştırıldı. Koyu sarı, turuncumsu viskoz ürün %46 verimle elde edildi.

C₁₃H₁₅NO₆: 323,30g/mol

R_f: 0,72 (EtOAc:Hekzan, 1:1)

[α]_D²⁵_{CHCl₃} = +28,74 ° (c=0,1, CHCl₃).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ_H (ppm), 11,93 (1H, s, OH), 7,66 (1H, d J=8Hz, NH), 7,50 (1H, d J=8Hz, 6'-H), 7,39 (1H, t J=8Hz, 4'-H), 6,96(1H, d J=8Hz, 3'-H), 6,85 (1H, t J=8Hz, 5'-H), 5,05 (1H, m, 2-H), 3,79 (3H, s, OCH₃), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 3,07 (2H, dd J=8-12Hz, 3-H).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 171,7, 171,0, 169,6, 161,3, 134,6, 126,1, 118,9, 118,3, 113,8, 53,0, 52,2, 48,6, 35,8.

HRMS (EI) teorik olarak hesaplanan C₁₅H₁₆NO₆ (M+H⁺) 282,0978, deneysel olarak bulunan 282,1025.

ATR-IR cm⁻¹: 3350,94, 2955,52, 2919,01, 1731,92, 1212,18.

4.2.7. (S)-Metil 2-(2-hidroksibenzamido)-3-metilbütanoat (Bileşik 14) Sentezi

(S)-Metil 2-amino-3-metilbütanoat (288,6mg, 2,2 mmol, 2,2 eşdeğer mol) DCM (15 mL) içerisinde çözüldü, karışım içerisinde damla damla Et₃N (0,62 mL, 4,4 mmol, 2,2 eşdeğer mol) ilave edildi. Sentez ortam sıcaklığı 0°C'a düşürüldü ve 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamına DCM (5 mL) içerisinde çözülmüş 2-(klorokarbonil)fenil

asetat (3,97 g, 2 mmol, 2 eşdeğer mol) çözeltisi damla damla eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında İTK kontrollü 48 saat karışmaya devam ettirildi. Döner buharlaştırıcı ile ürün çözücünden uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi (EtOAc:Hekzan, 1:1) ile saflaştırıldı. Sarı renkli viskoz ürün %31 verimle elde edildi.

$C_{13}H_{17}NO_4$: 251,2784g/mol

R_f: 0,72 (EtOAc:Hekzan, 1:1)

$[\alpha]_{589}^{32} = -18,19^\circ$ (c=0,1, CHCl₃).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ_H (ppm), 12,03 (1H, s, OH), 7,51 (1H, d J=8Hz, 6'-H), 7,37 (1H, t J=8Hz, 4'-H), 7,09 (1H, d J=8Hz, NH), 6,95(1H, d J=8Hz, 3'-H), 6,83 (1H, t J=8Hz, 5'-H), 4,73 (1H, dd J=8Hz, 2-H), 3,78 (3H, s, OCH₃), 2,27 (2H, m, 3-H), 1,00 (6H, d J=8Hz, 4-H, 3-CH₃)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 172,3, 171,0, 169,7, 161,3, 134,4, 125,9, 118,7, 118,4, 114,0, 57,2, 52,3, 31,4, 18,9, 18,0.

HRMS (EI) teorik olarak hesaplanan $C_{13}H_{18}NO_4$ (M+H⁺) 252,1236, deneysel olarak bulunan 252,1598.

ATR-IR cm⁻¹: 3367,47, 2967,73, 2953,49, 1735,71, 1217,66.

4.2.8. (R)-Metil 2-(2-hidroksibenzamido)-3-metilbütanoat (Bileşik 15) Sentezi

(R)-metil 2-amino-3-metilbütanoat (288,6mg, 2,2 mmol, 2,2 eşdeğer mol) DCM (15 mL) içerisinde çözüldü, karışım içerisinde damla damla Et₃N (0,62 mL, 4,4 mmol, 2,2 eşdeğer mol) ilave edildi. Sentez ortam sıcaklığı 0°C'a düşürüldü ve 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamına DCM (5 mL) içerisinde çözülmüş 2-(klorokarbonil)fenil asetat (3,97 g, 2 mmol, 2 eşdeğer mol) çözeltisi damla damla eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında İTK kontrollü 48 saat karışmaya devam ettirildi. Döner buharlaştırıcı ile ürün çözücünden uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi (EtOAc:Hekzan, 1:1) ile saflaştırıldı. Sarı renkli viskoz ürün %26 verimle elde edildi.

$C_{13}H_{17}NO_4$: 251,2784g/mol

R_f: 0,72 (EtOAc:Hekzan, 1:1)

$[\alpha]_{589}^{32} = +11,63^{\circ}$ (c=0,1, CHCl₃).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ_H (ppm), 12,01 (1H, s, OH), 7,54 (1H, d J=8Hz, 6'-H), 7,38 (1H, t J=8Hz, 4'-H), 7,19 (1H, d J=8Hz, NH), 6,96 (1H, d J=8Hz, 3'-H), 6,84 (1H, t J=8Hz, 5'-H), 4,74 (1H, m, 2-H), 3,79 (3H, s, OCH₃), 2,28 (2H, m, 3-H), 1,00 (6H, d J=4Hz, 2XCH₃).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 172,6, 169,8, 161,2, 134,4, 126,0, 118,8, 118,3, 114,0, 57,2, 52,4, 31,4, 18,9, 18,1.

HRMS (EI) teorik olarak hesaplanan C₁₃H₁₈NO₄ (M+H⁺) 252,1236, deneysel olarak bulunan 252,1287.

ATR-IR cm⁻¹: 3367,15, 2967,63, 2953,42, 1735,98, 1217,52.

4.2.9. Metil 2-(2-asetoksibenzamido)-3-hidroksipropanoat (Bileşik 16) Sentezi

Metil 2-amino-3-hidroksipropanoat (262,1 mg, 2,2 mmol, 1,1 eşdeğer mol) DCM (15 mL) içerisinde çözüldü, karışım içerisine damla damla Et₃N (0,62 mL, 4,4 mmol, 2,2 eşdeğer mol) ilave edildi. Sentez ortam sıcaklığı 0°C'a düşürüldü ve 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamına DCM (5 mL) içerisinde çözülmüş 2-(klorokarbonil)fenil asetat (3,97 g, 2 mmol, 2 eşdeğer mol) çözeltisi damla damla eklendi, reaksiyon karışımı oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildi. 48 saat sonra tepkime sonlandırıldı. Döner buharlaştırıcı ile ürün çözücüden uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi (EtOAc:Hekzan, 1:2) ile saflaştırıldı. Turuncu renkli katı ürün %28 verimle elde edildi.

C₁₃H₁₅NO₆: 281,2613g/mol

R_f: 0,44 (EtOAc:Hekzan:MeOH, 1:2:0.5)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ_H (ppm) 7,66 (1H, d J=8Hz, 6'-H), 7,39 (1H, t J=8Hz, 4'-H), 6,90 (1H, d J=8Hz, 3'-H), 6,79 (1H, t J=8Hz, 5'-H), 6,54 (1H, br-s, NH), 4,94 (1H, m, 2-H), 4,59 (2H, m, 3-H), 3,73 (3H, s, OCH₃), 2,00 (3H, s, COCH₃), 1,20 (1H, br-s, OH).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ_c (ppm) 168,9, 168,5, 168,1, 160,3, 134,8, 128,3, 118,6, 117,9, 116,3, 110,3, 63,3, 51,6, 50,3, 28,2, 21,5.

HRMS (EI) teorik olarak hesaplanan C₁₃H₁₅NO₆ (M+H⁺) 282,0978, deneysel olarak bulunan 282,1113.

ATR-IR cm⁻¹: 3266,59, 2957,90, 1754,29, 1287,46, 752,83.

4.2.10. (S)-2-((1-Hidroksipropan-2-il)karbomil)fenil asetat (Bileşik 17) Sentezi

(S)-(+)-2-Amino-1-propanol (375,55mg, 5 mmol, 1 eşdeğer mol) DCM (15 mL) içerisinde çözüldü, karışım içerisinde damla damla Et₃N (2,09 mL, 15 mmol, 3 eşdeğer mol) ve DMAP (122,7mg, 1mmol, 0,2 eşdeğer mol) ilave edildi. Sentez ortam sıcaklığı 0°C'a düşürüldü ve 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamına DCM (5 mL) içerisinde çözülmüş 2-(klorokarbonil)fenil asetat (993 mg, 5 mmol, 1 eşdeğer mol) çözeltisi damla damla eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında İTK kontrollü 48 saat karışmaya devam ettirildi. Döner buharlaştırıcı ile ürün çözücünden uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi (EtOAc:Hekzan:EtOH, 80:80:4) ile saflaştırıldı. Beyaz renkli katı ürün %32 verimle elde edildi.

C₁₂H₁₅NO₄: 237,252g/mol

R_f: 0,72 (EtOAc:Hekzan:EtOH, 80:80:4)

[α]_D²⁰ = -32,48° (c=0,04, CHCl₃).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ_H (ppm), 7,39 (1H, t J=8Hz, 5-H), 7,35 (1H, d J=8Hz, 3-H), 6,98 (1H, d J=8Hz, 6-H), 6,85 (1H, t J=8Hz, 4-H), 6,70 (1H, br-s, NH), 4,46 (1H, m, 2'-H), 4,28 (1H, m, 1'-Ha), 4,15 (1H, m, 1'-Hb), 2,10 (3H, s, COCH₃), 1,30 (4H, d J=4Hz, 3'-H + OH)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ_c (ppm), 171,8, 169,6, 161,6, 134,2, 125,4, 118,71, 118,6, 114,1, 66,8, 45,2, 20,8, 17,0.

ATR-IR cm⁻¹: 3407,41, 2988,64, 1725,16, 1227,73, 750,67.

4.2.11. (*R*)-2-Hidroksi-N-(1-hidroksi-3-fenilpropan-2-il)karbomil)benzamid (Bileşik 18) Sentezi

(*S*)-(-)-2-Amino-3-fenil-1-propanol (756,03mg, 5 mmol, 1 eşdeğer mol) DCM (15 mL) içerisinde çözüldü, karışım içerisine damla damla Et₃N (2,09 mL, 15 mmol, 3 eşdeğer mol) ve DMAP (122,7mg, 1mmol, 0,2 eşdeğer mol) ilave edildi. Sentez ortam sıcaklığı 0°C'a düşürüldü ve 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamına DCM (5 mL) içerisinde çözülmüş 2-(klorokarbonil)fenil asetat (993mg, 5 mmol, 1 eşdeğer mol) çözeltisi damla damla eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında İTK kontrollü 48 saat karışmaya devam ettirildi. Döner buharlaştırıcı ile ürün çözücünden uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi (EtOAc:Hekzan, 1:1) ile saflaştırıldı. Sarı renkli katı ürün % 29 verimle elde edildi.

C₁₆H₁₇NO₃: 271,31g/mol

R_f: 0,58 (EtOAc:Hekzan:EtOH, 80:80:4)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ_H (ppm) 7,62 (1H, d J=8Hz, 3-*H*), 7,32(1H, m, 5-*H*), 7,25 (5H, m, Ar-*H*), 7,01 (1H, d J=8Hz, 6-*H*), 6,86 (1H, t J=8Hz, 4-*H*), 4,62 (1H, m, 2'-*H*), 4,40 (1H, t J=8Hz, 1'-*H*_a), 4,14 (1H, t J=8Hz, 1'-*H*_b), 3,12 (1H, dd J=8 & 12Hz, 3'-*H*_a), 2,82 (1H, dd J=8 & 12Hz, 3'-*H*_b).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 165,4, 159,9, 137,5, 133,4, 129,2, 128,6, 128,0, 126,6, 118,6, 116,7, 110,6, 71,1, 66,7, 41,9, 29,7.

ATR-IR cm⁻¹: 2917,34, 1639,96, 1258,10, 753,34.

4.2.12. 2-Hidroksi-N-((2*R*-3*S*)-1-hidroksi-3-metilpentan-2-il)benzamid (Bileşik 19) Sentezi

(*S*)-(+)-izolösinol (585.95mg, 5 mmol, 1 eşdeğer mol) DCM (15 mL) içerisinde çözüldü, karışım içerisine damla damla Et₃N (2,09 mL, 15 mmol, 3 eşdeğer mol) ve DMAP (122,7mg, 1mmol, 0,2 eşdeğer mol) ilave edildi. Sentez ortam sıcaklığı 0°C'a düşürüldü ve 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamına DCM (5 mL) içerisinde çözülmüş 2-(klorokarbonil)fenil asetat (993mg, 5 mmol, 1 eşdeğer mol) çözeltisi damla damla eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında İTK kontrollü 48 saat karışmaya devam ettirildi.

Döner buharlaştırıcı ile ürün çözücünden uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi (EtOAc:Hekzan, 1:1) ile saflaştırıldı. Sarı renkli katı ürün % 26 verimle elde edildi.

$C_{15}H_{21}NO_4$: 279,332g/mol

R_f : 0,58 (EtOAc:Hekzan:EtOH, 80:80:4)

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ_H (ppm) 7,56 (1H, d J=8Hz, 6-H), 7,29 (1H, t J=8Hz, 4-H), 6,93 (1H, d J=8Hz, 3-H), 6,79 (1H, t J=8Hz, 5-H), 4,35 (1H, dd J=8 ve 12Hz, 1'-Hb), 4,16 (1H, m, 2'-H), 4,05 (1H, t J=8Hz, 1'-Ha), 2,35 (3H, s, $COCH_3$), 1,58 (1H, m, 3'-H), 1,19 (1H, br-s, OH), 0,88 (3H, t J=8Hz, 5'-H), 0,82 (3H, d J=8Hz, 3'- CH_3).

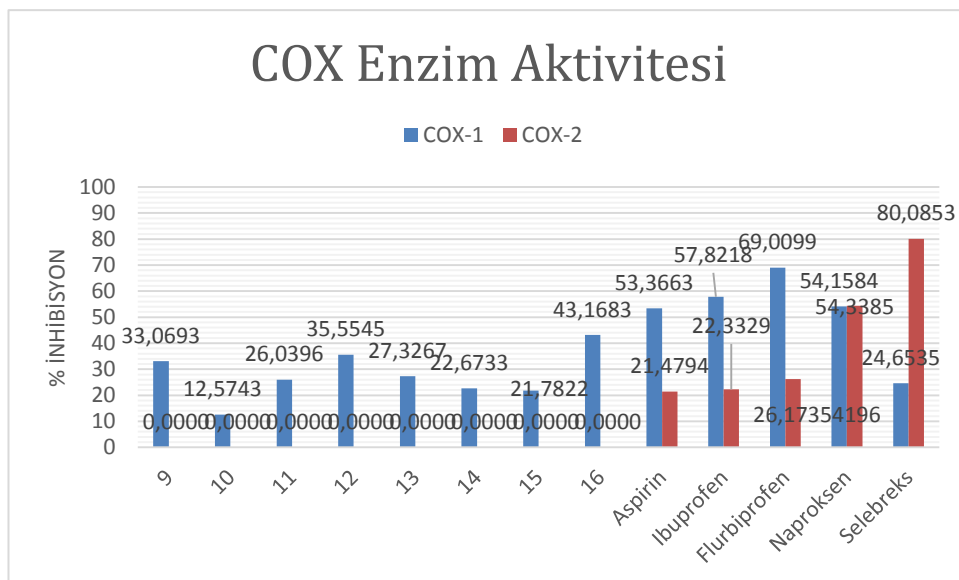
^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ_C (ppm) 165,8, 159,9, 158,3, 143,8, 133,2, 127,9, 118,5, 116,6, 70,2, 69,5, 39,3, 29,7, 25,8, 14,7, 10,9.

ATR-IR cm^{-1} : 2958,36, 2919,62, 2851,43, 1729,72, 1259,00.

4.3. Biyolojik Etki Çalışmaları

Sentezi yapılan 8 bileşiğin analjezik ve antiinflamatuvar aktivite sonuçları Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Aspirin türevlerinin (100 μ g/mL) COX-1 enzim inhibisyon aktiviteleri.

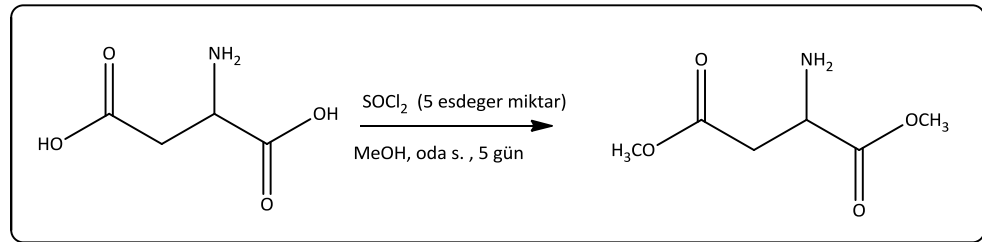


NSAİ'ler pozitif control grubu olarak kullanılmıştır, aspirin (108 μ g/mL), selebreks (1 μ g/mL), naproksen (12 μ g/mL), ibuprofen (15 μ g/mL) ve flurbiprofen (1 μ g/mL)). COX-2 enzimine karşı bileşikler (100 μ g/mL) aktif değildir.

5. TARTIŞMA

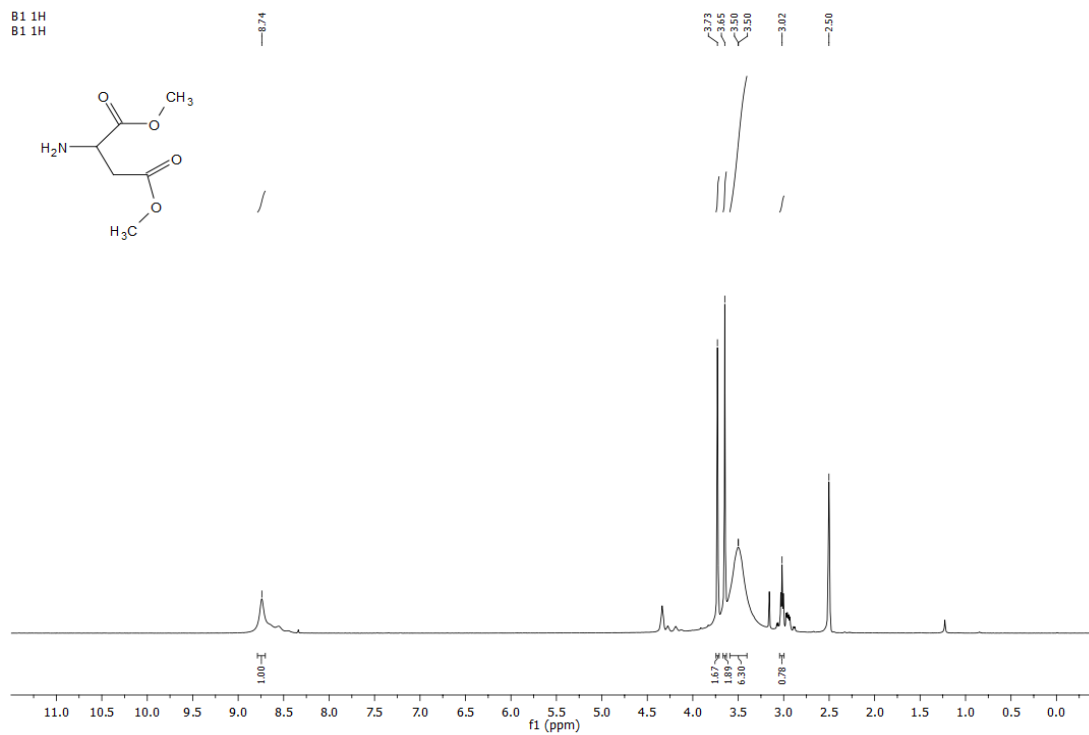
Bu çalışmada 1-7 numaralı bileşikler ve bu bileşiklerden hareketle 2-(alkilkarbomil)fenil asetat (9-10-11-12-17) ve 2-hidroksi-N-metilbenzamid (13-14-15-16-18, 19) türevlerinin sentezlenmesi, yapılarının çeşitli spektral yöntemler ile aydınlatılması, analjezik ve antiinflamatuvar etkilerinin incelenmesinin yanısıra gastrik toksisite yönünden de değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Asprin molekülünün aminoasitlerle türevlerinin sentezlenmesine Dimetil 2-(2-asetoksibenzamido)süksinat (bileşik 2) molekülünün senteziyle başlanmıştır. Bu molekülün sentezi için ilk basamak, Dimetil 2-aminosüksinat (bileşik 1) sentezidir. Dimetil 2-aminosüksinat, 2-aminosüksinik asitin MeOH içerisindeki SOCl_2 ile tepkimesi sonrası ürünün, metanol ve eterde çözülüp döner buharlaştırıcıda çözücünden uzaklaştırılmasıyla % 95 verimle renksiz sıvımsı olarak elde edilmiştir. Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır.

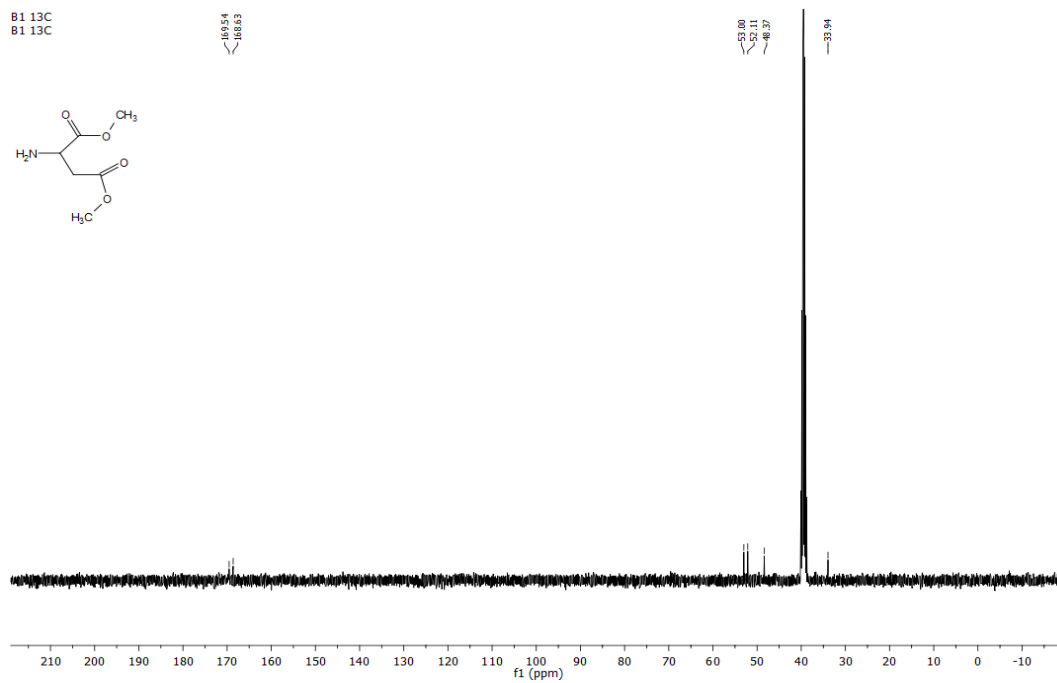


Şekil 5.1. Bileşik 1'in sentez şeması.

Bileşik 1'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (şekil 5.2.) 8,74 ppm'de NH_2 protonları singlet olarak gözlenmiştir. Metoksi protonları da 3,73 ppm ve 3,65 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. NH_2 grubunun bağlı olduğu karbonun protonu 3,08 ppm ile 2,88 ppm arasında multipllet, ona komşu CH_2 protonları ise 3,01 de triplet olarak 1:2 integral oranlarında karşımıza çıkmaktadır. Bileşik 1'in karbon sinyalleri incelendiğinde (şekil 5.3.) 169,4 ppm ve 168,7 ppm'de karbonil pikleri mevcuttur. 53,0, 52,1, 48,3 ve 33,9 ppm'de yapıya ait diğer karbon sinyalleri gözlenmiştir böylelikle molekül yapısının doğruluğunu kanıtlanmaktadır.

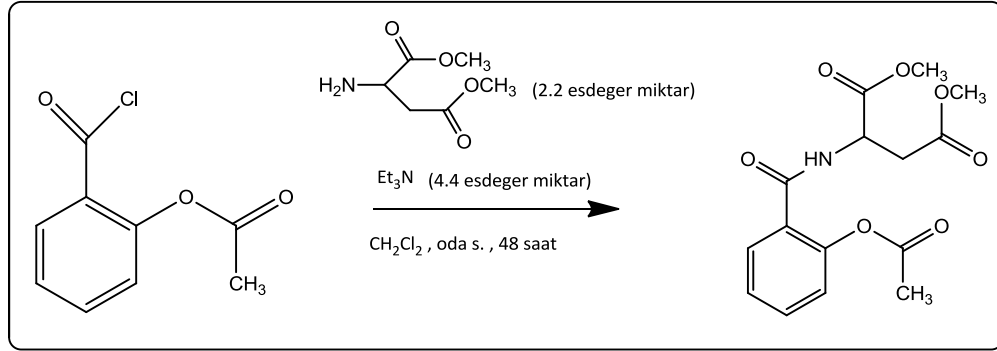


Şekil 5.2. Bileşik 1'in ^1H -NMR spektrumu.



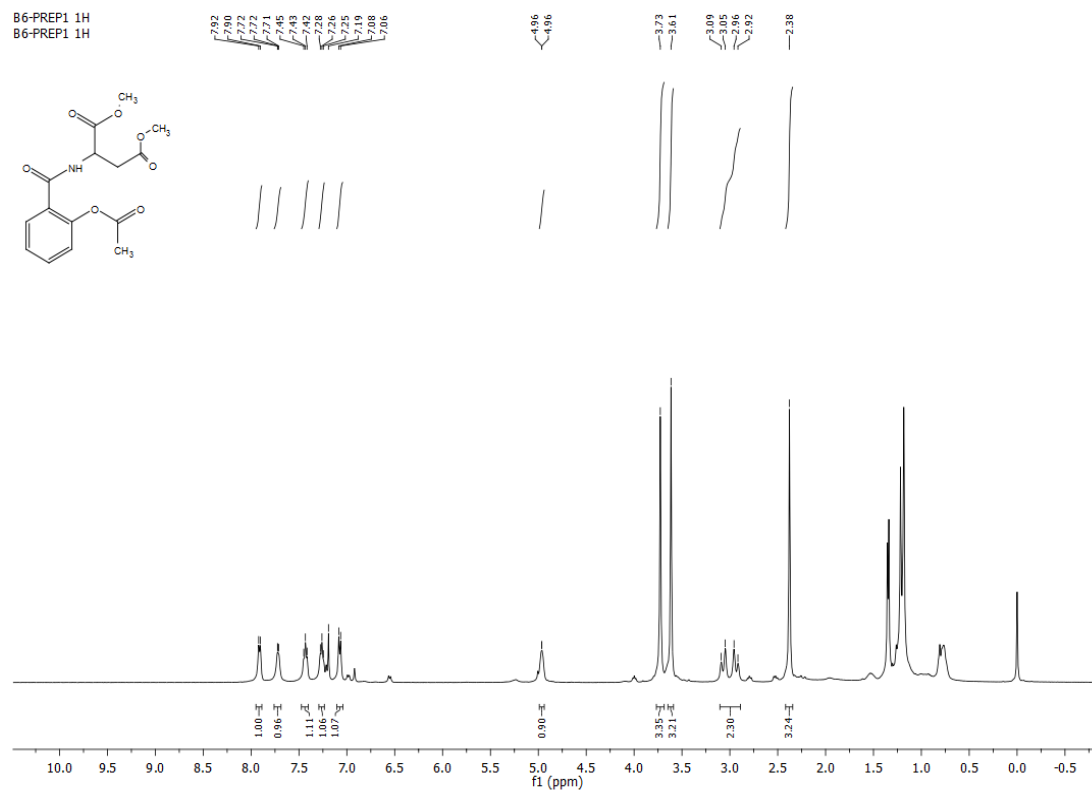
Şekil 5.3. Bileşik 1'in ^{13}C -NMR spektrumu.

Bileşik 9, 2-aminosüksinatın CH_2Cl_2 içerisinde Et_3N varlığında oda sıcaklığında 2-klorokarbonilfenil asetat ile tepkimesinden (şekil 5.4.) ve ince tabaka kromatografisi ile saflaştırılmasından koyu turuncu renginde katı olarak % 21 verimle elde edilmiştir.

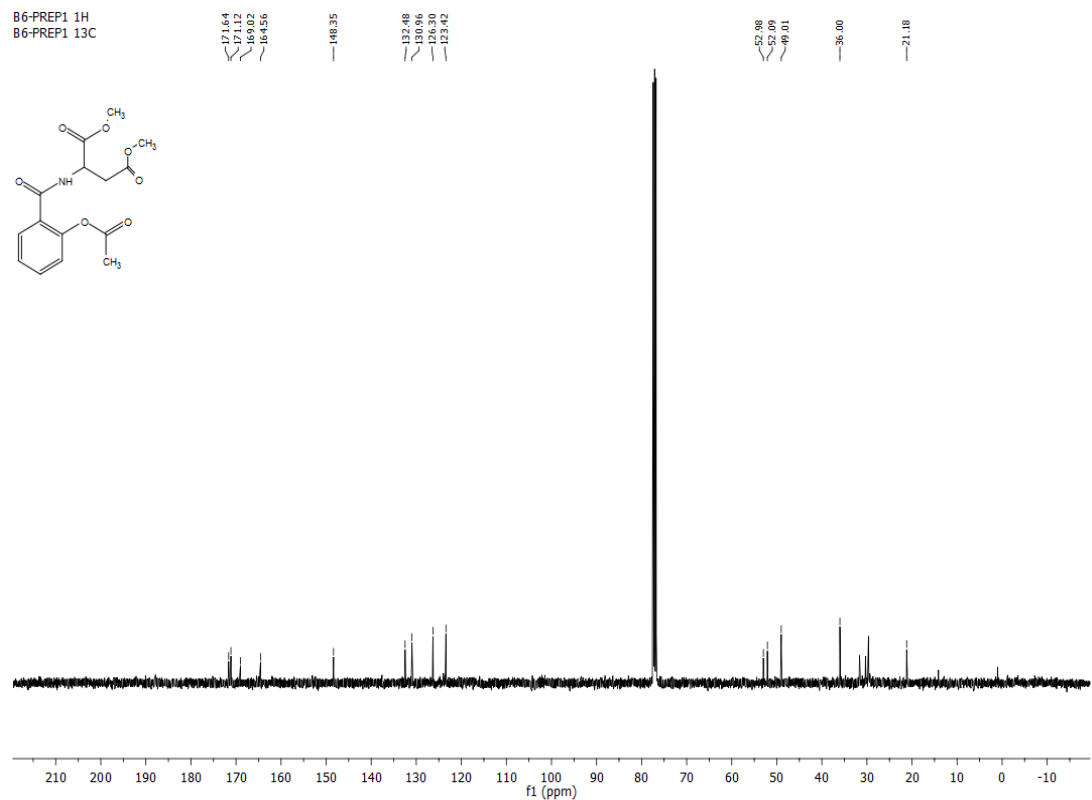


Şekil 5.4. Bileşik 9'un sentez şeması.

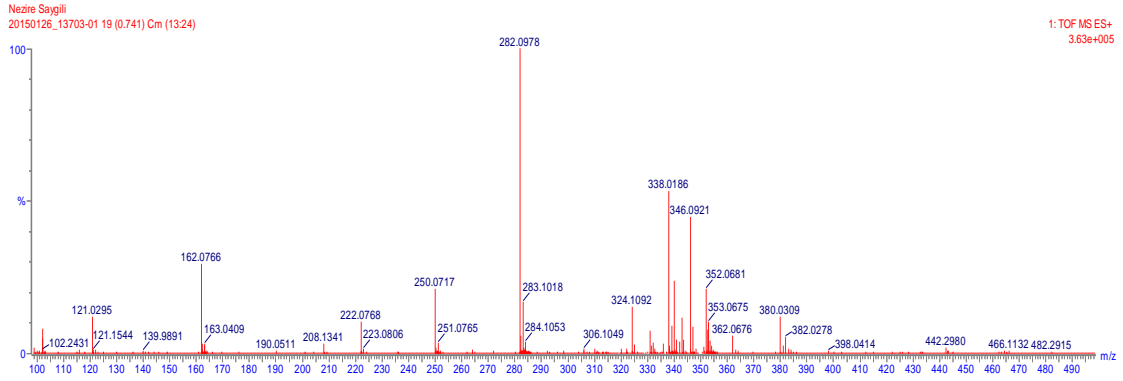
Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. Bileşik 9'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Şekil 5.5.) 7,72 ppm'de NH piki multiplet olarak gözlenmiştir. 7,91 ile 7,07 ppm arası benzen protonları dublet ve triplet olarak gözlenmiştir. 4,96 ppm'de azota bağlı karbon protonu multiplet olarak, metoksi protonları 3,73 ve 3,61 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. 2,38 ppm'de asetil protonları singlet olarak karşımıza çıkmaktadır. Bileşik 2'nin karbon sinyallerine baktığımızda (şekil 5.6.); 171,6, 171,1, 169,0, 164,5 ppm'de karbonil pikleri, 148,3 ppm ile 123,4 ppm arasında benzen karbonlarının pikleri gözlenmiştir. Yapıya ait diğer karbon sinyalleri 52,9, 52,0, 49,0, 36,0, 29,6, 21,1 ppm de gözlenmiştir. Bileşik 9'un HRMS spektrumu'nda (Şekil 5.7.) teorik olarak 324,1083 hesaplanan ($\text{M}+\text{H}^+$) piki 324,1092'de gözlenmektedir ve yapı tespitinde diğer bir kanıttır. Bileşik 9'un ATR spektrumunda (Şekil 5.8.) $3419,36\text{ cm}^{-1}$ 'de N-H bandı için orta kuvvette pik, $2953,99\text{ cm}^{-1}$ 'de C-H bandı için pik, $1737,98\text{ cm}^{-1}$ 'de C=O bandı, $1173,75\text{ cm}^{-1}$ 'de C-N bandı için kuvvetli pik gözlenmiştir.



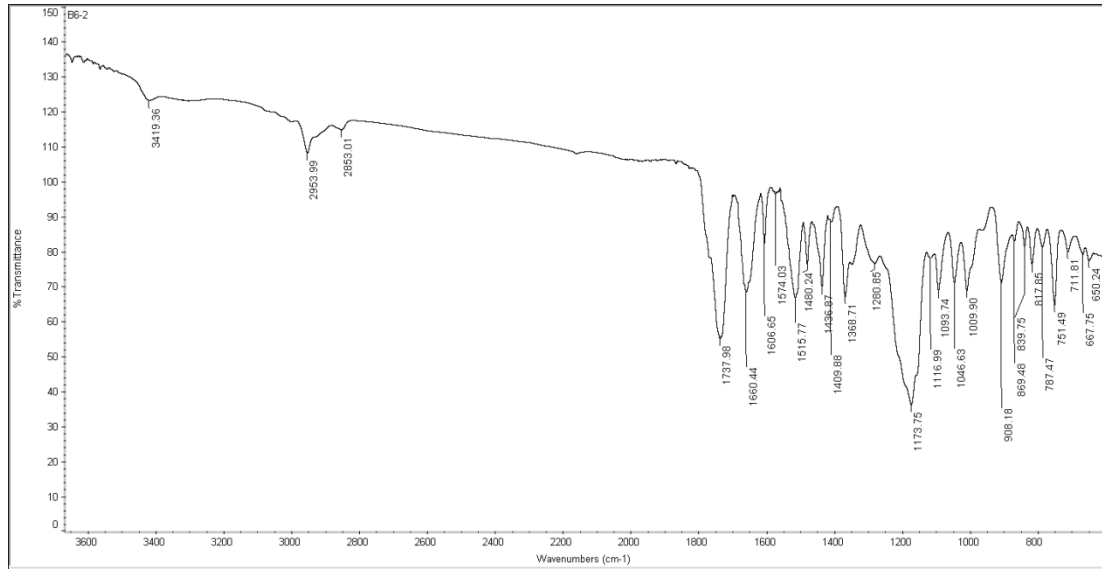
Şekil 5.5. Bileşik 9'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



Şekil 5.6. Bileşik 9'un ^{13}C -NMR spektrumu.

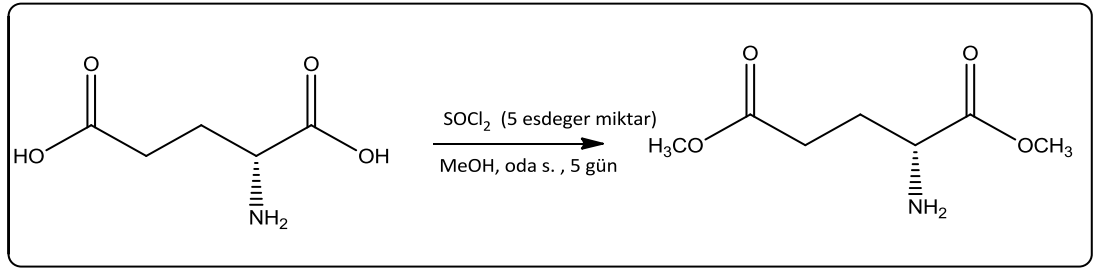


Şekil 5.7. Bileşik 9'un HRMS spektrumu.



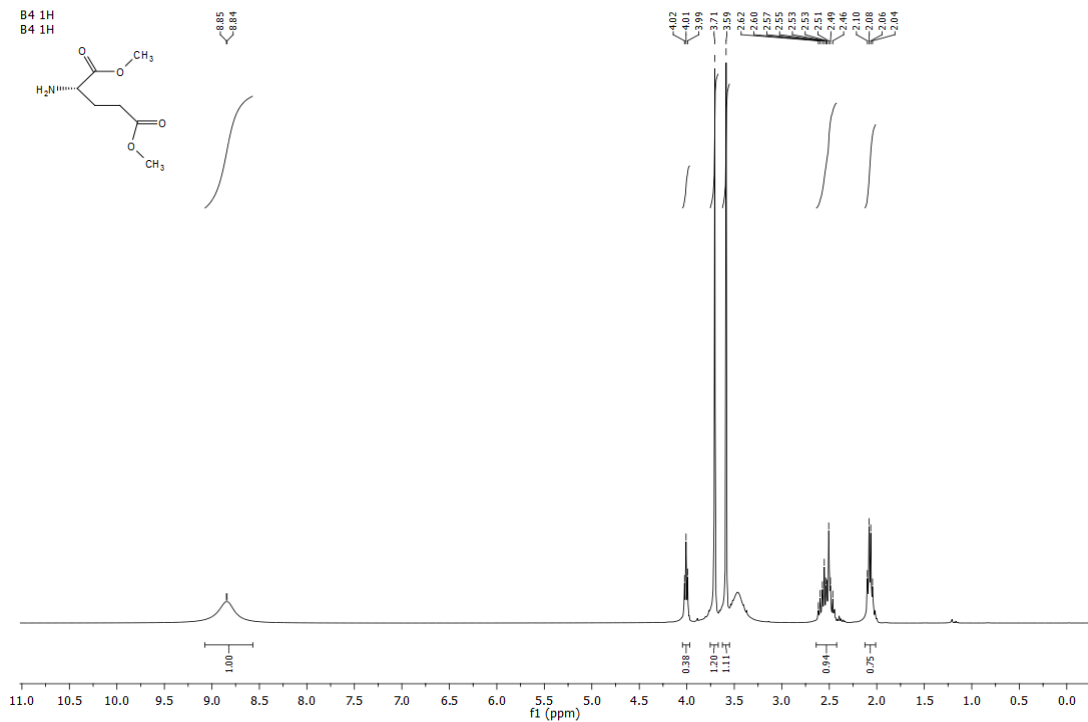
Şekil 5.8. Bileşik 9'un ATR spektrumu.

Asetilsalisilik asit aminoasit türevi sentezlenen ikinci molekül (*S*)-dimetil 2(2-asetoksibenzamido)-pentandioat (bileşik 10) molekülüdür. Bu sentezin ilk basamağı ise (*R*)-dimetil 2-aminopentandioat (bileşik 2) sentezidir (şekil 5.9.). (*R*)-2-aminopentandioik asit'in MeOH içerisinde SOCl_2 ile tepkimesi sonrası MeOH ve SOCl_2 'nin fazlasının döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılması sonucu % 93 verimle sarımsı viskoz ürün elde edilir.

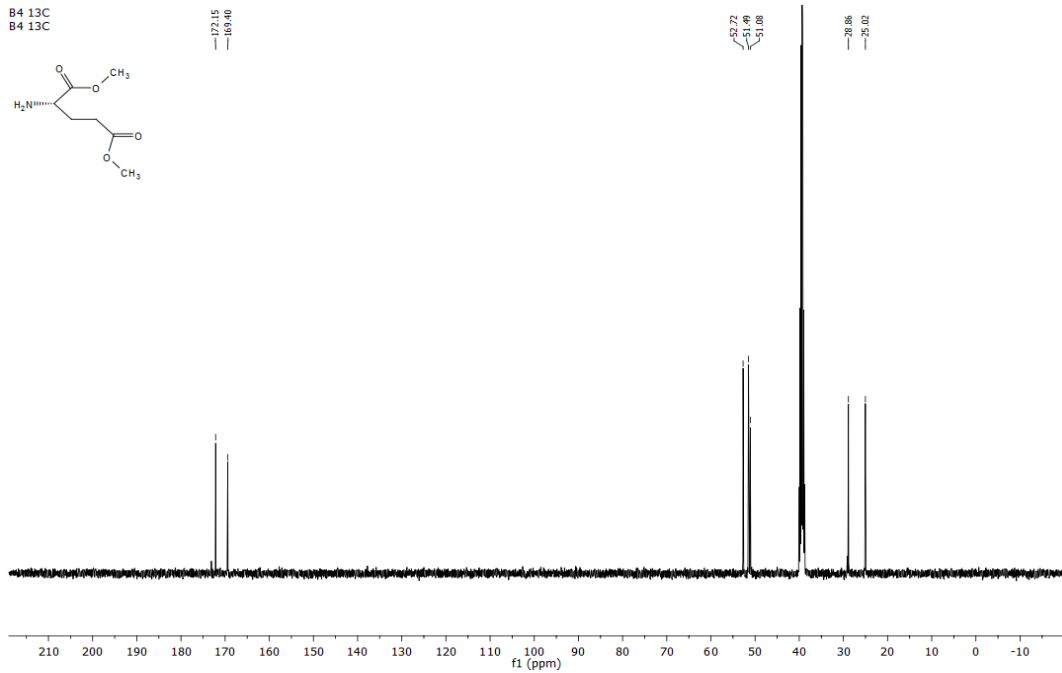


Şekil 5.9. Bileşik 2'nin sentez şeması.

Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (şekil 5.10.) 8,85 ppm'de NH_2 protonları dublet olarak gözlenmiştir. 4,01 ppm'de amin grubunun bağlı olduğu karbonun protonu triplet olarak, 3,71 ppm ve 3,59 ppm'de metoksi protonları singlet olarak 1:3:3 integral oranıyla gözlenmiştir. 2,49 ve 2,07 ppm'de yapıdaki diğer protonlar multipleret olarak gözlenmiştir. 2,50 ppm'de DMSO piki de yer almaktadır. Karbon sinyallerine baktığımızda (şekil 5.11.) 172,1 ve 169,4 ppm'de karbonil karbonlarına ait pikler gözlenmiştir. Yapıya ait diğer karbon sinyalleri ise 52,7 ppm'de amin grubunun bağlı olduğu karbon, 51,4 ve 51,0 ppm'de uç metoksi karbonları 28,8 ve 25,0 ppm'de CH_2 karbonları gözlenmiştir.

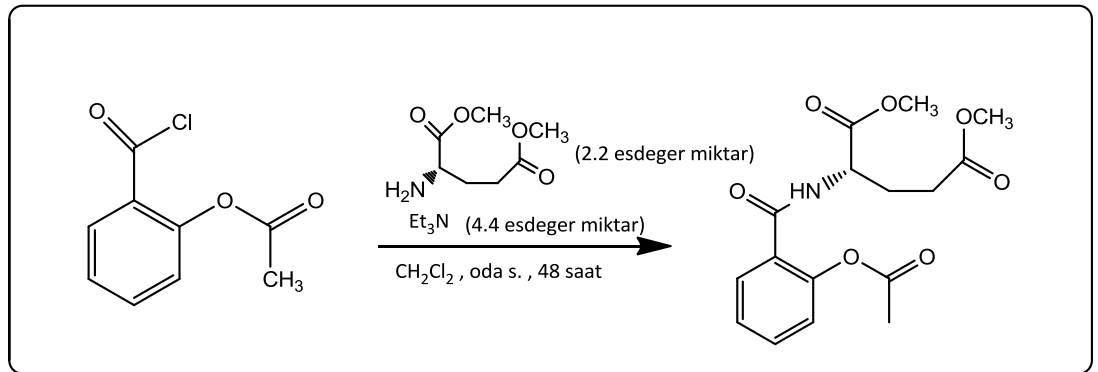


Şekil 5.10. Bileşik 2'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



Şekil 5.11. Bileşik 2'nin ^{13}C -NMR spektrumu.

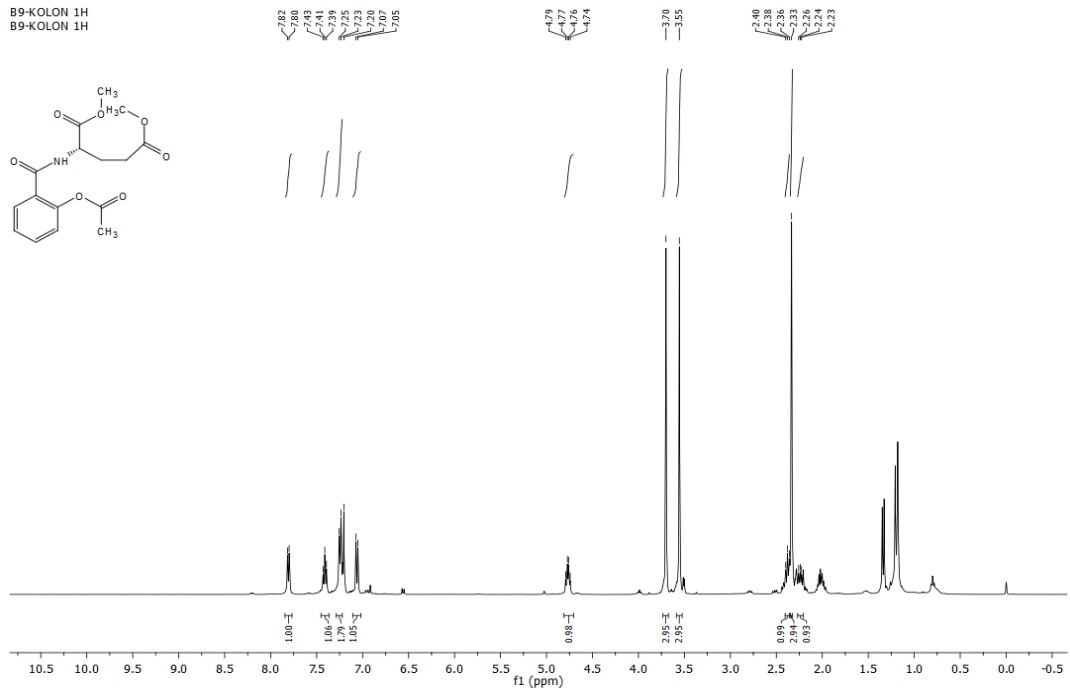
Bileşik 10, (S)-dimetil 2-amino-pentandioat CH_2Cl_2 içerisinde Et_3N varlığında oda sıcaklığında 2-klorokarbonilfenil asetat ile tepkimesinden (şekil 5.12.) ve kolon kromatografisi ile saflaştırılmasından sarı viskoz halinde % 39 verimle elde edilmiştir.



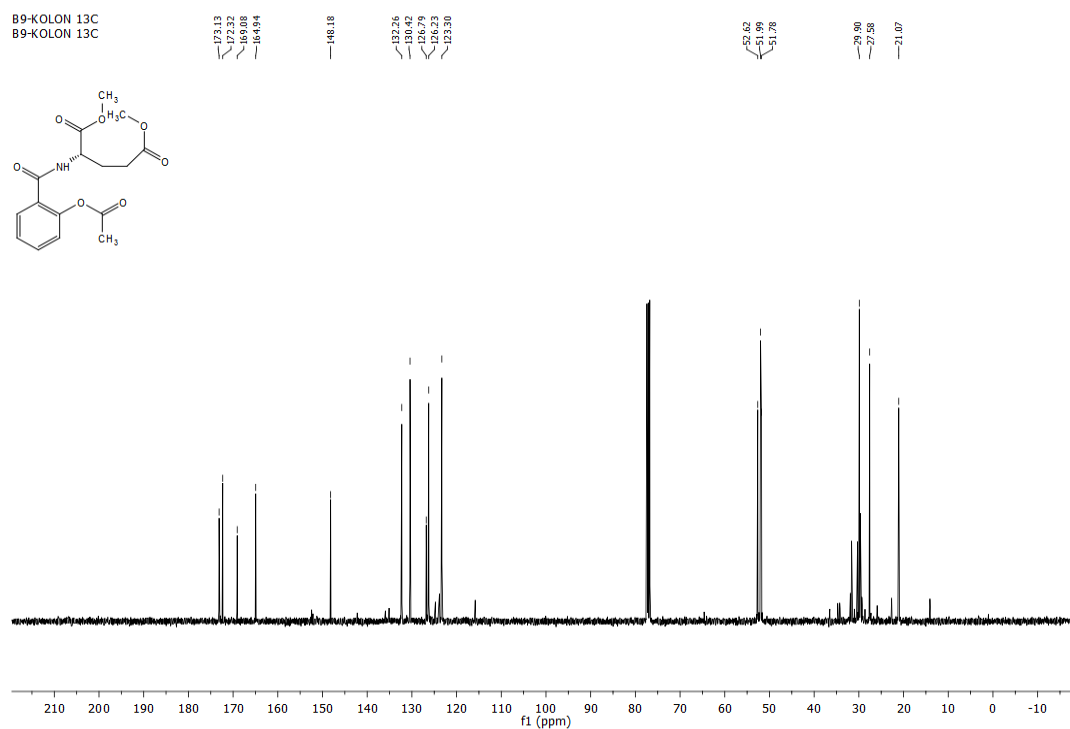
Şekil 5.12. Bileşik 10'nun sentez şeması.

Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. Bileşik 10'nun ^1H -NMR'ında (şekil 5.13.) 7,80 ve 7,06 ppm arasında benzen protonları dublet ve triplet olarak 1:1:1.5:1 integral oranıyla gözlenmiştir, integrasyonda 1,5 oranının içerisinde 7,24 ppm'de N-H protonu da yer almaktadır. 4,77 ppm'de azota bağlı karbonun protonu multiyet olarak gözlenmiştir. 3,70 ve 3,55 ppm'de metoksi protonları 3:3 integral

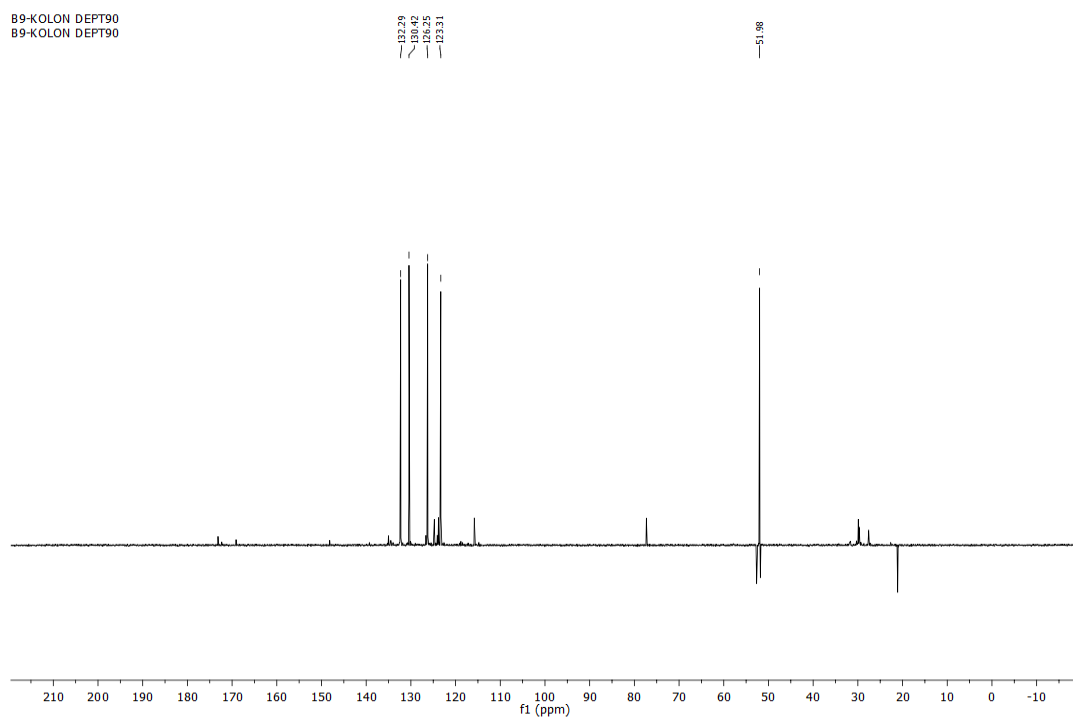
oranıyla gözlenmiştir. 2.33 ppm'de asetil protonu singlet olarak gözlenmiştir. Yapıdaki diğer CH₂ protonları 2,37 ve 2,24 ppm'de triplet ve multipler olarak gözlenmiştir. 1,35 ile 1,18 ppm arasındaki pikler çözücünden gelen kirliliktir. ¹³C-NMR spektrumunda (şekil 5.14) 173,1, 172,3, 169,0, 164,9 ppm'de 4 tane karbonil karbonu piki gözlenmiştir. 148,1 ile 123,3 ppm arasında benzen halkasının 6 karbon sinyali gözlenmiştir. 52,6 ppm de azota bağlı CH karbonu, 51,9 ve 51,7 ppm'de metoksi karbonları, 21,0 ppm'de asetil grubunun CH₃ piki gözlenmiştir. Yapıya ait diğer CH₂ karbonları 29,9 ve 27,5 ppm'de gözlenmiştir. Dept-90 (şekil 5.15.) spektrumunda pozitif yönde yapıdaki 5 tane CH sinyali, Dept135 (şekil 5.16.) spektrumunda ise pozitif yönde 5 tane CH sinyali ve 3 tane CH₃ sinyali, negatif yönde ise 2 tane CH₂ sinyali gözlenmiştir. Dept90 ve Dept135 spektrumları da yapının doğruluğunu desteklemektedir. Bileşik 10'un HRMS spektrumu'nda (Şekil 5.17.) teorik olarak 338,1240 hesaplanan (M+H⁺) piki 338,1246'da gözlenmektedir ve yapı tespitinde diğer bir kanıttır. Bileşik 10'un ATR spektrumunda (Şekil 5.18.) 3348,85 cm⁻¹'de N-H bandı için orta kuvvette pik, 2953,84 cm⁻¹'de OC-H bandı için pik, 1735,84 cm⁻¹'de C=O bandı, 1191,17 cm⁻¹'de C-N bandı için kuvvetli pik gözlenmiştir.



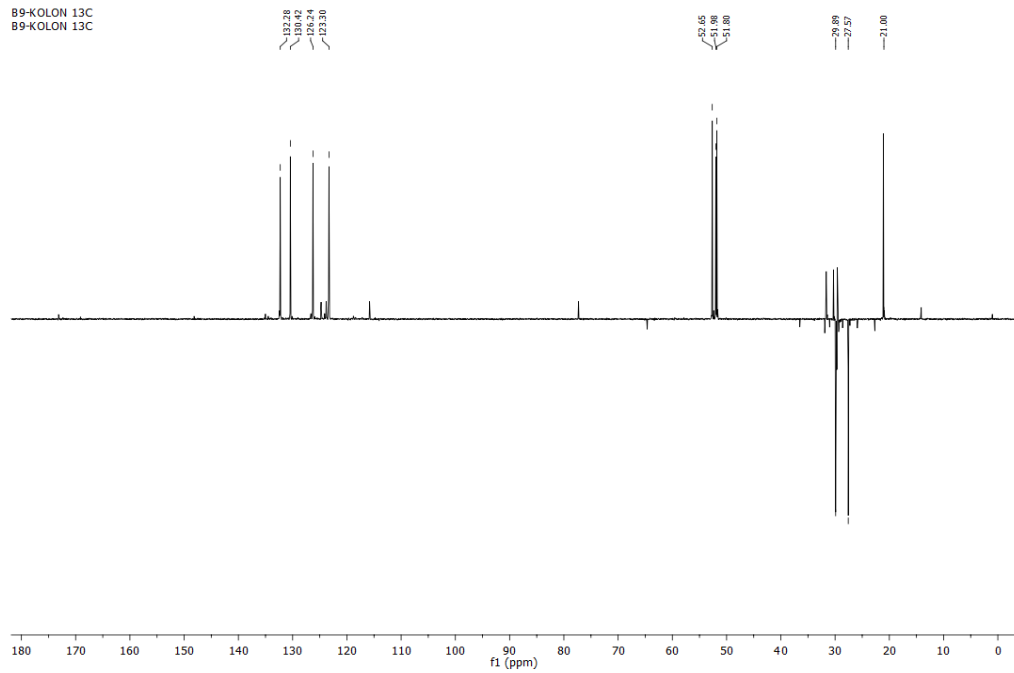
Şekil 5.13. Bileşik 10'un ¹H-NMR spektrumu.



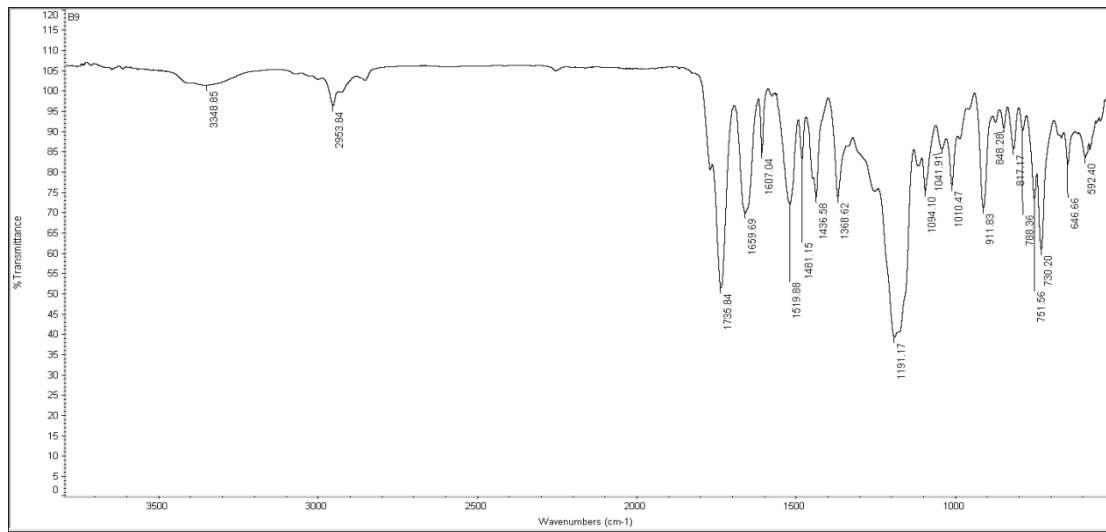
Şekil 5.14. Bileşik 10'un $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.



Şekil 5.15. Bileşik 10'un DEPT-90 spektrumu.



Şekil 5.16. Bileşik 10'un Dept-135 spektrumu.

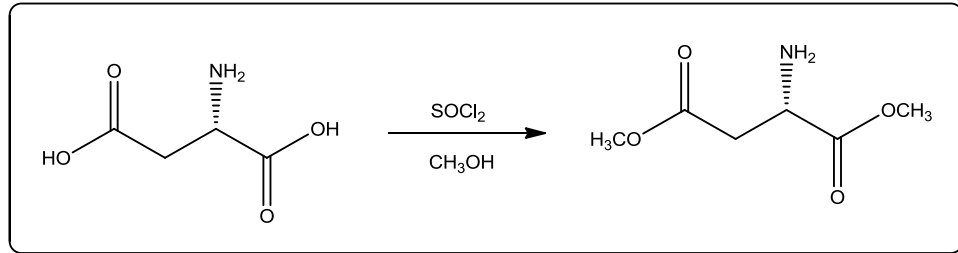


Şekil 5.17. Bileşik 10'un ATR spektrumu.



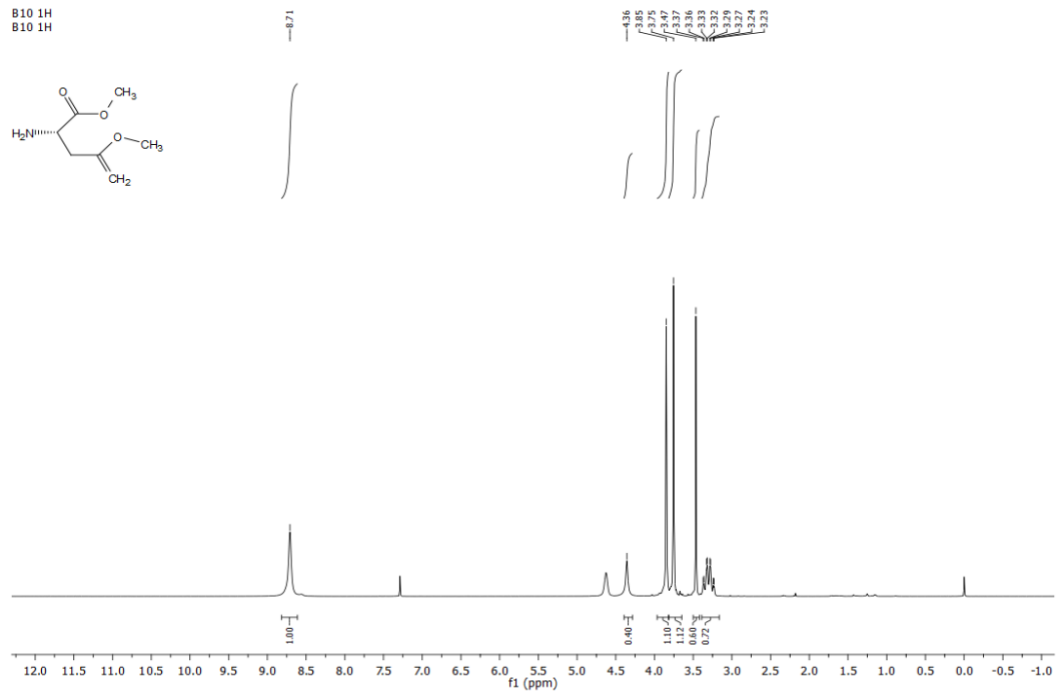
Şekil 5.18. Bileşik 10'un HRMS spektrumu.

Asetilsalisilik asit aminoasit türevi molekül sentezinin dördüncü örneği (*S*)-dimetil 2-(2-asetoksibenzamido)-süksinat'dır (bileşik 11). Bu molekülün sentezi için ilk basamak aminoasit esterinin yani (*S*)-dimetil 2-aminosüksinat'ın (bileşik 3) sentezidir (şekil 5.19.). (*S*)-2-aminosüksinik asit'in MeOH içerisinde SOCl_2 ile tepkimesi sonrası MeOH ve SOCl_2 'nin fazlasının döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılması sonucu % 93 verimle renksiz viskoz ürün elde edilir.

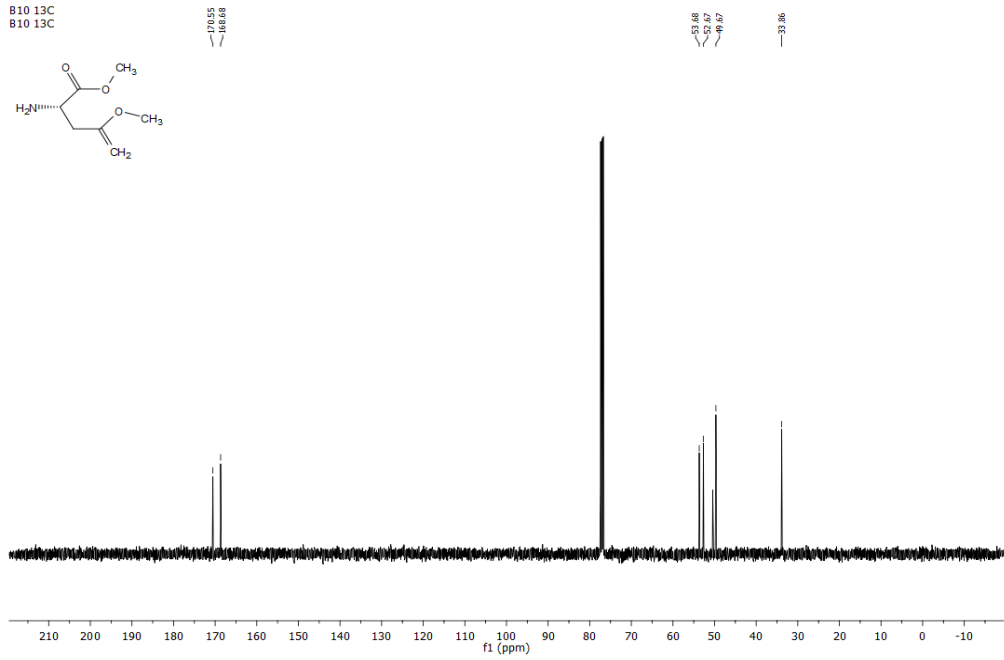


Şekil 5.19. Bileşik 3'ün sentez şeması.

Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. $^1\text{H-NMR}$ 'nda (şekil 5.20.) 8,71 ppm'de NH_2 protonları singlet olarak gözlenmiştir. 3,85 ve 3,75 ppm'de metoksi protonları gözlenmiştir. Yapıya ait diğer CH ve CH_2 protonları 4,36 ppm ve 3.30 ppm'de singlet ve multipler olarak gözlenmiştir. Karbon sinyallerine (şekil 5.21.) baktığımızda 169,4 ve 168,7 ppm'de karbonil pikleri gözlenmiştir. Yapıya ait diğer karbon pikleri 53,0 ve 52,1 ppm'de O- CH_3 karbonları 48,3 ve 33,9 ppm'de CH, CH_2 karbonları gözlenmiştir.

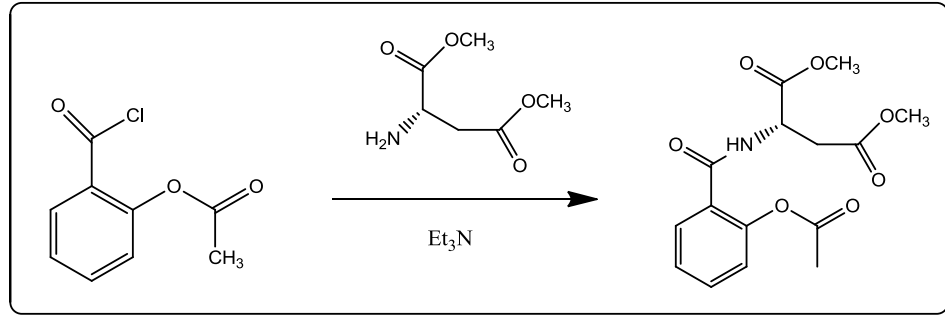


Şekil 5.20. Bileşik 3'ün ^1H -NMR spektrumu.



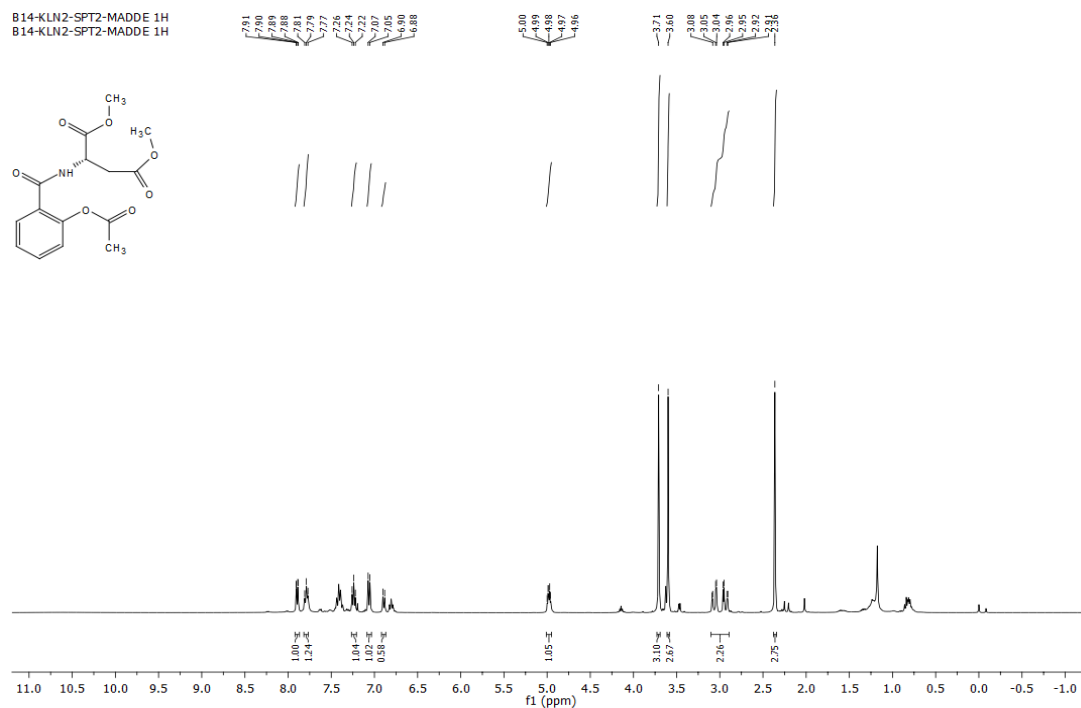
Şekil 5.21. Bileşik 3'ün ^{13}C -NMR spektrumu.

Bileşik 11, (S)-dimetil 2-amino-süksinat'ın CH_2Cl_2 içerisinde Et_3N varlığında oda sıcaklığında 2-klorokarbonilfenil asetat ile tepkimesinden ve kolon kromatografisi ile saflaştırılmasından sarı katı halinde % 42 verimle elde edilmiştir (şekil 5.22.).

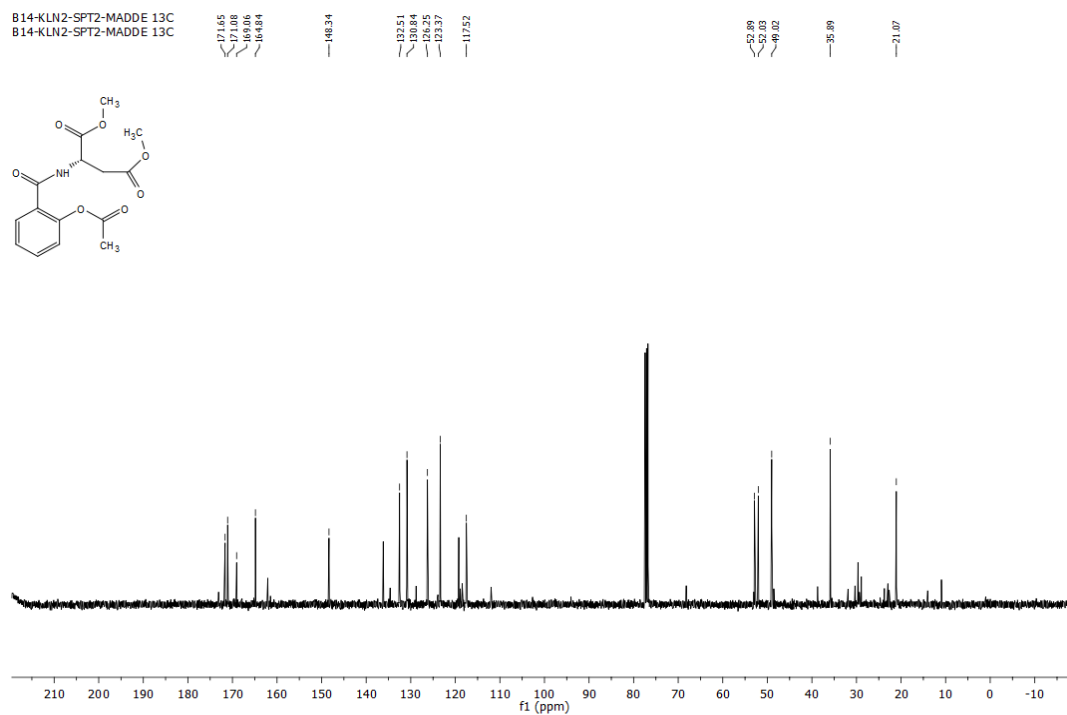


Şekil 5.22. Bileşik 11'in sentez şeması.

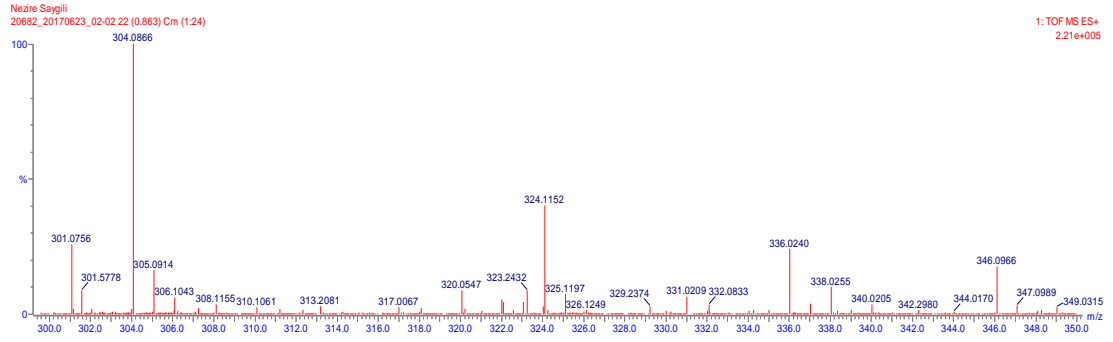
Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. Bileşik 11'in ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 5.23.) 7,90 ile 7,06 ppm arasında benzen ait protonlar dublet ve triplet pikler vermiştir. 6,89 ppm'de NH protonu dublet pik olarak gözlenmiştir. 4,98 ppm'de azota komşu CH protonu multipler olarak gözlenmiştir. 3,71 ve 3,60 ppm'de metoksi protonları singlet olarak gözlenmiştir. Yapıya ait diğer CH₃CO-CH₂ protonları 3,00 ppm'de multipler, asetil grubunun CO-CH₃ protonları ise 2,36 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Karbon sinyallerine baktığımızda (şekil 5.24.) 171,6, 171,0, 169,0 ve 164,8 ppm'de karbonil karbonlarına ait pikler gözlenmiştir. 148,3 ile 117,5 ppm arasında benzen karbonlarına ait pikler gözlenmiştir. 52,8 ve 52,0 ppm'de metoksi karbonlarına, 49,0 ppm'de azota komşu karbona, 35,8 ppm'de CH₃OCO-CH₂ karbonuna ait pikler gözlenmiştir. Asetil grubunun karbonu ise 21,0 ppm'de pik vermiştir. Bileşik 11'in HRMS spektrumu'nda (Şekil 5.25.) teorik olarak 324,1083 hesaplanan (M+H⁺) piki 324,1152'de gözlenmektedir ve yapı tespitinde diğer bir kanıttır. Bileşik 11'in ATR spektrumunda (Şekil 5.26.) 3350,13 cm⁻¹'de N-H bandı için orta kuvvette pik, 2956,92 cm⁻¹'de OC-H bandı için pik, 1731,28 cm⁻¹'de C=O bandı, 1211,51 cm⁻¹'de C-N bandı için kuvvetli pik gözlenmiştir.



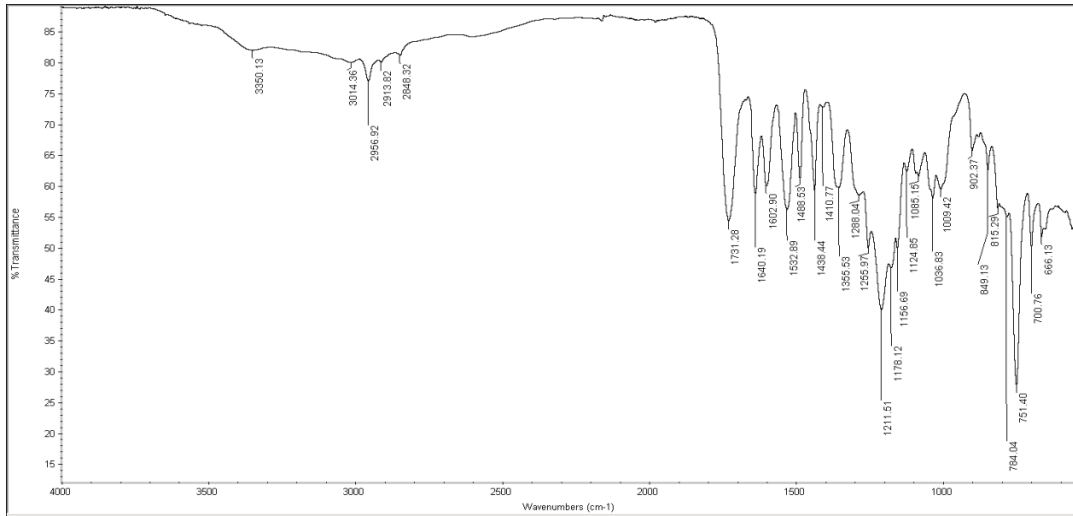
Şekil 5.23. Bileşik 11'in ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 5.24. Bileşik 11'in ^{13}C -NMR spektrumu.

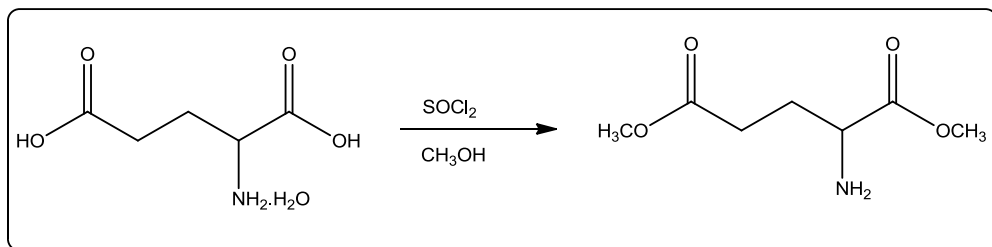


Şekil 5.25. Bileşik 11'in HRMS spektrumu.



Şekil 5.26. Bileşik 11'in ATR spektrumu.

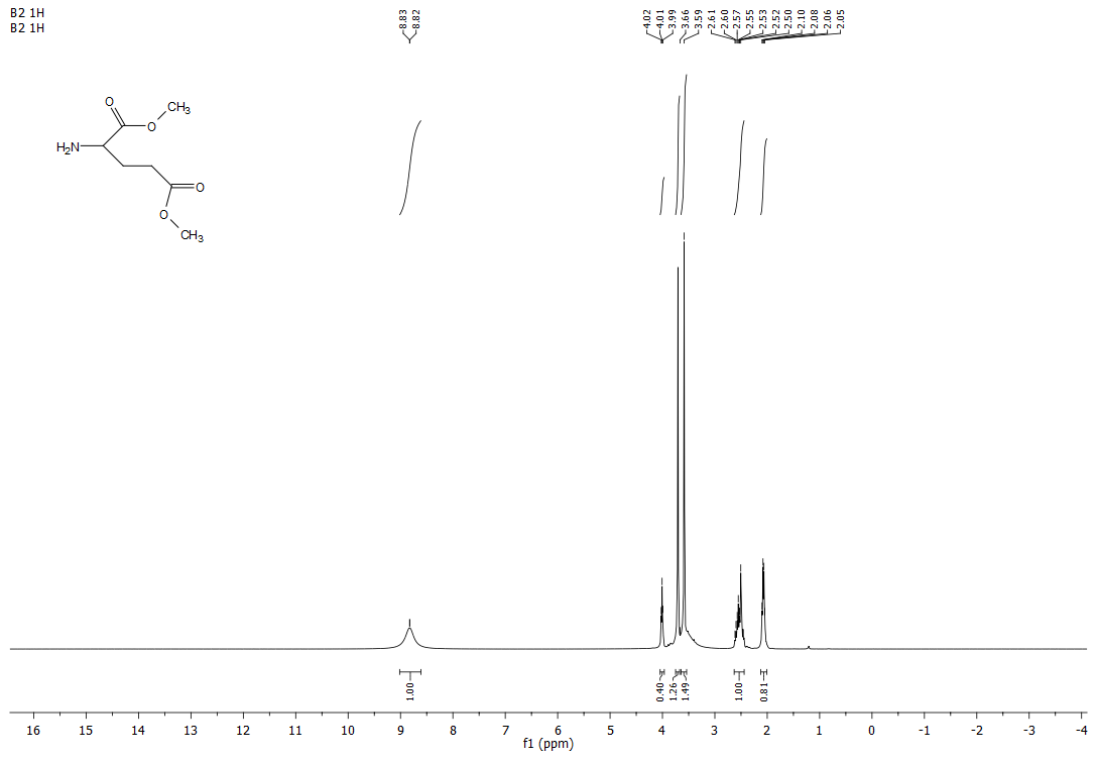
Asetilsalisilik asit aminoasit türevlerinin sentezine diğer örnekler reaksiyon esnasında asetil grubunun koştuğu belirlenmiş yapılarıdır. Bu bileşiklerin ilk örneği Dimetil 2-(2-hidroksibenzamido)pentandioat sentezidir (bileşik 12). Bu sentezin ilk basamağı ise Dimetil 2-aminopentandioat (bileşik 4) sentezidir. 2-aminopentandioik asit hidrat'ın MeOH içerisinde SOCl_2 ile tepkimesi sonrası MeOH ve SOCl_2 'nin fazlasının döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılması sonucu % 97 verimle açık sarı katı ürün elde edilir (şekil 5.27.).



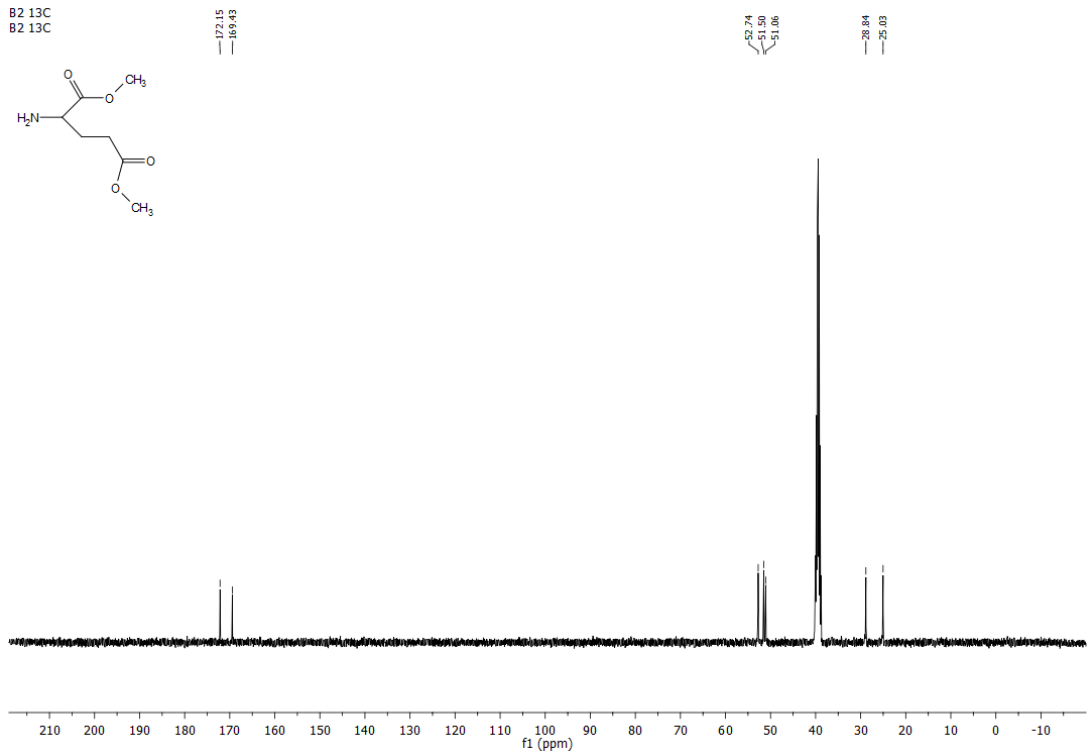
Şekil 5.27. Bileşik 4'ün sentez şeması.

Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (şekil 5.28.) 8,83 ppm'de NH_2 protonları dublet olarak, $\text{NH}_2\text{-CH}$ protonu 4,01 ppm'de triplet olarak 3,70 ve 3,59 ppm'de metoksi protonları singlet olarak 2:1:3 integral oranıyla gözlenmiştir. Yapıya ait diğer CH_2 protonları 2,53 ve 2,07 ppm'de multipler olarak 2:2 integral oranıyla gözlenmiştir. 2,53 ppm'de DMSO piki de yer almaktadır.

$^{13}\text{C-NMR}$ 'na baktığımızda (şekil 5.29.) 172,1 ve 169,5 ppm'de karbonil karbonlarına ait pikler gözlenmiştir. Yapıya ait diğer karbon sinyalleri 52,7, 51,5, 51,0, 28,6 ve 25,0 ppm'de gözlenmiştir.

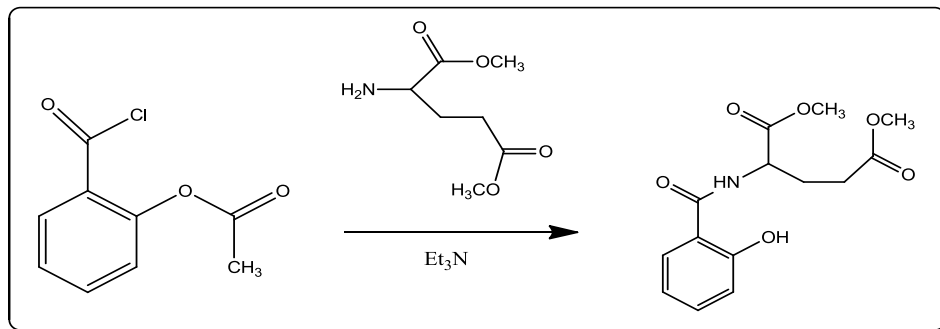


Şekil 5.28. Bileşik 4'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



Şekil 5.29. Bileşik 4'ün ¹³C-NMR spektrumu.

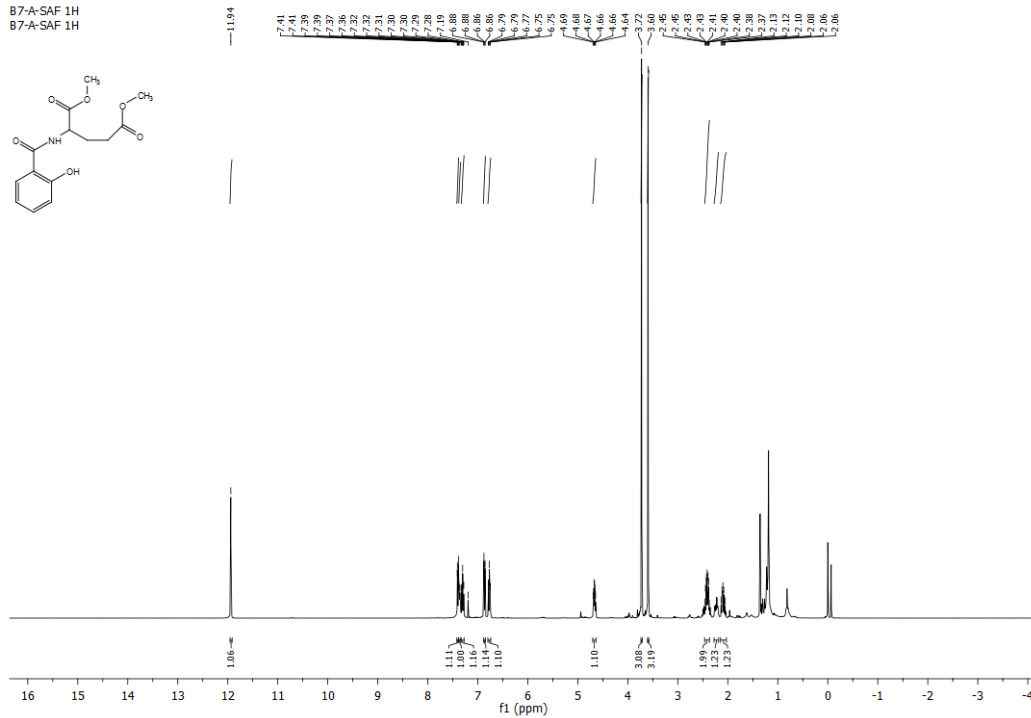
Dimetil 2-(2-hidroksibenzamido) pentandioat, dimetil 2-aminopentandioat CHCl₂ içerisinde Et₃N varlığında oda sıcaklığında 2-klorokarbonilfenil asetat ile tepkimesinden ve kolon kromatografisi ile saflaştırılmasından koyu turuncu renkli katı olarak % 18 verimle elde edilmiştir (şekil 5.30.).



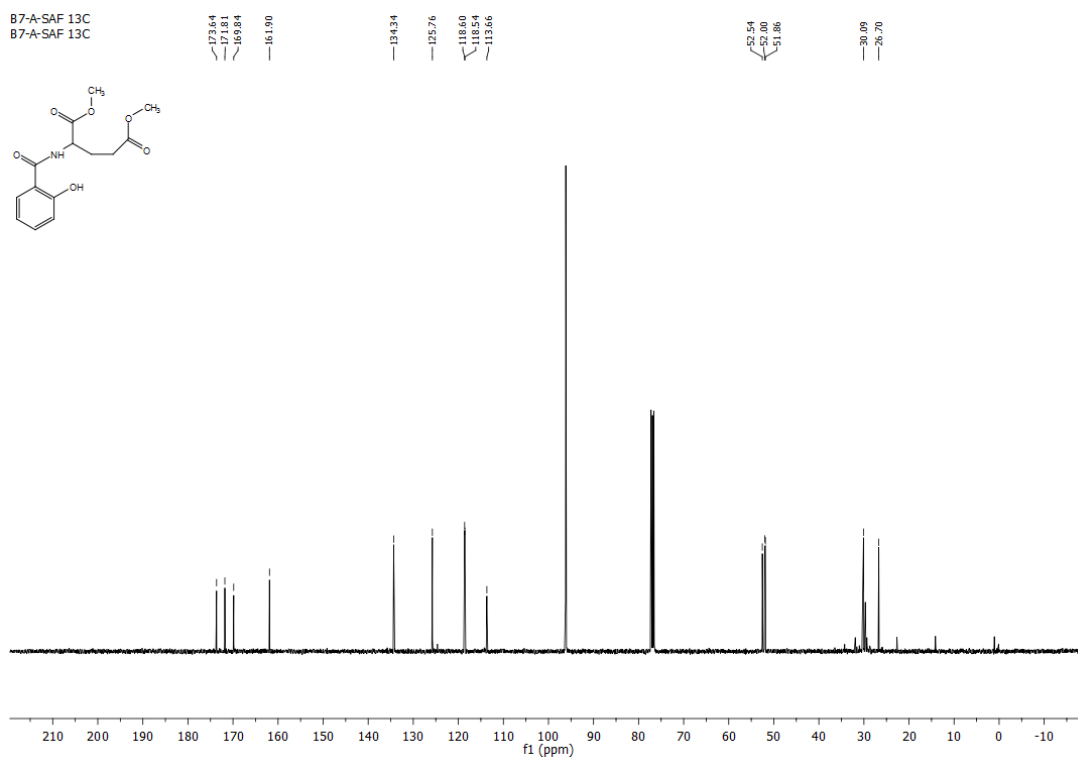
Şekil 5.30. Bileşik 12'nin sentez şeması.

Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. ¹H-NMR spektrumunda (şekil 5.31.) 11,3 ppm'de OH piki singlet olarak gözlenmiştir. 7,37 ppm'de NH piki dublet olarak gözlenmiştir. 7,40 ile 6,77 ppm arasında benzen halkasına ait pikler dublet ve

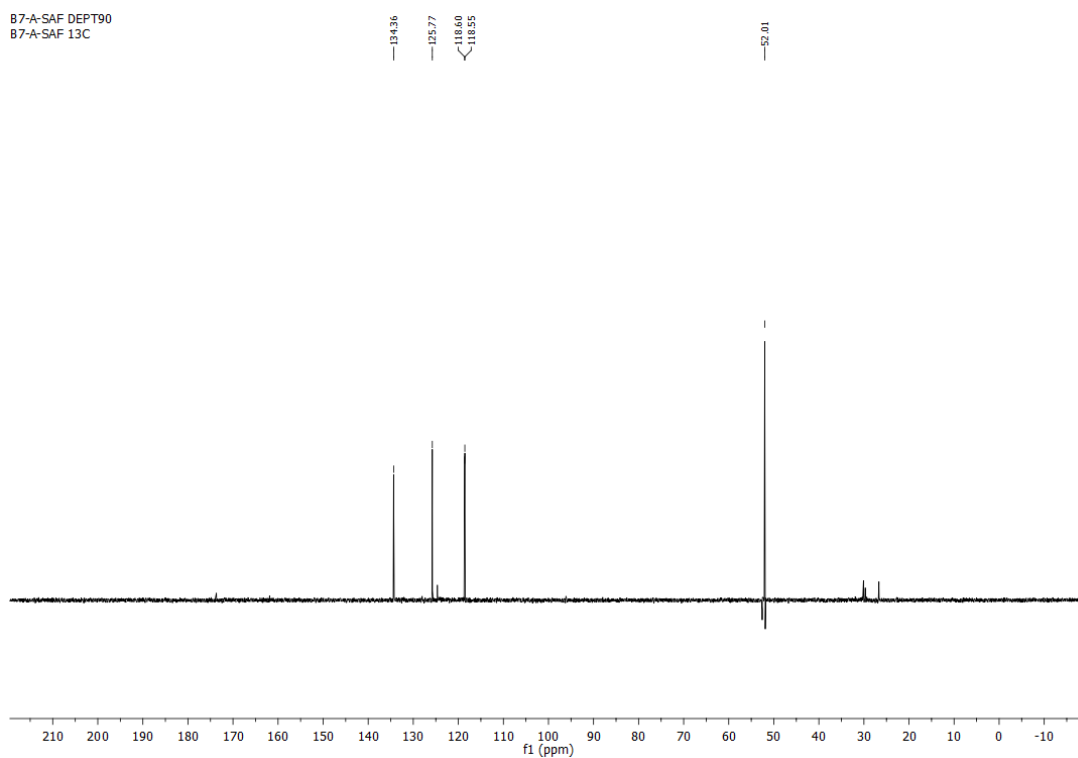
triplet olarak gözlenmiştir. 4,67 ppm'de azota bağlı karbonun protonu multipler olarak gözlenmiştir. Metoksi protonları 3,72 ve 3,60 ppm'de singlet olarak yer almaktadır. Yapıya ait diğer proton sinyalleri 2,41 ve 2,09 ppm'de multipler olarak gözlenmiştir. Karbon sinyallerine (şekil 5.32.) baktığımızda 173,64, 171,81 ve 169,84 ppm'de karbonil karbonlarının sinyalleri gözlenmiştir. 161,90 ile 113,60 ppm arasında benzen halkasına ait karbon sinyallerinin mevcut olduğu görülmüştür. Yapıya ait diğer karbon sinyalleri olan O-CH₃, O-CH₃, HN-CH ve CH₂ sinyalleri sırasıyla 52,5, 52,0, 51,8, 30,0, 26,7 ppm'de gözlenmiştir. Dept-90 (şekil 5.33.) spektrumunda pozitif yönde yapıdaki 5 tane CH sinyali, Dept135 (şekil 5.34.) spektrumunda ise pozitif yönde 5 tane CH sinyali ve 2 tane CH₃ sinyali, negatif yönde ise 2 tane CH₂ sinyali gözlenmiştir. Dept90 ve Dept135 spektrumları da yapının doğruluğunu desteklemektedir. Bileşik 12'nin HRMS spektrumu'nda (Şekil 5.35.) teorik olarak 296,1134 hesaplanan (M+H⁺) piki 296,1128'de gözlenmektedir ve yapı tespitinde diğer bir kanıttır. Bileşik 12'nin ATR spektrumunda (Şekil 5.36.) 3342,90 cm⁻¹ 'de N-H bandı için orta kuvvette pik, 2951,79 cm⁻¹ 'de C-H bandı için pik, 2921,22 cm⁻¹ 'de O-H bandı için pik, 1734,79 cm⁻¹ 'da C=O bandı, 1189,36 cm⁻¹ 'da C-N bandı için kuvvetli pik gözlenmiştir.



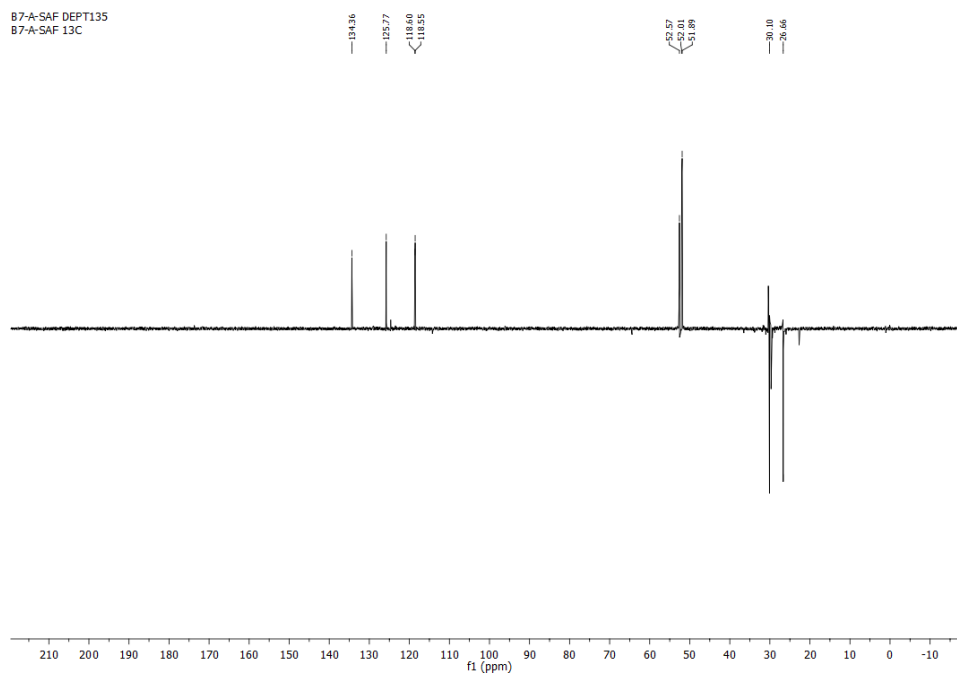
Şekil 5.31. Bileşik 12'nin ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 5.32. Bileşik 12'nin ^{13}C -NMR spektrumu.



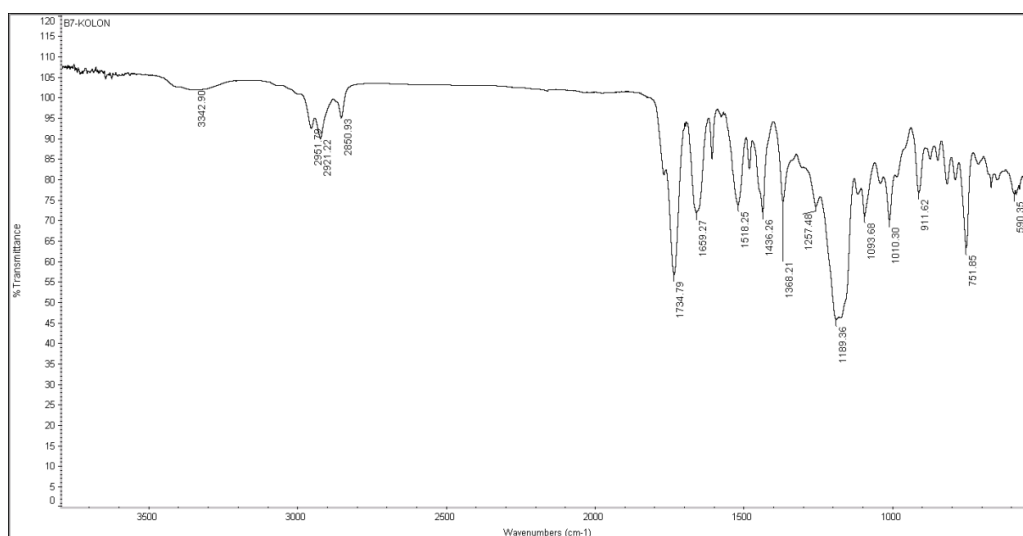
Şekil 5.33. Bileşik 12'nin Dept-90 spektrumu.



Şekil 5.34. Bileşik 12'nin Dept-135 spektrumu.

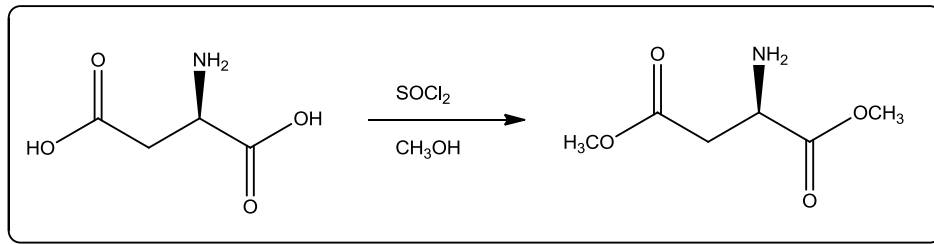


Şekil 5.35. Bileşik 12'nin HRMS spektrumu.



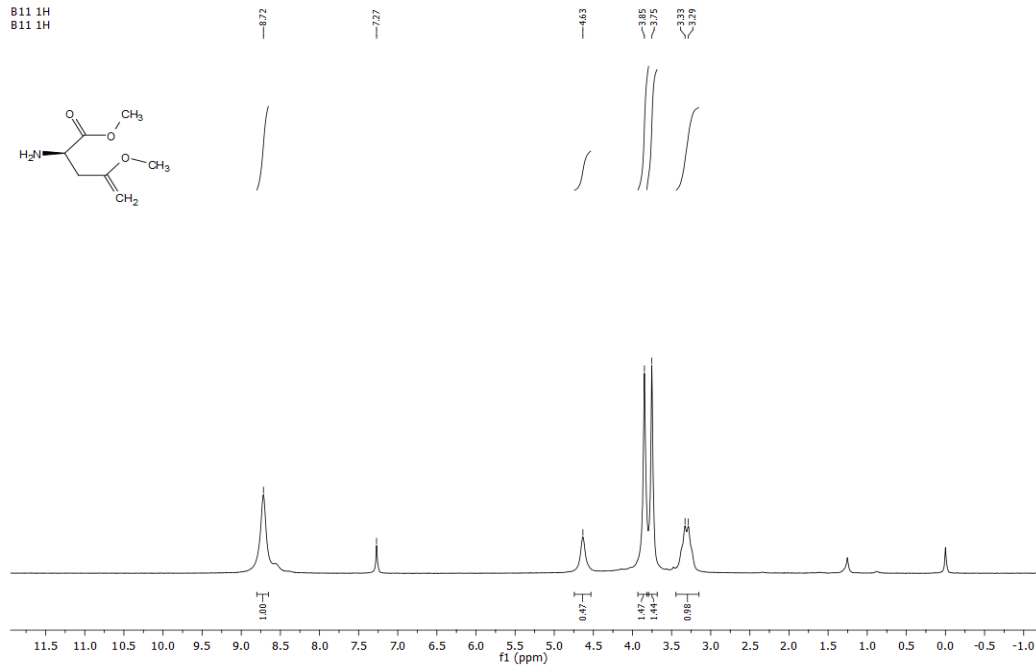
Şekil 5.36. Bileşik 12'nin ATR spektrumu.

Bu yapılardan ikincisi (*R*)-dimetil 2(2-hidroksibenzamido)süksinat'tır (bileşik 13). Sentezin ilk basamağı (*R*)-dimetil 2-aminosüksinat (bileşik 5) sentezidir (şekil 5.37.). (*R*)-2-aminosüksinik asit'in MeOH içerisinde SOCl_2 ile tepkimesi sonrası MeOH ve SOCl_2 'nin fazlasının döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılması sonucu % 82,5 verimle renksiz viskoz ürün elde edilir.

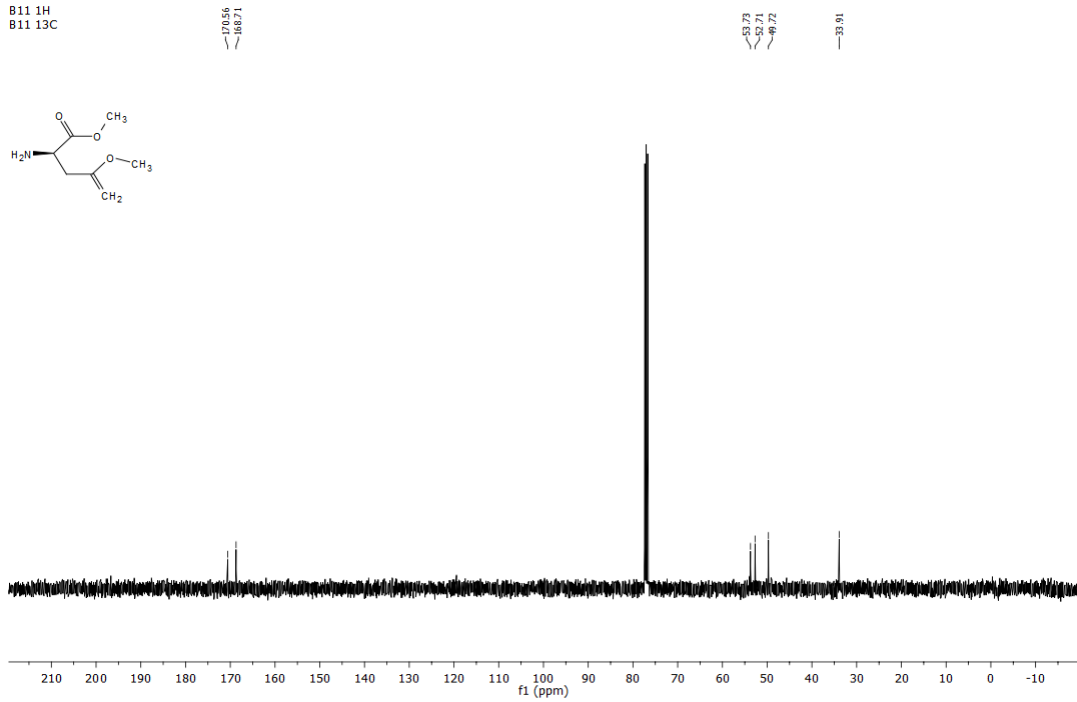


Şekil 5.37. Bileşik 5'in sentez şeması.

Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. $^1\text{H-NMR}$ 'nda (şekil 5.38.) 8,72 ppm'de NH_2 protonları singlet, 4,63 ppm'de azotun bağlı olduğu CH protonu singlet, 3,85 ve 3,75 ppm'de metoksi protonları singlet, 3,31 ppm'de CH_2 protonları multipler olarak gözlenmiştir. Karbon sinyallerine baktığımızda (şekil 5.39.) 170,56 ve 168,71 ppm'de karbonil karbonları gözlenmiştir. Yapıya ait diğer karbon sinyalleri 53,7, 52,7, 49,7, 33,9 ppm'de gözlenmiştir.

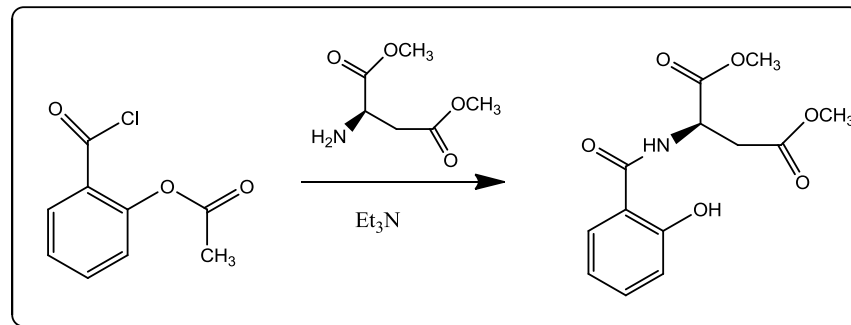


Şekil 5.38. Bileşik 5'in ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 5.39. Bileşik 5'in ^{13}C -NMR spektrumu.

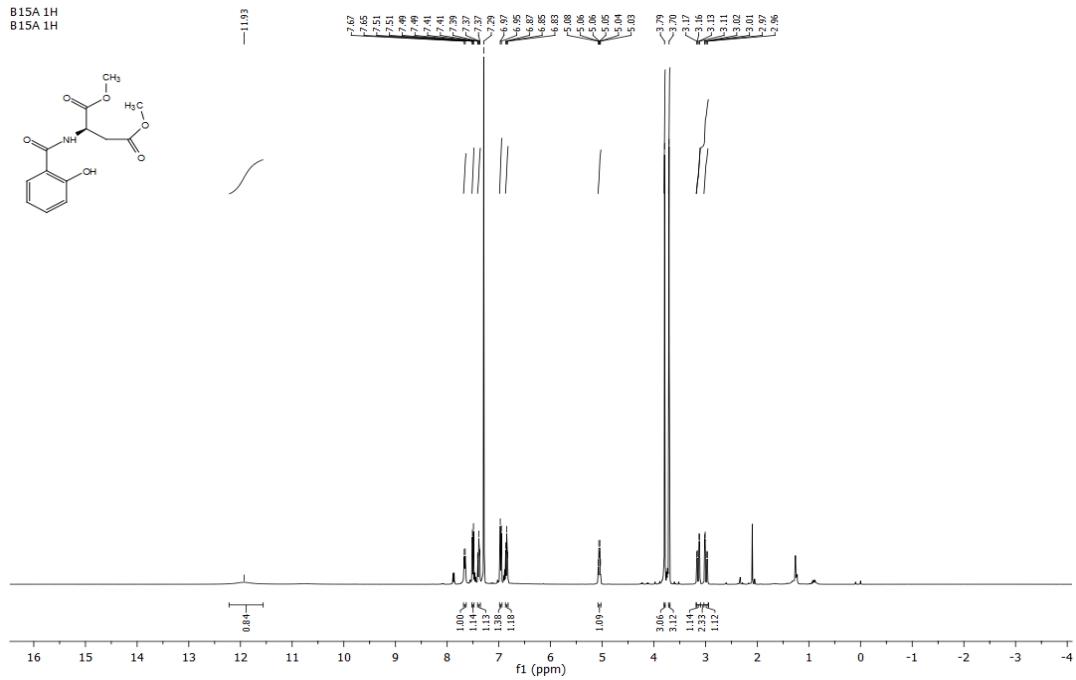
Bileşik 13, (*R*)-dimetil 2-amino-süksinat'ın CH_2Cl_2 içerisinde Et_3N varlığında oda sıcaklığında 2-klorokarbonilfenil asetat ile tepkimesinden ve kolon kromatografisi ile saflaştırılmasından koyu sarı, turuncumsu viskoz halinde % 46 verimle elde edilmiştir (şekil 5.40.).



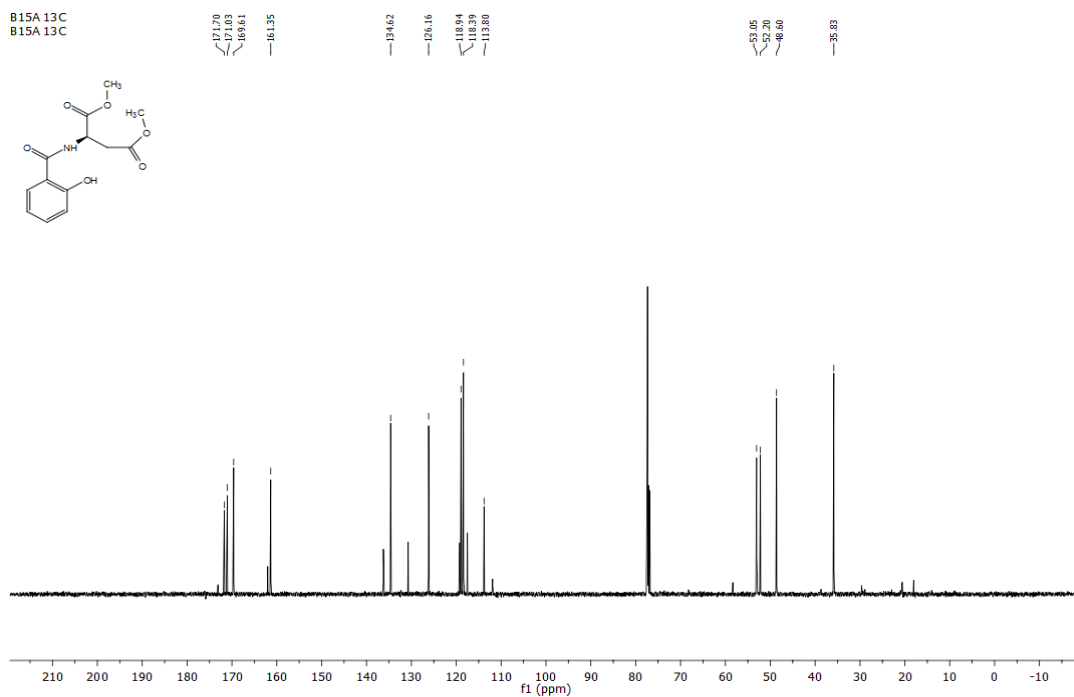
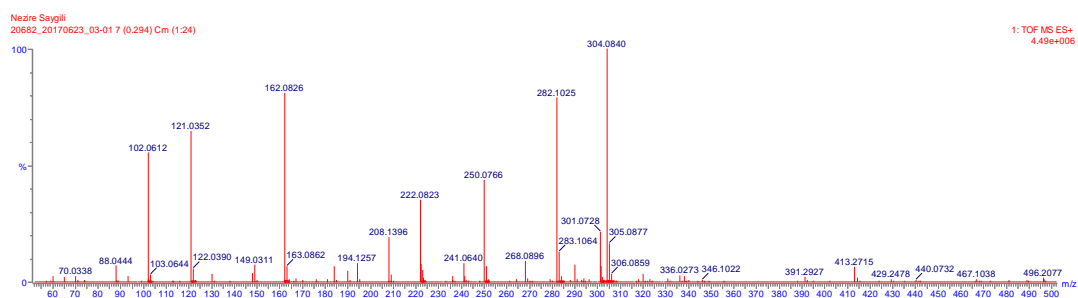
Şekil 5.40. Bileşik 13'ün sentez şeması.

Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. Bileşik 13'ün ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 5.41.) 11,93 ppm'de OH piki 7,66 ppm'de NH piki gözlenmiştir. 7,50 ile 6,85 ppm arasında benzene ait protonlar dublet ve triplet pikler vermiştir.

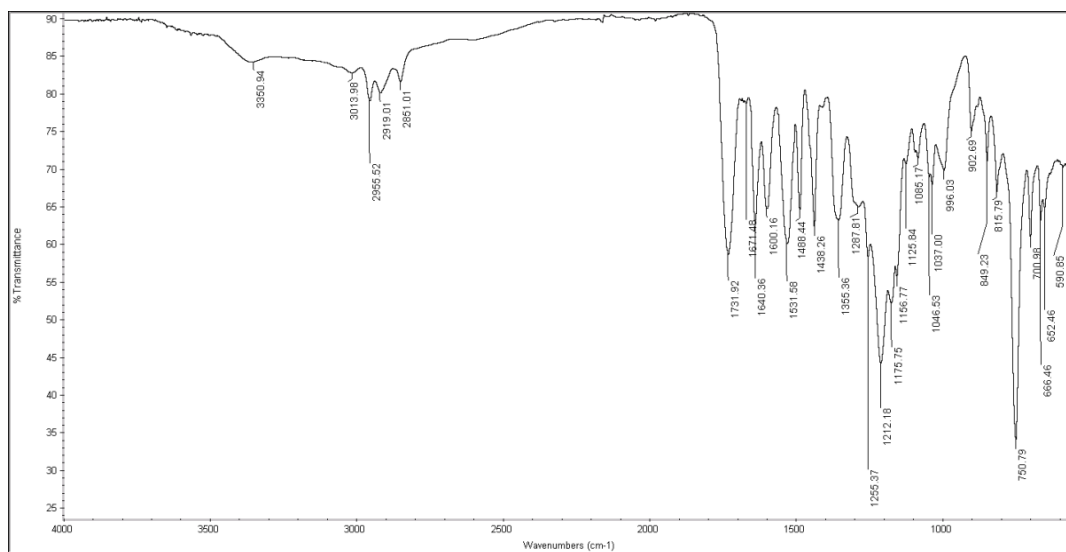
5,05 ppm'de azota komşu CH protonu multipler olarak, 3,79 ve 3,70 ppm'de metoksi protonları singlet olarak 1:3:3 integral oranıyla gözlenmiştir. Yapıya ait diğer CH₃OCO-CH₂ protonları 3,07 ppm'de multipler olarak gözlenmiştir. Karbon sinyallerine baktığımızda (şekil 5.42.) 171,6, 171,0, 169,0 ve 164,8 ppm'de karbonil karbonlarına ait pikler gözlenmiştir. 148,3 ile 117,5 ppm arasında benzen karbonlarına ait pikler gözlenmiştir. 52,8 ve 52,0 ppm'de metoksi karbonlarına, 49,0 ppm'de azota komşu karbona, 35,8 ppm'de CH₃OCO-CH₂ karbonuna ait pikler gözlenmiştir. Asetil grubunun karbonu ise 21,0 ppm'de pik vermiştir. Bileşik 13'ün HRMS spektrumu'nda (Şekil 5.43.) teorik olarak 324,1083 hesaplanan (M+H⁺) piki 324,1152'de gözlenmektedir ve yapı tespitinde diğer bir kanıttır. Bileşik 13'ün ATR spektrumunda (Şekil 5.44.) 3350,13 cm⁻¹ 'de N-H bandı için orta kuvvette pik, 2956,92 cm⁻¹ 'de OC-H bandı için pik, 1731,28 cm⁻¹ 'de C=O bandı, 1211,51 cm⁻¹ 'de C-N bandı için kuvvetli pik gözlenmiştir.



Şekil 5.41. Bileşik 13'ün ¹H-NMR spektrumu.

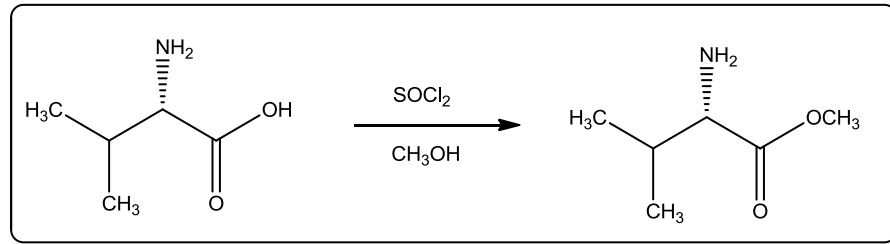
Şekil 5.42. Bileşik 13'ün ^{13}C -NMR spektrumu.

Şekil 5.43. Bileşik 13'ün HRMS Spektrumu.



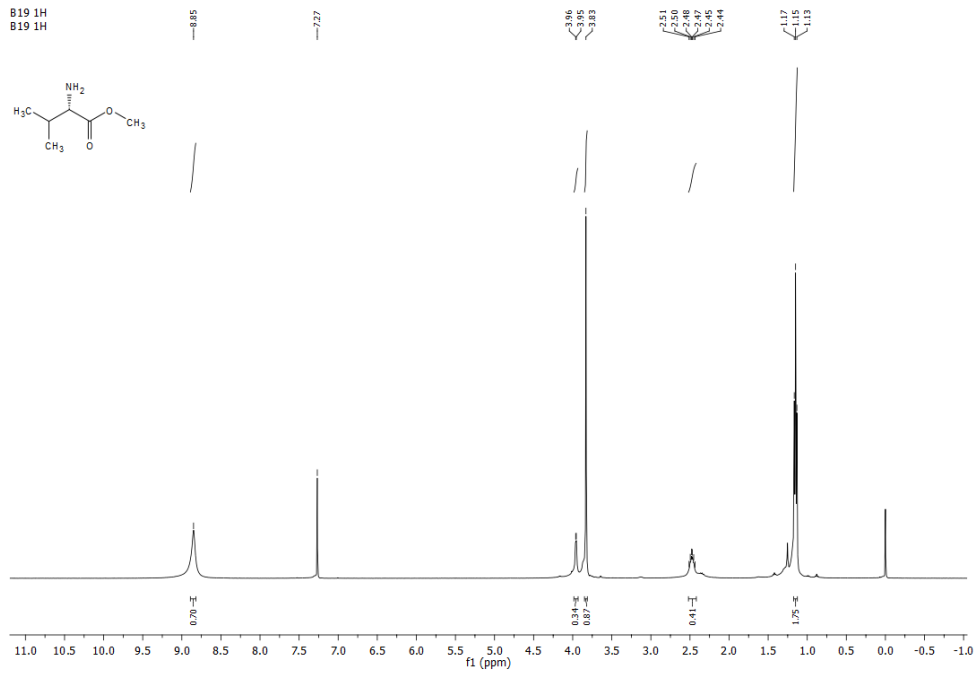
Şekil 5.44. Bileşik 13'ün ATR spektrumu.

Bu yapılardan ikincisi (*S*)-metil 2(2-hidroksibenzamido)-3 metilbütanoat'tır (bileşik 14). Sentezin ilk basamağı (*S*)-metil 2-amino-3-metilbütanoat (bileşik 6) sentezidir (şekil 5.45.). (*S*)-2-amino-3-metilbütanoik asit'in MeOH içerisinde SOCl_2 ile tepkimesi sonrası MeOH ve SOCl_2 'nin fazlasının döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılması sonucu % 87 verimle renksiz viskoz ürün elde edilir.

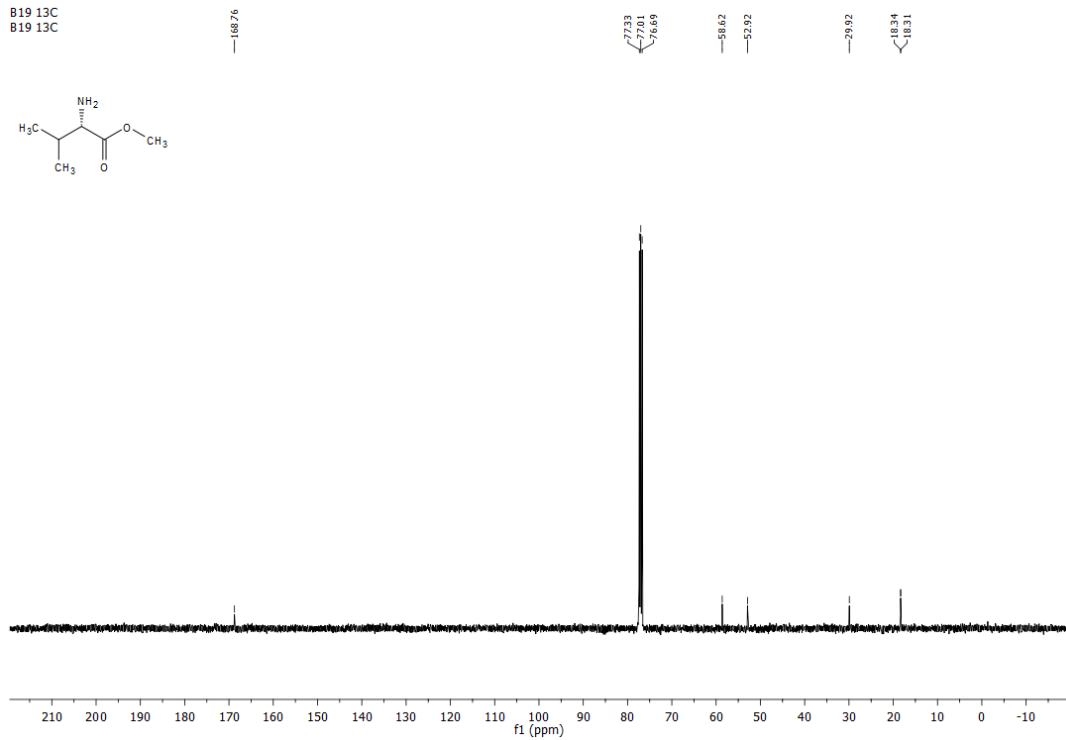


Şekil 5.45. Bileşik 6'nın sentez şeması.

Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. $^1\text{H-NMR}$ 'nda (şekil5.46.) 8,85 ppm'de NH_2 protonları singlet, 3,96 ppm'de azotun bağlı olduğu CH protonu dublet, 3,83 ppm'de metoksi protonları singlet, 2,48 ppm'de CH protonları multipler olarak gözlenmiştir. 1,15 ppm'de CH_3 protonları gözlenmiştir. Karbon sinyallerine baktığımızda (şekil 5.47.) 168,7 ppm'de karbonil karbonu gözlenmiştir. Yapıya ait diğer karbon sinyalleri 58,6, 52,9, 29,9, 18,3, 18,3 ppm'de gözlenmiştir.



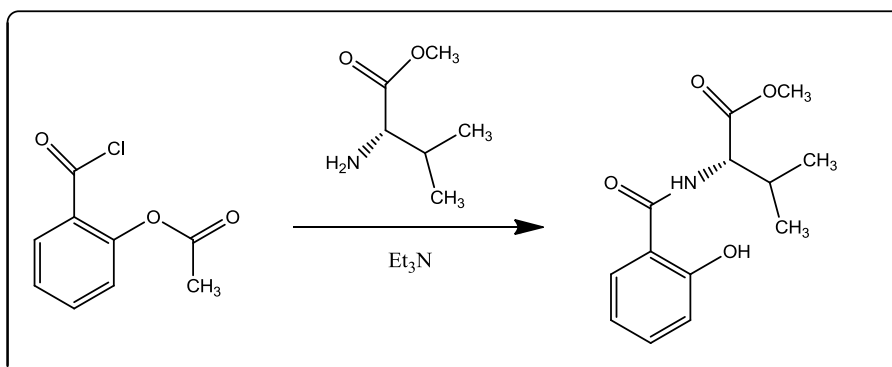
Şekil 5.46. Bileşik 6'nın ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 5.47. Bileşik 6'nın ^{13}C -NMR spektrumu.

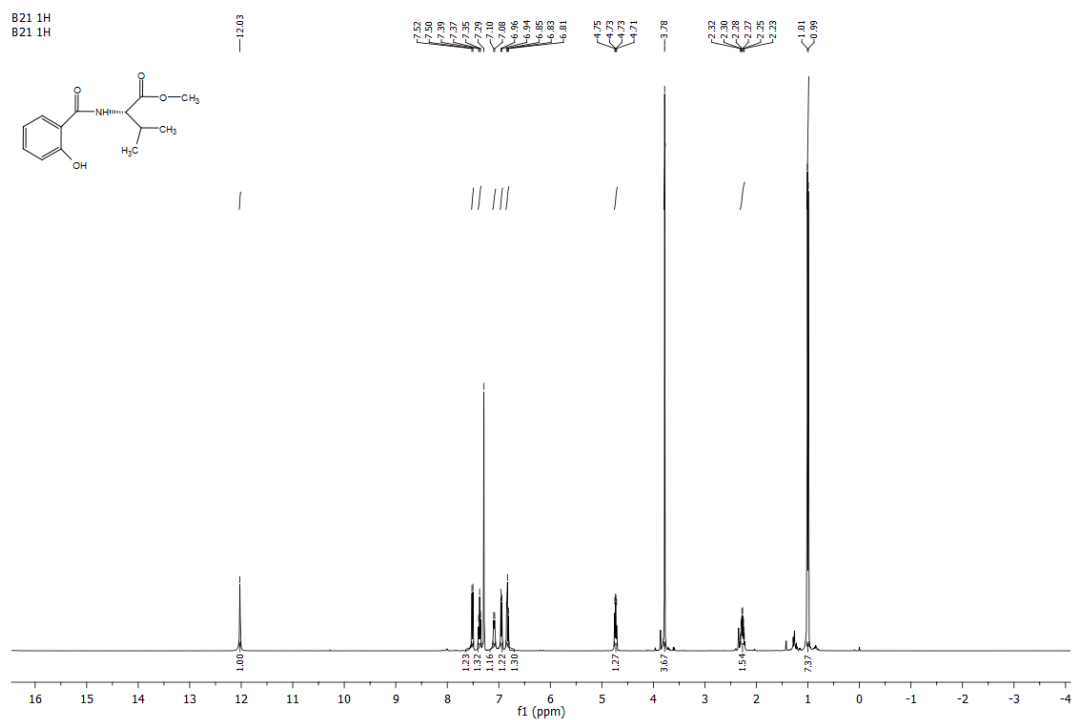
Bileşik 14, (S)-metil 2-amino-3-metilbütanoat'ın CH_2Cl_2 içerisinde Et_3N varlığında oda sıcaklığında 2-klorokarbonilfenil asetat ile tepkimesinden ve kolon

kromatografisi ile saflaştırılmasından açık sarı viskoz halinde % 31 verimle elde edilmiştir (şekil 5.48.).

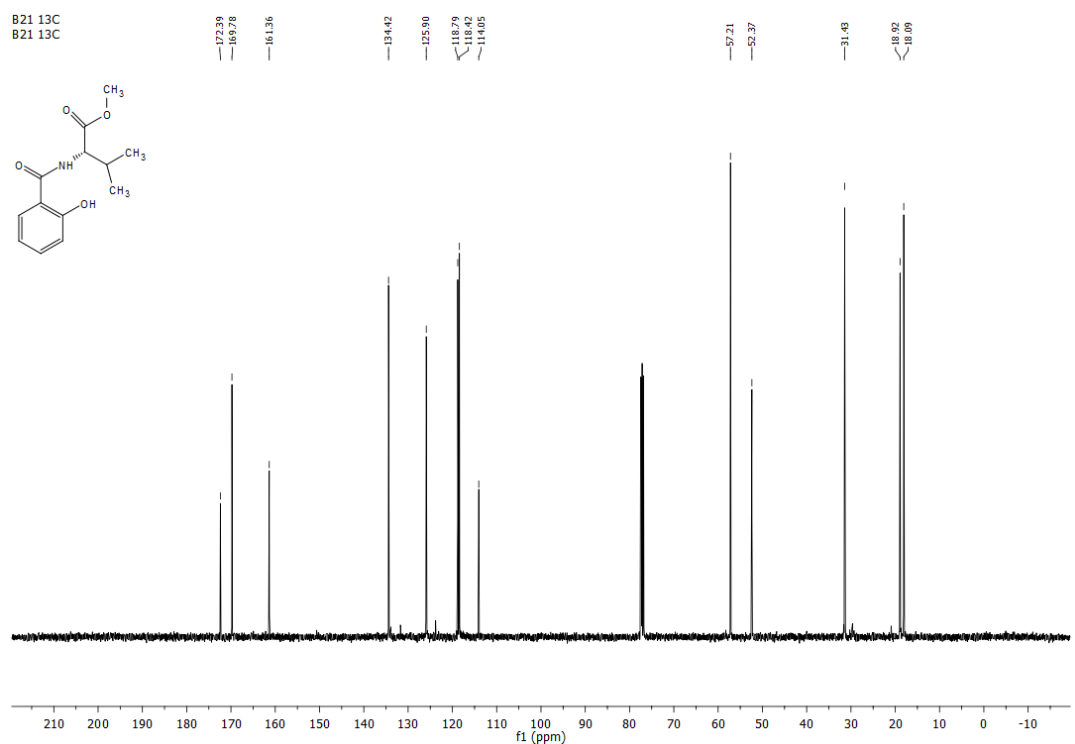


Şekil 5.48. Bileşik 14'ün sentez şeması.

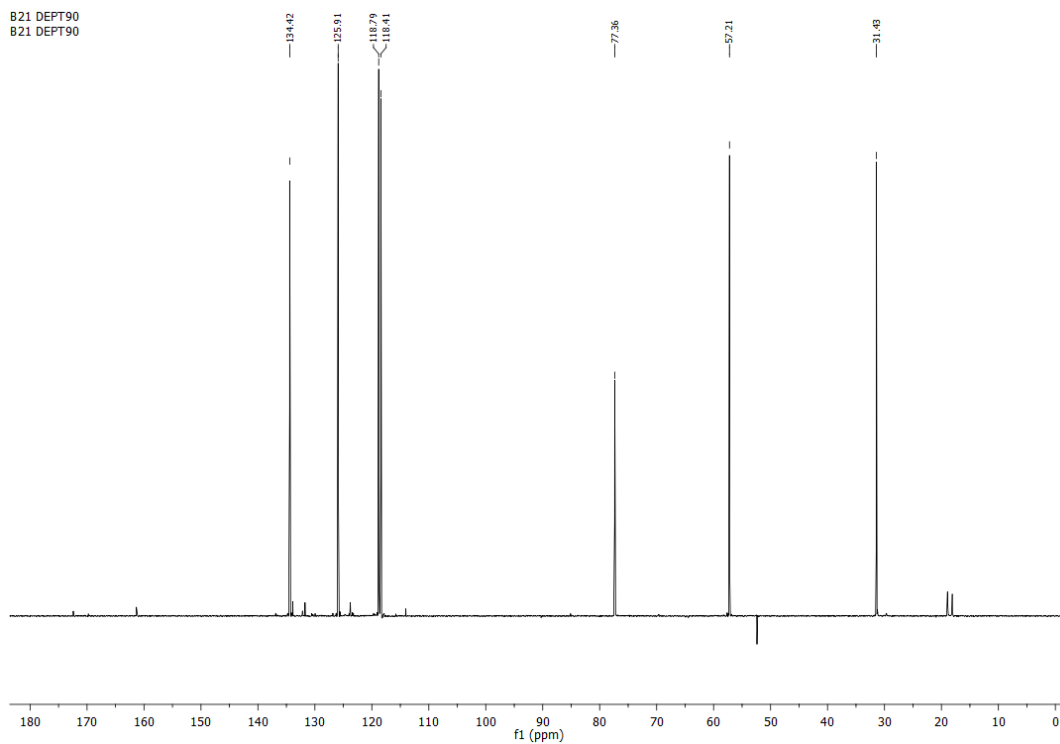
Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. Bileşik 14'ün ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 5.49.) 12,03 ppm'de OH gözlenmiştir. 7,51 ile 6,83 ppm arasında benzene ait protonlar dublet ve triplet pikler vermiştir. 7,09 ppm'de NH piki dublet gözlenmiştir. 4,73 ppm'de azota komşu CH protonu dubletin dubleti olarak, 3,78 ppm'de metoksi protonları singlet olarak gözlenmiştir. Yapıya ait diğer CH protonu 2,28 ppm'de multipler olarak gözlenmiştir. 1,00 ppm'de CH₃ protonları gözlenmiştir. Karbon sinyallerine baktığımızda (şekil 5.50.) 172,3, 169,7 ppm'de karbonil karbonlarına ait pikler gözlenmiştir. 161,3 ile 114,0 ppm arasında benzen karbonlarına ait pikler gözlenmiştir. 57,2 ppm'de azota komşu karbona, 52,3 ppm'de metoksi karbonuna, 31,4 ppm'de CH, 18,9 ve 18,0 ppm'de CH₃ karbonlarına ait pikler gözlenmiştir. Dept-90 (şekil 5.51.) spektrumunda pozitif yönde yapıdaki 6 tane CH sinyali, Dept135 (şekil 5.52.) spektrumunda ise pozitif yönde 6 tane CH sinyali ve 3 tane CH₃ sinyali gözlenmiştir. Dept90 ve Dept135 spektrumları da yapının doğruluğunu desteklemektedir. Bileşik 14'ün HRMS spektrumu'nda (Şekil 5.53.) teorik olarak 252,1236 hesaplanan (M+H⁺) piki 252,1598'de gözlenmektedir ve yapı tespitinde diğer bir kanıttır. Bileşik 14'ün ATR spektrumunda (Şekil 5.54.) 3367,47 cm⁻¹'de O-H bandı için orta kuvvette pik, 2967,73 cm⁻¹'de N-H bandı için 2953,49 cm⁻¹'de OC-H bandı için pik, 1735,71 cm⁻¹'de C=O bandı, 1217,66 cm⁻¹'de C-N bandı için kuvvetli pik gözlenmiştir.



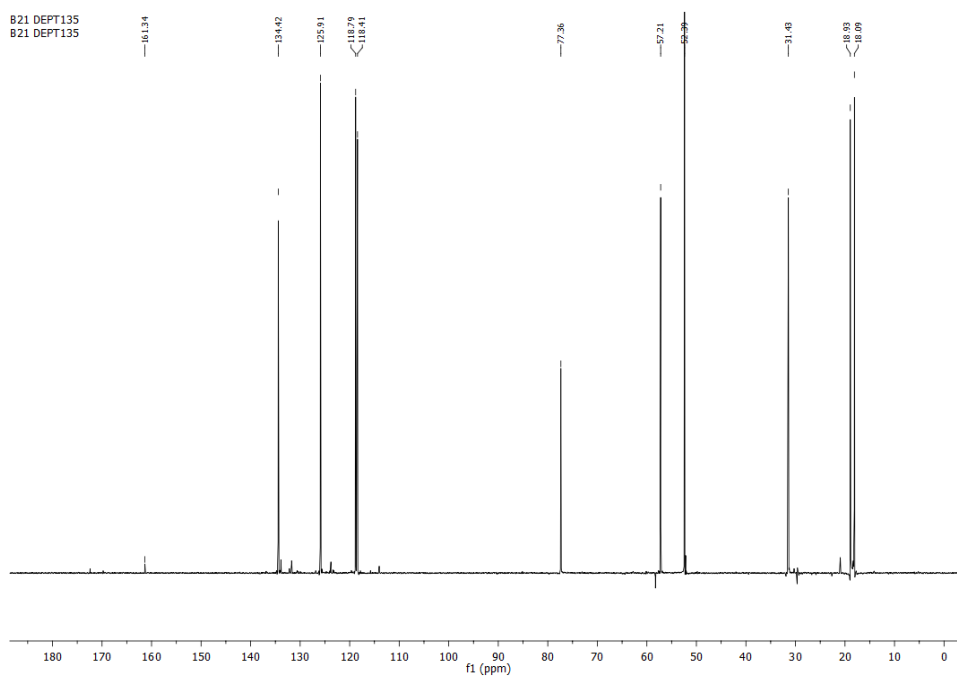
Şekil 5.49. Bileşik 14'ün ^1H -NMR spektrumu.



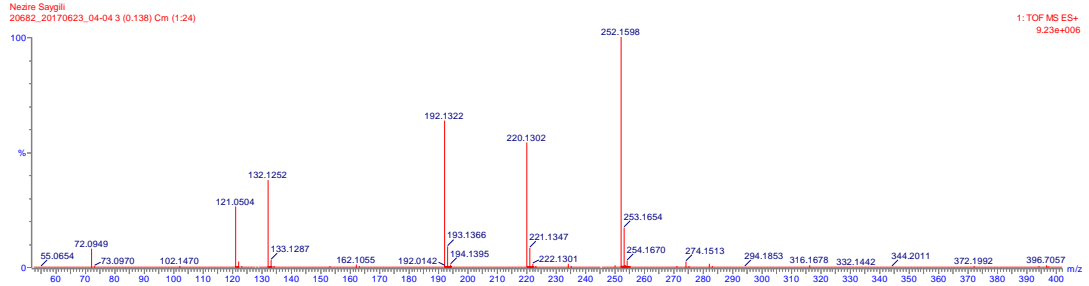
Şekil 5.50. Bileşik 14'ün ^{13}C -NMR spektrumu.



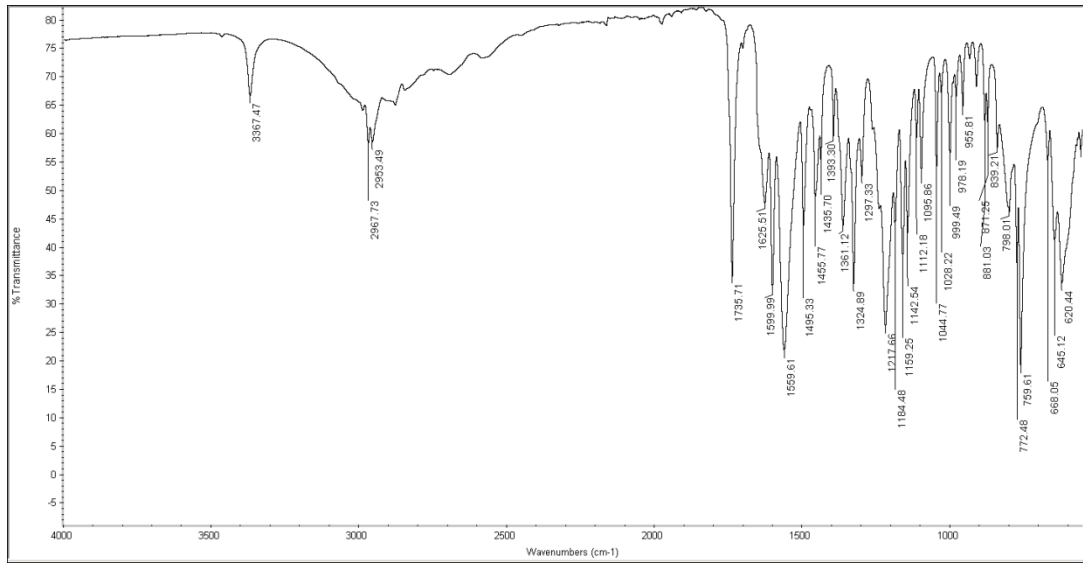
Şekil 5.51. Bileşik 14'ün DEPT90-NMR spektrumu.



Şekil 5.52. Bileşik 14'ün DEPT135-NMR spektrumu.

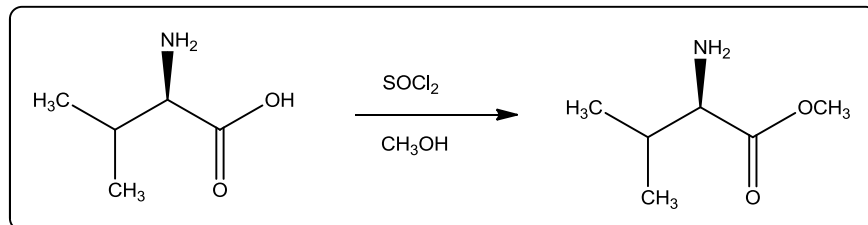


Şekil 5.53. Bileşik 14'ün HRMS spektrumu.



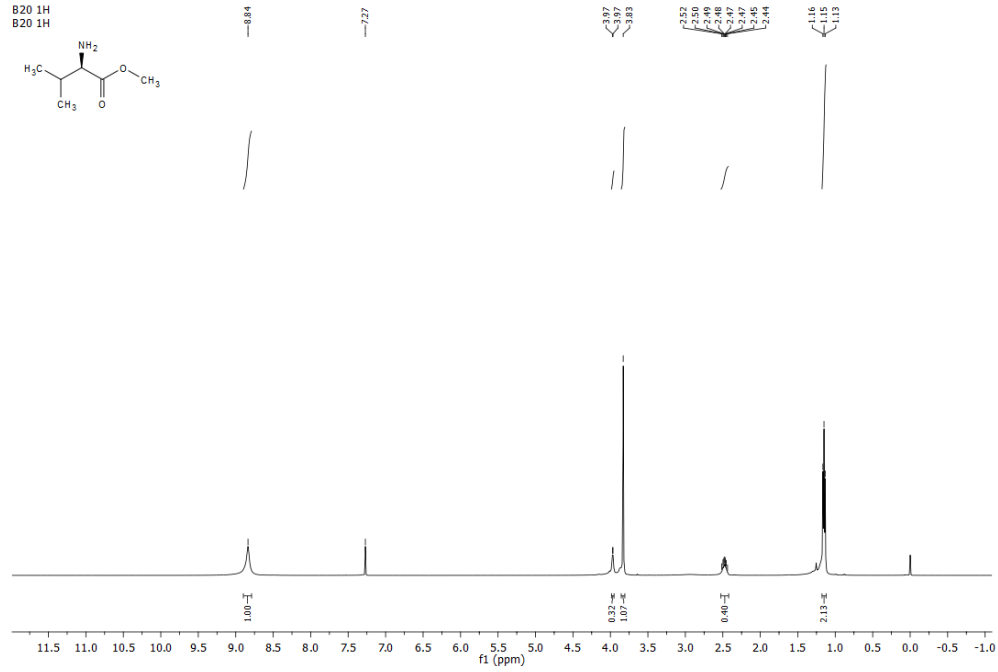
Şekil 5.54. Bileşik 14'ün ATR spektrumu.

Bu gruba örnek sentezlenen moleküllerden üçüncüsü (*R*)-metil 2-(2-hidroksibenzamido)-3-metilbütanoat'tır (bileşik 15). (*R*)-2-amino-3-metilbütanoik asit'in MeOH içerisinde SOCl_2 ile tepkimesi sonrası MeOH ve SOCl_2 'nin fazlasının döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılması sonucu % 85 verimle renksiz viskoz (*R*)-metil 2-amino-3-metilbütanoat (bileşik 7) elde edilir (şekil 5.55.).

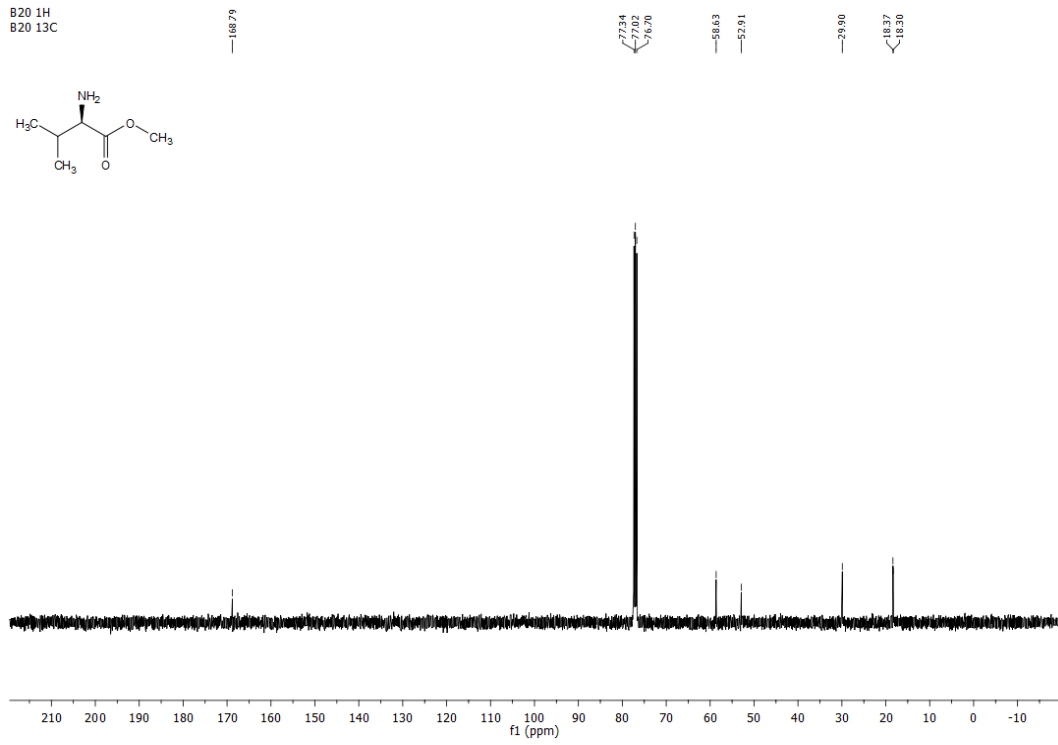


Şekil 5.55. Bileşik 7'nin sentez şeması.

Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. $^1\text{H-NMR}$ 'nda (şekil 5.56.) 8,84 ppm'de NH_2 protonları singlet, 3,97 ppm'de azotun bağlı olduğu CH protonu dublet, 3,83 ppm'de metoksi protonları singlet, 2,48 ppm'de CH protonları multipler olarak gözlenmiştir. 1,15 ppm'de CH_3 protonları multipler olarak gözlenmiştir. Karbon sinyallerine baktığımızda (şekil 5.57.) 168,7 ppm'de karbonil karbonu gözlenmiştir. Yapıya ait diğer karbon sinyalleri 58,6, 52,9, 29,9, 18,3, 18,3 ppm'de gözlenmiştir.

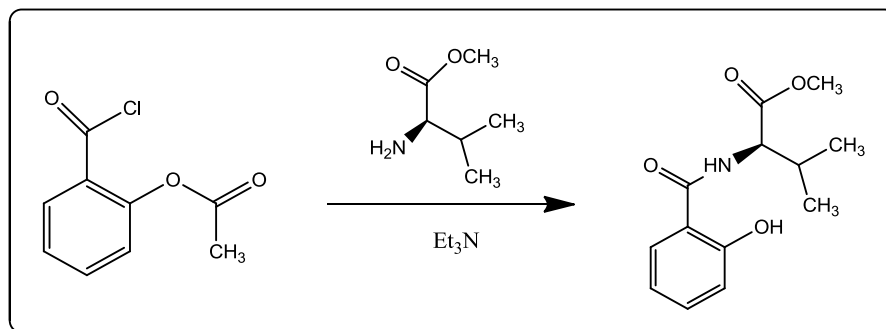


Şekil 5.56. Bileşik 7'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



Şekil 5.57. Bileşik 7'nin ¹³C-NMR spektrumu.

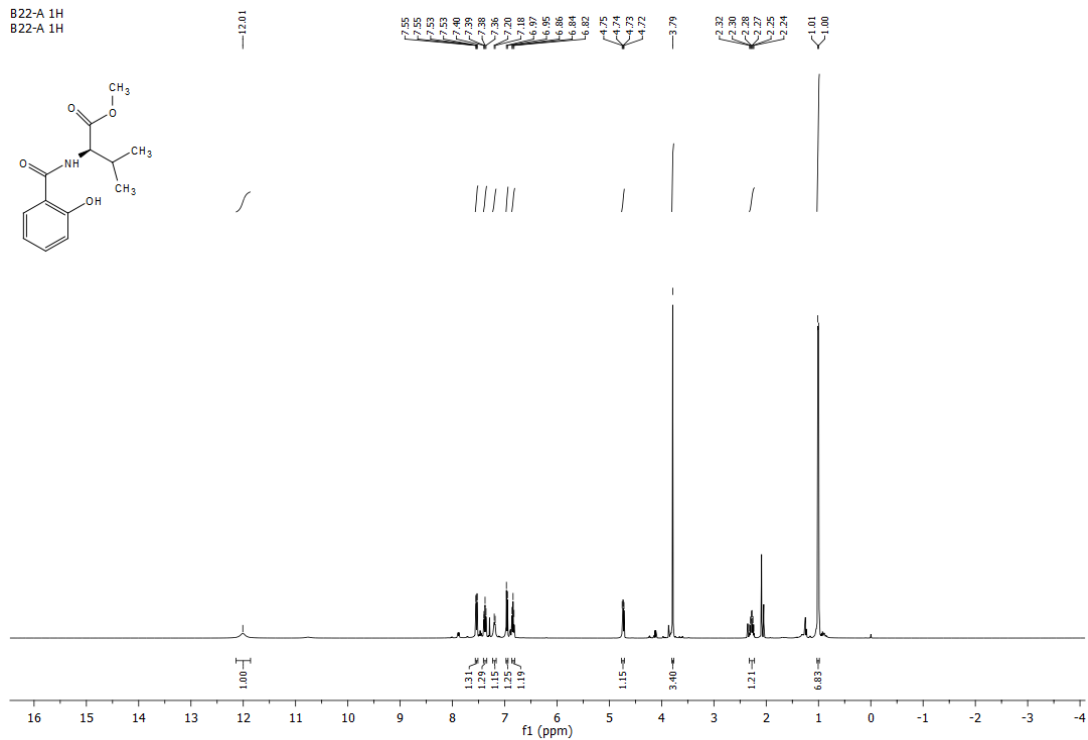
Bileşik 15, (*R*)-metil 2-amino-3-metilbütanoat'ın CH₂Cl₂ içerisinde Et₃N varlığında oda sıcaklığında 2-klorokarbonilfenil asetat ile tepkimesinden (şekil 5.58.) ve kolon kromatografisi ile saflaştırılmasından açık sarı renkli katı ürün % 26 verimle elde edilmiştir(şekil 5.58.).



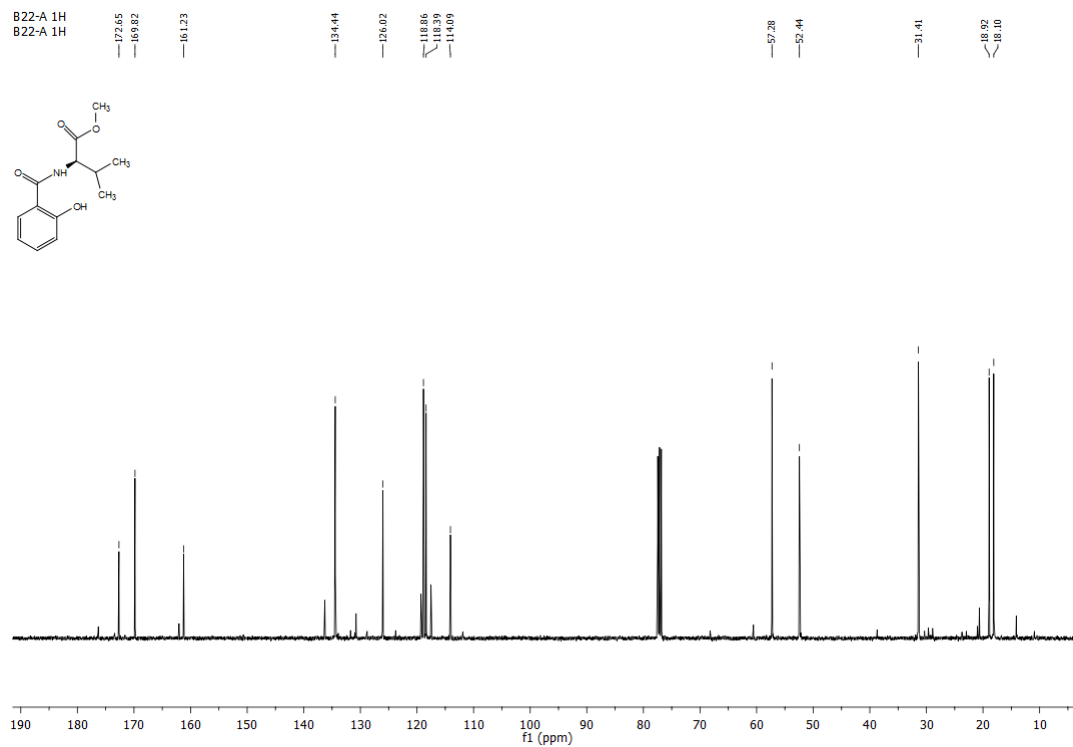
Şekil 5.58. Bileşik 15'in sentez şeması.

Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. Bileşik 15'in ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 5.59.) 12,01 ppm'de OH gözlenmiştir. 7,55 ile 6,84 ppm arasında benzene ait protonlar dublet ve triplet pikler vermiştir. 7,19 ppm'de NH piki dublet

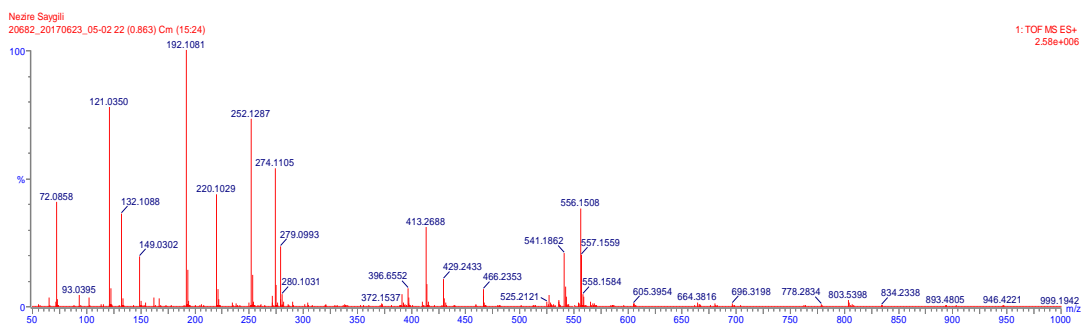
gözlenmiştir. 4,74 ppm'de azota komşu CH protonu dubletin dubleti olarak, 3,79 ppm'de metoksi protonları singlet olarak gözlenmiştir. Yapıya ait diğer CH protonu 2,28 ppm'de multipler olarak gözlenmiştir. 1,00 ppm'de CH₃ protonları gözlenmiştir. Karbon sinyallerine baktığımızda (şekil 5.60.) 172,6, 169,8 ppm'de karbonil karbonlarına ait pikler gözlenmiştir. 161,2 ile 114,0 ppm arasında benzen karbonlarına ait pikler gözlenmiştir. 57,2 ppm'de azota komşu karbona, 52,4 ppm'de metoksi karbonuna, 31,4 ppm'de CH, 18,9 ve 18,1 ppm'de CH₃ karbonlarına ait pikler gözlenmiştir. Bileşik 15'in HRMS spektrumu'nda (Şekil 5.61.) teorik olarak 252,1236 hesaplanan (M+H⁺) piki 252,1287'de gözlenmektedir ve yapı tespitinde diğer bir kanıttır. Bileşik 15'in ATR spektrumu'nda (Şekil 5.62.) 3367,15 cm⁻¹'de O-H bandı için orta kuvvette pik, 2967,63 cm⁻¹'de N-H bandı için 2953,42 cm⁻¹'de OC-H bandı için pik, 1735,98 cm⁻¹'de C=O bandı, 1217,52 cm⁻¹'de C-N bandı için kuvvetli pik gözlenmiştir.



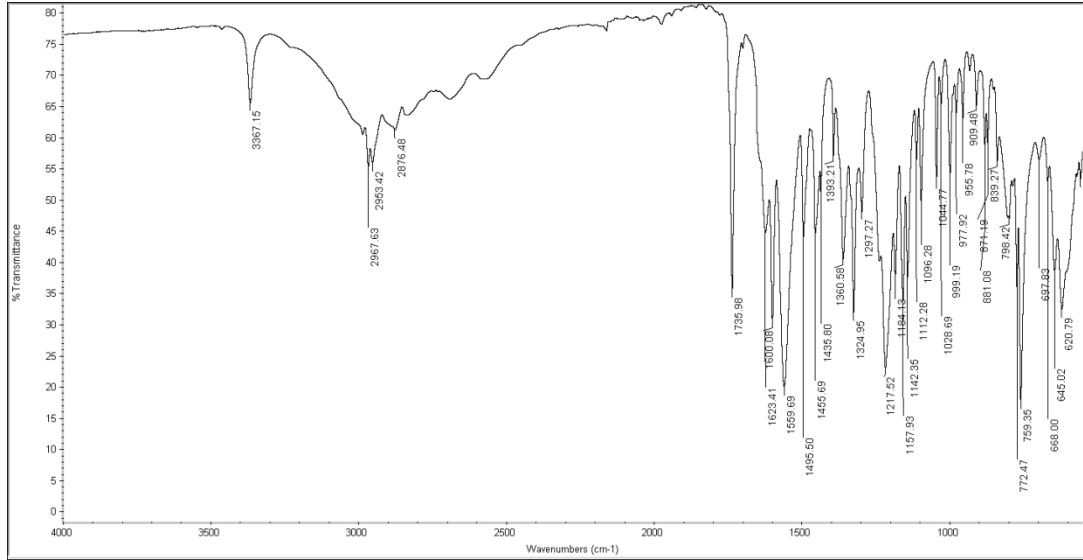
Şekil 5.59. Bileşik 15'in ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 5.60. Bileşik 15'in ^{13}C -NMR spektrumu.

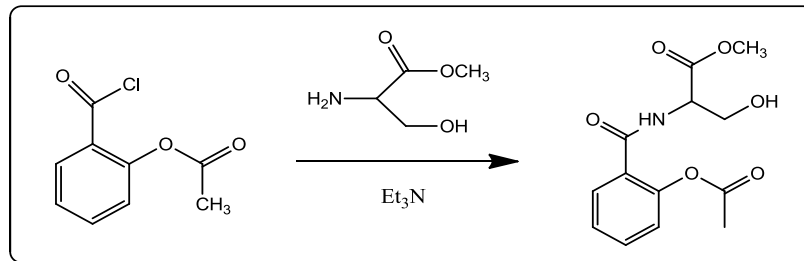


Şekil 5.61. Bileşik 15'in HRMS spektrumu.



Şekil 5.62. Bileşik 15'in ATR spektrumu.

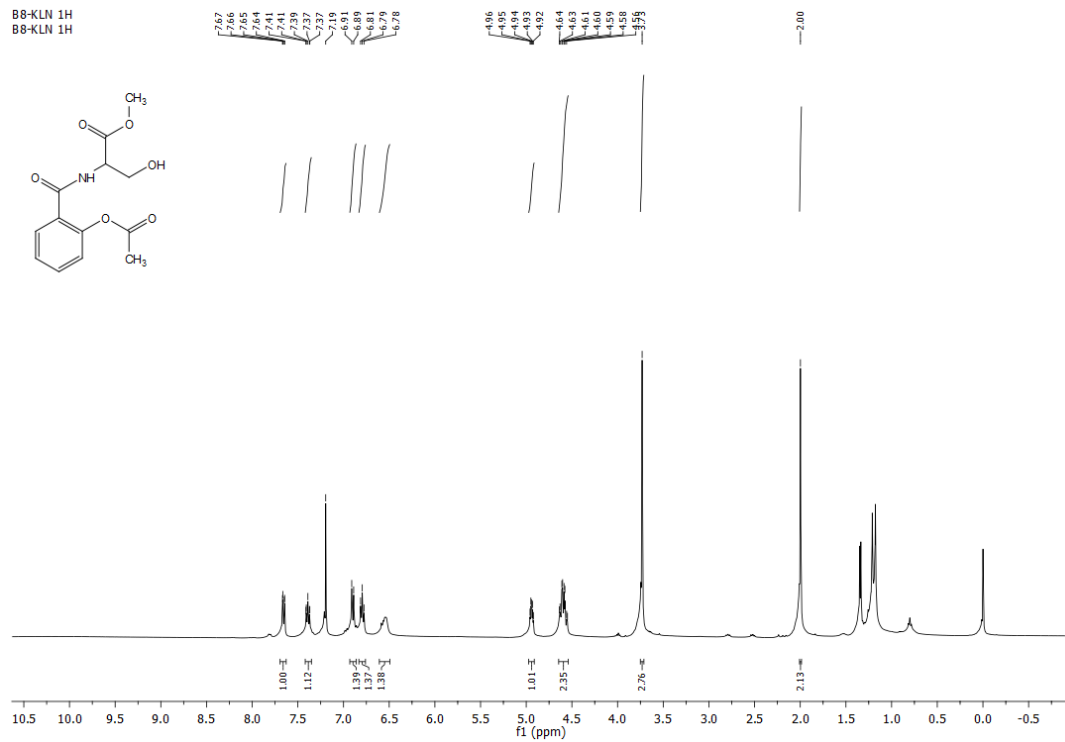
Aminoasitlerin aminoalkollerle reaksiyonunun ilk örneği Metil 2-(2-asetoksibenzamido)-3-hidroksipropanoat'tır (bileşik 16). Metil 2-amino-3-hidroksipropanoat CH_2Cl_2 içerisinde Et_3N varlığında oda sıcaklığında 2-klorokarbonilfenil asetat ile tepkimesinden ve kolon kromatografisi ile saflaştırılmasından beyaz renkli katı ürün % 27 verimle elde edilmiştir (şekil 5.63.).



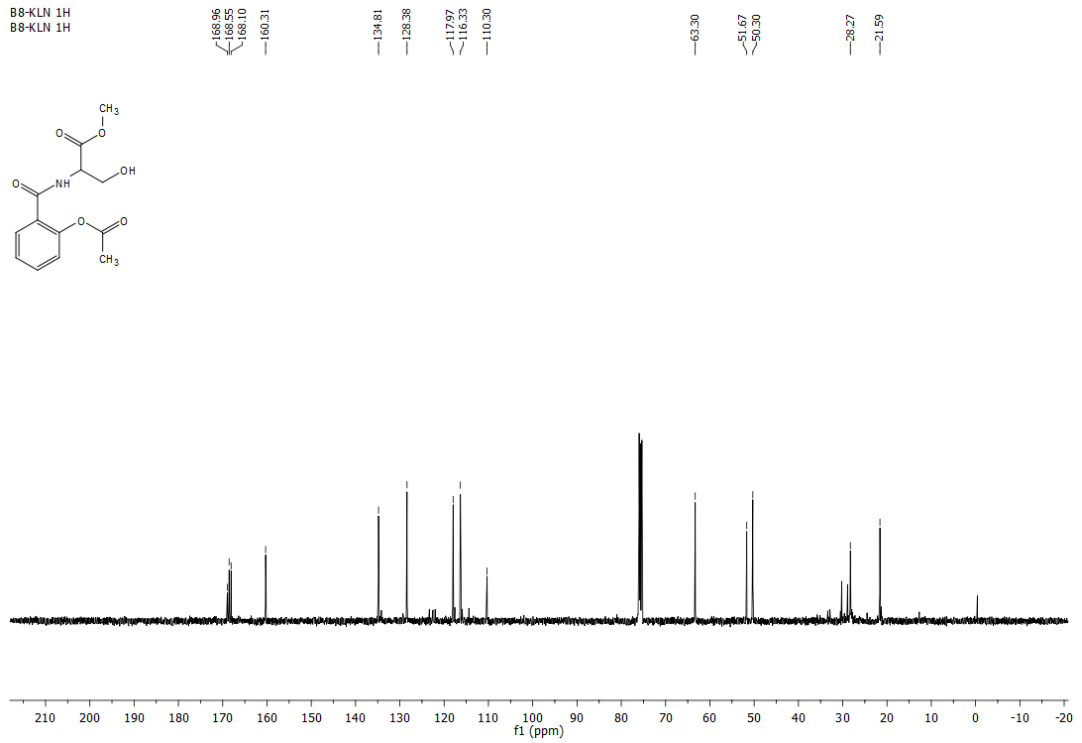
Şekil 5.63. Bileşik 16'nın sentez şeması.

Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. Bileşik 16'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Şekil 5.64.) 7,66 ile 6,79 ppm arasında benzene ait pikler dublet ve triplet olarak, 6,54 ppm'de NH piki dublet olarak 1:1 integral oranlarıyla yer almaktadır. 4,94 ppm'de azota bağlı CH protonu, 4,59 ppm'de CH_2 protonları multiplet olarak 1:2 inegral oranıyla gözlenmiştir. 3,73ppm'de metoksi protonları, 2,00 ppm'de asetil grubunun protonları singlet olarak 3:3 integral oranıyla gözlenmiştir. Karbon sinyallerine baktığımızda (şekil 5.65.) 168,9, 168,5 ve 168,1

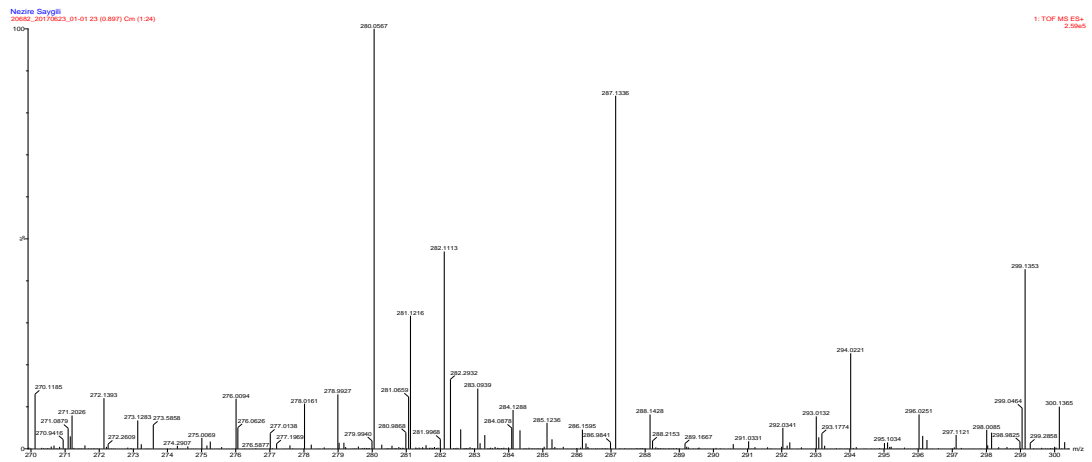
ppm'de karbonil karbonlarına ait pikler gözlenmiştir. 160,3 ile 110,3 ppm arasında benzen karbonlarına ait pikler gözlenmiştir. 63,3 ppm'de OH grubunun bağlı olduğu karbona, 51,6 ppm'de azota komşu karbona, 50,3 ppm'de metoksi karbonuna, 28,2 ve 21,5 ppm'de CH₃ karbonlarına ait pikler gözlenmiştir. Bileşik 16'nın ATR spektrumunda 3266,59 cm⁻¹'de O-H bandı için orta kuvvette pik, 2957,90 cm⁻¹'de N-H bandı için pik, 1754,29 cm⁻¹'de C=O bandı, 1287,46 cm⁻¹'de C-N bandı için kuvvetli pik gözlenmiştir. 752,83 cm⁻¹'de aril hidrojen bandı için pik gözlenmiştir.



Şekil 5.64. Bileşik 16'nın ¹H-NMR spektrumu.

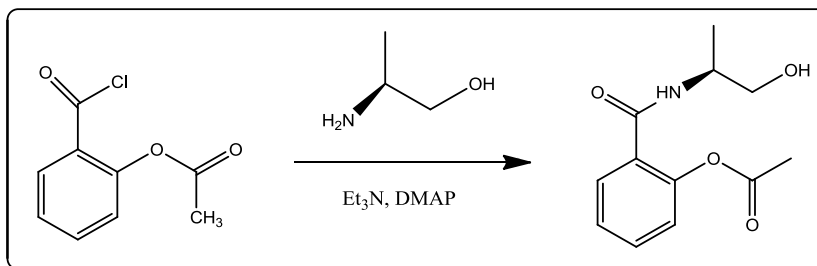


Şekil 5.65. Bileşik 16'nın ^{13}C -NMR spektrumu.



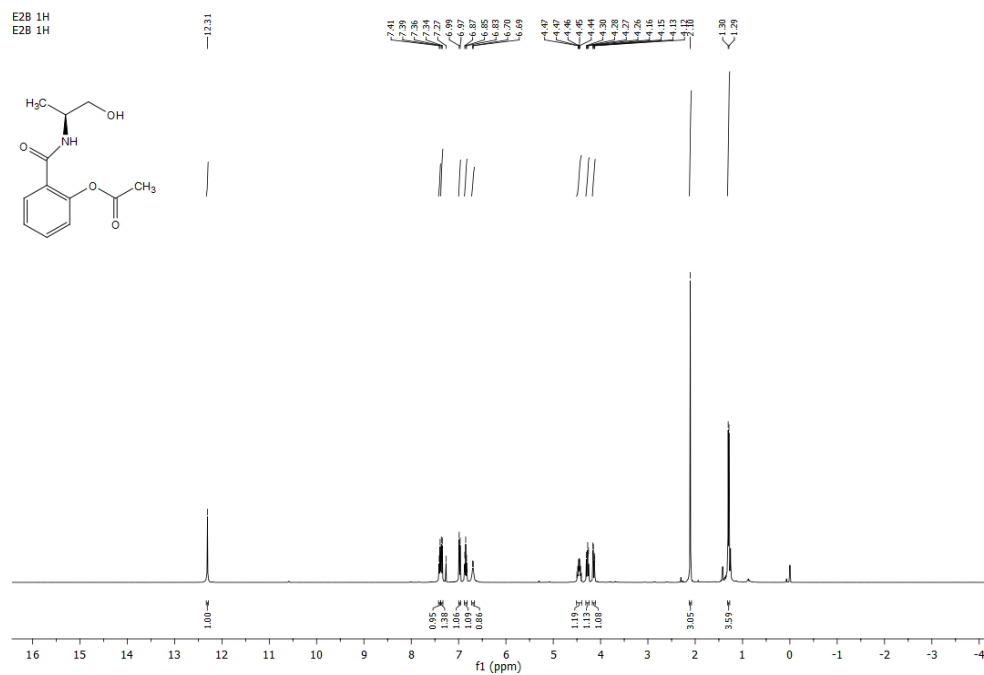
Şekil 5.66. Bileşik 16'nın HRMS spektrumu.

Aminoasitlerin amino alkollerle reaksiyonunun ikinci örneği (*S*)-2-((1-hidroksipropan-2-il)karbomil)fenil asetat (bileşik 17) sentezidir (şekil 5.67.) . (*S*)-(+)-2-amino-1-propanol CH_2Cl_2 içerisinde Et_3N ve DMAP varlığında oda sıcaklığında 2-klorokarbonilfenil asetat ile tepkimesinden ve kolon kromatografisi ile saflaştırılmasından beyaz renkli katı ürün % 32 verimle elde edilmiştir.

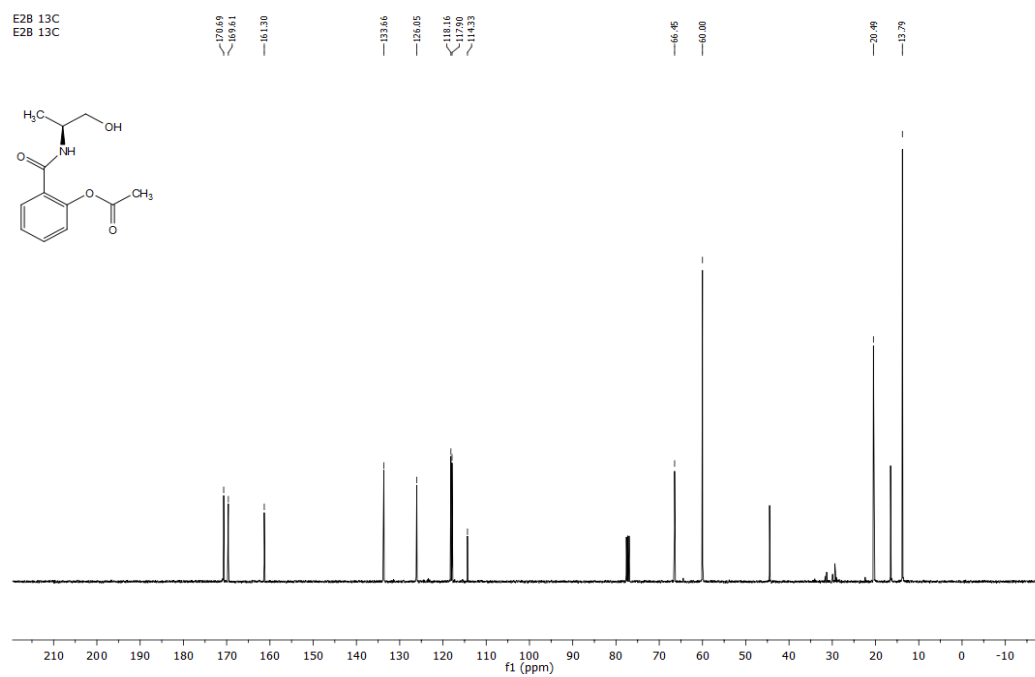


Şekil 5.67. Bileşik 17'nin sentez şeması.

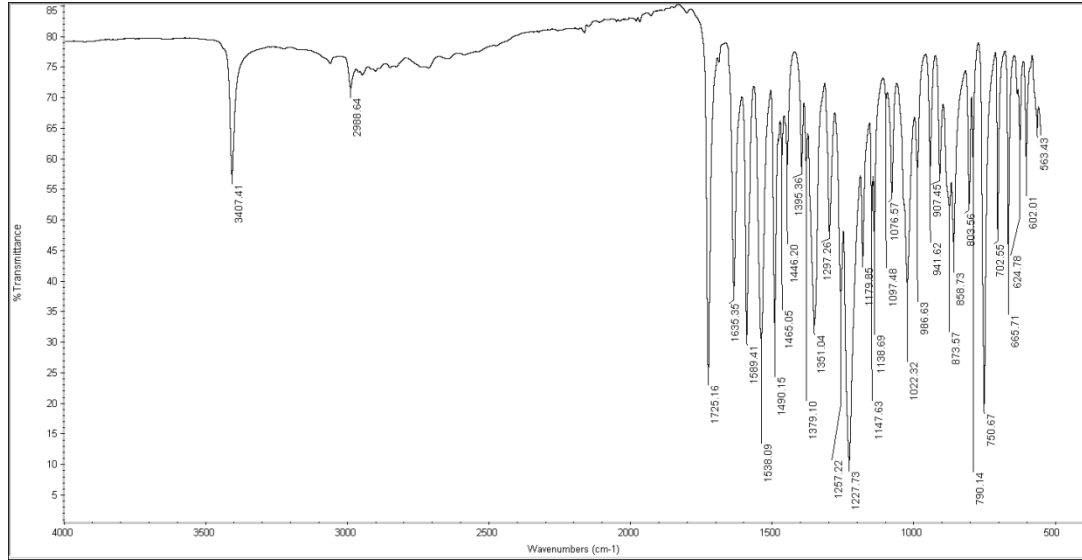
Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. Bileşik 17'nin ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 5.68.) 7,40 ile 6,85 ppm arasında benzene ait protonlar dublet ve triplet, 6,70 ppm'de OH piki dublet olarak 1:1:1 integral oranıyla gözlenmiştir. 4,45 ppm'de HN-CH protonu multiyet, 4,21 ppm'de HO-CH protonu multiyet, 2,10 ppm'de asetil protonları singlet, 1,30 ppm'de yapıdaki diğer metil protonları singlet olarak gözlenmiştir. Karbon sinyallerine baktığımızda (şekil 5.69.) 171,3, 169,6 ppm'de karbonil karbonlarına ait pikler gözlenmiştir. 161,6 ile 114,1 ppm arasında benzen karbonlarına ait pikler gözlenmiştir. 66,8 ppm'de OH grubunun bağlı olduğu karbona, 45,2 ppm'de azota komşu karbona, 20,8 ve 17,0 ppm'de CH₃ karbonlarına ait pikler gözlenmiştir. Bileşik 17'nin ATR spektrumunda (Şekil 5.70.) 3407,41 cm⁻¹'de O-H bandı için orta kuvvette pik, 2988,64 cm⁻¹'de N-H bandı için pik, 1725,16 cm⁻¹'de C=O bandı, 1227,73 cm⁻¹'de C-N bandı için kuvvetli pik gözlenmiştir. 750,67 cm⁻¹'de aril hidrojen bandı için pik gözlenmiştir.



Şekil 5.68. Bileşik 17'nin ^1H -NMR spektrumu.

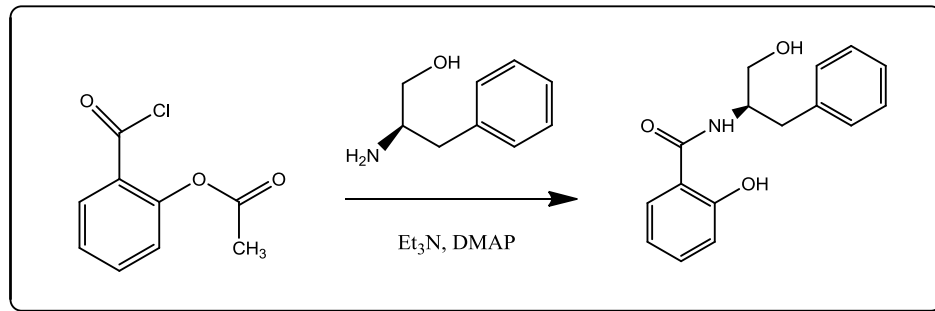


Şekil 5.69. Bileşik 17'nin ^{13}C -NMR spektrumu.



Şekil 5.70. Bileşik 17'nin ATR Spektrumu.

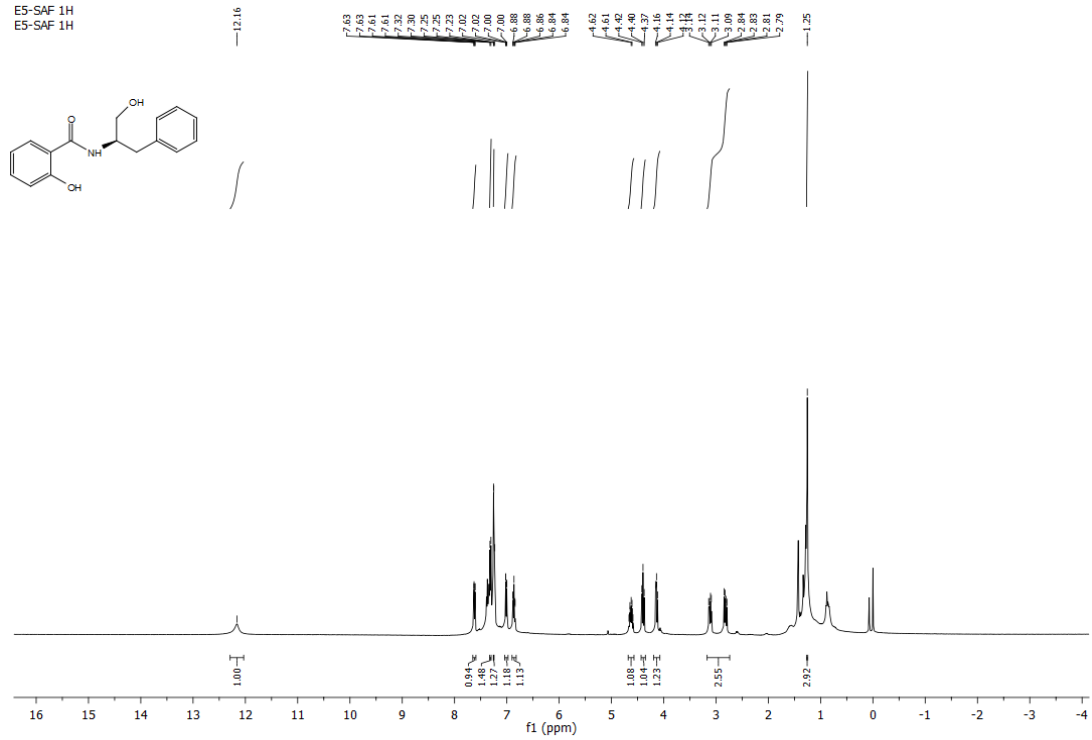
Aminoasitlerin aminoalkollerle reaksiyonunun üçüncü örneği (*R*)-2-((1-hidroksi-3-fenilpropan-2-il)karbomil)fenil asetat (bileşik 18) sentezidir (şekil 5.71.). (*R*)-2-amino-3-fenil-1-propanol CHCl_2 içerisinde Et_3N ve DMAP varlığında oda sıcaklığında 2-klorokarbonilfenil asetat ile tepkimesinden ve kolon kromatografisi ile saflaştırılmasından renksiz viskoz ürün % 19 verimle elde edilmiştir.



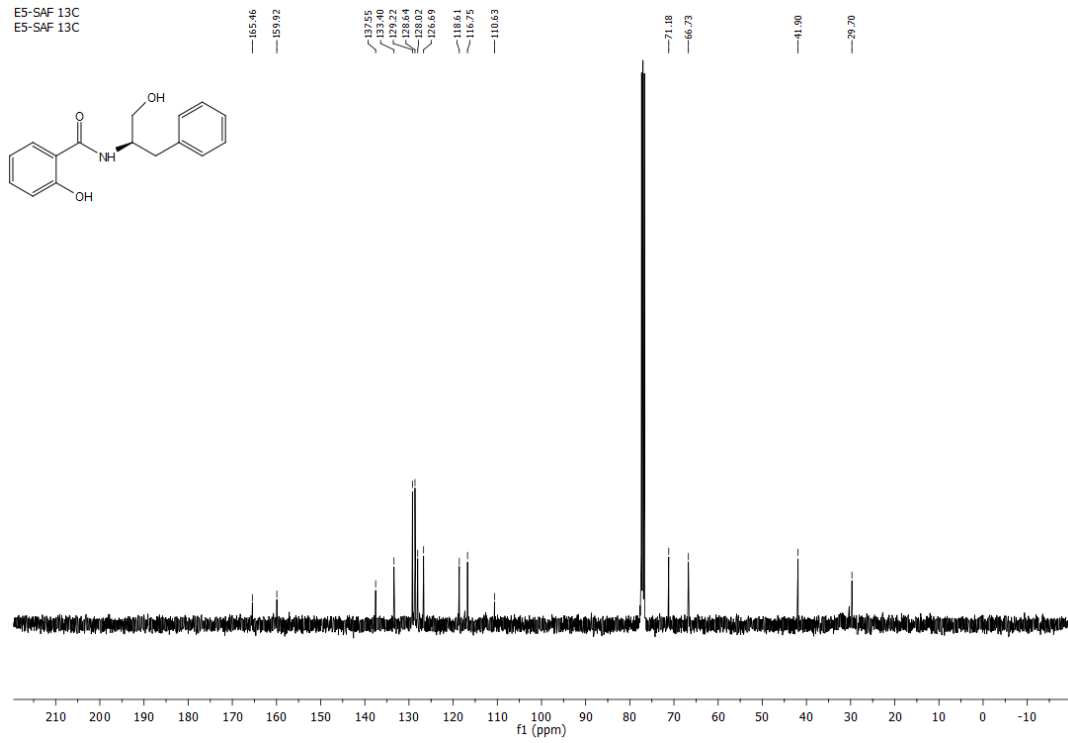
Şekil 5.71. Bileşik 18'in sentez şeması.

Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. Bileşik 18'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Şekil 5.72.) 7,562 ile 6,86 ppm arasında benzen ait protonlar dublet ve triplet olarak 1:1 integral oranıyla, 7,37 ile 7,23 ppm arasında yine benzen ait protonlar dublet ve triplet olarak 1:1 integral oranıyla gözlenmiştir. 4,63 ppm'de HN-CH protonu multiyet, 4,27 ppm'de OH grubunun bağlı olduğu karbonun protonu multiyet, 2,97 ppm'de benzen halkasının bağlı olduğu karbonun protonu multiyet

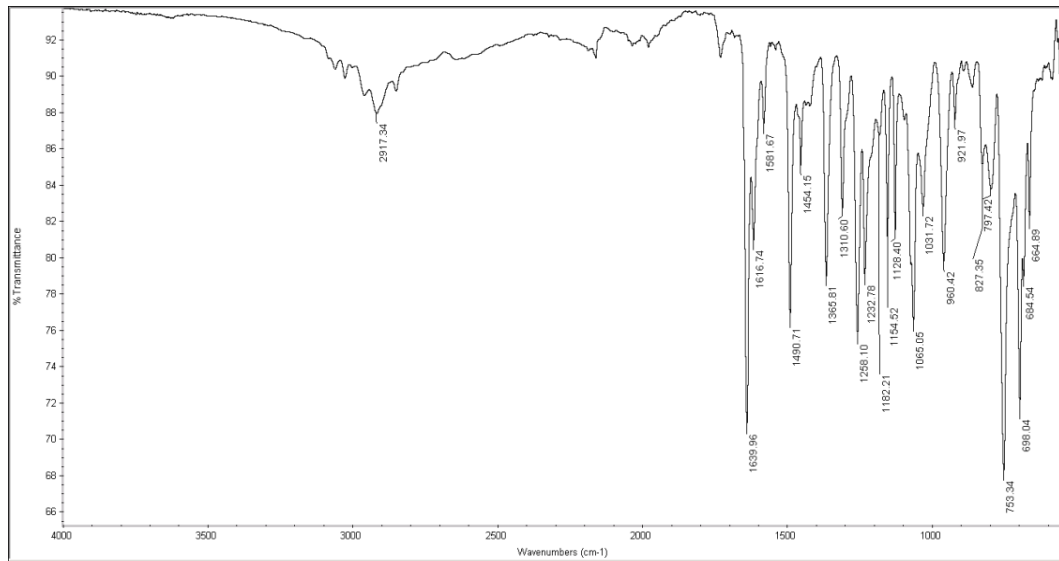
olarak gözlenmiştir. 1,25 ppm'de yapıdaki diğer metil protonları, 0,88 ppm'de OH protonu gözlenmiştir. Karbon sinyallerine baktığımızda (şekil 5.73.) 165,4, 159,9 ppm'de karbonil karbonlarına ait pikler gözlenmiştir. 157,1 ile 110,6 ppm arasında benzen karbonlarına ait pikler gözlenmiştir. 71,1 ppm'de OH grubunun bağlı olduğu karbona, 66,7 ppm'de azota komşu karbona ait pikler gözlenmiştir. Yapıya ait diğer karbon sinyalleri 41,9 ve 29,7 ppm'de gözlenmiştir. Bileşik 18'in ATR spektrumunda (Şekil 5.74.) 2917,34 cm^{-1} 'de N-H bandı için, 1639,96 cm^{-1} 'de C=O bandı, 1232,78 cm^{-1} 'de C-N bandı için kuvvetli pik gözlenmiştir.



Şekil 5.72. Bileşik 18'in ¹H-NMR spektrumu.

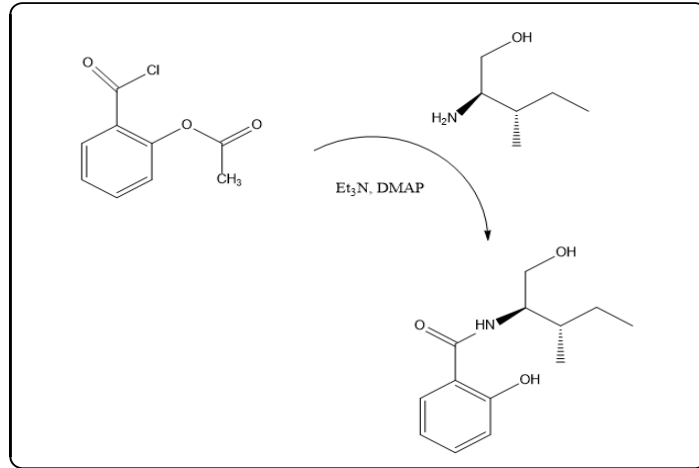


Şekil 5.73. Bileşik 18'in ¹³C-NMR spektrumu.



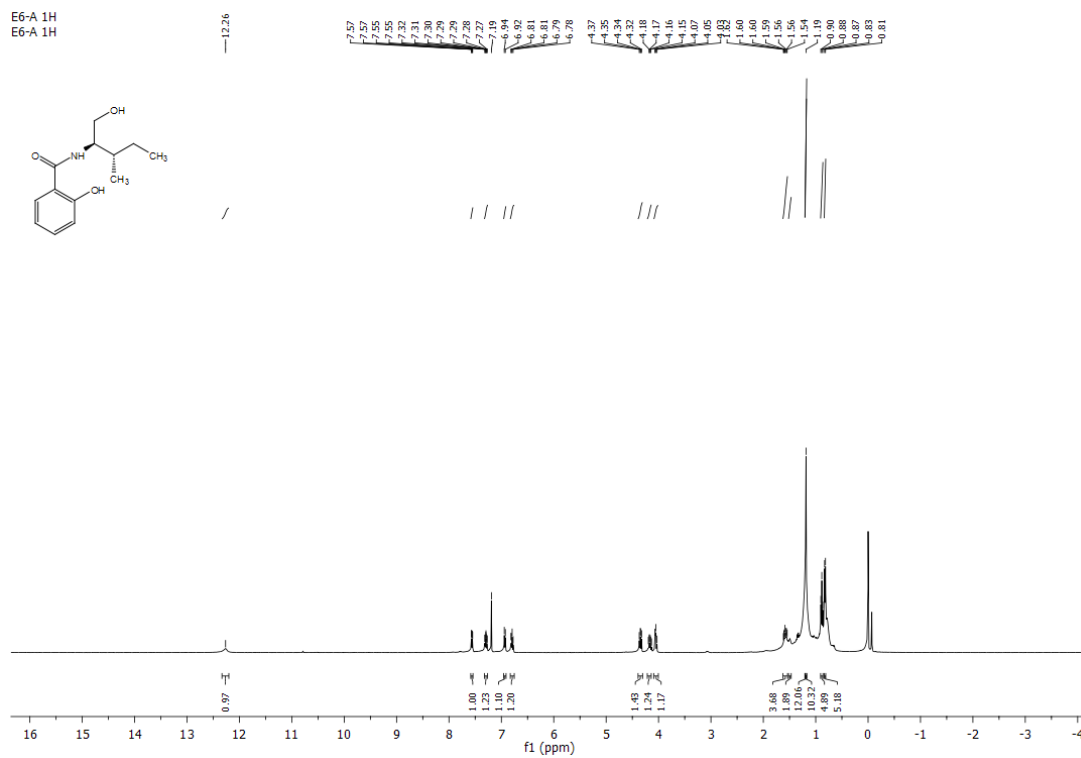
Şekil 5.74. Bileşik 18'in ATR spektrumu.

Aminoasitlerin aminoalkollerle reaksiyonunun dördüncü örneği 2-(((2*R*,3*S*)-1-hidroksi-3-metilpentan-2-il)karbomil)benzamid (bileşik 19) sentezidir. (2*R*,3*R*)-2-amino-3-metilbütan-1,4-diol CH₂Cl₂ içerisinde Et₃N ve DMAP varlığında oda sıcaklığında 2-klorokarbonilfenil asetat ile tepkimesinden ve kolon kromatografisi ile saflaştırılmasından turuncu viskoz ürün % 24 verimle elde edilmiştir (şekil 5.75.).

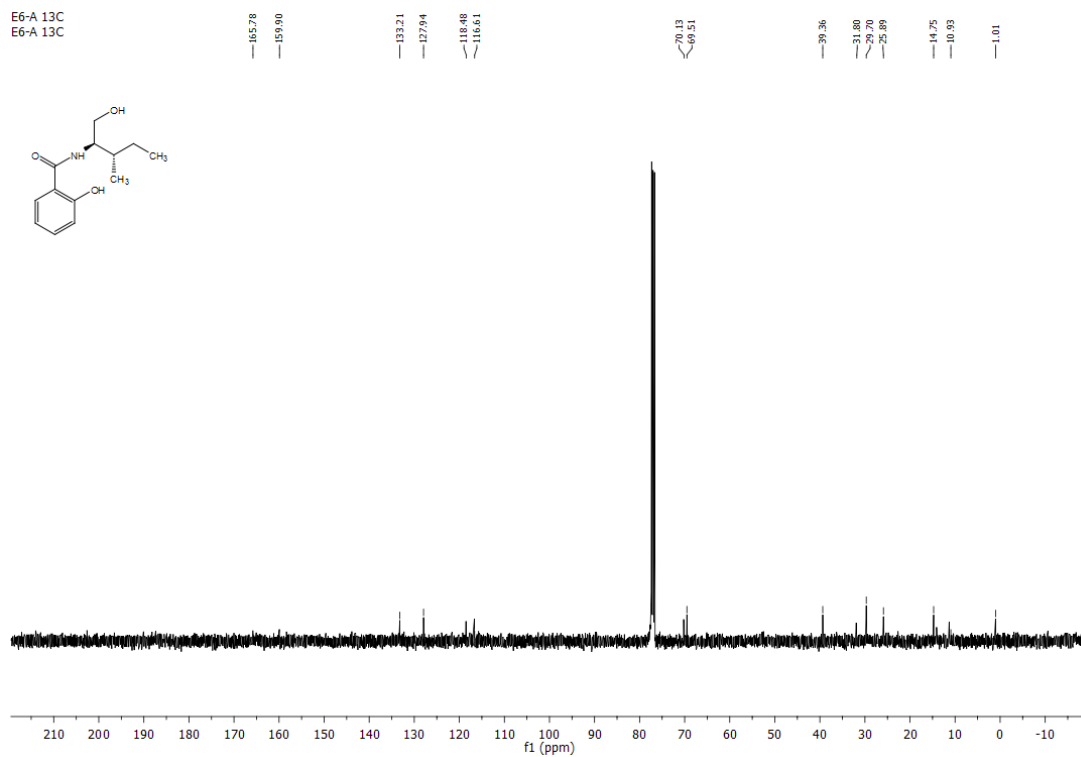


Şekil 5.75. Bileşik 19'un sentez şeması.

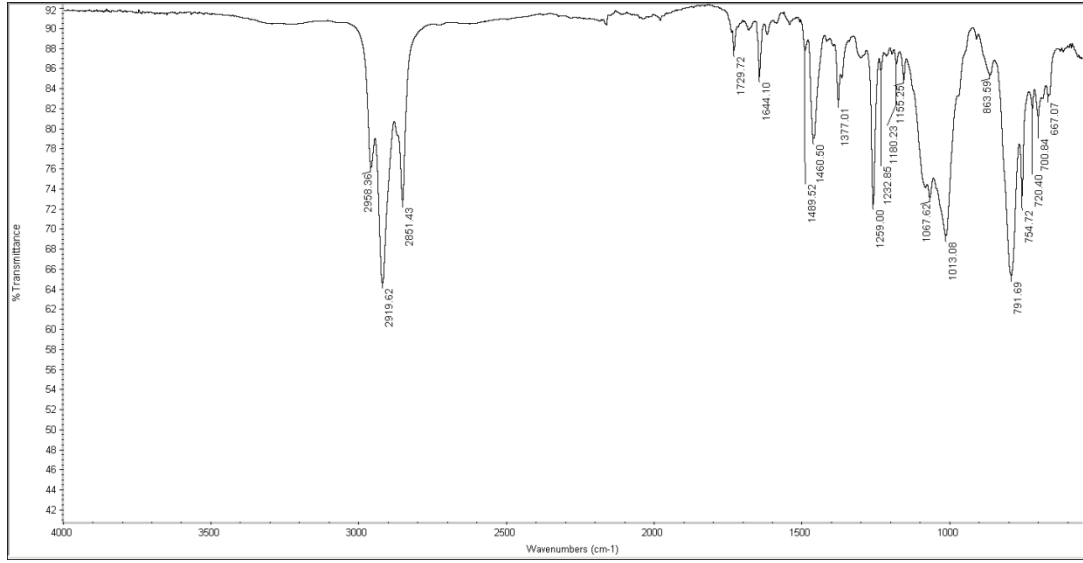
Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. Bileşik 19'un ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 5.76.) 7,56 ile 6,80 ppm arasında benzen ait protonlar dublet ve triplet olarak 1:1 integral oranıyla gözlenmiştir. 4,19 ppm'de HO-CH protonu tripletin dubleti olarak, 4,17 ppm'de HN-CH protonu multipler, 0,82 ve 0,88 ppm'de yapıdaki diğer metil protonları gözlenmiştir. Karbon sinyallerine baktığımızda (şekil 5.77.) 165,8, 159,9 ppm'de karbonil karbonlarına ait pikler gözlenmiştir. 158,3 ile 116,6 ppm arasında benzen karbonlarına ait pikler gözlenmiştir. 70,2 ppm'de OH grubunun bağlı olduğu karbona, 69,5 ppm'de azota komşu karbona ait pikler gözlenmiştir. Yapıya ait diğer karbon sinyalleri 39,3, 29,7, 25,8, 14,7 ve 10,9 ppm'de gözlenmiştir. Bileşik 19'un ATR spektrumunda (Şekil 5.78.) 2958,36 cm⁻¹'de O-H bandı için orta kuvvette pik, 2919,62 cm⁻¹ 'de N-H bandı için, 1729,72 cm⁻¹ 'de C=O bandı, 1232,85 cm⁻¹ 'de C-N bandı için kuvvetli pik gözlenmiştir. 754,72 cm⁻¹ 'de aril hidrojen bandı için pik gözlenmiştir.



Şekil 5.76. Bileşik 19'un ^1H -NMR spektrumu.

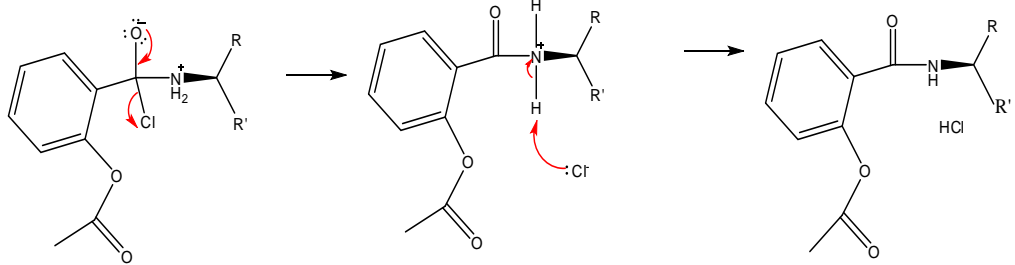


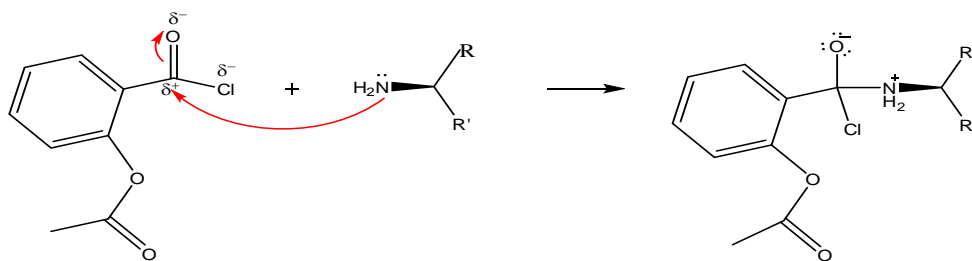
Şekil 5.77. Bileşik 19'un ^{13}C -NMR spektrumu.



Şekil 5.78. Bileşik 19'un ATR spektrumu.

Bu çalışmada Asetilsalisilik asit (Aspirin) molekülündeki karboksilik asit fonksiyonel grubunun amit grubuna aşağıdaki mekanizma ile dönüştürülmesiyle yan etkileri azaltmayı hedeflemiştik. Tablo 4.1'deki bulgulara bakıldığında aspirine kıyasla COX-1 inhibisyonunun azaldığı görülmektedir. Bu durum, mide duvarının korunması gibi prostaglandinlerin iyi etkilerinin korunduğu anlamı taşır. Ancak diğer taraftan aspirin türevlerinin COX-2 enzim aktivitesinin gözlenememesi de analjezik gibi diğer önemli ilaç etkilerini ortadan kalktığı anlamına gelir. Bu bulgular *in vitro* ortamdaki enzim aktivite özelliklerini göstermektedir ancak *in vivo* ortamda bu bileşiklerin aktivite özellikleri değişebilir.





6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Aspirin molekülündeki serbest karboksilik asit grubu mide mukozası üzerinde lokal tahriş etkisi gösterir ve Aspirin'in istenmeyen gastrik yan etkisinin sorumlusudur. Biyolojik uyumlu amino asitler ve amino alkollerin bir türevlendirme grubu olarak kullanılması ile molekülün asitliğinin azaltılması hedeflenmiştir. Aynı zamanda besin maddesi de olan amino asitlerin yapıda türevlendirilmesi sindirimin terminal fazında yer alan enzimler için daha spesifik bir hedefleme alanına izin verebileceği de düşünülmüştür. Polar, polar olmayan, asidik ve bazik gibi farklı amino asit tipleri kullanılarak ilaç molekülü az ve ya çok polar hale getirilebilir veya verilen çözücüde daha fazla veya daha az çözünür hale getirilebilir, bu durum da yine Aspirin amino asit türevi bileşiklerin çalışmalarını desteklemektedir.

Bu çalışmada analjezik ve antiinflamatuvar etki ve düşük gastrik yan etki göstermesi beklenen aspirin türevi onbir bileşik sentezlenmiştir. Sentezi yapılan tüm bileşiklerin erime dereceleri (düzeltilmemiş) belirlenmiş, yapılarının kanıtlanmasında spektral yöntemlerden yararlanılmıştır.

Biyolojik etki çalışmaları kapsamında türevlerin bir kısmının (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16) analjezik ve antiinflamatuvar etkileri incelenmiştir, bileşiklerin gastrik yan etkileri bu çalışmada değerlendirilmemiştir.

Bileşiklerin analjezik antiinflamatuvar etkileri insan siklooksijenaz enzimleri COX-1 ve COX-2 kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, oluşturduğumuz aspirin türevlerinin COX-1 enzimini inhibe ettiği ancak COX-2 seçiciliğini yitirdiği bulunmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalar COX-2 inhibisyonu göstermeyen ancak COX-1 inhibisyonu sağlayan NSAİİ'lerin tromboz önleyici (anti-trombotik) ve anti-kanser ilaç adayları olabileceği konusunda yaklaşımlar mevcuttur. Bu nedenle yeni aspirin türevlerin potansiyel anti-kanser bileşikleri olabileceği düşünülmektedir.

Sentezlenen bileşiklerin verim aralığı % 21-46 arasındadır. Yapıların Nmr spektrumlarında karakteristik proton kayma değerlerine bakacak olursak; amit protonu 6,54-7,70 ppm, benzen halkasına ait proton kayma değerleri 6,83-7,91 ppm, NH-CH protonu 4,17-5,05 ppm, asetil protonu 2,00-2,38 ppm aralığında gözlenmiştir.

Bu değerler literatürdeki benzer yapıların proton kayma değerleri ile paraleldir. Aminoasit ester türevleri ve amino alkol türevlerinin verim değerleri arasında açık bir fark yoktur. Ancak amino alkol türevlerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında 12 ppm civarında ayrıca bir pik görölmektedir. Bunun tanımlanması için COSY-NMR gibi ek çalışmaları yapmak gerekir.

Gelecekteki çalışmalarda moleküler değişikliklere devam edilerek analjezik-antiinflatuar etkisi yüksek, yan etki ve toksisitesi düşük, ilaç etken maddesi olmaya aday yeni bileşiklerin sentezi üzerinde yoğunlaşılacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Simon LS. RELIEVING PAIN IN AMERICA: A BLUEPRINT FOR TRANSFORMING PREVENTION, CARE, EDUCATION, AND RESEARCH. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2012;26(2):197-198. doi:10.3109/15360288.2012.678473
2. McCarberg BH, Nicholson BD, Todd KH, Palmer T, Penles L. The impact of pain on quality of life and the unmet needs of pain management: Results from pain sufferers and physicians participating in an internet survey. *Am J Ther.* 2008;15(4):312-320. doi:10.1097/MJT.0b013e31818164f2
3. Ead H. Improving pain management for critically ill and injured patients. *Dynamics.* 2005;16(3):26-31.
4. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: An updated report by the american society of anesthesiologists task force on acute pain management. *Anesthesiology.* 2012;116(2):248-273. doi:10.1097/ALN.0b013e31823c1030
5. Practice guidelines for chronic pain management: An updated report by the American society of anesthesiologists task force on chronic pain management and the American society of regional anesthesia and pain medicine. *Anesthesiology.* 2010;112(4):810-833. doi:10.1097/ALN.0b013e3181c43103
6. Schönhöfer P, Offerhaus L, Herxheimer A. Dipyrrone and agranulocytosis: What is the risk? [3]. *Lancet.* 2003;361(9361):968-969. doi:10.1016/S0140-6736(03)12751-1
7. De Giovanni N, D'Aloja E. Death due to baclofen and dipyrrone ingestion. *Forensic Sci Int.* 2001;123(1):26-32. doi:10.1016/S0379-0738(01)00512-6
8. Giri AK, Mukhopadhyay A. Mutagenicity assay in Salmonella and in vivo sister chromatid exchange in bone marrow cells of mice for four pyrazolone derivatives. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen.* 1998;420(1-3):15-25. doi:10.1016/S1383-5718(98)00138-7
9. Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(12):1357-1365. doi:10.1016/S0895-4356(98)00076-6
10. Espiridiao S, Oliveira-Filho RM, Doine A, et al. Morphological and biochemical action of dipyrrone on rat placenta. *Gen Pharmacol.* 1996;27(3):505-507. doi:10.1016/0306-3623(95)02066-7
11. Brune, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015;8:105. doi:10.2147/JPR.S75160
12. Bardou M, Barkun AN. Preventing the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: From risk factor identification to risk factor intervention. *Jt Bone Spine.* 2010;77(1):6-12. doi:10.1016/j.jbspin.2009.11.008

13. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(2):121-132. doi:10.1016/j.bpg.2009.11.005
14. Needleman P, Truk J, Jakschik BA, Morrison AR, Lefkowitz JB. Arachidonic Acid Metabolism. *Annu Rev Biochem*. 1986;55(1):69-102. doi:10.1146/annurev.bi.55.070186.000441
15. Etminan M, Gill S, Samii A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2003;327(7407):128. doi:10.1136/bmj.327.7407.128
16. Matsuura K, Imamaki M, Ishida A, Shimura H, Miyazaki M. The effect of preoperative aspirin administration on postoperative level of von Willebrand factor in off-pump coronary artery bypass surgery. *Heart Vessels*. 2009;24(3):169-174. doi:10.1007/s00380-008-1105-2
17. Harrison P, Segal H, Silver L, Syed A, Cuthbertson FC, Rothwell PM. Lack of reproducibility of assessment of aspirin responsiveness by optical aggregometry and two platelet function tests. *Platelets*. 2008;19(2):119-124. doi:10.1080/09537100701771736
18. Luo T, Yan H-M, He P, et al. Aspirin use and breast cancer risk: A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131(2):581-587. doi:10.1007/s10549-011-1747-0
19. Pathi S, Jutooru I, Chadalapaka G, Nair V, Lee SO, Safe S. Aspirin Inhibits Colon Cancer Cell and Tumor Growth and Downregulates Specificity Protein (Sp) Transcription Factors. *PLoS One*. 2012;7(10). doi:10.1371/journal.pone.0048208
20. Jonsson F, Yin L, Lundholm C, Smedby KE, Czene K, Pawitan Y. Low-dose aspirin use and cancer characteristics: A population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2013;109(7):1921-1925. doi:10.1038/bjc.2013.411
21. Amagase K, Yoshida Y, Hara D, Murakami T, Takeuchi K. Prophylactic effect of egualen sodium, a stable azulene derivative, on gastrointestinal damage induced by ischemia/reperfusion, double antiplatelet therapy and loxoprofen in rats. *J Physiol Pharmacol*. 2013;64(1):65-75.
22. S. Tarnawski a., Ahluwalia A. Molecular mechanisms of epithelial regeneration and neovascularization during healing of gastric and esophageal ulcers. *Curr Med Chem*. 2012;19(1):16-27. doi:10.2174/092986712803414088
23. Rolando B, Lazzarato L, Donnola M, et al. Water-soluble nitric-oxide-releasing acetylsalicylic acid (ASA) prodrugs. *ChemMedChem*. 2013;8(7):1199-1209. doi:10.1002/cmdc.201300105
24. Liu L, Cui J, Song CJ, et al. H(2)S-Releasing Aspirin Protects against Aspirin-Induced Gastric Injury via Reducing Oxidative Stress. *PLoS One*. 2012;7(9).

doi:10.1371/journal.pone.0046301

25. WANG R. Two's company, three's a crowd: can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter? *FASEB J.* 2002;16(13):1792-1798. doi:10.1096/fj.02-0211hyp
26. Etcheverry SB, Williams PAM, Salice VC, Barrio DA, Ferrer EG, Cortizo AM. Biochemical properties and mechanism of action of a vanadyl(IV)-aspirin complex on bone cell lines in culture. *Biometals.* 2002;15(1):37-49.
27. Rubner G, Bendsdorf K, Wellner A, Bergemann S, Gust R. Synthesis, characterisation and biological evaluation of copper and silver complexes based on acetylsalicylic acid. *Arch Pharm (Weinheim).* 2011;344(10):684-688. doi:10.1002/ardp.201000382
28. Abo-Ghalia MH, Shalaby AM, El-Eraqi WI, Awad HM. Synthesis and anti-phlogistic potency of some new nonproteinogenic amino acid conjugates of "Diclofenac." *Amino Acids.* 1999;16(3-4):425-440. doi:10.1007/BF01388181
29. Dieppe P, Szebenyi B. Evidence based rheumatology. *J Rheumatol.* 2000;27(1):4-7.
30. Ardoin SP, Sundry JS. Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18(3):221-226. doi:10.1097/01.bor.0000218940.04613.cc
31. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2007;115(12):1634-1642. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.181424
32. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: Results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation.* 2005;112(13):2012-2016. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542738
33. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* 1971;231(25):232-235. doi:10.1038/newbio231232a0
34. Kujubu DA, Fletcher BS, Varnum BC, Lim RW, Herschman HR. TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *J Biol Chem.* 1991;266(20):12866-12872.
35. DeRuiter J, Mason P, Ossipov MH, et al. Central mechanisms of pain modulation. *Princ Drug Action.* 2013;9(11):436-441. doi:10.1016/S0959-4388(99)80065-8
36. Dannhardt G, Kiefer W. Cyclooxygenase inhibitors - current status and future prospects. *Eur J Med Chem.* 2001;36(2):109-126. doi:10.1016/s0223-5234(01)01197-7

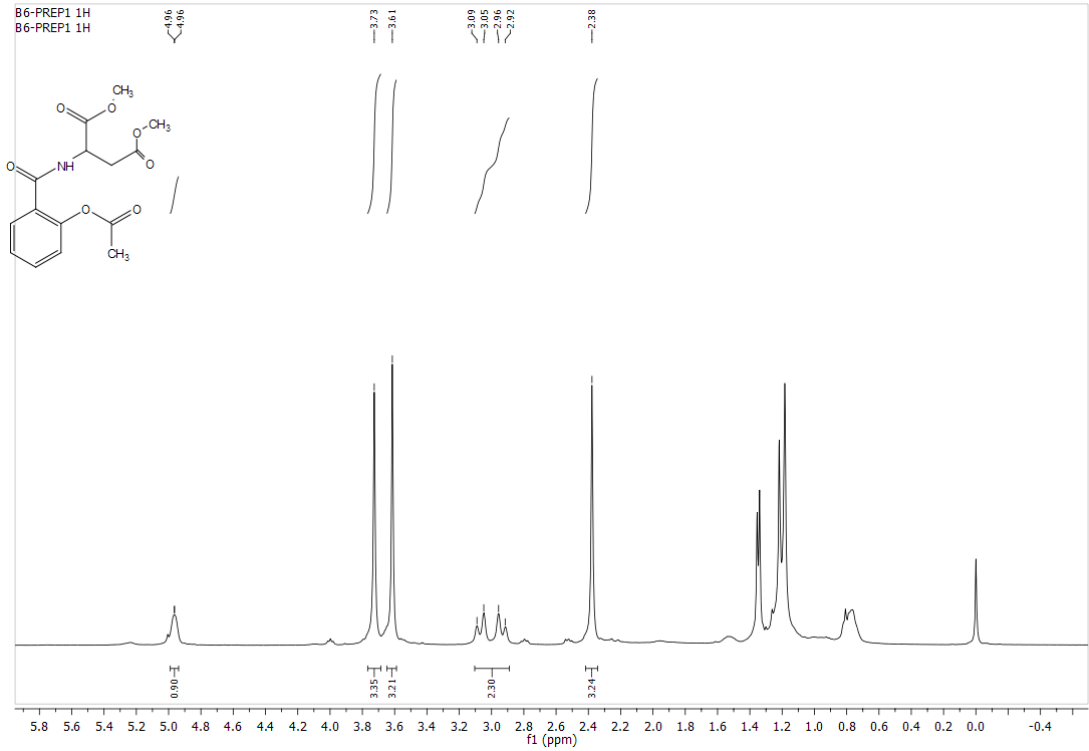
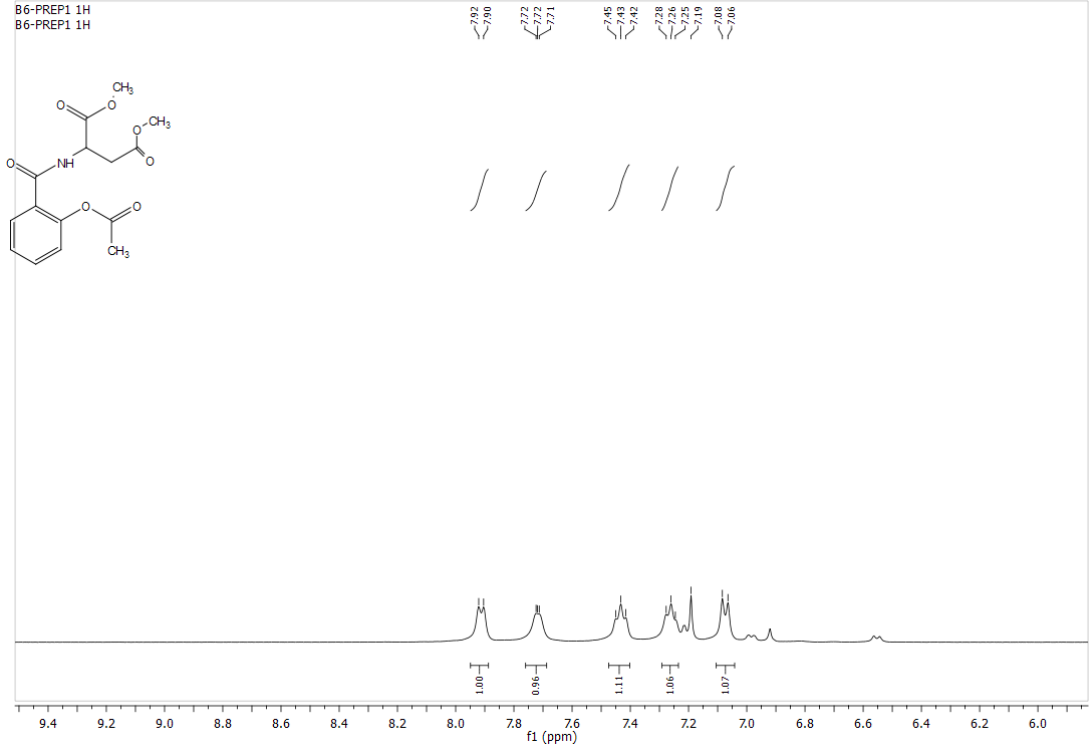
37. Schnitzer TJ. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors: are they safe? *Am J Med.* 2001;110(1):S46-S49. doi:10.1016/S0002-9343(00)00650-1
38. Psaty BM, Furberg CD. COX-2 Inhibitors — Lessons in Drug Safety. *N Engl J Med.* 2005;352(11):1133-1135. doi:10.1056/NEJMe058042
39. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA.* 2006;296(13):1633-1644. doi:10.1016/S0093-3619(08)70535-5
40. Bagshawe KD. *Recent Results in Cancer Research.* Vol 29.; 1975. doi:10.1007/978-3-642-10853-2
41. Paez Espinosa E V., Murad JP, Khasawneh FT. Aspirin: Pharmacology and Clinical Applications. *Thrombosis.* 2012;2012:1-15. doi:10.1155/2012/173124
42. Hanson SR, Slichter SJ. Platelet kinetics in patients with bone marrow hypoplasia: evidence for a fixed platelet requirement. *Blood.* 1985;66(5):1105-1109. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4052629>.
43. Chan AT, Arber N, Burn J, et al. Aspirin in the chemoprevention of colorectal neoplasia: An overview. *Cancer Prev Res.* 2012;5(2):164-178. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-11-0391
44. Atchison JW, Herndon CM, Rusie E. NSAIDs for musculoskeletal pain management: current perspectives and novel strategies to improve safety. *J Manag Care Pharm.* 2013;19(9 Suppl A):S3-19. doi:<http://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2013.19.s9.1>
45. Praveen Rao PN, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci.* 2008;11(2). doi:10.18433/J3T886
46. Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1592-1601. doi:10.1002/art.27412
47. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: A systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS Project). *Drug Saf.* 2012;35(12):1127-1146. doi:10.2165/11633470-000000000-00000
48. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: Update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int.* 2012;32(6):1491-1502. doi:10.1007/s00296-011-2263-6
49. Yu Y, Ricciotti E, Grosser T, Fitzgerald GA. The translational therapeutics of prostaglandin inhibition in atherothrombosis. *J Thromb Haemost.* 2009;7(SUPPL. 1):222-226. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03439.x
50. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic review of population-based controlled

observational studies. *PLoS Med.* 2011;8(9):e1001098.
doi:10.1371/journal.pmed.1001098

51. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest.* 2006;116(1):4-15. doi:10.1172/JCI27291
52. Patrignani P, Tacconelli S, Bruno A, Sostres C, Lanas A. Managing the Adverse Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011;4(5):605-621. [http://dolor.org.co/articulos/Managing the Adverse Effects of Nonsteroidal Anti.pdf](http://dolor.org.co/articulos/Managing%20the%20Adverse%20Effects%20of%20Nonsteroidal%20Anti.pdf).
53. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001;345(25):1809-1817. doi:10.1056/NEJMoa003199
54. Hughes AB. *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry.* Vol 2.; 2010. doi:10.1002/9783527631780
55. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry.* W H Free. 2002;New York.:320-323. [papers2://publication/uuid/7EB6183C-F1A3-4903-A72F-B1A659CECF68](https://publication/uuid/7EB6183C-F1A3-4903-A72F-B1A659CECF68).
56. Wu G. Amino acids: Metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids.* 2009;37(1):1-17. doi:10.1007/s00726-009-0269-0
57. Yaşlak Salih. *Organic Chemistry for Medicine and Biology.* İstanbul; 2010. <https://library.metu.edu.tr/search~S4?/aYa%7Bu015F%7Dlak%2C+Salih/ayas~alak+salih/1%2C1%2C2%2CB/frameset&FF=ayas~alak+salih&1%2C%2C2/ind exsort=->.
58. Balcı Metin. *Reaksiyon Mekanizmaları.* 3rd ed. (Metin B, ed.). Ankara: Türkiye Bilimler Akademisi Ders Kitapları; 2012. <https://library.metu.edu.tr/search~S4?/aBalc%7Bu0131%7D%2C+Metin./abalci+metin/-3%2C-1%2C0%2CB/frameset&FF=abalci+metin&21%2C%2C28>.
59. Forrester AR, Purushotham V. *Reactions of Carboxylic Acid Derivatives with Superoxide.*; 1987. doi:10.1039/P19870000945

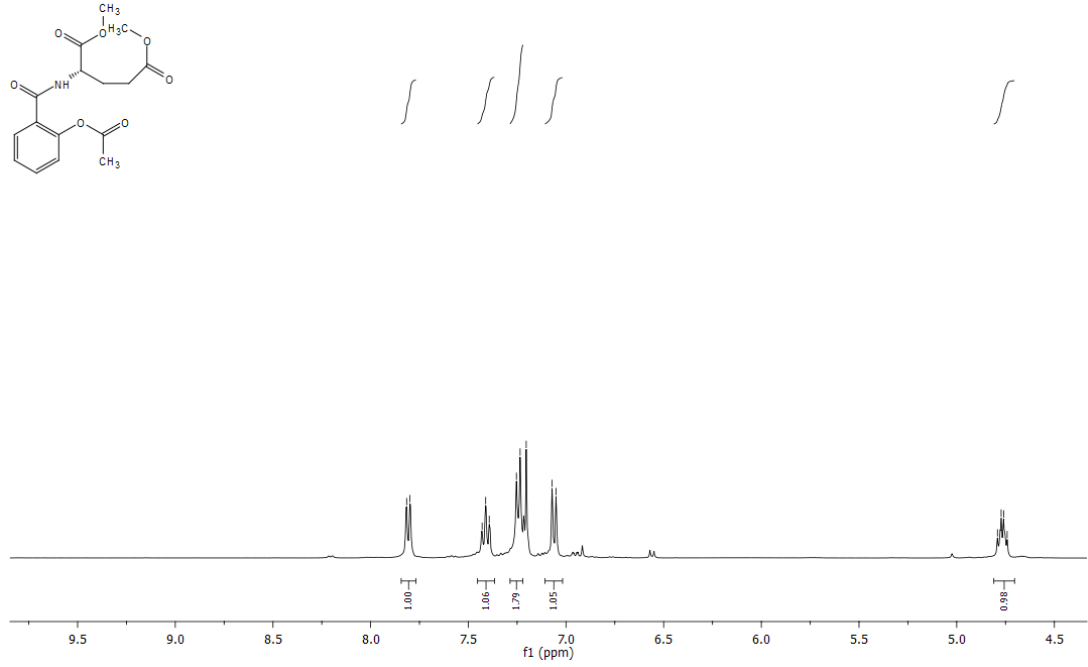
8. EKLER

EK-1: Bileşik-9 Genişletilmiş ¹H-NMR Spektrumları

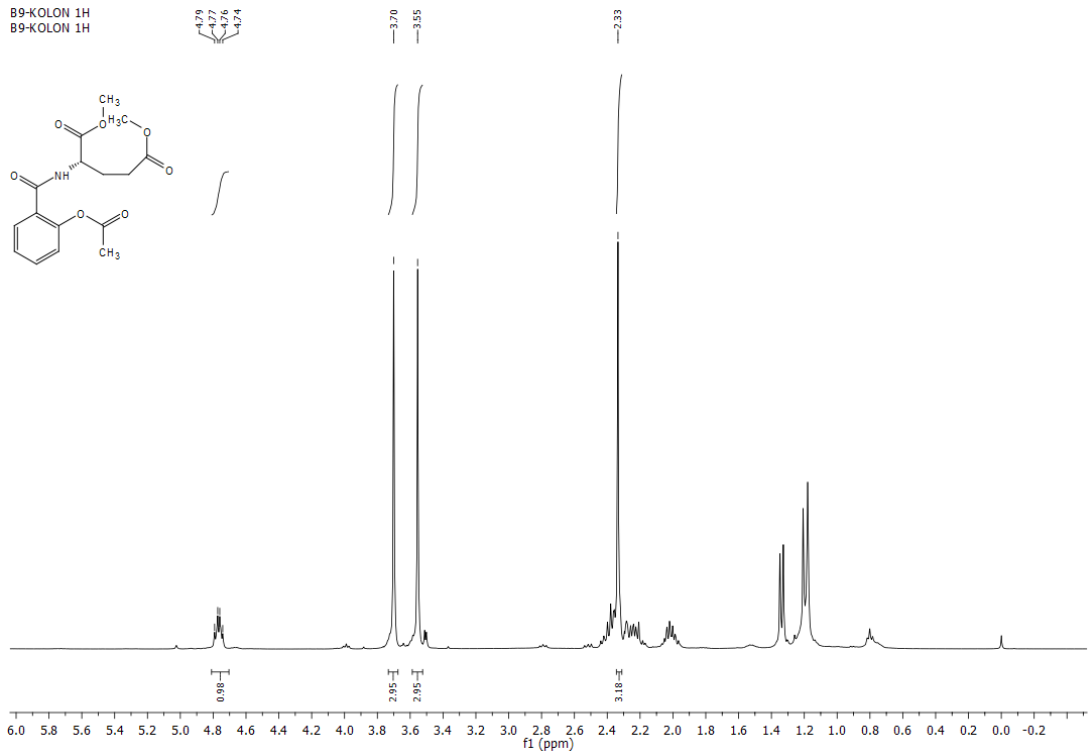


EK-2: Bileşik-10 Genişletilmiş ¹H-NMR Spektrumları

B9-KOLON 1H
B9-KOLON 1H

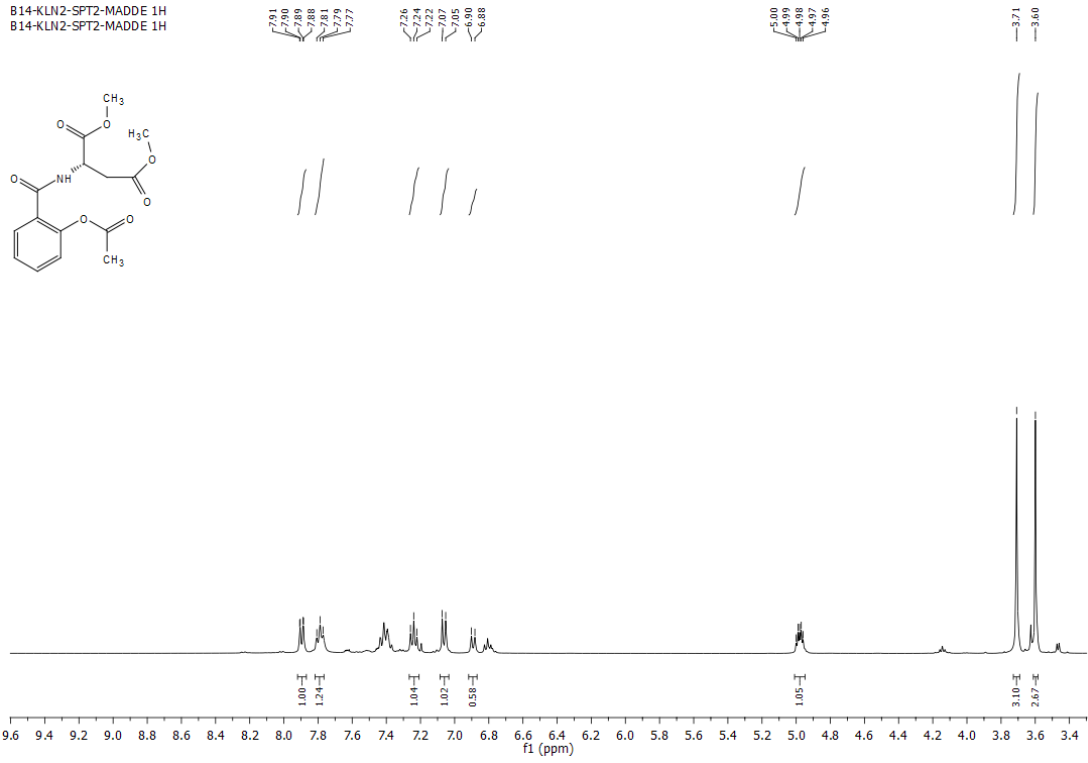


B9-KOLON 1H
B9-KOLON 1H

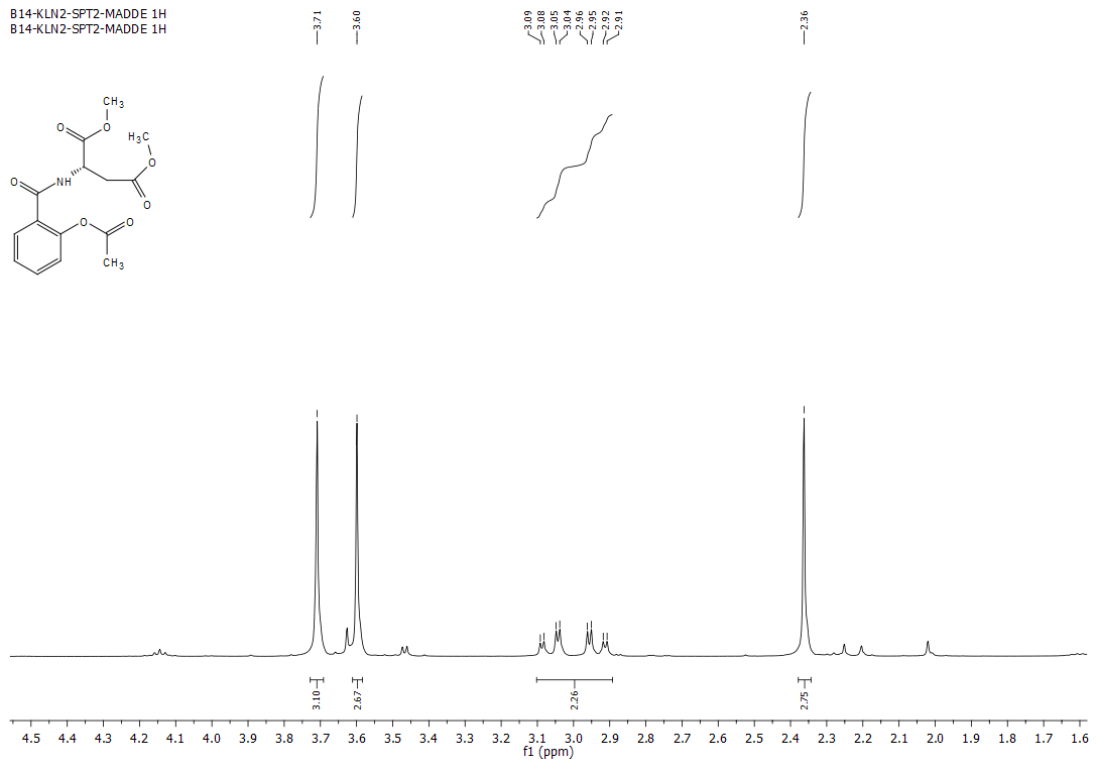


EK-3: Bileşik-11 Genişletilmiş ¹H-NMR Spektrumları

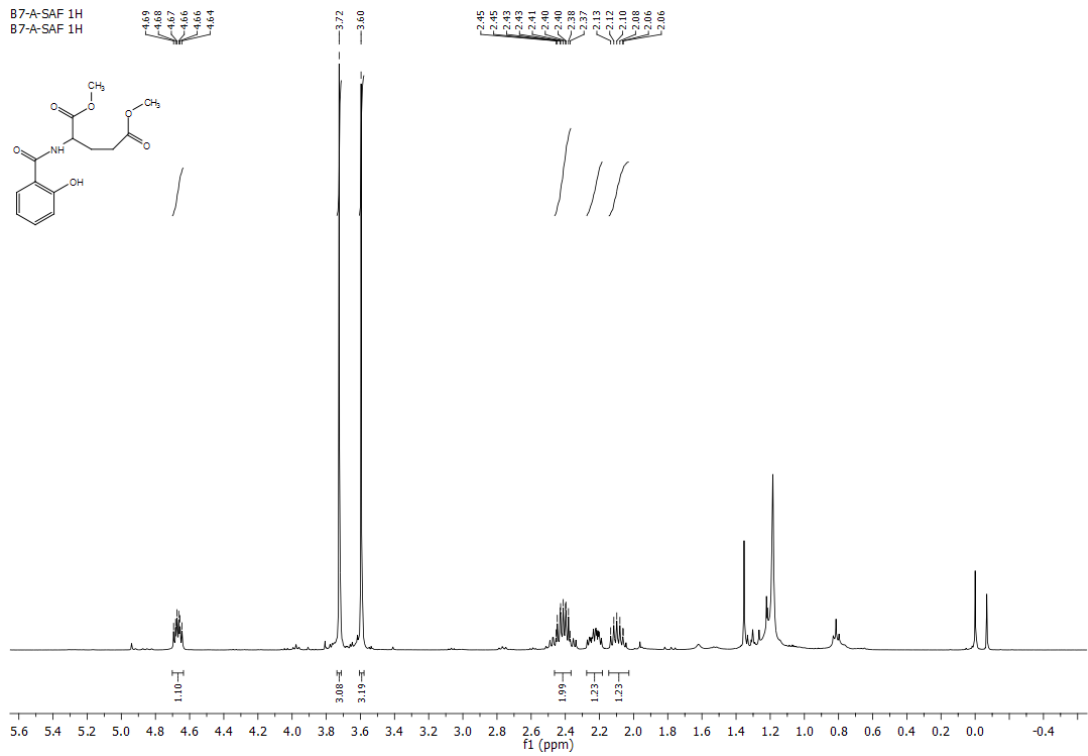
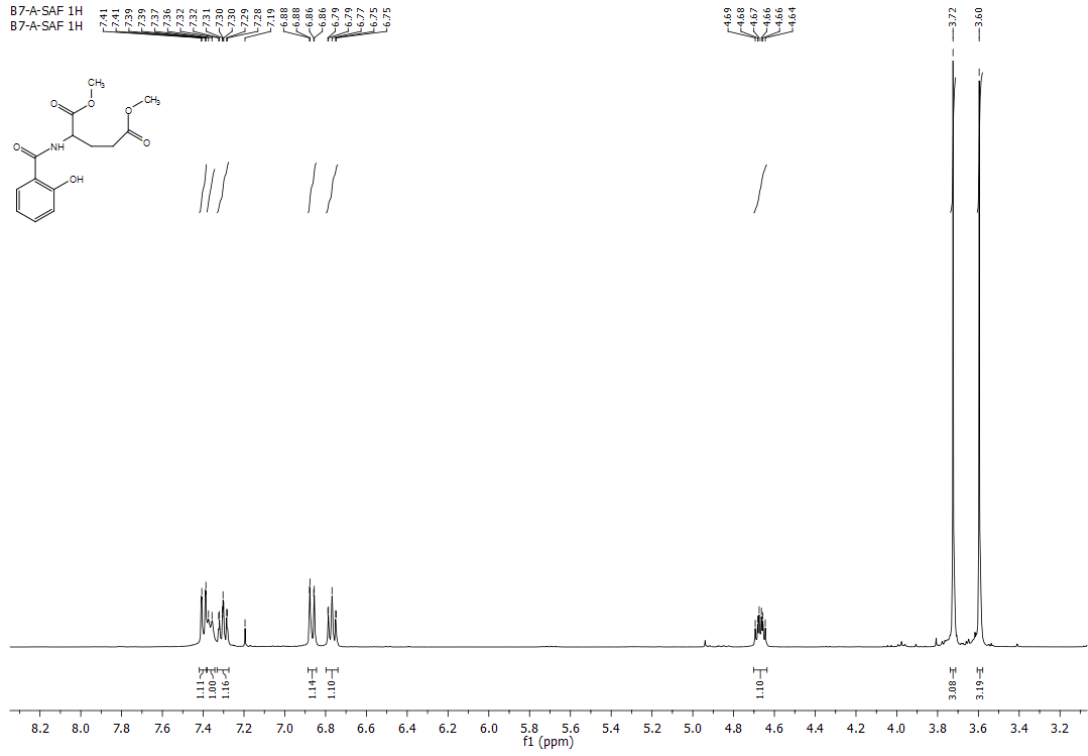
B14-KLN2-SPT2-MADDE 1H
B14-KLN2-SPT2-MADDE 1H



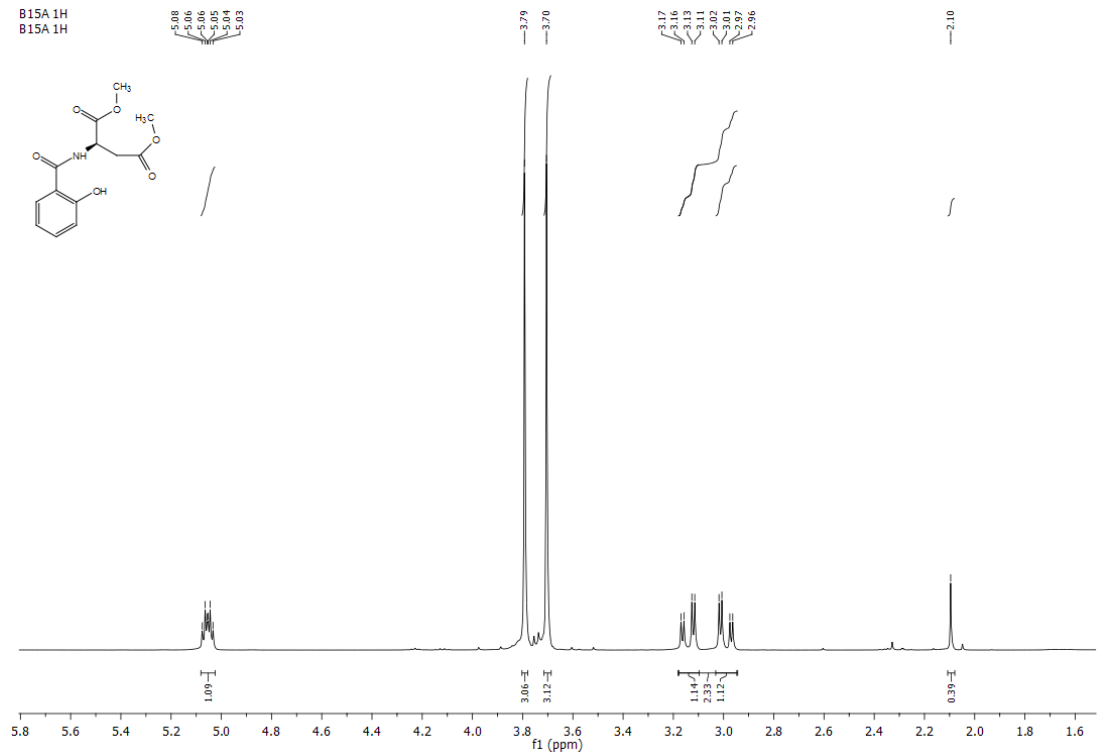
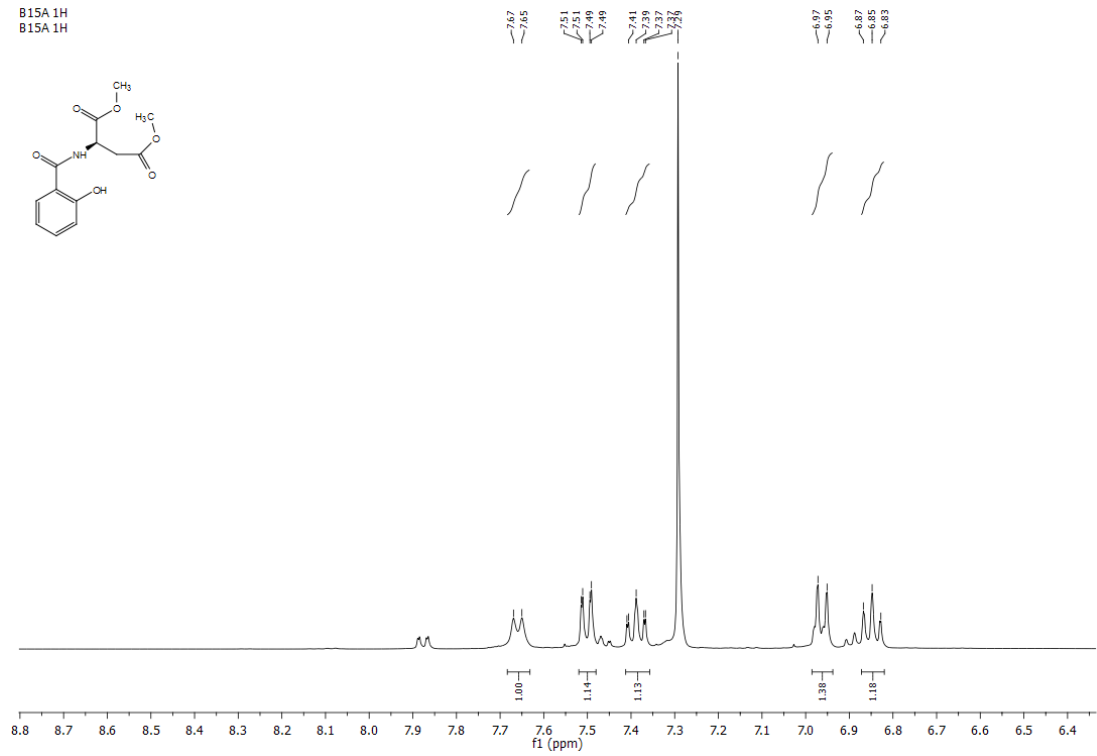
B14-KLN2-SPT2-MADDE 1H
B14-KLN2-SPT2-MADDE 1H



EK-4: Bileşik-12 Genişletilmiş ¹H-NMR Spektrumları



EK-5: Bileşik-13 Genişletilmiş ¹H-NMR Spektrumları

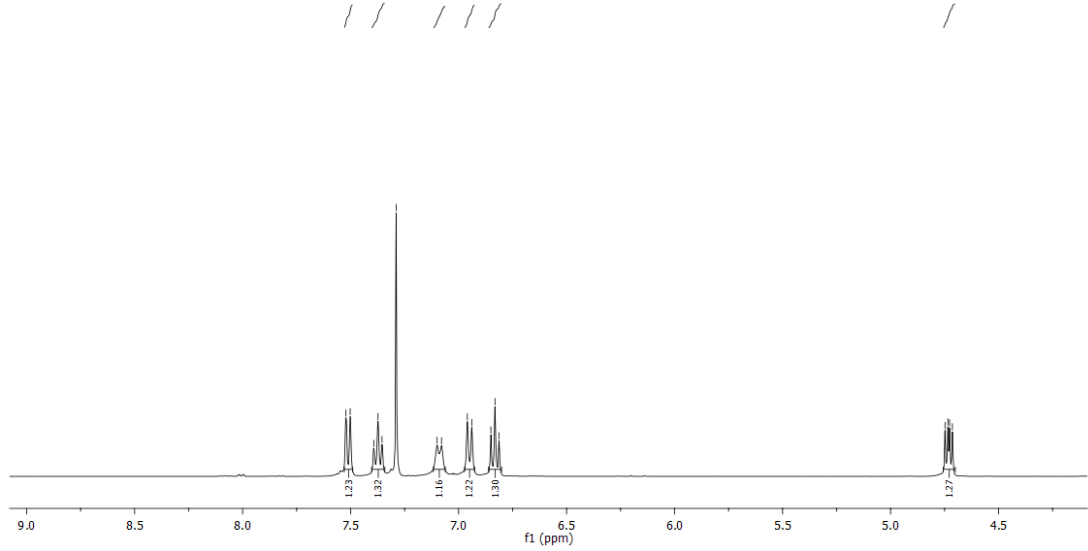
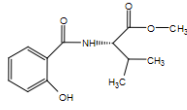


EK-6: Bileşik-14 Genişletilmiş ¹H-NMR Spektrumları

B21 1H
B21 1H

7.52
7.50
7.37
7.35
7.29
7.10
6.96
6.94
6.85
6.83
6.81

4.75
4.73
4.71



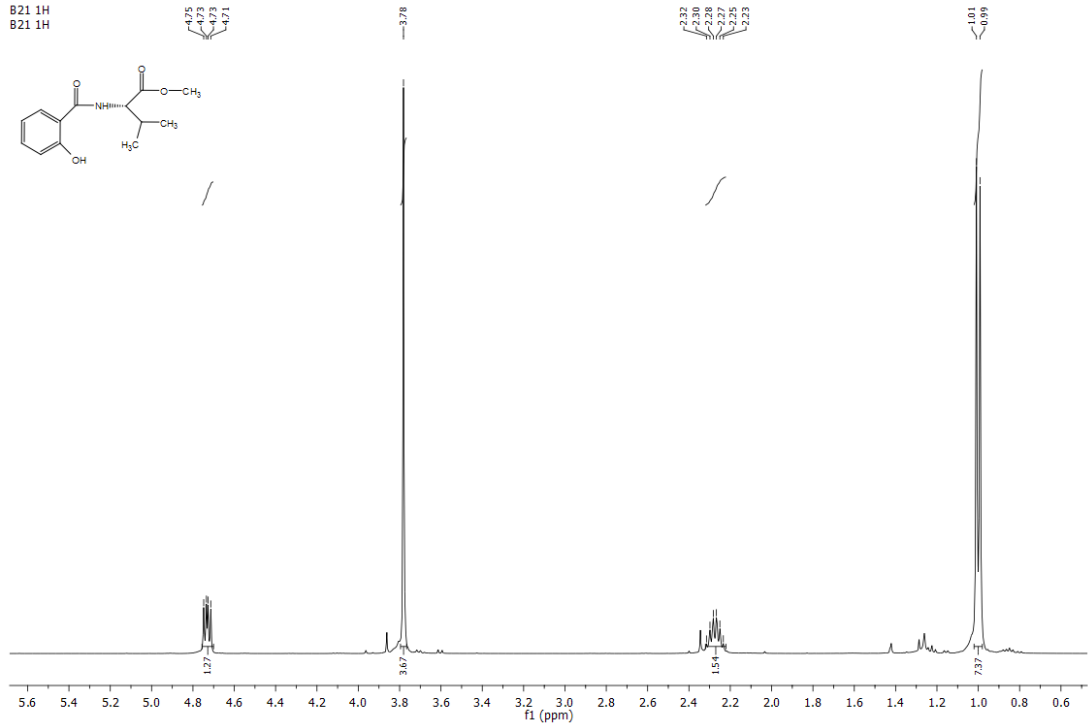
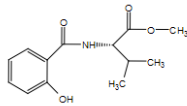
B21 1H
B21 1H

4.75
4.73
4.71

3.78

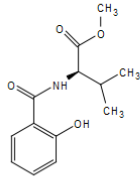
2.37
2.36
2.28
2.27
2.25
2.23

1.01
0.99

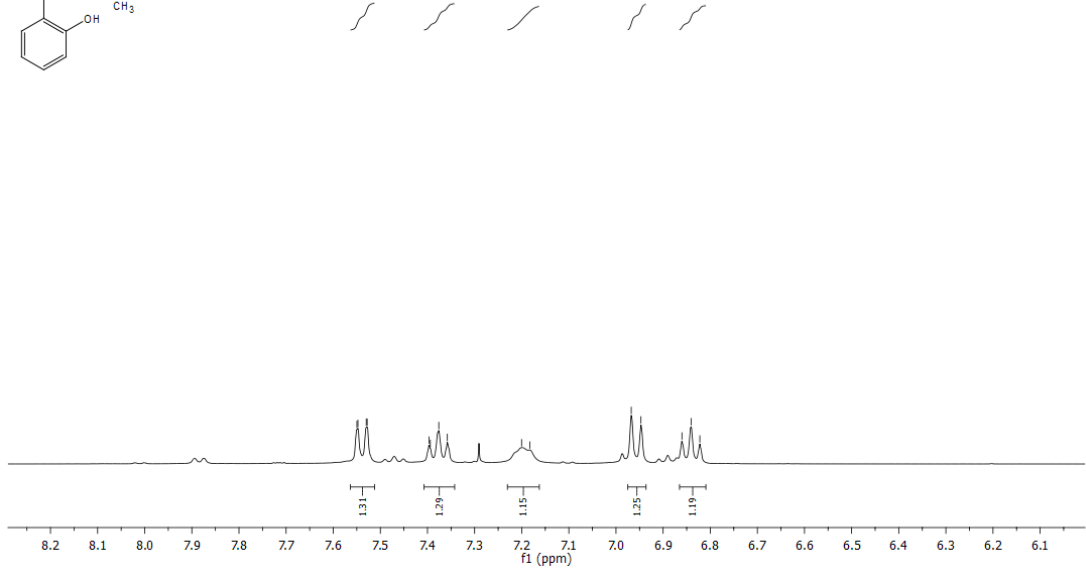


EK-7: Bileşik-15 Genişletilmiş ¹H-NMR Spektrumları

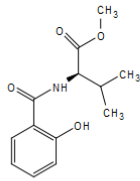
B22-A 1H
B22-A 1H



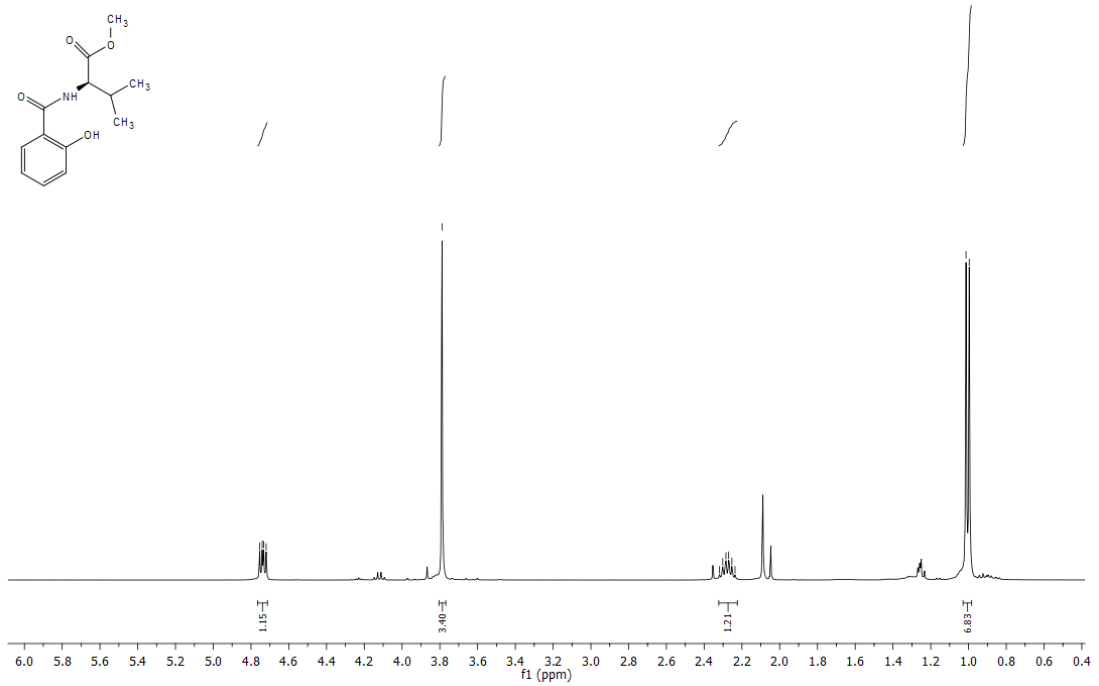
7.55
7.55
7.53
7.53
7.40
7.39
7.38
7.36
7.20
7.18
6.97
6.95
6.86
6.84
6.82



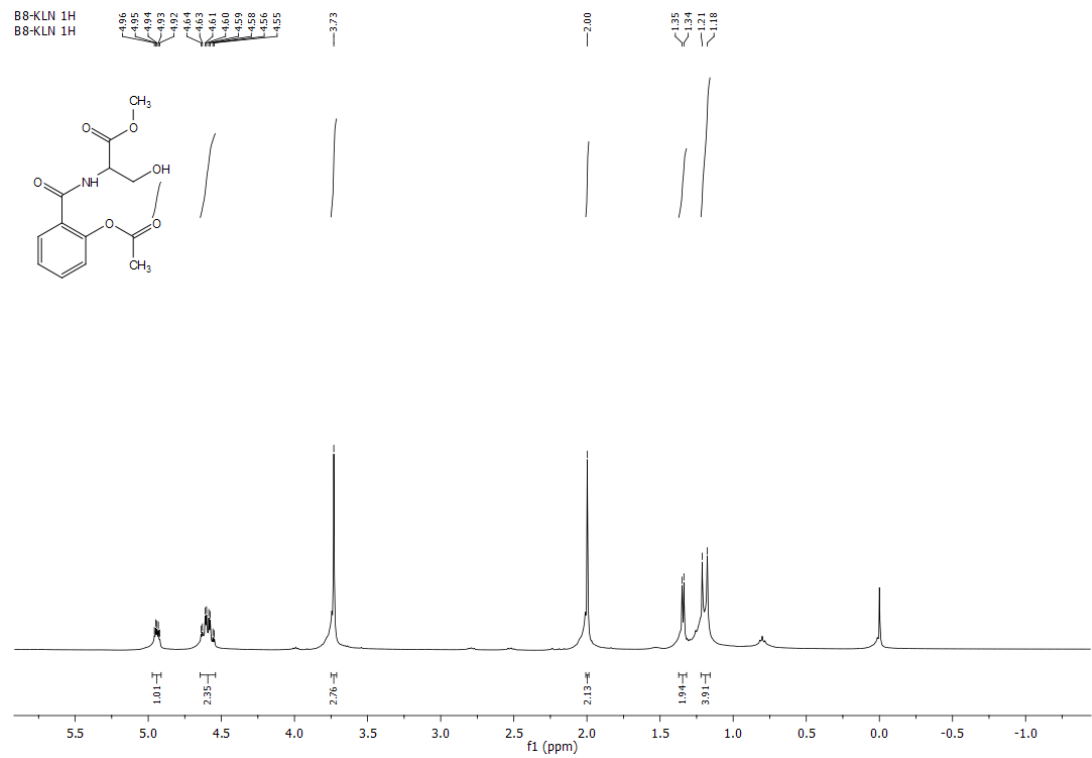
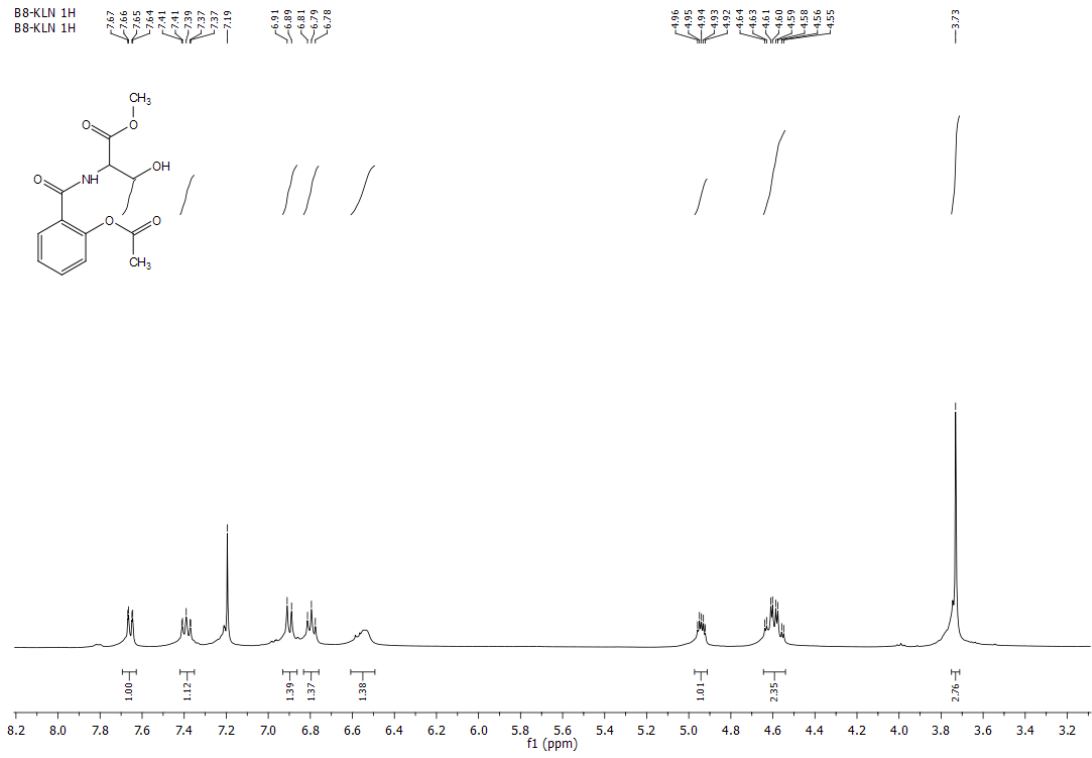
B22-A 1H
B22-A 1H



4.25
4.24
4.22
3.79
2.32
2.30
2.28
2.27
2.25
2.24
1.01
1.00



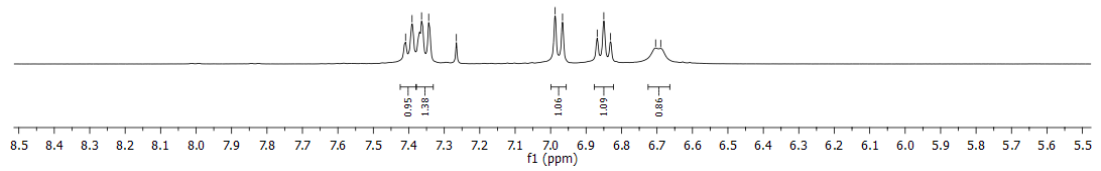
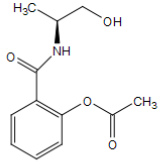
EK-8: Bileşik-16 Geniştirilmiş ¹H-NMR Spektrumları



EK-9: Bileşik-17 Geniştirilmiş ¹H-NMR Spektrumları

E2B 1H
E2B 1H

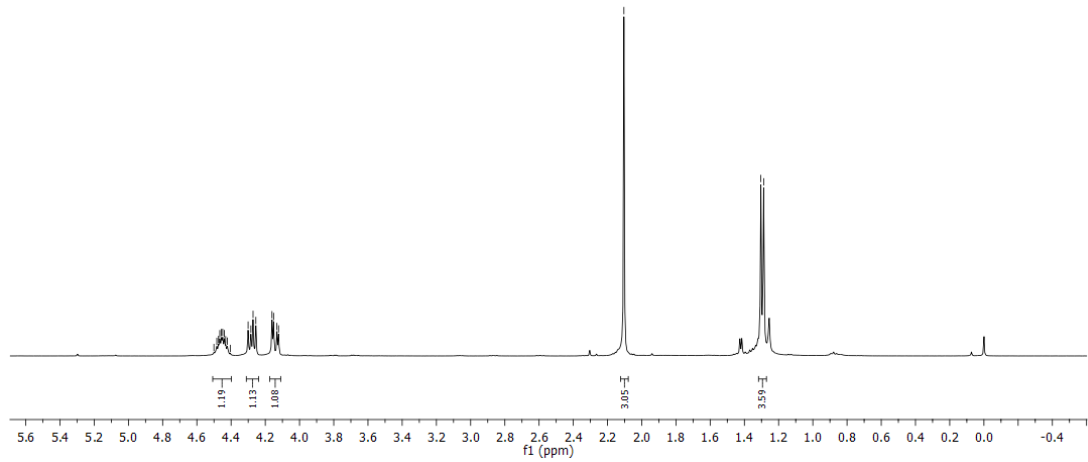
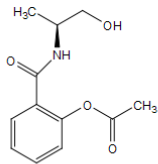
7.41
7.39
7.36
7.34
7.27
6.99
6.97
6.87
6.85
6.83
6.70
6.69



E2B 1H
E2B 1H

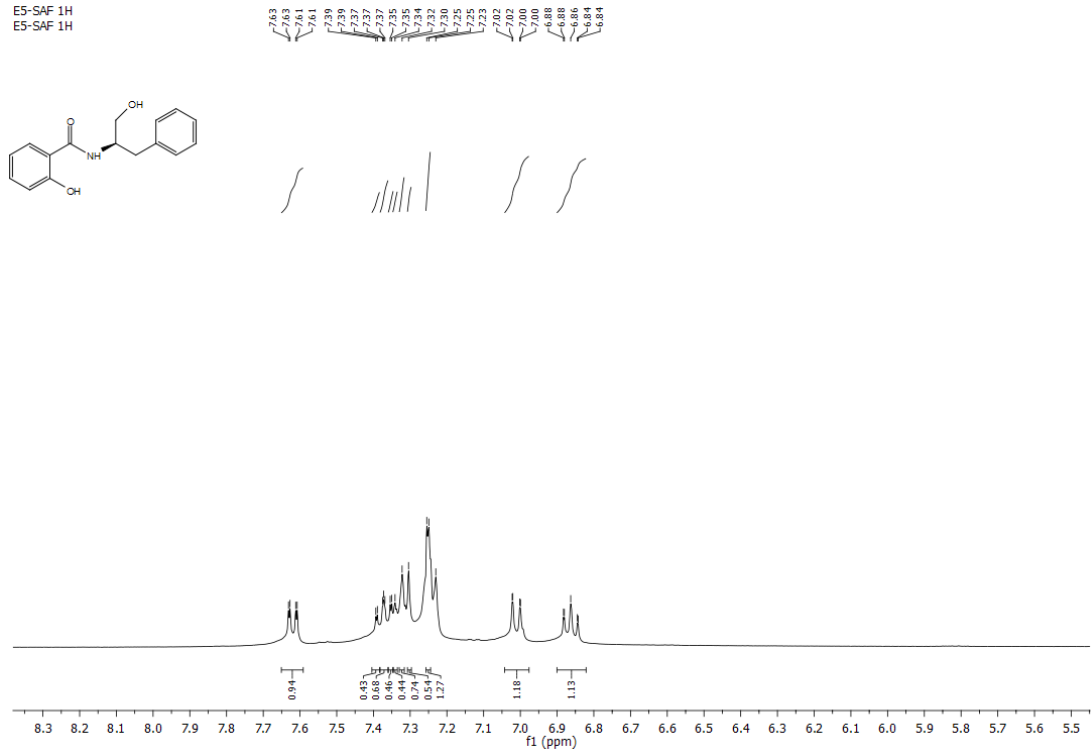
4.50
4.48
4.47
4.46
4.45
4.44
4.43
4.42
4.40
4.38
4.27
4.26
4.15
4.13
4.12

2.10
1.30
1.29

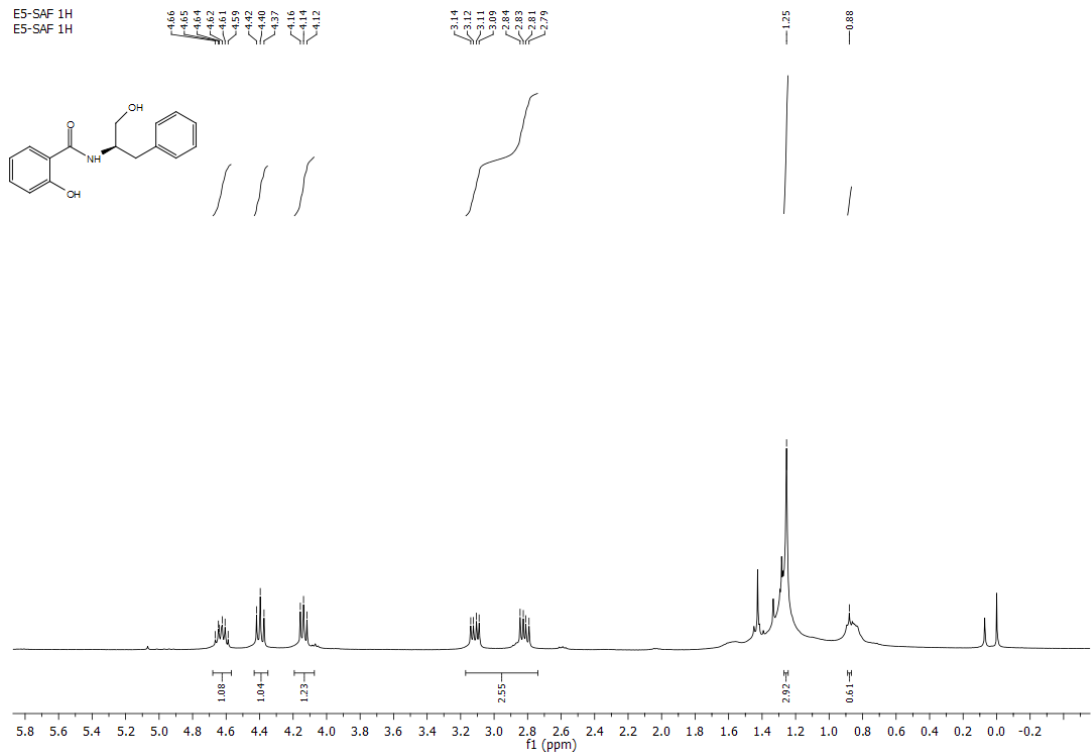


EK-10: Bileşik-18 Geniştirilmiş ¹H-NMR Spektrumları

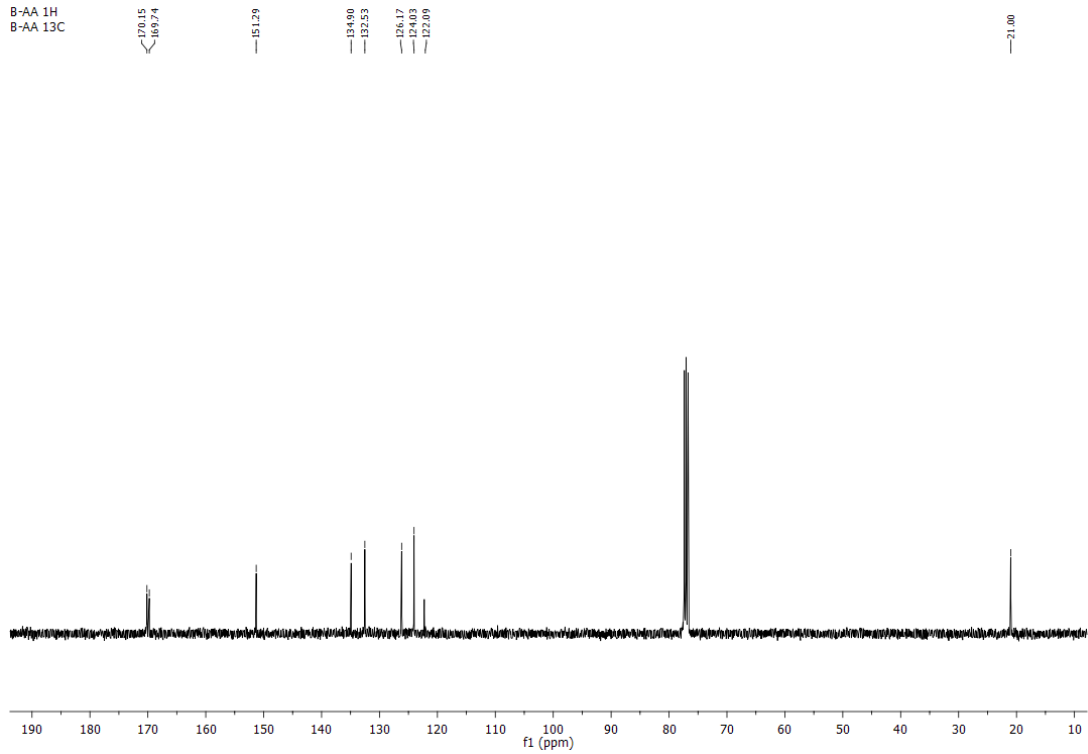
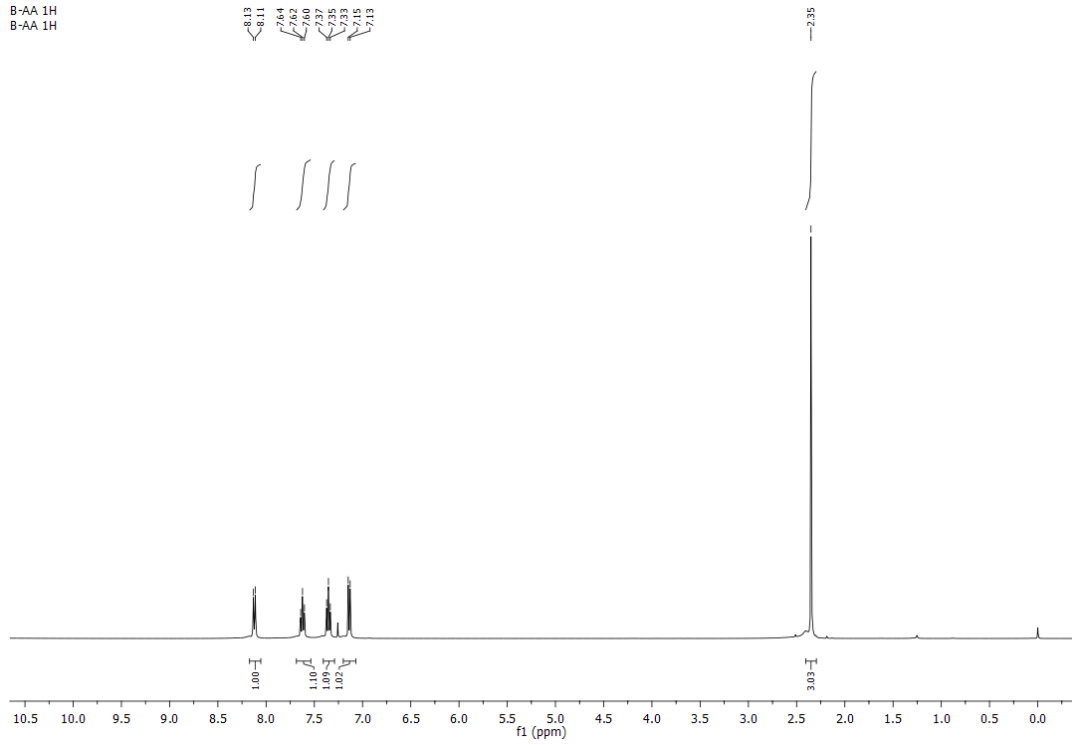
E5-SAF 1H
E5-SAF 1H



E5-SAF 1H
E5-SAF 1H



EK-11: Bileşik-8 Genişletilmiş ¹H-NMR Spektrumları



9. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Betül Dönmez

Tokat/ 23.10.1987

T.C/ Üniversiteler Mah. Dumlupınar Bulvarı ODTÜ Kimya C-35 Çankaya
ANKARA/ 05074084216

II- Eğitim Bilgileri

2013- Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Temel
Bilimleri Yüksek Lisans Programı

2005- Hacettepe Üniversitesi Kimya Bölümü (İngilizce)

2001- Fethiye Lisesi

1995- Fethiye Atatürk İlköğretim Okulu

III- Mesleki Deneyimi

2009- Stajyer Kimyager- TPAO

2011- Nmr Spektrofotometre Uzmanı- ODTÜ

IV- Bilimsel Faaliyetleri Yayınları:

2015- International Symposium On Pharmaceutical Sciences ISOPS 11/
Poster Sunumu