



## FLUOKSETİN VE NORFLUOKSETİNİN SENTEZİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR VE ANTİOKSİDANT ÖZELLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Nesimi ULUDAĞ<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Tekirdağ Namık Kemal University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Chemistry, 59030, Tekirdağ, Türkiye

**Özet:** İki halkalı antidepresan ilaç olan norfluoksetin ve fluoksetinin sentezi için, başlangıç materyali olarak kolayca bulunabilen sirenlerin epoksidasyonunun kullanılmasını içeren yeni, pratik ve kısa bir yöntem geliştirilmiştir. Bu çalışma, norfluoksetin ve fluoksetinin kısa bir yolla yeni yöntemlerin yapımında, ticari olarak ilgi gören bu bileşiklerin sentezinde uygulama alanı bulmuştur. Ayrıca, başlıkta verilen bu iki bileşiğin antioksidan aktivitesi CUPRAC (bakır indirgeyici antioksidan kapasite yöntemi) yöntemi ve fluoksetin ve norfluoksetinin TEAC (Trolox-Eşdeğer Antioksidan Kapasite) katsayısı ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada antioksidan özelliğinin araştırılması literatürde ilk defa yapılmıştır. Aynı zamanda, Bu metot ile yüzde verim, reaksiyon şartları ve reaksiyon basamağının kısıllığı ile de avantajlar sağlamaktadır. Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonu <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR IR ve MS-kütle spektroskopisi ile yapılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Prozac, Antidepresan, Antioksidanlar, Fluoksetin, Epoksidasyon


### Studies on the Synthesis of Fluoxetine and Norfluoxetine and Investigation of their Antioxidant Properties

**Abstract:** A new, practical and short method has been developed for the synthesis of bicyclic antidepressant drugs norfluoxetine and fluoxetine, which involves the use of epoxidation of easily available sirens as starting materials. This study has found application in the synthesis of these compounds of commercial interest, in the construction of new methods of norfluoxetine and fluoxetine in a short way. Additionally, the antioxidant activity of these two compounds given in the title was evaluated by the CUPRAC (copper-reducing antioxidant capacity method) method and the TEAC (Trolox-Equivalent Antioxidant Capacity) coefficient of fluoxetine and norfluoxetine. In this study, the antioxidant properties were investigated for the first time in the literature. At the same time, this method provides advantages in terms of percentage yield, reaction conditions and shortness of the reaction step. Characterization of the synthesized compounds was made by <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR IR and MS-mass spectroscopy.

**Keywords:** Prozac, Antidepressant, Antioxidants, Fluoxetine, Epoxidation

\*Sorumlu yazar (Corresponding author): Tekirdağ Namık Kemal University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Chemistry, 59030, Tekirdağ, Türkiye

E mail: uludag99@yahoo.com (N. ULUDAĞ)

Nesimi ULUDAĞ  <https://orcid.org/0000-0002-2819-3612>

**Gönderi:** 26 Mart 2024

**Kabul:** 06 Mayıs 2024

**Yayınlanma:** 15 Mayıs 2024

**Received:** March 26, 2024

**Accepted:** May 06, 2024

**Published:** May 15, 2024

**Cite as:** Uludağ N. 2024. Studies on the synthesis of fluoxetine and norfluoxetine and investigation of their antioxidant properties. BSJ Eng Sci, 7(3): 560-565.

### 1. Giriş

Yüksek talep nedeniyle antidepresan ilaç bileşikleri sentetik organik kimyacıların büyük ilgisini çekmiştir. Fluoksetin ve analogları, ilk seçici inhibitörlerden biri olarak ortaya çıkan ve psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (Rossi ve ark., 2004; Lapis ve ark., 2005). Fluoksetin ve benzerleri, norfluoksetin ilk olarak Wonh ve meslektaşları tarafından ilk serotonin inhibitörü olarak ortaya çıkmıştır (Wirth ve ark., 1995; Wong ve ark., 1995). Temsil edici biyolojik özellikleri, anksiyete ve depresyon tedavisinde büyük özelliklere sahip olmalarını sağlamış, sonuçta psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılması nedeniyle, hazırlanmaları için yeni sentetik yöntemlerin geliştirilmesinde sürekli çabalara neden olmuştur. Fluoksetin (Prozac), norfluoksetin, nisoksetin, tomoksetin içeren bu ilaç grubu, genellikle depresyon ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde ilk tercihtir (Şekil 1).

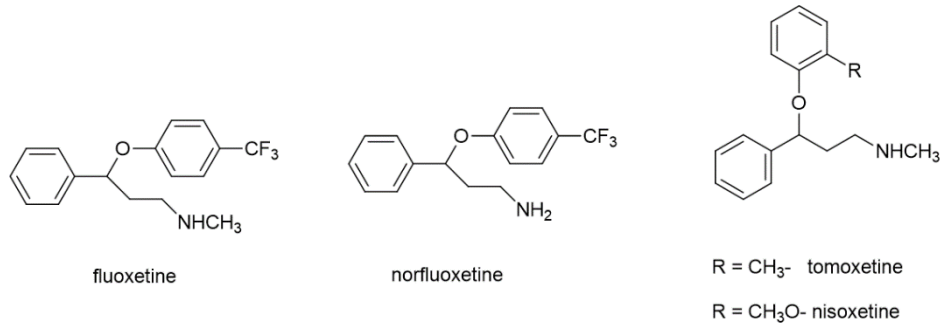
Farmakolojik özellikleri göz önüne alındığında, fluoksetin ve ticari adıyla prozac şu anda rasemik formda pazarlanmaktadır, insan metabolizması üzerinde farklı etkileri vardır (Robertson ve ark., 1988a; Robertson ve ark., 1988b) ve anti inflamatuvar ve ağrı kesici etkileri olduğu gösterilmiştir (Bianchi ve ark., 1994; Bianchi ve ark., 1995). Ketonların enzimatik indirgenmesi (Kumar ve ark., 1991),  $\alpha$ - ve  $\beta$ -Hidroksi Amidler (Kakeive ark., 2005), epoksidatin reaktinler [Gao ve ark., 1988] ile kimyasal ve enzimatik reaksiyonlar dahil olmak üzere birçok sentetik yaklaşım denenmiştir (Bracher ve ark., 1996; Korey ve ark., 1989; Caiaffo ve ark., 2016). Farmakolojik potansiyelleri göz önüne alındığında ve yeni yöntemden cesaret alarak, rasemik fluoksetin ve norfluoksetin için stiren epoksidasyonunu içeren ve bileşen olarak ucuz olan yeni ve kısa bir sentetik yol öneriyoruz (Şekil 1) ve etkinliğini gösteriyoruz. Fluoksetin ve rasemik formunun metabolik davranışta yüksek oranda arzu edilir olduğu ve rasemik fluoksetinin



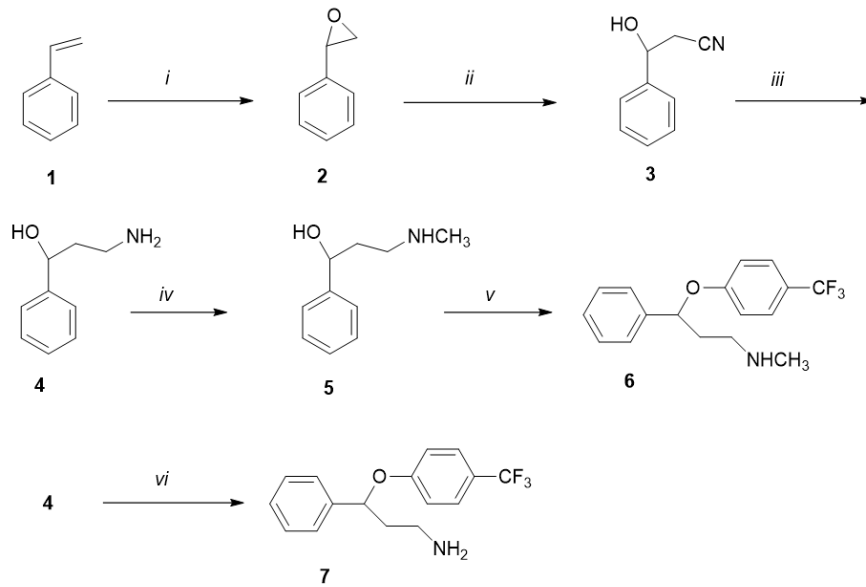
etkinliği iyi belgelenmiş bir antidepresan, depresyon, alkolizm, depresyon, obezite ve bulimia olduğu genel olarak kabul edilmektedir (Stark ve ark., 1985; Zerbe ve ark., 1985). Bilindiği üzere, fluoksetin ve türevlerinin antioksidan enzimler üzerindeki etkisinin yanı sıra sıçan karaciğer mitokondrisindeki enerji metabolizması üzerinde potansiyel olarak toksik çoklu etkileri olduğuna dair bilgiler de mevcuttur (Djordjevic ve ark., 2011). Fluoksetinin antioksidan üzerindeki bir diğer etkisi, fluoksetinin karaciğerdeki antioksidan kapasiteyi geri kazanmasıdır (Zafir ve Banu, 2007). Bu nedenle, CUPRAC yöntemini kullanarak bileşiklerin antioksidan kapasitesini belirlemeyi amaçladık. Norfluoksetin ve fluoksetin için belirlenen antioksidan özellikler Tablo 1'de sunulmuştur. Mevcut araştırma sonuçları,

antioksidan çalışmalarda güçlü olan yeni ilaç sınıfının tasarlanması için düşünülebilir ve fluoksetin ve norfluoksetinin antioksidan potansiyeli de ilgi konusu olmuştur (Kohen ve Nyska, 2002; Serdaroğlu ve ark., 2021; Uludag ve Metin, 2021; Uludag, 2023).

Bu nedenle, fluoksetin ve norfluoksetin bileşiklerinin her iki enantiyomerinin asimetrik sentezi son yıllarda artan bir ilgi görmüştür (Piparaki ve , Parissi-Poulou, 1993; Kumar ve ark., 2004). Tıp ve ilaç alanında büyük bir yere sahip olan bu yapılar, fluoksetin ve norfluoksetinin sentezine Şema 1'de gösterildiği gibi ticari olarak temin edilebilen stiren 1'den başlanmıştır. Stiren, ilaç endüstrisi ve polimer teknolojisinde giderek genişleyen bir uygulama yelpazesinde en önemli yapılardan biridir (Gruttes ve ark., 2006; 2006; Wang ve ark., 2009).



Şekil 1. Fluoksetin, norfluoksetinin, tomoksetin ve nisoksetinin kimyasal yapısı.



Şekil 2. Reaktifler ve koşullar: i. Bisdioksomolibden, TBHP, oda sıcaklığı, ii. KCN, rt, iii. BH<sub>3</sub>.Me<sub>2</sub>S, 0 °C, iv. Metil kloroformat, LiAlH<sub>4</sub>, 0 °C, v. NaH, 4-klorobenzotriflorür, vi. NaH, 4-klorobenzotriflorür.

Tablo 1. Test edilen bileşiklerin doğrusal kalibrasyon denklemleri, doğrusal aralıkları ve TEAC katsayıları ile CUPRAC yöntemine göre toplam antioksidan kapasitesi

Bileşikler	Molekül Ağırlığı(Mw) (g/mol)	Doğrusal kalibrasyon Eşitliği	Doğrusal Çalışma Aralığı (M)	TEAC
Fluoksetin (6)	309.13	A=27658 c + 0.045	1.77x10 <sup>-5</sup> - 6.28x10 <sup>-5</sup>	1.91
Norfluoksetin (7)	295.12	A=679 c + 0.05	3.13x10 <sup>-4</sup> - 12.43x10 <sup>-4</sup>	1.24

DCM de trolüksun doğrusal eşitliği A=16300 c + 0.02. A= absorpsan, C= konsantrasyon.

## 2. Materyal ve Yöntem

<sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları bir Bruker cihazı DPX-400 MHz Yüksek Performanslı Dijital FT-NMR spektrometresi CDCl<sub>3</sub> ile tetrametilsilan (sırasıyla <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C için 400 ve 101 MHz) kaydedilmiştir. IR spektrumları 1000 FT-IR spektrometresinde ve KBr pellet tekniği ile kaydedilmiştir. Kütle spektrumları GEC-21 100B Finnigan Mat 1210 kütle spektrometresinde kaydedilmiştir. İnce tabaka kromatografisi (silika jel 60 F254) tekniği. Bileşikler izole etmek ve saflaştırmak için silika jel 60 (230-400 mesh, Merck) kullanılmıştır. Deneylerde kullanılan çözücüler uluslararası standartlara göre saflaştırılmıştır.

### 2.1. Materyal

#### 2.1.1. 2-Feniloksiran (2)

Bis(asetilasetonato)dioksomolibden(VI)'nın (4,0 g, 12,2 mmol) 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> içindeki manyetik olarak karıştırılan bir çözeltisi stiren (1,2 g, 12,2 mmol) ve di-tert-butil peroksit (TBHP) (1,6 g, 12,2 mmol) ile muamele edildi ve ardından karışım 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücü buharlaştırıldı ve ardından ürün kolon kromatografisi (hekzan) ile saflaştırılarak renksiz bir yağ olarak 2-feniloksiran (2) (1,2 g, %87) elde edildi. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ: 2,81 (dd, 1H, CH, J = 7,2, 3,6 Hz), 3,17 (dd, 1H, J = 6,8, 5,6 Hz, CH), 3,89 (t, 1H, J = 4,4 Hz, CH), 7,32-7,40 (m, 5H, ArH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ: 51,3 (CH<sub>2</sub>), 58,1 (CH), 96,2 (CH), 128,3 (Ar C), 130,1 (Ar C), 130,8 (Ar C), 138,3 (Cq). IR (KBr), ν/cm<sup>-1</sup>: 3089, 2937, 2914, 1497, 1466, 1452, 1381, 1254, 1202, 983, 874, 755, 695, 573. MS (m/z, bağıl yoğunluk): 120 (M<sup>+</sup>, 100), 91 (100), 65 (18), 51 (12), 39 (14).

#### 2.1.2. 3-Hidroksi-3-Fenilpropanenitril (3)

Manyetik olarak karıştırılan 2-feniloksiran'ın (1,0 g, 8,3 mmol) 30 mL etanol içindeki çözeltisine 30 mL su ilave edildi ve ardından potasyum siyanür (1,6 g, 24,9 mmol) ile tek parçada eklendi. Karışım oda sıcaklığında azot atmosferi altında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra TLC kontrol edilerek EtOAc ekstrakte edildi ve organik tabaka MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutulularak süzülür. Çözücü buharlaştırıldı ve kalıntı silika jel (hekzan-aseton, 4:1) kullanılarak kromatografide 3-hidroksi-3-fenilpropanenitril 3 (1,0 g, %83) soluk sarı olarak elde edildi. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ: 2,48 (br s, 1H, OH), 2,73-2,80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CN), 5,11 (t, 1H, J = 6,2 Hz, CHOH), 7,23-7,51 (m, 5H, ArH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ: 26,9, 68,3, 116,8, 125,3, 128,9, 129,2, 175,3. IR (KBr), ν/cm<sup>-1</sup>: 3432, 3043, 2951, 2927, 2817, 2234, 1604, 1493, 1458, 1412, 1223, 1078, 1053. MS (m/z, bağıl yoğunluk): 147 (M<sup>+</sup>, 100), 147 (0,8), 121 (11), 107 (24), 105 (100), 91 (14), 77 (36).

#### 2.1.3. 3-amino-1-Phenylpropan-1-ol (4)

BH<sub>3</sub>.Me<sub>2</sub>S kompleksinin (1,1 g, 1,4 mL 13,6 mmol) 20 mL susuz THF içindeki manyetik olarak karıştırılmış bir çözeltisi, 3-hidroksi-3-fenilpropanenitril 3'ün (1,0 g, 6,8 mmol) kuru 20 mL THF içindeki çözeltisine °C'de 3 saat boyunca damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 80 °C'de 6 saat boyunca ısıtıldı. 0 °C'ye soğutulduktan sonra, reaksiyonu söndürmek için 30 mL su ilave edildi. EtOAc

(3 x 20 mL) ile ekstraksiyondan sonra, birleştirilmiş organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu, süzülür ve çözücü beyaz bir katı (966 mg %94) vermek üzere vakumda uzaklaştırıldı, erime noktası 55-57 °C ((Keoning ve ark., 1994) 56 °C). <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ: 1,71-1,83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2,88-3,11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH), 5,06 (dd, 1H, J = 8,5, 3,0 Hz, CHOH), 7,29-7,63 (m, 5H, ArH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ: 40,4, 40,8, 73,8, 124,7, 127,3, 128,1, 146,2. IR (KBr), ν/cm<sup>-1</sup>: 3342, 3278, 3155, 2931, 2866, 1552, 1467, 1429, 1317, 1044. MS (m/z, relative intensity): 152 (M<sup>+</sup>, 100), 151 (14), 132 (0,8), 115 (34), 106 (11), 84 (54), 77 (100).

#### 2.1.5. 3-(Metilamino)-1-fenilpropan-1-ol (5)

4 numaralı bileşik (500 mg, 3,3 mmol) ve metilkloroformatın (500 mg, 5,0 mmol) 20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> içindeki çözeltisine 20 mL H<sub>2</sub>O içinde K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,8 g, 13,2 mmol) 0 °C'de 2 saat karıştırılarak ilave edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra TLC kontrol edilerek 20 mL su ilave edildi, EtOAc ekstrakte edildi ve organik tabaka MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve süzülür. Çözücü buharlaştırıldı ve kalıntı 20 mL susuz THF içinde çözülür. Elde edilen çözelti 0 °C'de 500 mg (13,5 mmol) LiAlH<sub>4</sub> ile birkaç porsiyon halinde muamele edildi ve ardından reaksiyon karışımı 12 saat boyunca ısıtıldı. 0 °C'ye soğutulduktan sonra, reaksiyona 3 mL su ilave edildi. Elde edilen süzülür ve organik tabaka ayrıldı ve süzülür, MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu. Çözücü buharlaştırıldı ve kalan kısım silika jel (EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4:1) kullanılarak kromatografi yapıldı ve renksiz bir yağ olarak 5 (433 mg, %87) elde edildi. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ: 1,87-1,96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2,38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,85-2,94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH), 4,93 (dd, 1H, J = 8,3, 3,1 Hz, CHOH), 7,34-7,46 (m, 5H, ArH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ: 33,7, 36,2, 47,2, 70,3, 124,7 (2C), 126,3, 128,1 (2C), 144,5. IR (KBr), ν/cm<sup>-1</sup>: 3431, 2934, 1657, 1593, 1451, 1244, 1089, 788, 693, 524. MS (m/z, bağıl yoğunluk): 165 (M<sup>+</sup>, 100), 133(11), 133 (28), 117 (56), 104 (68), 91 (14), 77 (100), 43 (14).

#### 2.1.6. Fluoksetin (N-Metil-3-fenil-3-(4-(triflorometil)fenoksi)propan-1-amin) (6) Sentezi

3-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol 5'in (200 mg, 1,2 mmol) 30 mL DMF içindeki çözeltisine sodyum hidrür (267 mg, %60 dispersiyon yağı, 6,0 mmol), azot atmosferi altında birkaç porsiyon halinde ilave edildi, karışım 3-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol (5) anyonunu oluşturmak için 0 °C'de 1 saat karıştırıldı. Daha sonra 393 mg (2,4 mmol) 4-klorobenzotriflorür şırınga ile eklenerek karışım 4 saat boyunca kaynatıldı kuvvetli karıştırma ile ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra TLC kontrol edilerek oda sıcaklığına soğutuldu ve suya döküldü, EtOAc (3 x 25 mL) ile ekstrakte edildi ve organik tabaka toplandı ve magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve çözücü indirgenmiş basınç altında uzaklaştırıldı. Ham yağ, saf fluoksetin elde etmek için eluent olarak kolon kromatografisi (EtOAc-n-hekzan, 5: 1) ile saflaştırıldı ve daha sonra çözücü çıkarıldıktan sonra elde edilen ürün, beyaz bir katı olarak 326 mg (%88) elde etmek için dietil eterden yeniden kristalleştirildi, fluoksetinin erime noktası 158-160 °C'dir

((Wei ve ark., 2018)157-159 °C). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ: 2,24 (d, 1H, J = 6,3 Hz, CH), 2,38 (dd, J = 13,4, 6,1 Hz, CH), 2,54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,91 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,73 (s, 1H, CH), 6,81 (d, 2H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,19-7,22 (m, 1H, ArH), 7,29-7,33 (m, 4H, ArH), 7,41 (d, 2H, J = 8,5 Hz, ArH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ: 161,3, 142,2, 128,9 (2C), 127,4, 126,8 (2C), 125,3, 124,7 (2C), 121,8 (2C), 115,4, 78,9, 47,6, 38,7, 36,2). IR (KBr), ν/cm<sup>-1</sup>: 3334,3021, 2964,2937, 2781, 2735, 2444, 1617, 1523, 1324, 1235, 1159, 1101, 1061. MS (m/z, bağlı yoğunluk): 309 (M<sup>+</sup>), 164 (12), 162 (0,6), 148 (20), 104 (18), 91 (32), 77 (100).

#### 2.1.7. Norfluoksetin (3-fenil-3-(4-(triflorometil)fenoksi)propan-1-amin) (7) sentezi

Benzer şekilde, 3-amino-1-fenilpropan-1-ol'ün (4) (200 mg, 1,3 mmol) arilasyonu, yukarıdaki prosedür kullanılarak sarı bir yağ olarak norfluoksetin %91 (390 mg) elde etmek için DMF içinde baz olarak NaH ve 4-klorobenzotriflorür kullanılarak nükleofilik aromatik yer değiştirme ile gerçekleştirilmiştir. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ: 1,58 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 1,92-2,01 (m, 1H, CH), 2,11-2,23 (m,1H, CH), 2,78-2,91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,29 (dd, 1H, J = 8,6, 4,8 Hz, CH), 6,87 (d, 2H, J = 8,7 Hz, ArH), 7,21-7,27 (m, 1H, ArH), 7,31-7,38 (m, 4H, ArH), 7,41 (d, 2H, J = 8,7 Hz, ArH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ: 161,8, 142,3, 129,3, 128,7, 127,4, 126,5, 124,9, 121,5, 117,2, 77,3, 41,2, 37,5. IR (KBr), ν/cm<sup>-1</sup>: 3328, 2971, 2834, 1617, 1523, 1344, 1231, 1143, 1113, 1058. MS (m/z, bağlı yoğunluk): 295 (M<sup>+</sup>, 100), 278 (0,3), 251 (2), 197 (22), 162 (15), 134 (100).

### 3. Bulgular ve Tartışma

Sentetik yaklaşımlarda, başlangıç materyalinin hazırlanması, stiren oksit 2 literatüre göre sentezlendi, ilk adımda epoksidasyon yoluyla fluoksetin ve norfluoksetin sentezleme prosedürü (Wang ve ark., 2009). Bunun nedeni, stirenden 3-hidroksi-3-fenilpropanenitril 3 üretmek için nükleofilik atakların oluşumunda stiren oksidin büyük önem taşımasıdır. Bu nedenle, bu çalışmada stiren oksidasyonu için oksidant olarak TBHP (tert-Bütül hidroperoksit) kullandık. Şekil 1'de gösterildiği gibi, oda sıcaklığında potasyum siyanür varlığında siyanürün 1,2-epoksitlere 2 eklenmesi için çok basit ve verimli bir yöntem rapor ederek %83 gibi yüksek bir verimle 2-feniloksiran 3'ü elde ettik. Ürün 3, siyanürün daha az sübstitüe karbon atomuna saldırmasından elde edilmiştir. KCN ile gerçekleştirilen açılma reaksiyonu, epoksitlere eklenerek reaksiyon koşulu hafif ve verim yüksektir (Chini ve ark., 1991). Daha sonra bileşik 3, kuru THF içinde BH<sub>3</sub>.Me<sub>2</sub>S ile indirgenmeye tabi tutularak %94 verimle amino alkol 4 elde edilmiş, bu da metil kloro format ve indirgenmiş lityum alüminyum hidrür ile ardışık işleme N-metillenmiş 5'e dönüştürülmüştür [Li ve ark., 2005]. Son olarak, N-metilamino alkolün arilasyonu 120 °C'de DMSO içinde NaH ve 4-klorobenzotriflorür ile muamele edilmiştir (Koenig ve ark., 1994; Hilborn et al., 2001). Bu prosedürle, rasemik fluoksetin (5) beş adımda %60 toplam verimle katı olarak elde edilmiştir. Öte yandan, rasemik norfluoksetin sentezi için, amino alkol 4, DMSO

inde 120 °C'de 4-klorobenzotriflorür ile muamele edildi ve sarı bir yağ olarak %62 verimle karşılık gelen rasemik norfluoksetine 7 dönüştürülebildi.

Sonuç olarak, epoksidasyon yoluyla yeni farklı bir yolla rasemik fluoksetin ve norfluoksetin için kısa ve operasyonel olarak basit bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntem diğer ilaç endüstrisinin sentezine genişletilebilir.

### 4. Antioksidan Araştırmaları

Serbest radikaller, eşleşmemiş elektronlara sahip oldukça reaktif yapılardır. Bu kararsız yapılar -OH ve -NO ile temsil edilir. Bunlar canlı organizmaları etkileyen bazı oksidatif stresler olarak bilinir. Bu süreç normal hücre metabolizmasını değiştirir ve hatta hücre ölümüne yol açabilir. Bu nedenle, radikal inhibitörleri sağlık için önemlidir. Bu amaçla yeni bileşiklerin araştırılması önemlidir. Devam etmekte olan çalışmalarımızın devamı olarak, burada fluoksetin ve norfluoksetinin sentez antioksidan potansiyelini araştırdık.

Fluoksetin ve norfluoksetinin antioksidan aktivitelerinin değerlendirilmesi metanolde TEAK "Trolox equivalent antioxidant capacity" ile gerçekleştirilmiştir. Fluoksetin ve norfluoksetinin kalibrasyon eğrileri CUPRAC yöntemine göre oluşturulmuş ve doğrusal kotasyonlar elde edilmiştir. Antioksidan potansiyelin genel sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir. Sonuçlar, fluoksetinin norfluoksetin antioksidan aktivitesinden daha yüksek bir antioksidan aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Fluoksetinin antioksidan aktivitesi, nitrojenin metil grubuna bağlı olarak varlığından kaynaklanmaktadır. NCH<sub>3</sub> sübstitüent grubunun varlığından farklı olarak. Diğer bir etki antioksidan aktivite, (4-(triflorometil)fenil)-1-oksitan fragmanlarının varlığından kaynaklanmaktadır (Kolla ve ark., 2005; Juarez-Luna ve ark., 2019).

### 5. Sonuç

Bu çalışmada fluoksetin ve norfluoksetinin sentezi farklı bir yöntemle gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen iki bileşiğin antioksidan özelliği de araştırıldı bu yöntem ile literatürde ilk defa bu özelliği de araştırıldı. Sentez yöntemi ile uygulanabilir bir yöntem olarak ilaç sanayisi için farklı bir akışı geliştirilmiştir. Ara basamakta uygulanan sentez yöntemleriyle diğer buna benzer çalışmalar için farklı bir bakış açısı getirmiştir.

**Katkı Oranı Beyanı**

Yazar(lar)ın katkı yüzdesi aşağıda verilmiştir. Yazar makaleyi incelemiş ve onaylamıştır.

	N.U.
K	100
T	100
Y	100
VTI	100
VAY	100
KT	100
YZ	100
KI	100
GR	100
PY	100
FA	100

K= kavram, T= tasarım, Y= yönetim, VTI= veri toplama ve/veya işleme, VAY= veri analizi ve/veya yorumlama, KT= kaynak tarama, YZ= Yazım, KI= kritik inceleme, GR= gönderim ve revizyon, PY= proje yönetimi, FA= fon alımı.

**Çatışma Beyanı**

Yazar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

**Etik Onay Beyanı**

Bu çalışmada hayvanlar ve insanlar üzerinde herhangi bir çalışma yapılmadığı için etik kurul onayı alınmamıştır.

**Destek ve Teşekkür Beyanı**

Çalışma Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmış olup, mevcut olanakları sağlayan Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi'ne teşekkürü borç bilirim.

**Kaynaklar**

Bianchi M, Rossoni G, Sacerdote P, Panerai AE, Berti F. 1995. Effects of chlomipramine and fluoxetine on subcutaneous carrageenin-induced inflammation in the rat. *Inflamm Res*, 44: 466-469.

Bianchi M, Sacerdote P, Panerai AE. 1994. Fluoxetine reduces inflammatory edema in the rat: involvement of the pituitary-adrenal axis. *Eur j Pharmacol*, 263: 81-84.

Bracher F, Litz T. 1996. An efficient chemoenzymatic route to the antidepressants (R)-fluoxetine and (R)-tomoxetine. *Bioorg Med Chem*, 4: 877-880.

Caiaffo V, Oliveira BDR, Se SA FB, Evencio Neto J. 2016. Anti-inflammatory, antiapoptotic, and antioxidant activity of fluoxetine. *Pharmacol Res Perspect*, 4: e00231.

Chini M, Crotti P, Favero L, Macchia F. 1991. Easy direct stereo- and regioselective formation of  $\beta$ -hydroxy nitriles by reaction of 1, 2-epoxides with potassium cyanide in the presence of metal salts. *Tetrahedron Lett*, 32: 4775-4778.

Djordjevic J, Djordjevic A, Adzic M, Elaković I, Matić G, Radojčić MB. 2011. Fluoxetine affects antioxidant system and promotes apoptotic signaling in Wistar rat liver. *Eur J Pharmacol*, 659: 61-66.

Gao Y, Sharpless KB. 1988. Asymmetric Synthesis of both enantiomers of tomoxetine and fluoxetine. Selective reduction of 2,3-epoxycinnamyl alcohol with Red-Al. *J Org Chem*, 53:

4081-4084.

Grutters MM, Müller C, Vogt D. 2006. Highly selective cobalt-catalyzed hydrovinylolation of styrene. *J Am Chem Soc*, 128: 7414-7415.

Hilborn JW, Lu ZH, Jurgens AR, Fang Q K, Byers P, Wald SA, Senanayake CH. 2001. A practical asymmetric synthesis of (R)-fluoxetine and its major metabolite (R)-norfluoxetine. *Tetrahedron Lett*, 42: 8919-8921.

Juarez-Luna PJ, Mendoza S, Cardenas A. 2019. Comparison of electrochemical methods using CUPRAC, DPPH, and carbon paste electrodes for the quantification of antioxidants in food oils. *Analytical Methods*, 11: 5755-5760.

Takei HT, Ohshima N, Shibasaki TM. 2005. Efficient synthesis of chiral  $\alpha$ - and  $\beta$ -hydroxy amides: Application to the synthesis of (R)-fluoxetine. *Angew Chem Int Ed*, 43: 317-320.

Koenig TM, Mitchell D. 1994. A convenient method for preparing enantiomerically pure norfluoxetine, fluoxetine and tomoxetine. *Tetrahedron Lett*, 35: 1339-1342.

Kohen R, Nyska A. 2002. Invited review: oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol*, 30: 620-650.

Kolla N, Wei Z, Richardson JS, Li XM. 2005. Amitriptyline and fluoxetine protect PC12 cells from cell death induced by hydrogen peroxide. *J Psychiatry Neurosci*, 30: 196-201.

Korey EJ, Reichhard GA. 1989. Enantioselective and practical syntheses of R- and S-fluoxetines. *Tetrahedron Lett*, 30: 5207-5210.

Kumar A, Ner DH, Dike SY. 1991. A new chemoenzymatic enantioselective synthesis of R-(-)-tomoxetine, (R)- and (S)-fluoxetine. *Tetrahedron Lett*, 32: 1901-1904.

Kumar P, Upadhyay RK, Pandey RK. 2004. Asymmetric dihydroxylation route to (R)-isoprenaline, (R)-norfluoxetine and (R)-fluoxetine. *Tetrahedron Asymmetry*, 15: 3955-3959.

Lapis AAM, De Fatima A, Martis JED, Costa VEU, Pilli RA. 2005. Asymmetric reduction of prochiral ketones using in situ generated oxazaborolidine derived from (1S,2S,3R,4R)-3-amino-7,7-dimethoxynorbornan-2-ol. An efficient synthesis of enantiopure (R)-tomoxetine. 2005. *Tetrahedron Lett*, 46: 495-498.

Li Y, Li Z, Li F, Wang Q, Tao F. 2005. Preparation of polymer-supported Ru-TsDPEN catalysts and use for enantioselective synthesis of (S)-fluoxetine. *Org Biomol Chem*, 3: 2513-2518.

Piparaki S, Parissi-Poulou M. 1993. Use of Cyclodextrins as chiral selectors for direct resolution of the enantiomers of fluoxetine and its metabolite norfluoxetine by HPLC Chirality, 5: 258-266.

Robertson DW, Jones ND, Swartzendruber JK, Wong DT. 1988b. Molecular structure of fluoxetine hydrochloride, a highly selective serotonin-uptake inhibitor. *J Med Chem*, 31: 185-189.

Robertson DW, Krushinski JH, Fuller RW, Leander JD. 1988a. Absolute configurations and pharmacological activities of the optical isomers of fluoxetine, a selective serotonin-uptake inhibitor. *J Med Chem*, 31: 1412-1417.

Rossi A, Barraco A, Donda P. 2004. Fluoxetine: a review on evidence based medicine. *Ann Gen Hosp Psychiatry*, 3: 1-8.

Serdaroğlu G, Uludag N, Sagumar P, Rajkumar P. 2021. (-)-Tubifolidine as strychnos indole alkaloid: Spectroscopic characterization (FT-IR, NMR, UV-Vis), antioxidant activity, molecular docking, and DFT studies. *J Mol Struct*, 1244: 130978.

Stark P, Hardison CD. 1985. A review of multicenter controlled studies of fluoxetine vs. imipramine and placebo in outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 46: 53-58.

- Uludag N, Serdaroğlu G. 2021. An efficient studies on C-2 cyanomethylation of the indole synthesis: The electronic and spectroscopic characterization (FT-IR, NMR, UV-Vis), antioxidant activity, and theoretical calculations] Mol Struct, 1247: 131416.
- Uludag N. 2023. Çinko-triflat katalizörü kullanılarak farklı süstitüye izokumarin türevlerinin sentezi. BSJ Eng Sci, 6: 127-131.
- Wang Y, Wu Z, Li Z, Zhou XG. 2009. Asymmetric epoxidation of styrenes catalyzed by molybdenum complexes with amino alcohol ligands. Tetrahedron Lett, 50: 2509-2511.
- Wei Y, Xuan Q, Zhou Y, Song Q. 2018. Reductive N-alkylation of primary and secondary amines using carboxylic acids and borazane under mild conditions. Org. Chem. Front, 5: 3510-3514.
- Wirth DD, Baertschi SW, Johnson RA, Maple SR, Miller MS, Hallenback DK, Gregg SM. 1995. Maillard reaction of lactose and fluoxetine hydrochloride, a secondary amine. J Pharm Sci, 87: 31-39.
- Wong DT, Bymaster FP, Engelman EA. 1995. Prozac (fluoxetine, lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: Twenty years since its first publication. Life Sci, 57: 411-441.
- Zafir A, Banu N. 2007. Antioxidant potential of fluoxetine in comparison to curcuma longa in restraint-stressed rats. Eur J Pharmacol, 572: 23-31.
- Zerbe RL, Rowe H, Enas GG, Wong D, Farid N, Lemberger L. 1985. Clinical pharmacology of tomoxetine, a potential antidepressant. J Pharmacol Exp Ther, 232: 139-143.