

## Bazı Organoselenyum Bileşiklerin Sentezi ve Antioksidan Özelliklerinin Araştırılması

Kamuran KURBANLI\*

*Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Biyokimya Bölümü, Konya*

**Özet:** Bu çalışmada, organoselenyum bileşikler olarak 1-(fenilseleno)-3-sikloheksilamino-2 propanol (FSSP), 1-(p-metoksifenilseleno)-3-morfolino-2-propanol (p-MFSMP), 1-(p-bromofenilseleno)-3-morfolino-2-propanol (p-BFSMP) ve onların klorhidratları sentezlenmiş, hayvanlar üzerinde yapılan denemelerde lipid peroksidasyonu ve antioksidan aktivite (AOA) düzeyleri üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Bunun için ağırlığı 25g olan 80 adet kobay, her birinde 10 adet olmak üzere 8 gruba ayrıldı. Sentezlenen organoselenyum bileşikler farelerin deri altına 40, 80, 120, 160, 200, 240, 320 mg/kg dozlarda verildi. Verilen bu dozlarda 24, 48 ve 72 saatlerde ölen hayvanların miktarı belirlendi. Sentezlenen organoselenyum bileşiklerden her birinin belirli toksik etkiye sahip olduğu, LD<sub>50</sub> değerlerinin 160 mg/kg, LD<sub>100</sub> değerlerinin 200-240 mg/kg olduğu, en az toksik dozun 80 mg/kg olduğu belirlendi. Elde edilen sonuçlara göre sentezlenen organoselenyum bileşiklerin antioksidatif etkinliğe sahip olduğu ve bu bileşiklerin klorhidratlarının antioksidan aktivitelerinin FSSP > p- MFSMP > p- BFSMP gibi sıralandığı belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler** Antioksidan, lipid peroksidasyon, organoselenyum bileşikler

### The Synthesis of Some Organoselenium Compounds and Investigation of Their Antioxidant Properties

**Abstract:** In this study, the polyfunctional organoselenium compounds such as 1-phenylseleno-3-cyclohexylamine-2-propanole(FSSP), 1-(p-methoxyphenylseleno)-3-morpholine-2-propanole (MFSMP), 1-(p-brominephenylseleno)-3-morpholine-2-propanole (BFSMP) and its chlorohydrats were synthesized, their toxic dose levels and lipid peroxidation and antioxidant activity (AOA) effects on animals were evaluated. For this purpose, 7 dose levels beginning with 40 mg/kg and following as 80 mg/kg, 120 mg/kg, 160 mg/kg, 200 mg/kg, 240 mg/kg, 320 mg/kg experimented under skin of the 8 groups each containing 10 guinea pigs which are 25 gr weight. After 24, 48 and 72 hours following administration of the chemicals, the numbers of dead and alive animals were recorded and mortalities were calculated. It was determined that all of the synthesized chlorohydrats organoselenium compounds has some toxic effect and LD<sub>50</sub> value is 160 mg/kg, LD<sub>100</sub> value is 200-240 mg/kg. The lowest mortality was in 80 mg/kg given group, whereas the highest mortality was found in 210 mg/kg group. Antioxidant activity of chlorohydrats organoselenium compounds was determined as following rank: FSSP > p- MFSMP > p- BFSMP

**Key Words:** Antioxidant , lipid peroxidation, Organoselenium compounds

### Giriş

Serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemek üzere organizmada antioksidan savunma sistemleri veya kısaca antioksidanlar olarak adlandırılan çeşitli savunma mekanizmaları gelişmiştir. Antioksidanların ilk belirlenen etkileri, zar yapısında bulunan lipidlerin peroksidasyona karşı korunması olmuştur. Bunun sonucu olarak, başlangıçta antioksidanlar lipid peroksidasyonunu engelleyen moleküller olarak tanımlanmışlardır. Günümüzde ise antioksidanların tanımı lipidlerin yanı sıra proteinler, nükleik asitler ve karbonhidratlar gibi diğer hedef molekülleri koruyucu etkilerini de içerecek şekilde genişletilmiştir. Böylece, antioksidanlar

\* kamurankurbanli69@hotmail.com

hedef moleküllerdeki oksidan hasarını engelleyen veya geciktiren maddeler olarak tanımlanmakta ve bu tanımla bağlantılı olarak antioksidanların etkileri farklı şekillerde olabilmektedir [1,2].

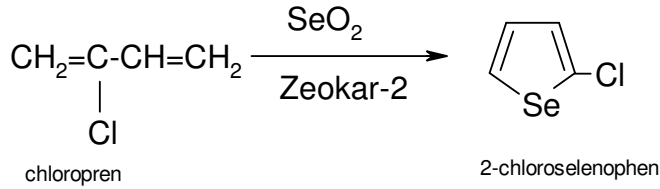
Lee ve ark. [3] tarafından yapılan bir çalışmada, gerbil beyin homojenatlarında *invitro* H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve FAS uygulanmasıyla lipid peroksidasyonu sağlanmış ve α-LA'in doza bağımlı olarak lipid peroksidasyonunu azalttığı bulunmuştur. Aynı çalışmada H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve ferröz iyonların oksidasyon yapıcı etkilerinden dolayı biyolojik hasara yol açtıkları bildirilmiştir.

Hidrojen peroksitle uyarılan deneyde aktivasyon grubunda 10. dakikada lipid peroksidasyonu başlarken; 2 mM α-LA uygulamasının başlama zamanını 50 dakika, 4 ve 8 mM uygulamasının ise 80 dakika geciktirmesi; lipid peroksidasyonunun başlangıç safhasında antioksidan etkisinin güçlü olduğuna işaret etmektedir. Lipid peroksidasyonu başlasa bile sonraki zamanlarda MDA düzeyinin aktivasyon grubundan düşük seyretmesi ve α-LA dozu arttıkça baskılanmanın daha da bariz olması α-LA'nın lipid peroksidasyonun ilerleme safhasında da etkili bir antioksidan olduğunu düşündürmektedir [4].

Organoselenyum bileşiklerin sentezi, onların antibakteryal, fizyolojik, biyolojik, antioksidan özelliklerine ve radyoaktif ışıklardan koruma etkisine sahip oldukları, kanser ve sinir hastalıklarına karşı etkili oldukları belirlenmiştir [5, 6].

Organoselenyum bileşiklerden selenoamino bileşiklerin, selenosisteinin, selenometionin önemli biyolojik özelliklere sahip olduğu daha öncelerden bilinmektedir [7, 8]. Biyolojik aktif özelliğine sahip olan organoselenyum bileşikler sentezinde hammadde olarak 2-kloroselenofen yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu bileşik daha önceleri düşük verimle ve çok basamaklı metotlarla selenofenden sentezlenmiştir [9].

Daha sonralar kolay metotla ve yüksek verimle kloroprenin zeolit (Zeokar-2) katalizörlüğünde SeO<sub>2</sub> ile reaksiyonundan 2-kloroselenofen S.Kurbanlı ve ark. tarafından sentezlenmiş ve patentlenmiştir [10].



Çeşitli yapılaraya sahip organoselenyum bileşiklerin sentezi ve kullanım alanları konusunda literatürde yapılan çalışmalar dikkate alınarak, bu çalışmada literatürde belli olan metotla [11] hammadde olarak çeşitli 1-(arilseleno)-2,3-epoksiopropan sentezlenmiş ve onların morfolin ve sikloheksilaminle kondensasyonundan polifonksiyonel organoselenyum bileşikler, onların uygun klorhidratları elde edilmiş ve çalışmamızda antioksidan maddeler olarak kullanılmıştır.

## Materyal ve Metot

Hammadde olarak kullanılan arilselenoepoksiopropanların sentezi için gerekli olan brombenzen, p-bromanisol, epiklorhidrin ve kondensasyon reaksiyonunda kullanılan sikloheksilamin, morfolin ve gerekli çözücüler Merck'den temin edildi. Belirli metotla sentezlenen arilselenoepoksiopropanların sikloheksilamin ve morfolinle kondensasyonundan elde edilen arilselenoaminopropanollerin yapısı spektral (IR, <sup>1</sup>H NMR ) ve element analizi yöntemleriyle tespit edildi.

### DeneySEL Metot

Makalede antioksidan özelliğine sahip bazı organoselenyum bileşiklerin sentezi ve hayvanlar üzerinde etkinliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla, polifonksiyonel organoselenyum bileşiklerin sentezi için çeşitli arilselenoepoksiopropanların sikloheksilamin ve morfolinle bazik ortamda kondensasyonu gerçekleştirilmiş, 1-(fenilseleno)-3-sikloheksilamino-2-

propanol(FSSP), 1-(p-metoksi-fenilselena)-3-morfolino-2-propanol(MFSMP), 1-(p-bromfenilselena)-3-morfolino-2-propanol (BFSMP) ve gaz halinde HCl etkisiyle onların uygun klorhidratları sentezlenmiş, hayvanlar üzerinde yapılan denemelerle lipid peroksidasyonu ve antioksidan aktivite (AOA) düzeyleri üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

***Polifonksiyonel Organoselenyum Bileşiklerin Sentezi (Genel Yöntem)***

***1-(Fenilselena)-3-sikloheksilamino-2-propanol (FSSP)'in (1a) sentezi***

Isıtıcı ve karıştırıcı ile donatılmış reaktöre 1-fenilselena-2,3-epoksiopropan (6,3 g, 0.03 mol), sikloheksilamin (4,9 g, 0.05 mol) konuldu ve üzerine 3-4 damla su ilave edilerek 50-55°C'de 6-7 saat karıştırıldı.Reaksiyon sonunda vakum distilasyonla 198-200°C/3mm Hg'da 6,9 g (%75 verimle) 1-(fenilselena)-3- sikloheksilamino-2-propanol (FSSP) ( 1a) sentezlendi.

IR (film),  $\text{umax, cm}^{-1}$ : 715, 928,1095, 1235, 1393,1582, 2827, 3450

Kimyasal formül:  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NOSe}$

Element Analizi: (M.A =312)

Bulunan: C: 57.38; H: 7.11; N:4.29

Hesaplanan: C: 57.69; H: 7.37; N: 4.48

***1-(Fenilselena)-3-sikloheksilamino-2-propanol klorhidratın ( 1b) sentezi***

9,36 g (0,03 mol) 1-(fenilselena)-3-sikloheksilamino-2-propanol (1a)'nın 50 ml eterde çözeltilisine kuru HCl gazı verildi ve %78 verimle erime noktası 89-90°C olan 1-(fenilselena)-3-sikloheksilamino-2-propanol klorhidrat (1b) kristalleri elde edildi.

Kimyasal formül:  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NOClSe}$

Element Analizi (M.A =348.5 )

Bulunan: C: 51.48; H: 7.01; N:3.81; Cl : 9.97

Hesaplanan: C: 51.65 ; H: 6.88; N: 4.02; Cl: 10.18

***1-( p-Metoksifenilselena)-3-morfolino-2-propanol (MFSMP)'in (2a) sentezi***

(1a)'nın sentez yönteminde olduğu gibi, 4.8 g (0.02 mol) 1-(p-metoksifenilselena)-2,3-epoksiopropan'ın 3.4 g ( 0.04 mol ) morfolinle kondensasyonundan kaynama noktası 188-189°C/1mm Hg olan 4.7 g (%72 verimle) 1-(p-metoksifenilselena)-3-morfolino-2-propanol (MFSMP) (2a) sentezlendi.

IR (film),  $\text{umax, cm}^{-1}$ : 713, 1098, 1582, 2827, 3450  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$ ,

ppm: 1.19 (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.42 ( OH), 2.33( 6H, $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.91 (2H,  $\text{CH}_2\text{Se}$ ), 3.60 ( 1H, $\text{CHOH}$  ) , 6.82 ( 1H, s.NH), 7.0-7.3 ( 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ) .

Kimyasal formül:  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Se}$

Element Analizi: (M.A. =330)

Bulunan: C: 50.71; H: 5.97; N:4.09

Hesaplanan: C: 50.91; H: 6.06; N: 4.24

***1-(p-Metoksifenilselena)-3-morfolino-2-propanol klorhidratın (2b) sentezi***

9,90 g (0,03 mol) 1-(p-metoksifenilselena)-3-morfolino-2-propanol (2a)'nın 50 ml eterde çözeltilisine kuru HCl gazı verildi ve %83 verimle erime noktası 102-103°C olan 1-(p-metoksifenilselena)-3-morfolino-2-propanol klorhidrat (2b) kristalleri elde edildi.

Kimyasal formül:  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{ClSe}$

Element Analizi: (M.A =366.5)

Bulunan: C: 45.68; H: 5.85; N:3.69; Cl : 9.57

Hesaplanan: C: 45.83; H: 6.02; N: 3.81; Cl: 9.68

***1-( p-Bromfenilselena)-3-morfolino-2-propanol (BFSMP) (3a) sentezi***

(2a)'nın sentez yönteminde olduğu gibi, 11.6 g (0.04 mol) 1-(p-bromfenilselena)-2,3-epoksiopropan'ın 6.9 g ( 0.08 mol ) morfolinle kondensasyonundan kaynama noktası 205-206°C/1mm Hg olan viskoz sıvı, daha sonra kristallenen ve erime noktası 51-52°C olan %83 verimle 1-(p-bromfenilselena)-3-morfolino-2-propanol (BFSMP) (3a) kristaller elde edildi.

IR (film),  $\text{umax, cm}^{-1}$ : 710, 1100, 1585, 2824, 3456  $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$   $\delta$ ,  
ppm: 1.19 (3H, CH<sub>3</sub>), 2.42 ( OH), 2.33( 6H,CH<sub>2</sub>N), 2.91 ( 2H, CH<sub>2</sub>Se), 3.60 (1H,CHOH) ,  
6.82 ( 1H, s.NH), 7.0-7.3 ( 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) .

Kimyasal formül: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>Br Se

Element Analizi: (M.A.=379)

Bulunan: C: 41.00; H: 4.53; N:3.47; Br:23.59

Hesaplanan: C: 41.16 ; H: 4.78; N: 3.69; Br:23.74

### **1-(p-Bromfenilseleno)-3-morfolino-2-propanol klorhidratın ( 3b) sentezi**

11.37 g (0,03 mol) 1-(p-bromfenilseleno-)-3-morfolino-2-propanol (3a)'nın 70 ml eterde çözültisine kuru HCl gazı verildi ve %83 verimle erime noktası 105-106°C olan 1-(p-bromfenilseleno)-3-morfolino-2-propanol klorhidrat (3b) kristalleri elde edildi.

Kimyasal formül: C<sub>13</sub>H<sub>19</sub> NO<sub>2</sub>Br Cl Se

Element Analizi: (M.A =415.5)

Bulunan: C: 36.97; H: 4.33; N:3.19; Br: 19.17; Cl: 8.33

Hesaplanan: C: 37.06; H: 4.57; N: 3.36; Br: 19.26; Cl: 8.54

### **Toksik Özelliklerin Tayini**

Sentezlenen organoselenyum bileşikler (1b-3b) suda ve fizyolojik çözültülerde çözümler. Bu bileşiklerin toksik özellikleri, ağırlığı 25 g olan 80 adet kobay çeşidi üzerinde denenmiştir. Hayvanlar her birinde 10 adet olmakla 8 gruba ayrılmıştır. Sentezlenen organoselenyum bileşikler farelere 40, 80, 120, 160, 200, 240, 320 mg/kg dozlarda verilmiştir. Verilen bu dozlarda 24, 48 ve 72 saatlerde ölen hayvanların miktarı belirlenmiştir.

### **Antioksidan Etkisinin tayini**

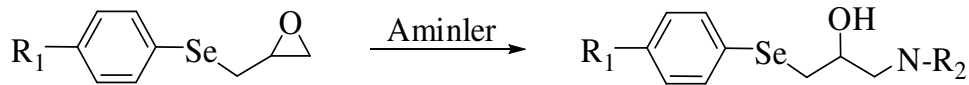
Hayvanlar 3 gruba ayrıldı: 1. normal şartta kontrol grup; 2. tamamen oksijen atmosferinde olan grup ve 3. Organoselenyum bileşik verilmiş, oksijen ortamında bulunan grup. Kontrol grupta standart inhibitör (antioksidan) olarak ionol ( 4-metil-2,6-ditretbutilfenol) kullanıldı. Çalışmada rat karaciğerinden lipidler ekstrakte edildi, polarografik analiz metodu ile peroksit bileşiklerin miktarı tayin edildi ve organoselenyum bileşiklerin buna antioksidan (lipid peroksidasyonunu engelleyen-inhibitör) etkisi incelendi.

## **Sonuçlar ve Tartışma**

Çalışmada kullanılan organoselenyum bileşiklerin: 1-(fenilseleno-)-3-sikloheksilamino-2-propanol(FSSP), 1-(p-metoksifenilseleno)-3-morfolino-2-propanol(MFSMP), 1-(p-bromfenilseleno)-3-morfolino-2-propanol (BFSMP) (1a – 3a) ve onların uygun klorhidratlarının (1b – 3b) sentezi aşağıdaki reaksiyon şeması üzere gerçekleştirilmiştir:

Sentezlenen organoselenyum bileşikler farelere 40, 80, 120, 160, 200, 240, 320 mg/kg dozlarda verilmiştir. Verilen bu dozlarda 24, 48 ve 72 saatlerde ölen hayvanların miktarı belirlenmiştir. En az etkiye sahip olan doz miktarının,yani LD<sub>50</sub> değerinin 160 mg/kg, en fazla etki gösteren doz miktarının, yani LD<sub>100</sub> değerinin 200-250 mg/kg olduğu, en az toksik dozun 110 mg/kg olduğu belirlendi. Ayrıca, kullanılan organoselenyum bileşiklerden (MFSMP) klorhidratının 100 mg / kg dozunun, (FSSP)klorhidratın 90 mg/kg dozunun ve (BFSMP) klorhidratın 60 mg/kg dozunun pratik olarak toksik olmadığı belirlenmiştir.

Deneme sonucunda, tamamen temiz oksijen atmosferinde olan farelerin karaciğerinde lipid peroksitlerinin miktarı hızla artmakta olup, kontrol denemeden ( 26 n.mol /mg lipid) % 180-200 (55 n.mol /mg lipid) fazla olmuştur. Bu grupta antioksidan miktarı 2200 saat.ml / g 'dan 800 saat.ml/g'a kadar azalmıştır. Bu değerler kıyaslanarak, 3.gruptaki hayvanlara verilen organoselenyum bileşiklerin etkisi araştırılmış ve belirlenmiştir ki, organoselenyum bileşiklerin inhibitör etkisi kontrol (ionol) denemeden daha fazladır. Elde edilen sonuçlar Tablo'da verilmiştir.

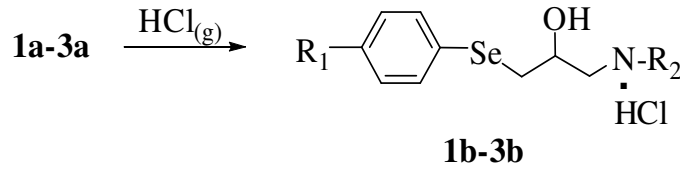


**1a:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = sikloheksil (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)

**2a:** R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>-O, R<sub>2</sub> = morfolil [ (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>O ]

**3a:** R<sub>1</sub> = Br, R<sub>2</sub> = morfolil [ (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>O ]

Aminler : Sikloheksil amin veya morfolin



**Tablo.** Sentezlenen Organoselenyum Bileşiklerin Lipid peroksidasyon ve Antioksidan Aktivite üzerine Etkisi

Antioksidanlar	Lipid peroksit miktarı, nmol/mg lipid	AOA değeri, saat.mL/g	İnhibitör etkisinin başlaması, saat	İnhibitör etkisinin süresi, gün
Kontrol ( ionol )	34	1800	4	5
FSSP klorhidrat	28	2200	1,5	8
p-MFSMP klorhidrat	32	1900	2	7,5
p-BFSMP klorhidrat	33	1600	2	7,5

Tablodan görüldüğü gibi sentezlenen organoselenyum bileşiklerden en yüksek antioksidan aktiviteye ve lipid peroksidasyonun inhibe etkisine sahip olan bileşiğin 1-(fenilseleno)-3-sikloheksilamino-2-propanol (FSSP)'in klorhidratının olduğu belirlenmiştir.

## Kaynaklar

1. Yalçın S. **Antioksidanlar**. Klinik Gelişim II 342-6 (1998).
2. Rangan U, Bulkley GB. **Prospects for treatment of free radical-mediated tissue injury**. Br Med Bull,49(3):700-18 (1993).
3. Lee SR, Im KJ, Suh S, Jung JG. **Protective effect of green tea polyphenol (-) epigallocatechin gallate and other antioxidants on lipid peroxidation in gebril brain homogenates**. Phytother Res, 17(3):206-9 (2003).
4. St. Clair D, Zhao Y, Chaiswing L, Oberley T. **Modulation of skin tumorigenesis by SOD**, Biomed Pharmacother 59:209(4)-14(2005).
5. Ermakov VV, Kovalskiy VV. **Biologiçeskoye znaçeniye selena**, " Nauka", Moskova, (1974).
6. Kudrin AN. **O nekotorkh napravleniyakh v izuçenii soedineniy selena, Farmakologiya i toksikologiya selena, Meditsina, Moskova**, N 3, 1-108 (1967).
7. Suvorov NN, Şaşakov VS. **Khimiya i farmakologiya sredstv profilaktiki radiatsionnikh porajeniy**, M., Atomizdat, 167 (1975).

8. Buler K, Pirson D. **Organic synthesis**, M. Mir, 529-530 (1973).
9. Suqunome H, Kmezawa S., **Sposob poluçeniya 2- khloroselenofena**, Sunth.Commun." 3, N 3, 213- 218 (1973).
10. Kurbanlı SB, Mişiyev RD. **Noviy Sposob poluçeniya 2- khloroselenofena**, Pat. 756800, USSR, Moskova (1980).
11. Kurbanli SB, Ahmedov IM. **Sposob poluçeniya 1- (arilseleno)-2,3-epoksiopropana**, Pat.527422, USSR, Moskova (1977).