



**BAZI FLOR SÜBSTİTÜE KALKON/DİHİDROKALKON
TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ İLE BU
BİLEŞİKLERİN ANTİ-KANSER VE
ANTİ-TÜBERKÜLOZ AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**

Arzu GÖBEK

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalı
Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ
2017
Her hakkı saklıdır**

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI FLOR SÜBSTİTÜE KALKON/DİHİDROKALKON
TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ İLE BU BİLEŞİKLERİN ANTI-
KANSER VE ANTI-TÜBERKÜLOZ AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ

Arzu GÖBEK

KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı

ERZURUM
2017

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

**BAZI FLOR SÜBSTİTÜE KALKON/DİHİDROKALKON TÜREVLERİNİN
SENTEZLERİ İLE BU BİLEŞİKLERİN ANTİ-KANSER VE ANTİ-
TÜBERKÜLOZ AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ danışmanlığında, Arzu GÖBEK tarafından hazırlanan bu çalışma 13/01/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı – Organik Kimya Bilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği/oy-çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Yunus KARA

İmza :

Üye: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

İmza :

Üye : Prof. Dr. Aliye ALTUNDAŞ

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu 19.01.2017 tarih ve 03. / . . 40 nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Cavit KAZAZ
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Tübitak projeleri kapsamında desteklenmiştir.
Proje No:114Z554

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildirışlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI FLOR SÜBSTİTÜE KALKON/DİHİDROKALKON TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ İLE BU BİLEŞİKLERİN ANTI-KANSER VE ANTI- TÜBERKÜLOZ AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Arzu GÖBEK

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

Bir seri yeni flor sübstitüe kalkon türevleri sentezlendi. Bu bileşiklerin anti-proliferatif aktiviteleri MTT metodu kullanılarak beş kanser hücre hattına karşı değerlendirildi. Bileşiklerin çoğunun 0.029-0.729 1M aralığında IC₅₀ değerlerinde orta veya yüksek dereceli aktivite gösterdiği belirlendi. Sentezlenen bileşiklerden **56** ve **60** kanser hücre hatlarına karşı en güçlü anti-proliferatif aktiviteye sahip bileşikler olduğu belirlendi ve **56** en umut vadeden bileşik olarak tanımlandı. Diğer taraftan sentezlenen bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv türüne karşı anti-tüberküloz etkileri ve beş yaygın patojenik bakteriye karşı ve üç yaygın fungal türüne karşı anti-mikrobiyal aktiviteleri değerlendirildi. Bileşikler (**50**, **52** ve **54**), IC₅₀ değerleri ≤16,760 ile çok önemli antitüberküloz aktivite göstermişlerdir. Bileşikler **50**, **52**, **55-56** ve **61**'in bakteri türlerine karşı orta dereceli aktivite göstermiş ve **50**, **53**, **57**, **58** ve **60** bileşiklerinin anti-fungal aktiviteleri ampicilline ve fluconazole ilaçları ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu tespit edilmiştir.

2017, 71 sayfa

Anahtar Kelimeler: Sentez, Kalkon, Anti-proliferatif aktivite, Anti-tüberküloz aktivite, Anti-mikrobiyal aktivite, IC₅₀, MIC.

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS AND ANTI-CANCER AND ANTI-TUBERCULAR ACTIVITIES EVALUATION OF SOME FLUORO- SUBSTITUTED CHALCONES

Arzu GÖBEK

Atatürk University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry
Organic chemistry division

Supervisor: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

A series of new fluoro-substituted chalcone derivatives were synthesized. Their anti-proliferative activities were evaluated against five cancer cells lines using the MTT method. Most of the compounds showed moderate to high activity with IC_{50} values in the range of 0.029–0.729 μ M. Among synthesized compounds, **56** and **60** showed the most potent anti-cancer activities against cancer cells and **56** was determined as the most encouraging compound. On the other hand, all synthesized compounds were evaluated for their antitubercular efficacy against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv and antimicrobial activity against five common pathogenic bacterial and three common fungal strains. Compounds **50**, **52** and **54** displayed significant antitubercular activity with IC_{50} values $\leq 16,760$. Compounds **50**, **52**, **55-56** and **61** exhibited moderate activity against the bacteria, and the antifungal activities of compounds **50**, **53**, **57**, **58** and **60** were comparable against to reference drugs that are ampicillin and fluconazole.

2017, 71 pages

Keywords: Synthesis, Chalcone, Anti-proliferative activity, Anti-tubercular activity, Anti-microbial activity, IC_{50} , MIC.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tez çalışması olarak yürütülen bu çalışma, Sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ yönetiminde, Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Organik Kimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

Bu tez çalışması TUBİTAK tarafından desteklenen ve yürütücülüğünü Sayın Yrd. Doç. Dr. Serdar BURMAOĞLU'nun yaptığı 114Z554 nolu proje kapsamında çalışılmıştır. Bu vesile ile bursiyer olarak görev aldığım projeden ötürü TUBİTAK'a ve çalışmalarım esnasında bilgi birikimlerinden faydalandığım Sayın Yrd. Doç. Dr. Serdar BURMAOĞLU'na teşekkür ederim.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen danışmanım Sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması kapsamında sentezlediğim moleküllerin biyolojik aktivite çalışmalarının her aşamasından sorumlu olan ve bu anlamda her türlü desteği bana gösteren Sayın Prof. Dr. Öztekin ALGÜL'e teşekkür ederim.

Çalışmalarım esnasında bilgi birikimlerinden faydalandığım Sayın Yrd. Doç. Dr. Yakup GÜNEŞ'e, Sayın Öğr. Gör. Derya AKTAŞ ANIL'a teşekkür ederim. Çalışmalarım esnasında yardım ve desteklerini gördüğüm çalışma arkadaşlarım; Nejat ARÇELİK'e, Emine YURTOĞLU'na, Büşra ÖZTÜRK AYDIN'a, Ali Osman YILMAZ'a, Sakine BAYSAL'a ve Büşra Nur AYDIN'a teşekkür ederim. Ayrıca aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü elemanlarına ve NMR spektrumlarının alınmasında ve yorumlanmasında göstermiş oldukları özverili çalışmalardan dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ ve Sayın Uzman Barış ANIL'a ve Elementel analiz için Sayın Uzman Ufuk ATMACA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca hayatımın her anında maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen, huzurlu bir aile ortamında büyümemi sağlayan, sevgi, saygı ve anlayışla beni yetiştiren anneme ve babama; her daim yanımda olan ablalarım Sibel ve Tuna'ya ve kardeşim M.Fatih'e çok teşekkür ederim.

Arzu GÖBEK
Ocak, 2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	14
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	24
3.1. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	30
3.1.1. Anti-proliferatif aktivite çalışmaları.....	30
3.1.2. Anti-tüberküloz aktivite çalışmaları.....	31
3.1.3. Anti-mikrobiyel aktivite çalışmaları	32
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	34
4.1. 50'nin Sentezi.....	34
4.2. 52'nin Sentezi.....	36
4.3. 54'ün Sentezi.....	38
4.4. 56'nın Sentezi.....	40
4.5. 62'nin Sentezi.....	42
4.6. 51'in Sentezi.....	43
4.7. 53'ün Sentezi.....	45
4.8. 55'in Sentezi.....	47
4.9. 57'nin Sentezi.....	49
4.10. 65'in Sentezi.....	51
4.11. 58'in Sentezi.....	52
4.12. 60'in Sentezi.....	54
4.13. 59'un Sentezi.....	56
4.14. 61'in Sentezi.....	58
5. SONUÇ ve TARTIŞMA.....	60

KAYNAKLAR	69
ÖZGEÇMİŞ	72



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

CDCl ₃	Kloroform-d ₁
D	Dublet
DCM	Diklorometan
DIPEA	Diizopropiletilamin
EtOAc	Etil asetat
EN	Erime noktası
EMB	Ethambutol (referans ilaç)
Ekv	Ekivalent
Hek	Hegzan
Hz	Hertz
IC ₅₀	İnhibitasyon konsantrasyonunun yarı değeri
INH	Isoniazid (referans ilaç)
IR	Infrared (kızılötesi)
p	Para
m	Multiplet
MIC	Minimum inhibition concentration
MTT	[3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] analizi
s	Singlet
SAR	Structure-Activity Relationship (Yapı-aktivite ilişkisi)
t	Triplet
TLC	Thin Layer Chromatography (İnce tabaka kromatografisi)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Flavonoidlerin genel yapısı.	1
Şekil 1.2. Flavonoidlerin sınıflandırılması.	2
Şekil 1.3. Flavonoid iskeletine sahip bazı doğal ürünler.	3
Şekil 1.4. Kalkon ve dihidrokalkon yapısı.	3
Şekil 1.5. Kalkon sentez yöntemleri.	5
Şekil 1.6. Kalkonların gösterdiği bazı biyolojik aktivite çeşitleri	5
Şekil 1.7. Kalkon iskeletine sahip bazı doğal ürünler.	6
Şekil 1.8. Kalkonların genel sentez yöntemi	7
Şekil 1.9. Kalkon yapısının farmakofor bölgeleri.	8
Şekil 1.10. Fonksiyonel grup farklılıklarına göre kalkonların anti-kanser aktiviteleri.	9
Şekil 1.11. Bazı anti-kanser aktivite özellik gösteren kalkonlar.	10
Şekil 1.12. Bazı doğal anti-tüberküloz ajanlar.	11
Şekil 1.13. Flor içeren doğal ürünler	12
Şekil 1.14. Sentezlenen moleküllerin genel yapısı	13
Şekil 2.1. 3'-kumaroil-2',4,4'-trihidroksi-6'-metoksikalkon (5) bileşiği	14
Şekil 2.2. 4,2',4'-trihidroksi-6'-metoksi-3-prenil- α,β -dihidrokalkon (6) bileşiği	14
Şekil 2.3. Anti-kanser özellik gösteren kalkon bileşikleri	15
Şekil 2.4. 11 bileşiğinin yapısı.	15
Şekil 2.5. Mallotophilippens C, D, E doğal ürünleri	17
Şekil 2.6. Xanthohumol B, D ve Dihydroxanthohumol (27, 28, 29) doğal ürünleri	17
Şekil 2.7. Anti-kanser aktiviteye sahip farklı kalkon analogları.	19
Şekil 2.8. Katepsin-K inhibitörü 39 bileşiğinin yapısı.	19
Şekil 2.9. Tubulin inhibitörü flor-substitüe kalkonlar	20
Şekil 2.10. Topoizomerase inhibitörü flor-süstitüe kalkonlar	21
Şekil 2.11. 48 ve 49 bileşiklerinin yapısı.	22
Şekil 2.12. Anti-proliferatif aktivite gösteren kalkonlar.	23
Şekil 3.1. Kalkon ve dihidrokalkonların genel yapısı.	24
Şekil 3.2. 50, 52, 54, 56 ve 62 bileşiklerinin genel sentezi.	25
Şekil 3.3. 2,4,6 trimetoksiasetofenon iskeletine sahip kalkon bileşiklerinin yapıları.	25

Şekil 3.4. 51, 53, 55 ve 57 bileşiklerinin genel sentezi.....	26
Şekil 3.5. 2,4,6 trimetoksiasetofenon iskeletine sahip dihidrokalkon bileşiklerinin yapıları.....	26
Şekil 3.6. 65 bileşiğinin sentezi	27
Şekil 3.7. 66 ve 67 bileşiklerinin genel sentezi.....	28
Şekil 3.8. 66 ve 67 bileşiklerinin yapıları	28
Şekil 3.9. 58 ve 60 bileşiklerinin genel sentezi.....	28
Şekil 3.10. 2,4,6 trihidroksiasetofenon iskeletine sahip kalkon bileşiklerinin yapıları ..	29
Şekil 3.11. 59 ve 61 bileşiklerinin genel sentezi.....	29
Şekil 3.12. 2,4,6-trihidroksiasetofenon iskeletine sahip dihidrokalkon bileşiklerinin yapıları.....	29
Şekil 4.1. Bileşik 50'nin ¹H NMR spektrumu	35
Şekil 4.2. Bileşik 50'nin ¹³C NMR spektrumu.....	35
Şekil 4.3. Bileşik 52'nin ¹H NMR spektrumu	37
Şekil 4.4. Bileşik 52'nin ¹³C NMR spektrumu.....	37
Şekil 4.5. Bileşik 54'ün ¹H NMR spektrumu	39
Şekil 4.6. Bileşik 54'ün ¹³C NMR spektrumu	39
Şekil 4.7. Bileşik 56'nın ¹H NMR spektrumu	41
Şekil 4.8. Bileşik 56'nın ¹³C NMR spektrumu	41
Şekil 4.9. Bileşik 62'nin ¹H NMR spektrumu	43
Şekil 4.10. Bileşik 62'nin ¹³C NMR spektrumu	43
Şekil 4.11. Bileşik 51'in ¹H NMR spektrumu	44
Şekil 4.12. Bileşik 51'in ¹³C NMR spektrumu	45
Şekil 4.13. Bileşik 53'ün ¹H NMR spektrumu	46
Şekil 4.14. Bileşik 53'ün ¹³C NMR spektrumu	46
Şekil 4.15. Bileşik 55'in ¹H NMR spektrumu	48
Şekil 4.16. Bileşik 55'in ¹³C NMR spektrumu	48
Şekil 4.17. Bileşik 57'nin ¹H NMR spektrumu	50
Şekil 4.18. Bileşik 57'nin ¹³C NMR spektrumu	50
Şekil 4.19. Bileşik 65'in ¹H NMR spektrumu	51
Şekil 4.20. Bileşik 58'in ¹H NMR spektrumu	53
Şekil 4.21. Bileşik 58'in ¹³C NMR spektrumu	53

Şekil 4.22. Bileşik 60 'ın ^1H NMR spektrumu	55
Şekil 4.23. Bileşik 60 'ın ^{13}C NMR spektrumu	55
Şekil 4.24. Bileşik 59 'un ^1H NMR spektrumu	57
Şekil 4.25. Bileşik 59 'un ^{13}C NMR spektrumu	57
Şekil 4.26. Bileşik 61 'in ^1H NMR spektrumu	59
Şekil 4.27. Bileşik 61 'in ^{13}C NMR spektrumu	59
Şekil 5.1. Yapısal olarak folik asite benzer kemoterapik bir ilaç	61
Şekil 5.2. Anti-kanser aktivite çalışması yapılan bileşikler	62
Şekil 5.3. Normal insan hücrelerine (HEK293) karşı en az toksik özellik gösteren bileşikler	63
Şekil 5.4. Methotrexate (0,022 μM) ve 56 (0,060 μM), 58 (0,029 μM) , 60 (0,068 μM) bileşikleriyle 96 saatlik inkübasyondan sonra insan karaciğer kanser hücre hattı üzerine MTT analizinin sonucu.	64
Şekil 5.5. Sentezlenen bileşiklerin genel yapısı	65
Şekil 5.6. Sentezlenen moleküllerin ve EMB ve INH ilaçlarının anti-tüberküloz aktivitelerinin ve analizlerinin karşılaştırması	66

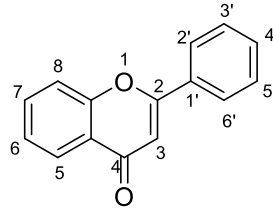
ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Organoflor bileşiklerinin özellikleri	12
Çizelge 2.1. Anti-kanser aktivite gösteren Xanthohumol ve bazı türevleri	16
Çizelge 2.2. Anti-kanser aktivite gösteren kalkon türevleri	18
Çizelge 5.1. Flor-süstitüe kalkon bileşiklerinin anti-proliferatif aktivite sonuçları.....	62
Çizelge 5.2. Her bir kanser hüce hattı için non-toksik konsantrasyon ve en iyi spesifikliğe sahip bileşikler	63
Çizelge 5.3. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ve anti-tüberküloz aktiviteleri	65
Çizelge 5.4. Seçilen bakteri türlerine karşı 50, 51, 52-57, 58-61 bileşikleri ve ampicillin standartının MIC değerleri.....	67
Çizelge 5.5. Seçilen mantar türlerine karşı fluconazole standartı ve 50, 51, 52-57, 58-61 bileşiklerinin MIC değerleri	68

1. GİRİŞ

Flavonoidler kimyasal yapılarında çeşitli fenolik gruplar içeren ve birçok doğal ürünün yapısında bulunan poli-fenolik bileşiklerin bir grubudur. Günümüzde 4000'in üzerinde tanımlanmış flavonoid bulunmaktadır. Bu moleküller büyük oranda bitkilerin yapraklarında, çiçeklerinde ve tohumlarında bulunmasının yanı sıra sebze ve meyvelerin doğal yapılarında bulunan antioksidanlar olarak da bilinmektedirler. Özellikle bitkilerin renk pigmentlerinden sorumlu düşük molekül ağırlıklı bileşiklerdir. Bunlar turuncgillerin ve diğer besin kaynaklarının çok önemli bileşikleri olmakla birlikte birbirlerinden farklı olarak çok sayıda bilinen bileşikler ile insanlar tarafından düzenli bir şekilde tüketilmektedirler (Vizcaino *et al.* 2010).

Flvonoidler heterosiklik bir piran halkasına iki benzen halkasının bağlanmasıyla oluşmuştur (Şekil 1.1).

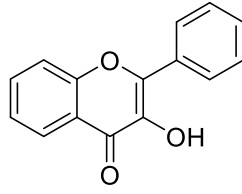


Şekil 1.1. Flavonoidlerin genel yapısı.

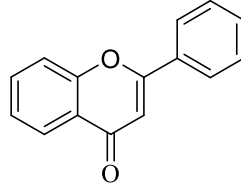
Flavonoidler kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmaktadırlar ve yapı itibariyle 9 alt gruba ayrılmaktadırlar. Bunlar: flavonoller, flavonlar, flavononlar, flavon-3-ol'ler, anthocyanidinler, izoflavonlar, proanthocyanidinler, aurone'lar ve kalkonlardır (Şekil 1.2).

Flavonoidler anti-alerjik, anti-viral, anti-inflamatuar, anti-diyabetik, anti-mikrobiyal, anti-bakteriyel gibi birçok farmakolojik aktiviteye sahiptir (Duarte *et al.* 2001) (Şekil 1.3). Bu bileşikler geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahip olmalarının yanı sıra serbest radikal söndürme, metallerle şelat oluşturma ve lipid peroksidasyonunu inhibe

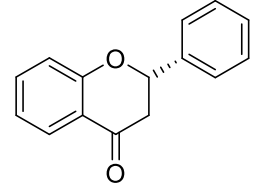
etmek gibi çok önemli bir takım özelliklere de sahiptirler. Bu özelliklerinden dolayı hücreleri kanser, enflamasyon ve kardiyovasküler hastalık gibi patolojilerin hasarlarına karşı korudukları da bilinmektedir (Heim *et al.* 2002).



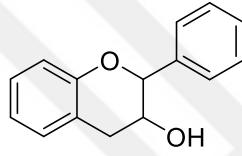
flavonol



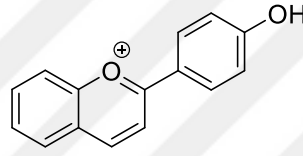
flavon



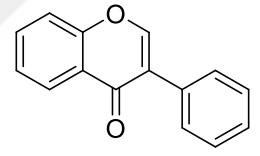
flavonon



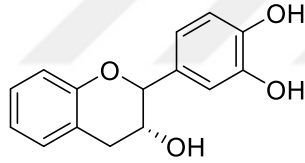
flavon-3-ol



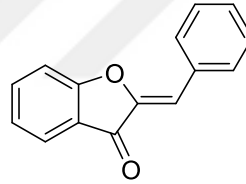
anthocyanidin



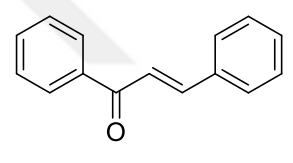
isoflavon



proanthocyanidin

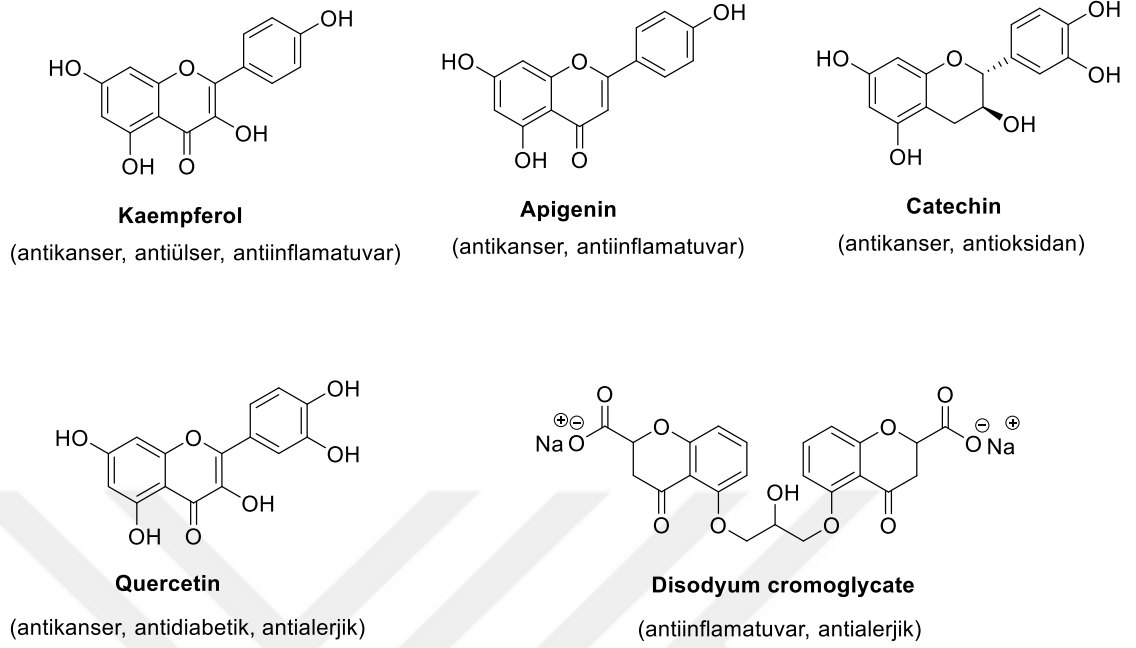


aurone



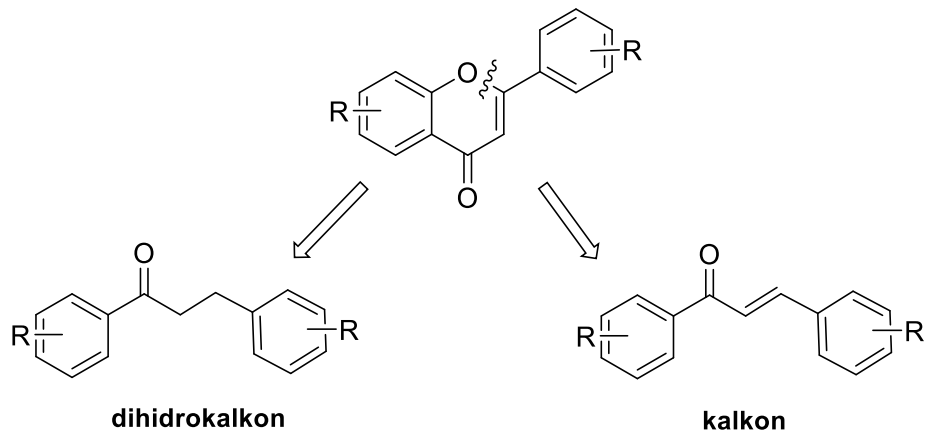
kalkan

Şekil 1.2. Flavonoidlerin sınıflandırılması.



Şekil 1.3. Flavonoid iskeletine sahip bazı doğal ürünler.

Tüm flavonoid gruplarının öncü bileşiği olan kalkon ve dihidrokalkon bileşikler kimyasal olarak üç karbonlu α,β -doymuş ya da doymamış karbonil sistemiyle iki aromatik halkanın birbiriyle bağlanmasıyla oluşmaktadır (Şekil 1.4). Bu yapılar *cis*- ve *trans*- yapılarının ikisini de oluşturmaya eğilimli oldukları için Michael katılmasıyla kolaylıkla flavon yapısına halkalaşabilirler (Mahapatra *et al.* 2015).

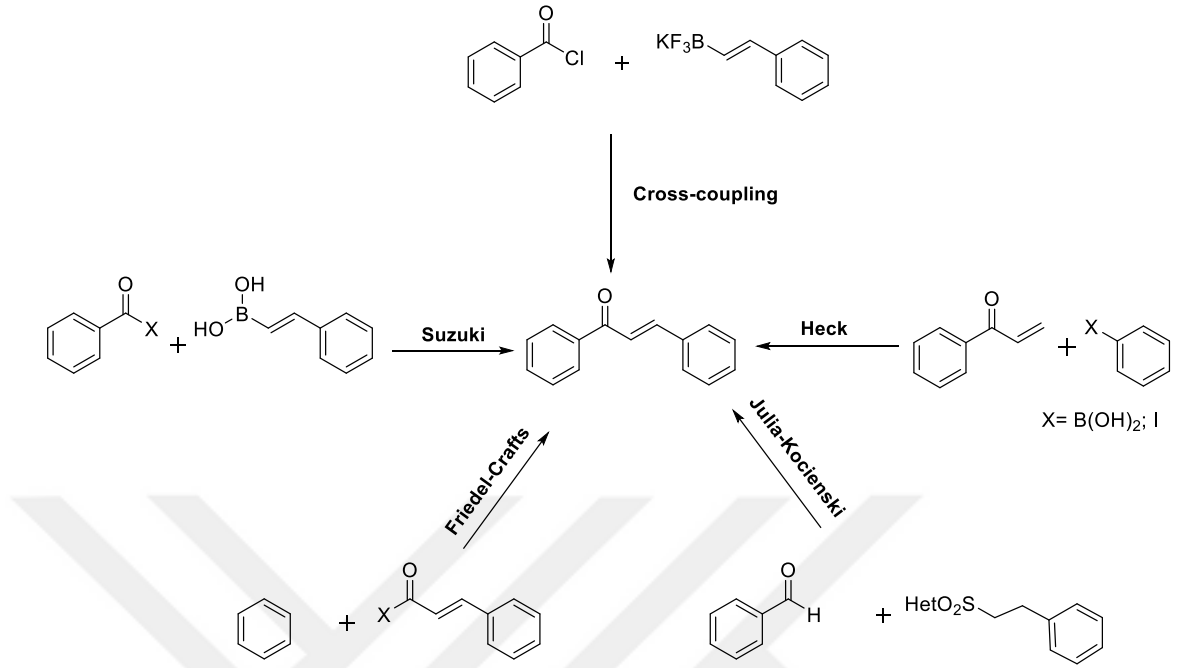


Şekil 1.4. Kalkon ve dihidrokalkon yapısı.

Kalkonlar çoğunlukla aromatik halkada poli-hidroksi gruplar ihtiva etmektedirler. Bu fenolik grupların serbest radikal söndürücü özellikleri, bu tür bileşiklerin veya kalkonca zengin bitki ekstraktlarının ilaç olarak ya da gıdaların bozunmasını önleyici madde olarak kullanımı açısından oldukça fazla ilgi görmelerine neden olmuştur.

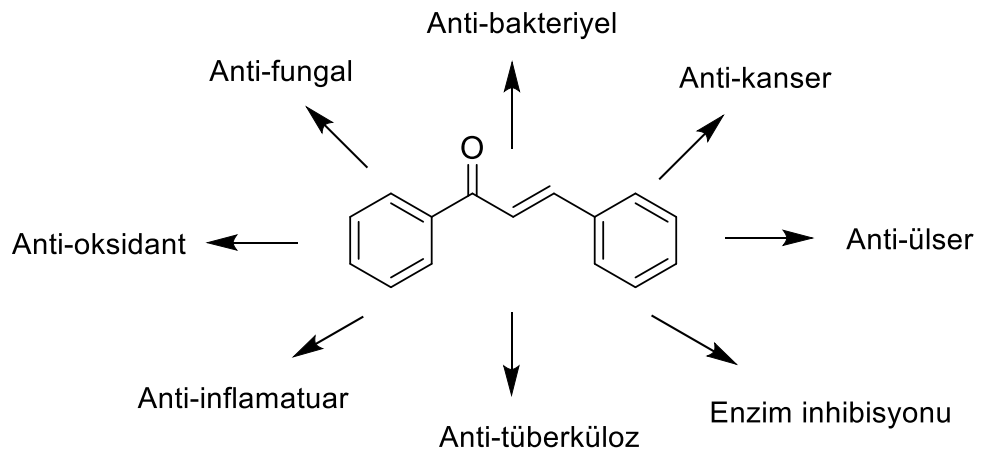
Doğal ürünlerin önemli bir bileşenini oluşturan α,β -doymamış ketonlar olarak da bilinen kalkonlar sentetik uygulamalarındaki kolaylıktan dolayı da ön plana çıkan çok önemli biyosentetik moleküllerdir. Bu bileşikler pek çok sentez reaksiyonunda başlangıç bileşiği olarak kullanılabilir. Bu yüzden son zamanlarda literatürde kalkonlar üzerine oldukça fazla çalışmanın yer aldığı görülmektedir. Kalkonlar kolay sentez yöntemleriyle sübstitüsyon çeşitliliği sağlayan basit bir kimyaya sahip olmalarının yanı sıra uygun benzaldehit ve asetofenon türevlerine erişimin kolaylığı açısından da dikkat çekmektedir (Mahapatra *et al.* 2015).

Günümüze kadar kalkon sentezi için çok fazla sayıda sentez yöntemi geliştirilmiştir. Kalkonların sentezi için en çok tercih edilen reaksiyon Claisen-Schmidt reaksiyonu olsa da, Suzuki, Cross-Coupling, Heck, Friedel-Crafts ve Julia-Kocienski reaksiyonları da (Şekil 1.5) literatürde bilinen ve kullanılan reaksiyonlardır (Matos *et al.* 2015).



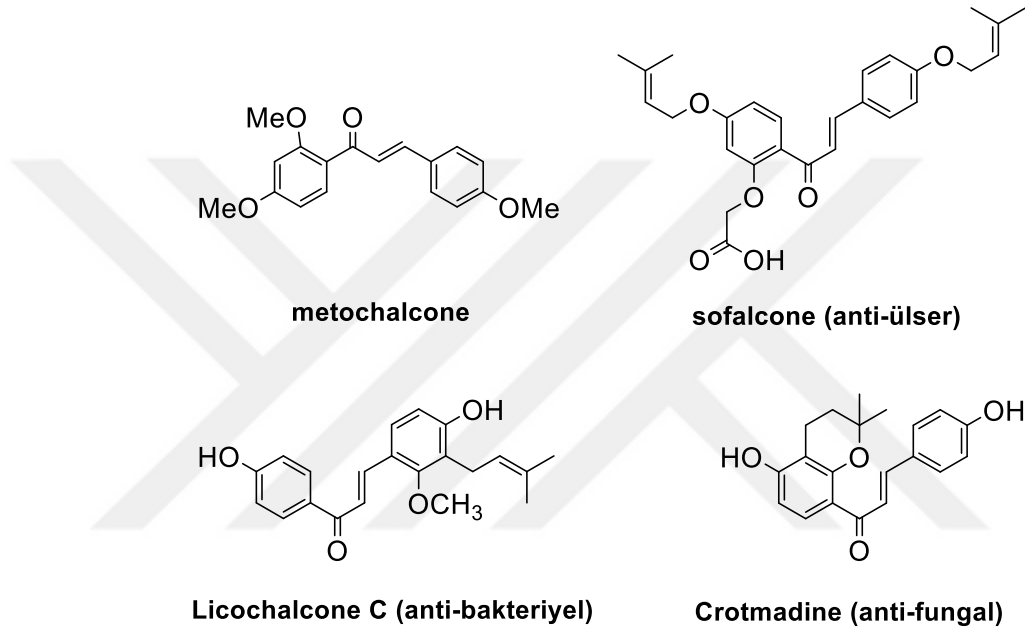
Şekil 1.5. Kalkon sentez yöntemleri.

Kalkonlar da flavonoidler gibi oldukça geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahip bileşiklerdir (Şekil 1.6). Karbonil grubunun fonksiyonelliğinin ve bu grup ile çift bağ arasındaki konjugasyonun kalkonların biyolojik aktivitesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu fonksiyonelliğin ortadan kalkması bu bileşikleri inaktif yapmaktadır (Singh *et al.* 2014).



Şekil 1.6. Kalkonların gösterdiği bazı biyolojik aktivite çeşitleri

Glycyrrhiza, *Angelica*, *Ruscus* ve *Piper* gibi bitkilerin içeriğinde yer alan kalkonlar Asya, Afrika ve Güney Amerika'da ilaç olarak kullanılmaktadır ve birkaç saf kalkon klinik kullanım için onaylanmıştır. Bu kalkonlardan biri metokalkon diğeri ise anti-ülser ilaçlarda kullanılan sofalkon'dur (Aksöz *et al.* 2011). Bunların yanı sıra çeşitli biyolojik aktivite gösteren kalkon iskeletine sahip birçok doğal ürün bulunmaktadır (Şekil 1.7).



Şekil 1.7. Kalkon iskeletine sahip bazı doğal ürünler.

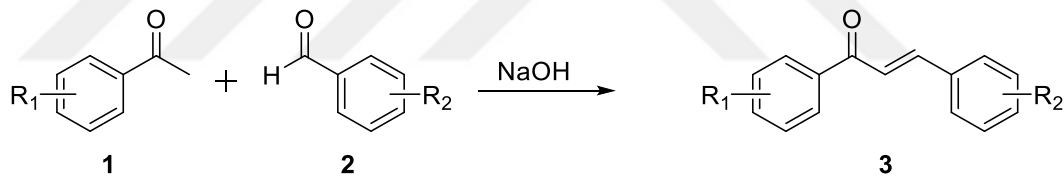
Kanser, 2012 yılında 14.1 milyon canlıyı etkileyen dünya çapında kalp hastalıklarından sonra ölüme sebep olan ikinci hastalıktır (Mahapatra *et al.* 2015). Birçok hastada tanısı yapılan farklı kanser türleri son 30 yılda neredeyse ikiye katlanmıştır ve eğer daha etkili tedavi yöntemleri geliştirilmezse gelecek yıllarda bu sayının daha da artacağı öngörülmektedir. Çeşitli kanser türlerinin tedavisi için yeni kemoterapik stratejiler ve yeni ilaç geliştirme çabalarına rağmen, kanser hastalığı hala dünya çapında çok önemli bir sağlık problemi olarak karşımızda durmaktadır. Günümüzde birçok kanser tedavisi mevcut olmasına rağmen bunun yanında sınırlılıkları ve yan etkileri araştırmacıları daha güvenli, daha güçlü ve daha seçici anti-kanser ajanları geliştirmek için harekete geçirmiştir. Bu yüzden özellikle son yıllarda kalkonların anti-kanser özellikleri üzerindeki çalışmalar oldukça artmıştır.

Yapı aktivite ilişkisi çalışmaları aril halkalarındaki elektron çekici/sağlayıcı veya aril/heteroaril grupları ile türevlendirilen kalkonların çok önemli anti-kanser aktivite özelliklerine sahip olduklarını göstermiştir (Mahapatra *et al.* 2015).

Bir ana bileşen, bir substitüent veya biyolojik olarak aktif bileşiklerde bir yan zincir olarak kalkon türevlerinin varlığı, bu iskeleti taşıyan yeni ve farklı bileşikler sentezlemeleri için sentetik organik kimyacıları teşvik etmektedir (Singh *et al.* 2014).

Kalkonların genel anti-kanser özellikleri göz önüne alınarak bu tez kapsamında anti-kanser özellik gösteren flor-süstitüe kalkonlar üzerinde durulmuştur.

Kalkonlar; asetofenon ve benzaldehitin bazik ortamda bir Claisen-Schmidt reaksiyonu ile kolaylıkla sentezlenebilmektedir (Şekil 1.8).

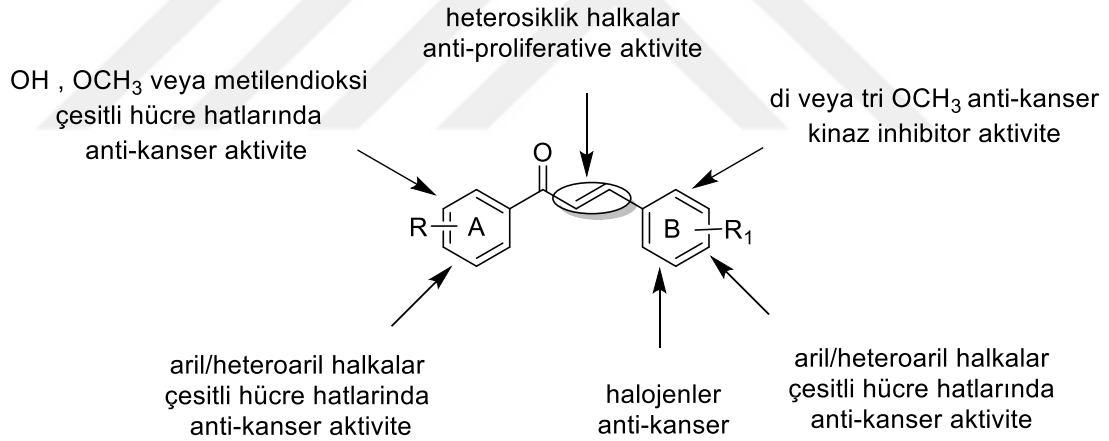


Şekil 1.8. Kalkonların genel sentez yöntemi

Biyolojik aktivite, canlı hücrede ilaç ya da ilaç öncüsü bileşiklerin faydalı ya da zararlı etkilerini ifade etmektedir. Bir kimyasal bileşiğin biyolojik etkileri benzer bileşiklerin benzer kimyasal ve biyolojik özelliklere sahip olduğu varsayımına dayanan moleküler yapısı tarafından tahmin edilmektedir. Bu tür moleküller üzerinde biyolojik aktiviteden bahsedebilmek için molekülün yapısı ile aktivitesi arasındaki ilişkisi incelenmektedir. SAR (Structure-Activity Relationship), bir bileşiğin yapı-aktivite arasındaki ilişkisi veya hedef molekül ve ilacın kimyasal yapıya bağlı olarak etkileşimi ya da en basit tanım olarak benzer moleküllerin benzer biyolojik aktivite göstermeleri olarak tanımlanabilir. SAR çalışmalarında molekülün kimyasal yapısına bağlı olarak molekül geometrisi, elektronik yapısı ve kristal formu önem arz etmektedir. Bu teknikte biyolojik aktivite gösteren molekülün temel iskeleti bilinir. Bu iskelet üzerinde

değişiklikler yapılarak aynı iskelete sahip benzer moleküller sentezlenir ve *in-vitro* testler sonucunda biyolojik aktivite karşılaştırmaları yapılır. SAR çalışmaları bize molekülün biyolojik aktiviteden sorumlu kısmı ile ilgili bilgi verir. Molekül üzerinde biyolojik aktiviteden sorumlu bu bölge farmakofor olarak adlandırılmaktadır. Kısaca birçok molekül içinde aktivite gösterdiği bilinen temel yapı alınır ve SAR çalışmaları sonucu farmakofor bölge belirlenir. SAR çalışmaları aynı zamanda ilaç potansiyelini, seçiciliğini, kararlılığını ve etki süresini artırmak, toksisiteyi azaltmak, var olan ilaçların farklı aktivitelerini belirlemek, ilaç molekülünde küçük değişiklikler yaparak farmakolojik özellikleri değiştirmek amacıyla yapılır.

Bir kalkon yapısındaki farmakofor bölgeleri şematik olarak aşağıdaki şekilde gösterilmektedir (Şekil 1.9).

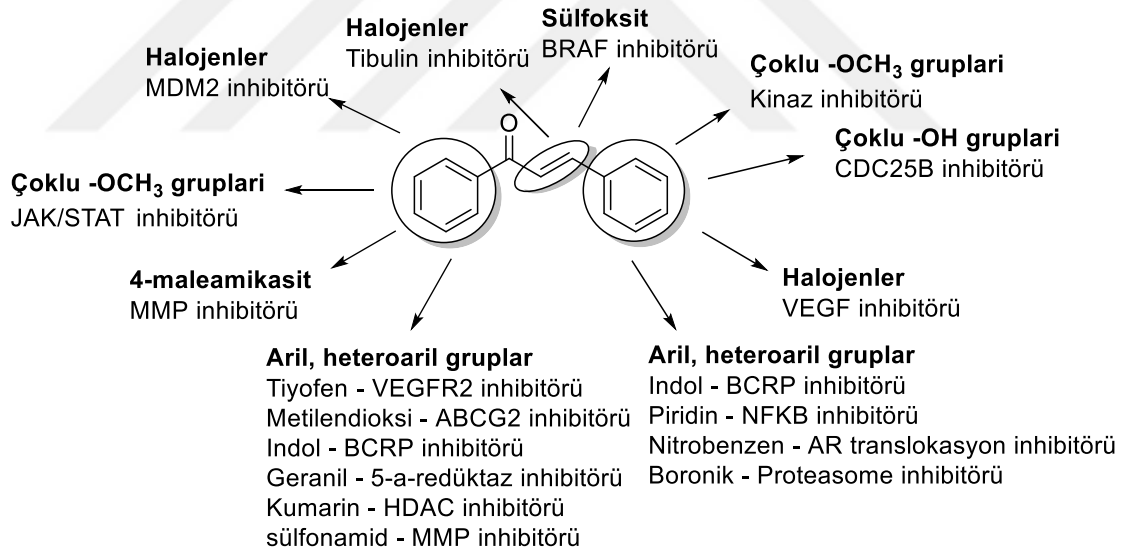


Şekil 1.9. Kalkon yapısının farmakofor bölgeleri

Flavonoid ailesine ait olan ve doğal ürünlerin önemli bir sınıfını oluşturan birçok kalkon türevi üzerinde yapılan *in-vivo* çalışmalar bu bileşiklerin terapötik kullanımlarının mümkün olduğunu göstermektedir. Bu bileşiklerin aynı zamanda hücre içinde anti-tümör geliştirdiği, inhibitörleri çoğalttığı ve kemopreventif olarak etkili oldukları da belirlenmiştir. Klinik olarak kullanılan birçok kanser ilacı aminoasitlerin –NH₂ grupları ile etkileştikleri için genotoksik etkiye sahip oldukları belirlenmiştir. Kalkonların bu çok

önemli yan etkiden nispeten yoksun moleküller olduğu bildirilmektedir (Sashidhara *et al.* 2010).

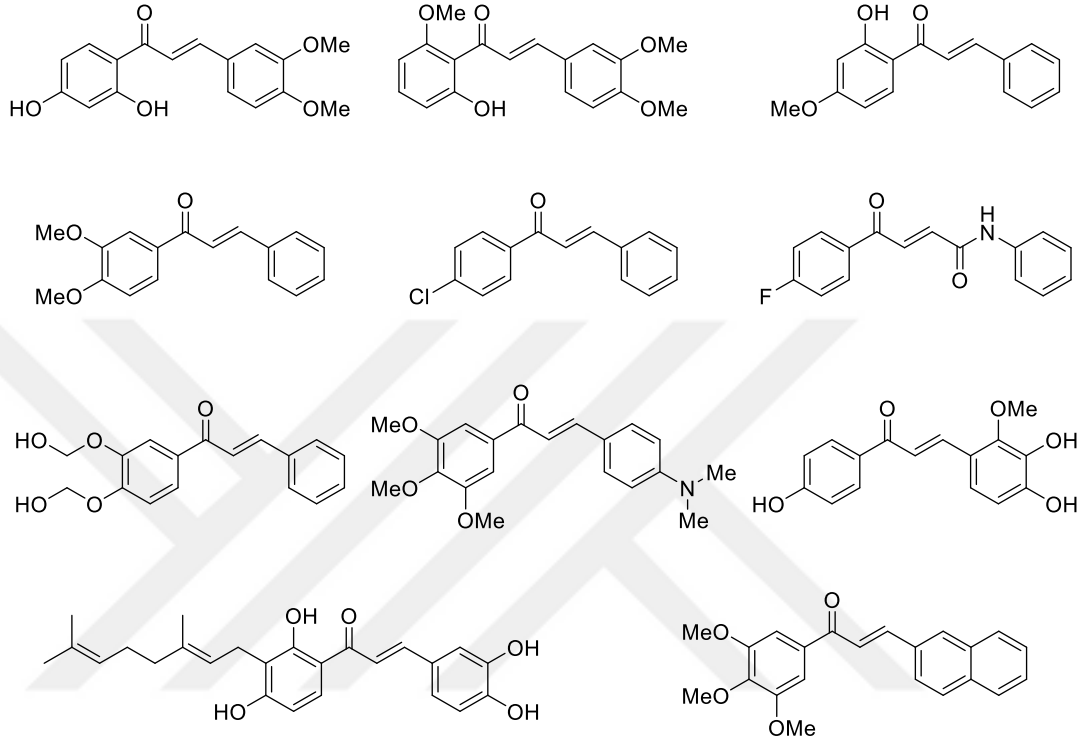
Kalkon yapılarının anti-kanser aktivite özelliği aromatik halkalara ve onlara bağlı süstitüentlerin doğasına bağlıdır. Bunun yanı sıra doğal ve sentetik kalkon analoglarının çoğu sahip oldukları inhibisyon potansiyeline bağlı olarak birçok kanser hücre hattına karşı (ABCG2/Pgp/BCRP, 5 α -redüktaz, aromataz, 17- β -hidroksisteroiddehidrogenaz, HDAC/Situin-1, proteasome, VEGF, VEGFR-2 kinaz, MMP-2/9, JAK/STAT, CDC25B, tubulin, cathepsin-K, topoizomeraz-II, Wnt, NF- κ B, B-Raf vemTOR vb.) oldukça iyi anti-kanser aktivite göstermektedirler (Mahapatra *et al.* 2015). Aşağıdaki şemada kalkonların sahip oldukları fonksiyonel grup farklılıklarına göre gösterdikleri anti-kanser aktiviteleri gösterilmektedir (Şekil 1.10).



Şekil 1.10. Fonksiyonel grup farklılıklarına göre kalkonların anti-kanser aktiviteleri

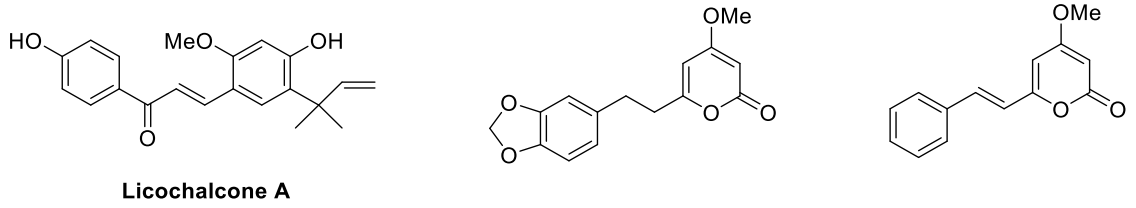
Merkez yapıyla bu tür çoklu birimlerin birbirlerine bağlı olarak eşzamanlı bir etkileşim içinde olmaları, yeni ve daha etkili biyolojik aktif moleküllerin tasarımı açısından önemli bir strateji oluşturmaktadır. Arzu edilen hedeflerle bu tür çoklu birim içeren moleküller arasındaki etkileşimin daha olumlu olması, klasik moleküllere göre çok daha fazla etki göstermelerini sağlamaktadır. Bu tasarım hedefteki mevcut bağlanma

bölgelerini etkileşim açısından uygun gruplar ile türevlendirme ve bu birimlerin tanınma işlemini kolaylaştırmaya da imkân sağlamaktadır (Tupchiangmai *et al.* 2014).



Şekil 1.11. Bazı anti-kanser aktivite özellik gösteren kalkonlar

Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis*'in sebep olduğu dünya çapında en önemli hastalıklardan biridir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2014 yılında yayınlanan rapora göre tüberkülozun meydana gelme, yayılma ve ölüm oranında küresel olarak bir azalma olduğu bildirilmektedir. Ancak sadece 2014 yılında 9.6 milyon yeni tüberküloz vakası ve bu hastalığın sebep olduğu 1.5 milyon ölümün olduğu rapor edilmektedir. Ayrıca çoklu ilaç direnci ve ilaca karşı direnç belirtilerinin yoğun bir şekilde ortaya çıkması tüberküloza karşı mücadelede etkili ve yeni ajanlara olan ihtiyacın artmasına sebep olmaktadır. Maalesef bu amaç için geliştirilmiş çok az yeni ilaç mevcuttur. Sonuç olarak tüberkülozla savaşmak için yeni ve etkili ilaç geliştirme çalışmalarına büyük oranda ihtiyaç duyulmaktadır (Burmaoglu *et al.* 2017).



Şekil 1.12. Bazı doğal anti-tüberküloz ajanlar

Halojen ihtiva eden (özellikle flor) kalkonlar ile ilgili olarak bu bileşiklerin çok yüksek anti-kanser aktivite gösterdikleri rapor edilmektedir (Mahapatra *et al.* 2015).

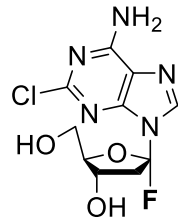
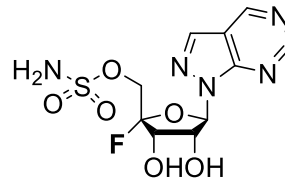
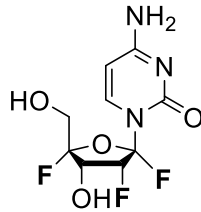
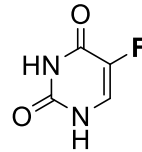
Florun doğal yapısından kaynaklanan çeşitli özelliklerinden dolayı özellikle medisinale kimyada flor ihtiva eden bileşikler üzerindeki aktivite çalışmaları araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, bir biyoaktif moleküle flor atomunun girmesi minimum sterik değişikliklere sebep olmaktadır ve böylelikle bileşik ile enzimin aktif bölgesi, reseptör tanıma bölgesi ve diğer biyolojik sistemler ile etkileşimini kolaylaştırmaktadır. Diğer taraftan florun yüksek elektronegatifliğinden dolayı molekülün fiziksel ve kimyasal özellikleri de önemli ölçüde değişmektedir (Ojima *et al.* 2009).

Genel olarak flor atomunun bir moleküle katkısı iki açıdan değerlendirilebilir. Kimyasal açıdan flor, küçük bir atomdur, yüksek elektronegativiteye ve düşük reaktiviteye sahiptir ve lipofildir. Biyolojik açıdan ise C-F bağının kuvvetli olması metabolik işlemlere karşı direnç oluşturur, bağ etkileşimleri üzerine oldukça etkilidir, yüksek metabolik kararlılığı sayesinde hedef moleküle arasındaki ilişkinin artmasını sağlar, ilaçların seçici reaktivliği ve fiziksel özellikleri üzerinde etkilidir ve ilaç tasarımı açısından azottan sonra en favori ikinci heteroatomdur (Ojima *et al.* 2009).

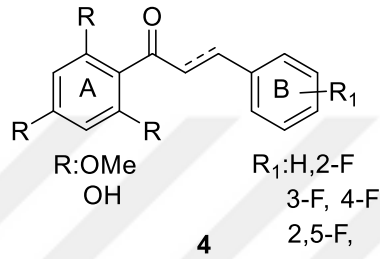
Çizelge 1.1. Organoflor bileşiklerinin özellikleri

Kimyasal	Biyolojik
Küçük atom çapı	Komşu fonksiyonel gruplara elektronegatif etki
Lipofilik	Metabolik proseslere dayanıklı güçlü C-F bağı
Yüksek elektronegatiflik	Yağ çözünürlüğünü artırma, biyo uyumluluk
Düşük reaktivite	İlaçların izosterik analoglarının sentezi
	Biyokimyasal süreçlerin çalışmasında kullanışlı olması

Son yıllarda flor ihtiva eden ilaç adayı bileşikler çok yaygın hale gelmiştir (Hegmann *et al.* 2008). 2005 yılında en çok satılan on ilacın yarısının flor ihtiva ettiği bildirilmiştir. Şekil 1.13’de gösterilen nükleosid analogu dört doğal ürün flor ihtiva etmesinin yanında kanser ilacı olarak kullanılan ilk doğal ürünlerdir (Smith *et al* 2006).

**clofarabine****nucleocidin****gemcitabine****5-fluoruracil****Şekil 1.13.** Flor içeren doğal ürünler

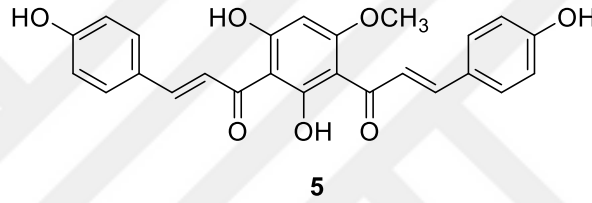
Bu tez çalışması kapsamında A halkasının farklı pozisyonlarda metoksi ve hidroksi grupları, B halkasının farklı pozisyonlarında ise flor ihtiva eden kalkon/dihidrokokalkon türevleri uygun asetofenonlar ile uygun benzaldehitlerin bazik ortamda kondenzasyonu ile sentezlendi. Yine bu çalışma kapsamında sentezleri gerçekleştirilen tüm bileşiklerin anti-kanser, anti-tüberküloz, anti-mikrobiyal, anti-bakteriyel ve anti-fungal aktivite çalışmaları ortak çalışma grubu tarafından yapıldı.



Şekil 1.14. Sentezlenen moleküllerin genel yapısı

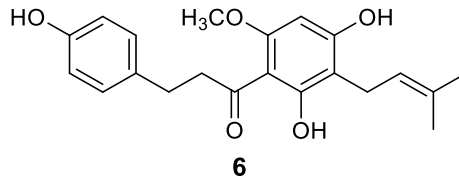
2. KURAMSAL TEMELLER

Kalkon ve dihidrokalkon türevlerinin göstermiş oldukları çok sayıda biyolojik aktivite ve farmakolojik özelliklerinden dolayı bu bileşiklerle alakalı olarak literatürde oldukça fazla sayıda çalışma bulunmaktadır. Vogel *et al.* (2010) gerçekleştirmiş oldukları bir çalışmada bir kalkon türevi olan 3'-kumaroil-2',4,4'-trihidroksi-6'-metoksikalkon (**5**)'in oldukça güçlü bir anti-oksidatif aktivite gösterdiğini ve bunun yanı sıra insan epitel hücrelerinde sitotoksik aktiviteyi artırdığını rapor etmişlerdir (Vogel *et al.* 2010).



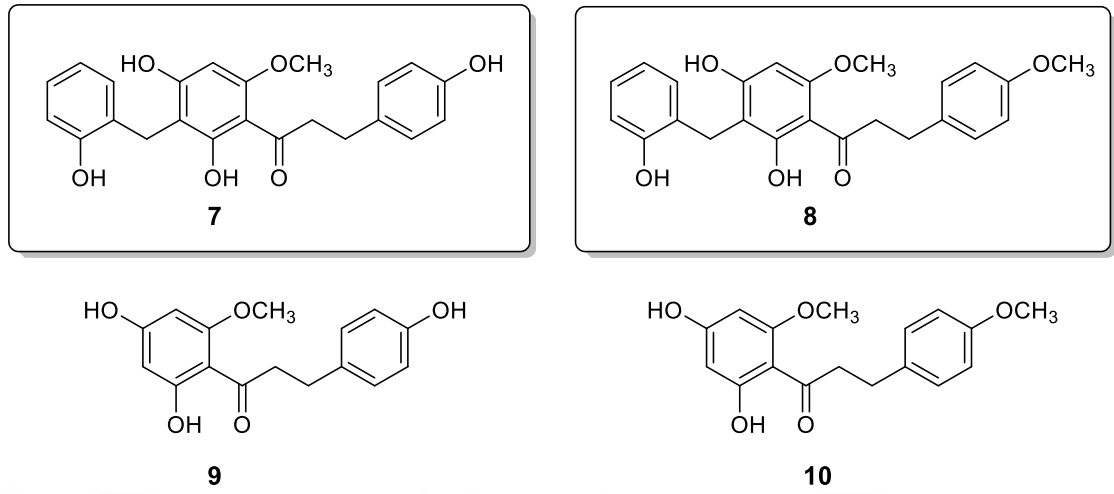
Şekil 2.1. 3'-kumaroil-2',4,4'-trihidroksi-6'-metoksikalkon (**5**) bileşiği

Tronina *et al.* (2013) dihidrokalkon türevi olan 4,2',4'-trihidroksi 6'-metoksi-3-prenil- α,β -dihidrokalkon'un (**6**) cis platinden daha yüksek sitotoksik aktivite gösterdiğini belirlemişlerdir (Tronina *et al.* 2006).



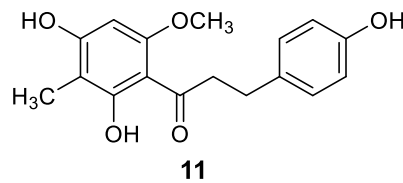
Şekil 2.2. 4,2',4'-trihidroksi-6'-metoksi-3-prenil- α,β -dihidrokalkon (**6**) bileşiği

Prawat *et al.* (2013) dihidrokalkon türevi olan **7**, **8**, **9** ve **10** bileşikleri üzerine yapmış oldukları bir çalışmada üç ayrı insan kanser hücresine karşı bu bileşiklerin sitotoksitelerini araştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda özellikle **7** ve **8**'in çok güçlü biyolojik aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.



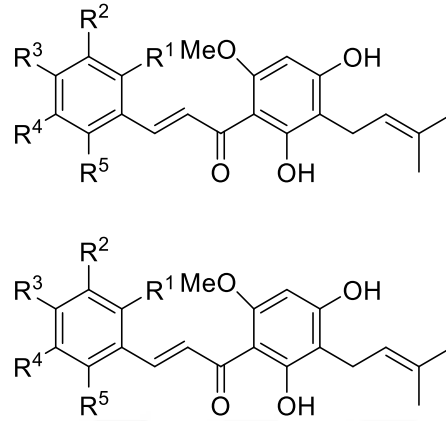
Şekil 2.3. Anti-kanser özellik gösteren kalkon bileşikleri

Guo *et al.* (2013) bir dihidrokalkon türevidir olan **11**'in, çok önemli hücresel enerji sensörü ve metabolik homeostazın temel düzenleyicisi olan AMPK (Aktive olan monofosfat protein kinaz)'nın aktivasyonu üzerindeki etkisini incelemek için bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bu yüzden AMPK'nın diyabet ve buna bağlı hastalıklarla ilgili çalışmalarda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (Zang *et al.* 2009). Gerçekleştirmiş oldukları bu çalışmanın sonucunda **11** bileşiğinin AMPK'nın fosforillenmesi üzerinde çok önemli destekleyici bir etkiye sahip olduğunu belirlemişlerdir.



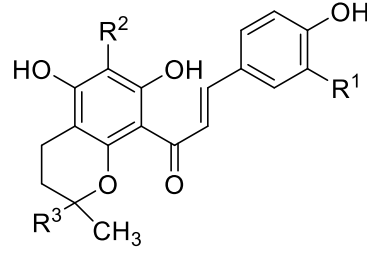
Şekil 2.4. **11** bileşiğinin yapısı

Zhang *et al.* (2015) yılında yapmış oldukları bir çalışmada kalkon yapısına sahip Xanthohumol ve buna benzer on üç yeni kalkon türevinin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Sentezledikleri bu bileşiklerin anti-kanser aktivitelerini incelemiş ve sonuç olarak tüm bu bileşiklerin anti kanser aktiviteye sahip olduklarını rapor etmişlerdir.

Çizelge 2.1. Anti-kanser aktivite gösteren Xanthohumol ve bazı türevleri

12 (Xn)	R ¹ = H	R ² = H	R ³ = OH	R ⁴ = H	R ⁵ = H
13	R ¹ = H	R ² = H	R ³ = OMe	R ⁴ = H	R ⁵ = H
14	R ¹ = H	R ² = OMe	R ³ = OH	R ⁴ = H	R ⁵ = H
15	R ¹ = H	R ² = OH	R ³ = OH	R ⁴ = H	R ⁵ = H
16	R ¹ = OMe	R ² = H	R ³ = H	R ⁴ = H	R ⁵ = H
17	R ¹ = H	R ² = OMe	R ³ = OMe	R ⁴ = H	R ⁵ = H
18	R ¹ = OMe	R ² = OMe	R ³ = OMe	R ⁴ = H	R ⁵ = H
19	R ¹ = OMe	R ² = H	R ³ = OMe	R ⁴ = OMe	R ⁵ = H
20	R ¹ = H	R ² = OMe	R ³ = OMe	R ⁴ = OMe	R ⁵ = H
21	R ¹ = H	R ² = H	R ³ = Cl	R ⁴ = H	R ⁵ = H
22	R ¹ = H	R ² = H	R ³ = NO ₂	R ⁴ = H	R ⁵ = H
23	R ¹ = H	R ² = H	R ³ = CF ₃	R ⁴ = H	R ⁵ = H

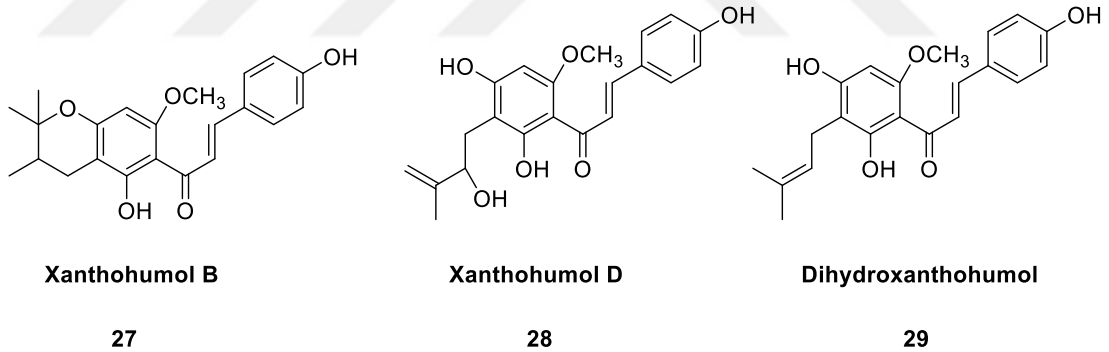
Daikonya *et al.* (2004) yılında *Mallotusphilippinensis* meyvesinden izole ettikleri *Mallotophilippens* C, D, E doğal ürünleri üzerinden gerçekleştirmiş oldukları aktivite çalışması sonucu bu kalkan türevlerinin anti-inflamatuar etki gösterdiklerini bildirmişlerdir.



- 24 C** $R^1 = H$ $R^2 = CH_2CH=C(CH_3)CH_2CH_2CH=C(CH_3)_2$ $R^3 = CH_3$
25 D $R^1 = OH$ $R^2 = CH_2CH=C(CH_3)CH_2CH_2CH=C(CH_3)_2$ $R^3 = CH_3$
26 E $R^1 = OH$ $R^2 = CH_2CH=C(CH_3)_2$ $R^3 = CH_2CH=C(CH_3)_2$

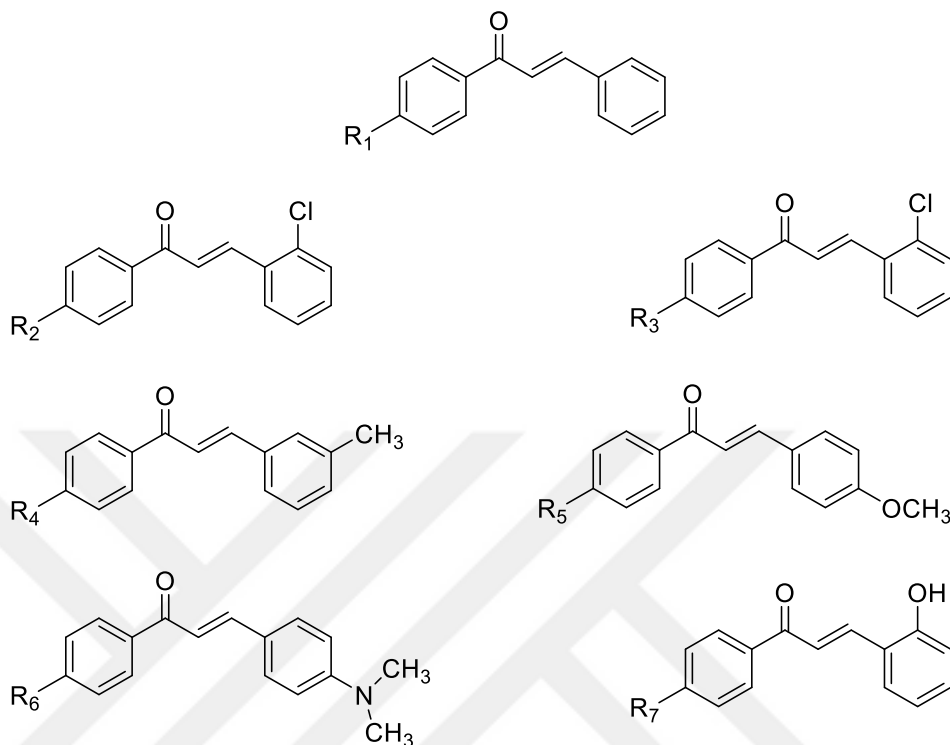
Şekil 2.5. Mallotophilippens C, D, E doğal ürünleri

Zhao *et al.* (2003) bir doğal ürün analoğu olan Xanthohumol B, D ve Dihydroxanthohumol bileşiklerinin nitrik oksit inhibisyonunda anti-inflamatuar aktivitesini incelemişlerdir. Yapmış oldukları çalışma sonucunda bu doğal ürünlerin anti-inflamatuar aktiviteye sahip olduklarını rapor etmişlerdir.



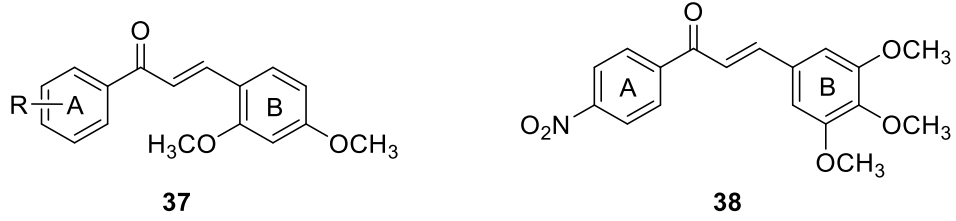
Şekil 2.6. Xanthohumol B, D ve Dihydroxanthohumol (27, 28, 29) doğal ürünleri

Syam *et al.* (2012) sentezledikleri çeşitli kalkon türevleri üzerinden çeşitli insan kanser hücre hatlarına karşı *in vitro* şartlarda sitotoksikite çalışmaları yapmışlardır. Sentezledikleri kalkon bileşiklerinin sitotoksikitelerini, MCF-7 (göğüs), A549 (akciğer), PC3 (prostat), HT-29 (kolon) ve WRL68 (karaciğer) kanser hücreleri üzerinden MTT analiz yöntemini kullanarak tespit etmişlerdir. Gerçekleştirdikleri çalışmanın sonucunda **30(a)**, **31(a)**, **32(b)**, **35(c)**, **35(d)** ve **36** bileşiklerinin tüm kanser hücre hatlarına karşı yüksek sitotoksikiteye sahip oldukları belirlenmiştir (Syam *et al.* 2012).

Çizelge 2.2. Anti-kanser aktivite gösteren kalkon türevleri

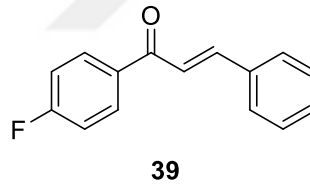
30	$R^1 = \text{H(a)}$	$R^1 = \text{OH(b)}$	$R^1 = \text{Me(c)}$	$R^1 = \text{OMe(d)}$
31	$R^2 = \text{H(a)}$	$R^2 = \text{OH(b)}$	$R^2 = \text{Me(c)}$	$R^1 = \text{OMe(d)}$
32	$R^3 = \text{H(a)}$	$R^3 = \text{OH(b)}$	$R^3 = \text{Me(c)}$	$R^3 = \text{OMe(d)}$
33	$R^4 = \text{H(a)}$	$R^4 = \text{OH(b)}$	$R^4 = \text{Me(c)}$	$R^4 = \text{OMe(d)}$
34	$R^5 = \text{H(a)}$	$R^5 = \text{OH(b)}$	$R^5 = \text{Me(c)}$	$R^5 = \text{OMe(d)}$
35	$R^6 = \text{H(a)}$	$R^6 = \text{OH(b)}$	$R^6 = \text{Me(c)}$	$R^6 = \text{OMe(d)}$
36	$R^7 = \text{H}$			

Singh *et al.* (2014) bir kalkon türevi olan **37** bileşiği üzerinden yapmış oldukları çalışmada, A halkasında $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{F}$ ve $-\text{NO}_2$ grupları ihtiva eden türevlerinin tüm kanser hücrelerinde en az aktivite gösterdiğini belirlemişlerdir. Yine A halkasının para pozisyonunda $-\text{NO}_2$ ihtiva eden **38** bileşiğinin yaptıkları çalışmada anti-kanser aktivitede önemli ölçüde artışa sebep olduğunu belirlemişlerdir.



Şekil 2.7. Anti-kanser aktiviteye sahip farklı kalkon analogları

Bir lizozomal sistein proteaz enzimi sınıfından olan Katepsin-K özellikle insan meme kanseri hücrelerinde görülür ve tümörün yayılmasını kontrol eder. Bu enzimin inhibisyonu ile yayılan tümör baskılanarak meme kanseri daha etkili bir şekilde tedavi edilmektedir (Gall *et al.* 2007). Ramalho *et al.* (2013) bazı kalkon türevleri üzerinde Katepsin-K enzim inhibisyonu çalışmasını gerçekleştirerek özellikle bileşik **39**'un MDA-MB-435, HCT-8 ve SF-295 hücre hatlarında %85'in üzerinde bir enzim inhibisyonu gerçekleştirdiğini bildirmişlerdir.



Şekil 2.8. Katepsin-K inhibitörü **39** bileşiğinin yapısı

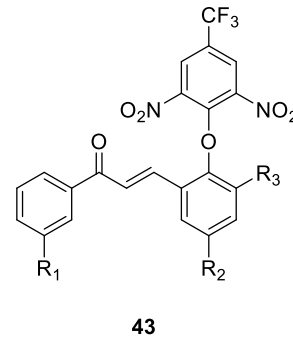
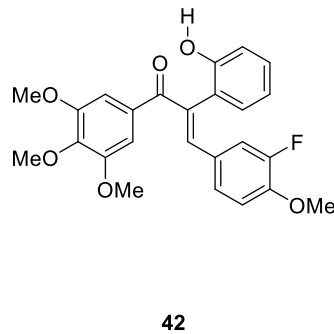
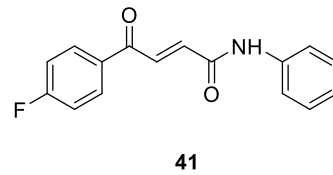
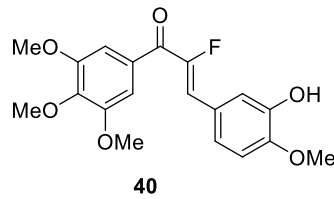
Mikrotubuller, ökaryotik organizmalarda bulunurlar ve mitoz, motilite, hücre iskelet yapısı ve hücre içi taşıma ve salgılanma gibi fonksiyonlardan sorumludurlar. Tubulin, mikrotubullerin ana yapı bileşenidir ve birbirine benzer fakat özdeş olmayan α ve β gibi iki alt birime sahip dimerik bir protein molekülüdür (Biswas *et al.* 1984; Mandekow *et al.* 1989). Kalkon molekülü tubulin proteinine bağlanarak mitozun en gerekli basamağı olan polimerizasyonu önler ve böylece hücre iskelet fonksiyonuna müdahale edilir ve mitoz durdurulur.

Lawrence *et al.* (2006) bir seri α -florokalkon türevi sentezleyerek tubulin inhibisyonu çalışmasını gerçekleştirmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre **40** bileşiğinin ($IC_{50} = 0.4mM$) en yüksek inhibisyon aktivitesi gösterdiğini bildirmişlerdir.

Vitorovic *et al.* (2013) bir seri kalkon türevi sentezleyerek bu bileşiklerin HeLa, FemX, ve K562 hücre hatlarına karşı anti-proliferatif aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşik **41**'in G2/M fazında hücrelerin birikmesine sebep olduğunu fakat mikrotubul polimerizasyonu inhibisyonunun temel modu olmadığını rapor etmişlerdir.

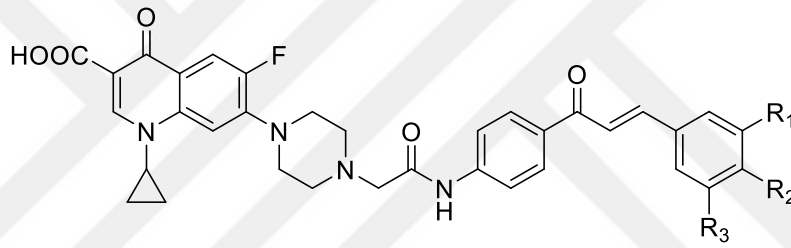
Ducki *et al.* (2009) combrestatin tipi bir seri kalkon türevi sentezleyerek bu bileşiklerin P388, L1210, A549 ve A2780 hücre hatlarına karşı hücre proliferasyon inhibisyonunu araştırmışlardır. Bu çalışma sonucunda **42**'nin en aktif molekül olduğunu bildirmişlerdir.

Zhang *et al.* (2012) geleneksel olmayan bir seri kalkon türevi sentezleyerek bu bileşiklerin tubulin inhibisyonunu incelemişlerdir. Sentezledikleri bileşikler içerisinde özellikle triflorometil grubu içeren bileşik **43**'ün MCF-7 ve A549 hücre hatlarında en yüksek aktivite (0.03 ve $0.95 \mu g/mL^{-1}$) gösterdiğini rapor etmişlerdir.



Şekil 2.9. Tubulin inhibitörü flor-substitüe kalkonlar

DNA'nın çift sarmallı yapısı onu zor ayrıştırılır kılmaktadır. Aynı şekilde birçok enzim de ayrıştırma sırasında DNA'nın gen yapısında hasarlar oluşturabilmektedir. DNA topolojisini düzenleyen enzimlere topoizomerez enzimleri denilmektedir. Tüm topoizomerez II enzimleri iki farklı DNA sarmalının açılmasını ve sarılmasını katalizler. İnhibitörler DNA'nın çift kırılmalarının güçlü bir indükleyicileridir. Topoizomerez II inhibitörleri çok miktarda kromozomal bozukluğa sebep olmaktadır (Lodish *et al.* 2000; Larsen *et al.* 2003). Bir seri yeni N-4-piperazinil-siprofloksasin-kalkon hibrit bileşikler hazırlanarak bu bileşiklerden özellikle **44** ve **45**'in tek dozunun bile farklı hücre hatlarında çok güçlü bir inhibisyon etkisine sahip oldukları rapor edilmiştir (Aziz *et al.* 2013).

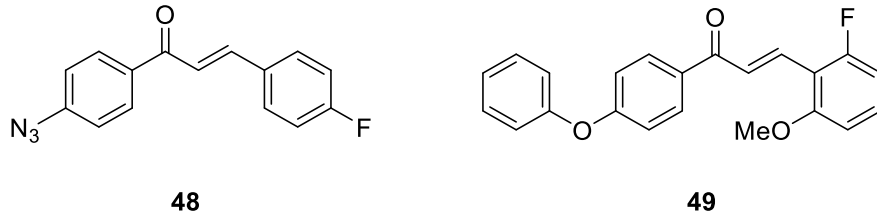


(**44**) $R_1=R_2=R_3=H$, (**45**) $R_1=R_2=R_3=OMe$, (**46**) $R_1=R_3=H$, $R_2=OMe$, (**47**) $R_1=R_2=OCH_2O$, $R_3=H$

Şekil 2.10. Topoizomerez inhibitörü flor-süstitüe kalkonlar

Çok sayıda kalkon türevi literatürde sitotoksik ajan olarak bildirilmiştir. Nakhjavania *et al.* (2014) bir seri kalkon türevi sentezleyerek bu bileşiklerin HepG2, A549 ve MCF-7 hücre hatlarında COX-1 ve COX-2 seçiciliğini araştırmışlardır. Sentezlenen bileşiklerden flor ihtiva eden **48** bileşiğinin A549 ve MCF-7 hücre hatlarında sitotoksik etki gösterdiğini rapor etmişlerdir.

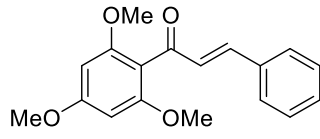
Jain *et al.* (2014) bir seri halojen ihtiva eden kalkon türevleri sentezleyerek bunların PC-3, COLO-205, OVCAR-5, HEP-2 ve IMR-32 hücre hatlarında büyüme inhibitör aktivitesini incelemişlerdir. Bileşik **49**'un OVCAR-5 hücre hattında aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



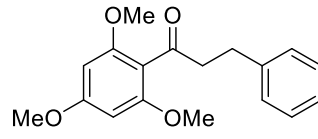
Şekil 2.11. 48 ve 49 bileşiklerinin yapısı

Florun süstitüent etkisi üzerinde Burmaoglu *et al.* (2016) yapmış oldukları çalışmada B halkasının değişik pozisyonlarında flor ve A halkasının 2, 4 ve 6 pozisyonlarında OMe ve OH fonksiyonel grupları ihtiva eden bir seri kalkon türevi sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin A549, A498, HeLa, A375 ve HepG2 hücre hatlarına karşı MTT metodu kullanılarak anti-proliferatif aktivitelerini incelemişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre sentezlenen bileşiklerin tamamına yakınının anti-proliferatif aktivite gösterdiği ve moleküldeki flor sayısı arttıkça bu etkinin de arttığı rapor edilmiştir.

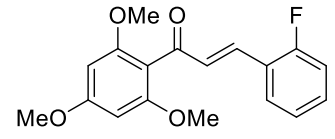
Shi *et al.* (2010) elde ettikleri bir seri tiyoazoil kalkon türevlerinde anti-proliferatif etki incelemişler ve özellikle flor ihtiva eden 56 bileşiğinin önemli bir aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir.



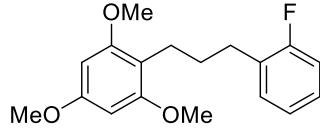
50



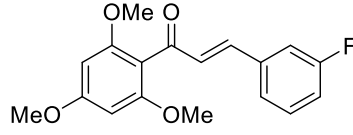
51



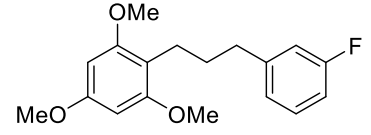
52



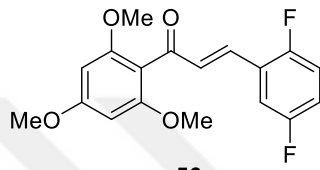
53



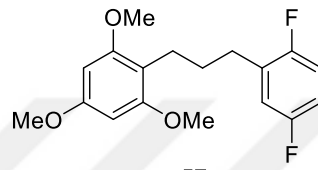
54



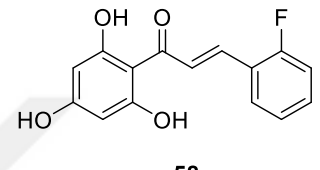
55



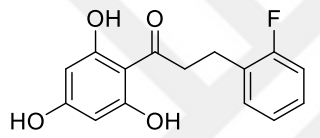
56



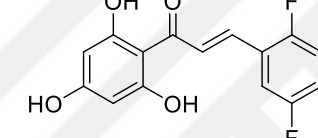
57



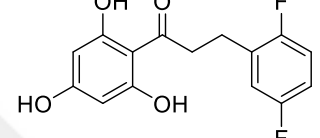
58



59



60



61

Şekil 2.12. Anti-proliferatif aktivite gösteren kalkonlar

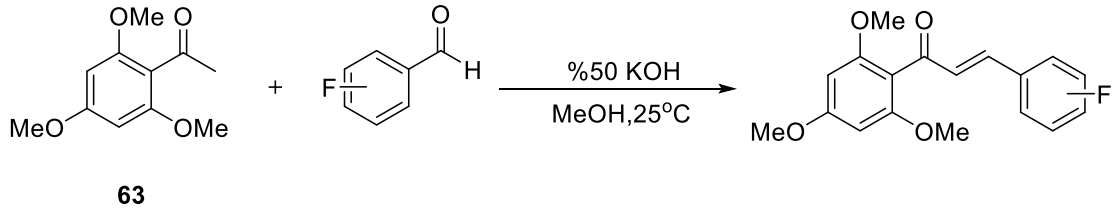
3. MATERYAL ve YÖNTEM

Bu tez çalışması kapsamında 2,4,6-trimetoksiasetofenon (**63**) ve 2,4,6-trihidroksiasetofenon (**64**) farklı pozisyonlarda flor ihtiva eden benzaldehit türevleri ile bazik şartlarda Claisen-Schmidt reaksiyonuna tabi tutularak kalkon ve dihidrokalkon türevleri elde edildi. Elde edilen bileşikler biyolojik aktivite çalışmaları için ortak çalışma grubuna gönderildi. Aktivite çalışmaları kapsamında sentezlenen moleküller üzerinden anti-kanser, anti-tüberküloz ve anti-mikrobiyal aktivite gösteren yapılar belirlendi. Ayrıca aktivite çalışmaları sonucunda ilaç öncüsü olabilecek potansiyele sahip moleküllerin belirlenmesi de amaçlandı (Şekil 3.1).

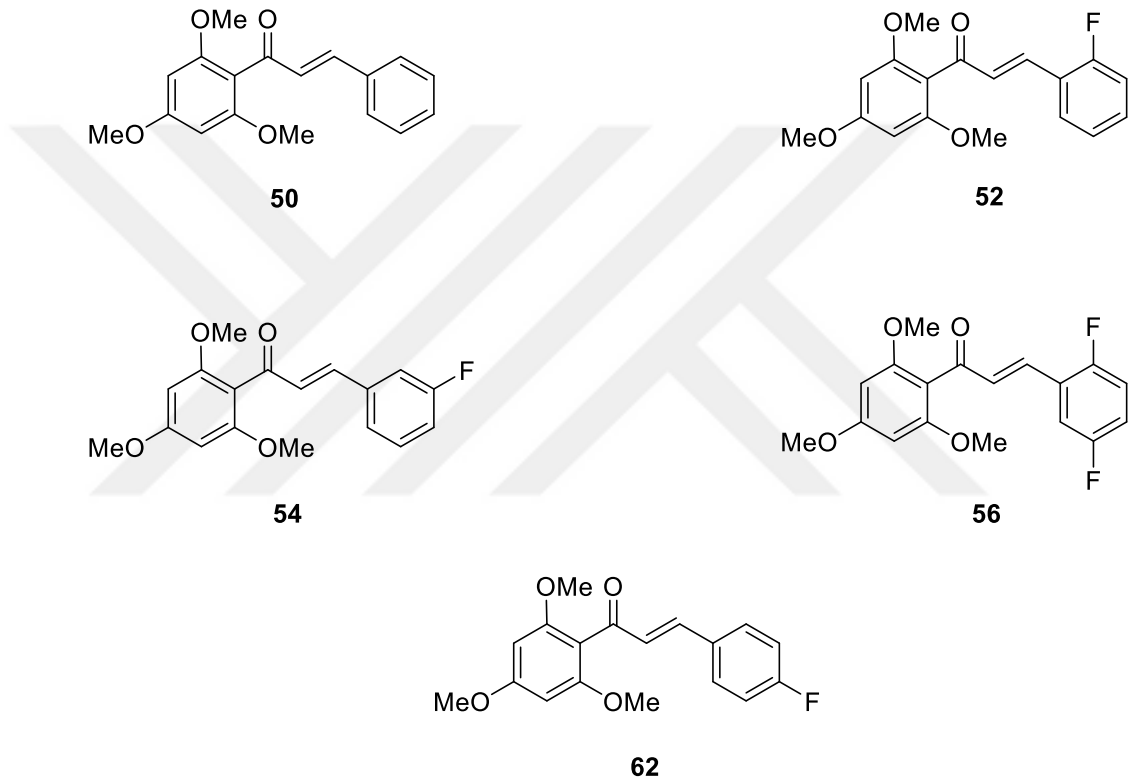


Şekil 3.1. Kalkon ve dihidrokalkonların genel yapısı

Sentez çalışmalarına 2,4,6-trimetoksiasetofenon (**63**)'ün uygun flor-süstitüe benzaldehitler ile kondenzasyon reaksiyonlarıyla başlandı. Bunun için 2,4,6-trimetoksiasetofenon (**63**) (1 ekv.) MeOH (2.5 mL) içerisinde çözüldü ve uygun flor-süstitüe benzaldehit türevleri (1,6 ekv.) ve %50 KOH (1.5 mL) çözeltisi ilave edilerek reaksiyon oda sıcaklığında yaklaşık 15 saat karıştırıldı. MeOH evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına 2M HCl (2 mL) çözeltisi ilave edilerek DCM ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürünler DCM/Hek çözücü sistemi ile çöktürme işlemine tabi tutularak saflaştırıldı. Kondenzasyon reaksiyonu sonucu **50**, **52**, **54**, **56** ve **62** bileşikleri yüksek verimler (%80-98) ile elde edildi (Şekil 3.2).



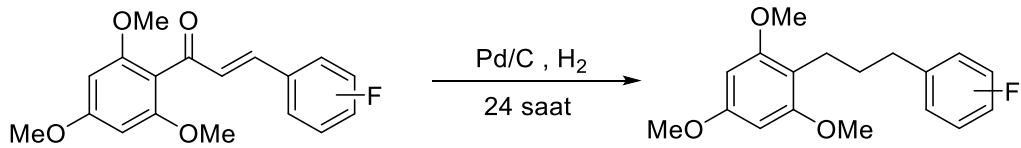
Şekil 3.2. 50, 52, 54, 56 ve 62 bileşiklerinin genel sentezi



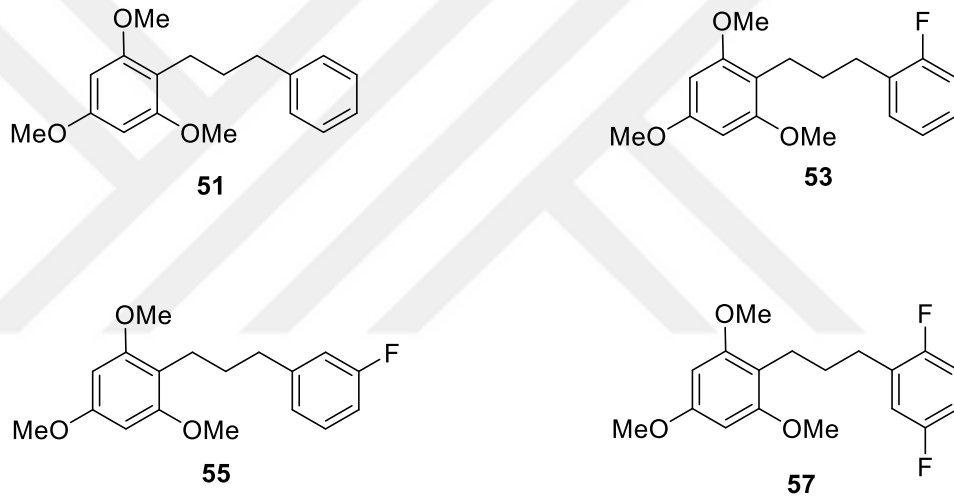
Şekil 3.3. 2,4,6 trimetoksiasetofenon iskeletine sahip kalkon bileşiklerinin yapıları

A-halkasında trimetoksi grupları ihtiva eden dihidrokalkon bileşiklerinin sentezi için elde edilen kalkon bileşikleri **50**, **52**, **54** ve **56** Pd/C (%10) katalizörlüğünde H₂ gazı ile EtOH (10 mL) içerisinde ve oda sıcaklığında hidrojenasyona tabi tutuldu. Aynı sıcaklıkta 18 saat karıştırılan reaksiyon TLC ile kontrol edilerek durduruldu. Elde edilen ürün karışımları süzülerek EtOH ile yıkandı. EtOH evaporatör ile uzaklaştırıldı. Ham ürünler kolon kromatografisi (silika jel) ile saflaştırıldı. Dihidrokalkon bileşikleri **51**, **53**, **55** ve **57** iyi verimler (%65-85) ile elde edildi. Hidrojenasyon reaksiyonları neticesinde elde edilen ürünlerin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde hidrokarbon

bölgesinde altı proton rezonans olurken yine ^{13}C NMR spektrumunda da karbonil karbonuna ait herhangi bir sinyal görülememiştir. Hidrojenasyon esnasında moleküldeki çift bağ ile birlikte karbonil grubunun da indirgendiği anlaşılmaktadır (Şekil 3.4).



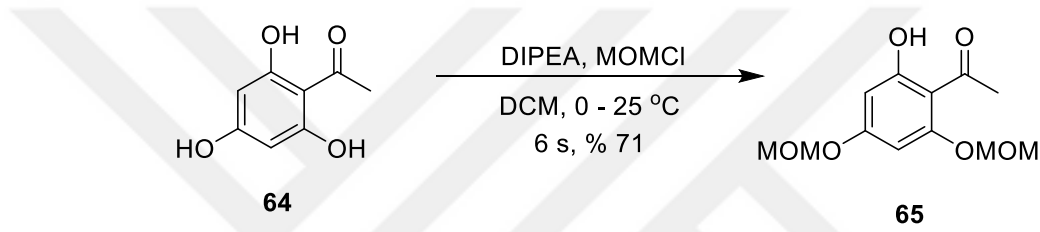
Şekil 3.4. 51, 53, 55 ve 57 bileşiklerinin genel sentezi



Şekil 3.5. 2,4,6 trimetoksiasetofenon iskeletine sahip dihidrokalkon bileşiklerinin yapıları

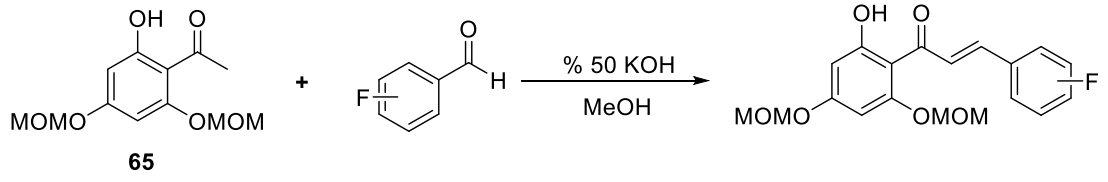
Bu çalışma kapsamında yukarıdaki çalışmalar ile eş zamanlı olarak A-halkasında trihidroksi grupları ihtiva eden flor-süstitüe kalkon türevlerinin de sentezleri gerçekleştirilmiştir. Bunun için, 2,4,6-trihidroksiasetofenon (**64**) bileşiği çıkış bileşiği olarak seçildi. Öncelikle **64** bileşiğinin trimetoksi kalkon türevlerinin sentezlerinde olduğu gibi uygun flor-süstitüe benzaldehitler ile kondenzasyon reaksiyonları denendi. Reaksiyonlar sonucunda çok fazla ürün karışımı elde edildiği gibi NMR spektrumları incelendiğinde istenilen ürünlere ait herhangi bir sonuca da ulaşılamadı. Kondenzasyonun olmamasının çıkış bileşiğindeki fenolik hidroksil gruplarından kaynaklandığı düşünüldü. Hidroksil gruplarının MOMCl ile korunduktan sonra

kondenzasyonun ilerleyeceği öngörüldü. Bu amaçla **64** bileşiği (1 ekv.) kuru DCM (5mL) içerisinde çözüldü. Üzerine DIPEA (2.9 ekv.) 0 °C’de eklenerek reaksiyon karışımı 20 dk bu sıcaklıkta karıştırıldı. Sonra MOMCl (2.1 ekv.) karışım üzerine ilave edildi ve reaksiyon 6 saat oda sıcaklığında azot atmosferinde karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon doygun NH_4Cl (2 mL) ilave edilerek durduruldu ve DCM ile ekstrakte edildi. Organik faz NaSO_4 ile kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika jel) ile saflaştırıldı ve %71 verimle **65** bileşiği elde edildi (Şekil 3.6).

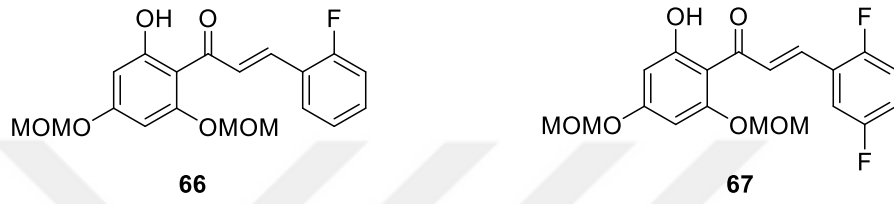


Şekil 3.6. **65** bileşiğinin sentezi

65 bileşiğinin elde edilmesinden sonra bu bileşik üzerinden uygun benzaldehitler ile kondenzasyon reaksiyonlarına geçildi. Bunun için **65** bileşiği (1 ekv.) MeOH (5 mL) içerisinde çözüldü. Karışım üzerine uygun benzaldehit türevleri (1.6 ekv.) ve %50 KOH (1.5 mL) ilave edildi ve reaksiyon oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı. 18 saat sonunda reaksiyon TLC ile kontrol edilerek durduruldu ve MeOH evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışım üzerine 2M HCl (2 mL) eklendi ve EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulup çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürünler EtOAc/Hek çözücü sistemi ile çöktürme işlemine tabi tutularak saflaştırıldı. Kondenzasyon reaksiyonu sonucu **66** ve **67** bileşikler yüksek verimler ile (%70-80) elde edildi (Şekil 3.7).

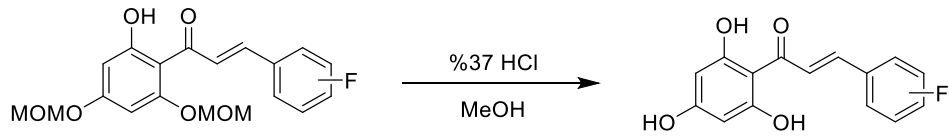


Şekil 3.7. 66 ve 67 bileşiklerinin genel sentezi

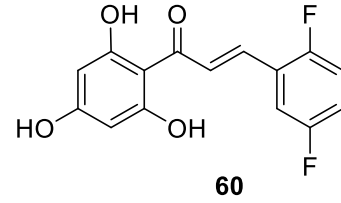
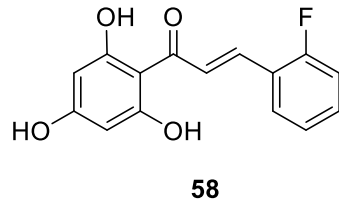


Şekil 3.8. 66 ve 67 bileşiklerinin yapıları

Daha sonra elde edilen MOM-korunmuş kalkon bileşikleri **66** ve **67** EtOAc (3 mL) içerisinde çözülerek 12M HCl (2 ekv.) damla damla ilave edildi ve oda sıcaklığında 12 saat reaksiyona tabi tutuldu. 12 saat sonra reaksiyon karışımına su ilave edildi (2 mL) ve EtOAc (3 x 2.5 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak koruyucu grupları moleküllerden uzaklaştırma işlemi gerçekleştirildi. Reaksiyon sonunda elde edilen ham ürünler çöktürme yöntemi ile saflaştırılarak (EtOAc/Hek) **58** ve **60** bileşikler iyi verimler (%40-70) ile elde edildi (Şekil 3.9).

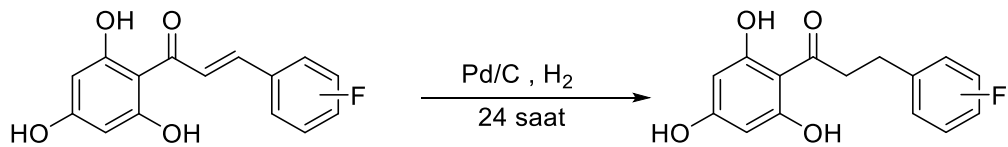


Şekil 3.9. 58 ve 60 bileşiklerinin genel sentezi

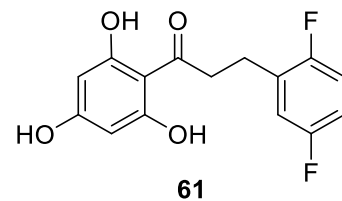
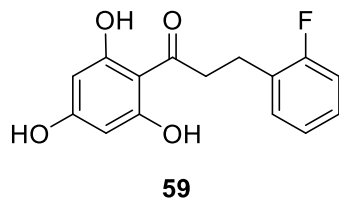


Şekil 3.10. 2,4,6 trihidroksiasetofenon iskeletine sahip kalkon bileşiklerinin yapıları

Son olarak bu bileşikler üzerinden ilgili dihidrokalkon türevlerine geçildi. Bunun için **58** ve **60** bileşikleri Pd/C (%10) katalizörlüğünde H₂ gazı ile EtOAc (3 mL) içerisinde ve oda sıcaklığında 18 saat reaksiyona tabi tutuldu. Elde edilen ham ürünler kolon kromatografisi (silika jel) ile saflaştırıldı. Dihidrokalkon bileşikleri **59** ve **61** iyi verimler (%65-75) ile elde edildi (Şekil 3.11). Bu bileşiklere ait NMR spektrumları incelendiğinde yalnızca çift bağın indirgendiği görülmektedir. Trimetoksi türevlerde olduğu gibi karbonil grubu hidrojenasyon esnasında indirgenmemiştir. Bu durumun 2' pozisyonundaki hidroksil grubu ile karbonil grubu arasında altılı bir geçiş kompleksi ile karbonil grubunun kararlı kılındığı ve bu yüzden karbonil grubunun indirgenmediği düşünülmektedir.



Şekil 3.11. **59** ve **61** bileşiklerinin genel sentezi



Şekil 3.12. 2,4,6-trihidroksiasetofenon iskeletine sahip dihidrokalkon bileşiklerinin yapıları

3.1. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Tez kapsamında gerçekleştirilen biyolojik çalışmalar Prof. Dr. Öztekin Algül yöneticiliğindeki ortak çalışma grubu tarafından yapılmıştır. Bu kısımda aktivite çalışmalarında kullanılan yöntemler kısaca açıklanmıştır.

3.1.1. Anti-proliferatif aktivite çalışmaları

Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen on iki kalkon/dihidroalkon (**50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61**) türevlerinin anti-proliferatif aktiviteleri araştırıldı. Bunun için öncelikle bu on iki molekülün beş farklı kanser hücresi ve MTX (Methotrexate)'a karşı spesifiklikleri belirlendi. Anti-proliferatif özellikleri değerlendirmek için sentezlenen bileşikler iki ana gruba (metoksi- ve hidroksi-süstitüe) ve üç alt gruba (kalkon, yarı doymuş veya doymuş) ayrıldı. Bu grupların kanser hücre proliferasyonu üzerine etkileri beş farklı kanser hücresi (A529, A498, HeLa, A375 ve HepG2) kullanılarak in-vitro şartlarda değerlendirildi. Bileşiklerin spesifikliklerini ve toksisitelerini belirlemek için normal insan hücresine (HEK 293) karşı bileşikler test edildi. Bileşiklerin spesifiklikleri normal hücreye karşı bileşiklerin IC₅₀ (İnhibisyon konsantrasyonunun yarı değeri) değerlerinin ilgili hücre hattına karşı bileşiklerin IC₅₀ değerlerine oranı ile belirlendi.

$$\text{Spesifiklik} = \frac{\text{Normal hücreye karşı bileşiklerin IC}_{50} \text{ değeri}}{\text{İlgili hücre hattına karşı bileşiklerin IC}_{50} \text{ değeri}}$$

Tüm bileşiklerin en düşük toksik oldukları/toksik olmadıkları konsantrasyonları HEK-293 hücre hattı üzerinden belirlendi ve anti-proliferatif aktivite çalışmaları bu toksik olmayan konsantrasyonların üzerinden gösterildi. İncelenen moleküller ve MTX 0-96 saat aralığında her bir kanser hücre hattına maruz bırakıldı ve inkübasyon sonunda tüm hücrelerin MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] analiz metodu kullanılarak stotoksisite yanıtları değerlendirildi. Elde edilen tüm değerler Çizelge 5.1'de gösterilmektedir.

3.1.2. Anti-tüberküloz aktivite çalışmaları

Sentezlenen on üç kalkon/dihidroalkon bileşiklerinin (50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62) her birinin MIC (Minimum inhibisyon konsantrasyonu) değerleri agar oran metodu ile elde edildi. Pozitif ve negatif büyüme kontrolleri her bir analiz için kullanıldı ve kontrol ajanı olarak INH (Sigma 13377) ve EMB (Sigma E4630) ilaçları kullanıldı. *M.Tuberculosis* H37Rv, standart tür olarak kullanıldı. Referansların ve test edilen bileşiklerin çözücüleri 1000 µg/mL konsantrasyonda DMSO/H₂O (%50) olarak hazırlandı. Bu çözücüler 0.22 µM'lık bir membran filtresinden süzüldü. Middlebrook 7H10 Agar Medium, oleic acid-albumin-dextrose-catalase ile tamamlandı. Bileşikler ve kontrol ajanları uygun nihai bir konsantrasyon elde etmek için agar medium içine eklendi. INH ve EMB'nin son konsantrasyonları 0.2-1 µg/mL ve sırasıyla 5-10 µg/mL dir. Bileşikler 5, 10, 20, 40 ve 80 µg/mL konsantrasyonlarda hazırlandı. Herhangi bir referans ya da test edilen bileşikler olmadan agar, pozitif bir büyüme kontrolü olarak kullanıldı ve hazırlanan agar medium'un 3mL'si steril tüp içerisine dağıtıldı. Nihai çözücülerdeki DMSO konsantrasyonu anti-mikobakteriyel için %1'i geçmeyecek şekilde hazırlandı.

Inoculum'un hazırlanması, H37Rv, Lowenstein Jensen medium ile korundu. Bir kültür süspansiyonu, McFarland No.1. standartından elde edilen 10⁻² ile 10⁻⁴'e eş bir yoğunluğa kadar seyreltilerek 7-10 gün arası 37°C'deki %10 OADC ile tamamlanan Middlebrook 7H9 broth içerisinde bir alt kültür olarak hazırlandı. Daha sonra seyreltilmiş süspansiyonun 0,1 mL'si farklı konsantrasyonlardaki bileşiklerin bulunduğu tüplere ve kontrol tüplerine verildi. Bu tüpler üç hafta boyunca %5 CO₂ atmosferinde 37°C'de inkübasyona tabi tutuldu. MIC değerleri, bakteriyel büyümenin %90'dan daha fazlasını inhibe eden en düşük konsantrasyon olarak tanımlandı ve INH ve EMB için sonuçlar CLSI'ya göre yorumlandı. MIC değerleri tüm seyreltiler içerisinde görünmeyen kolonilerin gösterildiği en düşük konsantrasyonlar olarak göz önünde bulunduruldu. Bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları iki kez tekrarlandı. Bu iki çalışmanın sonuçlarının neredeyse aynı olduğu belirlendi. MIC değerleri

bileşikler için ortalama aktivite değerleri olarak hesaplandı. Elde edilen sonuçlar Şekil 5.5 ve Çizelge 5.4’de gösterilmektedir.

3.1.3. Anti-mikrobiyel aktivite çalışmaları

Anti-mikrobiyal duyarlılık testleri referans metotlarla gerçekleştirildi. Test için *Staphylococcus aureus* (ATTC 25925), *Staphylococcus pyogenes* (ATTC 19615), *Enterococcus faecalis* (ATTC 29212), *Escherichia coli* (ATCC 25293), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Candida albicans* (ATCC 10231), *Candida glabrata* (RSHM 40199) ve *Candida parapsilosis* (ATTC 22019) mikrobiyal türleri kullanıldı.

Anti-fungal ve bakteriyel hücre inoculum 24 saatte, 28°C’de Tryptic Soy Agar (TSA) ve 24 saatte, 37°C’de Mueller-Hinton Agar (MHA) stok bir kültür büyümesinden hazırlandı. Mikroorganizma süspansiyon konsantrasyonları sterilize edilmiş tüpler 0.5 yoğunlukta McFarland’a göre ayarlandı. Başlıca bileşiklerin stok çözücüleri 1000 µg/mL’de DMSO içerisinde hazırlandı. Anti-mikrobiyal aktivite için değiştirilmiş bir microdilution test uygulandı ve deneyler bağımsız olarak tekrarlandı.

Anti-fungal testi için 11 hücre örneğinin her birine 100 Tryptic Soy Agar (TSA) ilave edildi. Test edilen çözücünden alınan 100 µL örnek ilk hücre örneğine ilave edildi ve iki katı seyreltilerek hazırlandı. Daha sonra 5 µL fungal süspansiyonu referans hücre örneği olan son tüp hariç her bir tüpe ilave edildi.

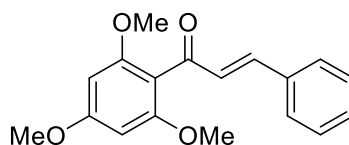
Anti-bakteriyel aktivite testi için 100 µL Mueller-Hinton Broth (MHB) 11 hücre örneğinin her birine ilave edildi. Test edilen çözücünden alınan 100 µL örnek ilk tüpe ilave edildi ve iki katı seyreltilti. Daha sonra 5 µL bakteriyel süspansiyonu, referans hücre örneği olan son tüp hariç her bir tüpe ilave edildi. Ayrıca test edilen bileşikler kullanılmaksızın 5 µL fungal ve bakteriyel süspansiyon içeren bir kontrol tüpü hazırlandı. Hazırlanan bütün tüpler 24 saat boyunca 28°C’de (fungi için) ve 37 °C’de (bakteri için) inkübe edildi. İnkübasyondan sonra MIC’lerde anlamlı bir büyüme

inhibisyonu elde edilmedi. Optik yoğunluk değerlerindeki %50 bir azalma ile sonuçlanan konsantrasyon spektrofotometrik metot ile 450 nm’de bir kontrol ile karşılaştırıldı ve MIC değeri olarak tanımlandı. Fluconazole ve Ampicillin referans ilaç olarak kullanıldı. Sonuçlar 24 saatte optik yoğunluk ölçümleriyle görsel olarak okundu. Elde edilen sonuçlar Çizelge 5.5 ve 5.6’da gösterilmektedir.



4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. 50'nin Sentezi



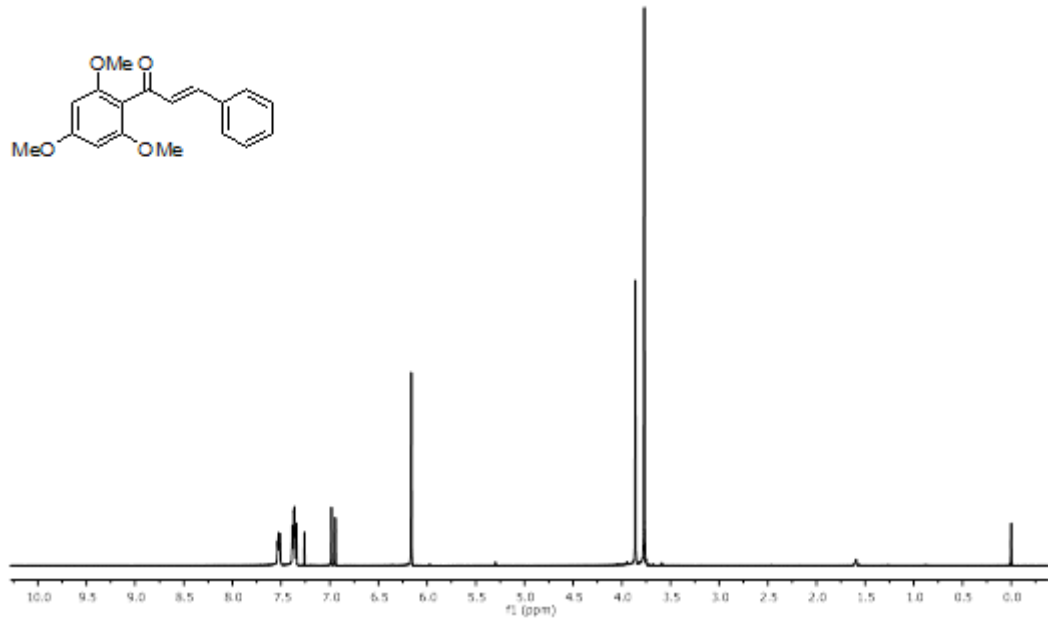
50

63 (1 g, 4,8 mmol) bileşiği MeOH (20mL) içerisinde çözülerek üzerine benzaldehit (0,8 mL, 7,6 mmol) ve %50 KOH (10 mL) çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon 15 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra TLC ile kontrol edilerek durduruldu. MeOH evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına 2M HCl (10 mL) çözeltisi ilave edilerek DCM (3 x 20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM/Hek çözücü sistemi ile çöktürme işlemine tabi tutularak saflaştırıldı. Kondenzasyon reaksiyonu sonucu **50** bileşiği (1.4 g) %98 verimle açık sarı renkli katı madde olarak elde edildi. **R_f** (EtOAc/Hek. 30:70) = 0.27, **EN**:85-90°C, **Elementel Analiz**: C₁₈H₁₈O₄: Hesaplanan C, 72.47; H, 6.08, Bulunan: C, 72.10; H, 6.183.

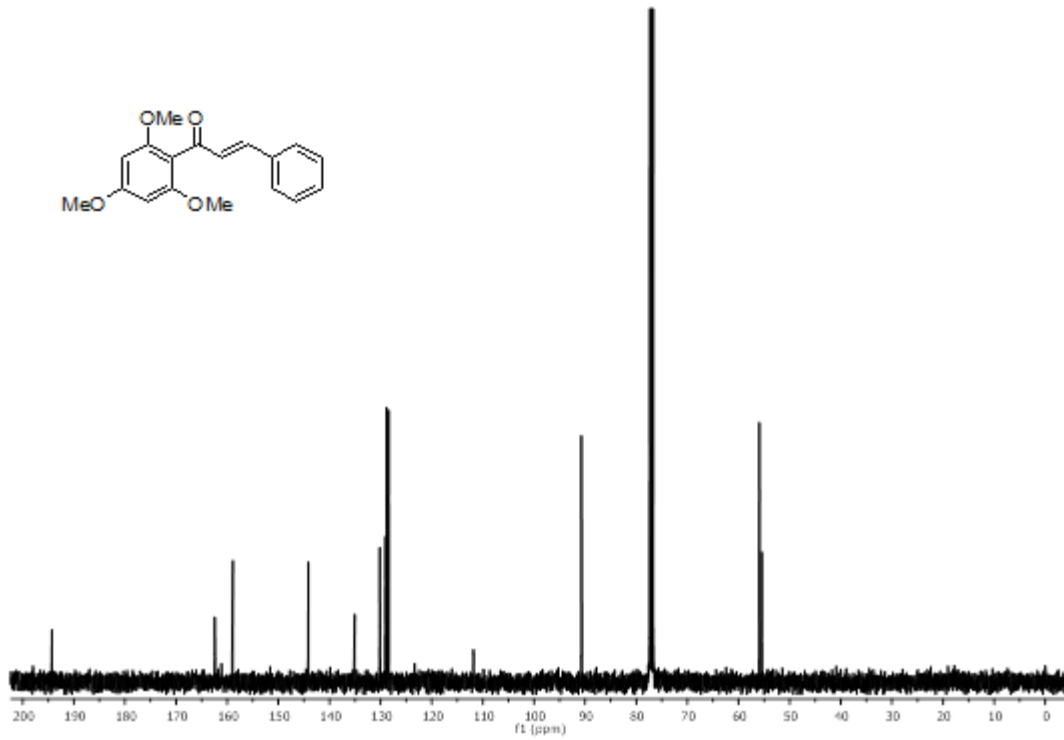
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 – 7.50 (m, 2H, AB sisteminin B kısmı), 7.40 – 7.34 (m, 4H), 6.96 (d, 1H, AB sisteminin A kısmı, *J* = 16.1 Hz), 6.16 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)δ 194.3, 162.5, 158.9, 144.1, 135.1, 130.2, 129.1, 128.8, 128.4, 113.9, 90.7, 55.9, 55.5.

IR (KBr, cm⁻¹) $\nu_{\max}$ 2941, 1606, 1457, 1269, 1206, 1129.

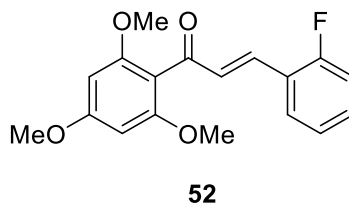


Şekil 4.1. Bileşik 50'nin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.2. Bileşik 50'nin ^{13}C NMR spektrumu

4.2. 52'nin Sentezi

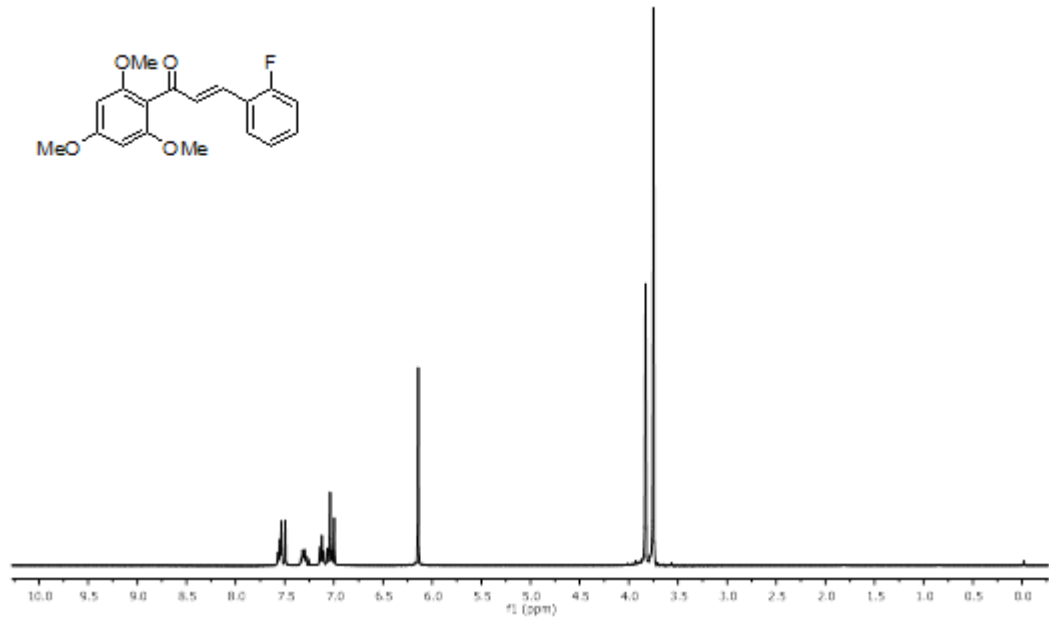


63 (1 g, 4,8 mmol) bileşiği MeOH (20mL) içerisinde çözülerek üzerine 2-F benzaldehit (0,8 mL, 7,6 mmol) ve %50 KOH (10 mL) çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon 15 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra TLC ile kontrol edilerek durduruldu. MeOH evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına 2M HCl (10 mL) çözeltisi ilave edilerek DCM (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM/Hek. çözücü sistemi ileçöktürme işlemine tabi tutularak saflaştırıldı. Kondenzasyon reaksiyonu sonucu **52** bileşiği (1.4g) %92 verimle açık sarı renkli katı madde olarak elde edildi. **R_f** (EtOAc/Hek. 30:70) = 0.23, **EN**:103-106°C, **Elementel Analiz**: C₁₈H₁₇FO₄: Hesaplanan: C, 68.35; H, 5.42; Bulunan: C, 68.09; H, 5.51.

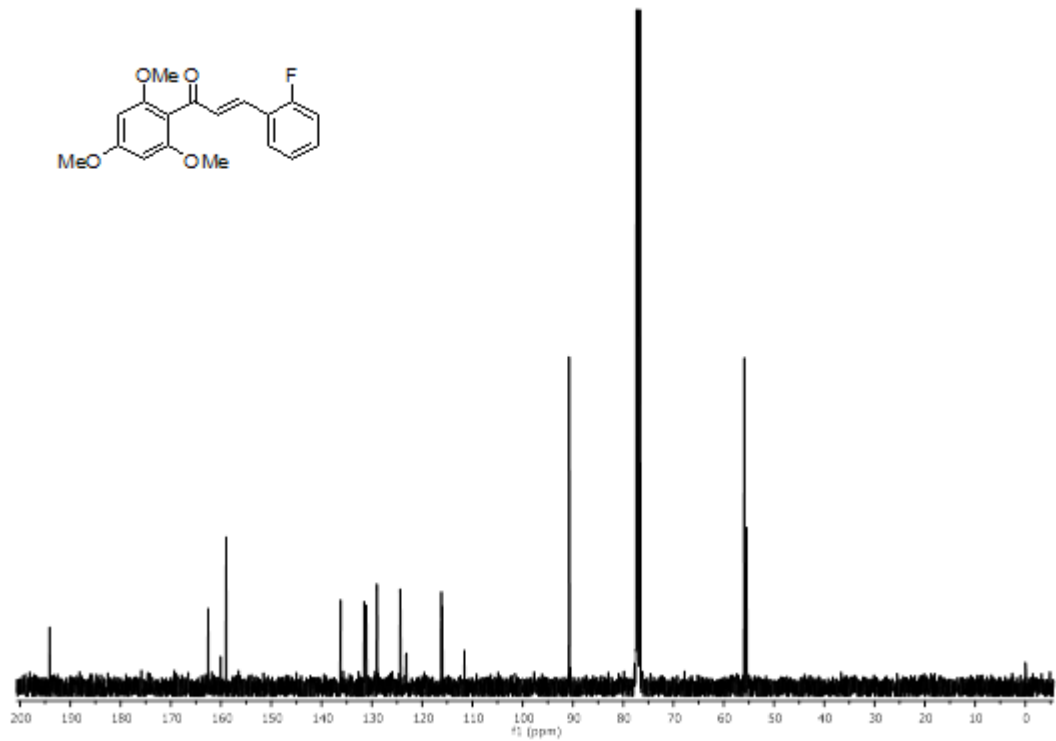
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.16 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 194.2, 161.1 (d, C-16, *J*_{CF} = 252.1 Hz), 162.6, 159.1, 136.2 (d, C-10, *J*_{CF} = 3.3 Hz), 131.5 (d, C-14, *J*_{CF} = 8.7 Hz), 131.1 (d, C-12, *J*_{CF} = 5.7 Hz), 128.9 (d, C-8, *J*_{CF} = 2.9 Hz), 124.4 (d, C-13, *J*_{CF} = 3.6 Hz), 123.2 (d, C-11, *J*_{CF} = 11.8 Hz), 116.1 (d, C-15, *J*_{CF} = 21.6 Hz), 111.6, 90.7, 55.9, 55.5.

IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} 2941, 1607, 1458, 1269, 1228, 1129.

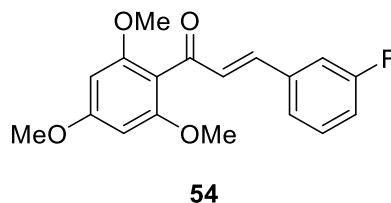


Şekil 4.3. Bileşik 52'nin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.4. Bileşik 52'nin ^{13}C NMR spektrumu

4.3. 54'ün Sentezi

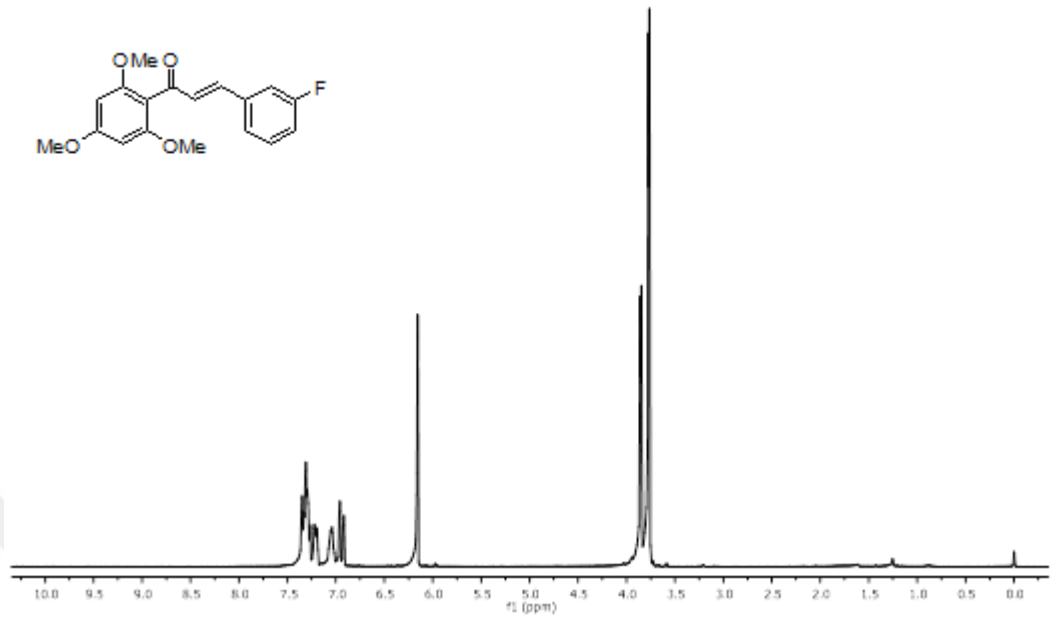


63 (1 g, 4,75 mmol) bileşiği MeOH (20mL) içerisinde çözülerek üzerine 3-F benzaldehit (0,8 mL, 7,6 mmol) ve %50 KOH (10 mL) çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon 15 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra TLC ile kontrol edilerek durduruldu. MeOH evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına 2M HCl (10 mL) çözeltisi ilave edilerek DCM (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM/Hek. çözücü sistemi ile çöktürme işlemine tabi tutularak saflaştırıldı. Kondenzasyon reaksiyonu sonucu **54** bileşiği (1.38g) %91 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi. **R_f** (EtOAc/Hek. 30:70) = 0.3, **EN**: 86-90°C, **Elementel Analiz**: C₁₈H₁₇FO₄: Hesaplanan: C, 68.35; H, 5.42; Bulunan: C, 68.16; H, 5.39.

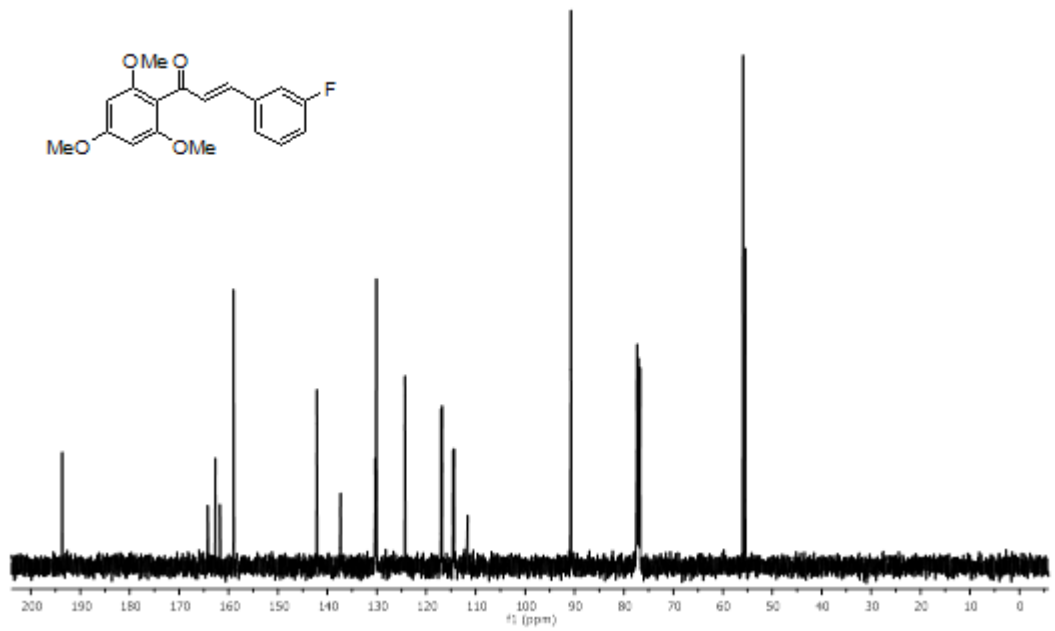
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.19 (m, 4H), 7.11 – 7.02 (m, 1H), 6.94 (d, 1H AB sisteminin A kısmı, *J* = 16.0 Hz), 6.16 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.7, 162.9 (d, C-15, *J*_{CF} = 241.5 Hz), 162.7, 158.9, 142.2, 137.4 (d, C-11, *J*_{CF} = 7.5 Hz), 130.3 (d, C-13, *J*_{CF} = 8.4 Hz), 130.1, 124.3 (d, C-12, *J*_{CF} = 2.7 Hz), 116.9 (d, C-14, *J*_{CF} = 21.2 Hz), 114.6 (d, C-16, *J*_{CF} = 21.6 Hz), 111.6, 90.8, 55.9, 55.5.

IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} 2942, 1652, 1607, 1457, 1228, 1157, 1129.

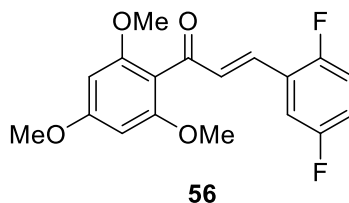


Şekil 4.5. Bileşik 54'ün ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.6. Bileşik 54'ün ¹³C NMR spektrumu

4.4. 56'nın Sentezi

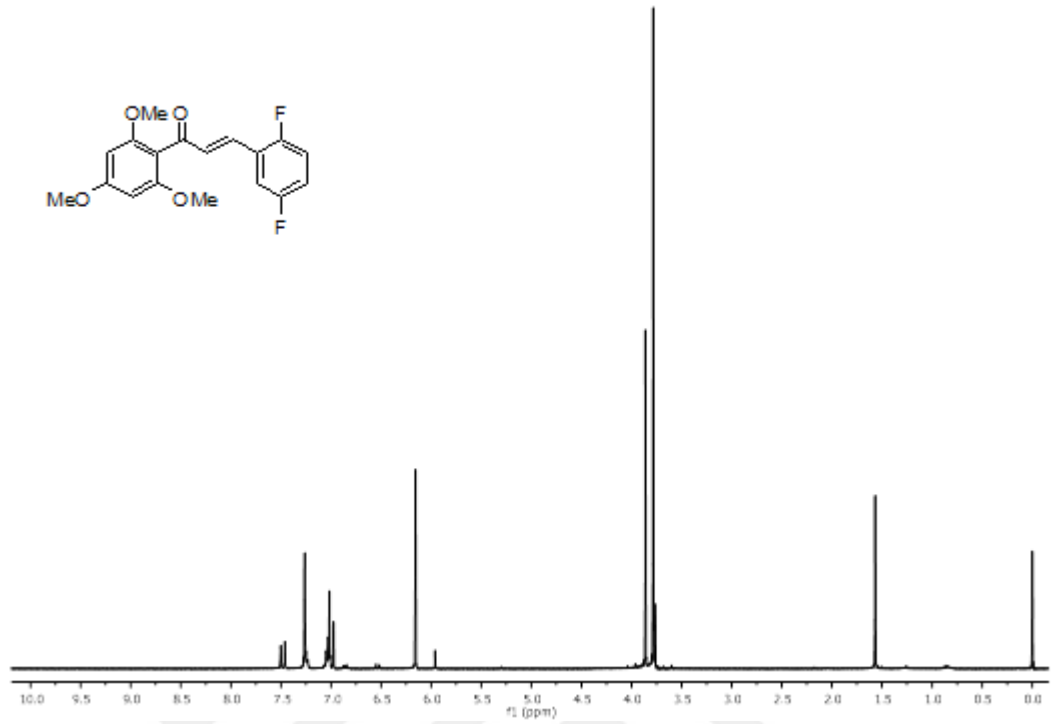


63 (1 g, 4,8 mmol) bileşiği MeOH (20 mL) içerisinde çözülerek üzerine 2,5-di F benzaldehit (0,8 mL, 7,6 mmol) ve %50 KOH (10 mL) çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon 15 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra TLC ile kontrol edilerek durduruldu. MeOH evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına 2M HCl (10 mL) çözeltisi ilave edilerek DCM (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM/Hek. çözücü sistemi ile çöktürme işlemine tabi tutularak saflaştırıldı. Kondenzasyon reaksiyonu sonucu **56** (1.26g) bileşiği %80 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi. **R_f** (EtOAc/Hek. 30:70) = 0.4, **EN**:118-120°C, **Elementel Analiz**: C₁₈H₁₇FO₄: Hesaplanan: C, 64.67; H, 4.82; Bulunan: C, 64.66; H, 4.81.

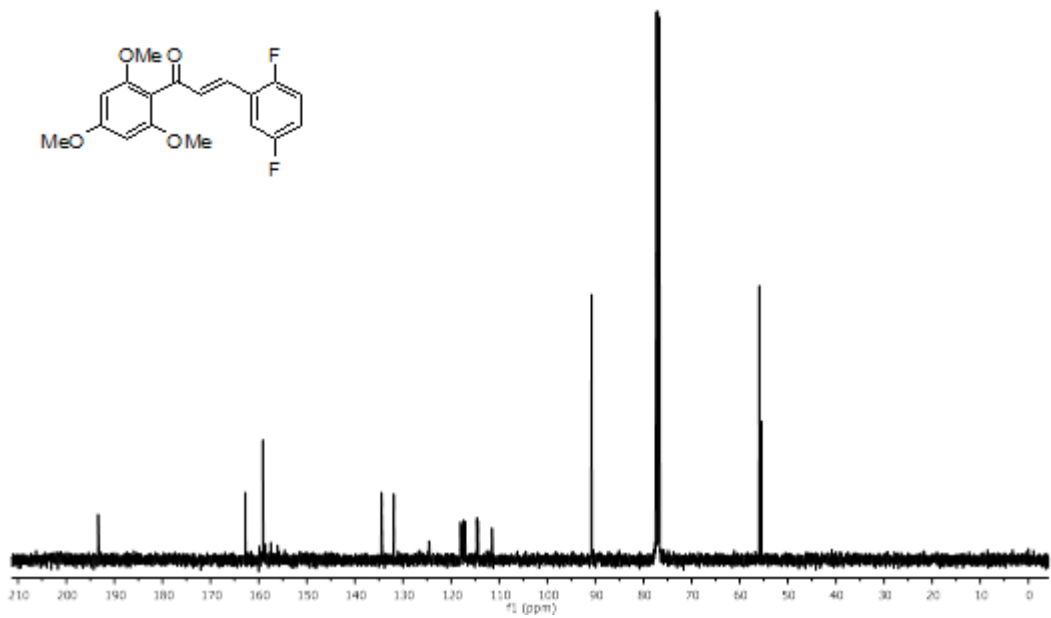
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, 1H, AB sisteminin B kısmı, *J* = 16.0 Hz), 7.28–7.23 (m, 2H), 7.05 – 6.98 (m, 2H), 6.16 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.5, 162.7, 158.6(d, C-12, *J*_{CF} = 244.1 Hz), 159.1, 157.3(d, C-15, *J*_{CF} = 248.1 Hz), 134.4, 131.9 (d, C-9, *J*_{CF} = 5.0 Hz), 124.5 (dd, C-10, *J*_{CF} = 13.9, 7.5 Hz), 117.8 (dd, C-14, *J*_{CF} = 24.2, 8.8 Hz), 117.2 (dd, C-13, *J*_{CF} = 16.3, 8.6 Hz), 114.5 (dd, C-11, *J*_{CF} = 24.3, 4.0), 111.5, 90.8, 55.9, 55.4.

IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} 2942, 1655, 1606, 1489, 1272, 1228, 1158, 1129.

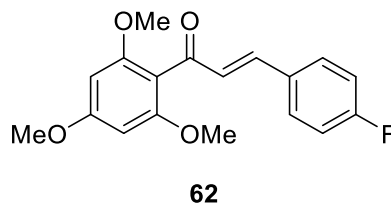


Şekil 4.7. Bileşik 56'nın ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.8. Bileşik 56'nın ^{13}C NMR spektrumu

4.5. 62'nin Sentezi

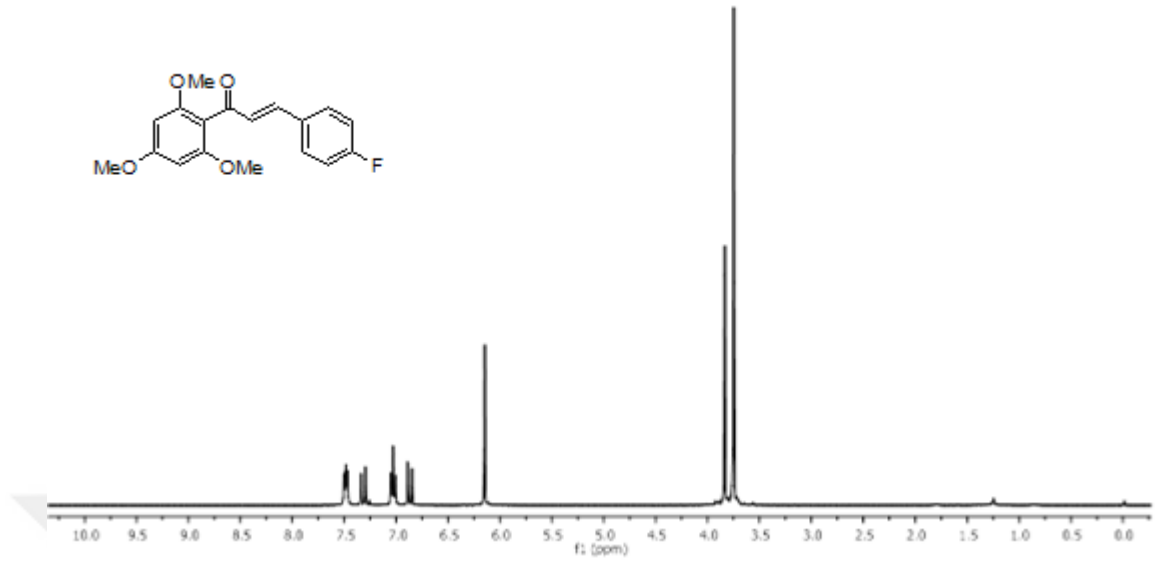


63 (1 g, 4,8 mmol) bileşiği MeOH (20 mL) içerisinde çözülerek üzerine 4-F benzaldehit (0,6 mL, 7,6 mmol) ve %50 KOH (10 mL) çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon 15 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra TLC ile kontrol edilerek durduruldu. MeOH evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına 2M HCl (10 mL) çözeltisi ilave edilerek DCM (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM/Hek. çözücü sistemi ile çöktürme işlemine tabi tutularak saflaştırıldı. Kondenzasyon reaksiyonu sonucu **62** (1.23g) bileşiği %80 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi. **R_f** (EtOAc/Hek. 30:70) = 0.27, **EN**: 122-123°C, **Elementel Analiz**: C₁₈H₁₇FO₄: Hesaplanan: C, 68.35; H, 5.42; Bulunan: 68,16; H, 5.38.

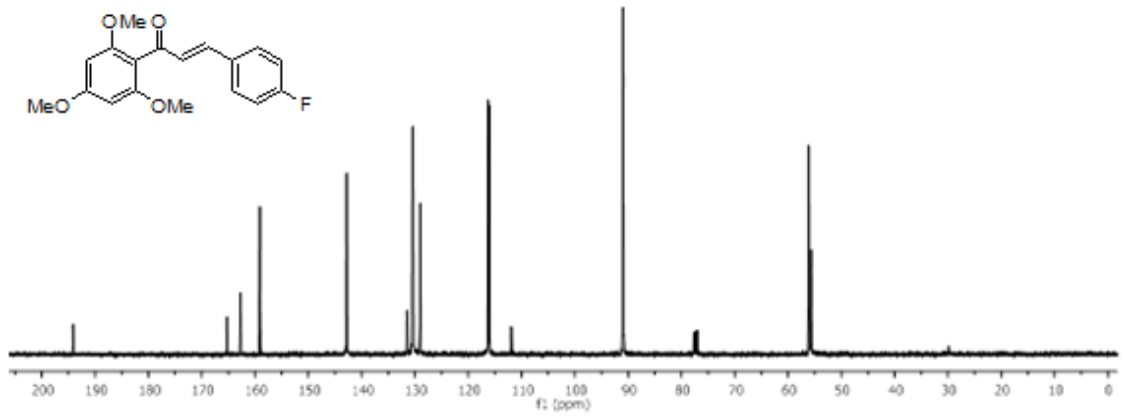
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52–7.48 (m, 2H), 7.32 (d, 1H, AB sisteminin B kısmı, *J* = 16 Hz,), 7.07–7.01 (m, 2H), 6.87 (d, 1H, AB sisteminin A kısmı, *J* = 16 Hz,), 6.15 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 194.1, 164.0 (d, C-20, *J*_{CF} = 249.8 Hz), 162.7, 159.1, 142.8, 131.5, 130.4 (d, C-18, *J*_{CF} = 8.4 Hz), 129.0, 116.1 (d, C-19, *J*_{CF} = 21.7 Hz), 111.9, 90.9, 56.1, 55.7.

IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} 3502, 2941, 2841, 1651, 1599.

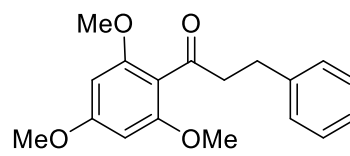


Şekil 4.9. Bileşik 62'nin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.10. Bileşik 62'nin ^{13}C NMR spektrumu

4.6. 51'in Sentezi



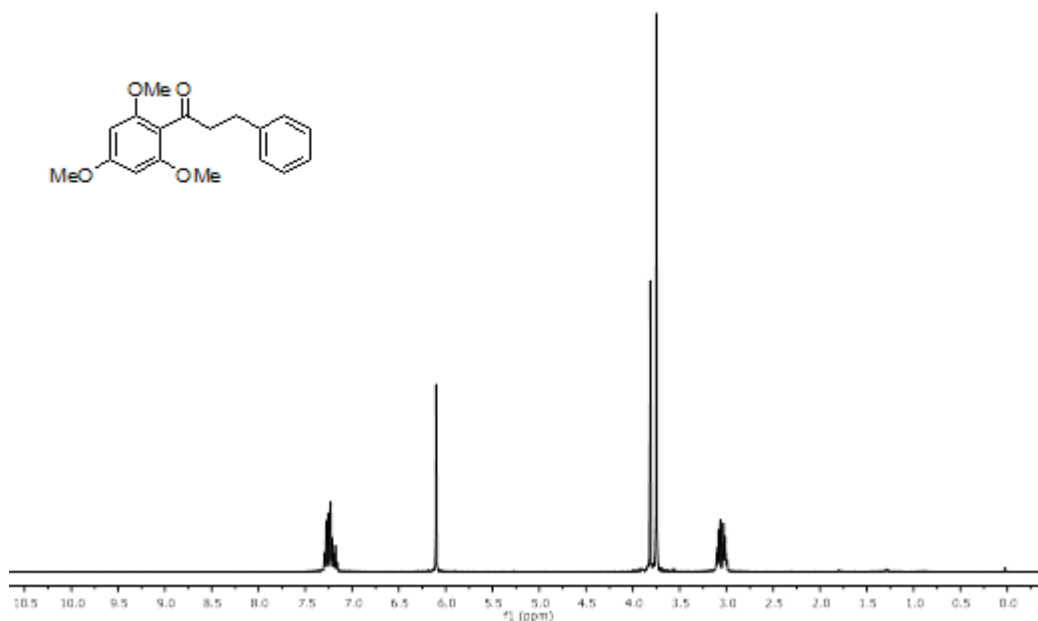
51

50 (925mg, 3.1 mmol) bileşiği Pd/C (%10) katalizörlüğünde H₂ gazı ile EtOH (10 mL) içerisinde ve oda sıcaklığında hidrojenasyona tabi tutuldu. Aynı sıcaklıkta 18 saat karıştırılan reaksiyon TLC ile kontrol edilerek durduruldu. Elde edilen ürün karışımı süzülerek EtOH ile yıkandı. EtOH evaporatör ile uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika jel) ile saflaştırıldı. **51** (830 mg) bileşiği %87 verimle renksiz sıvı madde olarak elde edildi. **R_f** (EtOAc/Hek. 40:60) = 0.27, **Elementel Analiz:** C₁₈H₂₀O₄: Hesaplanan: C, 71.98; H, 6.71; Bulunan: C, 71.89; H, 6.59.

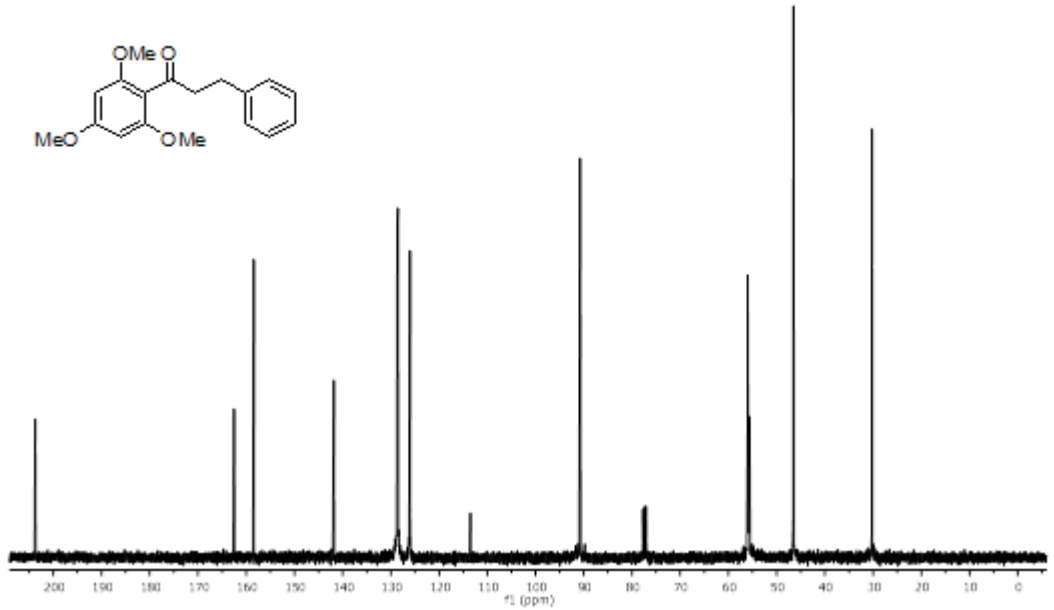
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 – 7.16 (m, 5H), 6.10 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.10 – 3.06 (m, 2H), 3.03-2.99 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 204.0, 162.2, 158.4, 141.7, 128.7, 128.5, 126.1, 113.5, 90.8, 56.3, 55.7, 46.2, 29.9.

IR (KBr, cm⁻¹) $\nu_{\max}$ 3420, 1608, 1455, 1340, 1206, 1125.

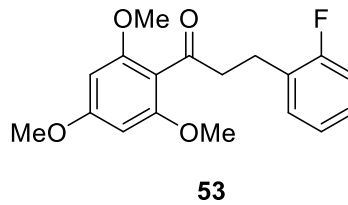


Şekil 4.11. Bileşik **51**'in ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.12. Bileşik 51'in ^{13}C NMR spektrumu

4.7. 53'ün Sentezi

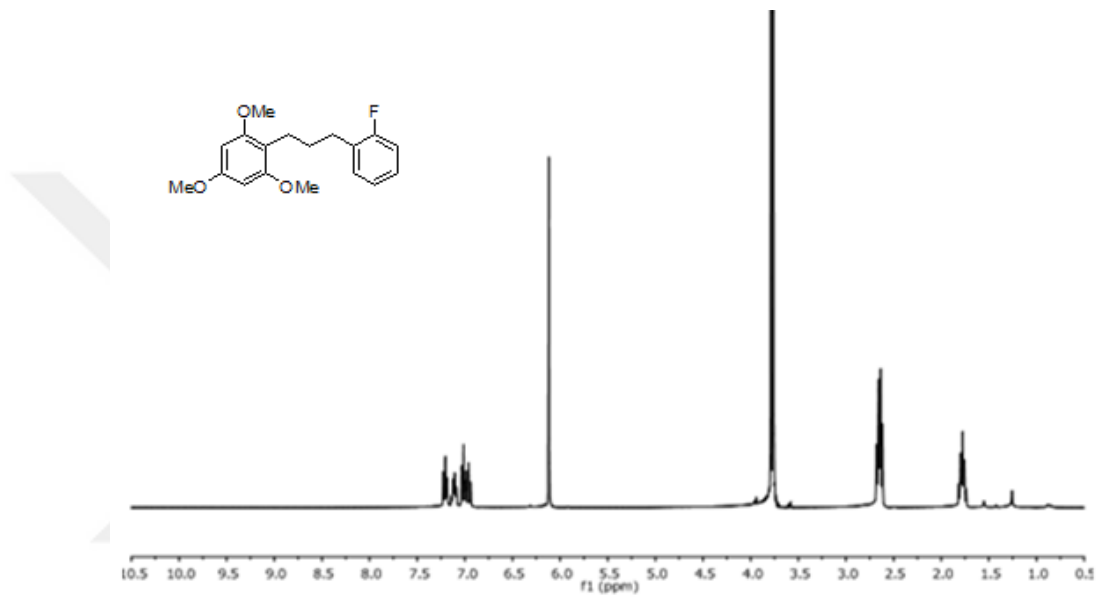


52 (800 mg, 2.5 mmol) bileşiği Pd/C (%10) katalizörlüğünde H_2 gazı ile EtOH (10 mL) içerisinde ve oda sıcaklığında hidrojenasyona tabi tutuldu. Aynı sıcaklıkta 18 saat karıştırılan reaksiyon TLC ile kontrol edilerek durduruldu. Elde edilen ürün karışımı süzülerek EtOH ile yıkandı. EtOH evaporatör ile uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika jel) ile saflaştırıldı. **53** (540 mg) bileşiği %67 verimle renksiz sıvı madde olarak elde edildi. R_f (EtOAc/Hek. 40:60) = 0.36, **Elementel Analiz:** $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FO}_3$: Hesaplanan: C, 71.03; H, 6.95; Bulunan: C, 70.78; H, 7.09.

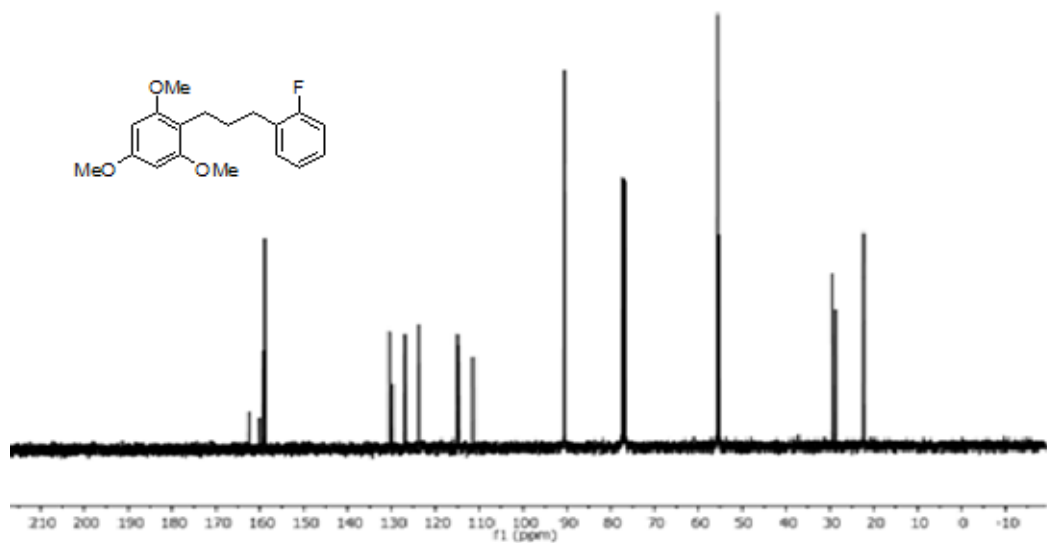
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 – 7.19 (m, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 7.04 – 6.94 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 2.68 – 2.61 (m, 4H), 1.81 – 1.73 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 161.2 (d, C-15, $J_{\text{CF}} = 242.6$ Hz), 159.2, 158.9, 130.4 (d, C-11, $J_{\text{CF}} = 5.2$ Hz), 129.9 (d, C-10, $J_{\text{CF}} = 15.8$ Hz), 127.9 (d, C-13, $J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz), 123.7 (d, C-12, $J_{\text{CF}} = 3.6$ Hz), 115.9 (d, C-14, $J_{\text{CF}} = 22.2$ Hz), 111.3, 90.5, 55.6, 55.3, 29.5, 28.7, 22.4.

IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 2938, 1610, 1596, 1455, 1205, 1151, 1124.

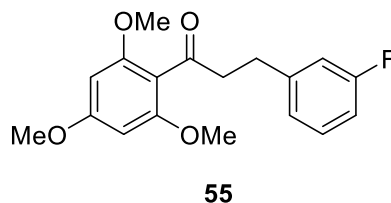


Şekil 4.13. Bileşik 53'ün ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.14. Bileşik 53'ün ^{13}C NMR spektrumu

4.8. 55'in Sentezi

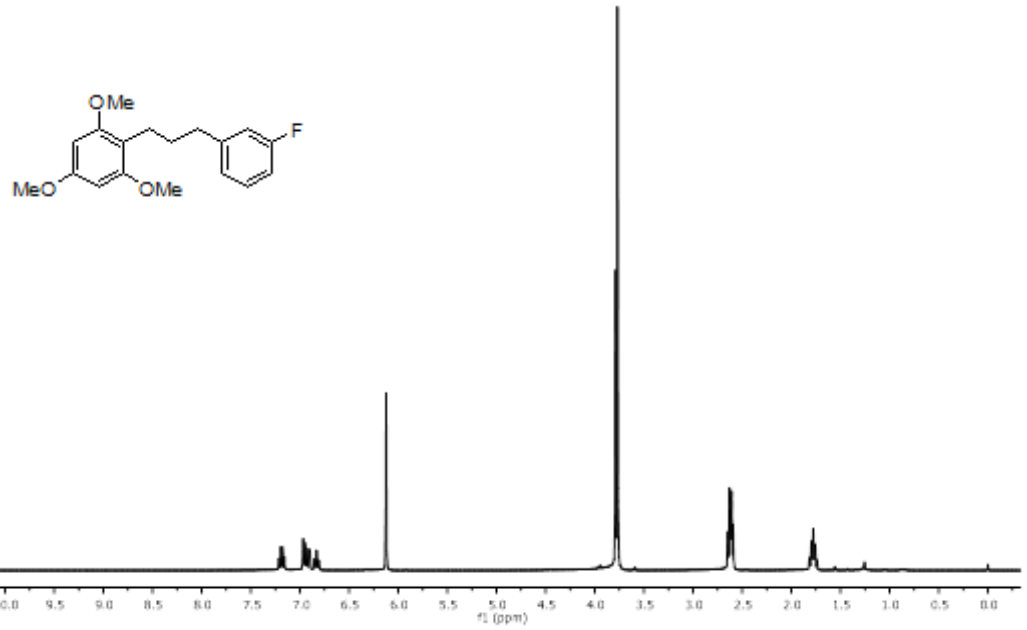


54 (881 mg, 2.8 mmol) bileşiği Pd/C (%10) katalizörlüğünde H₂ gazı ile EtOH (10 mL) içerisinde ve oda sıcaklığında hidrojenasyona tabi tutuldu. Aynı sıcaklıkta 18 saat karıştırılan reaksiyon TLC ile kontrol edilerek durduruldu. Elde edilen ürün karışımı süzülerek EtOH ile yıkandı. EtOH evaporatör ile uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika jel) ile saflaştırıldı. **55** (675 mg) bileşiği %74 verimle beyaz renkli katı madde olarak elde edildi. **R_f** (EtOAc/Hek. 10-90) = 0.5, **EN**: 40-44°C, **Elementel Analiz**: C₁₈H₂₁FO₃: Hesaplanan: C, 71.03; H, 6.95; Bulunan: C, 70.89; H, 6.97.

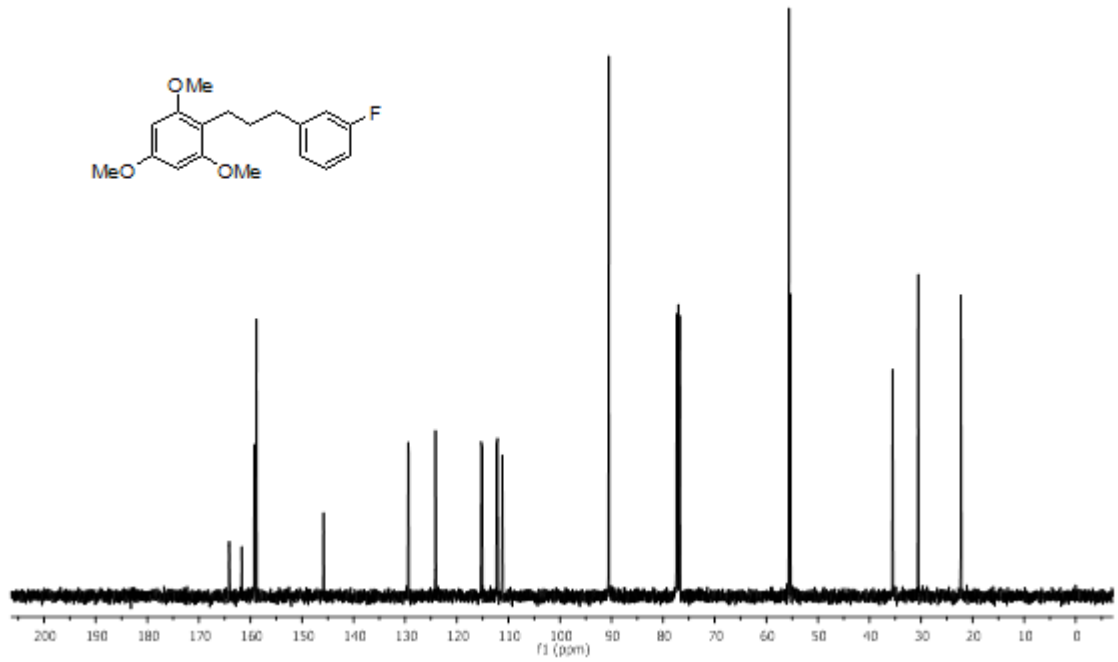
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 – 7.16 (m, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 1H), 6.85 – 6.80 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 2.64 – 2.59 (m, 4H), 1.82 – 1.73 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.9 (d, C-14, *J*_{CF} = 243.0 Hz), 159.3, 158.9, 145.9, 129.4 (d, C-12, *J*_{CF} = 8.3 Hz), 124.1 (d, C-11, *J*_{CF} = 2.7 Hz), 115.2 (d, C-15, *J*_{CF} = 20.6 Hz), 112.2 (d, C-13, *J*_{CF} = 20.9 Hz), 111.2, 90.5, 55.6, 55.3, 35.5, 30.6, 22.4.

IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} 2939, 1611, 1595, 1455, 1205, 1152, 1118.

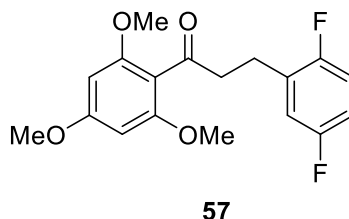


Şekil 4.15. Bileşik 55'in ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.16. Bileşik 55'in ^{13}C NMR spektrumu

4.9. 57'nin Sentezi

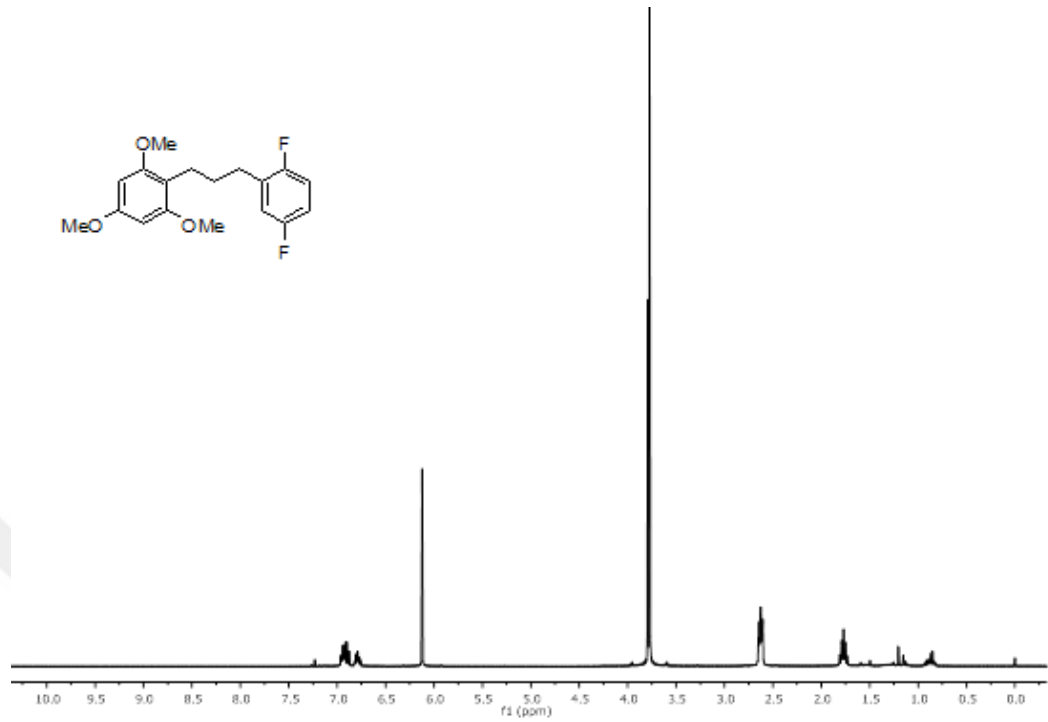


56 (760 mg, 2.3 mmol) bileşiği Pd/C (%10) katalizörlüğünde H₂ gazı ile EtOH (10 mL) içerisinde ve oda sıcaklığında hidrojenasyona tabi tutuldu. Aynı sıcaklıkta 18 saat karıştırılan reaksiyon TLC ile kontrol edilerek durduruldu. Elde edilen ürün karışımı süzülerek EtOH ile yıkandı. EtOH evaporatör ile uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika jel) ile saflaştırıldı. **57** (670 mg) bileşiği %87 verimle renksiz sıvı madde olarak elde edildi. R_f (EtOAc/Hek. 30: 70) = 0.53, **Elementel Analiz:** C₁₈H₂₀F₂O₃: Hesaplanan: C, 67.07; H, 6.25; Bulunan: C, 66.72; H, 6.22.

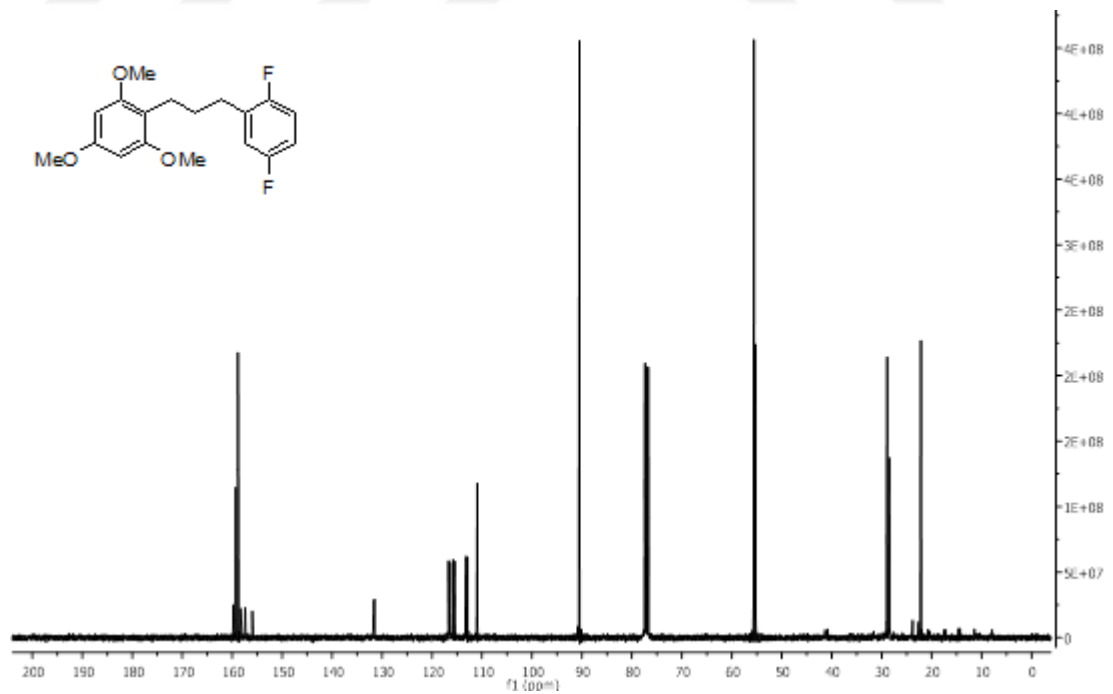
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.97 – 6.88 (m, 2H), 6.81 – 6.76 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 2.65 – 2.61 (m, 4H), 1.81 – 1.73 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.6 (d, C-18, $J_{C,F}$ = 241.0 Hz), 159.3, 158.8, 157.1 (d, C-15, $J_{C,F}$ = 250.0 Hz), 131.6 (dd, C-13, $J_{C,F}$ = 18.7, 7.5 Hz), 116.6 (dd, C-14, $J_{C,F}$ = 23.6, 5.5 Hz), 115.6 (dd, C-16, $J_{C,F}$ = 25.3, 8.8 Hz), 113.1 (dd, C-17, $J_{C,F}$ = 24.0, 8.6 Hz), 110.9, 90.3, 55.6, 55.3, 28.9, 28.5, 22.3.

IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} 2939, 1611, 1596, 1496, 1457, 1205, 1153, 1121.

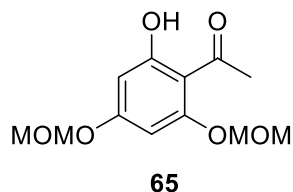


Şekil 4.17. Bileşik 57'nin ¹H NMR spektrumu



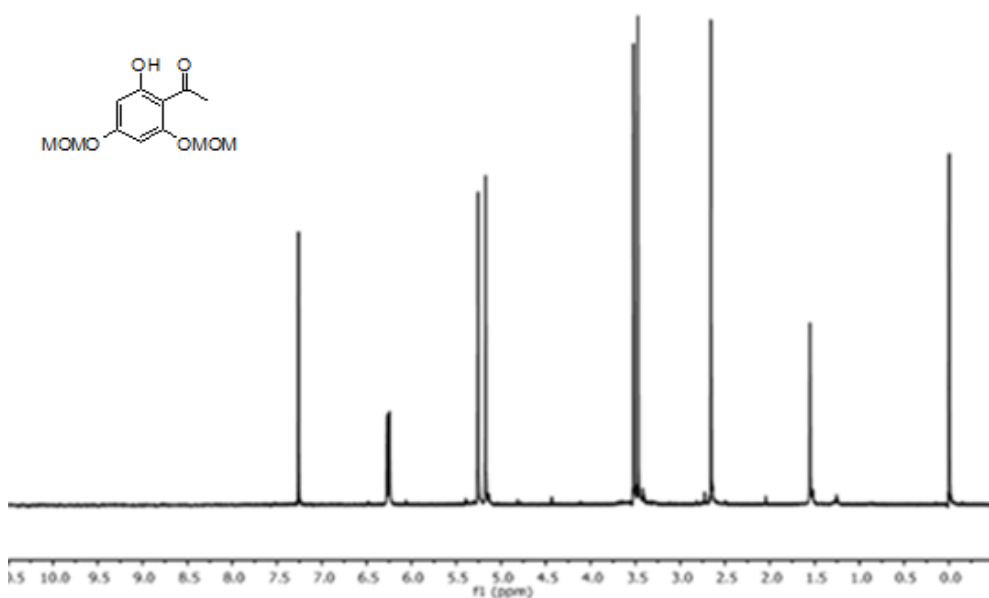
Şekil 4.18. Bileşik 57'nin ¹³C NMR spektrumu

4.10. 65'in Sentezi



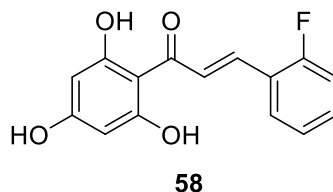
64 bileşiği (5 g, 27 mmol) kuru DCM (50 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine DIPEA (14 mL, 78 mmol) 0°C'de eklenerek reaksiyon karışımı 20 dk bu sıcaklıkta karıştırıldı. Sonra MOMCl (4,3 mL, 56,5 mmol) karışım üzerine ilave edildi ve reaksiyon 6 saat oda sıcaklığında azot atmosferinde karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon doymun NH₄Cl (20 mL) ilave edilerek durduruldu ve DCM (3x20mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz NaSO₄ ile kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika jel) ile saflaştırıldı ve **65** (5g) bileşiği %71 verimle renksiz sıvı madde olarak elde edildi. R_f (EtOAc/Hek. 40: 60) = 0,53.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.72 (s, 1H), 6.27 (s, 1H, J = 2.3 Hz), 6.25 (s, 1H, J = 2.2 Hz), 5.26 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 3H).



Şekil 4.19. Bileşik **65**'in ¹H NMR spektrumu

4.11. 58'in Sentezi

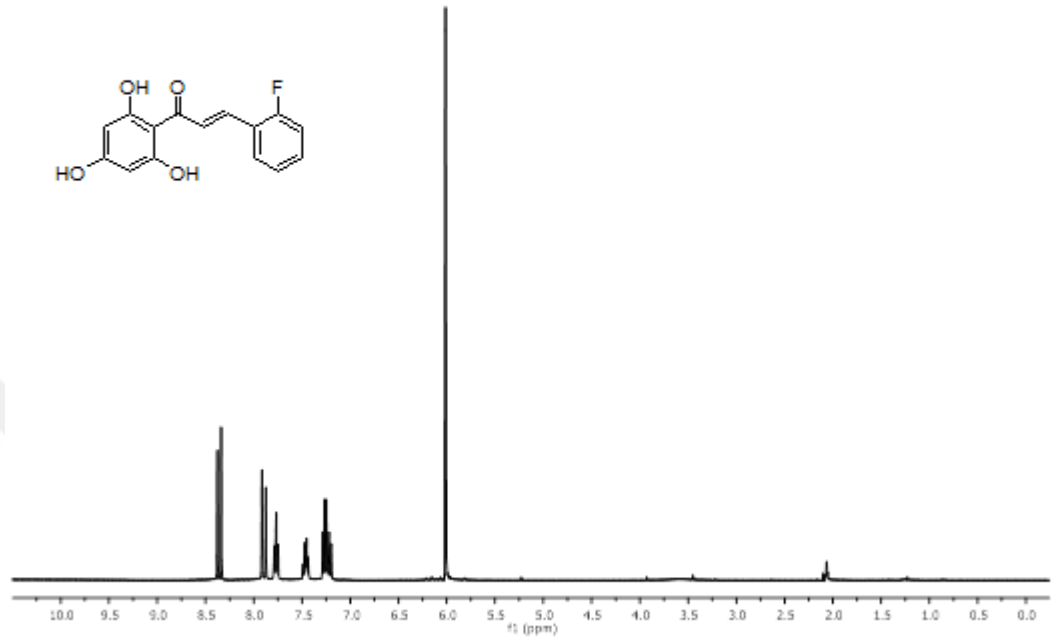


65 bileşiği (1g, 3,9 mmol) MeOH (20 mL) içerisinde çözüldü. Karışım üzerine 2-F benzaldehit (0,7 mL, 6,3 mmol) ve %50 KOH (10 mL) ilave edildi ve reaksiyon oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı. 18 saat sonunda reaksiyon TLC ile kontrol edilerek durduruldu ve MeOH evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışım üzerine 2M HCl (20 mL) eklendi ve EtOAc (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün EtOAc/Hek çözücü sistemi ile çöktürme işlemine tabi tutularak saflaştırıldı. Kondenzasyon reaksiyonu sonucu **66** (1,2g) bileşiği %82 verimle turuncu renkli katı madde olarak elde edildi. MOM-korunmuş kalkon bileşiği **66** (700mg, 1.9 mmol) EtOAc (30 mL) içerisinde çözülerek 12M HCl (0.24mL, 3 mmol) damla damla ilave edildi ve oda sıcaklığında 12 saat reaksiyona tabi tutuldu. 12 saat sonra reaksiyon karışımına su (20 mL) ilave edildi ve EtOAc (3x25 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonunda elde edilen ham ürün çöktürme yöntemi ile saflaştırıldı (EtOAc/Hek.). **58** (352mg) bileşiği %70 verimle turuncu renkli katı madde olarak elde edildi. R_f (EtOAc/Hek. 50:50) = 0.53, **EN**:195-197°C, **Elementel Analiz**: C₁₅H₁₁FO₄: Hesaplanan: C, 65.69; H, 4.04; Bulunan: C, 65.83; H, 4.04.

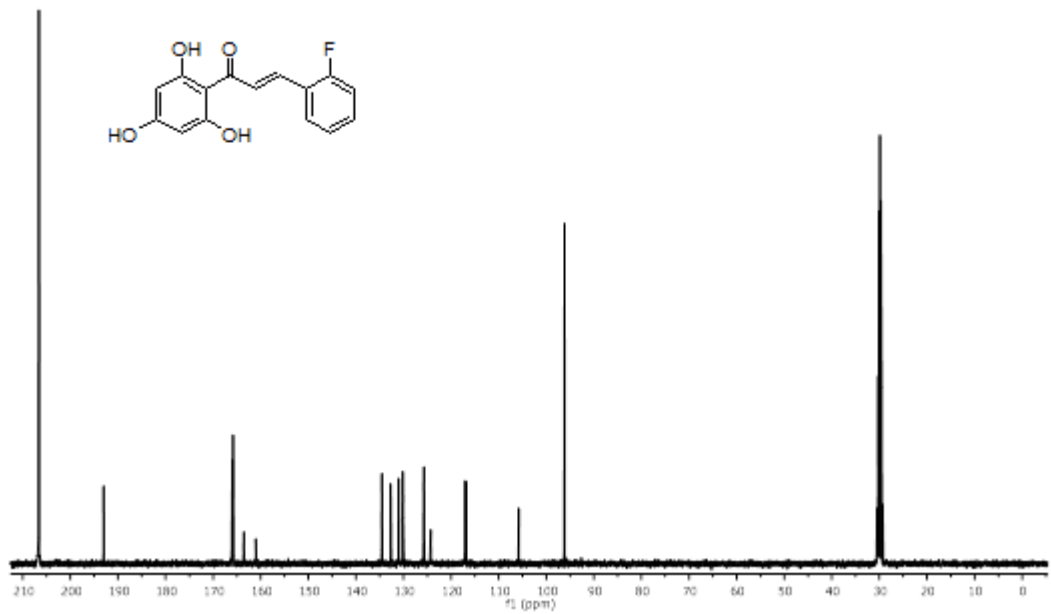
¹H NMR (400 MHz, Aseton) δ 8.36 (d, 1H, J = 16.0Hz), 7.89 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.79 – 7.75 (m, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 6.01 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, Aseton) δ 193.0, 165.9, 165.8, 162.3 (d, C-18, $J_{C,F}$ = 250.0 Hz), 134.5 (d, C-12, $J_{C,F}$ = 3.3 Hz), 132.7 (d, C-16, $J_{C,F}$ = 8.8 Hz), 130.9 (d, C-14, $J_{C,F}$ = 6.0 Hz), 130.1 (d, C-11, $J_{C,F}$ = 3.0 Hz), 125.7 (d, C-15, $J_{C,F}$ = 3.6 Hz), 124.3 (d, C-13, $J_{C,F}$ = 11.6 Hz), 116.9 (d, C-17, $J_{C,F}$ = 21.9 Hz), 105.7, 96.4.

IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 3411, 1621, 1508, 1331, 1136, 1088.

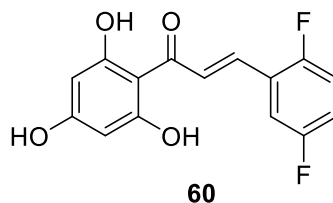


Şekil 4.20. Bileşik 58'in ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.21. Bileşik 58'in ^{13}C NMR spektrumu

4.12. 60'ın Sentezi

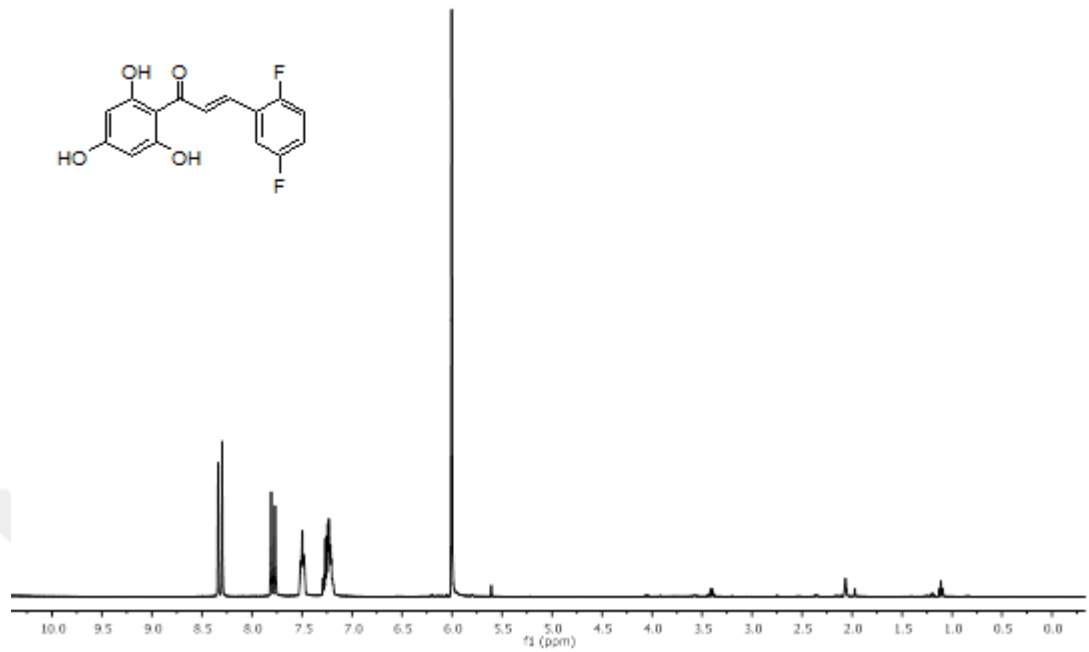


65 bileşiği (1g, 4 mmol) MeOH (20 mL) içerisinde çözüldü. Karışım üzerine 2,5 di-F benzaldehyt (0,7 mL, 6,3 mmol) ve %50 KOH (10 mL) ilave edilerek reaksiyon oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı. 18 saat sonunda reaksiyon TLC ile kontrol edilerek durduruldu ve MeOH evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışım üzerine 2M HCl (20 mL) eklendi ve EtOAc (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün EtOAc/Hek çözücü sistemi ile çöktürme işlemine tabi tutularak saflaştırıldı. Kondenzasyon reaksiyonu sonucu **67** (1g) bileşiği %70 verimle koyu turuncu renkli katı madde olarak elde edildi. MOM-korunmuş kalkon bileşiği **67** (895mg, 2.4 mmol) EtOAc (30 mL) içerisinde çözülerek 12M HCl (0.3 mL, 3.5 mmol) damla damla ilave edildi ve oda sıcaklığında 12 saat reaksiyona tabi tutuldu. 12 saat sonra reaksiyon karışımına su (20 mL) ilave edildi ve EtOAc (3x25 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonunda elde edilen ham ürün çöktürme yöntemi ile saflaştırıldı (EtOAc/Hek.). **60** (275mg) bileşiği %40 verimle turuncu renkli katı madde olarak elde edildi. **R_f** (EtOAc/Hek. 50:50) = 0.5, **EN**: 203-207°C, **Elementel Analiz**: C₁₅H₁₀F₂O₄: Hesaplanan: C, 61.65; H, 3.45; Bulunan: C, 61.31; H, 3.76.

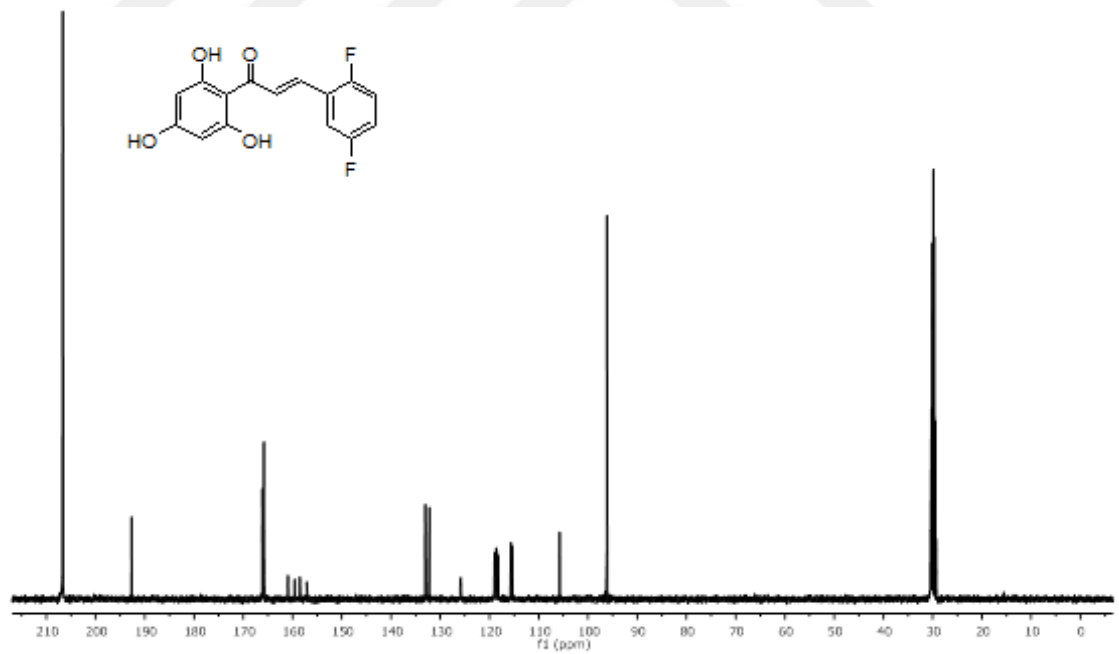
¹H NMR (400 MHz, Aseton) δ 8.32 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 7.79 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 6.00 (s, 2H);

¹³C NMR (100 MHz, Aseton) δ 192.7, 166.1, 165.8, 159.7 (d, C-15, *J*_{C,F} = 239.5 Hz), 158.3 (d, C-18, *J*_{C,F} = 246.1 Hz), 133.1, 132.2 (d, C-12, *J*_{C,F} = 5.8 Hz), 125.8 (dd, C-13, *J*_{C,F} = 14.3, 7.9 Hz), 118.8 (dd, C-14, *J*_{C,F} = 24.6, 9.2 Hz), 118.4 (dd, C-16, *J*_{C,F} = 25, 8.9 Hz), 115.5 (dd, C-17, *J*_{C,F} = 24.7, 3.4 Hz), 105.9, 96.1.

IR (KBr, cm⁻¹) *v*_{max} 3280, 1738, 1633, 1517, 1350, 1218.

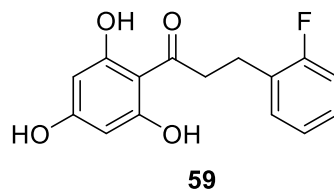


Şekil 4.22. Bileşik **60**'ın ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.23. Bileşik **60**'ın ^{13}C NMR spektrumu

4.13. 59'un Sentezi

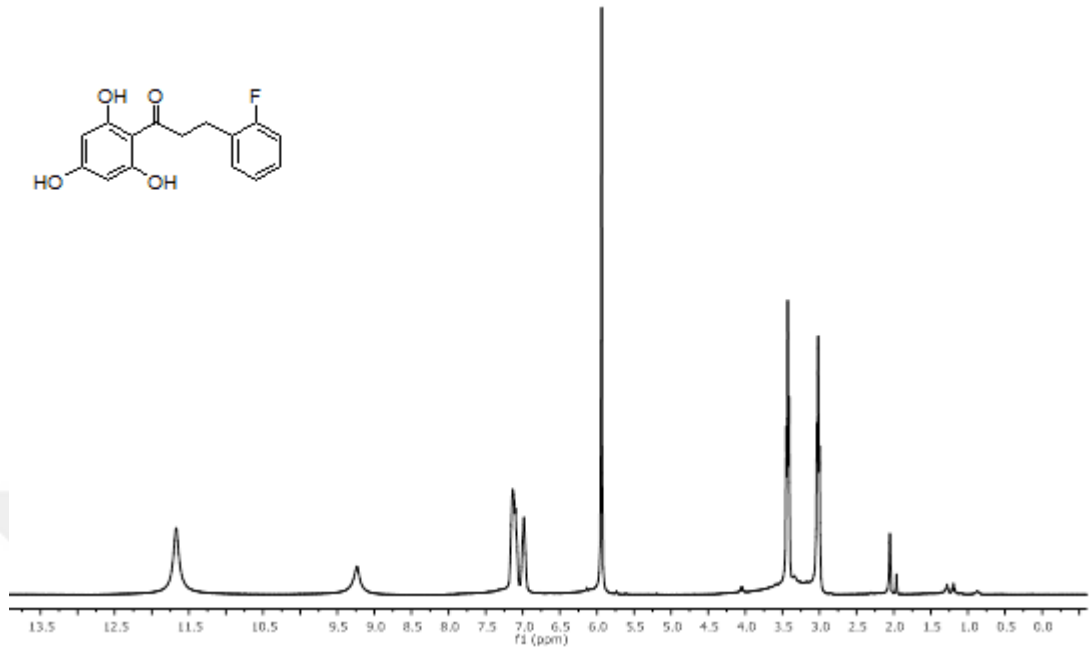


58 (600 mg, 2.4 mmol) bileşiği Pd/C (%10) katalizörlüğünde H₂ gazı ile EtOAc (30 mL) içerisinde ve oda sıcaklığında 18 saat reaksiyona tabi tutuldu. Elde edilen ham ürün kolon kromatografisi (silika jel) ile saflaştırıldı. **59** (475mg) bileşiği %70 verimle beyaz renkli katı madde olarak elde edildi. **R_f** (EtOAc/Hek. 50:50) = 0.5, **EN**:183-186°C, **Elementel Analiz**: C₁₅H₁₃FO₄: Hesaplanan: C, 65.21; H, 4.74; Bulunan: C, 65.13; H, 5.05.

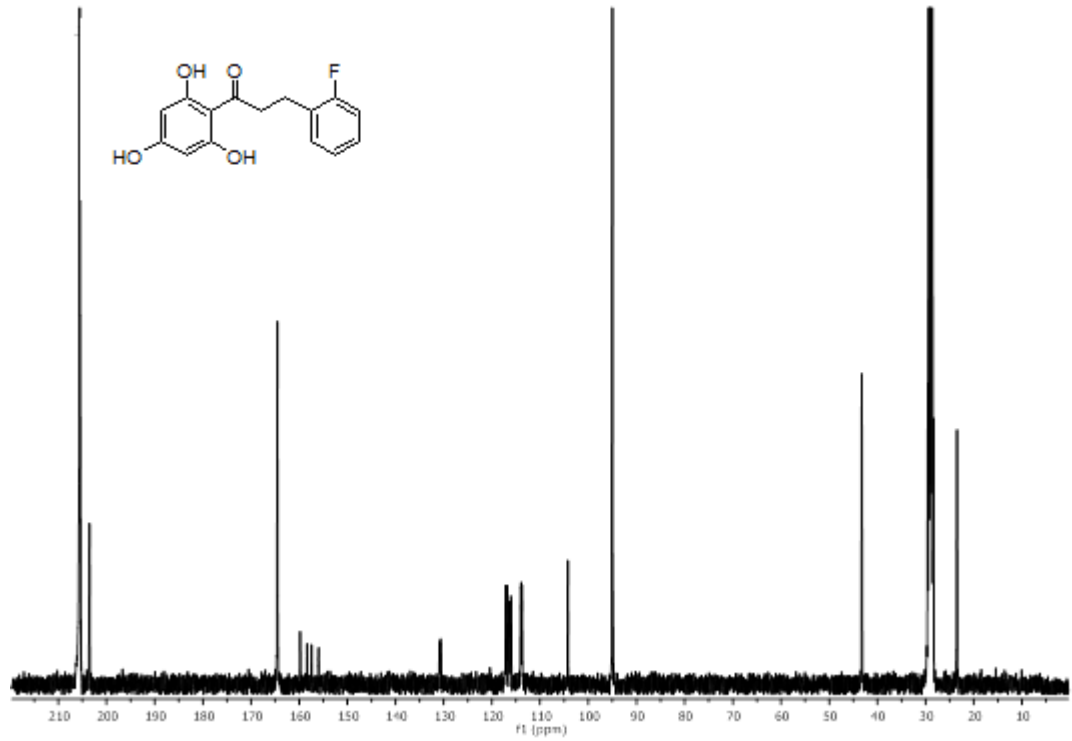
¹H NMR (400 MHz, Aseton) δ 11.69 (bs, 2H), 9.25 (bs, 1H), 7.37 – 7.34 (m, 1H), 7.23 – 7.20 (m, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 5.97 (s, 2H), 3.43 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.04 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz).

¹³C NMR (100 MHz, Aseton) δ 204.79, 165.4, 165.35, 162.1 (d, C-18, $J_{C,F} = 241.6$ Hz), 131.8 (d, C-14, $J_{C,F} = 4.7$ Hz), 129.5 (d, C-13, $J_{C,F} = 15.5$ Hz), 128.7 (d, C-16, $J_{C,F} = 8.1$ Hz), 125.1, 115.8 (d, C-17, $J_{C,F} = 22.0$ Hz), 105.2, 95.9, 44.5, 24.1.

IR (KBr, cm⁻¹) $\nu_{\max}$ 2925, 1698, 1602, 1457, 1166.

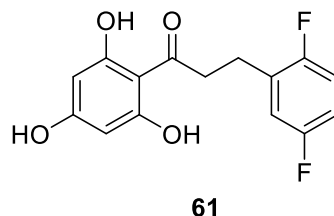


Şekil 4.24. Bileşik 59'un ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.25. Bileşik 59'un ¹³C NMR spektrumu

4.14. 61'in Sentezi

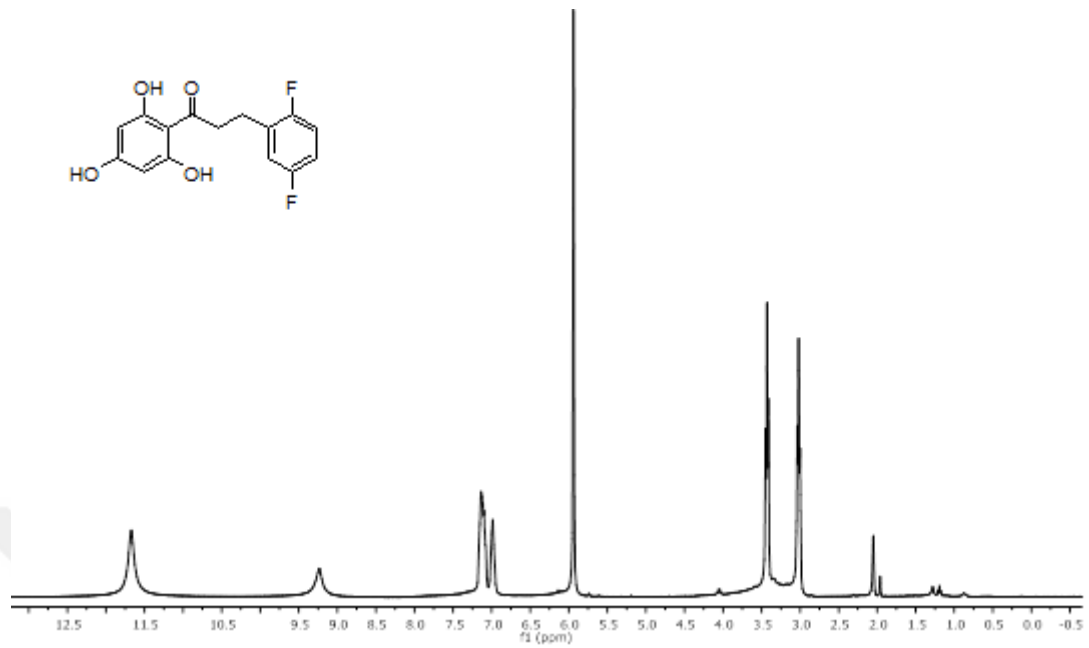


60 (410 mg, 1.4 mmol) bileşiği Pd/C (%10) katalizörlüğünde H₂ gazı ile EtOAc (30 mL) içerisinde ve oda sıcaklığında 18 saat reaksiyona tabi tutuldu. Elde edilen ham ürünlere kromatografisi (silika jel) ile saflaştırıldı. **61** (275mg) bileşiği %67 verimle beyaz renkli katı madde olarak elde edildi. **R_f** (EtOAc/Hek. 50:50) = 0.47, **EN**:156-161°C, **Elementel Analiz**: C₁₅H₁₂F₂O₄: Hesaplanan: C, 61.23; H, 4.11; Bulunan: C, 61.47; H, 4.39.

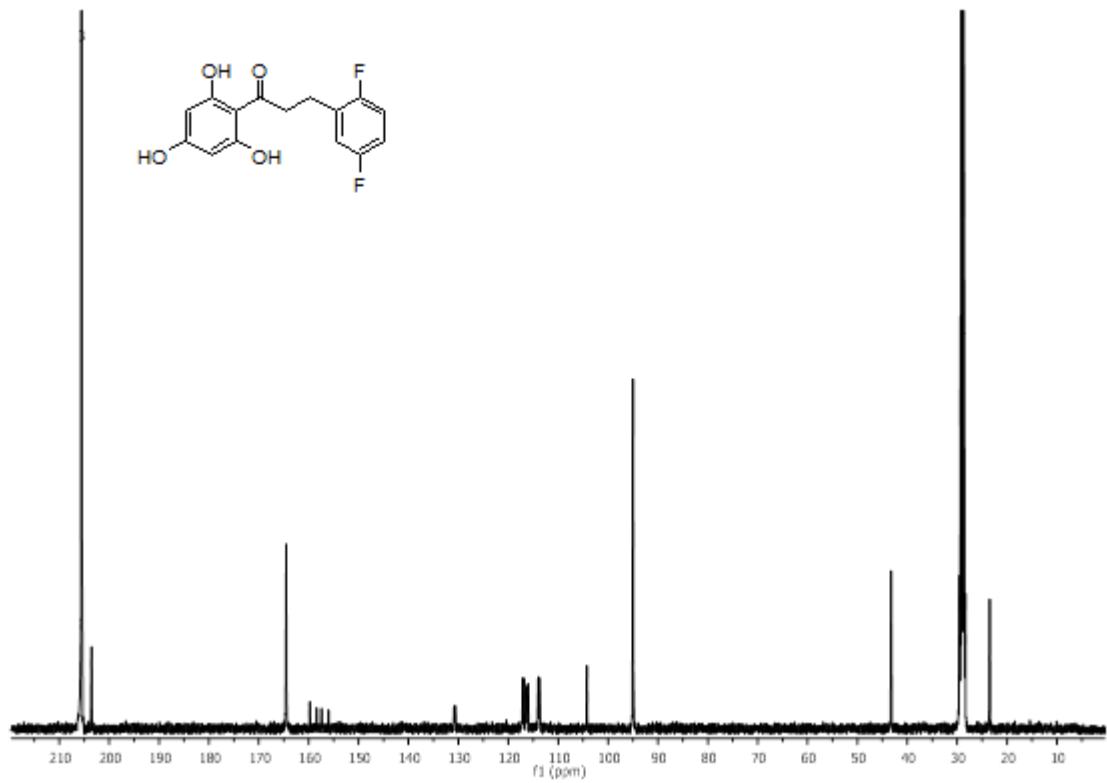
¹H NMR (400 MHz, Aseton) δ 11.67 (bs, 2H), 9.23 b(s, 1H), 7.22 – 7.07 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.43 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.02 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, Aseton) δ 203.5, 164.5, 164.4, 158.6 (d, C-15, *J*_{C,F} = 240.7 Hz), 157.2 (d, C-18, *J*_{C,F} = 239.9 Hz), 130.7 (dd, C-13, *J*_{C,F} = 18.2, 7.8 Hz), 116.9 (dd, C-14, *J*_{C,F} = 24, 5.1 Hz), 116.1 (dd, C-17, *J*_{C,F} = 25.3, 8.9 Hz), 113.8 (dd, C-16, *J*_{C,F} = 24.2, 8.6 Hz), 104.4, 94.9, 43.3, 23.7.

IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} 3139, 1625, 1496, 1396, 1141.



Şekil 4.26. Bileşik 61'in ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.27. Bileşik 61'in ¹³C NMR spektrumu

5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Şu ana kadar ki çalışmalar özellikle kalkon yapısındaki bileşiklerin B halkasında bir ya da daha fazla flor atomunun bulunmasının anti-proliferatif aktivitede, sitotoksik aktivitede ve tubulin inhibisyonunda önemli ölçüde pozitif katkı sağladığını göstermektedir. Diğer taraftan kalkonların başka biyolojik aktif moleküller ile birleşmeleri sonucunda elde edilen hibrit bileşiklerinin de aktivitede olumlu bir etki gösterdiği ve özellikle flor ihtiva eden kalkon-hibrit bileşiklerin aktiviteye çok önemli katkılar sağladığı bildirilmektedir (Hagmann *et al.* 2008). Özellikle son otuz yıldır sahip oldukları geniş biyolojik özelliklerden dolayı kalkon bileşikleri üzerinde çok fazla çalışmalar gerçekleştirilmesine rağmen, flor-süstitüe kalkonlar ile ilgili olarak günümüze kadar sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Son yıllarda flor-süstitüe kalkonlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçların umut verici olmasından dolayı bu bileşiklerin ilerisi için ilaç olabilecek maddeler olması ihtimalini güçlendirmektedir. Sonuç olarak yapılarının çok iyi bilinmeleri, sentezlerinin kısa adımlı ve kolay olması ve geniş bir biyolojik özellik aralığına sahip olmalarından dolayı özellikle flor-süstitüe kalkon bileşiklerinin sentezleri ile daha efektif ve yeni ilaç molekülü olabilecek potansiyele sahip bileşikler elde edilebileceği düşünülmektedir.

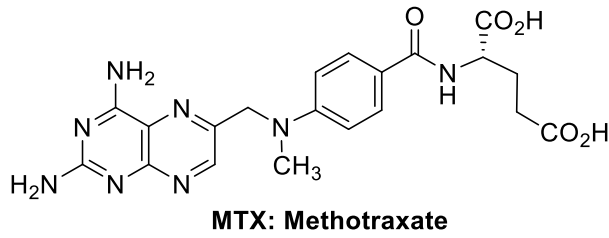
Bu amaçla, bu tez çalışması kapsamında B-halkasında değişik pozisyonlarda flor atomu ve A-halkasında 2, 4 ve 6 pozisyonlarında OH veya OMe grupları ihtiva eden on iki kalkon bileşiğinin yüksek verimlerde ve yüksek saflıkta sentezleri gerçekleştirildi. Ayrıca sentezleri gerçekleştirilen tüm kalkon bileşiklerinin biyolojik özellikleri araştırıldı. Bu çalışma kapsamına dâhil edilen aktivite çalışmaları Prof. Dr. Öztekin Algül yönetimindeki ortak çalışma grubu tarafından gerçekleştirilmiştir. Böylelikle bu tez kapsamında bazı flor-süstitüe kalkon türevlerinin ilk sentezlerinin yanında bu bileşiklerin göstermiş oldukları anti-kanser, anti-tüberküloz, anti-mikrobiyal, anti-bakteriyel ve anti-fungal özellikleri de araştırılmıştır.

Sentez: Bu çalışma kapsamında sentezleri gerçekleştirilen flor-süstitüe kalkon türevleri literatürde ilk olarak bu tez çalışması kapsamında Claisen-Schmidt

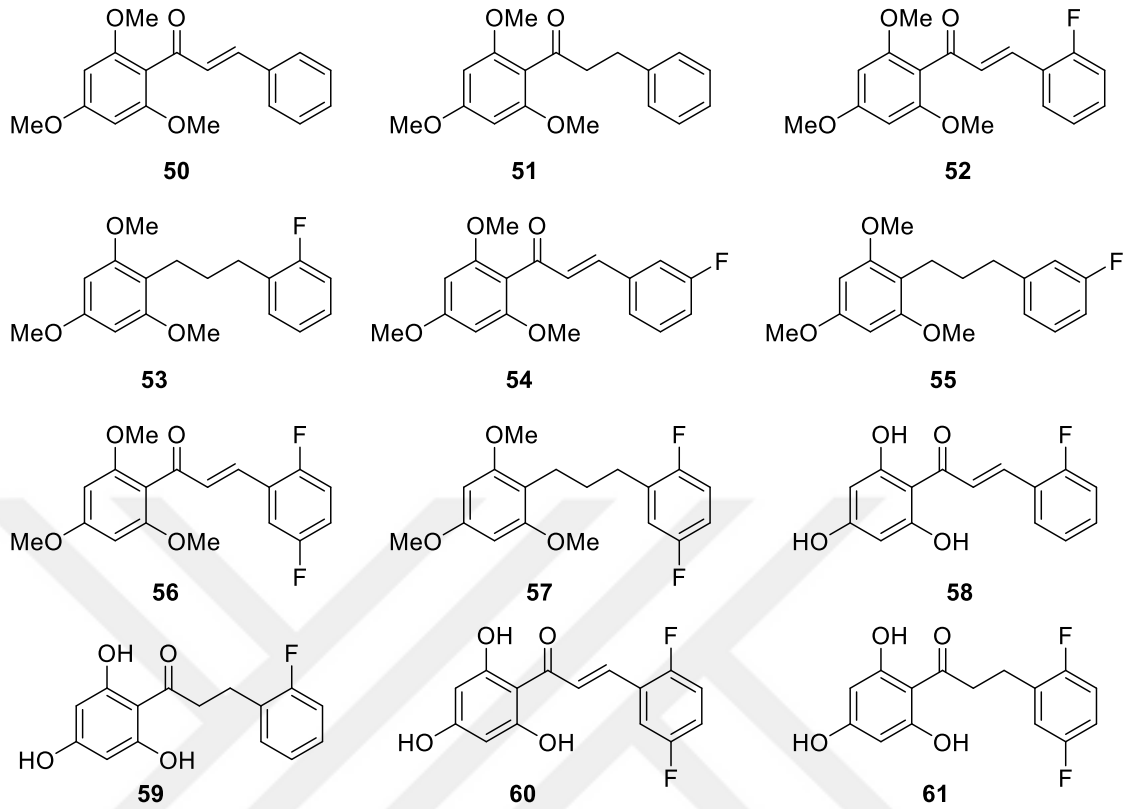
kondenzasyonu ile yüksek verimlerle sentezlenmiştir. Sentez kısmı ile alakalı olarak tüm ayrıntılar materyal yöntem kısmında anlatılmıştır.

Anti-kanser aktivite çalışmalarının sonucu:

Sentezleri gerçekleştirilen oniki molekülün anti-proliferatif aktivitelerini incelemek için beş farklı kanser hücre hattına karşı MTT metodu kullanılarak çalışmalar gerçekleştirildi. Bu araştırmada çalışılan hücre hatları: **A549**:İnsan akciğer kanser hücreleri, **A498**:İnsan böbrek kanser hücreleri, **HeLa**:İnsan rahim kanser hücreleri, **A375**:İnsan cilt kanser hücreleri, **HepG2**:İnsan karaciğer kanser hücreleridir. Tüm sonuçlar Çizelge5.1’de gösterilmektedir. İncelenen bileşiklerden hemen hemen tamamı ortalama bir aktivite göstermiştir. Fakat bu bileşikler içerisinde özellikle **56** bileşiği çok yüksek bir etki göstermektedir (toksik olmayan konsantrasyonlarda 0.030-0.12µM). Yine bu bileşiklerden **58**, **59** ve **60** bileşikleri de yüksek sayılabilecek aktivite göstermişlerdir. Yapılan bu çalışma Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters dergisinde 2016 yılı içerisinde yayınlanmıştır (Burmaoglu *et al.* 2016).



Şekil 5.1. Yapısal olarak folik asite benzer kemoterapik bir ilaç

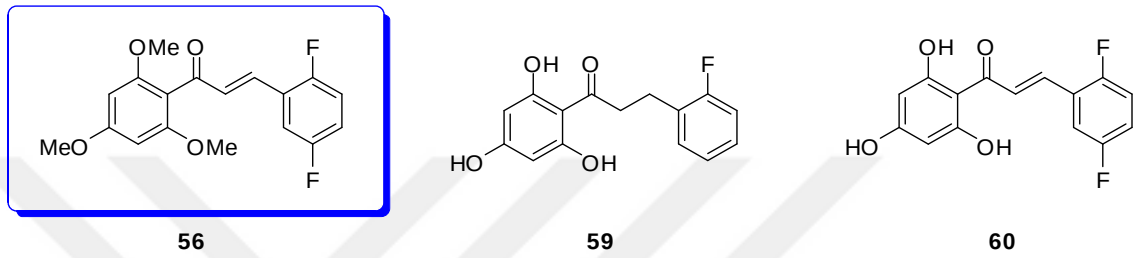


Şekil 5.2. Anti-kanser aktivite çalışması yapılan bileşikler

Çizelge 5.1. Flor-süstitüe kalkon bileşiklerinin anti-proliferatif aktivite sonuçları

Bileşik No	HEK293	A549	A498	HeLa	A375	HepG2	Spesifiklik					cLog P
	IC ₅₀ (µM)						A549	A498	HeLa	A375	HepG2	
50	0.335	0.134	0.067	0.134	0.067	0.134	2.5	5.0	2.5	5.0	2.5	3.21
51	1.665	0.533	0.533	0.533	0.533	0.533	3.125	3.1	3.125	3.125	3.125	3.23
52	0.632	0.126	0.126	0.126	0.126	0.126	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	3.36
54	0.632	0.253	0.126	0.506	0.506	0.253	2.5	5.0	1.25	1.25	2.5	4.74
56	0.598	0.120	0.030	0.060	0.060	0.060	5.0	20.0	10.0	10.0	10.0	3.36
53	1.643	0.526	0.526	0.263	0.526	0.263	3.125	3.1	6.25	3.125	6.25	4.74
55	0.657	0.263	0.526	0.066	0.263	0.263	2.5	1.3	10.0	2.5	2.5	3.52
57	1.551	0.248	0.248	0.248	0.496	0.496	6.3	6.3	6.25	3.125	3.125	4.90
58	0.365	0.146	0.729	2.334	0.146	0.029	2.5	0.5	0.156	2.5	12.5	2.57
60	1.711	0.137	0.274	0.068	0.274	0.068	12.5	6.3	25.0	6.25	25.0	3.95
59	1.810	0.145	0.145	0.579	0.579	0.290	12.5	12.5	3.125	3.125	6.25	2.73
61	0.340	0.136	0.136	0.068	0.068	0.136	2.5	2.5	5.0	5.0	2.5	4.11
Methotrexate	0.022	0.022	0.022	0.022	0.022	0.022	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.94

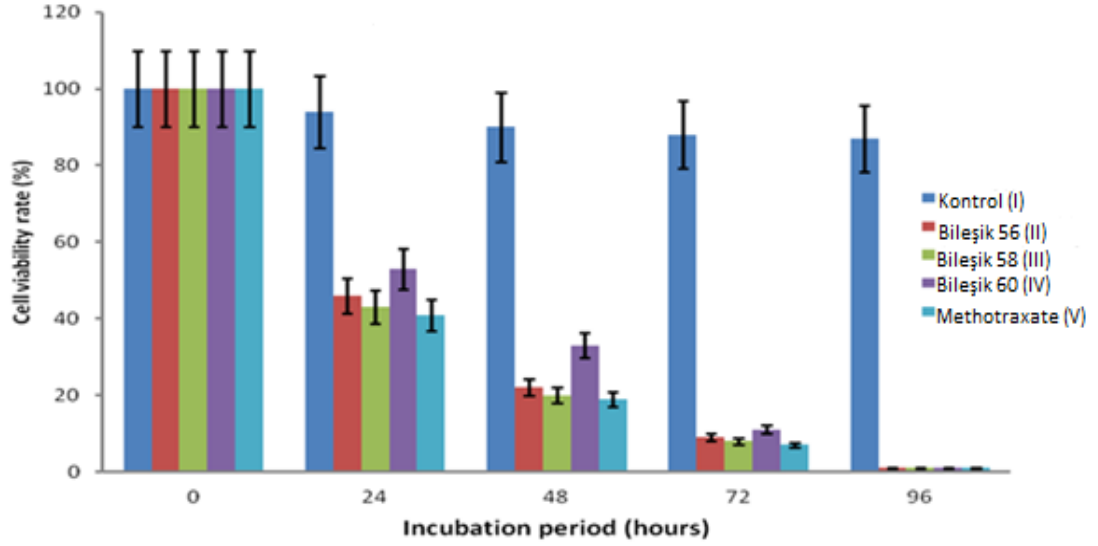
Aktivite çalışmaları sonucunda **56** bileşiği rahim ve ciltkanser hücrelerine karşı en iyi aktivite göstermesinin yanı sıra özellikle böbrek kanserinin tedavisi için yeni terapötik ajan gelişimine karşı en umut vadeden bileşik olarak belirlenmiştir. **56**, **59** ve **60** bileşikleri ise Çizelge 5.2’de de gösterildiği gibi en az toksik konsantrasyonuna sahip bileşikler olarak belirlenmiştir (Şekil 5.3).



Şekil 5.3. Normal insan hücresine (HEK293) karşı en az toksik özellik gösteren bileşikler

Çizelge 5.2. Her bir kanser hüce hattı için non-toksik konsantrasyon ve en iyi spesifikliğe sahip bileşikler

Kanser hücre Hattı	En yüksek seçici Bileşik	Non-toksik konsantrasyon (µg/mL)
A549	59 ve 60	0.16 ve 0.08
A498	56	0.02
HeLa	59	0.16
A375	56	0.02
HepG2	59	0.16

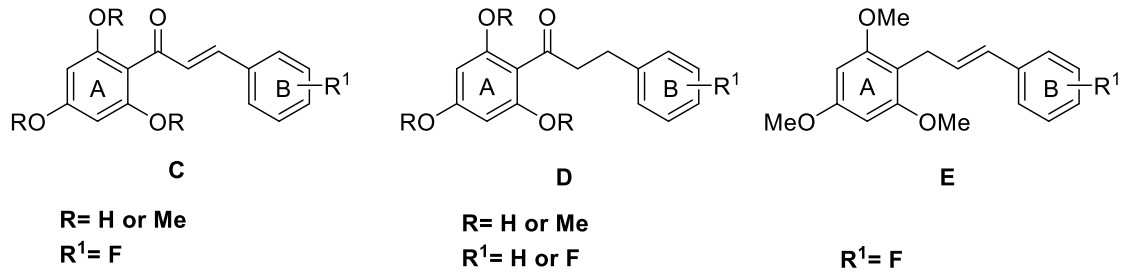


Şekil 5.4. Methotrexate (0,022 μ M) ve **56** (0,060 μ M), **58** (0,029 μ M), **60** (0,068 μ M) bileşikleriyle 96 saatlik inkübasyondan sonra insan karaciğer kanser hücre hattı üzerine MTT analizinin sonucu.

Anti-tüberküloz aktivite çalışmalarının sonucu:

Bu tez kapsamında sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerin anti-tüberküloz, anti-mikrobiyal, anti-bakteriyel ve anti-fungal aktivite çalışmaları da araştırıldı. Yapılan anti-tüberküloz aktivite araştırma sonuçları Çizelge 5.3’de gösterilmektedir.

Kalkonun temel farmakofor potansiyelini değerlendirmek için **50** bileşiğinin çeşitli mantar, bakteri türleri ve *Mycobacterium tuberculosis* H37RV türüne karşı anti-mikrobiyal özelliği değerlendirildi. Kalkonların anti-mikrobiyal özellikleri yapısındaki aromatik halkaların ikisi üzerindeki fonksiyonel gruplardan kaynaklandığı yapılan SAR çalışmaları sonucu belirlenmiştir. Hedef bileşiklerdeki süstitüsyon şekillerinin detayları ve anti-tüberküloz aktiviteleri Çizelge 5.4’de gösterilmiştir (Şekil 5.4).

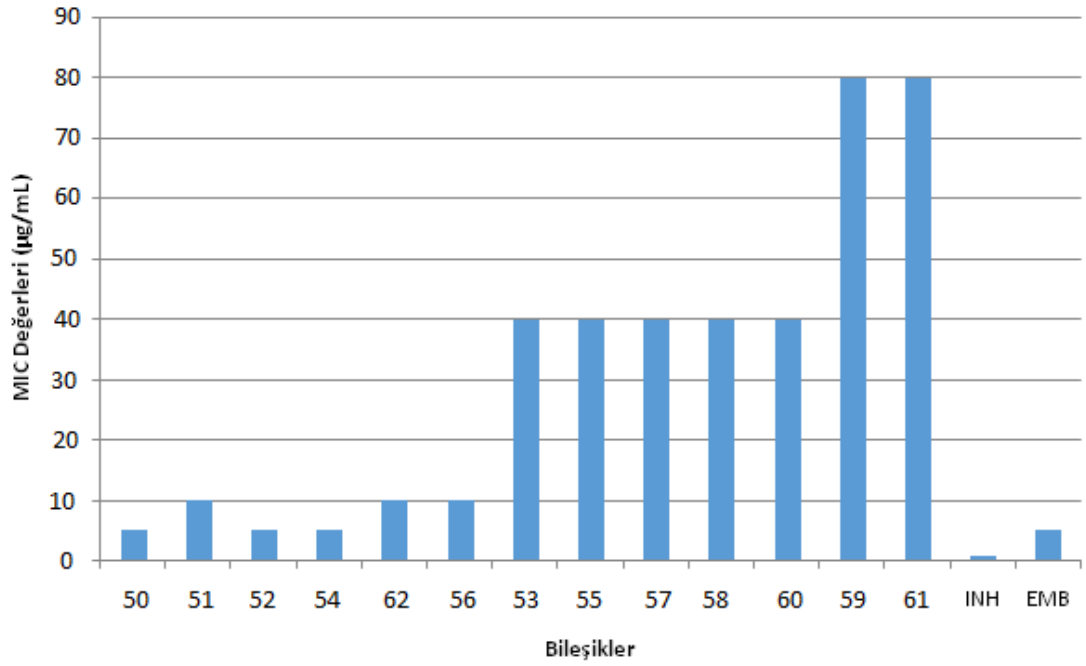


Şekil 5.5. Sentezlenen bileşiklerin genel yapısı

Çizelge 5.3. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ve anti-tüberküloz aktiviteleri

Bileşik	Temel Yapı	R	R ¹	cLog P
50	C	Me	H	3.21
51	D	Me	H	3.23
52	C	Me	2-F	3.36
54	C	Me	3-F	3.36
62	C	Me	4-F	3.36
56	C	Me	2,5-di F	3.52
53	E	Me	2-F	4.74
55	E	Me	3-F	4.74
57	E	Me	2,5-di F	4.90
58	C	H	2-F	2.57
60	C	H	2,5-di F	2.73
59	E	H	2-F	2.59
61	E	H	2,5-di F	2.75

Tüm moleküllerin *M. Tuberculosis* H37RV türüne karşı agar oran metodu kullanılarak aktiviteleri incelendi. Bu çalışmada Isoniazid (INH) ve Ethambutol (EMB) ilaçları analiz için standart olarak kullanıldı. Standart ilaçların ve hedef moleküllerin in-vitro şartlarda minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) ve anti-mikrobiyal aktivitesi Şekil 5.6'da gösterilmektedir. Grafikte de görüldüğü üzere **50**, **52** ve **54** önemli ölçüde aktivite gösterirken (MIC≤5 mg/mL) **56** ve **62** bileşikler nispeten orta dereceli aktivite göstermiştir (MIC≤10 mg/mL).



Şekil 5.6. Sentezlenen moleküllerin ve EMB ve INH ilaçlarının anti-tüberküloz aktivitelerinin ve analizlerinin karşılaştırması

Beş yaygın patojenik bakteri türüne (*S.aureus*, *S.pyogenes*, *E.faecalis*, *E.coli* ve *P.aeruginosa*) karşı bu çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin anti-bakteriyel aktivite sonuçları Çizelge 5.4’de gösterilmektedir. Bu çalışma esnasında standart olarak ticari olarak iyi bilinen ampicillin antibiyotiği kullanılmıştır.

Çizelge 5.4. Seçilen bakteri türlerine karşı **50, 51, 52-57, 58-61** bileşikler ve ampicillin standartının MIC değerleri

Bileşikler	<i>S. aureus</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
	Minimum inhibisyon konsantrasyonu, MIC (µg/mL)				
50	31.25	31.25	31.25	31.25	62.5
51	62.5	31.25	62.5	31.25	31.25
52	62.5	62.5	31.25	62.5	62.5
54	125	62.5	125	125	125
62	62.5	62.5	62.5	125	125
56	15.6	62.5	31.25	62.5	62.5
53	62.5	62.5	31.25	31.25	62.5
55	62.5	62.5	31.25	62.5	62.5
57	125	125	62.5	125	125
58	125	125	125	125	125
60	62.5	125	125	125	125
59	125	125	125	125	125
61	7.8	62.5	125	125	125
Ampicillin	-	-	62.5	3.9	31.25

50 ve **51** bileşikler neredeyse tüm bakteri türlerine karşı önemli derecede aktivite gösterirken **61** bileşiğinin *S.aureus* türüne karşı en çok aktivite gösteren bileşik olduğu belirlenmiştir. Trimetoksi-süstitüe kalkon iskeletinden türevlendirilen tüm bileşikler test edilen bakterilerin tamamına karşı önemli ölçüde inhibisyon aktivitesi gösterirken diğer bileşiklerin bu bileşiklere oranla orta ve düşük derecede aktivite gösterdiği görülmektedir.

50, 51, 52-57 ve **58-61** bileşiklerinin *C.albicans*, *C.glabrata* ve *C.parapsilosismantar* türlerine karşı anti-fungal aktiviteleri değerlendirilerek incelenen bileşikler için elde edilen MIC (minimum inhibisyon konsantrasyonu) değerleri Çizelge 5.5’de gösterilmektedir. Fluconazole, incelenen tüm mantar türlerine karşı inhibisyon aktivitesini karşılaştırmak için referans olarak kullanılmıştır.

Çizelge 5.5. Seçilen mantar türlerine karşı fluconazole standartı ve **50, 51, 52-57, 58-61** bileşiklerinin MIC değerleri

Bileşikler	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>
	Minimum inhibisyon konsantrasyonu, MIC (µg/mL)		
50	15.62	31.25	62.5
52	62.5	62.5	62.5
52	250	250	62.5
54	125	62.5	62.5
62	62.5	62.5	62.5
56	125	125	62.5
53	125	31.25	31.25
55	125	125	62.5
57	62.5	31.25	31.25
58	15.62	62.5	62.5
60	125	125	62.5
59	31.25	31.25	31.25
61	250	125	62.5
Fluconazole	-	31.25	-

Fluconazole (31.25µg/mL) ile karşılaştırıldığında **50, 53, 57, 58** ve **60** bileşiklerinin en aktif bileşikler olduğu görülmektedir. Aynı zamanda **50** ve **58** bileşiklerinin *C.albicans* türüne karşı en iyi aktivite gösteren (MIC:15.62 µg/mL) bileşikler olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak SAR çalışmaları neticesinde kalkon yapısının A halkasında üç metoksi grubunun varlığı anti-tüberküloz aktiviteyi artırırken hidroksil gruplarının varlığının bu aktiviteyi azalttığı belirlenmiştir. Kalkon ve dihidrokalkon bileşiklerinin daha etkili anti-bakteriyel aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca kalkon yapısında B halkasının 5 ve/veya 2 pozisyonunda flor ihtiva eden bileşiklerin anti-mikrobiyal aktivitesinde önemli ölçüde artış gösterdiği belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

- Abdel-Aziz, M., Park, S., El-Din, G., Abuo-Rahma, AA., Sayed, MA., Kwon, Y., 2013. Novel N-4-piperazinyl-ciprofloxacin-chalcone hybrids: synthesis, physico chemical properties, anti-cancer and topoisomerase I and II inhibitory activity, *Eur. J. Med. Chem.*, 69, 427-438.
- Aksoz, E., B., Ertan, R., 2011. Chemical and structural properties of chalcones I. *FABAD J. Pharm. Sci. (Scientific Review)*, 36, 223-242.
- Biswas, BB., Sen, K., Ghosh Choudhury, G., Bhattacharyya, B., 1984. Molecular biology of tubulin: Its interaction with drugs and genomic organization, *J. Biosci.*, 6 (4) 431-457.
- Burmaoglu, S., Algul, O., Anil, DA., Gobek, A., Duran, GG., Ersan, RH., Duran, N., 2016. Synthesis and anti-proliferative activity of fluoro-substituted chalcones, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26, 3172–3176.
- Burmaoglu, S., Algul, O., Anil, DA., Gobek, A., Ulger, M., Erturk, BG., Kaplan, E., Dogen, A., Aslan, G., 2017. Design of potent fluoro-substituted chalcones as antimicrobial agents, *Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. Accepted manuscript.
- Duarte, J., Perez-Vizcaino, F., Jimenez, J. Tamargo, J. Zarzuelo, A., 2001. Flavonoids and cardiovascular disease. Studies in *Natural Product Chemistry*, 25, 565-605.
- Ducki, S., Mackenzie, G., Greedy, B., Armitage, S., Chabert, JFD., Bennett, E., Nettles, J., Snyder, JP., Lawrence, NJ., 2009. Combretastatin-like chalcones as inhibitors of microtubule polymerisation. Part 2: structure-based discovery of alpha-arylchalcones, *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 7711-7722.
- Guo, H., Zhao, H., Kanno, Y., Li, W., Mu, Y., Kuang, X., Inouye, Y., Koike, K., Jiang, H., Bai, H. 2013. A dihydrochalcone and several homoisoflavonoids from *Polygonatum odoratum* are activators of adenosine monophosphate-activated protein kinase, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(11), 3137–3139.
- Hagmann, WK., 2008. The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry, *J. Med. Chem.*, 51(15), 4359-4369.
- Heim, K. E., Tagliaferro, A. R., Bobilya, J.D., 2002. Flavonoid antioxidants. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 13, 572-584
- Jain, UK., Bhatia, RK., Rao, AR., Singh, R., Saxena, AK, Sehar, I., 2014. Design and development of halogenated chalcone derivatives as potential anti-cancer reagents, *Trop. J. Pharm. Res.*, 13(1), 73-80.
- Larsen, AK., Escargueil, AE., Skladanowski, A., 2003. Catalytic topoisomerase II inhibitors in cancer therapy, *Pharmacol. Ther.*, 99(2), 167-181.
- Lawrence, NJ., Patterson, RP., Ooi, L., Cook, D., Ducki, S., 2006. Effects of a-substitutions on structure and biological activity of anti cancer chalcones, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 5844-5848.
- Le Gall, C., Bellahcene, A., Bonnelye, E., Gasser, JA., Castronovo, V., Green, J., Zimmermann, J., Clezardin, P., 2007. A cathepsin K inhibitor reduces breast cancer induced osteolysis and skeletal tumor burden, *Cancer Res.*, 67 (20), 9894-9902.

- Lodish, H., Berk, A., Zipursky, S.L., Matsudaira, P., Baltimore, D., Darnwell, J., 2000. *Molecular Cell Biology*, fourth ed., W. H. Freeman, New York, The Role of Topoisomerases in DNA Replication.
- Mahapatra, D. K., Bharti, S. K., Asati, V., 2015. Anti-cancer Chalcones: Structural and Molecular Target Perspectives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 98 (15), 69-114.
- Mahapatra, D., K., Bharti, S., K., Asati, V., 2015. Chalcone scaffold as anti-infective agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 101, 496-524.
- Mandelkow, E., Mandelkow, E.M., 1989. Microtubular structure and tubulin polymerization, *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 1, 5-9.
- Matos, M.J., Vazquez-Rodriguez, S., Uriarte, E., Santana, L., 2015. Potential pharmacological uses of chalcones: a patent review (from June 2011 – 2014), *Expert Opin. Ther. Patents*, 25(3), 351-366.
- Nakhjavania, M., Zarghib, A., Shirazi, F.H., 2014. Cytotoxicity of selected novel chalcone derivatives on human breast, lung and hepatic carcinoma cell lines, *Iran. J. Pharm. Res.*, 13(3), 953-958.
- Ojima, I., 2009. Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology; Blackwell Publishing, Ltd., p 3, Part I.
- Perez-Vizcaino, F., Duarte, J., 2010. Flavonols and cardiovascular disease. *Molecular Aspects of Medicine*, 31(6), 478-494.
- Prawat, U., Chairerk, O., Phupornprasert, U., Salae, A.W., Tuntiwachwuttikul, P., 2013. Two new C-benzylated dihydrochalcone derivatives from the leaves of *Melodorum siamensis*, *Planta Med.*, 79(1), 83-6.
- Ramalho, S.D., Bernades, A., Demetrius, G., Noda-Perez, C., Vieira, P.C., Dos Santos, C.Y., Da Silva, J.A., De Moraes, M.O., Mousinho, K.C., 2013. Synthetic chalcone derivatives as inhibitors of cathepsins K and B, and their cytotoxic evaluation, *Chem. Biodivers.*, 10, 1999-2006.
- Sashidhara, K., V., Kumar, A., Kumar, M., Sarkar, J., Sinha, S., 2010. Synthesis and in vitro evaluation of novel coumarin-chalcone hybrids as potential anticancer agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20, 7205-7211.
- Shi, H.B., Zhang, S.J., Ge, Q.F., Guo, D.W., Cai, C.M., Hu, W.X., 2010. Synthesis and anti-cancer evaluation of thiazolyl-chalcones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20(22), 6555-9.
- Smith, D., A., van de Waterbeemd, H., Walker, D., K., 2006. Methods and Principles in Medicinal Chemistry, *Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design* Vol. 31
- Singh, P., Anand, A., Kumar, V., 2014. Recent developments in biological activities of chalcone. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 85, 758-777.
- Syam, S., Abdelwahab, S.I., Al-Mamary, M.A., Mohan, S., 2012. Synthesis of chalcones with anticancer activities, *Molecules*, 17, 6179-6195.
- Tronina, T., Bartmanska, A., Filip-Psurska, B., Wietrzyk, J., Popłonski, J., Huszcza, E., 2013. Fungal metabolites of xanthohumol with potent antiproliferative activity on human cancer cell lines in vitro, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21, 2001-2006.
- Tupchiangmai, W., Choksakulporn, S., Tewtrakul, S., Pianwanit, S., 2014. Use of a Hexasubstituted Benzene Scaffold in the Development of Multivalent HIV-1 Integrase Inhibitors. *Chem. Pharm. Bull.*, 62(8) 754-763.

- Vitorovic-Todorovica, MD., Eric-Nikolic, A., Kolundzija, B., Hamel, E., Ristic, S., Juranic, IO., Drakulic, BJ., 2013.(E)-4-aryl-4-oxo-2-butenic acidamides, chalcone earoylacrylicacidchimeras: design, anti-proliferative activity and inhibition of tubulin polymerization, *Eur. J. Med. Chem.*, 62, 40-50.
- Vogel, S., Barbic, M., Jurgeliemk, G. Heilmann, J., 2010.Synthesis, cytotoxicity, anti-oxidative and anti-inflammatory activity of chalcones and influence of A-ring modifications on the pharmacological effect, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 2206–2213.
- Zhang, B. B., Zhou, G., Li, C., 2009. AMPK: An Emerging Drug Target for Diabetes and the Metabolic Syndrome, *Cell Metab.*, 9, 407.
- Zhang, H., Liu, JJ., Sun, J., Yang, XH., Zhao, TT., Lu, X., 2012. Design, synthesis and biological evaluation of novel chalcone derivatives as anti-tubulin agents, *Bioorg Med Chem.*, 20(10), 3212-8.
- Zhao F., Nozawa H., Daikonnya A., Kondo K., Kitanaka S., 2003. Inhibitors of Nitric Oxide Production from Hops (*Humulus lupulus* L.). *Biol. Pharm. Bull.*, 26 61-65.

ÖZGEÇMİŞ

23 Ekim 1989 tarihinde Erzurum’da doğdu. İlköğretim ve lise öğrenimini Erzurum’da yaptı. 2010-2014 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde lisans eğitimini tamamladı. 2015 yılından beri Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında bünyesinde yüksek lisans çalışmalarını sürdürmektedir.

