

Semih ÖZLİ

FARMASÖTİK BİLİMLER ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS

2023



T.C.

ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI YENİ FLOR SÜBSTİTÜE BİS-KALKON
TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve *İN-VİTRO* AKTİVİTE
YÖNTEMLERİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Semih ÖZLİ

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi M. Fatih POLAT

FARMASÖTİK BİLİMLER
ANABİLİM DALI

ERZİNCAN
Ocak 2023
Her Hakkı Saklıdır.

T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI YENİ FLOR SÜBSTİTÜE BİS-KALKON TÜREVLERİNİN
SENTEZİ ve *İN-VİTRO* AKTİVİTE YÖNTEMLERİYLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Semih ÖZLİ

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi M. Fatih POLAT

FARMASÖTİK BİLİMLER
ANABİLİM DALI

ERZİNCAN
Ocak 2023
Her Hakkı Saklıdır.

Yüksek Lisans Tezi

BAZI YENİ FLOR SÜBSTİTÜE BIS-KALKON TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve *İN-VİTRO* AKTİVİTE YÖNTEMLERİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Semih ÖZLİ

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Bilimler Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi M. Fatih POLAT

Amaç: Kalkon bileşikleri, 1,3-diaril-2-propen-1-on yapısı taşıyan bileşiklerdir ve bu bileşikler çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir. Bu tez çalışmasında 7 adet flor sübstitüe bis-kalkon bileşiklerinin sentezlenmesi ve *in-vitro* aktivite yöntemleriyle aktivitelerinin belirlenmesi ve değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Bu tez çalışmasında bazik ortamda teraftalaldehit bileşiğinden başlanarak, flor sübstitüe asetofenon türevleri kullanılarak Claisen Schmidt kondenzasyon reaksiyonu üzerinden ilgili bis-kalkon bileşiklerinin sentezi gerçekleştirildi. Sentezlenen bis-kalkon türevi bu bileşiklerin *in-vitro* aktivite yöntemleri ile antidiyabetik, antioksidan ve antikolinesteraz aktiviteleri araştırıldı.

Bulgular: Bileşiklerin kimyasal yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS ile aydınlatıldı. Bileşiklere ait NMR ve HRMS spektral bulguları ve aktivite bulguları bölüm 4'te sunulmuştur.

Sonuç: Sentezi gerçekleştirilen 7 adet bileşiğin 5 tanesi literatürde ilk kez sentezlenmiş olup, yapılan aktivite çalışmaları bu tür bileşikler için yeni sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Tez kapsamında kalkon bileşikleri %30-63 verimle sentezlendi. Çalışılan kalkon bileşikleri içinde 6 bileşiğin güçlü alfa-glukozidaz enzim inhibisyonu gösterdiği belirlendi, bu bileşikler içerisinde bileşik 9'un en yüksek alfa-glukozidaz aktiviteye sahip bileşik olarak ön plana çıktığı gözlemlendi.

2023, 61 Sayfa

Anahtar kelimeler: Antidiyabetik, Antikolinesteraz, Antioksidan, Bis-kalkon, Kalkon.

ABSTRACT

MSc Thesis

SYNTHESIS OF SOME NOVEL FLUORINE SUBSTITUTED BIS- CHALCONE DERIVATIVES and EVALUATION BY *IN-VITRO* ACTIVITY METHODS

Semih ÖZLİ

Erzincan Binali Yıldırım University
Graduate School of Health Sciences
Department of Pharmaceutical Sciences

Supervisor: Asst. Prof. M. Fatih POLAT

Aim: Chalcone compounds are compounds with 1,3-diaryl-2-propen-1-one structure and these compounds have various biological activities. In this thesis, it was aimed to synthesize 7 fluorine substituted bis-chalcone compounds and to determine and evaluate their activities by *in-vitro* activity methods.

Material and Method: In this thesis study, starting from the terephthalaldehyde compound in basic medium, the synthesis of the related bis-chalcone compounds was carried out via the Claisen Schmidt condensation reaction using fluorine substituted acetophenone derivatives. Antidiabetic, antioxidant and anticholinesterase activities of these synthesized bis-chalcone derivative compounds were investigated by *in-vitro* activity methods.

Result: The chemical structures of the compounds were elucidated by ^1H NMR, ^{13}C NMR and HRMS. NMR and HRMS spectral findings and activity findings of the compounds are presented in section 4.

Conclusion: 5 of the 7 compounds synthesized were synthesized for the first time in the literature, and activity studies have revealed new results for such compounds. Within the scope of the thesis, chalcone compounds were synthesized with 30-63% yield. It was determined that 6 compounds showed strong alpha-glucosidase enzyme inhibition among the studied chalcone compounds, and it was observed that compound 9 stood out as the compound with the highest alpha-glucosidase activity among these compounds.

2023, 61 Pages

Keywords: Anticholinesterase, Antidiabetic, Antioxidant, Bis-chalcones, Chalcone

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kabul ve Onay	i
Bilimsel Etiğe Uygunluk	ii
ÖZET	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kalkonlarla Hakkında Genel Bilgiler	2
2.2. Kalkonların Farmakolojik Özellikleri.....	4
2.2.1. Antienflamatuvar aktivite	4
2.2.2. Antimikrobiyal aktivite	5
2.2.3. Antioksidan aktivite	7
2.2.4. Antimalaryal aktivite.....	8
2.2.5. Antikanser aktivite	9
2.2.6. Anti-HIV aktivitesi	10
2.2.7. Karbonik anhidraz inhibitör aktivite.....	10
2.2.8. Tübülün polimerizasyonu inhibitör aktivite	11
2.2.9. Antidiyabetik aktivite	11
2.2.10. Antikolinesteraz aktivite	12
2.3. Kalkonların Sentez Yöntemleri.....	14
2.4. Flor Sübstitüe Kalkonlar	15
3. MATERYAL VE METOT.....	18
3.1. Bileşiklerin Sentezi	18
3.1.1. 3,3'-(1,4-fenilen)bis(1-(2-fluorofenil)prop-2-en-1-on) bileşiğinin sentezi (Bileşik 9)	19
3.1.2. 3,3'-(1,4- fenilen)bis(1-(3- fluorofenil)prop-2-en-1-on) bileşiğinin sentezi (Bileşik 10)	20
3.1.3. 3,3'-(1,4-fenilen)bis(1-(2,3-difluorofenil)prop-2-en-1-on) bileşiğinin	

sentezi (Bileşik 11)	21
3.1.4. 3,3'-(1,4-fenilen)bis(1-(2,4-difluorofenil)prop-2-en-1-on) bileşiğinin sentezi (Bileşik 12)	22
3.1.5. 3,3'-(1,4-fenilen)bis(1-(2,5-difluorofenil)prop-2-en-1-on) bileşiğinin sentezi (Bileşik 13)	22
3.1.6. 3,3'-(1,4-fenilen)bis(1-(2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-on) bileşiğinin sentezi (Bileşik 14)	23
3.1.7. 3,3'-(1,4-fenilen)bis(1-(3,5-difluorofenil)prop-2-en-1-on) bileşiğinin sentezi (Bileşik 15)	23
3.1.8. Genel sentez yöntemi	24
3.2. Biyoaktivite Çalışmaları	25
3.2.1. DPPH yöntemi ile kalkon bileşiklerinin antioksidan aktivite tayininin ölçülmesi	25
3.2.2. ABTS Yöntemi ile kalkon bileşiklerinin antioksidan aktivite tayininin ölçülmesi	25
3.2.3. Alfa-glukozidaz inhibitör aktivite tayin yöntemi ile kalkon bileşiklerinin antidiyabetik aktivitesi	26
3.2.4. Kalkon bileşiklerinin antikolinesteraz enzim aktivitesi	26
4. BULGULAR	28
4.1. Deneysel ve Spektral Bulgular	28
4.1.1. Bileşik 9'un sentezi	28
4.1.2. Bileşik 10'un sentezi	31
4.1.3. Bileşik 11'in sentezi	33
4.1.4. Bileşik 12'nin sentezi	36
4.1.5. Bileşik 13'ün sentezi	38
4.1.6. Bileşik 14'ün sentezi	41
4.1.7. Bileşik 15'in sentezi	43
4.1.8. Sentezlenen bileşiklere (9-15) ait deneysel bulgular	45
4.1.9. Sentezlenen bileşiklerin (9-15) ¹ H NMR, ¹³ C NMR ve HRMS spektrumları	46
4.2. Sentezlenen bileşiklerin (9-15) biyoaktivite bulguları	46
4.2.1. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktivite sonuçları	46
4.2.2. Sentezlenen bileşiklerin antidiyabetik aktivite sonuçları	47
4.2.3. Sentezlenen bileşiklerin antikolinesteraz aktivite sonuçları	48
5. TARTIŞMA	50
5.1. Bileşiklerin Sentezlerine İlişkin Tartışma	50

5.2. Bileşiklerin Biyoaktivitelerine İlişkin Tartışma	50
5.2.1. Kalkon bileşiklerinin alfa-glukozidaz enzim inhibisyonlarının değerlendirilmesi	50
5.2.2. Kalkon bileşiklerinin α -amilaz enzim inhibisyonlarının değerlendirilmesi	51
5.2.3. Kalkon bileşiklerinin asetilkolinesteraz enzim inhibisyonlarının değerlendirilmesi	51
5.2.4. Kalkon bileşiklerinin bütirilkolinesteraz enzim inhibisyonlarının değerlendirilmesi	52
5.2.5. Kalkon bileşiklerinin antioksidan aktivitelerinin değerlendirilmesi	53
6. SONUÇ.....	54
KAYNAKLAR	55
ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1. Sentezlenmesi planlanan bileşiklerin genel yapısı	1
Şekil 2.1. Kalkonların genel yapısı.....	2
Şekil 2.2. Rhuscalcone kimyasal yapısı.....	3
Şekil 2.3. Kalkon bileşiklerinin sahip olduğu bazı farmakolojik aktiviteler	4
Şekil 2.4. Klinik olarak onaylanmış iki kalkon bazlı ilaç.....	4
Şekil 2.5. 1- (2 hidroksifenil) -3- (tiofen-2-il) prop-2-en-1-on.....	5
Şekil 2.6. Dihidroksantohumol	5
Şekil 2.7. Benzimidazolil kalkon.....	5
Şekil 2.8. 3- [1-Okso-3- (2,4,5 trimetoksifenil -2-propenil] -2H-1-benzopiran-2-on .	6
Şekil 2.9. 3-Aril-1- (2,4-dikloro-5-florofenil) -2-propen-1-on	6
Şekil 2.10. Sübstitüe 2'-hidroksikalkon	7
Şekil 2.11. Doan ve arkadaşları tarafından sentezlenen kalkon türevleri.....	8
Şekil 2.12. Fenilürenil kalkon.....	8
Şekil 2.13. Piran sübstitüe kalkonlar	8
Şekil 2.14. <i>Lonchocarpus sericeus</i> 'un köklerinden izole edilen kalkon yapısındaki lonkokarpin	9
Şekil 2.15. <i>Millettia leucantha</i> köklerinden izole edilmiş metilendioksikalkon	9
Şekil 2.16. Metoksikalkon bileşiği	9
Şekil 2.17. 2-Floro-3,4-dihidroksi-2',4'-dimetoksikalkon	10
Şekil 2.18. Desmos cinsinden izole edilen kalkon bileşiği.....	10
Şekil 2.19. Kalkon sübstitüe benzensülfonamid.....	10
Şekil 2.20. Karbonik anhidraz aktiviteye sahip bis-kalkon	11
Şekil 2.21. Şikonin sübstitüe kalkon yapısı	11
Şekil 2.22. Antidiyabetik etkili kalkon bileşiklerinin genel kimyasal yapısı	12
Şekil 2.23. Antikolinesteraz etkili kalkon bileşiği.....	13
Şekil 2.24. Asetilkolinesteraz inhibitörü kalkonların genel kimyasal yapısı	13
Şekil 2.25. Karbonik anhidraz, AChE, BUCHE ve α -glukozidaz enzim inhibitörü kalkon bileşikleri.....	14
Şekil 2.26. Antioksidan ve antienflamatuvar etkili flor sübstitüe kalkonlar	16
Şekil 2.27. Antimikrobiyal etkili flor sübstitüe kalkon bileşikleri	16
Şekil 2.28. Antikanser etkili flor sübstitüe bis-kalkon	17

Şekil 3.1. Bileşik 9-15 genel sentez şeması.....	18
Şekil 3.2. Sentezlenen bis-kalkon bileşiklerinin kimyasal yapısı.....	19
Şekil 4.1. Bileşik 9'un kimyasal yapısı	28
Şekil 4.2. Bileşik 9'un kütle spektrumu	29
Şekil 4.3. Bileşik 9'un ¹ H NMR spektrumu.....	30
Şekil 4.4. Bileşik 9'un ¹³ C NMR spektrumu.....	30
Şekil 4.5. Bileşik 10'un kimyasal yapısı	31
Şekil 4.6. Bileşik 10'un kütle spektrumu	32
Şekil 4.7. Bileşik 10'un ¹ H NMR spektrumu.....	32
Şekil 4.8. Bileşik 10'un ¹³ C NMR spektrumu.....	33
Şekil 4.9. Bileşik 11'in kimyasal yapısı	33
Şekil 4.10. Bileşik 11'in kütle spektrumu	34
Şekil 4.11. Bileşik 11'in ¹ H NMR spektrumu.....	35
Şekil 4.12. Bileşik 11'in ¹³ C NMR spektrumu.....	35
Şekil 4.13. Bileşik 12'nin kimyasal yapısı	36
Şekil 4.14. Bileşik 12'nin kütle spektrumu	37
Şekil 4.15. Bileşik 12'nin ¹ H NMR spektrumu.....	37
Şekil 4.16. Bileşik 12'nin ¹³ C NMR spektrumu.....	38
Şekil 4.17. Bileşik 13'ün kimyasal yapısı	38
Şekil 4.18. Bileşik 13'ün kütle spektrumu	39
Şekil 4.19. Bileşik 13'ün ¹ H NMR Spektrumu	40
Şekil 4.20. Bileşik 13'ün ¹³ C NMR spektrumu.....	40
Şekil 4.21. Bileşik 14'ün kimyasal yapısı	41
Şekil 4.22. Bileşik 14'ün kütle spektrumu	41
Şekil 4.23. Bileşik 14'ün ¹ H NMR Spektrumu	42
Şekil 4.24. Bileşik 14'ün ¹³ C NMR spektrumu.....	42
Şekil 4.25. Bileşik 15'in kimyasal yapısı	43
Şekil 4.26. Bileşik 15'in kütle spektrumu	43
Şekil 4.27. Bileşik 15'in ¹ H NMR spektrumu.....	44
Şekil 4.28. Bileşik 15'nin ¹³ C NMR spektrumu.....	44
Şekil 4.29. Akarbozun α -glukozidaz enzim inhibisyonu grafiği	47
Şekil 4.30. Akarbozun α -amilaz enzim inhibisyonu grafiği	48
Şekil 4.31. Donepezilin AChE enzim inhibisyonu	49
Şekil 4.32. Donepezilin BuChE enzim inhibisyonu	49

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Bazı önemli kalkon sentez yöntemleri.....	14
Tablo 3.1. Bileşik 9 sentezinde optimizasyon çalışmaları	20
Tablo 3.2. Bileşik 10 sentezinde optimizasyon çalışmaları	21
Tablo 3.3. Bileşik 11 sentezinde optimizasyon çalışmaları	22
Tablo 3.4. Bileşik 13 sentezinde optimizasyon çalışmaları	23
Tablo 3.5. Bileşik 15 sentezinde optimizasyon çalışmaları	24
Tablo 3.6. Sentez aşamasında kullanılan kimyasallar.....	25
Tablo 4.1. Bileşiklerin genel kimyasal yapısı ve deneysel verileri.....	45
Tablo 4.2. Sentezlenen bileşiklerin DPPH yöntemi ile antioksidan inhibisyonu (%)	46
Tablo 4.3. Sentezlenen bileşiklerin ABTS yöntemi ile antioksidan inhibisyonu (%)	46
Tablo 4.4. Sentezlenen bileşiklerin α -glukozidaz enzim inhibisyonu (%)	47
Tablo 4.5. Sentezlenen bileşiklerin α -amilaz enzim inhibisyonu (%)	47
Tablo 4.6. Sentezlenen bileşiklerin AChE enzim inhibisyonu (%)	48
Tablo 4.7. Sentezlenen bileşiklerin BuChE enzim inhibisyonu (%).....	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

%	Yüzde
°C	Santigrad Derece

Kısaltmalar

ABTS	2,2'-Azinobis (3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonat)
AChE	Asetilkolinesteraz
BuChE	Bütirilkolinesteraz
¹³ C NMR	¹³ C Nükleer Manyetik Rezonans
d	Dublet
dd	Dubletin Dubleti
dt	Tripletin Dubleti
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
E.D.	Erime Derecesi
EtOAc	Etilasetat
HCl	Hidroklorik Asit
¹ H NMR	¹ H Nükleer Manyetik Rezonans
HRMS	Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
J	Jiromanyetik Sabiti
KOH	Potasyum Hidroksit
m	Multiplet
mL	Mililitre
μM	Mikromolar
mmol	Milimol
MS	Kütle Spektrumu
m/z	Kütle/Yük
pH	Hidrojen Gücü
ppm	Milyonda Bir Kısım (<i>Part per million</i>)
s	Singlet
t	Triplet
THF	Tetrahidrofur

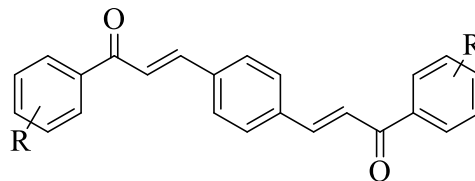
1. GİRİŞ

Yeni terapötik ajanların keşfinde doğal bileşikler çok önemlidir. Kalkon türevleri ise üzerinde en çok çalışılan flavonoid kökenli yapılardan biridir. Kalkon (1,3-diaril-2-propenon) türevlerinin birçok sentez metodu bulunmakla birlikte en çok kullanılan yöntem Claisen Schmidt kondenzasyonudur. Terapötik öneme sahip kalkon ve analoglarının antikanser, antienflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal, antitüberküloz, antimalaryal ve antialerjik gibi pek çok önemli biyoaktiviteye sahip olduğu bilinmektedir (Mahapatra ve ark., 2015).

Kalkonlar sentezlenmesi ve süstitüsyon çeşitliliğinin sağlanabilmesi açısından kolay kimyasal yapılar olmaları sebebiyle medisinal kimya alanında son zamanlarda araştırmacıların ilgisini çekmektedir (Burmaoğlu, 2017).

Son yıllarda kalkonlar ve özellikle alt sınıfı olan bis-kalkonlar gösterdikleri çeşitli aktiviteler nedeniyle medisinal kimyada araştırmacıların oldukça fazla ilgisini çekmiştir. Flor ihtiva eden biyoaktif moleküllerin reseptör tanıma bölgeleri ve enzim aktif bölgeleri ile etkileşimleri kolaylaştırdığı raporlanmıştır (Ojima, 2009).

Bu tez çalışması kapsamında flor ihtiva eden 3,3'-(1,4-Fenilen)bis(1-fenilprop-2-en-1-on) genel yapısındaki bis-kalkon türevleri (Şekil 1.1) uygun asetofenonlar ile tertaftalaldehitin bazik ortamda kondenzasyonu ile sentezlenmiştir. Bu çalışma kapsamında sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerin antioksidan, antidiyabetik ve antikolinesteraz aktivite çalışmaları yapılmıştır.

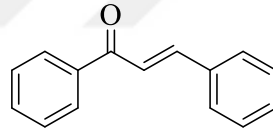


Şekil 1.1. Sentezlenmesi planlanan bileşiklerin genel yapısı

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalkonlarla Hakkında Genel Bilgiler

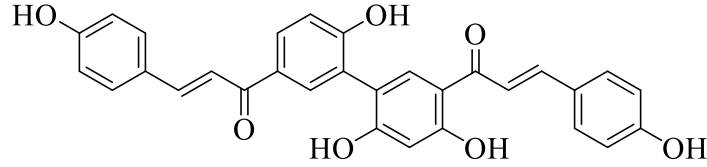
Kalkonlar 1,3-difenilprop-2-en-1-on yapısına sahip bileşiklerdir. Kalkonlar ayrıca benzaletofenon ve benziliden aetofenon olarak da bilinmektedir. Kalkonlar flavonoid familyasına dahildir (Khatib ve ark., 2005). Flavanoidlerin sentezinde öncül olan kalkonların yapıları flavonoid ailesinin diğey üyelerinden önemli derecede farklıdır. Kalkonlar, flavonoidlerin heterosiklik piran halkası ihtiva etmeyen sınıfını teşkil etmektedir (Sahu ve ark., 2012). Bu açık zincirli flavonoidlerin alifatik üç karbon zinciriyle birbirine bağı iki aromatik halkası vardır. Kalkon molekülü, diğey oksokromların varlığına bağı olarak, kalkon bileşiklerindeki renkten sorumlu bir kromofor olan reaktif keto-etilenik grubu (-CO-CH = CH-) içeren α,β - doymamış bir ketondur (Nowakowska, 2007).



Şekil 2.1. Kalkonların genel yapısı

Kalkonlar, mutlak delokalizasyon ile çift bağı ve p-elektron sistemine sahip iki aromatik halkayı konjüge eder ve bu da onlara nispeten düşük redoks potansiyeli sağılar ve elektron transfer reaksiyonlarına girme şansını arttırır. Kalkonlar sebze, meyve, baharat, çay ve doğal gıda maddeleri de dahil olmak üzere yenilebilir bitkilerde doğal olarak bol miktarda bulunur (Cushman ve Nagarathnam, 1991). Kalkonlardaki α,β -doymamış karbonil sistemi, onları biyolojik olarak aktif hale getirir ve karbonil sisteminin hariç tutulması, biyolojik olarak inaktif hale getirerek hem cis hem de trans formlarında stabilite sağılar.

Yapısal olarak geniş çeşitliliklere sahip olsalar da kalkonlar genel anlamda iki gruba ayrılabilir: Basit/klasik kalkon ve 1,3-diaril-2-propen-1-on'un iskeleti içeren hibrit kalkonlar. Bis-kalkonlar ise *Rhus pyroides*'den izole edilen rhuschalcone (Şekil 2.2) gibi tek bir molekülde iki ayrı kalkon yapısı ihtiva ederler (Mdee ve ark., 2003).

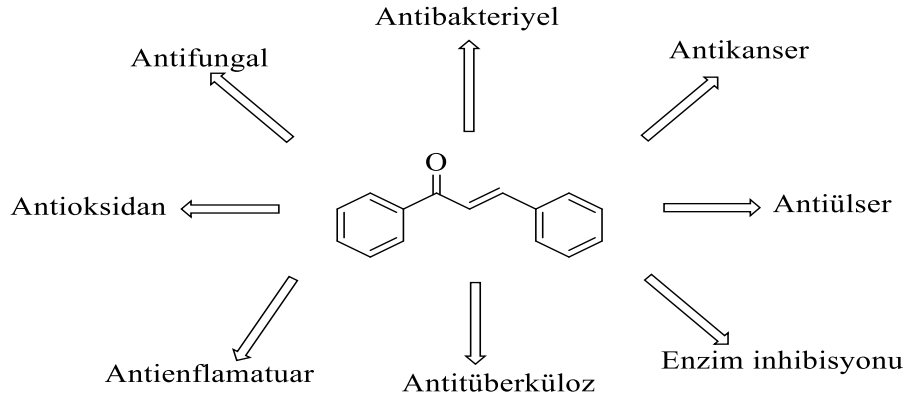


Şekil 2.2. Rhuschalcone kimyasal yapısı

Kalkonlar flavonlar, auronlar, tetralonlar ve aziridinlerle yakın bir ilişkiye sahiptir. Kalkon türevlerinin, yapay tatlandırıcılar, sintilatörler, polimerizasyon katalizörleri, floresan beyazlatıcı ajanlar ve organik parlatici ajanlar olarak kullanımı bulunur. Kalkon ısıya, görünür ışığa, ultraviyole ışığa ve yaşlanmaya karşı bir dengeleyicidir. 3, 2', 4', 6' -Tetrahidroksi-4-propoksi-dihidroksikalkon-4-β-neohesperdozit, glikozdan 2200 kat daha tatlı olan sentetik bir tatlandırıcı olarak kullanılmıştır (Yerragunta ve ark., 2013).

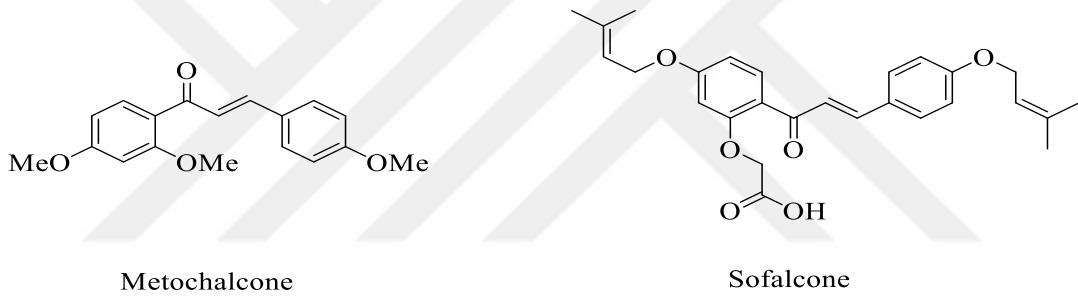
Kalkonların çok geniş farmakolojik aktivite gösterdiği bilinmektedir (Şekil 2.3). Kalkonlar insektisidal, antikanser, antimikrobiyal, antifungal, antiviral, antileşmeryal, antienflamatuvar, bakterisidal, fungisidal, antiviral, antimalaryal ve antiülser etkileri içeren çeşitli biyolojik aktiviteler göstermiştir (Larsen ve ark., 2005).

Birçok araştırmacı, kalkonların ve analoglarının çeşitli farmasötik özelliklerini belirtmişlerdir. Çeşitli sübstitüe kalkonların antibakteriyel bazı kalkon türevlerinin antienflamatuvar aktivitesini rapor etmişlerdir (Modi ve Naik, 1994). İnsan sıtma parazitlerine karşı güçlü aktivite gösteren kalkonlar da rapor edilmiştir (Chen ve ark., 1997). Kalkon türevlerinin aldoz redüktaz inhibitör aktivitesi de rapor edilmiştir (Gaonkar ve Vignesh, 2017). Bazı kalkon türevleri glukozidaz inhibitörü olarak rapor edilmiştir (Seo ve ark., 2005). Kalkonların ve pirazol türevlerinin sitotoksik özellikleri rapor edilmiştir (Budhiraja ve ark., 2012).



Şekil 2.3. Kalkon bileşiklerinin sahip olduğu bazı farmakolojik aktiviteler

Bazı kalkon yapısı ihtiva eden bileşiklerin klinik olarak kullanımı vardır (Şekil 2.4). Metochalcone, koloretik ilaç olarak; sofalcone ise anti-ülser ve mukoprotektif ilaç olarak kullanılmaktadır (Batovska ve Todorova, 2010).



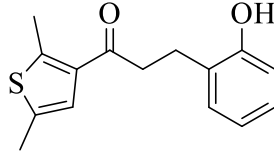
Şekil 2.4. Klinik olarak onaylanmış iki kalkon bazlı ilaç

Doğal kaynaklardan izole edilen kalkonlar, uzun yıllardır sahip oldukları biyolojik aktiviteleri nedeniyle araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Ancak, kalkonların sahip oldukları kapsamlı biyolojik aktivitelerinin henüz iyi anlaşılamamış olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle özellikle medisinal kimya alanında araştırmacılar kalkonlar üzerine çalışmalarını devam ettirmektedir.

2.2. Kalkonların Farmakolojik Özellikleri

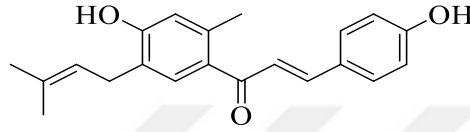
2.2.1. Antienflamatuar aktivite

Won ve arkadaşları bir kalkon türevi olan 1- (2 hidoksifenil) -3- (tiofen-2-il) prop-2-en-1-on'u sentezlemiş (Şekil 2.5) ve kalkonların mast hücreleri, makrofajlar, nötrofiller ve mikrogial hücrelerden salgılanan kimyasal mediyatörlere karşı *in-vitro* inhibitör etkisini raporlamışlardır (Won ve ark., 2005).



Şekil 2.5. 1- (2 hidroksifenil) -3- (tiofen-2-il) prop-2-en-1-on

Zhao ve arkadaşları tarafından Mallotus'un meyvesinden izole edilen dihidroksantohumol bileşiği antienflamatuvar aktivite sergilemiştir (Zhao ve ark., 2015).

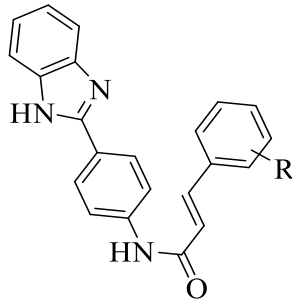


Şekil 2.6. Dihidroksantohumol

2.2.2. Antimikrobiyal aktivite

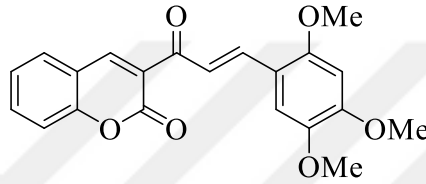
Kalkonların antimikrobiyal aktivitesi birçok araştırma makalesinde bildirilmiştir. Kalkonlarda reaktif α,β -doymamış keto grubunun varlığı, esansiyel bir proteinde bulunan bir nükleofilik grup ile konjugasyon yapacak, böylece antimikrobiyal aktiviteye katkıda bulunacaktır. Aromatik halkalarda bulunan sübstitüentlerin türüne ve pozisyonuna bağlı olarak aktivitede değişiklikler olabilir.

Baviskar ve ark. oda sıcaklığında, sulu KOH varlığında N- (4 (1H-benzo [d] imidazol-2-il) fenil) asetamidin aromatik aldehitler ile kondenzasyonu yoluyla antimikrobiyal etki göstermesi beklenen yeni benzimidazolil kalkonların (Şekil 2.7) sentezini rapor etmiştir (Baviskar ve ark., 2009).



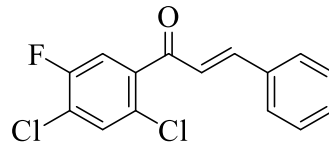
Şekil 2.7. Benzimidazolil kalkon

Metoksi ve hidroksil gibi elektron veren grupların bulunduğu bileşikler diğer gruplara göre daha yüksek antibakteriyel aktivite göstermektedir. Kloro, dikloro, bromo ve floro grupları gibi farmakoforlara sahip bileşikler artmış antifungal aktivite göstermektedir. Prasad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre aynı durum, bu sübstitüentlere sahip kalkon türevleri için de geçerlidir. Araştırmacılar, 1000 µg / mL’lik bir konsantrasyonda test edilen *Bacillus subtilis*, *B. pumilus* ve *Escherichia coli*’ye karşı önemli antimikrobiyal aktivite sergileyen 3- [1-okso-3- (2,4,5 trimetoksifenil -2-propenil] -2H-1-benzopiran-2-on bileşiğini (Şekil 2.8) sentezlemişlerdir (Prasad ve ark., 2008).



Şekil 2.8. 3- [1-Okso-3- (2,4,5 trimetoksifenil -2-propenil] -2H-1-benzopiran-2-on

Karthikeyan ve arkadaşları 3-Aril-1- (2,4-dikloro-5-florofenil) -2-propen-1-on bileşiklerinin (Şekil 2.9) antimikrobiyal aktivite gösterdiğini ve halojenlerin bu aktivite için gerekli olan uygun lipofilik özelliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir (Karthikeyan ve ark., 2007).



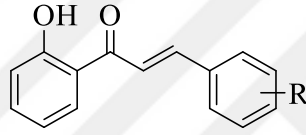
Şekil 2.9. 3-Aril-1- (2,4-dikloro-5-florofenil) -2-propen-1-on

Hidroksil grubunun bir karboksil grubu ile değiştirilmesi, suda çözünürlüğü yüksek olan etkili bir bileşik vermiştir. Optimizasyon ve yapı-aktivite ilişki analizi, B- halkasında di-bromo veya tri-florometil sübstitüsyonuna sahip çözünür ve güçlü karboksi-kalkonlarla sonuçlanmıştır. Bu bileşikler gram-pozitif bakteri *Staphylococcus*’a karşı test edildiğinde minimum inhibitör konsantrasyon değerlerinin sırasıyla 2 µM ve 40 µM olduğu bulunmuştur. A halkasında karboksil grubunun varlığı suda çözünürlüğü sağlarken, B halkası üzerinde di-bromo ya da tri-florometil grubunun lipofilikliği arttırdığı bulunmuştur (Nielsen ve ark., 2004).

2.2.3. Antioksidan aktivite

Biyolojik süreçler sırasında üretilen birçok serbest radikal ve oksijen türü, oksidasyon yoluyla DNA'ya, proteinlere ve lipitlere zarar vererek ateroskleroz, kanser ve yaşlanmayla ilgili çeşitli dejeneratif süreçlerin başlatılmasında rol oynamaktadır. Dolayısıyla serbest radikallerin biyolojik sistemlerden uzaklaştırılması, hücre sürdürülebilirliği için hayati önem taşır. Antioksidanlar, serbest radikal temizleyiciler olarak bilinir ve zincirleme reaksiyonlarda oksitlenebilir substratların oksidasyonunu spesifik olarak inhibe eden veya geciktiren serbest radikal türleri yakalama eğilimindedir.

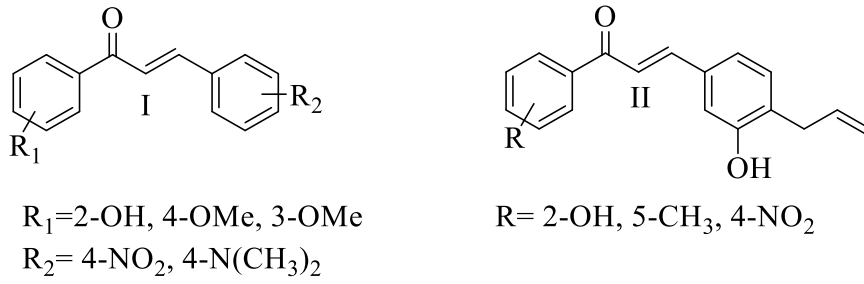
Kostova ve ark. (2001) tarafından hazırlanan 2'-hidroksikalkonlar (Şekil 2.10) antioksidan aktivite göstermiştir.



Şekil 2.10. Sübstitüe 2'-hidroksikalkon

Çeşitli kalkon analogları ve bunların bakır ve çinko kompleksleri Aly ve ark. (2014) tarafından sentezlenmiş ve antioksidan aktivite tayini yapılmıştır. Ayrıca bu bileşiklerin anti-obezite ve sitotoksik etkileri de rapor edilmiştir.

Bir seri yeni kalkon ve bunların benzer türevleri (Şekil 2.11) Doan ve ark. (2011) tarafından sentezlenmiş ve antioksidan aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Tüm allil kalkonların çok iyi antioksidan aktivite sergiledikleri, allil olmayan kalkonların aktif olmadığı bulunmuştur. A halkasının 2 ve 5 pozisyonlarında -OH ve -CH₃ gruplarına sahip bileşiğin incelenen bileşikler arasında üstün bir antioksidan olduğu gözlenmiştir.

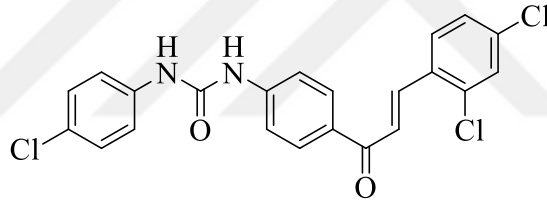


Şekil 2.11. Doan ve arkadaşları tarafından sentezlenen kalkon türevleri

2.2.4. Antimalaryal aktivite

Sıtma parazitleri mevcut ilaçlara karşı giderek daha dirençli olduğundan, gelişmiş ve daha etkili antimalaryal ilaçlara büyük ölçüde ihtiyaç duyulmaktadır. Chen ve ark. (1994) antimalaryal ajanlar olarak kalkonların potansiyelini ilk kez rapor etmiştir.

Dominguez ve ark. (2005) antimalaryal aktivite sergileyen fenilürenil kalkonların sentezini rapor etmiştir (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. Fenilürenil kalkon

Wanare ve ark. (2010) piran halkası ile sübsitüe kalkonların sentezini ve antimalaryal aktivitesini rapor etmiştir. B halkasında 2,3,4-OCH₃ gruplarını taşıyan bileşik iyi aktivite göstermiştir (Şekil 2.13).

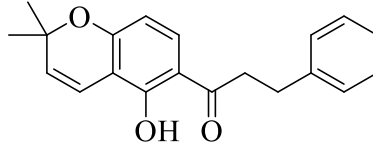


$R = 3,4,5\text{-(OMe)}_3, 3,4\text{-(OMe)}_2, 4\text{-OMe},$
 $2,5\text{-(OMe)}_2, 2,4,5\text{-(OMe)}_3, 2\text{-Cl}$

Şekil 2.13. Piran sübsitüe kalkonlar

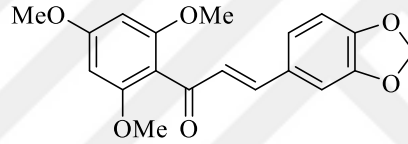
2.2.5. Antikanser aktivite

Cunha ve ark. (2003) kalkon yapısı ihtiva eden ve sitotoksik aktivite gösteren lonkokarpin bileşimini (Şekil 2.14) *Lonchocarpus sericeus* köklerinden izole etmişlerdir.



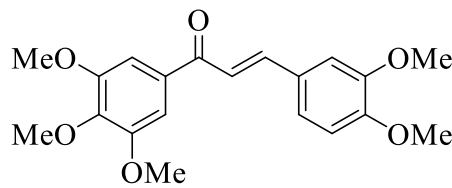
Şekil 2.14. *Lonchocarpus sericeus*'un köklerinden izole edilen kalkon yapısındaki lonkokarpin

Millettia leucantha köklerinden izole edilen metilendioksikalkonun (Şekil 2.15) sitotoksik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Phrutivorapongkul ve ark., 2003).



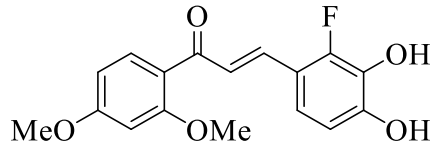
Şekil 2.15. *Millettia leucantha* köklerinden izole edilmiş metilendioksikalkon

Lawrence ve arkadaşları iyi sitotoksik aktiviteye sahip bir metoksikalkon bileşimini (Şekil 2.16) sentezlemişlerdir (Lawrence ve ark., 2000).



Şekil 2.16. Metoksikalkon bileşiği

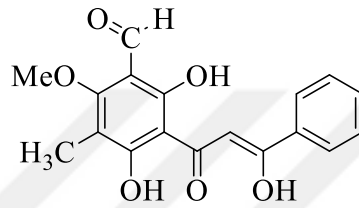
Nakamura ve ark. (2002) tarafından flor ihtiva eden 3,4-dihidroksikalkon sentezlenmiş ve biyolojik aktivitesi değerlendirilmiştir. 2-Floro-3,4-dihidroksi-2',4'-dimetoksikalkon (Şekil 2.17) türevinin iyi antikanser aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.



Şekil 2.17. 2-Floro-3,4-dihidroksi-2',4'-dimetoksikalkon

2.2.6. Anti-HIV aktivitesi

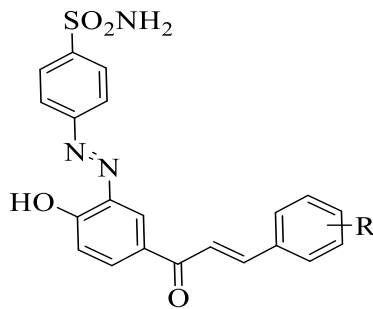
Nakagawa-Goto ve Lee (2006) tarafından Desmos cinsi bir bitkiden bir kalkon bileşiği (Şekil 2.18) izole edilmiş ve anti-HIV aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir.



Şekil 2.18. Desmos cinsinden izole edilen kalkon bileşiği

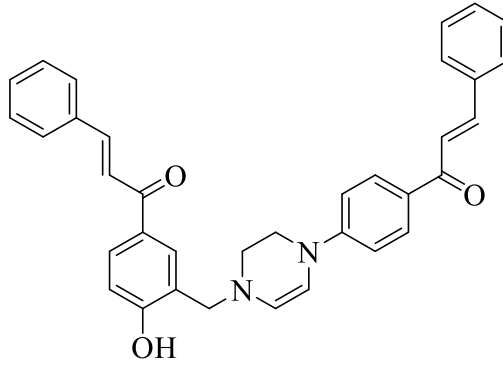
2.2.7. Karbonik anhidraz inhibitör aktivite

Arslan ve arkadaşları yeni kalkon sübstitüe benzensülfonamid türevi bileşikler (Şekil 2.19) sentezlemiş ve karbonik anhidraz inhibitör aktivitelerini değerlendirmiştir. Yeni sentezlenen sülfonamidlerin tümünün önemli derecede karbonikanhidraz aktivite gösterdiğini raporlamışlardır (Arslan ve ark., 2016).



Şekil 2.19. Kalkon sübstitüe benzensülfonamid

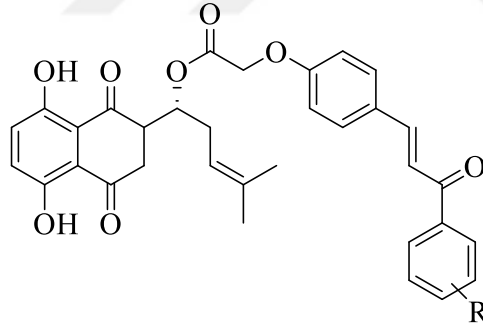
Arslan ve ark. (2016) doğal ve sentetik bis-kalkonlara alternatif olarak yeni bir bis-kalkon türevi (Şekil 2. 20) sentezlemişlerdir. Bu bileşikler, karbonik anhidraz inhibisyon aktivitesi açısından değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerinin tamamına yakınının orta ve iyi derecede inhibitör etki gösterdiği raporlanmıştır.



Şekil 2.20. Karbonik anhidraz aktiviteye sahip bis-kalkon

2.2.8. Tübülün polimerizasyonu inhibitör aktivite

Mitozda mikrotübüllerin biyolojik önemi, antikanser ajanların gelişimi için onları ilginç bir hedef haline getirmiştir. Qiu ve ark. (2017) şikonin sübstitüe bir dizi yeni kalkon sentezlemiş (Şekil 2.21) ve tübülün polimerizasyonu inhibitör aktivitesi açısından değerlendirmiştir. Daha ileri araştırmalar, bu türevlerin MCF-7 hücre apoptozunu indükleyebileceğini, mitokondriyal transmembran potansiyelini azaltabileceğini ve G2 / M fazında hücre döngüsünü durdurabildiğini göstermiştir.



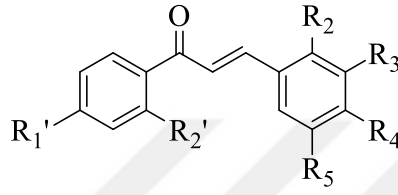
Şekil 2.21. Şikonin sübstitüe kalkon yapısı

2.2.9. Antidiyabetik aktivite

Diabetes Mellitus (DM), β -pankreatik hücrelerin fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan DM-I, insülin sekresyonunun bozulması sonucu ortaya çıkan DM-II olmak üzere iki tipe ayrılan ciddi bir kronik metabolik hastalıktır. İnsülin direncine ve glikoz homeostazında bozulmalara neden olur. Bu, kardiyovasküler riskler, körlük, cilt enfeksiyonları ve böbrek yetmezliği gibi çeşitli bozuklukların ortaya çıkmasına neden olur (İsraili, 2011).

Rammohan ve ark. (2020) tarafından sentezlenen kalkon türevlerinin antidiyabetik etkileri üzerine ratlarla yaptıkları çalışmalarda kalkonların kan glikoz seviyelerinde %29-50 düşüşe sebep olduğu gösterilmiştir.

Welday Kahssay ve ark. (2021) tarafından bir seri yeni kalkon bileşiği (Şekil 2.22) sentezlenmiş ve ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda sentezlenen bileşiklerin referans bileşik glibenklamid'e göre kan glikoz seviyesinde daha yüksek oranda düşüş sağladığı rapor edilmiştir.

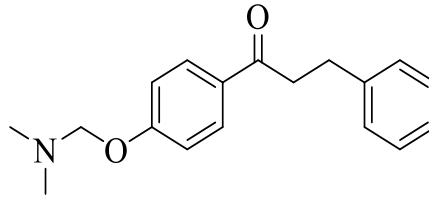


R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₁ '	R ₂ '
H	OMe	OH	Br	H	OH
OH	OMe	H	H	Cl	Cl
OH	OMe	H	H	H	OH
H	OMe	OH	OMe	Cl	Cl
H	OMe	OH	Br	Cl	Cl

Şekil 2.22. Antidiyabetik etkili kalkon bileşiklerinin genel kimyasal yapısı

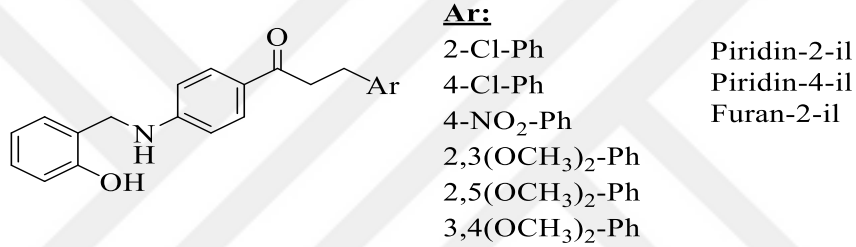
2.2.10. Antikolinesteraz aktivite

Liu ve ark. (2014) bir seri yeni kalkon bileşiği sentezlemiş ve bu bileşiklerin AChE ve BuChE enzimlerine karşı inhibitör etkilerini değerlendirmiştir. Çalışmada, Şekil 2.23'te verilen bileşiğin (IC₅₀: 4.68 µmol/L), AChE'ye karşı Rivastigmin'den (IC₅₀: 10.54 µmol/L) 2 kat daha güçlü olduğu ve bileşiğin AChE'ye karşı BuChE'ye göre yüksek bir seçicilik gösterdiği rapor edilmiştir.



Şekil 2.23. Antikolinesteraz etkili kalkon bileşiği

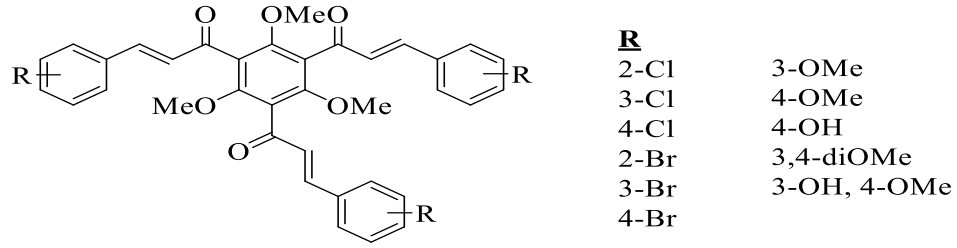
Oh ve ark. (2020) tarafından bir seri benzilamino kalkon (Şekil 2.24) türevi bileşik sentezlenmiş ve AChE enzimine karşı *in-vitro* inhibitör aktivitesi değerlendirilmiştir. Çalışmada piridin-4-il, 4-nitrofenil, 4-klorofenil ve 3,4-dimetoksifenil türevi bileşiklerin, 23-39 μM arasında IC_{50} değerleri ile asetilkolinesteraza karşı önemli inhibe edici aktivite sergilediği raporlanmıştır.



Şekil 2.24. Asetilkolinesteraz inhibitörü kalkonların genel kimyasal yapısı

Ceyhun ve ark. (2022) tarafından yapılan bir çalışmada 12 yeni kalkon türevi sentezlenmiş ve bileşiklerin referans bileşik donepezile karşı asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BuChE) inhibitör potansiyelleri *in-vitro* Ellman yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada bileşiğin IC_{50} : 0.024 μM değeri ile en güçlü asetilkolinesteraz inhibitörü olarak bulunduğu bildirilmiştir.

Burmaoğlu ve ark. (2021), yeni tris-kalcon türevleri (Şekil2.25) sentezlemiş ve bu bileşiklerin insan karbonik anhidraz I ve II izoenzimleri, asetilkolinesteraz, butirilkolinesteraz ve α -glukozidaz enzimlerine karşı inhibitör etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada bileşiklerin tümünün etkili karbonik anhidraz, asetilkolinesteraz, butirilkolinesteraz ve α -glukozidaz enzim inhibisyonu yaptığı bildirilmiştir.



Şekil 2.25. Karbonik anhidraz, AChE, BUCHE ve α-glikozidaz enzim inhibitörü kalkon bileşikleri

2.3. Kalkonların Sentez Yöntemleri

Kalkonların sentezi için bilinen birçok sentez yöntemi vardır (Tablo 2.1). En çok kullanılan yöntem alkol içerisinde alkali varlığında eş molar miktarlarda aril metil keton ve aril aldehitin Claisen Schmidt kondenzasyonudur (Guida ve ark., 1997).

Tablo 2.1. Bazı önemli kalkon sentez yöntemleri

Reaksiyon	İsim
	Claisen Schmidt
	Suzuki reaksiyonu
	Herk reaksiyonu
	Sonogashira İzomerizasyon Reaksiyonu
	Julia- Kocienski Reaksiyonu
	Wittig Reaksiyonu
	Friedel- Crafts Açılasyonu

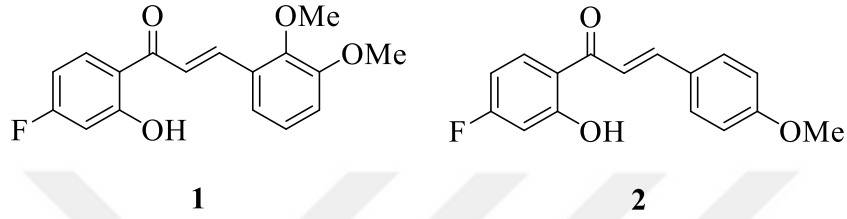
2.4. Flor Sübstitüe Kalkonlar

Doğada bulunan flor atomu miktarının azot ile aynı seviyede olduğu düşünülmesine rağmen şu ana kadar bu özel atomu ihtiva eden yalnızca 12 organik bileşik bulunmuştur (O'Hagan ve Harper, 1999). Bu sayı az olmasına rağmen sentetik olarak üretilen çok sayıda flor sübstitüe bileşik çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Çünkü flor atomunun veya florlu grupların varlığı, başka herhangi bir element kullanılarak elde edilemeyecek oldukça benzersiz özelliklere sahip moleküller ile sonuçlanır. Florun kimyasal yapısının getirdiği çeşitli özellikleri nedeniyle özellikle medisinal kimyada flor sübstitüe bileşikler üzerinde yapılan aktivite çalışmaları araştırmacıların oldukça ilgisini çekmektedir. Yapılan çalışmalar neticesinde bir biyoaktif moleküle flor atomunun girmesi azami ölçüde sterik değişikliklere sebep olmaktadır ve bu sayede bileşiğin enzimin aktif bölgesi, reseptör tanıma bölgesi ve diğer biyolojik sistemler ile etkileşimini artırmaktadır. Ayrıca florun yüksek elektronegatifliği sahip olması nedeniyle molekülün fiziksel ve kimyasal özellikleri de önemli ölçüde farklılaşmaktadır (Ojima, 2009).

Flor atomunun bir moleküle katkısı genel olarak iki açıdan değerlendirilebilir. Kimyasal açıdan değerlendirildiğinde flor, küçük bir atom olması ve elektronegatifliğinin yüksek olmasının yanında düşük reaktiviteye sahiptir ve lipofildir. Biyolojik açıdan değerlendirildiğinde ise C-F bağı C-H bağından kuvvetlidir ve bu bağ karbon merkezini çeşitli nükleofilik ataklardan koruyacak kadar kısadır (Juaristi, 1991). Bu sayede bir moleküle flor atomu girdiğinde, bu molekülün metabolik işlemlere karşı daha direnç olmasını sağlar. Yüksek metabolik kararlılığı sayesinde hedef moleküle arasındaki etkileşimin artmasını sağlar. Flor atomunun Van der Waals yarıçapının hidrojen atomuna benzerliği, yüksek elektronegatifliği ve C-F bağının kararlılığı, flor içeren ilaç adayı bileşikler sınıfında incelenmesini önemli kılmaktadır (Bondi, 1964). Flor grubunun bu özellikleri, absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım gibi farmakokinetik özelliklerin iyileştirilmesine ek olarak yan etkilerin azaltılmasına da katkıda bulunur (Lauble ve ark., 1996; Ojima, 2009; Snyder ve Kilbourn, 2005). Ayrıca bu grupları içeren biyolojik aktif yapılar, reseptör ve hedef enzimlere bağlanma afinitesi üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. Ayrıca flor atomu ilaçların seçici reaktifliği, fiziksel özellikleri üzerinde etkilidir ve ilaç tasarımında

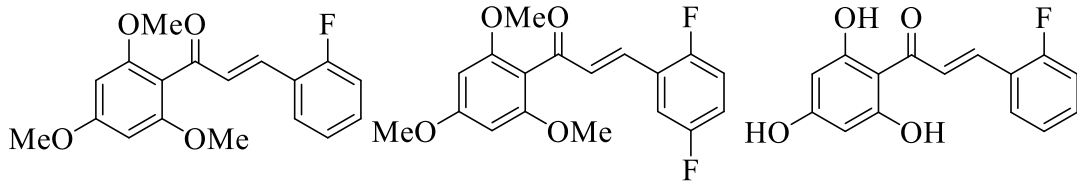
azottan sonra en çok tercih edilen ikinci heteroatomdur (Ojima, 2009).

Khaled ve arkadaşları bir seri yeni 4-floro-2-hidroksi kalkon türevi bileşik sentezlemiş ve bu bileşiklerin antioksidan, antiinflamatuvar etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada, Şekil 2.26'da verilen 1 bileşiği en yüksek antioksidan aktiviteyi gösterirken, 2 bileşiğinin ise en yüksek antienflamatuvar aktiviteyi gösterdiği bildirilmiştir (Khaled ve ark., 2015).



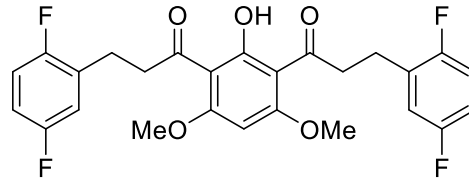
Şekil 2.26. Antioksidan ve antienflamatuvar etkili flor süstitüe kalkonlar

Burmaoğlu ve ark, flor süstitüe kalkon bileşikleri sentezlemiş ve *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Candida glabrata* ve *Candida parapsilosis* mikroorganizmalarına karşı antimikrobiyal etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada çoğu bileşiğin orta derecede antimikrobiyal aktivite gösterdiği ve Şekil 2.26'da verilen bileşiklerin ise ampisilin ve flukonazol referans bileşikleri ile kıyaslanabilir derecede yüksek aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Burmaoglu ve ark., 2017).



Şekil 2.27. Antimikrobiyal etkili flor süstitüe kalkon bileşikleri

Burmaoğlu ve ark. (2019) yeni bir seri flor süstitüe biskalkon türevleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin MCF-7 ve Caco-2 hücre hatlarına karşı antikanser aktivitelerini araştırmışlardır. Şekil 2.28'de verilen bileşiğin MCF-7 hücre hattı için $IC_{50}=1.9 \mu M$ ve Caco-2 hücre hattı için $IC_{50}=7.3 \mu M$ değerleriyle iyi antikanser aktivite gösterdiği belirtilmiştir.



Şekil 2.28. Antikanser etkili flor süstitüe bis-kalkon

Kalkon bileşiklerinin biyolojik aktivitelerine ek olarak, antibakteriyel, antiprotozoal, antiinflamatuvar, antiülser, antihelmentik, amoebisidal, insektisidal, immünosüpresif, sitotoksik ve antikanser gibi çok sayıda enzimin kalkonlar tarafından inhibe edildiği de bilinmektedir (Singh ve ark., 2014).

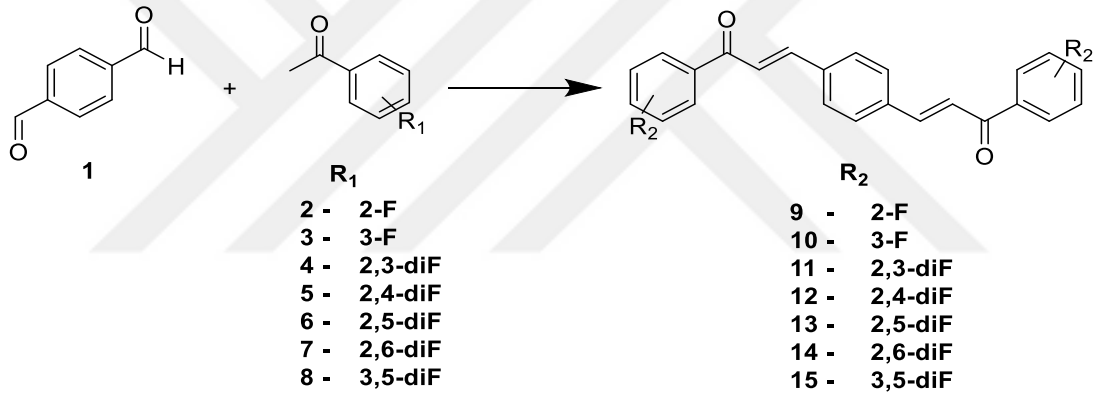
Flor süstitüe kalkon bileşiklerinin çeşitli biyoaktivitelere sahip olduğu bilinmektedir (Khaled ve ark., 2015; Burmaoglu ve ark., 2017; Burmaoglu ve ark., 2019). Bu nedenle flor süstitüe kalkonlar son yıllarda araştırmacıların ilgisini çekmektedir.

Bu bilgiler ışığında bu çalışmada, birçok farmakolojik özelliği raporlanmış olan kalkon yapılarına flor süstitüsyonu ile daha kararlı, seçici ve düşük yan etkili ilaç öncüsü olabilecek bis-kalkon türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

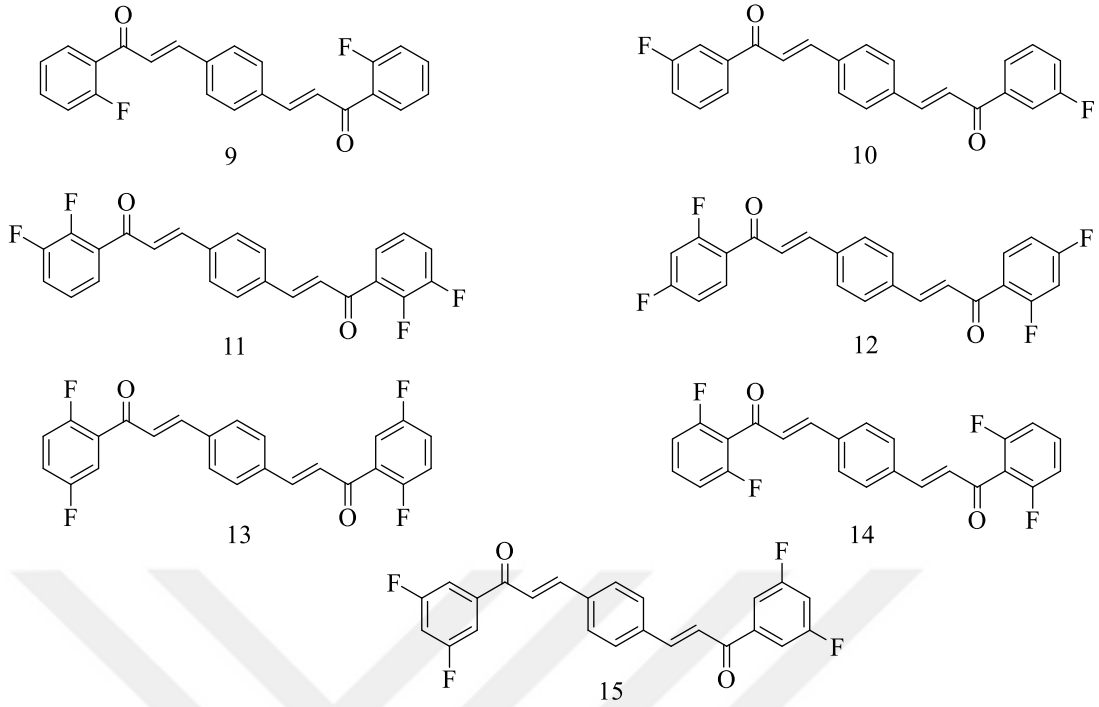
3. MATERYAL VE METOT

3.1. Bileşiklerin Sentezi

Bu tez çalışması kapsamında 3,3'-(1,4-Fenilen)bis(1-fenilprop-2-en-1-on) genel yapısındaki bis-kalkonların farklı pozisyonlarda flor süstitüe türevleri; teraftalaldehit (1) ve ilgili asetofenon türevlerinin (2-8) bazık ortamda Claisen Schmidt reaksiyonu üzerinden sentezlendi (Şekil 3.1). Elde edilen bu bis-kalkon türevleri (9-15) *in-vitro* yöntemlerle enzim inhibisyonu aktiviteleri değeriendirilmek üzere çalışmalar gerçekleştirildi.



Şekil 3.1. Bileşik 9-15 genel sentez şeması



Şekil 3.2. Sentezlenen bis-kalkon bileşiklerinin kimyasal yapısı

3.1.1. 3,3'-(1,4-fenilen)bis(1-(2-fluorofenil)prop-2-en-1-on) bileşiğinin sentezi (Bileşik 9)

3,3'-(1,4-fenilen)bis(1-(2-fluorofenil)prop-2-en-1-on) (9) bileşiğinin sentezinde farklı reaksiyon koşullarında reaksiyonlar kuruldu (Tablo 3.1). Kullanılan baz, reaksiyon çözücüsü, reaksiyon sürelerinde ve sıcaklıkta farklılıklar yapıldı. Tablo 3.1 sıra 1 ve 2'de gösterilen reaksiyon koşullarında reaksiyon İTK ile takip edildi ve reaksiyon ortamında bulunan aldehitin tükenmesi beklendi. 24 saat sonunda reaksiyon ortamı buzlu suya döküldü ve %10 HCl çözeltisi ile pH=4'e ayarlandı. Oluşan ham ürünlerde çözünürlük problemi ile karşılaşıldığı için süzgeç kağıdı ile süzüldü ve kurutuldu. Elde edilen ham ürünler İTK'ya tatbik edildi ve mobil faz olarak %30 EtOAc-Petrol Eteri kullanıldı. İTK plağına ultraviyole ışık altında bakıldığında iki koşulda elde edilen ürünlerinde İTK kromatogramında yürümeyen ürün/ürünler karışımı olduğu ve istenmeyen bu ürünlerin reaksiyon verimini oldukça düşürdüğü sonucuna ulaşıldı ve bu reaksiyon karışımı kolon kromatografisi ile saflaştırılmaya çalışıldı ancak veriminin düşük olduğu gözlemlendi (Tablo 3.1, Sıra no:1). Reaksiyon çözücüsü olarak kullanılan polar, protik çözücü etanolün nükleofilik gücünden dolayı ayrıca reaksiyon ortamında nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonunun

gerçekleşebileceği düşünüldü. Bu sebeple reaksiyon çözücüsü olarak THF baz olarak da KOH kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonda yine yan ürün oluşumlarının fazla olduğu sonucuna ulaşıldı (Tablo 3.1, Sıra no:2). Bu sonuçlar ışığında reaksiyon ortamında hedeflenen kalkon sonuç ürününün (9) oluşmasına rağmen reaksiyon süresine ve sıcaklığa bağlı olarak arzu edilmeyen düzenlenme ürünlerine dönüştükleri İTK kromatografisi üzerinden de gözlemlenmiştir. Sonuç olarak reaksiyon şartlarını optimize etmek için reaksiyon süreleri ve sıcaklıkları üzerine bir seri deneme yapılarak aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

Tablo 3.1. Bileşik 9 sentezinde optimizasyon çalışmaları

Sıra	R	Baz[equiv.]	Çözücü	Süre (Saat)	Sıcaklık	Verim (%)
1	2-Flor	NaOH-24,15 eq.	Etanol	24	Oda Sıcaklığı	20-30
2	2-Flor	KOH -10 eq.	THF	24	Oda Sıcaklığı	-
3	2-Flor	KOH-10 eq.	Metanol	4	0 °C	34.65

3.1.2. 3,3'-(1,4- fenilen)bis(1-(3- fluorofenil)prop-2-en-1-on) bileşiğinin sentezi (Bileşik 10)

3,3'-(1,4- fenilen)bis(1-(3- fluorofenil)prop-2-en-1-on) (10) bileşiğinin sentezinde farklı reaksiyon koşullarında reaksiyonlar kuruldu (Tablo 3.2). Kullanılan baz, reaksiyon çözücüsü, reaksiyon sürelerinde ve sıcaklıkta farklılıklar yapıldı. Tablo 3.2 sıra 1' de reaksiyon İTK ile takip edildi ve reaksiyon ortamında bulunan aldehitin tükenmesi beklendi. Bu koşullar ile yapılan reaksiyon 24 saat sonunda reaksiyon ortamı buzlu suya döküldü ve %10 HCl çözeltisi ile pH=4'e ayarlandı. Oluşan sarı katı ham ürün çözünürlük problemi ile karşılaşıldığı için süzgeç kağıdı ile süzüldü ve kurutuldu. Elde edilen ham ürünler İTK'ya tatbik edildi ve mobil faz olarak %30 EtOAc-Petrol Eteri kullanıldı. İTK plağına ultraviyole ışık altında bakıldığında elde edilen ürünün İTK kromatogramında yürümeyen ürün/ürünler karışımı olduğu ve istenmeyen bu ürünlerin reaksiyon verimini oldukça düşürdüğü sonucuna ulaşıldı. Bu reaksiyon karışımı kolon kromatografisi saflaştırılmaya çalışıldı. Fakat reaksiyon veriminin düşük olduğu gözlemlendi (Tablo 3.2, Sıra no:1). Reaksiyon çözücüsü olarak kullanılan polar, protik çözücü etanolün nükleofilik gücünden dolayı ayrıca

reaksiyon ortamında nükleofilik aromatik süstitüsyon reaksiyonunun gerçekleşebileceği düşünöldü. Bu sonuçlar ışığında reaksiyon ortamında hedeflenen kalkon sonuç ürünlerinin (10) oluşmasına rağmen reaksiyon süresine ve sıcaklığa bağı olarak arzu edilmeyen düzenlenme ürünlerine dönüştükleri İTK kromatografisi üzerinden de gözlemlenmiştir. Sonuç olarak reaksiyon şartlarını optimize etmek için reaksiyon süreleri ve sıcaklıkları üzerine bir seri deneme yapılarak aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

Tablo 3.2. Bileşik 10 sentezinde optimizasyon çalışmaları

Sıra	R	Baz[equiv.]	Çözücü	Süre (Saat)	Sıcaklık	Verim (%)
1	3-Flor	NaOH-24,15 eq.	Etanol	24	Oda Sıcaklığı	17.84
2	3-Flor	KOH-10 eq.	Metanol	5	0 °C	30.47

3.1.3. 3,3'-(1,4-fenilen)bis(1-(2,3-difluorofenil)prop-2-en-1-on) bileşiğinin sentezi (Bileşik 11)

3,3'-(1,4-fenilen)bis(1-(2,3-difluorofenil)prop-2-en-1-on) (11) bileşiğinin sentezinde farklı reaksiyon koşullarında reaksiyonlar kuruldu (Tablo 3.3). Reaksiyon çözücüsü ve reaksiyon sürelerinde farklılıklar yapıldı. Tablo 3.3. sıra 1 ve 2' de reaksiyon İTK ile takip edildi ve reaksiyon ortamında bulunan aldehitin tükenmesi beklendi. Belirtilen koşullar ile yapılan reaksiyonlar sonunda reaksiyon ortamı buzlu suya dököldü ve %10 HCl çözeltisi ile pH=4'e ayarlandı. Tablo 3.3. sıra 1 ile kahverengi viskoz ham ürün tablo 3.3. sıra 2 ile sarı katı ham ürün elde edildi. Elde edilen ham ürünler İTK plağına tatbik edildi ve %30 EtOAc- Petrol eteri mobil fazında yürütöldü. Tablo 3.3 sıra 1 ile elde edilen ham ürünün kromatogramında yürümeyen ürün/ürünler karışımı olduğı ve istenmeyen bu ürünlerin reaksiyon verimini oldukça düşürdüğü sonucuna ulaşıldı. Kolon kromatografisi ile saflaştırılmaya çalışıldı ancak saflaştırılamadı. Bu koşullarda yapılan reaksiyonun Cannizaro reaksiyonuna gittiğı ve bu nedenle yan ürün sayısında artış olduğı düşünölmektedir (Tablo 3.3, Sıra no:1). Tablo 3.3 sıra 2 ile elde edilen ham ürün ise EtOAc- Petrol eteri ile çöktürme işlemi yapılarak saflaştırıldı.

Tablo 3.3. Bileşik 11 sentezinde optimizasyon çalışmaları

Sıra	R	Baz[equiv.]	Çözücü	Süre (Saat)	Sıcaklık	Verim (%)
1	2,3-Diflor	KOH-10 eq.	THF	24	0 °C	-
2	2,3-Diflor	KOH-10 eq.	Metanol	5	0 °C	38.08

3.1.4. 3,3'-(1,4-fenilen)bis(1-(2,4-difluorofenil)prop-2-en-1-on) bileşiğinin sentezi (Bileşik 12)

Bileşik 9, 10, 11, 13 ve 15'in sentezi için yapılan optimizasyon çalışmalarında reaksiyon çözücüsü metanol, sıcaklık 0 °C, reaksiyon süresi 2-5 saat olacak şekilde yapılan sentez çalışmalarından iyi sonuç alındığı için bileşik 4'ün sentezi bu koşullarda gerçekleştirilmiştir.

3.1.5. 3,3'-(1,4-fenilen)bis(1-(2,5-difluorofenil)prop-2-en-1-on) bileşiğinin sentezi (Bileşik 13)

3,3'-(1,4-fenilen)bis(1-(2,5-difluorofenil)prop-2-en-1-on) (13) bileşiğinin sentezinde farklı reaksiyon koşullarında reaksiyonlar kuruldu (Tablo 3.4). Reaksiyon çözücüsü, reaksiyon sürelerinde ve sıcaklıkta farklılıklar yapıldı. Tablo 3.4 sıra 1 ve 2'de reaksiyon İTK ile takip edildi ve reaksiyon ortamında bulunan aldehitin tükenmesi beklendi. Ardından reaksiyon ortamı buzlu suya döküldü ve %10 HCl çözeltisi ile pH=4'e ayarlandı. Tablo 3.4 sıra 1 ile sarı-turuncu renkli katı ham ürün elde edildi, Tablo 3.4 sıra 2 ile sarı katı ham ürün elde edildi. Elde edilen ham ürünler İTK plağına tatbik edildi ve %30 EtoAc- petrol eteri mobil fazında yürütüldü. Tablo 3.4 sıra 1 ile elde edilen ürünlerin İTK plağına ultraviyole ışık altında bakıldığında elde edilen ürünlerin İTK kromatogramında yürümeyen ürün/ürünler karışımı olduğu ve istenmeyen bu ürünlerin reaksiyon verimini oldukça düşürdüğü sonucuna ulaşıldı. Bu reaksiyon karışımı kolon kromatografisi saflaştırılmaya çalışıldı. Fakat reaksiyon veriminin düşük olduğu gözlemlendi (Tablo 3.4, Sıra no:1). Reaksiyon çözücüsü olarak kullanılan polar, protik çözücü etanolün nükleofilik gücünden dolayı ayrıca reaksiyon ortamında nükleofilik aromatik süstitüsyon reaksiyonunun gerçekleşebileceği düşünüldü. Bu sonuçlar ışığında reaksiyon ortamında hedeflenen

kalkon sonuç ürününün (13) oluşmasına rağmen reaksiyon süresine ve sıcaklığa bağlı olarak arzu edilmeyen düzenlenme ürünlerine dönüştükleri İTK kromatografisi üzerinden de gözlemlenmiştir. Sonuç olarak reaksiyon şartlarını optimize etmek için reaksiyon süreleri ve sıcaklıkları üzerine bir seri deneme yapılarak aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

Tablo 3.4. Bileşik 13 sentezinde optimizasyon çalışmaları

Sıra	R	Baz[equiv.]	Çözücü	Süre (Saat)	Sıcaklık	Verim (%)
1	2,5-Diflor	KOH-10 eq.	Etanol	24	Oda Sıcaklığı	33.5
2	2,5-Diflor	KOH-10 eq.	Metanol	5	0 °C	46.02

3.1.6. 3,3'-(1,4-fenilen)bis(1-(2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-on) bileşiğinin sentezi (Bileşik 14)

Bileşik 9, 10, 11, 13 ve 15'in sentezi için yapılan optimizasyon çalışmalarında reaksiyon çözücüsü metanol, sıcaklık 0 °C, reaksiyon süresi 2-5 saat olacak şekilde yapılan sentez çalışmalarından iyi sonuç alındığı için bileşik 14'ün sentezi bu koşullarda gerçekleştirilmiştir.

3.1.7. 3,3'-(1,4-fenilen)bis(1-(3,5-difluorofenil)prop-2-en-1-on) bileşiğinin sentezi (Bileşik 15)

3,3'-(1,4-fenilen)bis(1-(3,5-difluorofenil)prop-2-en-1-on) (15) bileşiğinin sentezinde farklı reaksiyon koşullarında reaksiyon kuruldu (Tablo 3.5). Bu yöntemlerde kullanılan baz, reaksiyon çözücüsü, reaksiyon sürelerinde ve sıcaklıkta farklılıklar yapıldı. Tablo 3.5 sıra 1 ve 2'de reaksiyon İTK ile takip edildi ve reaksiyon ortamında bulunan aldehitin tükenmesi beklendi. Ardından reaksiyon ortamı buzlu suya döküldü ve %10 HCl çözeltisi ile pH=4'e ayarlandı. Tablo 3.5 sıra 1 ile kahverengi-turuncu renkli katı ham ürün elde edildi. Tablo 3.5 sıra 2 ile sarı katı ham ürün elde edildi. Elde edilen ham ürünler İTK plağına tatbik edildi ve %30 EtoAc- petrol eteri mobil fazında yürütüldü. Tablo 3.5 sıra 1 ile elde edilen ürünlerin İTK plağına ultraviyole ışık altında bakıldığında elde edilen ürünlerin İTK kromatogramında yürümeyen ürün/ürünler karışımı olduğu ve istenmeyen bu ürünlerin reaksiyon verimini oldukça düşürdüğü

sonucuna ulaşıldı. Bu reaksiyon karışımı kolon kromatografisi saflaştırılmaya çalışıldı ancak saflaştırılamadı (Tablo 3.5, Sıra no:1). Reaksiyon çözücüsü olarak kullanılan polar, protik çözücü etanolün nükleofilik gücünden dolayı ayrıca reaksiyon ortamında nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonunun gerçekleşebileceği düşünüldü. Bu sonuçlar ışığında reaksiyon ortamında hedeflenen kalkon sonuç ürününün (15) oluşmasına rağmen reaksiyon süresine ve sıcaklığa bağlı olarak arzu edilmeyen düzenlenme ürünlerine dönüştükleri İTK kromatografisi üzerinden de gözlemlenmiştir. Sonuç olarak reaksiyon şartlarını optimize etmek için reaksiyon süreleri ve sıcaklıkları üzerine bir seri deneme yapılarak aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

Tablo 3.5. Bileşik 15 sentezinde optimizasyon çalışmaları

Sıra	R	Baz[equiv.]	Çözücü	Süre (Saat)	Sıcaklık	Verim (%)
1	3,5-Diflor	NaOH-24,15 eq.	Etanol	24	Oda Sıcaklığı	-
2	3,5-Diflor	KOH-10 eq.	Metanol	5	0 °C	37.30

3.1.8. Genel sentez yöntemi

Ticari olarak satın alınan Teraftalaldehit (1) bileşiğinden başlanarak asetofenon türevleri (7-8) 15 ml metanol içerisinde çözülerek, üzerine 0 °C’de %50 KOH’in sulu çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0 °C’de 4 saat karıştırıldı. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon sona erdiğinde reaksiyon ortamı buzlu suya döküldü ve %10 HCl çözeltisi ile pH= 4’e ayarlandı. Oluşan katı uygun çözücü ile ekstrakte edilip organik faz toplandı ve susuz susuz Na₂SO₄ ile suyundan kurtarılıp organik faz evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürünler uygun çözücü veya çözücü karışımında çöktürme işlemi ile saflaştırıldı. Gerekli görülen türevlerde kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemi yapıldı. Sentez aşamalarında kullanılan kimyasallar Tablo 3.6’ da verilmiştir.

Tablo 3.6. Sentez aşamasında kullanılan kimyasallar

Kimyasal/Çözücünün Adı	Menşei
2-Fluoroasetofenon	Oakwood Chemical
3-Fluoroasetofenon	Oakwood Chemical
2,3-Difluoroasetofenon	Fluorochem
2,4-Difluoroasetofenon	Oakwood Chemical
2,5-Difluoroasetofenon	Fluorochem
2,6-Difluoroasetofenon	Fluorochem
3,5-Difluoroasetofenon	Fluorochem
Teraftalaldehit	Fluka
Hidroklorik asit, %37	Merck
Etanol	Chemsolute
Metanol	Honeywell
Kloroform	Honeywell
Diklorometan	Honeywell
Petrol eteri	Chemsolute
Tetrahidrofuran	Sigma
Etilasetat	Honeywell
Dötoro kloroform	Merck

3.2. Biyoaktivite Çalışmaları

3.2.1. DPPH yöntemi ile kalkon bileşiklerinin antioksidan aktivite tayininin ölçülmesi

2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) yöntemi ile antioksidan tayin literatürde verildiği gibi yapıldı (Sanchez-Moreno ve ark., 1998). Metanol içerisinde 3.9 mL DPPH çözeltisi (25 mg/L derişimdeki) hazırlanıp 0.1 mL numune çözeltisi ile karıştırıldı. Hazırlanan final çözelti, absorbans değeri stabil kalıncaya kadar spektrofotometrede 515 nm dalga boyunda ölçüldü. Tepkimeye girmeyen % DPPH miktarı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

$$\%DPPH = (DPPH_{\text{kalan}}/DPPH_{\text{ilk eklenen}}) \times 100$$

3.2.2. ABTS yöntemi ile kalkon bileşiklerinin antioksidan aktivite tayininin ölçülmesi

2,2'-Azinobis (3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonat) (ABTS) katyon radikali süpürme kapasitesi tayini literatürde belirtilen yöntem kullanılarak yapıldı (Re ve ark., 1999). İlk olarak 2 mM ABTS çözeltisi hazırlandı ve üzerine 2.45 mM potasyum persülfat

çözeltilisinden eşit oranda ilave edilerek ABTS•+ elde edildi. Kalkon bileşiklerinin farklı konsantrasyondaki çözeltilerinden (20-1000 µg/ml) 140 µl alındı ve üzerine hazırlanan ABTS•+ çözeltilisinden 100 µl ilave edilerek inkübe edildi. Süre sonunda kör numuneye karşı 734 nM’ de absorbands değerleri ölçüldü ve kaydedildi. Tokoferol ve troloks referans bileşik olarak kullanıldı. Kalkon bileşiklerinin ABTS•+ radikal süpürme kapasiteleri aşağıda belirtilen denklem üzerinden yüzde olarak hesaplandı.

$$\text{ABTS}\bullet\text{+ süpürme kapasitesi (\%)} = [(AK - AN) / AK] \times 100$$

AN: ABTS•+ çözeltilisine numuneler eklendikten sonra ölçülen absorbands değeri

AK: Sadece ABTS•+ ve tampon çözelti ile hazırlanan kontrol numunesinin absorbands değeri

3.2.3. Alfa-glukozidaz inhibitör aktivite tayin yöntemi ile kalkon bileşiklerinin antidiyabetik aktivitesi

Bu tayin yöntemi literatürde belirtilen yönteme bazı modifikasyonlar yapılarak uygulandı (Bachhawat et al., 2011). 50 mM derişimindeki fosfat tamponundan (ph=6.9) 50 µL alınarak üzerine-glukozidaz enziminden (1 Unite/mL) 10 µL ve kalkon bileşiklerinden hazırlanan numune çözeltilisinden 20 µL ilave edilerek 96 kuyucuklu mikropalakada 5 dakika inkübe edildi. Substrat olarak karışım üzerine 20 µl 3 mM pNPG (p-nitrofenil-α-D-glukopiranozit) ilave edildi ve 37 °C’de 30 dakika inkübe edildi. Süre sonunda 50 µl 0.1 M sodyum karbonat ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Hazırlanan tüm çözeltiler tampon sisteminde hazırlanıp pozitif kontrol olarak akarboz kullanıldı. Oluşan pNG (p-nitrofenol) miktarı 405 nm’de belirlendi. Yapılan tayin yöntemleri 3 kez tekrarlandı ve aşağıda belirtilen eşitliğe göre hesaplamalar yapıldı.

$$\% \text{ İnhibisyon} = [(A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}) / A_{\text{kontrol}}] \times 100$$

3.2.4. Kalkon bileşiklerinin antikolinesteraz enzim aktivitesi

Kalkon türevi bileşiklerin antikolinesteraz enzim aktiviteleri Kolometrik Ellman yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Çalışmada referans bileşik olarak ticari olarak satın alınmış Donepezil bileşiği kullanıldı. Bileşikler dimetilsülfoksit içinde çözüldükten sonra 50 mM Tris tampon çözeltisi (pH 8.0) ile farklı derişimlere

seyreltildi. 125 µL 3 mM derişimdeki DTNB [5.5'ditiyobis (2-nitrobenzoik asit)] çözeltilisinden, 50 µL Tris tampon çözeltilisinden, 25 µL 0.2 U/mL derişimdeki enzim (AChE veya BuChE) çözeltilisinden ve 25 µL 0.195, 0.39, 0.78, 1.56, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 ve 200 µg/mL 11 farklı derişimdeki numune çözeltilerinden kuyucuklara eklendi ve oluşan karışım 37 °C' de 15 dakika inkübe edildi. 15 dakikalık inkübasyon süresinden sonra her bir kuyucuğa 25 µL hacimde 15 mM substrat çözeltilisi eklendi. Tepkime karışımlarının absorbansları 45 sn'de bir olacak şekilde 412 nm'de mikropate okuyucu ile ölçüldü. Bu işlem her bir pleyt için altı kere tekrarlandı.



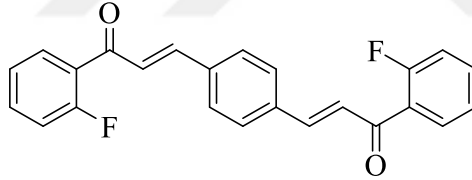
4. BULGULAR

4.1. Deneysel ve Spekttral Bulgular

Bu Yüksek Lisans Tezi kapsamında medisinale kimya için önemli yeri olan, kalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve yapı aydınlatması amacıyla spektrel tekniklerle kullanılmıştır. Sentezlenen kalkon türevlerinin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS spektrumları ve biyoaktivite testleri sonucundan elde edilen bulgular bu bölümde sunulmuştur.

Kalkon bileşiklerinin yapıları ve deneysel verileri Tablo 4.1.'de, ^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS spektrumları Şekil 4.1-4.21 arasında sunulmuştur. Bileşiklerin antioksidan aktivite sonuçları Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'te, antidiyabetik aktivite sonuçları Tablo 4.4 ve Tablo 4.5'te, antikolinesteraz aktivite sonuçları Tablo 4.6 ve Tablo 4.7'de sunulmuştur.

4.1.1. Bileşik 9'un sentezi



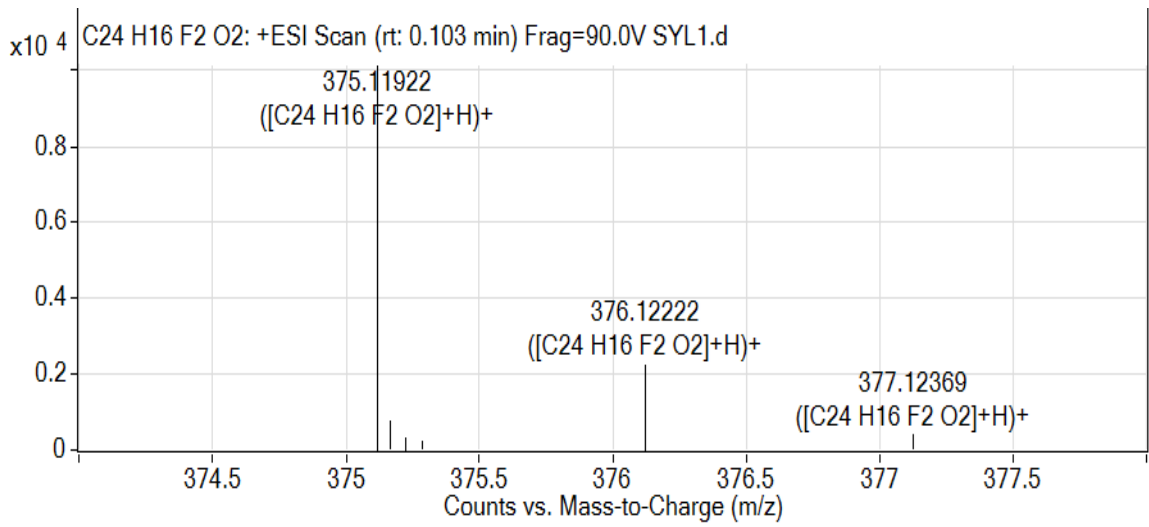
Şekil 4.1. Bileşik 9'un kimyasal yapısı

2-floro asetofenon (**2**) (1,49mmol) 15 ml metanolde çözölüp üzerine 0 °C'de %50 KOH (14.1mmol) sulu çözeltisi damla damla ilave edildi. Teraftalaldehit (**1**) (3.73mmol) porsiyonlar halinde ilave edildikten sonra reaksiyon 0 °C' de yaklaşık 4 saat karıştırıldı. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Ortamda bulunan aldehit tam olarak tükenmemiş ancak reaksiyon süresi uzadıkça yan ürünlerin artması nedeniyle reaksiyon 4. Saat sonunda kesildi. Reaksiyon ortamı buzlu suya döküldü ve %10 HCl çözeltisi ile pH= 4 e ayarlandı. Oluşan katı 2×50 ml EtOAc ile ekstrakte edilip organik faz toplandı ve susuz Na_2SO_4 ile suyundan kurtarılıp organik faz evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen sarı katı ham ürün %20 EtOAc-petrol eteri mobil fazı kullanılarak kolon kromatografisi ile ayrıldı. Sarı renkli bileşik **9** %34.65 verimle elde edildi.

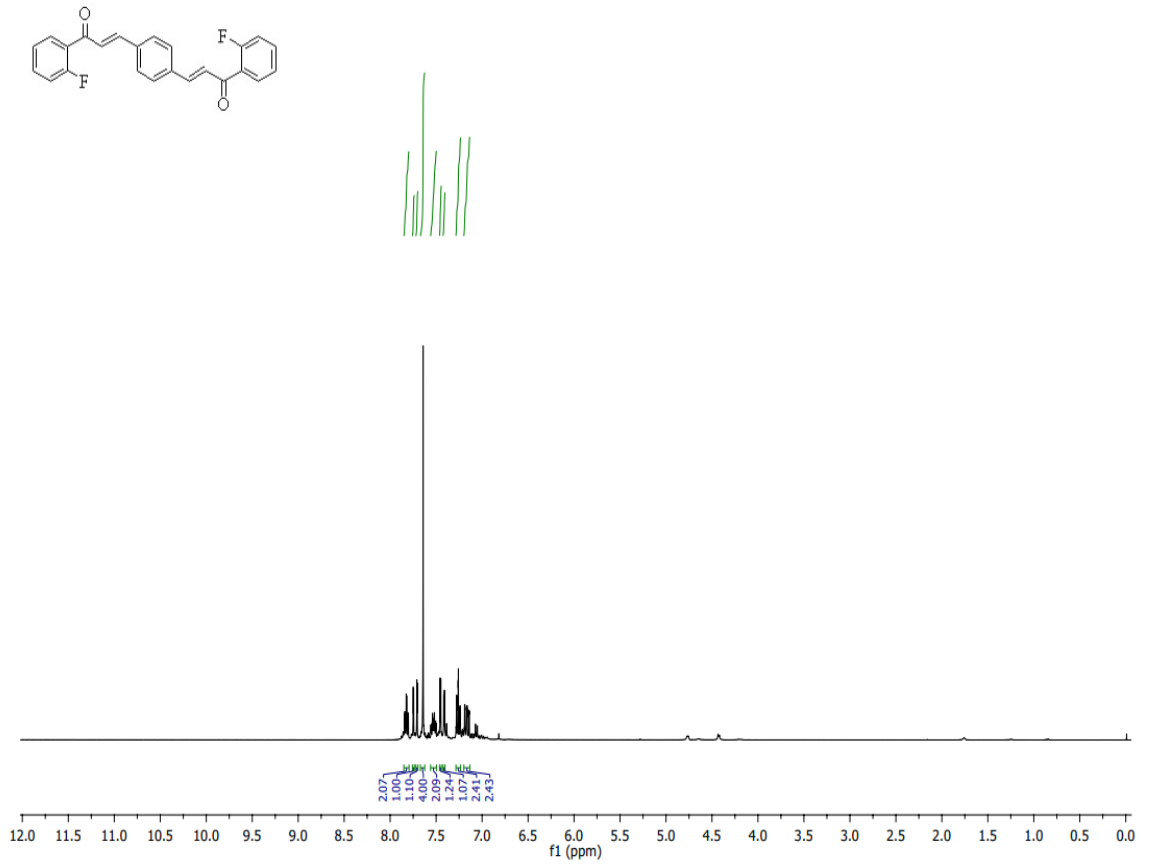
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.82 (td, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 4H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.20 – 7.13 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 189.0, 161.6 (d, C-2', *J*_{C,F} = 253.2 Hz), 143.7, 137.1, 134.5 (d, C-4', *J*_{C,F} = 8.8 Hz), 131.3, 129.4, 127.2 (d, C-1', *J*_{C,F} = 13.1 Hz), 126.8 (d, C-6', *J*_{C,F} = 6.9 Hz), 124.9 (d, C-5', *J*_{C,F} = 3.4 Hz), 116.9 (d, C-3', *J*_{C,F} = 23.2 Hz).

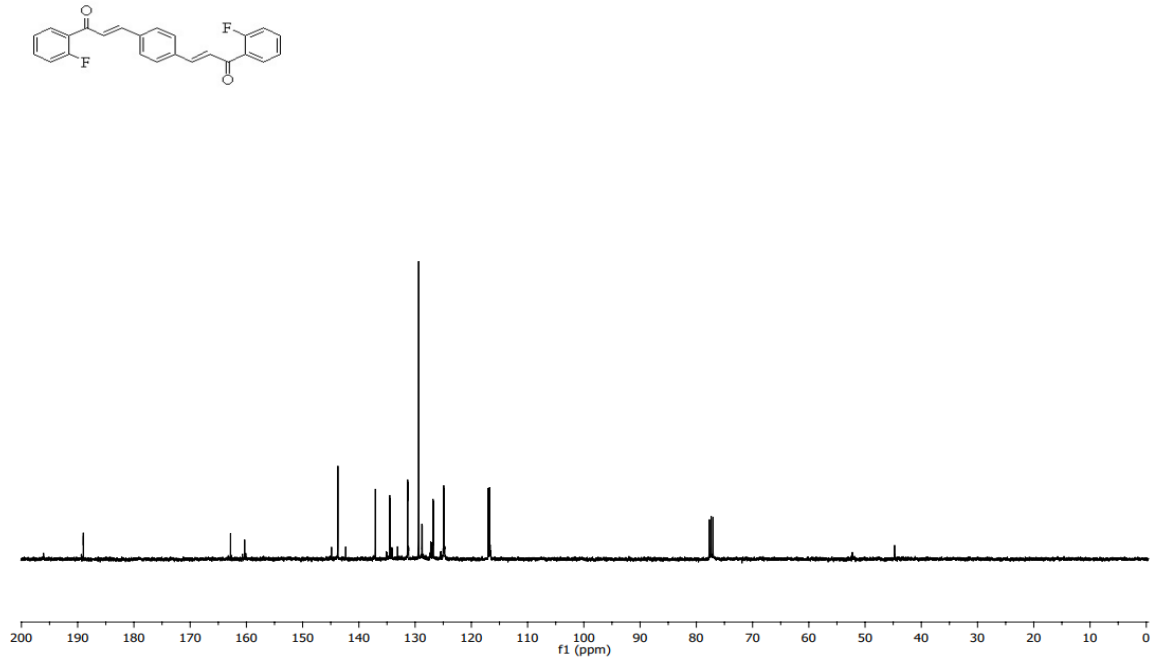
HRMS (ESI-MS) m/z: [M+H]⁺ C₂₄H₁₆F₂O₂ için hesaplanan: 374.11184; bulunan: 374.11182.



Şekil 4.2. Bileşik 9'un kütle spektrumu

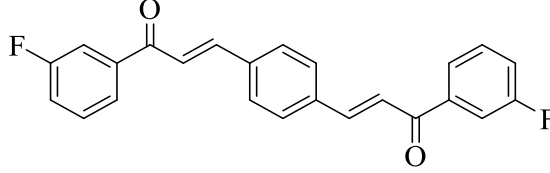


Şekil 4.3. Bileşik 9'un ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.4. Bileşik 9'un ^{13}C NMR spektrumu

4.1.2. Bileşik 10'un sentezi



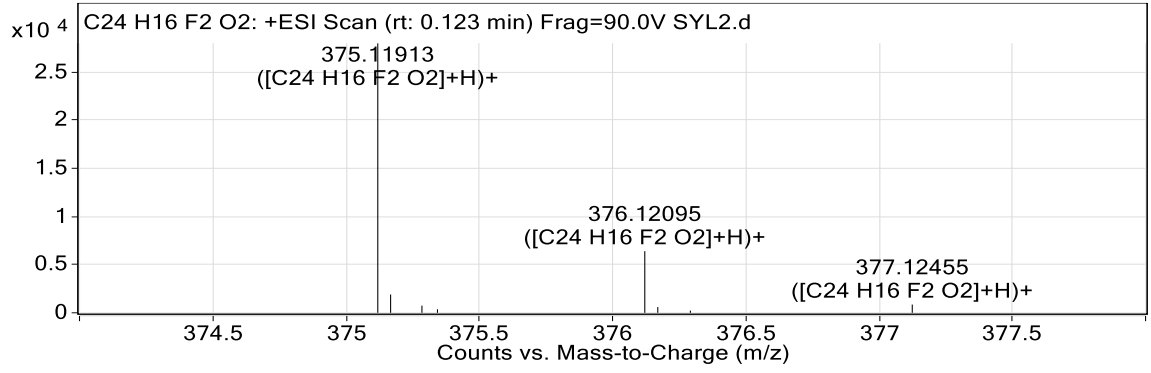
Şekil 4.5. Bileşik 10'un kimyasal yapısı

3-Floro asetofenon (**3**) bileşiği (1,49mmol) 15 ml metanolde çözülüp üzerine 0 °C'de %50 KOH (14.1mmol) sulu çözeltisi damla damla ilave edildi. Teraftalaldehit (**1**) (3.73mmol) porsiyonlar halinde ilave edildikten sonra reaksiyon 0 °C' de yaklaşık 5 saat karıştırıldı. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Ortamda bulunan aldehit tam olarak tükenmemiş ancak reaksiyon süresi uzadıkça yan ürünlerin artması nedeniyle reaksiyon 5. saat sonunda kesildi. Reaksiyon ortamı buzlu suya döküldü ve %10 HCl çözeltisi ile pH= 4'e ayarlandı. Oluşan katı 2×50 ml kloroform ile ekstrakte edildi organik faz toplandı ve susuz Na₂SO₄ ile suyundan kurtarılıp organik faz evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen sarı katı ham ürün %70 kloroform-petrol eteri mobil fazı kullanılarak kolon kromatografisi ile ayrıldı. Sarı renkli bileşik **10** %30.47 verimle elde edildi.

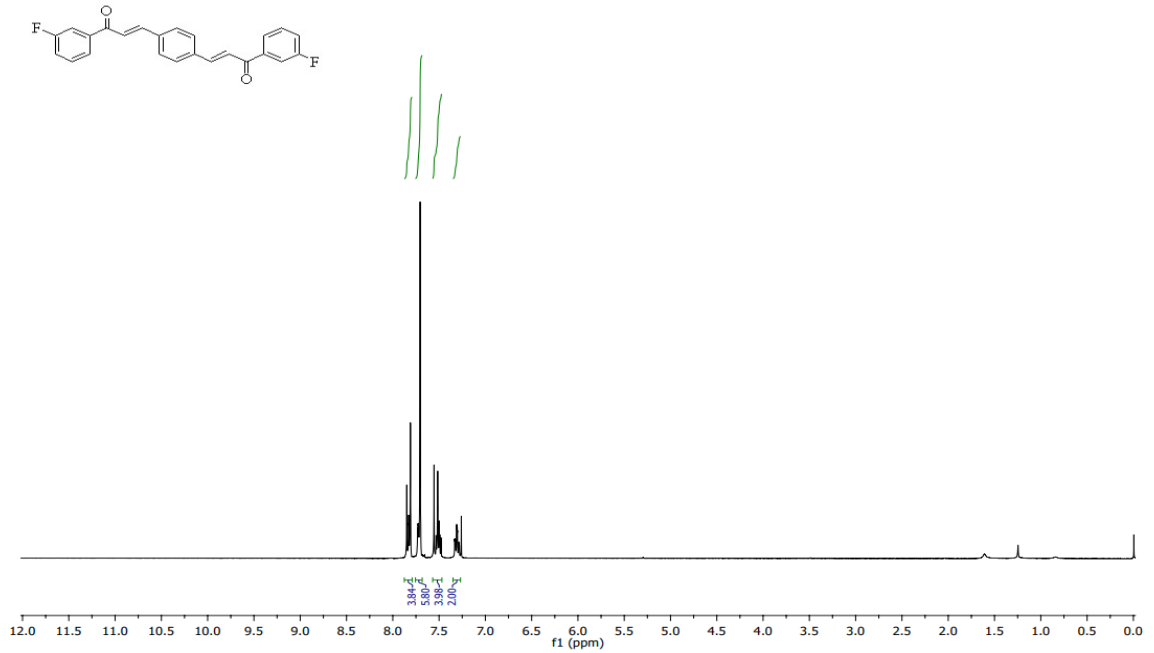
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.88 – 7.79 (m, 4H), 7.76 – 7.68 (m, 6H), 7.57 – 7.47 (m, H), 7.35 – 7.27 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 189.2, **164.39**, **161.96**, 144.5, 140.5, 137.2, 130.7 (d, C-1', *J*_{C,F} = 7.5 Hz), 129.4, 124.5 (d, C-6', *J*_{C,F} = 2.8 Hz), 122.8, 120.4 (d, C-4', *J*_{C,F} = 21.7 Hz), 115.7 (d, C-2', *J*_{C,F} = 22.1 Hz).

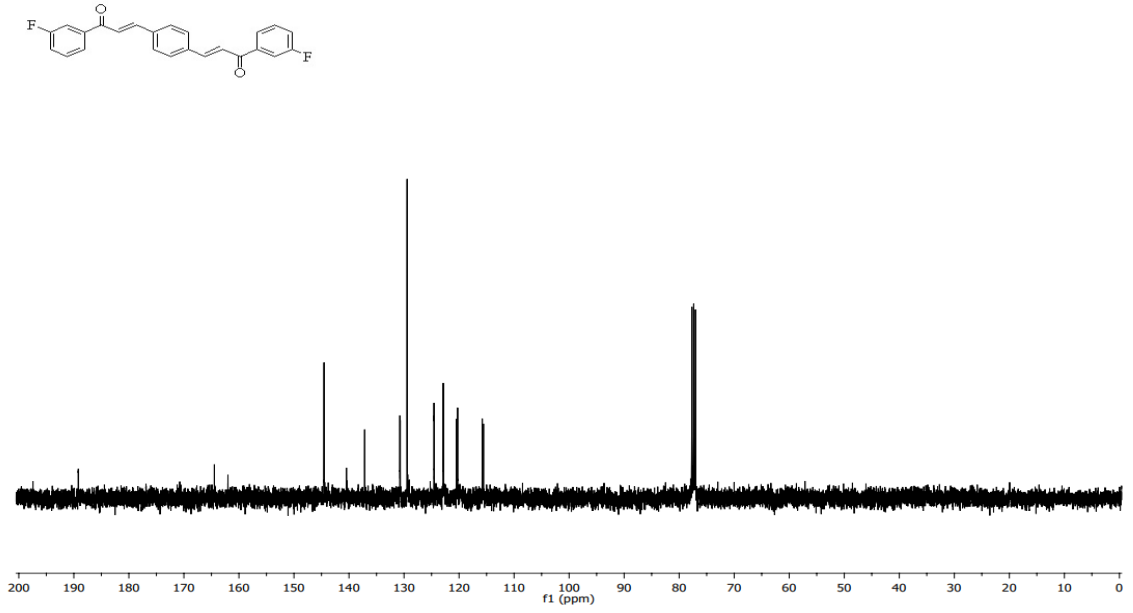
HRMS (ESI-MS) m/z: [M+H]⁺ C₂₄H₁₆F₂O₂ için hesaplanan: 374.11184; bulunan: 374.11154.



Şekil 4.6. Bileşik 10'un kütle spektrumu

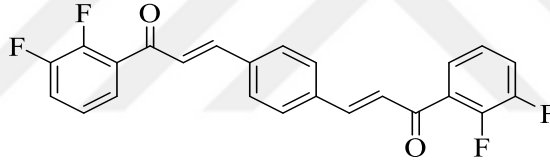


Şekil 4.7. Bileşik 10'un ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.8. Bileşik 10'un ¹³C NMR spektrumu

4.1.3. Bileşik 11'in Sentezi



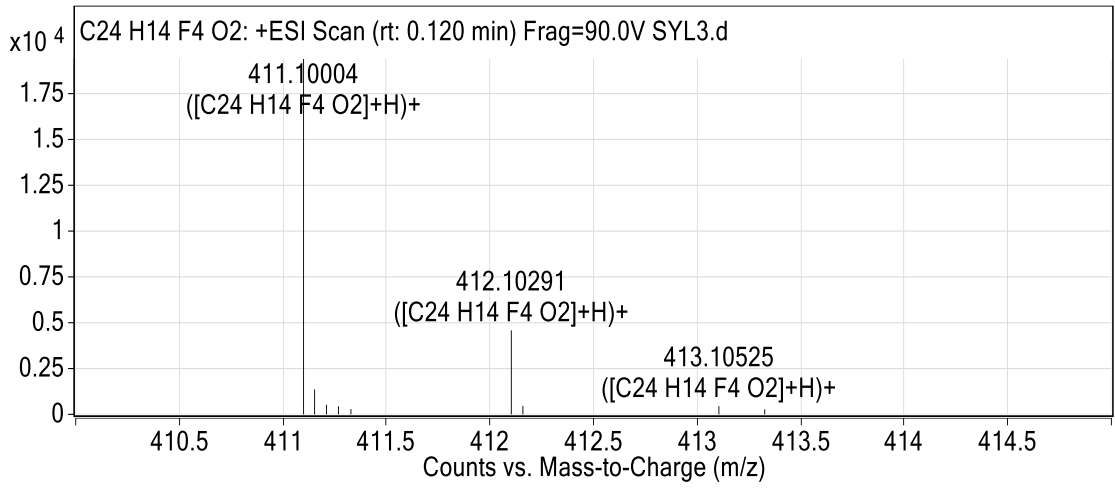
Şekil 4.9. Bileşik 11'in kimyasal yapısı

2,3-difluro asetofenon (**4**) bileşiği (1,86mmol) 10 ml metanolde çözülüp üzerine 0 °C'de %50 KOH (7.46 mmol) sulu çözeltisi damla damla ilave edildi. Teraftalaldehit (**1**) (745.52 µmol) porsiyonlar halinde ilave edildikten sonra reaksiyon 0 °C'de 5 saat karıştırıldı. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon ortamı buzlu suya döküldü ve %10 HCl çözeltisi ile pH= 4'e ayarlandı. Oluşan katı 2×50 ml EtOAc ile ekstrakte edildi, organik faz toplandı ve susuz Na₂SO₄ ile suyundan kurtarılıp organik faz evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen sarı ham ürün EtOAc-petrol eteri ile çöktürme işlemi yapılarak saflaştırıldı. Sarı renkli bileşik 3 %38.08 verimle elde edildi. Elde edilen sarı ham ürün EtOAc-petrol eteri ile çöktürme yöntemi kullanılarak saflaştırıldı. Sarı renkli bileşik **11** %38.08 verimle elde edildi.

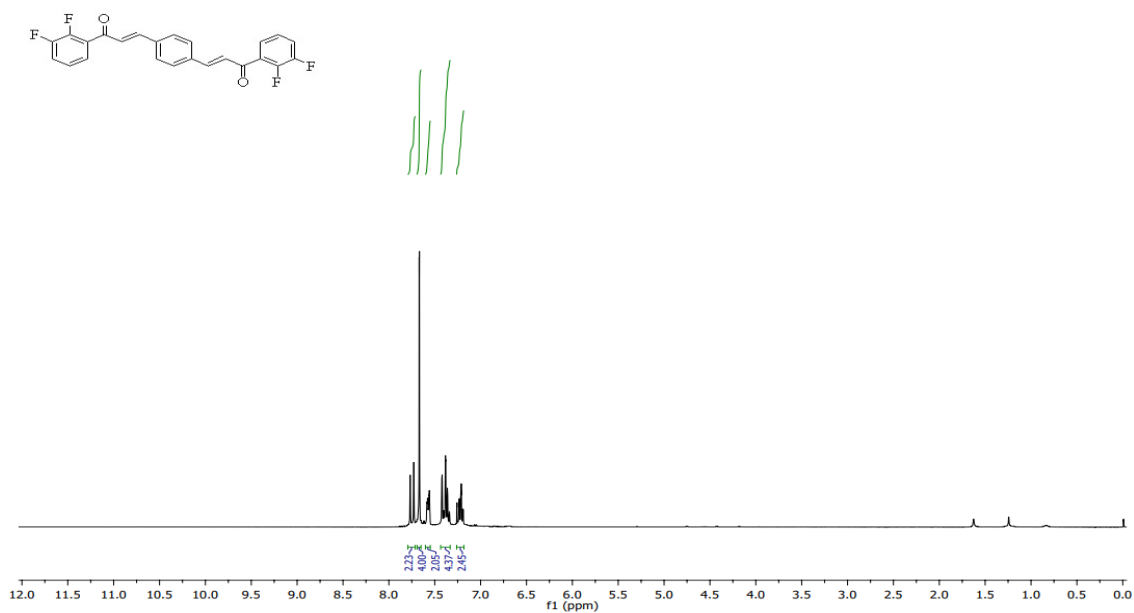
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.75 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 7.67 (s, 4H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.44 – 7.33 (m, 4H), 7.26 – 7.18 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 187.9, 150.5 (ddd, C-2', C-3', *J*_{C,F} = 144.0, *J*_{C,F} = 125.9, *J*_{C,F} = 15.6 Hz), 144.5, 137.1, 129.6, 129.2 (dd, C-5', *J*_{C,F} = 7.6, *J*_{C,F} = 1.7 Hz), 126.5, 126.4, 126.4, 125.8 (t, C-8 *J*_{C,F} = 2.3 Hz), 124.9 (t, C-6', *J*_{C,F} = 5.5 Hz), 121.3 (dd, C-1', C-4', *J*_{C,F} = 9.9, *J*_{C,F} = 8.6 Hz).

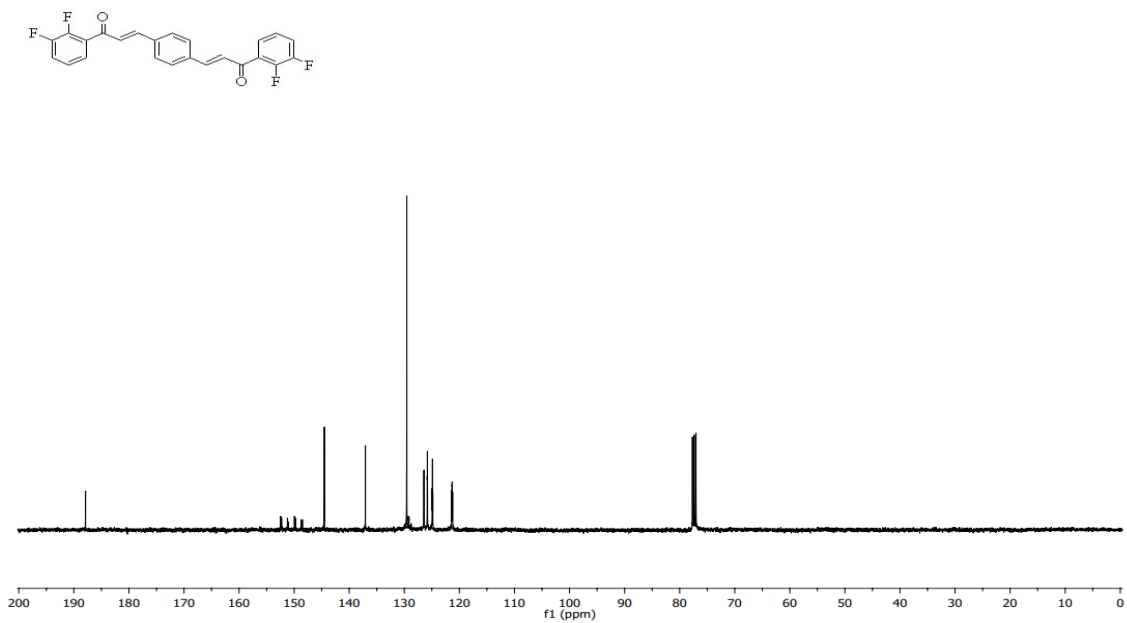
HRMS (ESI-MS) m/z: [M+H]⁺ C₂₄H₁₄F₄O₂ için hesaplanan: 410.09299; bulunan: 410.09264.



Şekil 4.10. Bileşik 11'in kütle spektrumu

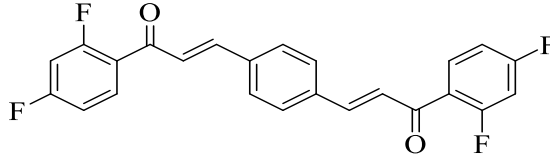


Şekil 4.11. Bileşik 11'in ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.12. Bileşik 11'in ¹³C NMR spektrumu

4.1.4. Bileşik 12'nin sentezi



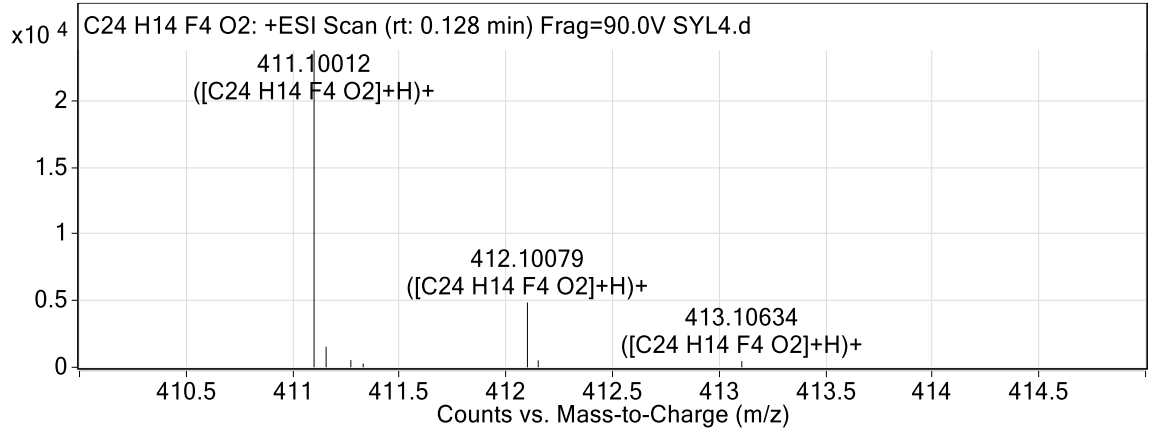
Şekil 4.13. Bileşik 12'nin kimyasal yapısı

2,4-difloro asetofenon (**5**) bileşiği (3.73 mmol) 15 ml metanolde çözülüp üzerine 0 °C'de %50 KOH (14.91 mmol) sulu çözeltisi damla damla ilave edildi. Teraftalaldehit (**1**) (1.49 mmol) porsiyonlar halinde ilave edildikten sonra reaksiyon 0 °C'de yaklaşık 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon ortamı buzlu suya döküldü ve %10 HCl çözeltisi ile pH= 4'e ayarlandı. Oluşan katı 2×50 ml EtOAc ile ekstrakte edilip organik faz toplandı ve susuz Na₂SO₄ ile suyundan kurtarılıp organik faz evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen sarı ham ürün THF-petrol eteri ile çöktürülme işlemi yapılarak saflaştırıldı. Sarı renkli bileşik 4 %32.36 verimle elde edildi. Elde edilen sarı ham ürün THF-petrol eteri ile çöktürme yöntemi kullanılarak saflaştırıldı. Sarı renkli bileşik **12** %32.36 verimle elde edildi.

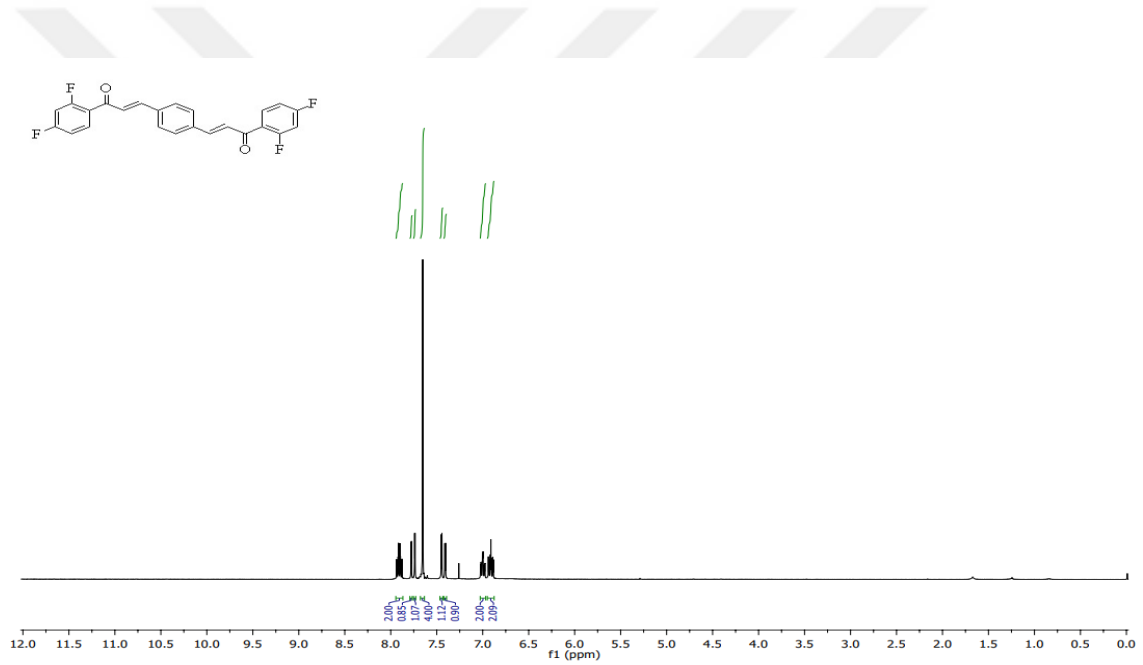
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.94 – 7.87 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.65 (s, 4H), 7.45 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.03 – 6.97 (m, 2H), 6.95 – 6.88 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 187.2, 164.2 (ddd, C-2', C-3', $J_{C,F} = 349.4$, $J_{C,F} = 256.4$, $J_{C,F} = 12.4$ Hz), 143.9, 137.1, 133.4 (dd, C-6', $J_{C,F} = 10.5$, $J_{C,F} = 4.2$ Hz), 129.4, 126.4 (d, C-8', $J_{C,F} = 7.7$ Hz), 123.7, 123.6 (dd, C1', $J_{C,F} = 13.2$, $J_{C,F} = 3.6$ Hz), 123.5, 112.7 (dd, C-5', $J_{C,F} = 21.4$, $J_{C,F} = 3.4$ Hz), 105.1 (dd, C-3', $J_{C,F} = 27.3$, $J_{C,F} = 25.5$ Hz).

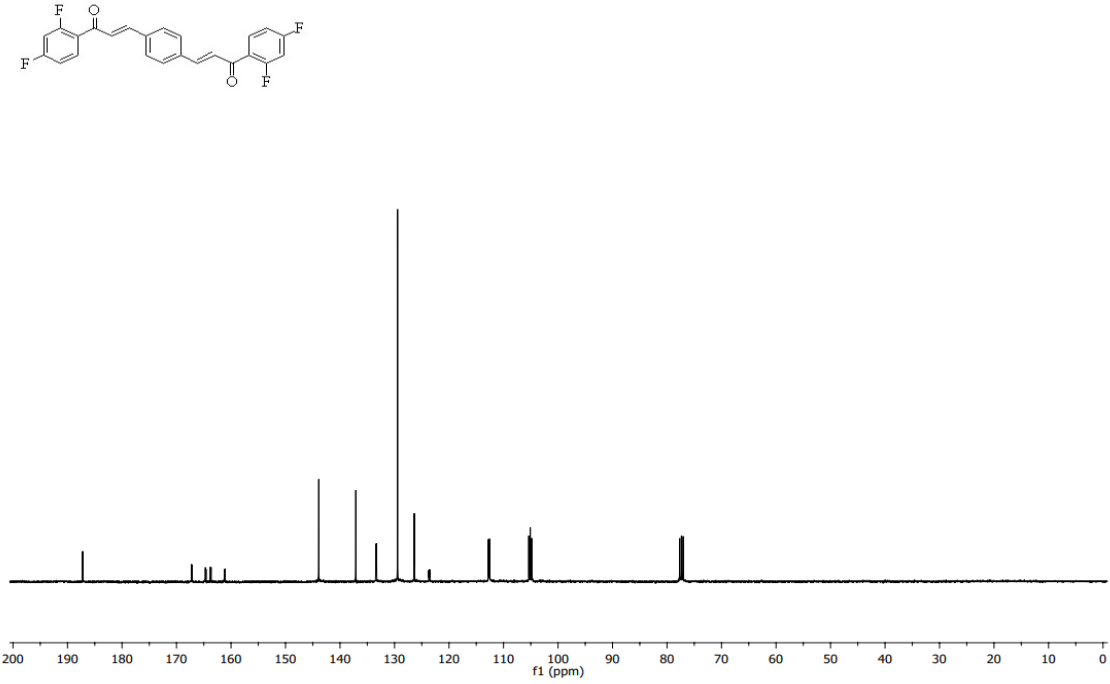
HRMS (ESI-MS) m/z: [M+H]⁺ C₂₄H₁₄F₄O₂ için hesaplanan: 410.09299; bulunan: 410.09239.



Şekil 4.14. Bileşik 12'nin kütle spektrumu

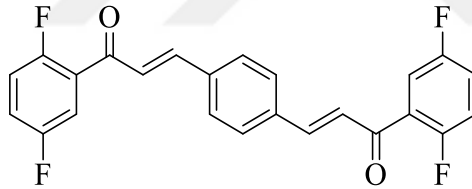


Şekil 4.15. Bileşik 12'nin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.16. Bileşik 12'nin ^{13}C NMR spektrumu

4.1.5. Bileşik 13'ün sentezi



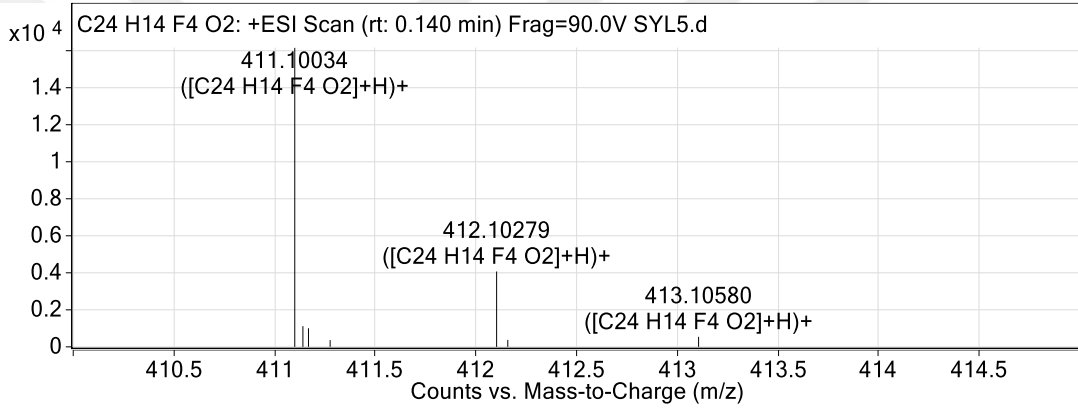
Şekil 4.17. Bileşik 13'ün kimyasal yapısı

2,5-difloro asetofenon (**6**) bileşiği (3.73 mmol) 15 ml metanolde çözülüp üzerine 0 °C'de %50 KOH (14.91 mmol) sulu çözeltisi damla damla ilave edildi. Teraftalaldehit (**1**) (1.49 mmol) porsiyonlar halinde ilave edildikten sonra reaksiyon 0 °C' de yaklaşık 2,5 saat karıştırıldı. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon ortamı buzlu suya döküldü ve %10 HCl çözeltisi ile pH= 4 e ayarlandı. Oluşan katı 2×50 ml EtOAc ile ekstrakte edilip organik faz toplandı ve susuz Na_2SO_4 ile suyundan kurtarılıp organik faz evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen sarı ham ürün THF-petrol eteri ile çöktürme işlemi yapılarak saflaştırıldı. Sarı renkli bileşik 13 %46.02 verimle elde edildi.

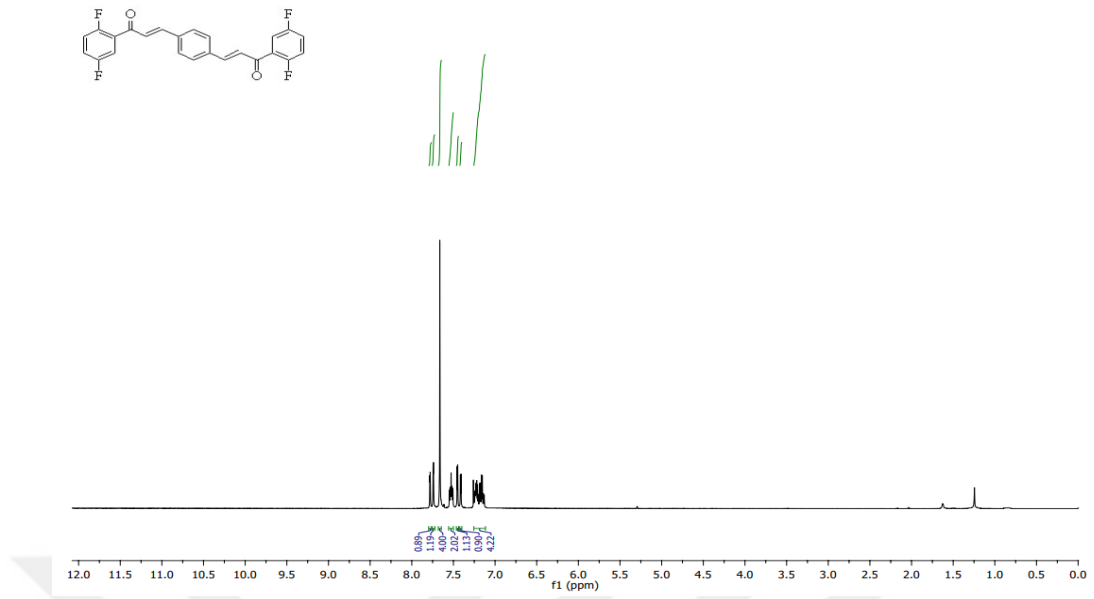
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 4H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 – 7.11 (m, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 187.5, 158.3 (ddd, C-2', C-5', *J*_{C,F} = 148.0, *J*_{C,F} = 143.7, *J*_{C,F} = 2.1 Hz), 144.4, 137.1, 129.5, 128.2 (dd, C-1', *J*_{C,F} = 15.8, *J*_{C,F} = 6.4 Hz), 126.2 (d, C-8, *J*_{C,F} = 7.6 Hz), 121.2 (dd, C-4', *J*_{C,F} = 24.5, *J*_{C,F} = 9.2 Hz), 118.5 (dd, C-3', *J*_{C,F} = 26.6, *J*_{C,F} = 8.0 Hz), 117.4 (dd, C-6, *J*_{C,F} = 25.1, *J*_{C,F} = 3.2 Hz).

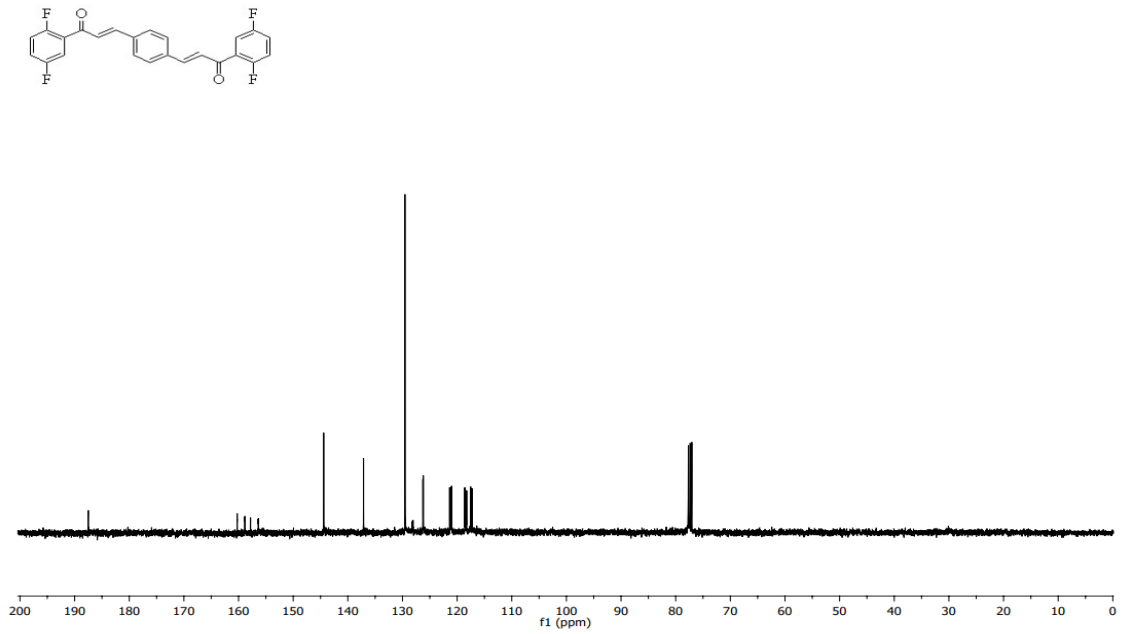
HRMS (ESI-MS) m/z: [M+H]⁺ C₂₄H₁₄F₄O₂ için hesaplanan: 410.09299; bulunan: 410.09286.



Şekil 4.18. Bileşik 13'ün kütle spektrumu

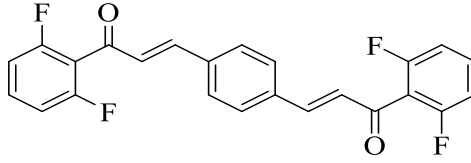


Şekil 4.19. Bileşik 13'ün ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.20. Bileşik 13'ün ^{13}C NMR spektrumu

4.1.6. Bileşik 14'ün sentezi



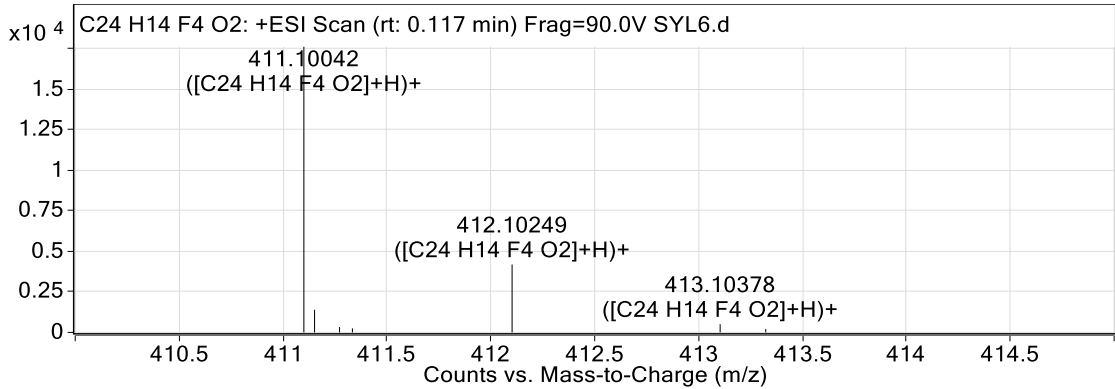
Şekil 4.21. Bileşik 14'ün kimyasal yapısı

2,6-difloro asetofenon (**7**) bileşiği (3.73 mmol) 15 ml metanolde çözülüp üzerine 0 °C'de %50 KOH (14.91 mmol) sulu çözeltisi damla damla ilave edildi. Teraftalaldehit (**1**) (1.49 mmol) porsiyonlar halinde ilave edildikten sonra reaksiyon 0 °C' de yaklaşık 2,5 saat karıştırıldı. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon ortamı buzlu suya döküldü ve %10 HCl çözeltisi ile pH= 4'e ayarlandı. Oluşan katı 2×50 ml EtOAc ile ekstrakte edilip organik faz toplandı ve Susuz Na₂SO₄ ile suyundan kurtarılıp organik faz evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen sarı ham ürün EtOAc-petrol eteri ile çöktürme işlemi yapılarak saflaştırıldı. Sarı renkli bileşik 14 %63.26 verimle elde edildi.

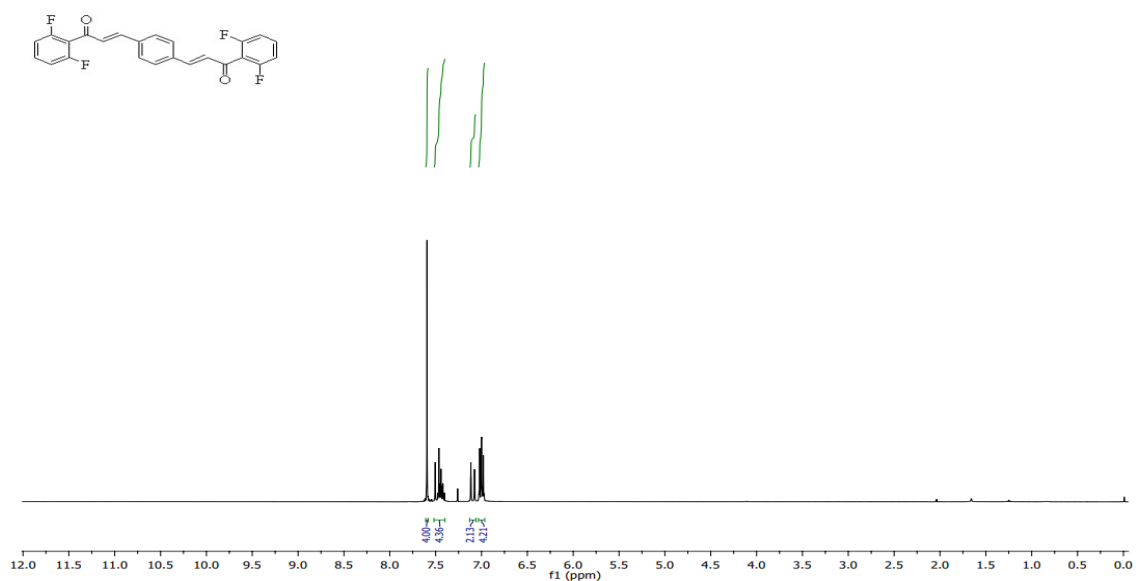
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.59 (s, 4H), 7.52 – 7.40 (m, 4H), 7.10 (d, *J* = 16.1 Hz, 2H), 7.03 – 6.96 (m, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 187.7, 160.3 (dd, C-2, C-6, *J*_{C,F} = 252.9, *J*_{C,F} = 7.3 Hz), 145.4, 136.9, 132.6 (t, C-4', *J*_{C,F} = 10.1 Hz), 129.5, 128.5, 117.7 (t, C-1', *J*_{C,F} = 20.4 Hz), 112.4 (dd, C-3', C-5', *J*_{C,F} = 19.9, *J*_{C,F} = 5.5 Hz).

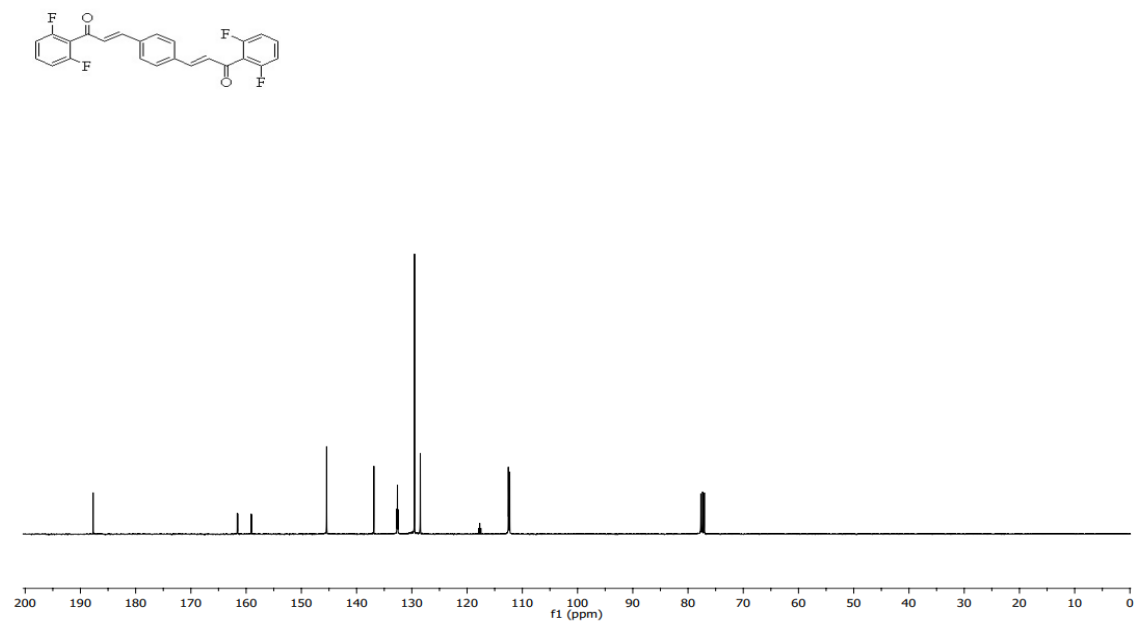
HRMS (ESI-MS) m/z: [M+H]⁺ C₂₄H₁₄F₄O₂ için hesaplanan: 410.09299; bulunan: 410.09282.



Şekil 4.22. Bileşik 14'ün kütle spektrumu

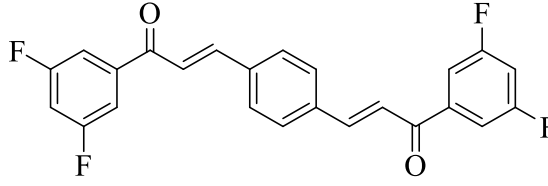


Şekil 4.23. Bileşik 14'ün ¹H NMR Spektrumu



Şekil 4.24. Bileşik 14'ün ¹³C NMR spektrumu

4.1.7. Bileşik 15'in sentezi



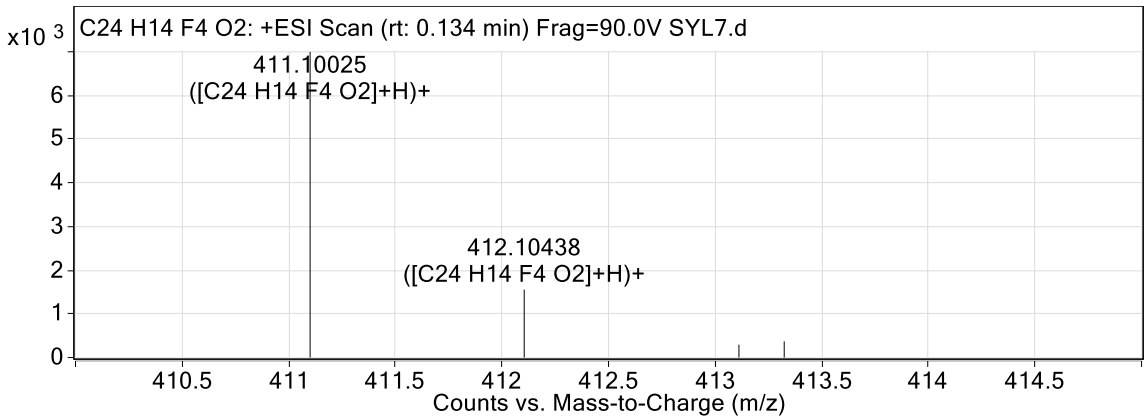
Şekil 4.25. Bileşik 15'in kimyasal yapısı

3,5-difloro asetofenon (**8**) bileşiği (3.73 mmol) 15 ml metanolde çözülüp üzerine 0 °C'de %50 KOH (14.91 mmol) sulu çözeltisi damla damla ilave edildi. Teraftaldehit (**1**) (1.49 mmol) porsiyonlar halinde ilave edildikten sonra reaksiyon 0 °C'de yaklaşık 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon ortamı buzlu suya döküldü ve %10 HCl çözeltisi ile pH= 4'e ayarlandı. Oluşan katı 2×50 ml EtOAc ile ekstrakte edilip organik faz toplandı ve susuz Na₂SO₄ ile suyundan kurtarılıp organik faz evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen sarı ham ürün EtOAc-petrol eteri ile çöktürme yöntemi kullanılarak saflaştırıldı. Sarı renkli bileşik 15 %37.30 verimle elde edildi.

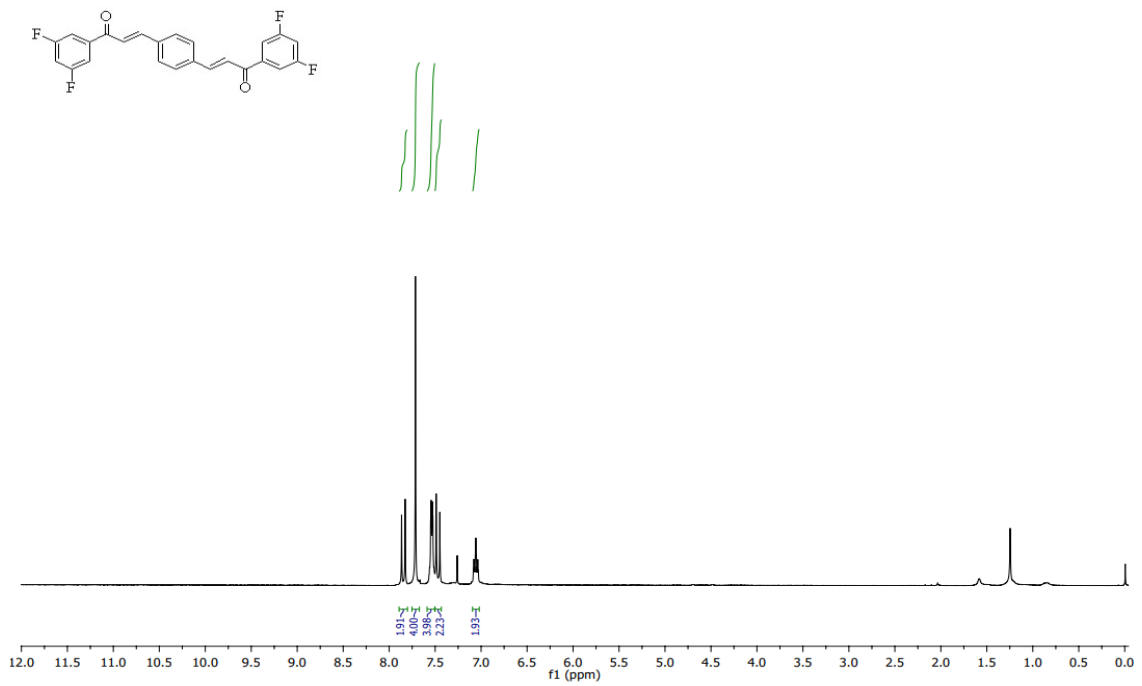
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.85 (d, *J* = 15.7 Hz, 2H), 7.71 (s, 4H), 7.59 – 7.50 (m, 4H), 7.47 (d, *J* = 15.7 Hz, 2H), 7.09 – 7.02 (m, Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 187.8, 163.4 (dd, C-3', C-5', *J*_{C,F} = 251.2, *J*_{C,F} = 11.8 Hz), 145.2, 141.2, 137.1, 129.6, 122.3, 111.8 (dd, C-2', C-6', *J*_{C,F} = 27.7, *J*_{C,F} = 3.7 Hz), 108.6 (t, C-4' *J*_{C,F} = 25.2 Hz).

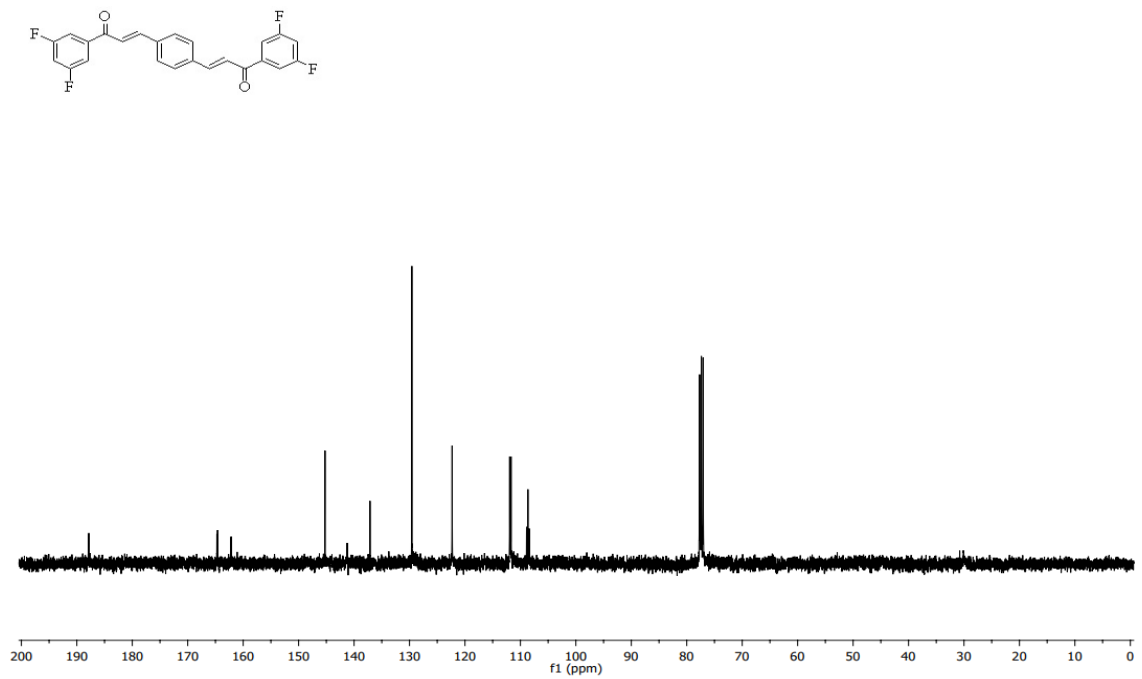
HRMS (ESI-MS) m/z: [M+H]⁺ C₂₄H₁₄F₄O₂ için hesaplanan: 410.09299; bulunan: 410.09327.



Şekil 4.26. Bileşik 15'in kütle spektrumu

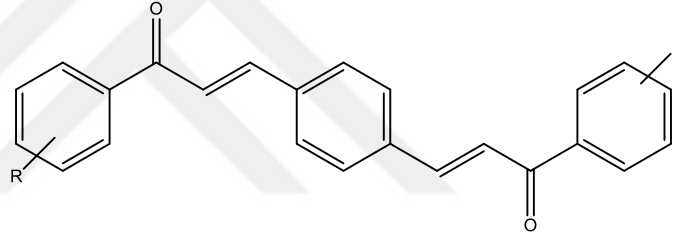


Şekil 4.27. Bileşik 15'in ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.28. Bileşik 15'nin ¹³C NMR spektrumu

4.1.8. Sentezlenen bileşiklere (9-15) ait deneysel bulgular



Tablo 4.1. Bileşiklerin genel kimyasal yapısı ve deneysel verileri

Bileşik	R	Saflaştırma Tekniği	Kolon-Kristalizasyon Çözücüsü	Verim (%)	Erime Derecesi (°C)	Orijinallik
9	2-Flor	Kolon kromatografisi-Kristalizasyon	Etilasetat-Petrol Eteri	34.65	145.5-146.5	-
10	3-Flor	Kolon kromatografisi-Kristalizasyon	Kloroform-Petrol Eteri	30.47	202.9-172.1	-
11	2,3-Diflor	Çöktürme	Etilasetat-Petrol Eteri	38.08	187-188.9	+
12	2,4-Diflor	Çöktürme	THF-Petrol Eteri	32.36	177.6-179.5	+
13	2,5-Diflor	Çöktürme	THF-Petrol Eteri	46.02	195.0-195.9	+
14	2,6-Diflor	Çöktürme	Etilasetat-Petrol Eteri	63.26	182.9-184.7	+
15	3,5--Diflor	Çöktürme	Etilasetat-Petrol Eteri	37.30	212.9-214.7	+

4.1.9. Sentezlenen bileşiklerin (9-15) ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS spektrumları

Bileşiklerin (9-15), ¹H NMR (400 MHz) ve ¹³C NMR (100 MHz) spektrumları CDCl₃'te alınmıştır.

4.2. Sentezlenen bileşiklerin (9-15) biyoaktivite bulguları

Tez kapsamında 7 adet bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen 7 bileşik *in-vitro* antidiyabetik, antioksidan, antikolinesteraz aktiviteler açısından değerlendirilmiştir. Bu bileşiklere ait aktivite bulguları Tablo 4.2-4.5'te sunulmuştur.

4.2.1. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktivite sonuçları

Tablo 4.2. Sentezlenen bileşiklerin DPPH yöntemi ile antioksidan inhibisyonu

Bileşik Kodu	DPPH yöntemi ile antioksidan inhibisyonu (%)
9	2.73
10	-2.01
11	-3.58
12	-1.69
13	-0.35
14	9.17
15	-4.94
Tokoferol	7.85
Troloks	19.96

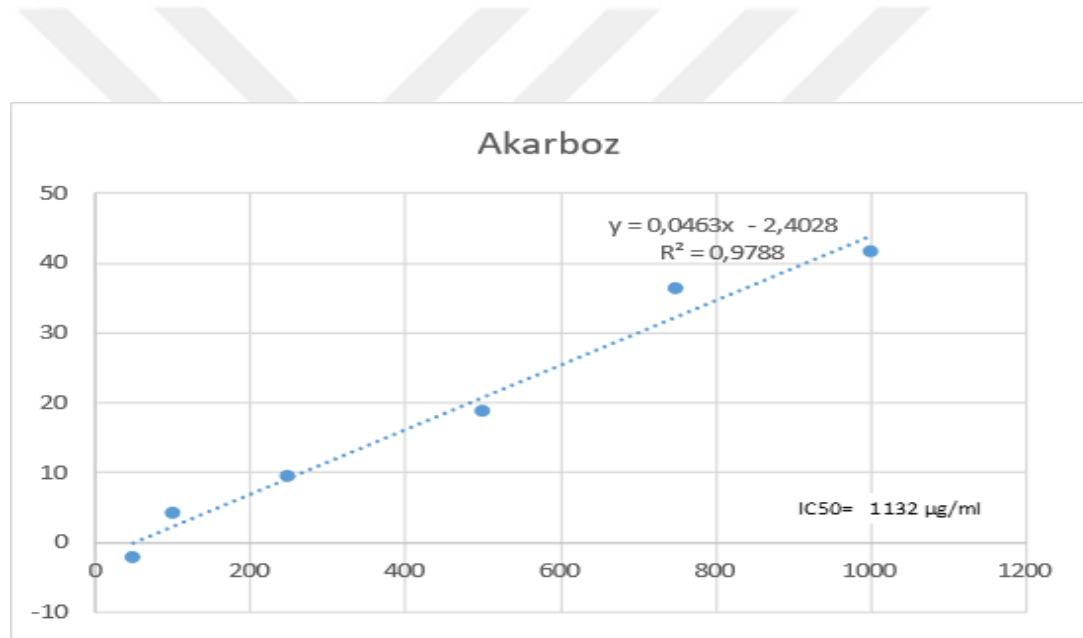
Tablo 4.3. Sentezlenen bileşiklerin ABTS yöntemi ile antioksidan inhibisyonu

Bileşik Kodu	ABTS yöntemi ile antioksidan inhibisyonu (%)
9	-12.41
10	-10.57
11	-6.92
12	-7.24
13	-8.93
14	-8.38
15	-7.35
Tokoferol	7.85
Troloks	19.96

4.2.2. Sentezlenen bileşiklerin antidiyabetik aktivite sonuçları

Tablo 4.4. Sentezlenen bileşiklerin alfa-glukozidaz enzim İnhibisyonu

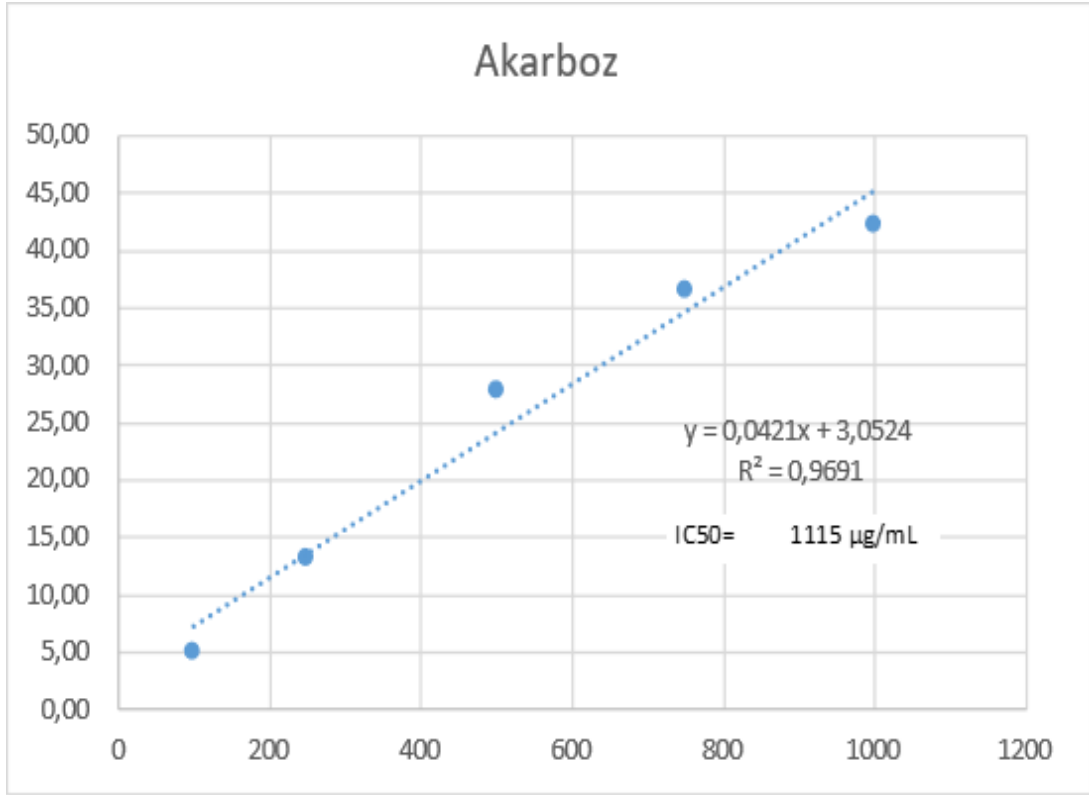
Bileşik Kodu	alfa-glukozidaz enzim inhibisyonu (%)
9	91.20
10	84.55
11	82.09
12	82.50
13	69.29
14	-14.68
15	71.01
Akarboz	18.80



Şekil 4.29. Akarbozun alfa-glukozidaz enzim inhibisyonu grafiği

Tablo 4.5. Sentezlenen bileşiklerin α-amilaz enzim İnhibisyonu

Bileşik Kodu	A-amilaz enzim inhibisyonu (%)
9	-14.60
10	-65.06
11	-32.11
12	-60.14
13	-68.00
14	-44.76
15	-36.80
Akarboz	54.80

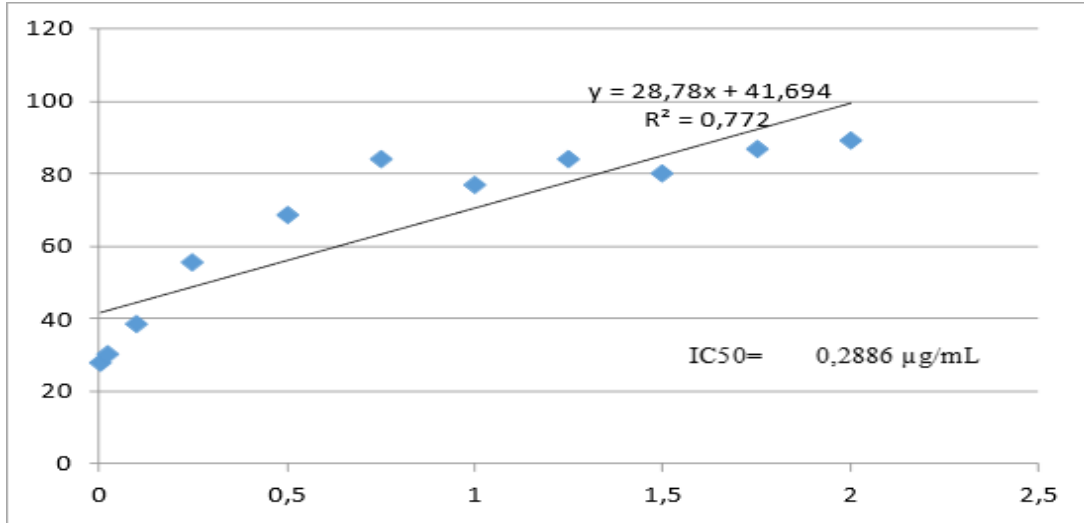


Şekil 4.30. Akarbozun α -amilaz enzim inhibisyonu grafiği

4.2.3. Sentezlenen bileşiklerin antikolinesteraz aktivite sonuçları

Tablo 4.6. Sentezlenen bileşiklerin AChE enzim inhibisyonu

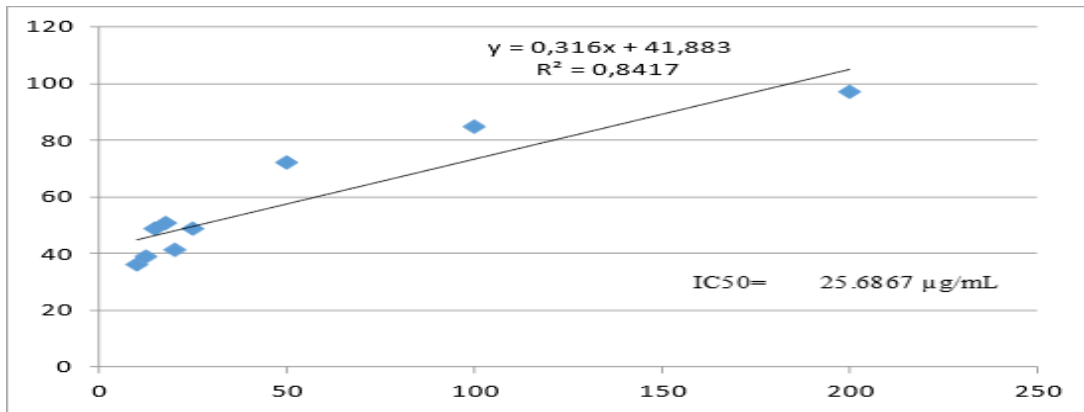
Bileşik Kodu	AChE enzim inhibisyonu (%)
9	0.39
10	5.02
11	5.16
12	10.17
13	4.26
14	6.69
15	9.45
Donepezil	93.78



Şekil 4.31. Donepezilin AChE enzim inhibisyonu

Tablo 4.7. Sentezlenen bileşiklerin BuChE enzim inhibisyonu

Bileşik Kodu	BuChE enzim inhibisyonu (%)
9	9,97
10	3,48
11	14,31
12	6,02
13	13,99
14	1,52
15	13,65
Donepezil	84,80



Şekil 4.32. Donepezilin BuChE enzim inhibisyonu

5. TARTIŞMA

5.1. Bileşiklerin Sentezlerine İlişkin Tartışma

Tez kapsamında, kalkon türevi 7 bileşik sentezlenmiş ve sentez ve spektral sonuçları bulgular kısmında verilmiştir. Tez çalışmasında sentezlenen 7 bileşiğin (9-15) kimyasal yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS spektral analiz teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Kalkon türevlerinin sentezi teraftalaldehit ve uygun asetofenon türevlerinin Claisen Schmidt kondenzasyonu ile gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden bileşik **11**, **12**, **13**, **14** ve **15** olmak üzere 5 bileşik ilk kez bu çalışmada rapor edilmiştir. Bileşik **9** ve **10** literatürde kayıtlı bileşiklerdir (Yang ve ark., 2020). Reaksiyonlar %30-63 verimle gerçekleşmiştir. Bileşiklerden **9** ve **10** kodlu bileşikler kolon kromatografisi ve ardından kristalizasyon yöntemi ile; diğer bileşikler ise yalnızca çöktürme yöntemi ile saflaştırılmıştır. Bileşiklerin saflaştırılmasında kullanılan çözücüler, reaksiyon verimleri ve maddelerin erime dereceleri Tablo 4.1’de sunulmuştur.

5.2. Bileşiklerin Biyoaktivitelerine İlişkin Tartışma

5.2.1. Kalkon bileşiklerinin alfa-glukozidaz enzim inhibisyonlarının değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin alfa-glukozidaz enzim inhibisyon kapasiteleri spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. Bileşik **14** dışındaki tüm bileşiklerin alfa-glukozidaz enziminin yüksek oranda inhibe ettiği belirlenmiştir. Etkili bileşikler referans bileşik olarak kullanılan akarbozdan 3.7 ila 4.9 kat daha yüksek enzim inhibisyonu göstermiştir.

Bileşiklerin enzim inhibisyonları yapılarına göre değerlendirildiğinde;

En yüksek enzim inhibisyonuna neden olan bileşik 2-floro türevi bileşik **9** olarak bulunmuştur. Flor sübstitüentinin fenil halkasının 2. konumundan 3. konumuna

gelmesiyle aktivitenin bir miktar azaldığı belirlenmiştir. Bu durum flor atomunun enzimin aktif yöresiyle etkileşmesinde halka üzerindeki konumunun önemli olduğunu göstermektedir.

Difloro türevi bileşikler incelendiğinde tüm bileşiklerin monoflorlu türevlerden az da olsa daha zayıf enzim inhibisyonu gösterdiği gözlenmiştir. Diflorlu bileşikler kendi içinde değerlendirildiğinde en yüksek enzim inhibisyonunun 2,4-difloro türevi bileşik **12**'nin gerçekleştiği tespit edilmiştir. 2,3-difloro türevi bileşik **11** ise bileşik **12**'ten çok az farkla daha az enzim inhibisyonu göstermiştir. 2,5-difloro türevi bileşik **13**'ün enzim inhibisyonu 2,3-difloro ve 2,4 difloro türevi bileşiklerden daha düşük bulunmuştur ve etkili bileşikler içerisinde en düşük enzim inhibisyonuna sahip olan bileşik olduğu belirlenmiştir. Fenil halkasının 3 ve 5 konumlarında flor atomu ihtiva eden bileşik **15**'in enzim inhibisyonunun ise 2,5-difloro türevi bileşikten küçük bir farkla daha fazla olduğu bulunmuştur.

2,6-Difloro türevi bileşik **14**'ün alfa-glukozidaz enzimini inhibe etmediği belirlenmiştir. Bunun sebebinin 2. konuma ilave olarak 6. konuma flor gelmesiyle enzimin aktif yöresiyle etkileşmenin sterik olarak engellenmesi olduğu düşünülmektedir. Enzim inhibisyonu üzerinde flor atomlarının sayısının ve konumlarının önemli olduğu görülmektedir.

5.2.2. Kalkon bileşiklerinin α -amilaz enzim inhibisyonlarının değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin α -amilaz enzim inhibisyon kapasiteleri spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda bileşiklerin α -amilaz enzimi üzerinde herhangi bir inhibisyona neden olmadığı belirlenmiştir. Bu durum bileşiklerin kimyasal yapılarının ilgili reseptörün aktif bölgesiyle etkileşmek için uygun olmadığını düşündürmektedir.

5.2.3. Kalkon bileşiklerinin asetilkolinesteraz enzim inhibisyonlarının değerlendirilmesi

Bileşiklerin asetilkolinesteraz enzim inhibisyon kapasiteleri spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda bileşiklerin tamamının çeşitli düzeylerde

enzim inhibisyonu yaptığı gözlenmiştir. Tüm bileşikler referans bileşik Donepezil'e göre daha zayıf enzim inhibisyonu göstermiştir.

Bileşiklerin (9-15) enzim inhibisyonları yapılarına göre incelendiğinde;

Bileşik 9 (2-floro türevi) bileşiğinin en düşük enzim inhibisyonuna neden olduğu görülmüştür. Halkanın 2. konumunda bulunan flor süstitüentinin 3. konuma gelmesiyle enzim inhibisyonunun yaklaşık 13 kat arttığı tespit edilmiştir.

Diflorlu bileşikler incelendiğinde 2,5-difloro türevi bileşik 13'ün dışındaki diflorlu bileşiklerin tamamının monoflorlu bileşiklere kıyasla daha yüksek enzim inhibisyonu yaptığı gözlenmiştir. Bunun sebebi flor sayısının artması ile değişen çözünürlük, dağılım gibi fizikokimyasal özellikler olabilir. Seri içinde en yüksek enzim inhibisyonu yapan bileşiğin 2,4-difloro türevi bileşik 12 olduğu belirlenmiştir. Enzim inhibisyonu bileşik 12'ye göre, 2,3-difloro türevi bileşik 11'de 2 kat; 2,5-difloro türevi bileşik 13'te 2.4 kat; 2,6-difloro türevi bileşik 14'da 1.5 kat ve 3,5 difloro türevi bileşik 15'de ise 1.1 kat azalmıştır. Bu azalma moleküldeki flor atomlarının sayısı ve konumlarının enzim inhibisyonunda önemli olduğunu göstermektedir.

5.2.4. Kalkon bileşiklerinin bütirilkolinesteraz enzim inhibisyonlarının değerlendirilmesi

Bileşiklerin bütirilkolinesteraz enzim inhibisyon kapasiteleri spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda bileşiklerin tamamının çeşitli düzeylerde enzim inhibisyonu yaptığı gözlenmiştir. Tüm bileşikler referans bileşik Donepezil'e göre daha zayıf enzim inhibisyonu göstermiştir.

Bileşiklerin enzim inhibisyonları yapılarına göre incelendiğinde;

Monoflor türevi bileşikler kendi içinde değerlendirildiğinde 2-floro türevi bileşik 9'un, 3-floro türevi bileşik 2'den 2.9 kat daha fazla enzim inhibisyonu yaptığı belirlenmiştir. Flor atomunun 2. konumda bulunmasının reseptörün aktif yoresiyle etkileşmede daha olumlu etki yaptığı düşünülmektedir.

Diflorlu türevler incelendiğinde bileşik 11'in en yüksek enzim inhibisyonu yapan bileşik olduğu görülmektedir. Bileşik 10 molekülüne 2. konumdan bir flor atomunun ilavesinin enzim inhibisyonunda 4.1 kat artışa neden olduğu görülmüştür. Bileşik

12'nin enzim aktivitesi bileşik **11** ile kıyaslandığında inhibisyonda 2.4 kat azalma gerçekleşmiştir. Bileşik **13** ve bileşik **15**'nin enzim inhibisyonları bileşik **11**'den kısmen düşük bulunmuştur. Bileşik **14** enzim inhibisyonu seri içindeki en düşük inhibisyon olarak gözlenmiştir. Bileşiğin 2. ve 6. konumlarında bulunan flor sübstituentlerinin (*orto* konumlar) reseptörle etkileşmeyi sterik olarak engellendiği düşünülmektedir.

Bu durum flor atomunun halka üzerindeki konum ve sayısının enzim inhibisyonunu yönlendirmede etkili olduğu sonucuna varılmasına sebep olmuştur.

5.2.5. Kalkon bileşiklerinin antioksidan aktivitelerinin değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin antioksidan kapasiteleri spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda DPPH ile yapılan aktivite tayininde bileşik **14**'ün referans bileşik tokoferole göre 1.2 kat daha yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Bileşik **9** ise düşük oranda dahi olsa antioksidan aktivite göstermiştir. Bileşik **9** *orto* konumunda bir flor atomu, bileşik **14** ise *orto* konumlarında birer flor atomu ihtiva etmektedir. Bu sonuçlardan bileşiğin 2. ve 6. konumlarında bulunan flor sübstituentlerinin (*orto* konumlar) reseptörle etkileşmeyi artırdığı düşünülmektedir. Bileşik **10**, **11**, **12**, **13** ve **15**'in ise antioksidan özelliklerinin bulunmadığı belirlenmiştir. Antioksidan aktivite gösteren bileşiklerde genel olarak fenil halkasının farklı konumlarında bulunan hidroksil grupları bulunmaktadır. Bileşiklerde bulunan hidroksil gruplarının sayısı ve konumu çoğunlukla antioksidan aktivite için önemlidir (Gupta, 2015). Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerde hidroksil gruplarının bulunmaması bazı türevlerde aktivite görülmemesinin bir nedeni olarak açıklanabilir.

6. SONUÇ

Yapılan çalışma kapsamında 3,3'-(1,4-fenilen)bis(1-fenilprop-2-en-1-on) genel kimyasal yapılı 7 (**9-15**) adet kalkon bileşiğinin sentezi yüksek saflıkta ve iyi verimlerle gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden 5 (**11-15**) tanesi yeni bileşik olup literatüre kazandırılmıştır. Bileşiklerin (**9-15**) kimyasal yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS spektral analiz teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Bileşiklerin antioksidan aktivite tayini ve asetilkolinesteraz, bütirilkolinesteraz, alfa-glukozidaz ve α -amilaz enzim inhibisyon çalışmaları spektrofotometrik yöntem kullanılarak yapılmıştır.

Bileşik **14** dışındaki bileşiklerin alfa-glukozidaz enzim inhibisyonlarının referans bileşik akarbozdan çok daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. En yüksek inhibisyon yapan bileşiğin bileşik **9** olduğu bulunmuştur.

Bileşiklerin tamamının çeşitli düzeylerde asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz enzim inhibisyonu yaptığı belirlenmiştir. Bileşik **12**'nin en yüksek düzeyde asetilkolinesteraz enzim inhibisyonu yaptığı ve bileşik **11**'in ise en yüksek düzeyde bütirilkolinesteraz enzim inhibisyonu yaptığı sonucuna ulaşılmıştır.

Bileşik **19** ve **14** dışındaki bileşiklerin antioksidan aktiviteden yoksun olduğu ve serideki bileşiklerin hiçbirinin α -amilaz enzim inhibisyonu yapmadığı bulunmuştur.

Sonuç olarak bileşiklerin yüksek alfa-glukozidaz enzim inhibisyonu yapması nedeniyle antidiyabetik etkili yeni ilaçların keşfinde ilerideki çalışmalarda öncü bileşikler olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdellatif, K. R. A., Elshemy, H. A. H., Salama, S. A. ve Omar, H. A. (2015). Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Novel 4'-Fluoro-2'-Hydroxy-Chalcone Derivatives As Antioxidant, Anti-Inflammatory and Analgesic Agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 30(3), 484-491.
- Arslan, T., Çelik, G., Çelik, H., Şentürk, M., Yaylı, N. ve Ekinci, D. (2016). Synthesis and Biological Evaluation of Novel Bischalcone Derivatives as Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Archiv Der Pharmazie*, 349(9), 741-748.
- Arslan, T., Türkoğlu, E. A., Şentürk, M. ve Supuran, C. T. (2016). Synthesis and Carbonic Anhydrase Inhibitory Properties of Novel Chalcone Substituted Benzenesulfonamides. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 26(24), 5867-5870.
- Bachhawat, A., Sham, M. ve Thirumurugan, K. (2011). Screening of Fifteen Indian Ayurvedic Plants for Alpha-Glucosidase Inhibitory Activity and Enzyme Kinetics. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(4), 267-274.
- Batovska, D. ve Todorova, I. (2010). Trends in Utilization of The Pharmacological Potential of Chalcones. *Current Clinical Pharmacology*, 5(1), 1-29.
- Baviskar, B. A., Baviskar, B., Shiradkarm, M. R., Deokate, U. A., & Khadabadi, S. S. (2009). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel Benzimidazolyl Chalcones. *Journal of Chemistry*, 6(1), 196-200.
- Bondi, A. (1964). Van Der Waals Volumes and Radii. *Journal of Physical Chemistry*, 68(3), 441-451.
- Budhiraja, A., Kadian, K., Kaur, M., Aggarwal, V., Garg, A., Sapra, S. ve Dhar, K. L. (2012). Synthesis and Biological Evaluation of Naphthalene, Furan and Pyrrole Based Chalcones As Cytotoxic and Antimicrobial Agents. *Medicinal Chemistry Research*, 21(9), 2133-2140.

- Burmaoglu, S., Algul, O., Gobek, A., Aktas Anil, D., Ulger, M., Erturk, B. G. ve Aslan, G. (2017). Design of Potent Fluoro-Substituted Chalcones As Antimicrobial Agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 32(1), 490.
- Burmaoglu, S., Ozcan, S., Balcioglu, S., Gencel, M., Noma, S. A. A., Essiz, S. ve Algul, O. (2019). Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Docking Studies of Bis-Chalcone Derivatives As Xanthine Oxidase İnhibitors and Anticancer Agents. *Bioorganic Chemistry*, 91, 103149.
- Burmaoglu, S., Yilmaz, A. O., Polat, M. F., Kaya, R., Gulcin, İ. ve Algul, O. (2021). Synthesis of Novel Tris-Chalcones and Determination of Their İnhibition Profiles Against Some Metabolic Enzymes. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 127(2), 153-161.
- Burmaoğlu, S. (2017). Anti-Kanser Aktiviteye Sahip Bileşikler Olarak Flor-Süstitüe Kalkonlar. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*, 7(2), 658-664.
- Ceyhun, İ., Karaca, Ş., Osmaniye, D., Sağlık, B. N., Levent, S., Özkay, Y. ve Kaplancıklı, Z. A. (2022). Design and Synthesis of Novel Chalcone Derivatives and Evaluation of Their İnhibitory Activities Against Acetylcholinesterase. *Archiv Der Pharmazie*, 355(3), 2100372.
- Chen, M., Christensen, S. B., Zhai, L., Rasmussen, M. H., Theander, T. G., Frøkjaer, S. ve Kharazmi, A. (1997). The Novel Oxygenated Chalcone, 2,4-Dimethoxy-4'-Butoxychalcone, Exhibits Potent Activity Against Human Malaria Parasite Plasmodium Falciparum İn-Vitro and Rodent Parasites Plasmodium Berghei and Plasmodium Yoelii İn Vivo. *The Journal of Infectious Diseases*, 176(5), 1327-1333.
- Chen, M., Theander, T. G., Christensen, S. B., Hviid, L., Zhai, L. ve Kharazmi, A. (1994). Licochalcone A, a New Antimalarial Agent, İnhibits İn-Vitro Growth of The Human Malaria Parasite Plasmodium Falciparum and Protects Mice From P. Yoelii Infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 38(7), 1470.
- Cunha, G. M., Fontenele, J. B., Nobre Júnior, H. V., De Sousa, F. C., Silveira, E. R., Nogueira, N. A., De Moraes, M. O., Viana, G. S. ve Costa-Lotufo, L. V. (2003).

- Cytotoxic activity of chalcones isolated from *Lonchocarpus sericeus* (pocr.) kunth. *Phytotherapy Research : PTR*, 17(2), 155-159.
- Cushman, M. ve Nagarathnam, D. (1991). Cytotoxicities of Some Flavonoid Analogues. *Journal of Natural Products*, 54(6), 1656-1660.
- Dinkova-Kostova, A. T., Massiah, M. A., Bozak, R. E., Hicks, R. J. ve Talalay, P. (2001). Potency of Michael Reaction Acceptors As Inducers of Enzymes That Protect Against Carcinogenesis Depends on Their Reactivity With Sulfhydryl Groups. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(6), 3404-3409.
- Doan, T. N. ve Tran, D. T. (2011). Synthesis, Antioxidant and Antimicrobial Activities of a Novel Series of Chalcones, Pyrazolic Chalcones, and Allylic Chalcones. *Pharmacology & Pharmacy*, 02(04), 282-288.
- Domínguez, J. N., León, C., Rodrigues, J., de Domínguez, N. G., Gut, J. ve Rosenthal, P. J. (2005). Synthesis and Evaluation of New Antimalarial Phenylurenyl Chalcone Derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(10), 3654-3658.
- El Sayed Aly, M. R., Abd El Razek Fodah, H. H. ve Saleh, S. Y. (2014). Antiobesity, Antioxidant and Cytotoxicity Activities of Newly Synthesized Chalcone Derivatives and Their Metal Complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 76, 517-530.
- Gaonkar, S. L. ve Vignesh, U. N. (2017). Synthesis and Pharmacological Properties of Chalcones: A Review. *Research on Chemical Intermediates*, 43(11), 6043-6077.
- Guida, A., Lhouty, M. H., Tichit, D., Figueras, F. ve Geneste, P. (1997). Hydrotalcites As Base Catalysts. Kinetics of Claisen-Schmidt Condensation, Intramolecular Condensation of Acetylacetone and Synthesis of Chalcone. *Applied Catalysis A: General*, 164(1-2), 251-264.
- Gupta, D. (2015). Methods for Determination of Antioxidant Capacity: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(2), 546-566.

- Israili, Z. H. (2011). Advances In The Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *American Journal of Therapeutics*, 18(2), 117-152.
- Juaristi, E. (1991). *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*. New York: Wiley.
- Karthikeyan, M. S., Holla, B. S. ve Kumari, N. S. (2007). Synthesis and Antimicrobial Studies on Novel Chloro-Fluorine Containing Hydroxy Pyrazolines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42(1), 30-36.
- Khatib, S., Nerya, O., Musa, R., Shmuel, M., Tamir, S. ve Vaya, J. (2005). Chalcones As Potent Tyrosinase Inhibitors: The Importance of A 2,4-Substituted Resorcinol Moiety. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13(2), 433-441.
- Larsen, M., Kromann, H., Kharazmi, A. ve Nielsen, S. F. (2005). Conformationally Restricted Anti-Plasmodial Chalcones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(21), 4858-4861.
- Lauble, H., Kennedy, M. C., Emptage, M. H., Beinert, H. ve Stout, C. D. (1996). The Reaction of Fluorocitrate with Aconitase and The Crystal Structure of The Enzyme-Inhibitor Complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), 13699-13703.
- Lawrence, N. J., McGown, A. T., Ducki, S. W. ve Hadfield, J. A. (2000). The Interaction of Chalcones with Tubulin. *Anti-Cancer Drug Design*, 15(2), 135-141.
- Liu, H. R., Liu, X. J., Fan, H. Q., Tang, J. J., Gao, X. H. ve Liu, W. K. (2014). Design, Synthesis and Pharmacological Evaluation of Chalcone Derivatives As Acetylcholinesterase Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22(21), 6124-6133.
- Mahapatra, D. K., Bharti, S. K. ve Asati, V. (2015). Anti-Cancer Chalcones: Structural and Molecular Target Perspectives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 98, 69-114.

- Mdee, L. K., Yeboah, S. O. ve Abegaz, B. M. (2003). Rhuschalcones II-VI, Five New Bichalcones from The Root Bark of Rhus Pyroides. *Journal of Natural Products*, 66(5), 599-604.
- Modi, S. ve Naik, H. (1994). Synthesis and Pharmacological Applications of Chalcones-A Review. *Oriental Journal of Chemistry*, 10(1), 85-86.
- Nakagawa-Goto, K. ve Lee, K. H. (2006). Anti-AIDS agents 68. The First Total Synthesis of A Unique Potent Anti-HIV Chalcone from Genus Desmos. *Tetrahedron Letters*, 47(47), 8263-8266.
- Nakamura, C., Kawasaki, N., Miyataka, H., Jayachandran, E., Kim, I. H., Kirk, K. L. ve Satoh, T. (2002). Synthesis and Biological Activities of Fluorinated Chalcone Derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 10(3), 699-706.
- Nielsen, S. F., Boesen, T., Larsen, M., Schønning, K. ve Kromann, H. (2004). Antibacterial Chalcones - Bioisosteric Replacement of The 4'-Hydroxy Group. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 12(11), 3047-3054.
- Nowakowska, Z. (2007). A Review of Anti-Infective and Anti-Inflammatory Chalcones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42(2), 125-137.
- O'Hagan, D. ve Harper, D. B. (1999). Fluorine-containing Natural Products. *Journal of Fluorine Chemistry*, 100(1-2), 127-133.
- Oh, J. M., Rangarajan, T. M., Chaudhary, R., Singh, R. P., Singh, M., Singh, R. P. ve Kim, H. (2020). Novel Class of Chalcone Oxime Ethers as Potent Monoamine Oxidase-B and Acetylcholinesterase Inhibitors. *Molecules*, 25(10), 2356.
- Ojima, I. (2009). Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, 1-624.
- Phrutivorapongkul, A., Lipipun, V., Ruangrunsi, N., Kirtikara, K., Nishikawa, K., Maruyama, S. ve Ishikawa, T. (2003). Studies on The Chemical Constituents of Stem Bark of Millettia Leucantha: Isolation of New Chalcones with Cytotoxic, Anti-Herpes Simplex Virus and Anti-Inflammatory Activities. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 51(2), 187-190.

- Qiu, H. Y., Wang, F., Wang, X., Sun, W. X., Qi, J. L., Pang, Y. J., Yang, R. W., Lu, G. H., Wang, X. M. ve Yang, Y. H. (2017). Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Chalcone-Containing Shikonin Derivatives as Inhibitors of Tubulin Polymerization. *ChemMedChem*, 12(5), 399-406.
- Rajendra Prasad, Y., Lakshmana Rao, A. Ve Rambabu, R. (2008). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Chalcone Derivatives. *Journal of Chemistry*, 5(3), 461-466.
- Rammohan, A., Bhaskar, B. V., Venkateswarlu, N., Gu, W. Ve Zyryanov, G. V. (2020). Design, synthesis, docking and biological evaluation of chalcones as promising antidiabetic agents. *Bioorganic Chemistry*, 95, 103527.
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M. ve Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant Activity Applying An Improved ABTS Radical Cation Decolorization Assay. *Free Radical Biology & Medicine*, 26(9-10), 1231-1237.
- Sahu, N., S. Balbhadra, S., Choudhary, J., & v. Kohli, D. (2012). Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. *Current Medicinal Chemistry*, 19(2), 209-225.
- Sanchez-Moreno, C., Larrauri, J. A. ve Saura-Calixto, F. (1998). A Procedure to Measure The Antiradical Efficiency of Polyphenols. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 76(2), 270-276.
- Seo, W. D., Kim, J. H., Kang, J. E., Ryu, H. W., Curtis-Long, M. J., Lee, H. S., Yang, M. S. ve Park, K. H. (2005). Sulfonamide Chalcone As A New Class of Alpha-Glucosidase Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(24), 5514-5516.
- Singh, P., Anand, A. ve Kumar, V. (2014). Recent Developments in Biological Activities of Chalcones: A Mini Review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 85, 758-777.
- Wanare, G., Aher, R., Kawathekar, N., Ranjan, R., Kaushik, N. K. ve Sahal, D. (2010). Synthesis of Novel Alpha-Pyranochalcones and Pyrazoline Derivatives As

- Plasmodium Falciparum Growth Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(15), 4675-4678.
- Welday Kahssay, S., Hailu, G. S. ve Desta, K. T. (2021). Design, Synthesis, Characterization and In Vivo Antidiabetic Activity Evaluation of Some Chalcone Derivatives. *Drug Design, Development and Therapy*, 15, 3119.
- Won, S. J., Liu, C. T., Tsao, L. T., Weng, J. R., Ko, H. H., Wang, J. P. ve Lin, C. N. (2005). Synthetic Chalcones As Potential Anti-Inflammatory and Cancer Chemopreventive Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40(1), 103-112.
- Yang, J., Mu, W., Liu, G. (2020). Synthesis and evaluation of the anticancer activity of bischalcone analogs in human lung carcinoma (A549) cell line. *European Journal of Pharmacology*, 888, 173396.
- Yerragunta, V., Kumaraswamy, T., Suman, D., Anusha, V., Patil, P. ve Samhitha, T. (2013). A review on Chalcones and its importance. *PharmaTutor*, 1(2), 54-59.
- Zhao, C., Feng, J., Zuo, M., Zhang, Y., Zhao, J., Xu, S. ve Zhou, J. (2015). Synthesis and Biological Evaluation of Acetylenic Chalcones As Novel Anti-Inflammatory Agents. *Medicinal Chemistry*, 11(6), 567-572.