

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ



**SİKLOHEKZANON YAPISI İÇEREN BİS-SÜLFİT, BİS-SÜLFON VE β -AMİNO
KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE ENZİM İNHİBİYON (hCA I,
hCA II, AChE VE BChE) ÇALIŞMALARI**

Abdullah BİÇER

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

TEMMUZ 2019

ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ



**SİKLOHEKZANON YAPISI İÇEREN BİS-SÜLFİT, BİS-SÜLFON VE β -AMİNO
KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE ENZİM İNHİBİYON (hCA I,
hCA II, AChE VE BChE) ÇALIŞMALARI**

Abdullah BİÇER

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

TEMMUZ 2019

ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİKLOHEKZANON YAPISI İÇEREN BİS-SÜLFİT, BİS-SÜLFON VE β -AMİNO
KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE ENZİM İNHİBİYON (hCA I,
hCA II, AChE VE BChE) ÇALIŞMALARI**

Abdullah BİÇER

KİMYA ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

**Bu tez Akdeniz Üniversitesi tarafından FDK-2016-1541 nolu proje ile
desteklenmiştir**

TEMMUZ 2019

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİKLOHEKZANON YAPISI İÇEREN BİS-SÜLFİT, BİS-SÜLFON VE β -AMİNO
KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE ENZİM İNHİBİSYON
(hCAI, hCAII, AChE VE BChE) ÇALIŞMALARI**

Abdullah BİÇER

KİMYA ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

Bu tez 29/07/2019 tarihinde jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

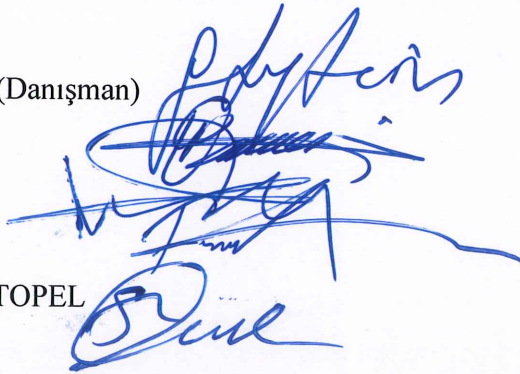
Doç. Dr. Günseli Turgut CİN (Danışman)

Prof. Dr. Birsen Ş. OKSAL

Prof. Dr. Mehmet TUTAŞ

Dr. Öğr. Üyesi Furkan ÖZEN

Dr. Öğr. Üyesi Seda Demirel TOPEL



ÖZET

SİKLOHEKZANON YAPISI İÇEREN BİS-SÜLFİT, BİS-SÜLFON VE β -AMİNO KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE ENZİM İNHİBİYON (hCA I, hCA II, AChE VE BChE) ÇALIŞMALARI

Abdullah BİÇER

Doktora Tezi, Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Günseli Turgut CİN

Prof. Dr. Mehmet Serdar GÜLTEKİN (2. Danışman)

Temmuz 2019; 195 sayfa

Tez kapsamında sikloheksanon bileşiğinin çeşitli aromatik aldehit türevleriyle verdiği Claisen-Schmidt kondenzasyon reaksiyonu ile bis-kalkon bileşikleri (**1a-j**) sentezlendi. Bis-kalkon türevlerine tiyofenol bileşiğinin 1,4-Michael tipi katılmasıyla bis-sülfite türevleri (**2a-j**) sentezlendi. Elde edilen bis-sülfite bileşiklerini *meta*-kloroperbenzoik asit (*m*-CPBA) ile yükseltgeyerek bis-sülfon türevleri (**3a-j**) sentezlendi. β -amino karbonil bileşiklerinin sentezi için 1,4-Michael tipi katılma reaksiyonları denendi. 1,4-Michael katılma denemelerde ürün elde edilemediğinden alternatif olarak multikomponent Mannich-tipi reaksiyonla bis- β -amino karbonil bileşikleri (**4a-e**) ve mono- β -amino karbonil bileşikleri (**5a-e**) sentezlendi.

Tez kapsamında sentezlenen bütün ara ve sonuç ürünlerin yapıları, spektroskopik yöntemler ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR) ve elementel analiz tekniği kullanılarak karakterize edildi. Sentezlenen bazı bis-sülfite (**2h**, **2i** ve **2j**) ve mono- β -amino karbonil bileşiklerinin (**5a**, **5d** ve **5e**) tek kristalleri elde edildi ve yapıları X-ışınları kristallografisi ile aydınlatıldı. Bis-sülfite (**2a-j**), bis-sülfon (**3a-j**) ve β -amino karbonil bileşiklerinin (**4a-e** ve **5a-e**) insan karbonikanhidraz enzimleri (hCA I, hCA II), asetilkolinesteraz enzimi (AChE) ve bütirikolinesteraz enzimine (BChE) karşı inhibisyon çalışmaları yapıldı.

ANAHTAR KELİMELE: bis-kalkon, bis-sülfite, bis-sülfon, β -amino karbonil, asetilkolinesteraz, bütirikolinesteraz, insan karbonikanhidraz, enzim inhibisyonu

JÜRİ: Doç. Dr. Günseli Turgut CİN

Prof. Dr. Birsen Ş. OKSAL

Prof. Dr. Mehmet TUTAŞ

Dr. Öğr. Üyesi Furkan ÖZEN

Dr. Öğr. Üyesi Seda Demirel TOPEL

ABSTRACT

SYNTHESIS OF BIS-SULFIDE, BIS-SULFONE AND β -AMINO CARBONYL COMPOUNDS CONTAINING CYCLOHEXANONE STRUCTURE AND ENZYME INHIBITION (hCA I, hCA II, AChE AND BChE) STUDIES

Abdullah BİÇER

PhD Thesis in Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Günseli Turgut CİN

Prof. Dr. Mehmet Serdar GÜLTEKİN (co-supervisor)

August 2019; 195 pages

In the thesis, bis-chalcone compounds (**1a-j**) were synthesized by the Claisen-Schmidt condensation reaction of the cyclohexanone compound with various aromatic aldehyde derivatives. The bis-sulfide derivatives (**2a-j**) were synthesized by adding 1,4-Michael type of thiophenol compound to bis-chalcone derivatives. Bis-sulfone derivatives (**3a-j**) were synthesized by oxidizing bis-sulfide compounds with meta-chloroperbenzoic acid (*m*-CPBA). For the synthesis of β -amino carbonyl compounds, 1,4-Michael type addition reactions were tried. Since the product was not obtained in 1,4-Michael addition trials, bis- β -amino carbonyl compounds (**4a-e**) and mono- β -amino carbonyl compounds (**5a-e**) were synthesized by multicomponent Mannich-type reaction as an alternative.

The structure of all the intermediate and final products synthesized in the scope of the thesis was characterized by spectroscopic methods ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR) and elemental analysis technique. Some of the synthesized bis-sulfite (**2h**, **2i** and **2j**) and mono- β -amino carbonyl compounds (**5a**, **5d** and **5e**) were obtained from single crystals and their structures was determined by X-ray crystallography. Inhibition studies of bis-sulfide (**2a-j**), bis-sulfone (**3a-j**) and β -amino carbonyl compounds (**4a-e** and **5a-e**) against human carbonic anhydrase enzymes (hCA I, hCA II), acetylcholinesterase enzyme (AChE) and butyrylcholinesterase enzyme (BChE) were performed.

KEYWORDS: bis-chalcone, bis-sulfide, bis-sulfone, β -amino carbonyl, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, human carbonic anhydrase, enzyme inhibition

COMMITTEE: Assoc. Prof. Dr. Günseli Turgut CİN

Prof. Dr. Birsen Ş. OKSAL

Prof. Dr. Mehmet TUTAŞ

Asst. Prof. Dr. Üyesi Furkan ÖZEN

Asst. Prof. Dr. Seda Demirel TOPEL

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, Akdeniz Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı doktora programı kapsamında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmayı FDK-2016-1541 nolu proje koduyla destekleyen Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca, bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, karşılaştığım güçlüklerin üstesinden gelmemde ilgi ve anlayışıyla yardımcı olan danışmanım Sayın Doç. Dr. Günseli TURGUT CİN'e,

Deneysel çalışmalarında fikirleriyle yön veren, elinden gelen her türlü yardımı gösteren ve her zaman yanımda olan tezin bitmesinde önemli katkıları olan Sayın Prof. Dr. Mehmet Serdar GÜLTEKİN'e,

Tez çalışmalarım süresince destek ve yardımını gördüğüm Sayın İbrahim Hakkı DEMİRCİOĞLU'na, X-ray sonuçlarının yorumlanmasında desteklerini esirgemeyen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Gül YAKALI'ya,

Bölümümüzün her türlü imkânlarından faydalanmamı sağlayan Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü yöneticilerine ve manevi desteklerini esirgemeyen tüm öğretim üyelerine,

Her türlü laboratuvar imkânlarını kullanmamı sağlayan, sentezlenen türevlerin spektrumlarının alınmasına olanak tanıyan Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümündeki öğretim üyelerine,

Beni yetiştirip bu günlere gelmeme vesile olan, hiçbir fedakârlığı esirgemeyen ve dualarıyla hep yanımda olan aile bireylerime ve eşim Kübra BİLMİŞOĞLU BİÇER'e

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ÖNSÖZ	iii
AKADEMİK BEYAN	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xxx
1.GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK TARAMASI	3
2.1. Kalkon ve Bis-Kalkonların Genel Yapısı ve Özellikleri.....	3
2.2. Kalkon ve Bis-Kalkon Türevlerinin Sentezi.....	4
2.3. Bis-sülfidlerin Önemi ve Sentezi.....	9
2.4. Bis-sülfonların Önemi ve Sentezi	16
2.5. β -amino Karbonil Bileşiklerinin Önemi ve Sentezi.....	20
2.5.1. 1,4-Michael katılmasıyla β -amino karbonil bileşiklerinin sentezi.....	21
2.5.2. Mannich reaksiyonu ile β -amino karbonil bileşiklerinin sentezi	22
2.5.2.1. Tek kademede multi-komponent Mannich-tipi reaksiyonlar ile β -amino karbonil bileşiklerinin sentezi.....	22
2.5.2.2. İmin kullanılarak Mannich-tipi reaksiyon ile β -amino karbonil bileşiklerinin sentezi.....	24
2.5.2.3. Enoller kullanılarak multi komponent Mannich-tipi reaksiyonlar ile β -amino karbonil bileşiklerinin sentezi	25
2.6. Enzimler	26
2.6.1. Enzim kinetiği.....	27
2.6.2. Enzim inhibisyonu	29
2.6.3. Hidrolaz enzimleri	29
2.6.3.1. Esteraz enzimleri.....	29
2.6.3.2. İnsan karbonik anhidraz (CA) enzimleri.....	32
2.6.4. Alzheimer hastalığı ve tedavisinde enzim inhibisyonunun önemi.....	34
2.7. Çalışmanın Amacı.....	35
3. MATERYAL VE METOD.....	35
3.1. Materyal	35
3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler	36

3.1.2. Kullanılan cihazlar	35
3.2. Sentez Yöntemleri.....	37
3.2.1. Bis-kalkonların (1a-j) sentez yöntemi	37
3.2.2. Bis-kalkonlardan bis-sülfid türevlerinin sentezi üzerine yapılan çalışmalar	37
3.2.3. Bis-sülfid bileşiklerinin (2a-j) sentez yöntemi	38
3.2.4. Bis-sülfidlerden bis-sülfon türevlerinin sentezi üzerine yapılan çalışmalar	38
3.2.5. Bis-sülfon bileşiklerinin (3a-j) sentez yöntemi	40
3.2.6. β -amino karbonil bileşiklerinin sentezi üzerine yapılan çalışmalar.....	42
3.2.6.1. Multikomponent Mannich-tipi reaksiyon ile β -amino karbonil bileşiklerinin sentezi.....	42
3.2.7. Mono- β -amino karbonil bileşiklerinin sentezi.....	43
3.2.8. Bis- β -amino karbonil bileşiklerinin sentezi.....	43
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	46
4.1. Bis-kalkon Bileşiklerinin (1a-j) Spektral Analizi.....	46
4.1.1. (2E,6E)-2,6-dibenzilidensikloheksanon (1a)'nın sentezi ile ilgili bulgular	46
4.1.2. (2E,6E)-2,6-bis(naftalen-2-ilmetilen)sikloheksanon (1b)'nin sentezi ile ilgili bulgular.....	48
4.1.3. (2E,6E)-2,6-bis(3-nitrobenziliden)sikloheksanon (1c)'nin sentezi ile ilgili bulgular.....	49
4.1.4. (2E,6E)-2,6-bis(4-nitrobenziliden)sikloheksanon (1d)'nin sentezi ile ilgili bulgular.....	53
4.1.5. (2E,6E)-2,6-bis(3-florobenziliden)sikloheksanon (1e)'nin sentezi ile ilgili bulgular.....	55
4.1.6. (2E,6E)-2,6-bis(4-florobenziliden)sikloheksanon (1f)'nin sentezi ile ilgili bulgular.....	57
4.1.7. (2E,6E)-2,6-bis(3-klorobenziliden)sikloheksanon (1g)'nin sentezi ile ilgili bulgular.....	58
4.1.8. (2E,6E)-2,6-bis(4-klorobenziliden)sikloheksanon (1h)'nin sentezi ile ilgili bulgular.....	61
4.1.9. (2E,6E)-2,6-bis(3-bromobenziliden)sikloheksanon (1i)'nin sentezi ile ilgili bulgular.....	63

4.1.10. (2E,6E)-2,6-bis(4-bromobenziliden)sikloheksanon (1j)’nin sentezi ile ilgili bulgular.....	65
4.2. Bis-sülfid Türevlerinin (2a-j) Spektral Analizi	67
4.2.1. 2,6-bis(fenil(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2a)’nin sentezi ile ilgili bulgular.....	67
4.2.2. 2,6-bis(naftalen-2-il(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2b)’nin sentezi ile ilgili bulgular.....	69
4.2.3. 2,6-bis((3-nitrofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2c)’nin sentezi ile ilgili bulgular.....	71
4.2.4. 2,6-bis((4-nitrofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2d)’nin sentezi ile ilgili bulgular.....	73
4.2.5. 2,6-bis((3-florofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2e)’nin sentezi ile ilgili bulgular.....	75
4.2.6. 2,6-Bis((4-florofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2f)’nin sentezi ile ilgili bulgular.....	78
4.2.7. 2,6-bis((3-klorofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2g)’nin sentezi ile ilgili bulgular.....	79
4.2.8.(2R,6S)-2-((R)-(4-klorofenil)(feniltiyo)metil)-6-((S)-(4-kloro fenil)(feniltiyo)metil) sikloheksan-1-on (2h)’nin sentezi ile ilgili bulgular	83
4.2.9.(2R,6S)-2-((R)-(3-bromofenil)(feniltiyo)metil)-6-((S)-(3-bromo fenil)(feniltiyo)metil)sikloheksan-1-on (2i)’nin sentezi ile ilgili bulgular	85
4.2.10.(2R,6S)-2-((R)-(4-bromofenil)(feniltiyo)metil)-6-((S)-(4-bromo fenil)(feniltiyo)metil)sikloheksan-1-on (2j)’nin sentezi ile ilgili bulgular	87
4.3. Bis-sülfon Türevlerinin (3a-j) Spektral Analizi.....	88
4.3.1. 2,6-bis(fenil(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3a)’nin sentezi ile ilgili bulgular.....	88
4.3.2. 2,6-bis(naftalen-2-il(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3b)’nin sentezi ile ilgili bulgular.....	90
4.3.3. 2,6-bis((3-nitrofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3c)’nin sentezi ile ilgili bulgular.....	93
4.3.4. 2,6-bis((4-nitrofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3d)’nin	

sentezi ile ilgili bulgular.....	96
4.3.5. 2,6-bis((3-florofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3e)'nin sentezi ile ilgili bulgular.....	98
4.3.6. 2,6-bis((4-florofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3f)'nin sentezi ile ilgili bulgular.....	99
4.3.7. 2,6-bis((3-klorofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3g)'nin sentezi ile ilgili bulgular.....	103
4.3.8. 2,6-bis((4-klorofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3h)'nin sentezi ile ilgili bulgular.....	105
4.3.9. 2,6-bis((3-bromofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3i)'nin sentezi ile ilgili bulgular.....	108
4.3.10. 2,6-bis((4-bromofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3j)'nin sentezi ile ilgili bulgular.....	110
4.4. Bis-sülfon Bileşiklerinin (3a-j) NOE Deneyi	113
4.5. Bis- β -amino Karbonil Türevleriyle (4a-e) İlgili Bulgular	119
4.5.1. 2,6-bis(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (4a)'nın sentezi ile ilgili bulgular.....	119
4.5.2. 2,6-bis(naft-2-il(fenilamino)metil)sikloheksanon (4b)'nin sentezi ile ilgili bulgular.....	122
4.5.3. 2,6-bis((4-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (4c)'nin sentezi ile ilgili bulgular.....	124
4.5.4. 2,6-bis((2-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (4d)'nin sentezi ile ilgili bulgular.....	127
4.5.5. 2,6-bis((2,6-diklorfenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (4e)'nin sentezi ile ilgili bulgular.....	129
4.6. Mono- β -Amino Karbonil Türevleriyle (5a-e) İlgili Bulgular.....	132
4.6.1. (2R,7S)-2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (5a)'nın sentezi ile ilgili bulgular.....	132
4.6.2. 2-((2-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (5b)'nin sentezi ile ilgili bulgular (syn izomer)	135
4.6.3. 2-((2-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (5c)'nin sentezi ile ilgili bulgular (anti izomer).....	137
4.6.4. (2R,7S)-2-((2,6-diklorofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (5d)'nin sentezi ile ilgili bulgular	140

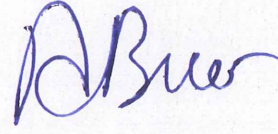
4.6.5. (2S,7R)-2-((2,6-diklorofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (5e)'nin sentezi ile ilgili bulgular	142
4.7. Enzim İnhibisyon Çalışmaları.....	145
4.7.1. Bis-sülfit türevlerinin (2a-j) enzim inhibisyon çalışmaları	145
4.7.2. Bis-sülfon türevlerinin (3a-j) enzim inhibisyon çalışmaları.....	150
4.7.3. β -amino karbonil türevlerinin enzim inhibisyon çalışmaları	154
4.7.4. Bis-sülfit ve bis-sülfon türevlerinin enzim inhibisyon sonuçlarının değerlendirilmesi.....	158
4.8. Kristallografik Çalışmalar	158
4.8.1. Bis-sülfit (2h, 2i ve 2j) türevlerinin kristallografik çalışmaları.....	158
4.8.2. β -amino karbonil (5a, 5d ve 5e) bileşiklerinin kristallografik çalışmaları	165
5. SONUÇLAR	174
6. KAYNAKLAR	178
ÖZGEÇMİŞ	

AKADEMİK BEYAN

Doktora Tezi olarak sunduğum “Siklohekanon Yapısı İçeren Bis-sülfid, Bis-sülfon ve β -amino Karbonil Bileşiklerinin Sentezi ve Enzim İnhibisyon (hCA I, hCA II, AChE ve BChE) Çalışmaları” adlı bu çalışmanın, akademik kurallar ve etik değerlere uygun olarak yazıldığını belirtir, bu tez çalışmasında bana ait olmayan tüm bilgilerin kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

Tarih 29/07/2019

Abdullah BİÇER



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

d	:	Dublet
dd	:	Dubletin dubleti
dt	:	Dubletin tripleti
<i>J</i>	:	Etkileşme sabiti
K _i	:	İnhibitör Sabiti
K _m	:	Michaelis-Menten sabiti
m	:	Multiplet
s	:	Singlet
t	:	Triplet
td	:	Tripletin dubleti

Kısaltmalar

[BEIm][BF ₄]	:	1-bütıl-3-metilimidazolyum tetrafloroborat
[Bmim][OH]	:	1-bütıl-3-metilimidazolyum hidroksit
[Bmim][PF ₆]	:	1-bütıl-3-metilimidazolyum hekzaflorofosfat
[DDPA][HSO ₄]	:	3-(<i>N,N</i> -dimetildodesilamonyum) propansülfonikasit hidrojen Sülfat
[DEIm][BF ₄]	:	1-hekzil-3-metilimidazolyum tetrafloroborat
[MEIm][BF ₄]	:	1-metil-3-metilimidazolyum tetrafloroborat
acac	:	asetilasetonat
ACh	:	Asetilkolin
AChE	:	Asetilkolinesteraz enzimi

AChEI	:	Asetilkolinesteraz enzim inhibitörleri
Ar	:	Aril
Aseton d ₆	:	Dötero aseton
ATCh	:	Asetiltiyokolin
BCh	:	Bütirilkolin
BChE	:	Bütirilkolinesteraz enzimi
BMPTO	:	Bis-(4-metoksifenil)-tellüroksit
Bn	:	Benzil
BPO	:	Benzoperoksit
BSA	:	Bovine serum albumin
CA I/II	:	Karbonikanhidraz enzimi
CAN	:	Seryum amonyum nitrat
CDCl ₃	:	Dötero kloroform
ChAT	:	Kolin asetiltransferaz
Cu(OTf) ₂	:	Bakır(II) triflorometansülfonat
dba	:	dibenzilidenaseton
DBU	:	1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
DIMKARB	:	Dimetilamonyum dimetil karbamat
dk.	:	Dakika
E. N.	:	Erime noktası
EWG	:	Elektron çekici grup
FAP	:	Floroapatit
HAP	:	Hidroksiapatit
hCA I/ II	:	İnsan karbonikanhidraz enzimi I/II
IR	:	Infrared
<i>m</i> -CBPA	:	<i>meta</i> -kloroperbenzoik asit

NLO	:	Nonlinear optik
NMR	:	Nükleer manyetik rezonans
NOE	:	Nükleer overhouse effect
n-TSA	:	nano-Titanyum destekli sülfürik asit
Mes	:	Mesitil
o.s.	:	Oda sıcaklığı
OTf	:	Triflorometansülfonat
ORTEP	:	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
PEG	:	Polietilen glikol
pin	:	Pinakolato
Ph	:	Fenil
PPAR	:	Peroksizom proliferatör-aktif reseptör
ppm	:	Milyonda bir kısım (NMR spektrumunda ölçü birimi)
<i>p</i> -TSA	:	<i>para</i> -Toluensülfonik asit
SDS	:	Sodyumdodesil sülfat
SSA	:	Silikasülfirikasit
TBAI	:	Tetrabütilamonyum iyodür
TBHP	:	Tert-bütil hidroperoksit
TFA	:	Trifloroasetik asit
TFE	:	2,2,2-trifloroetanol
THF	:	Tetrahidrofuran
TMSCl	:	Trimetilsilil klorür
Tol	:	Tolil
TrBF ₄	:	Tritilyum tetrafloroborat
Ts	:	Tosil

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Sentezlenen bileşiklerin genel yapıları ve reaksiyonları	1
Şekil 2.1. Kalkon ve bis-kalkonların genel yapıları	3
Şekil 2.2. Kalkonların s-cis, s-trans, <i>E</i> ve <i>Z</i> yapıları	3
Şekil 2.3. s-trans yapıdaki bazı α -sübstitüye kalkonlar	3
Şekil 2.4. Floresans prop olarak kullanılan bazı kalkonlar.....	4
Şekil 2.5. Kalkon türevlerinin sentez yöntemleri	5
Şekil 2.6. Julia-Kocienski olefinasyonu ile kalkon sentezi	5
Şekil 2.7. Friedel-Crafts açılması ile kalkon sentezi.....	5
Şekil 2.8. Suzuki-Miyaura kaplı reaksiyonuyla kalkon sentezi.....	5
Şekil 2.9. İyonik çözelti ortamında kenetlenme reaksiyonuyla kalkon sentezi	6
Şekil 2.10. Diarilpropinonlardan kenetlenme reaksiyonuyla kalkon sentezi	6
Şekil 2.11. Sonogashira kenetlenme reaksiyonuyla kalkon sentezi	6
Şekil 2.12. Heck kenetlenme reaksiyonuyla kalkon sentezi.....	6
Şekil 2.13. Flavononların kalkonlara izomerize olması	7
Şekil 2.14. Resin yüzeyinde kalkonların katı faz sentezi	7
Şekil 2.15. Silikajel-H ₂ SO ₄ katalizörlüğünde kalkon sentezi	7
Şekil 2.16. DIMKARB katalizörüyle kalkon sentezi	7
Şekil 2.17. Farklı katalizörlerle sikloalkan halkası içeren bis-kalkon sentezi.....	8
Şekil 2.18. Claisen Schmidt kondenzasyon reaksiyonu	8
Şekil 2.19. Sülfid ve bis-sülfid bileşiklerinin genel yapıları	9

Şekil 2.20. Benzalasetofenona pentantiyolün katılma ve yükseltgenme reaksiyonu	9
Şekil 2.21. Benzalasetofenona tiyofenolün katılma reaksiyonu	10
Şekil 2.22. Benzilidenasetona bazik ortamda tiyol katılması	10
Şekil 2.23. Grignard yöntemiyle β -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi.....	10
Şekil 2.24. Çözücüsüz ortamda benziltiyol bileşiğinin sentezi	10
Şekil 2.25. β -tiyokarbonil bileşiği (27)'nin sentezi	11
Şekil 2.26. Phoron (28) molekülüne etiltiyolün katılma reaksiyonları.....	11
Şekil 2.27. β -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezinde kullanılan reaksiyonlar	12
Şekil 2.28. $ZrCl_4$ ve $ZrCl_4-SiO_2$ katalizörleri ile 1,4-Michael katılma reaksiyonları	13
Şekil 2.29. t -BuOK katalizörü ile kalkonlara 1,4-Michael katılma reaksiyonları	13
Şekil 2.30. Organometalik katalizör ile 1,4-Michael katılması reaksiyonu	13
Şekil 2.31. t -BuOK kullanılarak kalkonlara tiyollerin 1,4-Michael katılması	14
Şekil 2.32. β -tiyokarbonil bileşikleri için 1,4- ve 1,2-tiyoboranasyon reaksiyonu.....	14
Şekil 2.33. Pummerer/Mukaiyama reaksiyonuyla β -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi	14
Şekil 2.34. İyonik sıvılar kullanılarak β -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi	15
Şekil 2.35. Pummerer/aldol reaksiyonuyla β -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi.....	15
Şekil 2.36. Antioksidan özelliği olan biyoaktif bis-sülfid bileşikleri	15
Şekil 2.37. Anti-proliferatif ve anti-osteoporotik aktivite gösteren bis-sülfid bileşikleri	16
Şekil 2.38. β -ketosülfonların genel sentez yöntemleri.....	17

Şekil 2.39. Kalkonlara benzensülfonik asit katılmasıyla β -ketosülfonların sentezi	17
Şekil 2.40. Kalkon, benzen ve SO_2 'nin reaksiyonu ile β -ketosülfonların sentezi.....	17
Şekil 2.41. β -ketosülfon (49)'un sentezi.....	18
Şekil 2.42. Kalkonlara sülfanilhidrazinin katılmasıyla β -ketosülfonların sentezi	18
Şekil 2.43. <i>m</i> -CPBA ile β -ketosülfonların sentezi.....	18
Şekil 2.44. Sülfanilimin bileşiğiyle β -ketosülfonların sentezi.....	19
Şekil 2.45. Kalkonlara sülfanilimin katılmasıyla β -ketosülfonların sentezi.....	19
Şekil 2.46. Biyolojik aktivite gösteren bazı β -ketosülfon bileşikleri.....	20
Şekil 2.47. β -amino karbonil bileşiklerinin sentez reaksiyonları	20
Şekil 2.48. Hidroksiapatit katalizörleriyle β -amino ketonların sentezi	21
Şekil 2.49. $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NaI}$ katalizör sistemiyle 1,4-Michael katılma reaksiyonu	21
Şekil 2.50. Öğütme yöntemiyle 1,4-Michael katılma reaksiyonu	22
Şekil 2.51. NH_4OAc katalizörlüğünde β -amino karbonil bileşiklerinin sentezi.....	22
Şekil 2.52. Katalitik asimetrik Mannich-tipi reaksiyonu	23
Şekil 2.53. MgO/ZrO_2 katalizörlüğünde Mannich-tipi reaksiyonu.....	23
Şekil 2.54. İyonik sıvı ortamında β -amino ketonların sentezi	23
Şekil 2.55. Mikrodalga şartlarında Mannich reaksiyonu ile β -amino ketonların sentezi	23
Şekil 2.56. Mannich-tipi reaksiyon ile bis- β -amino karbonil bileşiklerinin sentezi	24
Şekil 2.57. $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2$ katalizörüyle Mannich-tipi reaksiyon	24

Şekil 2.58. Sikloheksanonun benzalanilin (73) ile Mannich-tipi reaksiyonu.....	24
Şekil 2.59. Asetofenonun sililenoleteri (75) β -amino ketonların sentezi	25
Şekil 2.60. Biyolojik aktive gösteren β -amino karbonil bileşikleri	26
Şekil 2.61. Enzim ile katalizlenen reaksiyonlar.....	27
Şekil 2.62. Enzim katalizli reaksiyonların kinetiğine ait grafik	27
Şekil 2.63. Lineweaver-Burk denkleminin türetilmesi ve Lineweaver-Burk grafiği.....	28
Şekil 2.64. Tersinir enzim inhibisyon reaksiyonu	28
Şekil 2.65. Asetilkolinesteraz (AChE) enziminin üç boyutlu yapısı	30
Şekil 2.66. Bütirikolinesteraz enziminin üç boyutlu yapısı.....	31
Şekil 2.67. CA I ve CA II izoenzimlerinin üç boyutlu yapısı.....	32
Şekil 3.1. Bis-kalkon türevlerinin sentez reaksiyonu	36
Şekil 3.2. Bis-sülfid türevlerinin sentez reaksiyonu	37
Şekil 3.3. Bis-sülfid oluşum mekanizması	38
Şekil 3.4. Bis-sülfidlerin yükseltgenmesiyle bis-sülfon türevlerinin sentezi	39
Şekil 3.5. Bis-sülfon türevlerinin sentez reaksiyonu	40
Şekil 3.6. β -amino karbonil bileşiklerinin sentezi için denenilen yöntemler.....	41
Şekil 3.7. Multikomponent Mannich-tipi reaksiyonuyla β -amino karbonil türevlerinin sentezi....	42
Şekil 3.8. Mutikomponent Mannich-tipi reaksiyon mekanizması.....	44

Şekil 4.1. (2E,6E)-2,6-dibenzilidensikloheksanon (1a)’nin	
FT-IR spektrumu (KBr disk)	45
Şekil 4.2. (2E,6E)-2,6-dibenzilidensikloheksanon (1a)’nin	
¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	46
Şekil 4.3. (2E,6E)-2,6-dibenzilidensikloheksanon (1a)’nin	
¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	47
Şekil 4.4. (2E,6E)-2,6-bis(naftalen-2-ilmetilen)sikloheksanon (1b)’nin	
FT-IR spektrumu (KBr disk)	47
Şekil 4.5. (2E,6E)-2,6-bis(naftalen-2-ilmetilen)sikloheksanon (1b)’nin	
¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	48
Şekil 4.6. (2E,6E)-2,6-bis(naftalen-2-ilmetilen)sikloheksanon (1b)’nin	
¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	49
Şekil 4.7. (2E,6E)-2,6-bis(3-nitrobenziliden)sikloheksanon (1c)’nin	
FT-IR spektrumu (KBr disk)	50
Şekil 4.8. (2E,6E)-2,6-bis(3-nitrobenziliden)sikloheksanon (1c)’nin	
¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	51
Şekil 4.9. (2E,6E)-2,6-bis(3-nitrobenziliden)sikloheksanon (1c)’nin	
¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	51
Şekil 4.10. (2E,6E)-2,6-bis(4-nitrobenziliden)sikloheksanon (1d)’nin	
FT-IR spektrumu (KBr disk)	52
Şekil 4.11. (2E,6E)-2,6-bis(4-nitrobenziliden)sikloheksanon (1d)’nin	
¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	53
Şekil 4.12. (2E,6E)-2,6-bis(4-nitrobenziliden)sikloheksanon (1d)’nin	
¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz,CDCl ₃ ,ppm).....	53

Şekil 4.13. (2E,6E)-2,6-bis(3-florobenziliden)sikloheksanon (1e)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	54
Şekil 4.14. (2E,6E)-2,6-bis(3-florobenziliden)sikloheksanon (1e)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	55
Şekil 4.15. (2E,6E)-2,6-bis(3-florobenziliden)sikloheksanon (1e)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	55
Şekil 4.16. (2E,6E)-2,6-bis(4-florobenziliden)sikloheksanon (1f)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	56
Şekil 4.17. (2E,6E)-2,6-bis(4-florobenziliden)sikloheksanon (1f)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	57
Şekil 4.18. (2E,6E)-2,6-bis(4-florobenziliden)sikloheksanon (1f)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	57
Şekil 4.19. (2E,6E)-2,6-bis(3-klorobenziliden)sikloheksanon (1g)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	58
Şekil 4.20. (2E,6E)-2,6-bis(3-klorobenziliden)sikloheksanon (1g)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	59
Şekil 4.21. (2E,6E)-2,6-bis(3-klorobenziliden)sikloheksanon (1g)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	59
Şekil 4.22. (2E,6E)-2,6-bis(4-klorobenziliden)sikloheksanon (1h)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	60
Şekil 4.23. (2E,6E)-2,6-bis(4-klorobenziliden)sikloheksanon (1h)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	61
Şekil 4.24. (2E,6E)-2,6-bis(4-klorobenziliden)sikloheksanon (1h)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	61

Şekil 4.25. (2E,6E)-2,6-bis(3-bromobenziliden)sikloheksanon (1i)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	62
Şekil 4.26. (2E,6E)-2,6-bis(3-bromobenziliden)sikloheksanon (1i)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	63
Şekil 4.27. (2E,6E)-2,6-bis(3-bromobenziliden)sikloheksanon (1i)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	63
Şekil 4.28. (2E,6E)-2,6-bis(4-bromobenziliden)sikloheksanon (1j)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	64
Şekil 4.29. (2E,6E)-2,6-bis(4-bromobenziliden)sikloheksanon (1j)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	65
Şekil 4.30. (2E,6E)-2,6-bis(4-bromobenziliden)sikloheksanon (1j)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	65
Şekil 4.31. 2,6-bis(fenil(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2a)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	66
Şekil 4.32. 2,6-bis(fenil(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2a)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	67
Şekil 4.33. 2,6-bis(fenil(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2a)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	67
Şekil 4.34. 2,6-bis(naftalen-2-il(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2b)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	68
Şekil 4.35. 2,6-bis(naftalen-2-il(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2b)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	69
Şekil 4.36. 2,6-bis(naftalen-2-il(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2b)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	69

Şekil 4.37. 2,6-bis((3-nitrofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2c)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	70
Şekil 4.38. 2,6-bis((3-nitrofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2c)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	71
Şekil 4.39. 2,6-bis((3-nitrofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2c)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	71
Şekil 4.40. 2,6-bis((4-nitrofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2d)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	72
Şekil 4.41. 2,6-bis((4-nitrofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2d)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	73
Şekil 4.42. 2,6-bis((4-nitrofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2d)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	74
Şekil 4.43. 2,6-bis((3-florofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2e)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	75
Şekil 4.44. 2,6-bis((3-florofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2e)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	76
Şekil 4.45. 2,6-bis((3-florofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2e)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	77
Şekil 4.46. 2,6-bis((4-florofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2f)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	78
Şekil 4.47. 2,6-bis((4-florofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2f)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	78
Şekil 4.48. 2,6-bis((4-florofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2f)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	79

Şekil 4.49. 2,6-bis((3-klorofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2g)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	80
Şekil 4.50. 2,6-bis((3-klorofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2g)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	81
Şekil 4.51. 2,6-bis((3-klorofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2g)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	81
Şekil 4.52. (2R,6S)-2-((R)-(4-klorofenil)(feniltiyo)metil)-6-((S)-(4-klorofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksan-1-on (2h)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk).....	82
Şekil 4.53. (2R,6S)-2-((R)-(4-klorofenil)(feniltiyo)metil)-6-((S)-(4-klorofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksan-1-on (2h)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	83
Şekil 4.54. (2R,6S)-2-((R)-(4-klorofenil)(feniltiyo)metil)-6-((S)-(4-klorofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksan-1-on (2h)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	83
Şekil 4.55. (2R,6S)-2-((R)-(3-bromofenil)(feniltiyo)metil)-6-((S)-(3-bromofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksan-1-on (2i)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk).....	84
Şekil 4.56. (2R,6S)-2-((R)-(3-bromofenil)(feniltiyo)metil)-6-((S)-(3-bromofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksan-1-on (2i)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	85
Şekil 4.57. (2R,6S)-2-((R)-(3-bromofenil)(feniltiyo)metil)-6-((S)-(3-bromofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksan-1-on (2i)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	85
Şekil 4.58. (2R,6S)-2-((R)-(4-bromofenil)(feniltiyo)metil)-6-((S)-(4-bromofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksan-1-on (2j)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk).....	86

Şekil 4.59. (2R,6S)-2-((R)-(4-bromofenil)(feniltiyo)metil)-6-((S)-(4-bromofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksan-1-on (2j)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	87
Şekil 4.60. (2R,6S)-2-((R)-(4-bromofenil)(feniltiyo)metil)-6-((S)-(4-bromofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksan-1-on (2j)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	87
Şekil 4.61. 2,6-bis(fenil(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3a)’nın FT-IR spektrumu (KBr disk)	88
Şekil 4.62. 2,6-bis(fenil(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3a)’nın ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	89
Şekil 4.63. 2,6-bis(fenil(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3a)’nın ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	89
Şekil 4.64. 2,6-bis(naftalen-2-il(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3b)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	90
Şekil 4.65. 2,6-bis(naftalen-2-il(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3b)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	91
Şekil 4.66. 2,6-bis(naftalen-2-il(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3b)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	92
Şekil 4.67. 2,6-bis((3-nitrofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3c)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	93
Şekil 4.68. 2,6-bis((3-nitrofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3c)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	94
Şekil 4.69. 2,6-bis((3-nitrofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3c)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	94
Şekil 4.70. 2,6-bis((4-nitrofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3d)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	95

Şekil 4.71. 2,6-bis((4-nitrofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3d)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, Aseton d ₆ , ppm)	96
Şekil 4.72. 2,6-bis((4-nitrofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3d)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, Aseton d ₆ , ppm)	96
Şekil 4.73. 2,6-bis((3-florofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3e)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	97
Şekil 4.74. 2,6-bis((3-florofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3e)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	98
Şekil 4.75. 2,6-bis((3-florofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3e)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	99
Şekil 4.76. 2,6-bis((4-florofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3f)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	100
Şekil 4.77. 2,6-bis((4-florofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3f)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	101
Şekil 4.78. 2,6-bis((4-florofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3f)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	101
Şekil 4.79. 2,6-bis((3-klorofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3g)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	102
Şekil 4.80. 2,6-bis((3-klorofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3g)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	103
Şekil 4.81. 2,6-bis((3-klorofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3g)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	104
Şekil 4.82. 2,6-bis((4-klorofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3h)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	105

Şekil 4.83. 2,6-bis((4-klorofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3h)’nin	
¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	106
Şekil 4.84. 2,6-bis((4-klorofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3h)’nin	
¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	106
Şekil 4.85. 2,6-bis((3-bromofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3i)’nin	
FT-IR spektrumu (KBr disk)	107
Şekil 4.86. 2,6-bis((3-bromofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3i)’nin	
¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	108
Şekil 4.87. 2,6-bis((3-bromofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3i)’nin	
¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	1099
Şekil 4.88. 2,6-bis((4-bromofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3j)’nin	
FT-IR spektrumu (KBr disk)	110
Şekil 4.89. 2,6-bis((4-bromofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3j)’nin	
¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	111
Şekil 4.90. 2,6-bis((4-bromofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3j)’nin	
¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	112
Şekil 4.91. 2,6-bis(fenil(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3a)’nin	
NOE spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	113
Şekil 4.92. 2,6-bis(naftalen-2-il(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3b)’nin	
NOE spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	114
Şekil 4.93. 2,6-bis((3-nitrofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3c)’nin	
NOE spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	114
Şekil 4.94. 2,6-bis((4-nitrofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3d)’nin	
NOE spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	115

Şekil 4.95. 2,6-bis((3-florofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3e)’nin NOE spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm).....	115
Şekil 4.96. 2,6-bis((4-florofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3f)’nin NOE spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm).....	116
Şekil 4.97. 2,6-bis((3-klorofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3g)’nin NOE spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm).....	116
Şekil 4.98. 2,6-bis((4-klorofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3h)’nin NOE spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm).....	117
Şekil 4.99. 2,6-bis((3-bromofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3i)’nin NOE spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm).....	117
Şekil 4.100. 2,6-bis((4-bromofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3j)’nin NOE spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm).....	118
Şekil 4.101. 2,6-bis(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (4a)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	119
Şekil 4.102. 2,6-bis(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (4a)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	120
Şekil 4.103. 2,6-bis(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (4a)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	120
Şekil 4.104. 2,6-bis(naft-2-il(fenilamino)metil)sikloheksanon (4b)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	121
Şekil 4.105. 2,6-bis(naft-2-il(fenilamino)metil)sikloheksanon (4b)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	122
Şekil 4.106. 2,6-bis(naft-2-il(fenilamino)metil)sikloheksanon (4b)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	123

Şekil 4.107. 2,6-bis((4-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (4c)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	124
Şekil 4.108. 2,6-bis((4-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (4c)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	125
Şekil 4.109. 2,6-bis((4-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (4c)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	125
Şekil 4.110. 2,6-bis((2-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (4d)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	126
Şekil 4.111. 2,6-bis((2-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (4d)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	127
Şekil 4.112. 2,6-bis((2-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (4d)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	128
Şekil 4.113. 2,6-bis((2,6-diklorfenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (4e)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	129
Şekil 4.114. 2,6-bis((2,6-diklorfenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (4e)’nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	130
Şekil 4.115. 2,6-bis((2,6-diklorfenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (4e)’nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	131
Şekil 4.116. (2R,7S)-2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (5a)’nın FT-IR spektrumu (KBr disk)	132
Şekil 4.117. (2R,7S)-2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (5a)’nın ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	133
Şekil 4.118. (2R,7S)-2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (5a)’nın ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	133

Şekil 4.119. 2-((2-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (syn izomer) (5b) nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	134
Şekil 4.120. 2-((2-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (syn izomer) (5b) nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	135
Şekil 4.121. 2-((2-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (syn izomer) (5b) nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	136
Şekil 4.122. 2-((2-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (anti izomer) (5c) nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	137
Şekil 4.123. 2-((2-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (anti izomer) (5c) nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	138
Şekil 4.124. 2-((2-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (anti izomer) (5c) nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	138
Şekil 4.125. (2R,7S)-2-((2,6-diklorofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (5d) nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	139
Şekil 4.126. (2R,7S)-2-((2,6-diklorofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (5d) nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	140
Şekil 4.127. (2R,7S)-2-((2,6-diklorofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (5d) nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	141
Şekil 4.128. (2S,7R)-2-((2,6-diklorofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (5e) nin FT-IR spektrumu (KBr disk)	142
Şekil 4.129. (2S,7R)-2-((2,6-di-klorofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (5e) nin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	143
Şekil 4.130. (2S,7R)-2-((2,6-di-klorofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (5e) nin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃ , ppm)	143

Şekil 4.131. Standart inhibitör olan Takrin ve Asetazolamid moleküllerinin yapısı	144
Şekil 4.132. Bis-sülfid (2a-j) türevlerinin hCA I ve hCA II enzimlerine karşı inhibisyon (K _i) değerleri.....	147
Şekil 4.133. Bis-sülfid (2a-j) türevlerinin AChE ve BChE enzimlerine karşı inhibisyon (K _i) değerleri.....	148
Şekil 4.134. Bis-sülfon (3a-j) türevlerinin hCA I ve hCA II enzimlerine karşı inhibisyon (K _i) değerleri.....	151
Şekil 4.135. Bis-sülfon (3a-j) türevlerinin AChE ve BChE enzimlerine karşı inhibisyon (K _i) değerleri.....	152
Şekil 4.136. Bis-β-amino karbonil (4a-e) ve mono-β-amino karbonil (5a-e) türevlerinin hCA I ve hCA II enzimlerine karşı inhibisyon (K _i) değerleri.....	155
Şekil 4.137. Bis-β-amino karbonil (4a-e) ve mono-β-amino karbonil (5a-e) türevlerinin AChE ve BChE enzimlerine karşı inhibisyon (K _i) değerleri	156
Şekil 4.138. Bis-sülfid (2h) bileşiğinin ORTEP diyagramı	159
Şekil 4.139. Bis-sülfid (2i) bileşiğinin ORTEP diyagramı.....	159
Şekil 4.140. Bis-sülfid (2j) bileşiklerinin ORTEP diyagramı	160
Şekil 4.141. Bis-sülfid (2h) molekülünün birim hücredeki yerleşimi	161
Şekil 4.142. Bis-sülfid (2i) molekülünün birim hücredeki yerleşimi	161
Şekil 4.143. Bis-sülfid (2j) moleküllerinin birim hücredeki yerleşimi	162
Şekil 4.144. β-amino karbonil (5a) molekülünün ORTEP diyagramı.....	166
Şekil 4.145. β-amino karbonil (5d) molekülünün ORTEP diyagramı.....	166
Şekil 4.146. β-amino karbonil (5e) moleküllerinin ORTEP diyagramı.....	167

Şekil 4.147. *b*-ekseni boyunca β -amino karbonil (**5a**) bileşiğinin moleküller arası N-H...O, molekül içi C-H...Cl ve $\pi\cdots\pi$ etkileşimleri ve birim hücredeki yerleşimi..... 168

Şekil 4.148. *b*-ekseni boyunca β -amino karbonil (**5d**) bileşiğinin moleküller arası N-H...O, molekül içi C-H...Cl ve $\pi\cdots\pi$ etkileşimleri ve birim hücredeki yerleşimi... 169

Şekil 4.149. *b*-ekseni boyunca β -amino karbonil (**5e**) bileşiğinin moleküller arası N-H...O, molekül içi C-H...Cl ve $\pi\cdots\pi$ etkileşimleri ve birim hücredeki yerleşimi... 170



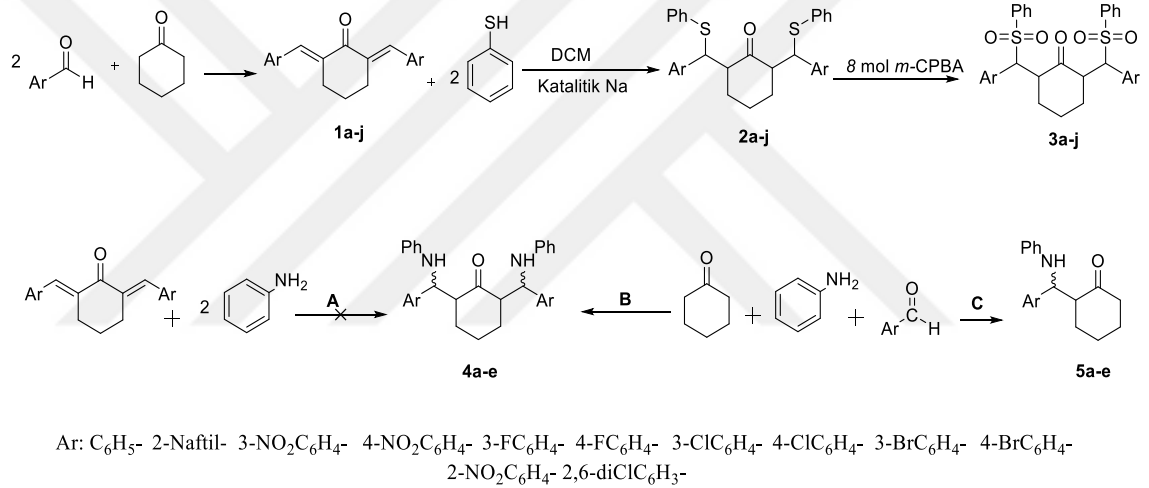
ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Tiyol katılma reaksiyonlarında kullanılan bazı katalizörler	12
Çizelge 3.1. Sentezlenen bis-kalkon bileşiklerin (1a-j) erime noktaları ve verimleri	36
Çizelge 3.2. Bis-sülfid sentezi için yapılan deneme reaksiyonları	37
Çizelge 3.3. Bis-sülfid bileşiklerinin erime noktası, verimi ve elementel analiz sonuçları	38
Çizelge 3.4. Bis-sülfon sentezinde kullanılan yükseltgeyiciler ve reaksiyon şartları	39
Çizelge 3.5. Bis-sülfon bileşiklerinin erime noktası, verimi ve elementel analiz sonuçları	40
Çizelge 3.6. β -amino karbonil bileşiklerinin sentezinde kullanılan katalizör ve reaksiyon şartları	41
Çizelge 3.7. Sentezlenen mono- β -amino karbonil (4a-e) ve bis- β -amino karbonil (5a-e) bileşiklerin erime noktaları, verimleri ve elementel analiz sonuçları	43
Çizelge 4.1. Bis-sülfid türevlerinin (2a-j) hCA I, hCA II, AChE ve BChE enzimlerine karşı inhibisyon etkisi (Ki Tablosu)	145
Çizelge 4.2. Bis-sülfid türevlerinin (2a-j) hCA I, hCA II, AChE ve BChE enzimlerine karşı inhibisyon etkisi (IC ₅₀ Tablosu)	146
Çizelge 4.3. Bis-sülfon türevlerinin (3a-j) hCA I, hCA II, AChE ve BChE enzimlerine karşı inhibisyon etkisi (Ki Tablosu)	150
Çizelge 4.4. Bis-sülfon türevlerinin (3a-j) hCA I, hCA II, AChE ve BChE enzimlerine karşı inhibisyon etkisi (IC ₅₀ Tablosu)	150

Çizelge 4.5. Bis- β -amino karbonil (4a-e) ve mono- β -amino karbonil (5a-e) türevlerinin hCA I, hCA II, AChE ve BChE enzimlerine karşı inhibisyon etkisi (Ki Tablosu)	154
Çizelge 4.6. Bis- β -amino karbonil (4a-e) ve mono- β -amino karbonil (5a-e) türevlerinin hCA I, hCA II, AChE ve BChE enzimlerine karşı inhibisyon etkisi (IC ₅₀ Tablosu)	154
Çizelge 4.7. Bis-sülfid türevlerinin (2h , 2i ve 2j) kristallografik verileri	157
Çizelge 4.8. Bis-sülfid bileşiklerinin (2h , 2i ve 2j) ait hidrojen bağları (Å, °)	163
Çizelge 4.9. Bis-sülfid bileşiklerinin (2h , 2i ve 2j) seçilmiş bağ uzunluğu ve bağ açıları	163
Çizelge 4.10. β -amino karbonil (5a , 5d ve 5e) bileşiklerinin kristallografik verileri	164
Çizelge 4.11. β -amino karbonil (5a , 5d ve 5e) bileşiklerinin etkileşim geometrileri (Å, °)	171
Çizelge 4.12. β -amino karbonil (5a , 5d ve 5e) bileşiklerinin seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları	172

1. GİRİŞ

Tez kapsamında literatürde önemli yeri bulunan bis-kalkon türevleri Claisen-Schmidt kondenzasyon reaksiyonu yoluyla sentezlenmiştir. Daha sonra bis-kalkonlardan 1,4-Michael katılmasıyla bis-sülfid bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiş ve elde edilen bis-sülfid bileşikleri *m*-CPBA (meta-kloroperbenzoik asit) ile yükseltgenerek bis-sülfon türevleri sentezlenmiştir. Bis-kalkonlardan Michael katılma reaksiyonu ile β -amino karbonil bileşiklerini sentezleyemediğimiz için, bu türevlerin sentezi Mannich reaksiyonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bütün ara ve sonuç ürünlerin yapıları, spektroskopik yöntemler (FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR) ve elementel analiz yöntemi kullanılarak karakterize edilmiş ve bazı türevlerin elde edilen tek kristallerinin X-ışınları kristalografisi ile yapıları aydınlatılmıştır. Sentezlenen türevlerin karbonik anhidraz I ve karbonik anhidraz II izoenzimleri, asetilkolinesteraz ve bütirikolinesteraz enzimlerine karşı inhibisyon etkisi incelenmiştir (Biçer vd. 2019). Tez kapsamında kullanılan sentez reaksiyonları ve bu reaksiyonlardan elde edilen bileşiklerin genel yapıları Şekil 1.1’de gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Sentezlenen bileşiklerin genel yapıları ve reaksiyonları

Organik sentezler için önemli ara ürünler olan kalkon (α,β -doymamış karbonil bileşikleri) ve bis-kalkon bileşiklerinin yapılarında fenil, alilil ve hidroksi grubu bulunması onları potansiyel biyolojik aktif bileşikler yapmaktadır (Yoon vd. 2009). Ayrıca bu tip bileşiklerde bulunan çeşitli süstitüye gruplar, var olan biyolojik aktivitenin artmasına da neden olmaktadır. Örneğin, yapıda hidroksi grubunun bulunması antitümör ve lipitik antiperoksidasyon aktiviteyi arttırmaktadır (Weitzman vd. 1990). Bu nedenle tez kapsamında Şekil 1.1’de gösterilen süstitüye fenil grubu içeren sikloheksanon ana iskeletine sahip bis-kalkonlar sentezlenmiştir.

Organosülfür kimyasında, sülfid ve sülfon bileşikleri kullanışlı öncül yapılardır. Özellikle biyolojik aktif bileşiklerin sentezlerinde önemli başlangıç maddeleri olmalarından dolayı son on yılda büyük ilgi çekmektedirler (Kondoru vd. 2013; Singh vd. 2014). Kalkon bileşiklerine tiyofenolün 1,4-Michael katılması sonucu elde edilen sülfid bileşiklerinin meme kanseri tedavisinde kullanılabileceği rapor edilmiştir (Kumar vd. 2011). Yapılan çalışmalarda çeşitli sülfon ve bis-sülfon bileşiklerinin de

antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Konduru vd. 2013; Ahmed vd. 2015).

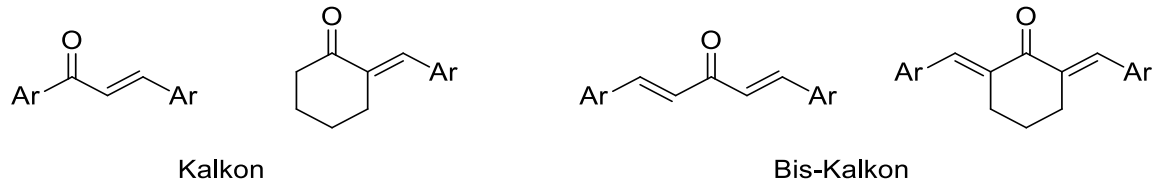
Amin bileşiklerinin kalkonlara nükleofilik 1,4-Michael katılması sonucunda elde edilen β -amino karbonil bileşiklerinin de antimikrobiyal, antibiyotik ve anti-inflamatuvar aktivite gösterdiği, insan tümör hücrelerine karşı etkin olduğu tespit edilmiştir (Kumar vd. 2006). Tez kapsamında elde edilen β -amino karbonil bileşikleri Mannich reaksiyonu ile sentezlenmiştir.



2. KAYNAK TARAMASI

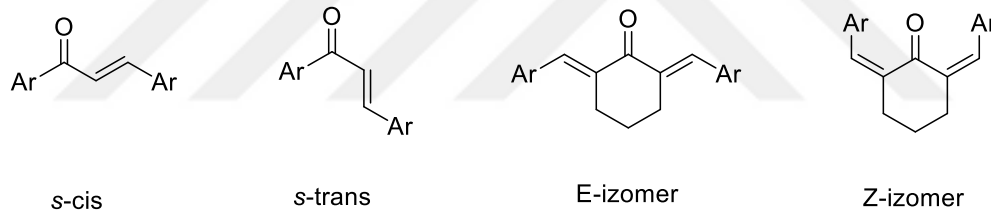
2.1. Kalkon ve Bis-Kalkonların Genel Yapısı ve Özellikleri

1,3-diaril-2-propen-1-on yapısı içeren bütün bileşikler kalkon olarak adlandırılır. Kalkon bileşikleri ilk kez 1896 yılında sentezlenmişlerdir (Kostanecki ve Tambor 1896, 1899). Kalkon ve bis-kalkon bileşiklerinin genel yapıları aşağıda gösterilmektedir (Şekil 2.1).



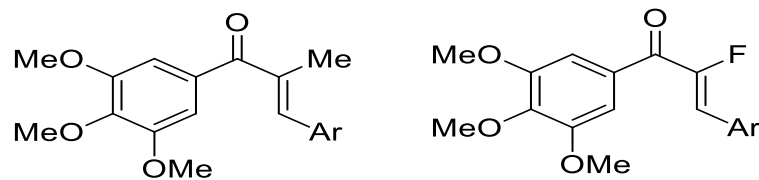
Şekil 2.1. Kalkon ve bis-kalkonların genel yapıları

Kalkonlar, *E* ve *Z* konfigürasyonda olabilmektedir. Termodinamik olarak, *E*-izomer daha karardır ve izole edilen kalkonların tamamı bu konfigürasyondadır (Go vd. 2005). C=O ve C=C bağlarının O=C—C=C tek bağ etrafındaki yönelmeleri dikkate alındığında, kalkonlar *s*-cis ve *s*-trans olarak da adlandırılabilir (Ducki vd. 1998) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Kalkonların *s*-cis, *s*-trans, *E* ve *Z* yapıları

α -süstitüye kalkonların X-ray kristal yapıları incelendiğinde çoğunun *s*-cis yapıda olduğu, istisna olarak bazı α -süstitüye kalkonların (α -Me ve α -F gibi) *s*-trans yapıda oldukları belirlenmiştir (Lawrence vd. 2006) (Şekil 2.3).

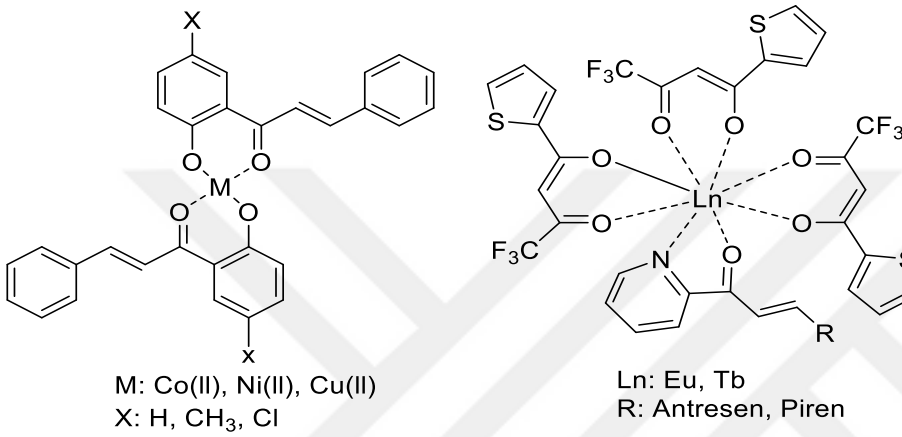


Şekil 2.3. *s*-trans yapıdaki bazı α -süstitüye kalkonlar

Kalkonlar gösterdikleri biyolojik aktiviteden dolayı (antioksidan, antimalaryal, antikanser, antitümör, antimikrobiyal, antidiyabetik, anti-inflamatuar gibi) son yıllarda çok yoğun ilgi görmektedirler (Jang vd. 2007; Singh vd. 2009; Nandedkar 2013). Ayrıca kalkonların HIV1 virüsünü inhibe ettiği, sitotoksik ve inhibitör etkileriyle lösemi

hastalığının tedavisinde kullanılabileceği de rapor edilmiştir (Saydam vd. 2003; Deng vd. 2007).

Kalkonların biyolojik aktivitelerinin dışında, fotofiziksel özelliklerinin olması hem kimyacılar hemde fizikçiler arasında büyük ilgi görmelerine neden olmaktadır. Kalkon türleri UV-absorbsiyon filtrelerinde, nonlinear optik (NLO) materyallerde, fotoreflektif polimerlerin sentezinde, holografik kayıt materyalleri üretiminde ve metal iyonlarına duyarlı floresans prop olarak kullanılmaktadır (Rurack vd. 2000; Fayed vd. 2006; Reyes vd. 2006; Patil vd. 2007; Ruzie vd. 2009; Si vd. 2011; Wei vd. 2011; Chin 2012; Patra vd. 2017) (Şekil 2.4).

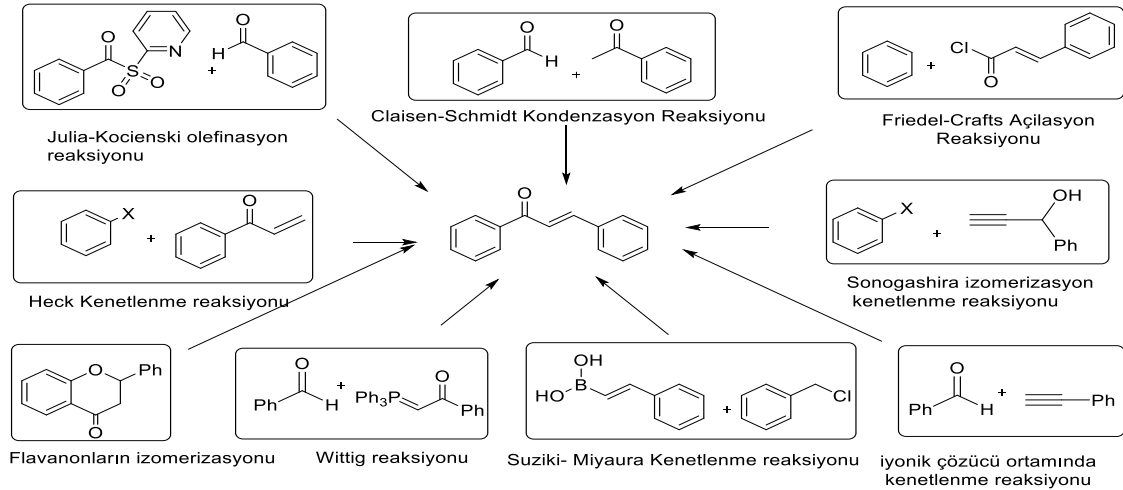


Şekil 2.4. Floresans prop olarak kullanılan bazı kalkonlar

Kalkonlar ayrıca güneş kremlerinde, plastik yüzey kaplamalarında ve pestisitlerin üretiminde de kullanılmaktadır (Fukomoto ve Okada 1922; Ogawa vd. 1988; Gangadhara 1995).

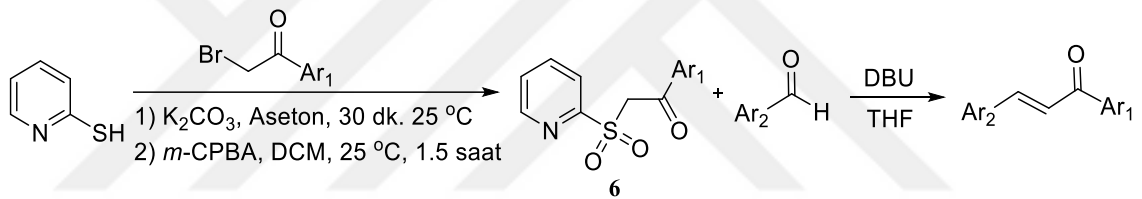
2.2. Kalkon ve Bis-Kalkon Türevlerinin Sentezi

Kalkon türevlerinin sentezi için literatürde pek çok farklı yöntem rapor edilmiştir. Bu yöntemlerde dikkat çeken husus değişik birçok katalizörün (RuCl₃, SmI₃, FeCl₃, Ba(OH)₂, NaOAc/HOAc, BF₃.OEt₂, TMSCl/Pd-C vd.) reaksiyonlar sırasında kullanılmasıdır (Zheng vd. 1997; Yadav vd. 2002; Salehi vd. 2004; Wang 2004; Cao vd. 2005; Das vd. 2006; Sadeghia vd. 2008; Sheikhhosseini vd. 2014). Farklı katalizör ve başlangıç maddeleri kullanılarak gerçekleştirilen sentezlerden bazılarına ilişkin reaksiyonlar Şekil 2.5’de gösterilmiştir.



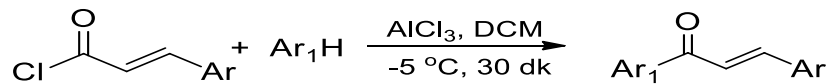
Şekil 2.5. Kalkon türevlerinin sentez yöntemleri

Julia-Kocienski olefinasyonu, heteroarilsülfonlar ve karbonil bileşiklerinin direk kenetlenme reaksiyonu ile tek adımda yapılmaktadır. Kumar vd. (2010) kalkonların sentezi için aromatik aldehytler ile yeni Julia kenetlenme reaktifi (**6**)'yı kullanılarak, Julia-Kocienski olefinasyonu için yeni bir uygulama alanı geliştirmişlerdir (Şekil 2.6).



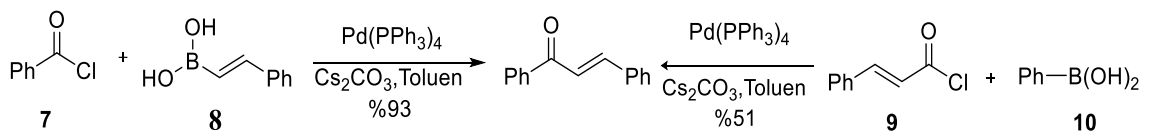
Şekil 2.6. Julia-Kocienski olefinasyonu ile kalkon sentezi

Batt vd. (1993), $AlCl_3$ katalizörlüğünde sübstitüe aromatik bileşikler ve sübstitüe sinnamoil klorürden Friedel-Crafts açılasyonu ile ilgili kalkonları sentezlemişlerdir (Şekil 2.7).



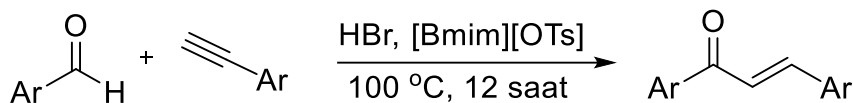
Şekil 2.7. Friedel-Crafts açılasyonu ile kalkon sentezi

Ronaldo vd. (2003) benzoil klorür (**7**) ile (E)-sitirilboranik asit (**8**) ve sinnamoil klorür (**9**) ile fenilboronik asitten (**10**) Suzuki-Miyaura kenetlenme reaksiyonuyla kalkon bileşiğini sırasıyla %93 ve %51 verimle sentezlemişlerdir (Şekil 2.8).



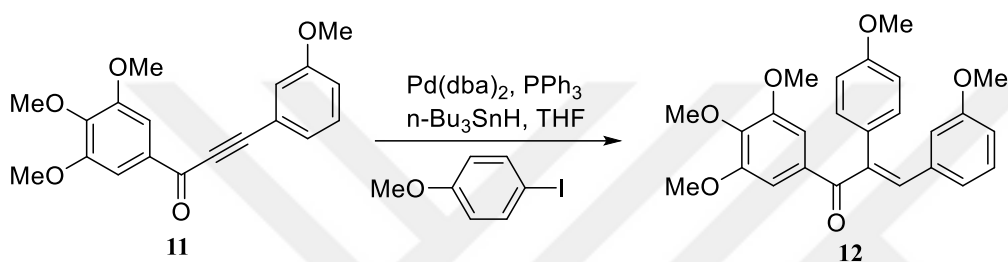
Şekil 2.8. Suzuki-Miyaura kapling reaksiyonuyla kalkon sentezi

Xu vd. (2004) iyonik çözeltide aromatik aldehytler ile aromatik alkinler arasında gerçekleşen kenetlenme reaksiyonu ile kalkonları yüksek verimde sentezlemişlerdir (Şekil 2.9).



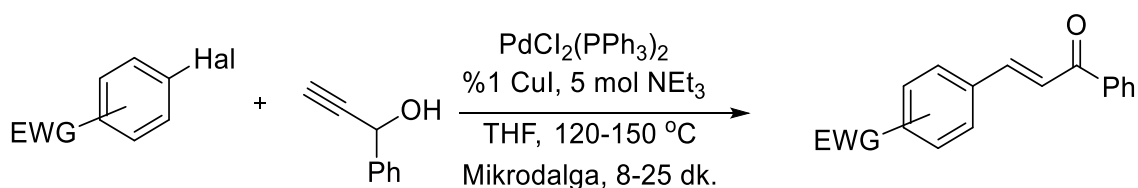
Şekil 2.9. İyonik çözelti ortamında kenetlenme reaksiyonu ile kalkon sentezi

Kerr vd. (2007) diarilpropinon (**11**)'in bis(dibenzilidenaseton)palladyum ($\text{Pd}(\text{dba})_2$) katalizörlüğünde aril iyodürlerle kenetlenme reaksiyonundan (**12**) nolu kalkonu sentezlemişlerdir (Şekil 2.10).



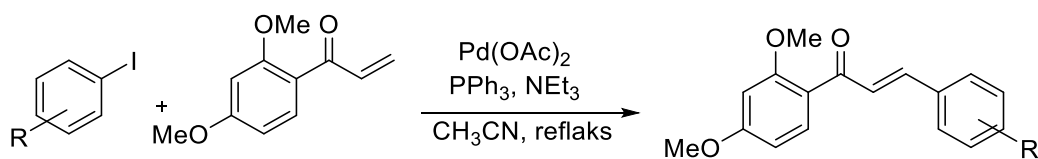
Şekil 2.10. Diarilpropinonlardan kenetlenme reaksiyonu ile kalkon sentezi

Schramm (2006) mikrodalga şartlar altında Sonogashira kenetlenme reaksiyonunun bir uygulaması olarak, elektron çekici grupların (EWG) bağlı olduğu aril halojenürler ve propargil alkolün reaksiyonundan kısa sürede, yüksek verimle kalkon sentezlemiştir (Şekil 2.11).



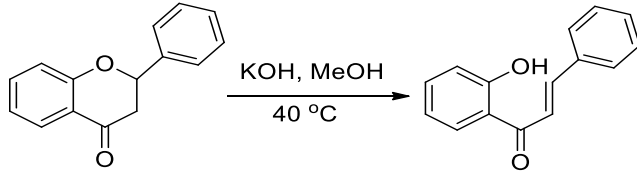
Şekil 2.11. Sonogashira kenetlenme reaksiyonu ile kalkon sentezi

Bianco vd. (2004) ariliodürler ve arilvinil ketonların Heck kenetlenme reaksiyonu ile yüksek verimde kalkon sentezini rapor etmişlerdir (Şekil 2.12).



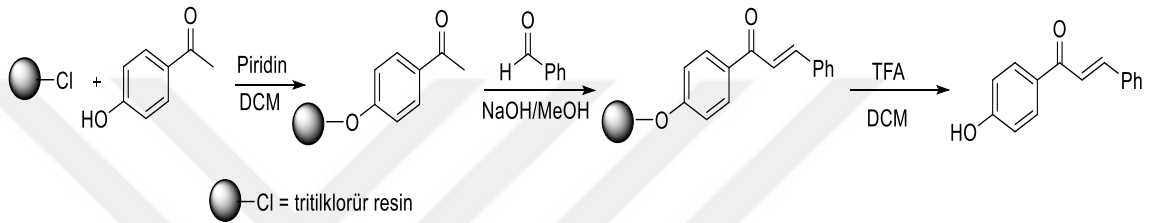
Şekil 2.12. Heck kenetlenme reaksiyonu ile kalkon sentezi

Flavanonlar, sulu KOH çözeltisi ile 40 °C'de ısıtıldığında flavonoid ailesinden olan kalkonlara izomerize olmaktadır (Le Bail vd. 2001) (Şekil 2.13).



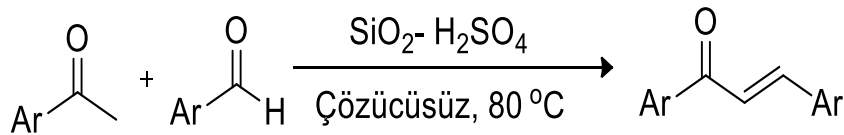
Şekil 2.13. Flavononların kalkonlara izomerize olması

Resin yüzeyinde kalkonların sentezi için, hidroksi-asetofenon türevleri 2-klorotritilklorürden oluşan resin yüzeyine bağlanmış, metanol içerisinde benzaldehit ve NaOH ile reaksiyona sokularak resin yüzeyinde hidroksi kalkonlar elde edilmiştir. Daha sonra trifloroasetik asit (TFA) kullanılarak ilgili kalkon bileşikleri resin yüzeyinden ayrılmıştır (Suwito vd. 2014) (Şekil 2.14).



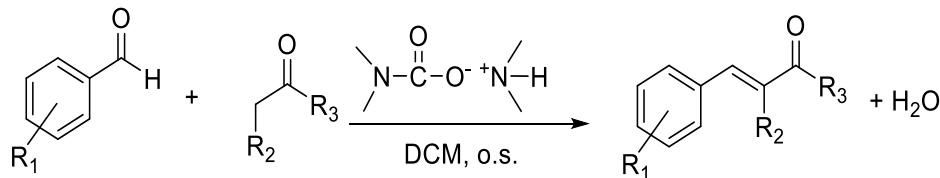
Şekil 2.14. Resin yüzeyinde kalkonların katı faz sentezi

Asetofenon ve benzaldehit türevleri çözücüsüz ortamda 80 °C sıcaklıkta SiO₂-H₂SO₄ katalizörüyle reaksiyona tabii tutularak ilgili kalkon bileşikleri sentezlenmiştir (Thinurayanan ve Vanangamudi 2007) (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. Silikajel-H₂SO₄ katalizörlüğünde kalkon sentezi

Kreher vd. (2003) dimetil amonyum dimetil karbamat (DIMKARB) katalizörüyle aromatik alditler ve enolize olabilen asiklik ketonlardan kalkon bileşiklerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.16).

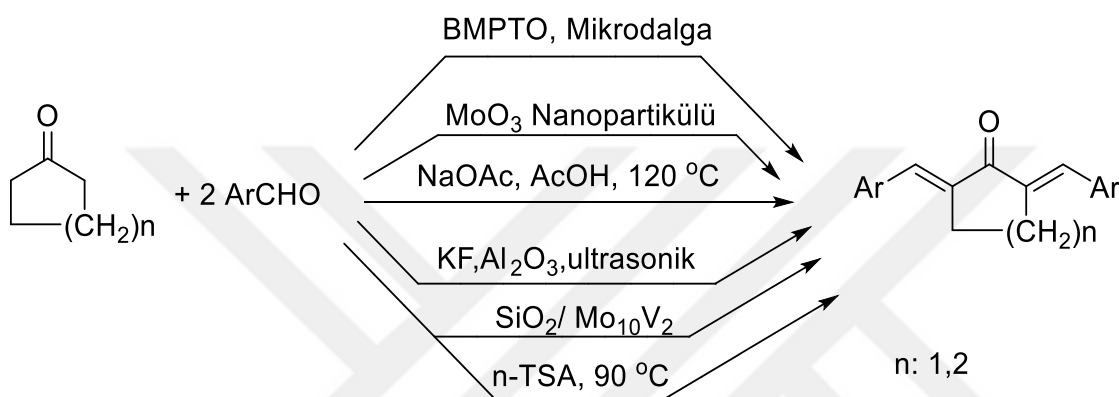


Şekil 2.16. DIMKARB katalizörüyle kalkon sentezi

Mikrodalga şartlarında çapraz aldol kondenzasyonu ile BMPTO (bis-(4-metoksifenil)-tellüroksit) katalizörlüğünde bis-kalkonlar sentezlenmiştir. Mikrodalga yöntemi, saflaştırma işlemlerini basitleştirmekle birlikte reaksiyon zamanını da kısaltmaktadır (Zeng vd. 1997) (Şekil 2.17). Dighore vd. (2015) yeniden kullanılabilir ve

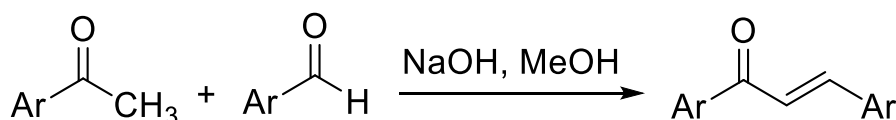
etkili heterojen katalizör olarak MoO_3 nano partikülleriyle etanol-su çözeltisinde sikloalkanon içeren bis-kalkon türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.17).

Rahman vd. (2007) glasiyel asetik asit içinde NaOAc katalizörlüğünde 120°C de azot atmosferinde ilgili bis-kalkonları sentezlemişlerdir (Şekil 2.17). Li vd. (2003) ultrasonik şartlarda metanol içerisinde $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ katalizörlüğünde bis-kalkon türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.17). Rafiee ve Raimi (2013) SiO_2 yüzeyine tuturulmuş Mo_{10}V_2 katalizörünü kullanarak bis-kalkonları elde etmişlerdir (Şekil 2.17). Amoozadeh vd. (2015) yeniden kullanılabilen heterojen katalizör olarak nano-titanyum destekli sülfürik asit (n-TSA) kullanarak çözücüsüz ortamda bis-kalkon türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. Farklı katalizörlerle sikloalkanon halkası içeren bis-kalkon sentezi

Kalkon ve bis-kalkonların sentezi için literatürde farklı yöntemler rapor edilmesine karşın, en çok kullanılan yöntem etanol veya metanol içerisinde bazik ortamda (NaOH , KOH gibi) α -hidrojeni veya α,α' hidrojenleri içeren ketonlar ve aromatik aldehit türevlerinin etkileşmelerine dayanan Claisen-Schmidt kondenzasyonudur (Nielsen vd. 1968) (Şekil 2.18). Claisen Schmidt kondenzasyon reaksiyonu bir aldol kondenzasyon reaksiyonudur. 1880 yılında Schmidt tarafından keşfedilmiş ve Claisen tarafından geliştirilmiştir (Schmidt 1880, 1881; Claisen 1881, 1887, 1899).



Şekil 2.18. Claisen Schmidt kondenzasyon reaksiyonu

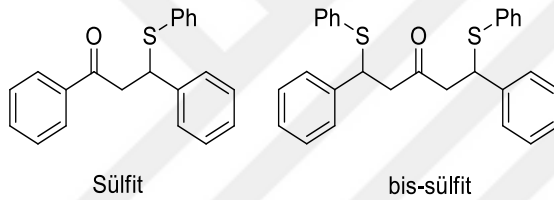
Kalkon ve bis-kalkon bileşikler yapılarında bulundurdıkları fenil halkaları ve α,β -doymamış karbonil sistemlerinden dolayı kimyasal olarak oldukça reaktif bileşiklerdir. Doymamış karbonil sistemine sahip bileşikler 1,4-Michael katılma reaksiyonları için sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yüzden kalkon ve bis-kalkonların azot ve kükürt atomu taşıyan nükleofillerle katılma reaksiyonlarına literatürde rastlanılmaktadır (Raghavan ve Anuradha 2002).

Ancak siklik yapıdaki bis-kalkonlara katılmalara literatürde rastlanılmadığı için böyle bir çalışma planlanmış ve sikloheksanon yapısı içeren bis-kalkonlara tiyofenol

katılma reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Ayrıca bis-kalkonlara tiyofenol katılması ile elde edilen sülfid türevlerinin yükseltgenmesiyle de sülfon türevleri elde edilmiştir. Mono- β -amino ve bis- β -amino karbonil bileşiklerinin sentezi multikomponent Mannich tipi reaksiyon ile gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyonlara ilişkin literatür özeti aşağıda verilmiştir.

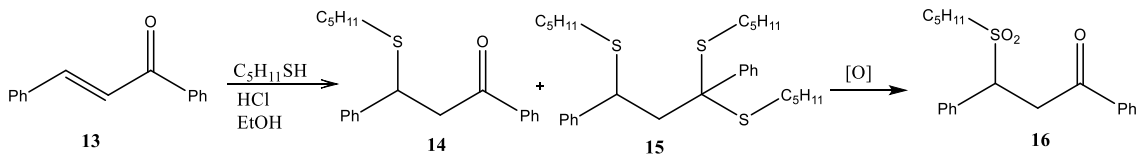
2.3. Bis-sülfidlerin Önemi ve Sentezi

C-S bağ oluşum reaksiyonlarında tiyollerin α,β -doymamış ketonlara veya aldehitlere 1,4-katılması önemli rol oynamaktadır (Chu vd. 2005). Konguje sistem kimyasının ilk geliştiği zamanlardan beri kalkonlara tiyollerin 1,4-Michael katılma reaksiyonları bilinmektedir. C-S bağ oluşumu β -açılvinil katyonun üretilmesinde, konjuge enonların olefinik çift bağlarının korunmasında, biyoaktif bileşiklerin sentezinde ve biyosentezde kritik rol oynamasından dolayı çok yönlü uygulama alanına sahiptir (Chen ve Shi 2008). Ayrıca, sülfid grubunun elektron çekici özelliği sayesinde reaksiyon ortamında karbokasyon ve radikal ara ürünlerinin kararlı kalmasını sağlamaktadır (Chinchilla ve Najera 1997; Najera ve Sansano 1998; Paquette 2001). Tiyollerin kalkon ve bis-kalkonlara 1,4-Michael katılmasıyla elde edebileceğimiz sülfid ve bis-sülfid yapıları Şekil 2.19'da gösterilmektedir.



Şekil 2.19. Sülfid ve bis-sülfid bileşiklerinin genel yapıları

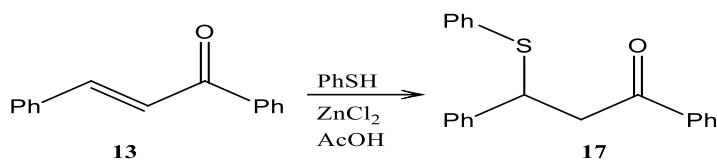
Tiyollerin α,β -doymamış karbonil bileşiklerine katılma reaksiyonları ilk defa 1901 yılında Posner tarafından gerçekleştirilmiştir (Posner 1901; Ruhemann 1904). Posner (1901) benzalasetofenona (**13**) alifatik tiyollerin katılması için katalizör olarak susuz HCl kullanmış ve gerçekleştirdiği reaksiyonlarda genellikle primer katılma ürünlerini izole edememiştir. Tiyol grubunun sadece β -karbonuna bağlanmanın yanı sıra karbonil grubuna bağlanarak ditiyoasetal yapısını da oluşturduğunu gözlemlemiştir. Örneğin, etanol içerisine HCl katalizörlüğünde benzalasetofenona (**13**) pentantiyolün katılmasıyla (**14**) ve (**15**) numaralı tiyol türevlerinin oluştuğu gözlenmiştir. Oluşan ara ürün yükseltgendiğinde karbonil grubuna bağlanan iki tiyol grubu molekülden ayrılmakta ve sülfon yapısı (**16**) oluşmaktadır (Gilman ve Cason 1950) (Şekil 2.20).



Şekil 2.20. Benzalasetofenona pentantiyolün katılma ve yükseltgenme reaksiyonu

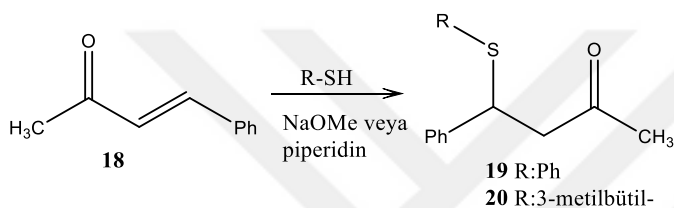
Posner (1902) aromatik tiyollerin katılma reaksiyonunda, tiyol grubunun yalnız α,β -doymamış sistemin β -karbonuna katıldığını gözlemlemiştir. Örneğin, ZnCl_2

katalizörlüğünde asetik asit içerisinde benzalasetofenona (**13**) tiyofenolün katılması ile 1,4-Michael katılma ürününü (**17**) elde etmiştir (Gilman ve Cason 1950) (Şekil 2.21).



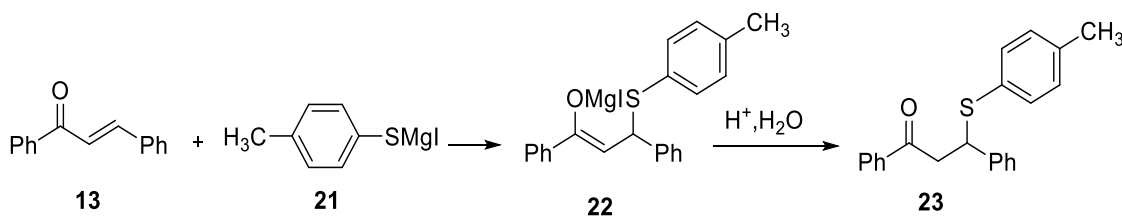
Şekil 2.21. Benzalasetofenona tiyofenolün katılma reaksiyonu

Ruheman (1905a, b) benzilidenasetona (**18**) tiyollerin 1,4-Michael katılma reaksiyonunu piperidin veya sodyum metoksit katalizörleriyle yaptığındaki ditiyoasetallerin oluşmadığını sadece 1,4-katılma ürünlerinin (**19**) ve (**20**) oluştuğunu gözlemlemiştir (Şekil 2.22).



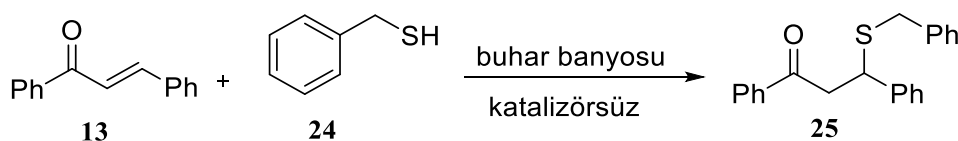
Şekil 2.22. Benzilidenasetona bazik ortamda tiyol katılması

Gilman ve King (1925) benzalasetofenona (**13**) *p*-toliltiyomagnezyum iyodürün (**21**) katılmasıyla elde edilen araürünü (**22**) hidroliz edince 1,3-difenil-3-(*p*-toliltiyo)propan-1-on (**23**) bileşiğini sentezlemişlerdir (Şekil 2.23).



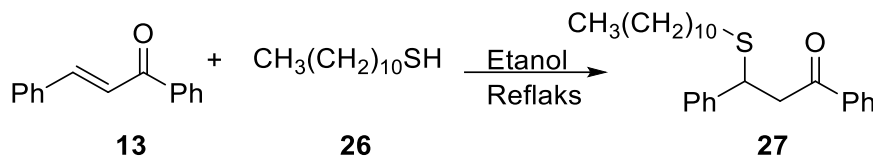
Şekil 2.23. Grignard yöntemiyle β-tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

Nicolet (1931) bu reaksiyonların tersinir olduğunu ve alkali şartlarda katılma ürününün hidroliz olduğunu gözlemlemiştir. Nicolet (1935) diğer bir çalışmasında reaksiyon zamanını kısaltmak için, benzalasetofenon (**13**) ve benziltiyolün (**24**) reaksiyonundan buhar banyosu sıcaklığında katalizör kullanmadan ilgili benziltiyol bileşiğini (**25**) sentezlemiştir (Şekil 2.24).



Şekil 2.24. Çözücüsüz ortamda benziltiyol bileşiğinin sentezi

Frank ve Smith (1946) etanol içinde benzalasetofenon (**13**) ile alifatik yapıdaki n-dodesiltiyolü (**26**) etkileştirerek yüksek verimde ilgili β -tiyokarbonil bileşiğini (**27**) sentezlemişlerdir (Şekil 2.25).

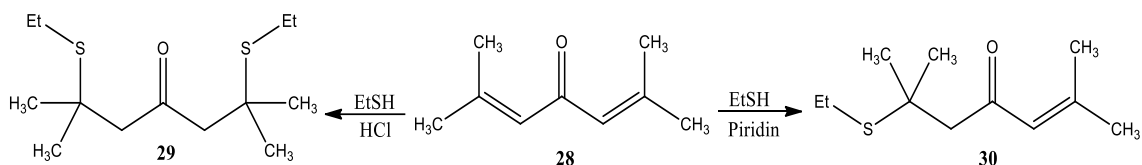


Şekil 2.25. β -tiyokarbonil bileşiği (**27**)'nin sentezi

Tiyollerin α,β -doymamış ketonlara katılma hızının, tiyol ve ilgili keton bileşiğinin doğasına bağlı olduğu tespit edilmiştir. β -karbonunda iki hidrojen atomu içeren keton bileşiklerine tiyoller çok hızlı şekilde katılırken, β -karbonunda bir hidrojen atomu içeren keton bileşiklerine tiyoller daha zor katılmaktadır. β -karbonunda hidrojen atomu içermeyen keton bileşiklerinin ise yavaş katılma reaksiyonu verdikleri tespit edilmiştir.

On karbondan daha fazla karbona sahip tiyollerin α,β -doymamış ketonlara katılma reaksiyonlarının daha uzun sürede gerçekleştiği tespit edilmiştir. Ayrıca primer tiyollerin tersiyer tiyollerden daha hızlı reaksiyon verdiği, polar grupları olan tiyollerin (tiyokresol, tiyoetanol, tiyoglikolik asit ve tiyogliserol) hızlı şekilde katılma reaksiyonu verdiği tespit edilmiştir (Thompson 1951).

Thompson (1951) phoronun (**28**) tiyoetanol ile asidik ortamdaki tepkimesinde iki tiyol grubunun katıldığı ürünü (**29**), bazık ortamda ise tek tiyol grubunun katıldığı ürünü (**30**) elde etmiştir (Şekil 2.26).



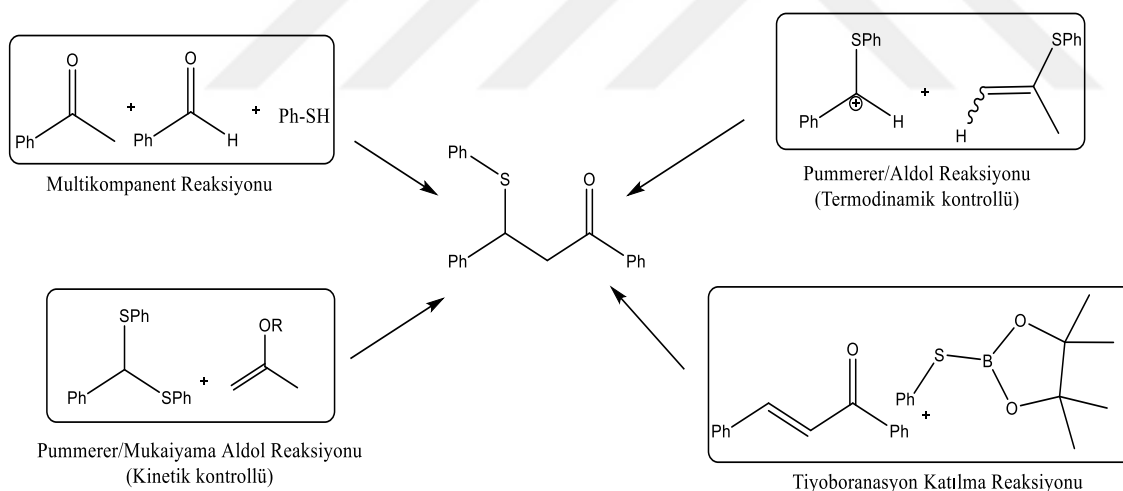
Şekil 2.26. Phoron (**28**) molekülüne etiltiyolün katılma reaksiyonları

Tiyollerin 1,4-Michael katılma reaksiyonlarında katalizör olarak metaller, güçlü asit ve bazlar kullanılabilir. Ancak katalizör olarak güçlü asit ve bazlar kullanıldığında istenmeyen düzenlenme, self-kondenzasyon ve polimerizasyon gibi reaksiyonlardan dolayı yan ürünler oluşmaktadır (Chu vd. 2007). Tiyol katılma reaksiyonlarında alternatif olarak kullanılan bazı katalizörler Çizelge 2.1'de verilmiştir (Chu vd. 2005, 2006, 2007; Hussain vd. 2007; Prabhakar vd. 2007).

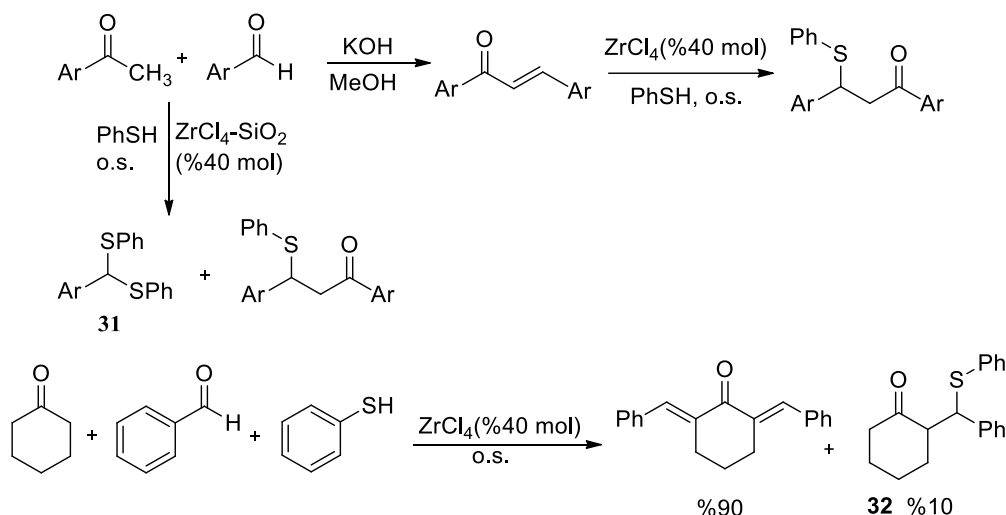
Çizelge 2.1. Tiyo katılma reaksiyonlarında kullanılan bazı katalizörler

Hf(OTf) ₃	Cu(BF ₄) ₂	PEG	İyonik sıvı-Cu(acac) ₂
Bi(OTf) ₃	Zn(ClO ₄) ₂ .6H ₂ O	Doğal Fosfat-KF	Borik asit-H ₂ O
InBr ₃	ZrCl ₄	Na ₂ CaP ₂ O ₇	Siklodekstrin-H ₂ O
InCl ₃	CAN	CeCl ₃ .7H ₂ O	Misel çözeltisi içinde SDS
FeCl ₃	NH ₄ Cl	Al ₂ O ₃ -KF	Zeolitler
AlCl ₃	H ₂ O	Al ₂ O ₃ -ZnCl ₂	Kil
I ₂	BSA	n-Bu ₄ NBr	Montmorilonit
CdI ₂	CpZrH ₂ -NiCl ₂	[Pmim]Br	Montmorilonit- NiBr ₂
Pd metali	ZrCl ₄ -SiO ₂	[Bmim]PF ₆ /H ₂ O	Mg-Al hidrotalsitler
SiO ₂	HClO ₄ -SiO ₂	[Bmim]BF ₄ /H ₂ O	Naftion® SAC-13
I ₂ -Al ₂ O ₃	t-BuOK	La(NO ₃) ₃ .6H ₂ O	Organometalik bileşikler

β -tiyokarbonil bileşikleri 1,4-Michael katılma reaksiyonları dışında farklı çıkış bileşiklerinden yola çıkılarak da sentezlenebilmektedir. Şekil 2.27’de kullanılan farklı sentez yöntemleri özetlenmiştir. Bu farklı sentez yollarına ilişkin bazı örnekler Şekil 2.27’den sonra verilmiştir.

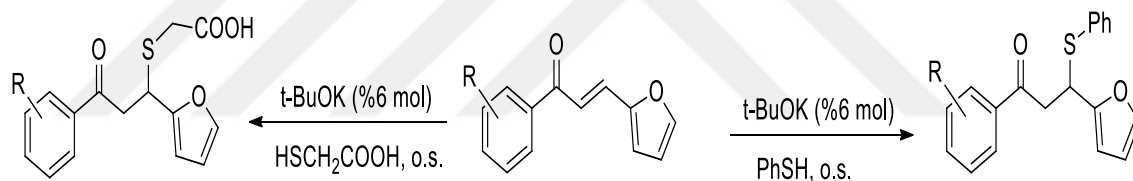
**Şekil 2.27.** β -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezinde kullanılan reaksiyonlar

Kumar vd. (2007) ZrCl_4 katalizörlüğünde hem multi komponent reaksiyon ile hem de tiyofenolün (1,8 mol) 1,4-Michael katılma reaksiyonuyla ilgili β -tiyokarbonil bileşiklerini sentezlemişlerdir. $\text{ZrCl}_4\text{-SiO}_2$ katalizörüyle gerçekleştirdiği reaksiyonda istenilen ürünün yanı sıra 1,1-katılma reaksiyon ürününü (**31**) de elde etmişlerdir. Sikloheksanon bileşiğiyle yaptıkları tepkimede yan ürün olarak (**32**) nolu bileşiği ve bis-kalkon bileşiğini elde etmişlerdir. Bu reaksiyonlarda reaksiyon süresi uzatıldığında ve katalizör miktarı artırıldığında (% 80 mol) ürün veriminde bir değişikliğin olmadığını, ancak tiyofenol miktarı artırıldığında yan ürünlerin oluştuğunu gözlemlemişlerdir (Şekil 2.28).



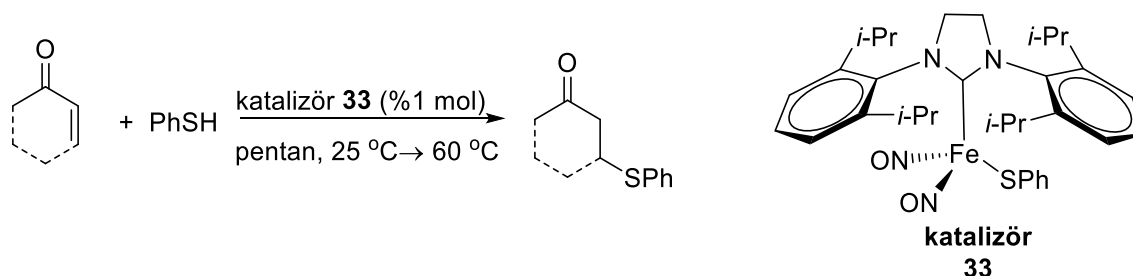
Şekil 2.28. $ZrCl_4$ ve $ZrCl_4-SiO_2$ katalizörleri ile 1,4-Michael katılma reaksiyonları

Yerli vd. (2010) furan halkası içeren kalkon türevlerine çözücüsüz ortamda t -BuOK (% 6 mol) katalizörlüğünde yaptıkları reaksiyonlarda tiyofenol ve 2-merkptoasetik asidi kullanarak elde ettikleri β -tiyokarbonil bileşiklerinin antimikrobiyal özelliklerini 11 insan patojen bakterisine karşı incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin çoğunun aktif olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2.29).



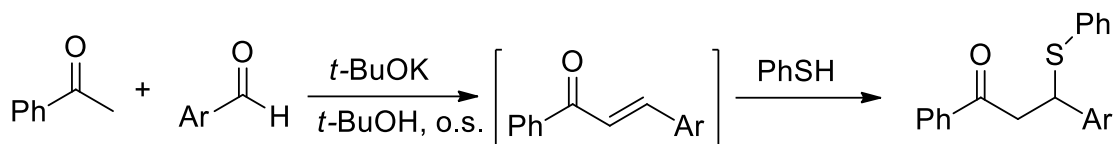
Şekil 2.29. t -BuOK katalizörü ile kalkonlara 1,4-Michael katılma reaksiyonları

Alt vd. (2013) olefinler ve α,β -doymamış ketonlara alifatik ve aromatik tiyollerin 1,4-Michael katılma reaksiyonlarını organometalik katalizörle (**33**) denemiş ve ilgili β -tiyokarbonil bileşiklerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.30).



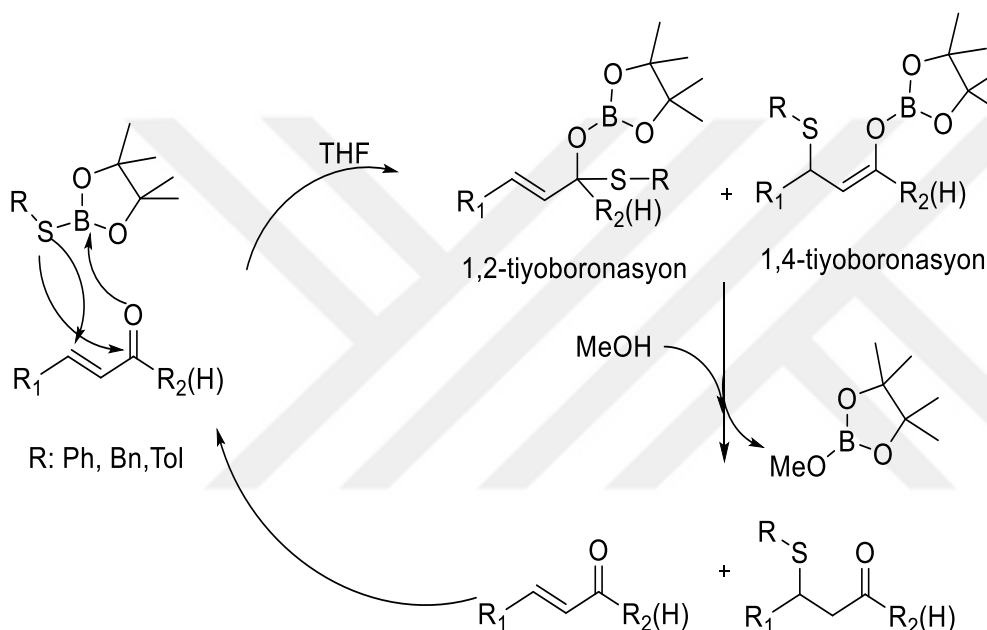
Şekil 2.30. Organometalik katalizör ile 1,4-Michael katılması reaksiyonu

Movassagh ve Rakhshani (2011) multi komponent reaksiyon ile t -BuOK katalizörlüğünde reaksiyon ortamında oluşan kalkon bileşiklerine tiyofenolün katılmasıyla ilgili β -tiyokarbonil bileşiklerini sentezlenmiştir (Şekil 2.31).



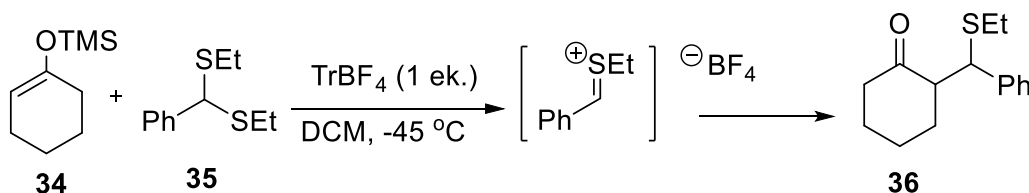
Şekil 2.31. *t*-BuOK kullanılarak kalkonlara tiyollerin 1,4-Michael katılması

Civit vd. (2015) α,β -doymamış ketonlar ve aldehitlerle RS-Bpin reaktifini kullanarak ilgili β -tiyokarbonil bileşiklerini sentezlemişlerdir. RS-Bpin reaktifi üzerindeki bor atomunun Lewis asit özelliği sayesinde karbonil grubunun oksijeniyle etkileşime girmekte ve bor atomuna bağlı olan tiyol grubunun daha kolay şekilde 1,4-Michael katılmasını sağlamaktadır (Şekil 2.32).



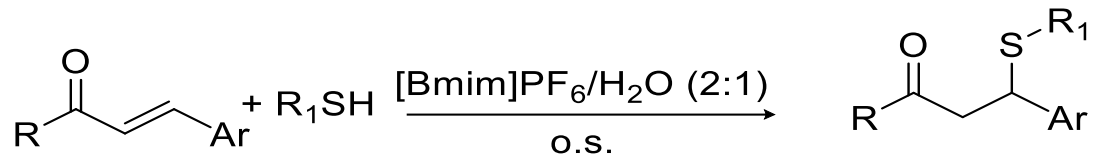
Şekil 2.32. β -tiyokarbonil bileşikleri için 1,4- ve 1,2-tiyoboronyasyon reaksiyonu

Ohshima vd. (1985) aktivatör olarak tritilyum tetrafloroboratu (TrBF_4) stokiyometrik miktarda kullanarak, sikloheksanonun enoleterleri (**34**) ile benzalditiyoasetalın (**35**) kinetik kontrollü Pummerer/Mukaiyama aldol reaksiyonuyla ilgili β -tiyokarbonil bileşiğini (**36**) sentezlemişlerdir (Şekil 2.33).



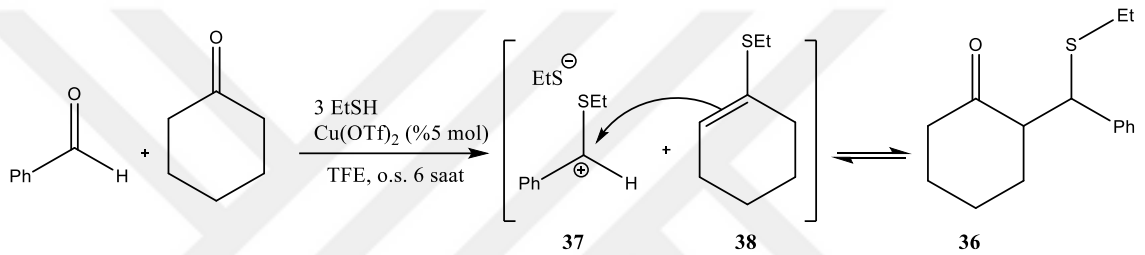
Şekil 2.33. Pummerer/Mukaiyama reaksiyonuyla β -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

Yadav vd. (2003) hidrofobik $[\text{Bmim}]\text{PF}_6/\text{H}_2\text{O}$ (2:1) çözücü sistemiyle tiyollerin 1,4 Michael katılmasıyla ilgili β -tiyokarbonil bileşiklerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.34).



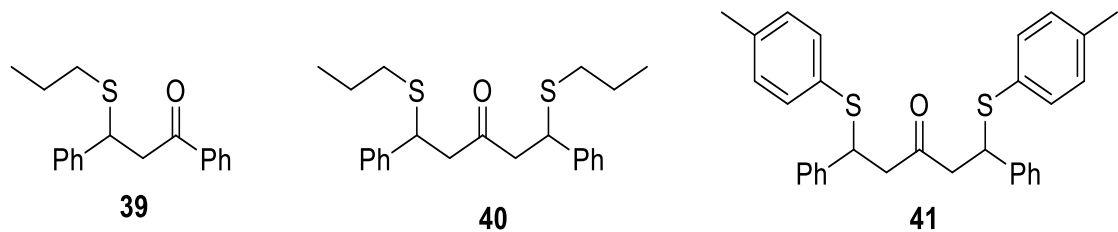
Şekil 2.34. İyonik sıvılar kullanılarak β -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

Parnes vd. (2014) aromatik ve alifatik aldehyitler, ketonlar ve tiyol bileşiklerini kullanarak TFE (2,2,2-trifloroetanol) çözücüsünde $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ katalizörlüğünde multikomponent reaksiyon ile β -tiyokarbonil bileşiklerini sentezlediler. Aldehit ile tiyol bileşiğinden oluşan elektrofilik tiyonyum iyonu (**37**) ile keton ve tiyol bileşiğinden oluşan nükleofilik vinil sülfid (**38**) arasında gerçekleşen termodinamik kontrollü Pummerer/aldol katılma reaksiyonla ilgili β -tiyokarbonil bileşiğini (**36**) sentezlemişlerdir (Şekil 2.35).



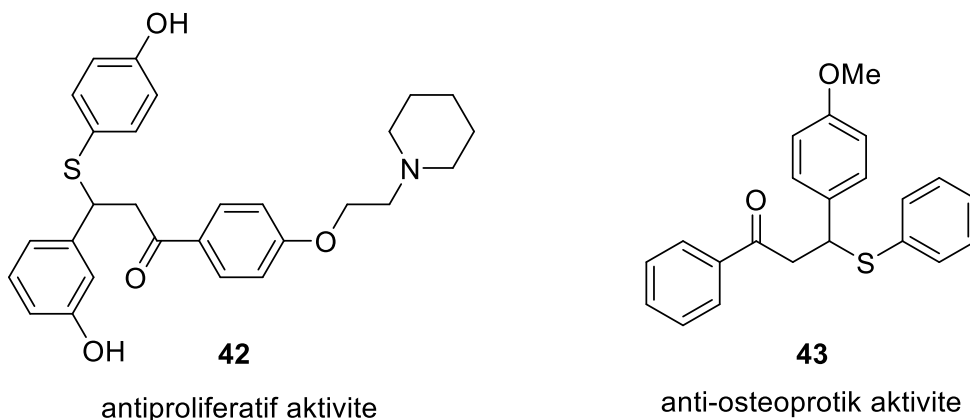
Şekil 2.35. Pummerer/aldol reaksiyonuyla β -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

Thompson (1949, 1951) primer alkil ve aril tiyollerin kalkonlar ve bis-kalkonlara katılmasından elde ettiği (**39**), (**40**) ve (**41**) nolu bileşiklerin antioksidan özelliği olduğunu tespit etmiştir (Şekil 2.36).



Şekil 2.36. Antioksidan özelliği olan biyoaktif bis-sülfid bileşikleri

Kalkonlara tiyofenol katılması ile elde edilen sülfid bileşikleri antikanser, antifungal, antimikrobiyal, antiproliferatif (**42**), anti-osteoporotik (**43**) aktivite gibi çok sayıda biyolojik özellik göstermektedir (Bordia vd. 1975; Apitz-Castro vd. 1983; Tandon vd. 2004) (Şekil 2.37). Biyoaktivitelerinden dolayı bu bileşiklerin sentezi son yıllarda büyük ilgi odağı olmuştur.



Şekil 2.37. Anti-proliferatif ve anti-osteoporotik aktivite gösteren bis-sülfıt bileşiklerı

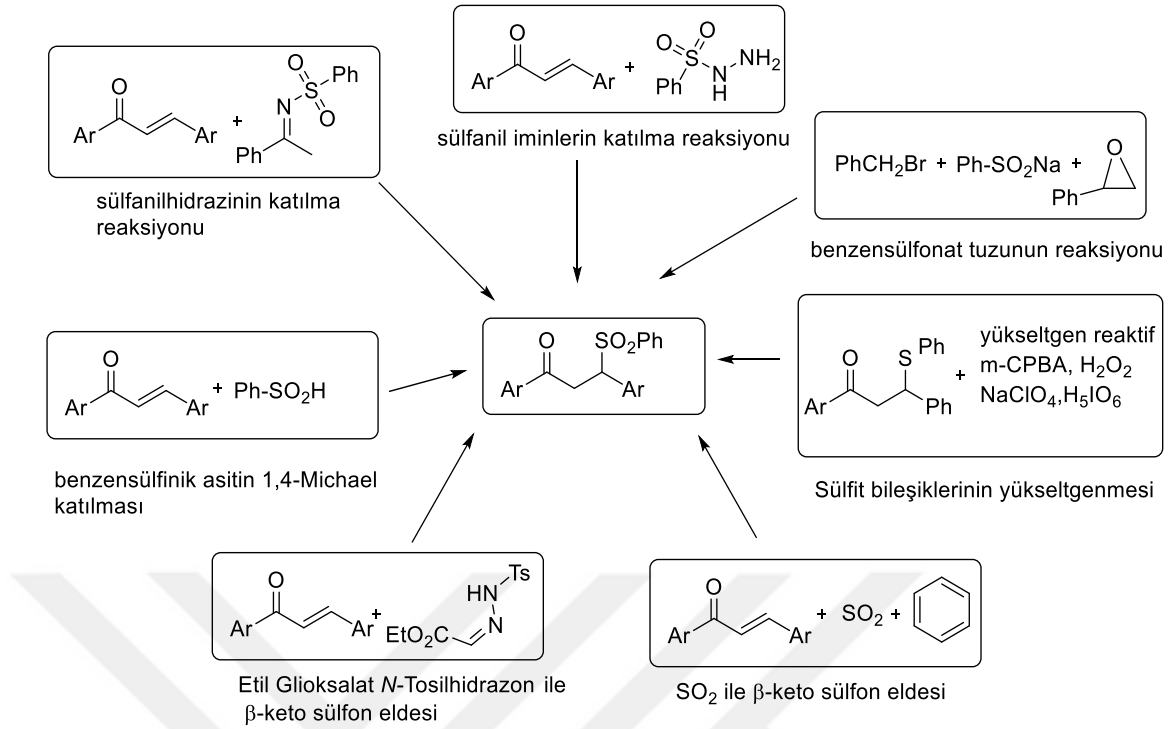
2.4. Bis-sülfonların Önemı ve Sentezı

Sülfonlar organosülfür bileşiklerinin bir sınıfını oluşturmakta olup, organik sentezlerde kullanılan önemli yapı bloklarındandır (Sanfrutos vd. 2010). Özellikle β -ketosülfonlar, sülfonıl grupların beta pozisyonunda karbonıl fonksiyonel grubunu bulunmasından dolayı organik bileşiklerin sentezinde çok önemli yere sahiptir (Simpkins 1993; Kaczorowska vd. 2005). β -ketosülfonlar biyolojik aktif bileşiklerin, doğal ürünlerin sentezinde başlangıç bileşiğı olarak da kullanılabilmektedir (Backvall vd. 1988; Patai vd. 1988; Back vd. 2002; Gamelas vd. 2008). Potansiyel Aurora-A kinaz inhibitörünün, pirimidin türevlerinin (Shaaban vd. 2011) ve potansiyel anti-inflamatuvar bileşik olarak yeni selekoksib (celecoxib) analoglarının hazırlanmasında kullanılmaktadırlar (Abdel-Aziz vd. 2014). Ayrıca β -ketosülfonların oksim türevlerinin de antibakteriyal, antikonvülsan ve antifungal özellikler gösterdiği tespit edilmiştir (Karakurt vd. 2012; Tu vd. 2014).

Sülfıtlardan yola çıkarak sülfon bileşiklerinin sentezi, yükseltgeyici inorganik reaktiflerle (Cr_2O_5 , $\text{FeBr}_3\text{-HNO}_3$, KMnO_4 , NaClO_4 , H_5IO_6 , HgO-I_2 , $\text{HIV}_9\text{O}_{28}$, oksodiperokso molibden kompleksleri gibi), H_2O_2 birlikte kullanılan ağır metal tuzlarıyla (TaCl_5 , NbCl_5 , $\text{Cp'Mo(CO)}_3\text{Cl vb.}$), peroksitlerle (H_2O_2 , $\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$) ve peroksiasitlerle ($m\text{-CPBA}$, $o\text{-iyodoperbenzoik asit}$, benzenseleninik perasit) yapılabilmektedir (Gokel vd. 1980; Roh vd. 1991; Suarez vd. 1995; Orito vd. 1995; Khurane vd. 1996; Ali vd. 1998; Batigalhia vd. 2001; Choudary vd. 2002; Shukla vd. 2003).

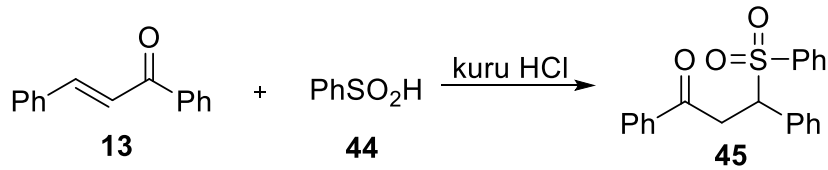
Sülfıtlerin yükseltgenmesinde reaksiyon ortamında önce sülfoksitler, ardından sülfoksitlerin yükseltgenmesiyle sülfonlar oluşmaktadır. Yükseltgenme reaksiyonlarında sülfoksit basamağında oksidasyonu durdurmak zordur (Xu vd. 2003; Zali vd. 2008; Kirihsara vd. 2009).

Yükseltgenme sırasında molekül yapısında bulunan alkol ve olefin gibi fonksiyonel gruplarda yükseltgenebilir ve istenmeyen yan ürünler oluşabilir. Sülfıtlerin yükseltgenme reaksiyonları uzun sürede ve düşük verimle gerçekleştiğı için, son zamanlarda yükseltgenme için yeni katalizörler araştırılmıştır (Shaabani ve Rezayan 2007; Rahimi vd. 2009). β -ketosülfonların sentezi için literatürde çok sayıda yöntem bulunmaktadır. Bu sentez yöntemleri Şekil 2.38'de gösterilmiştir.



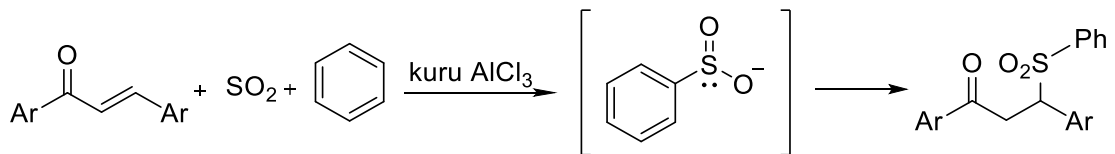
Şekil 2.38. β-ketosülfonların genel sentez yöntemleri

Benzenesülfonik asidin (**44**) kalkonlara (örneğin (**13**)) katılmasıyla β-ketosülfon (**45**) bileşiği elde edilebilmektedir (Posner 1902; Kohler ve Reimer 1904). Gilman ve Cason (1949) aynı reaksiyonda kullanılan benzenesülfonik asidi sodyum sülfid ve benzilsülfonil klorürün indirgenmesiyle elde etmişlerdir. Kohler ve Reimer (1904) β-ketosülfon bileşiğinin sentezlendikten sonra kristallendirilerek ayrıldığını, oda şartlarında kararlı olduğunu, bazik şartlar altında bozulduğunu rapor etmiştir (Şekil 2.39).



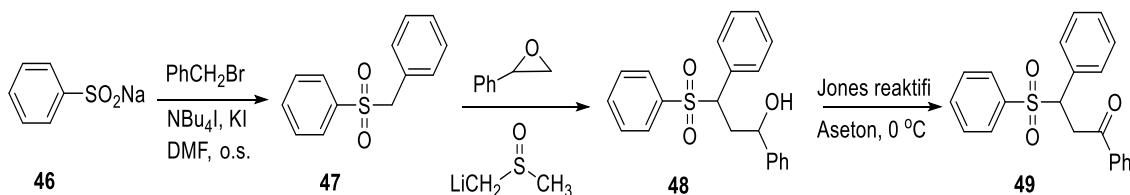
Şekil 2.39. Kalkonlara benzenesülfonik asit katılmasıyla β-ketosülfonların sentezi

Vorlander ve Friedberg (1923) susuz $AlCl_3$ katalizörlüğünde aromatik hidrokarbon ve SO_2 gazından üretilen arilsülfonat anyonunun, kalkonlara 1,4-Michael katılma reaksiyonuyla ilgili β-ketosülfon bileşiklerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.40).



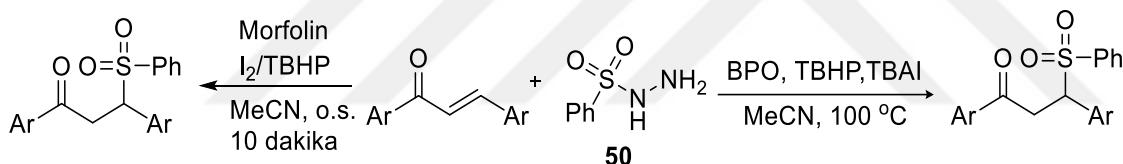
Şekil 2.40. Kalkon, benzen ve SO_2 'nin reaksiyonu ile β-ketosülfonların sentezi

Chen vd. (2003) oda sıcaklığında $\text{NBu}_4\text{I}/\text{KI}/\text{DMF}$ ortamında benzil bromür ile sodyum benzen sülfonatin (**46**) muamelesiyle (benzilsülfonil)benzen (**47**) elde etmişlerdir. (**47**) nolu bileşiğinin stiren oksit ile reaksiyonundan (**48**) bileşiğini sentezleyip, bu bileşiği yükseltgeyerek ilgili β -ketosülfon türevini (**49**) sentezlemişlerdir (Şekil 2.41).



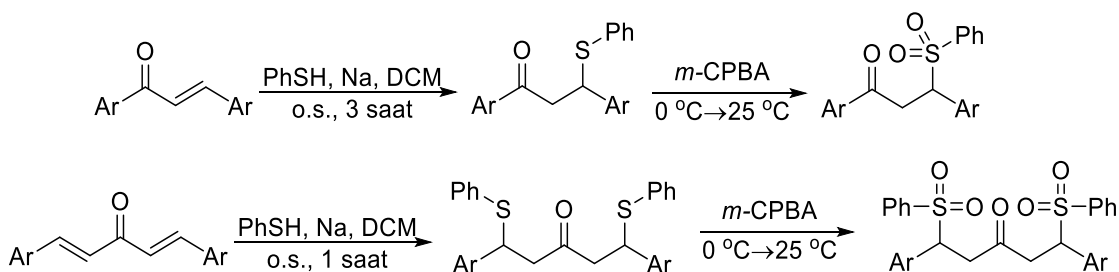
Şekil 2.41. β -ketosülfon (**49**)’un sentezi

Chen vd. (2015) TBAI (tetra-*n*-bütilamonyum bromür) faz transfer katalizörü, TBHP (tetra-*n*-bütilhidroperoksit) yükseltgeyicisi ve yardımcı yükseltgeyici BPO (benzoilperoksit)’i kullanarak, sülfanilhidrazinin (**50**) radikalik reaksiyonundan elde edilen sülfonil radikalının kalkonlara katılmasıyla β -ketosülfon bileşiklerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.42). Aegurla ve Pendinti (2018) aynı reaksiyonu I_2/TBHP (*tert*-bütilhidroperoksit) katalizör sistemini kullanarak sülfanilhidrazinden elde edilen sülfonat anyonunun kalkonlara katılmasıyla ilgili β -ketosülfon yapılarını elde etmişlerdir (Şekil 2.42).



Şekil 2.42. Kalkonlara sülfanilhidrazinin katılmasıyla β -ketosülfonların sentezi

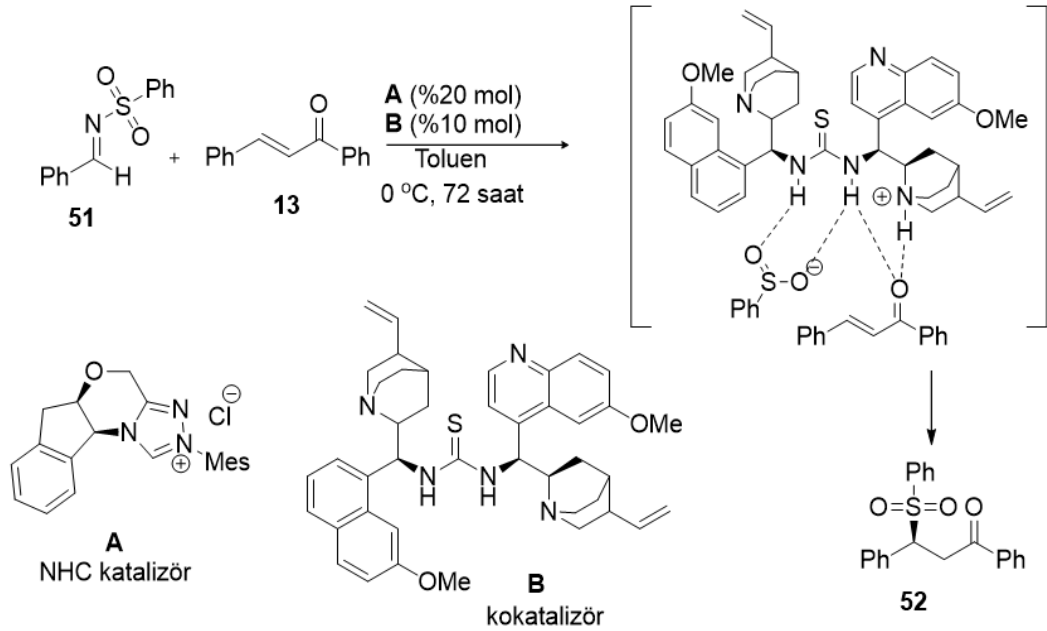
Ahmed vd. (2015) metalik sodyum katalizörlüğünde tiyofenolün kalkon ve bis-kalkonlara 1,4-Michael katılmasıyla sülfid bileşiklerini elde etmiş ve ardından bu bileşikler *m*-CPBA ile yükseltgeyerek β -ketosülfon bileşiklerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.43).



Şekil 2.43. *m*-CPBA ile β -ketosülfonların sentezi

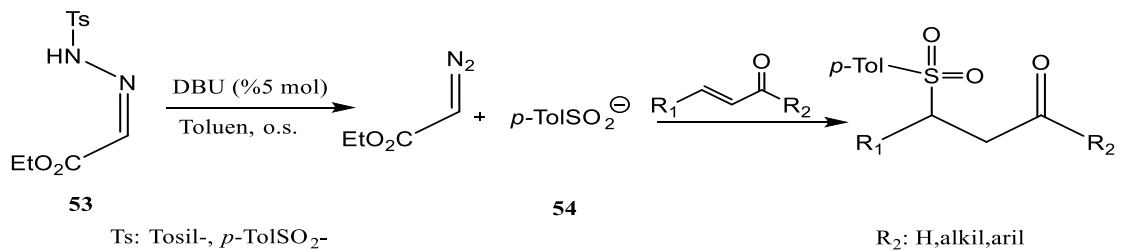
Aegurla vd. (2013) katalizör olarak *N*-heterosiklik karben (NHC) (**A**) bileşiği ve yardımcı katalizör olarak tiyoüre ve üçüncül amin içeren (**B**) bileşini kullanarak geliştirdiği katalizör sistemiyle, sülfanil imin (**51**) ile benzalasetonun (**13**)

enantiyoselektif sülfonasyonu ile β -ketosülfon (**52**) bileşiğinin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bu reaksiyonda NHC katalizöründen reaksiyon ortamında karben oluşmaktadır. Bu reaktif karben bileşiği sülfanil iminin N-S bağı kırıp, sülfonat anyonunu oluşturur. Bu nükleofilik sülfonat anyonu yardımcı katalizörle etkileşim halinde bulunan kalkon bileşiğine katılarak ilgili β -ketosülfon bileşiğini verir (Şekil 2.44).



Şekil 2.44. Sülfanilimin bileşiğiyle β -ketosülfonların sentezi

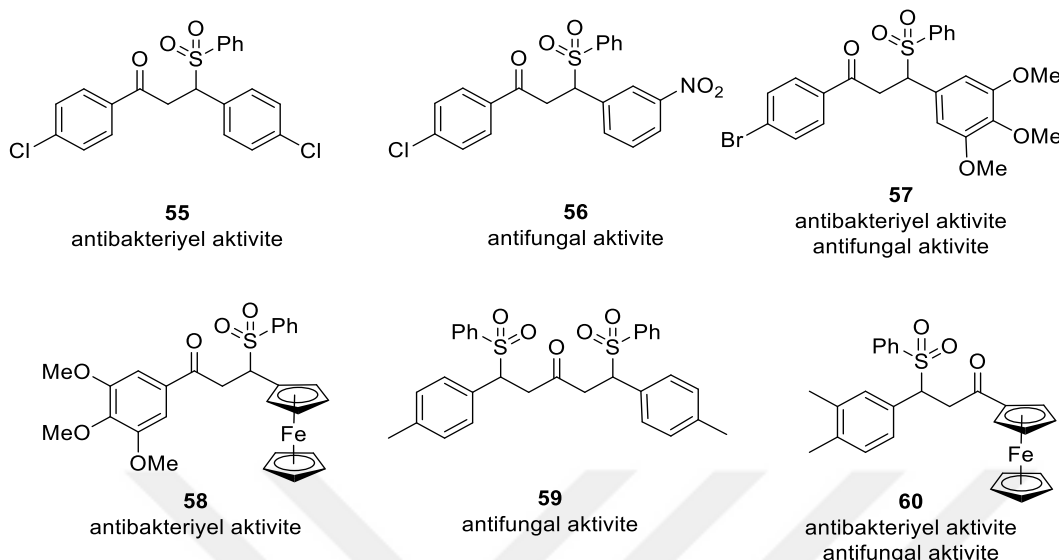
Fernandez vd. (2014) etil glioksilat *N*-tosilhidrazon (**53**) DBU katalizörüyle reaksiyon ortamında oluşturulan sülfonat anyonu (**54**), α,β -doymamış aldehit veya ketonlara katılmasıyla ilgili β -ketosülfon bileşiklerini elde etmişlerdir (Şekil 2.45).



Şekil 2.45. Kalkonlara sülfanilimin katılmasıyla β -ketosülfonların sentezi

Gilman ve Cason (1950) kalkonların sülfonik asit ile reaksiyonundan elde ettikleri bazı β -ketosülfonların antitüberküloz ve antimalarial aktivite gösterdiklerini rapor etmişlerdir. Curti vd. (2007) sentezledikleri sülfon türevlerinin *S.aureus* and *C. Tropicalis*'e karşı antimikrobiyal etkili olduklarını belirlemişlerdir. Ayrıca, β -ketosülfonların β -hidroksistreoid dehidrogenaz tip I için selektif inhibitör olduğu rapor edilmiştir (Xiang vd. 2005, 2007). Biyoaktivite çalışmalarında sülfonil gruplarının polar özelliğinin lipofiliteyi ve bundan dolayı molekülün anti-mikrobiyal aktivitesini artırdığı tespit edilmiştir (Caron vd. 1997; Buehrdel vd. 2009). Konduru vd. (2013) ve Ahmed vd.

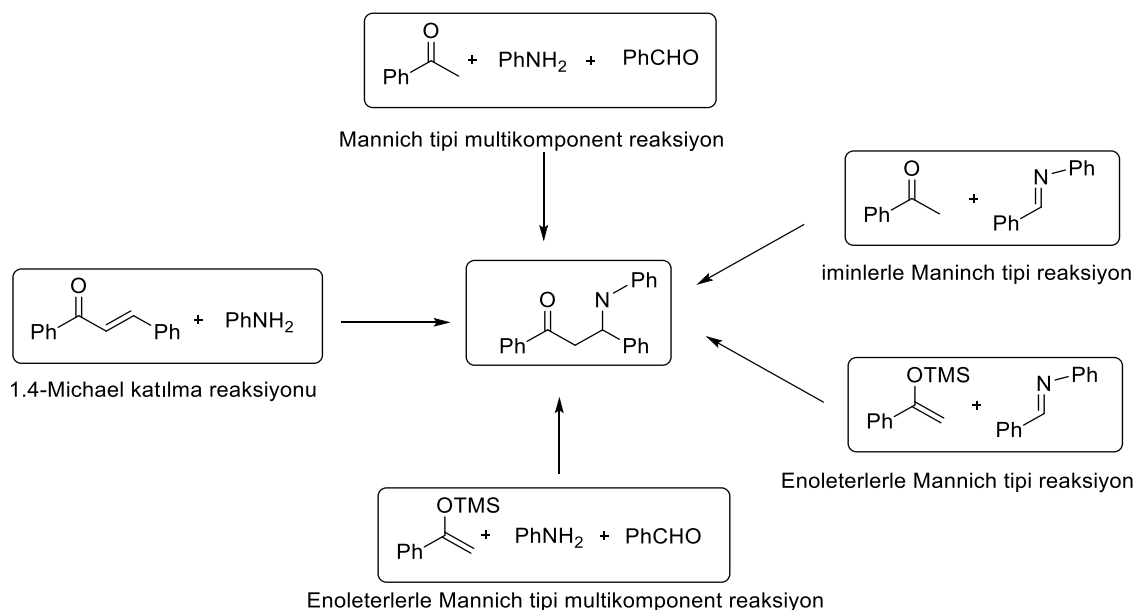
(2015) sentezlemiş oldukları β -ketosülfon bileşiklerinin antibakteriyel ve antifungal aktivite (**55-60**) gösterdiklerini belirlemişlerdir (Şekil 2.46).



Şekil 2.46. Biyolojik aktivite gösteren bazı β -ketosülfon bileşikleri

2.5. β -amino Karbonil Bileşiklerinin Önemi ve Sentezi

β -amino karbonil bileşiklerini biyolojik aktivite göstermesi, pek çok biyoaktif molekülün sentezinde öncü moleküllerden olması bu molekül sentezi üzerine ilginin artmasına neden olmuştur. Bu bileşikler Michael katılması ve Mannich-tipi reaksiyonlar ile sentezlenmektedir (Syamala 2009). Mannich-tipi reaksiyonlarda iminler, enoleterler gibi farklı çıkış bileşikleri kullanılabilir. β -amino karbonil bileşiklerinin sentezinde kullanılan bu yöntemler Şekil 2.47’de gösterilmektedir.



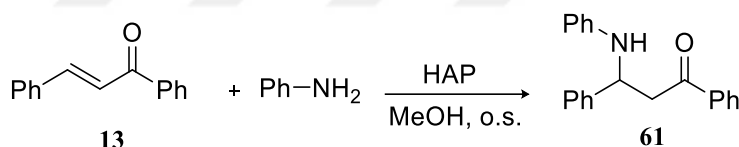
Şekil 2.47. β -amino karbonil bileşiklerinin sentez reaksiyonları

2.5.1. 1,4-Michael katılmasıyla β -amino karbonil bileşiklerinin sentezi

Sentez yöntemlerinden ilki kalkonlara amin bileşiklerinin nükleofilik 1,4-Michael katılmasıdır (Zahouily vd. 2005; Syalama 2009). Genellikle 1,4-Michael reaksiyonları güçlü asidik ve bazik şartlar altında yapılmaktadır. İstenmeyen yan ürünler ve zararlı atık kimyasalların oluşması gibi dezavantajlardan kurtulmak için son yıllarda Lewis asidi olarak; InCl_3 , BiCl_3 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, SnCl_4 , AlCl_3 , TiCl_4 , $\text{AuCl}_3\text{-PPh}_3$, TMSCl , $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, LiClO_4 , SmI_2 , SmI_3 , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ (HPA), *p*-TSA (para-toluensülfonik asit), nano- TiO_2 ve CAN (seryum amonyum nitrat) kullanılmaktadır (Zahouily vd. 2005; Wang vd. 2006; Das vd. 2007; Heravi vd. 2007; Deuri vd. 2012; Eftekhari-Sis vd. 2013; Goswami vd. 2013; Ventekatesan vd. 2014).

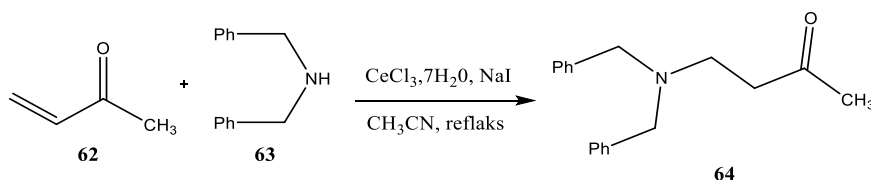
1,4-Michael reaksiyonlarında Lewis asitlerinin dışında başlatıcı veya katalizör amaçlı başka bileşiklerde (borik asit, (S)-serin, L-prolin, D-glikoz amin, β -siklodekstrin, bromodimetilsülfonyum bromür, amberlist-15, kil, polistirensülfonik asit gibi) kullanılmaktadır (Shaikh vd. 2001; Chaudhuri vd. 2005; Surendra vd. 2006; Esteves vd. 2007; Khan vd. 2007; Polshettiwar vd. 2007; Alleti vd. 2008; Kantam vd. 2008; Deuri vd. 2012). Bununla birlikte, literatürde ultrasonik ve mikrodalga ışınlama ile katalizörün aktivitesinin arttığı da rapor edilmiştir (Li vd. 1999; Karchgaudhuri vd. 2002). 1,4-Michael katılmasıyla ilgili literatür bilgisi aşağıda verilmiştir.

Zahouily vd. (2005) katalizör olarak hidroksiapatitleri (HAP) kullanarak oda sıcaklığında anilinin 1,4-Michael katılmasıyla kalkonlardan **(13)** β -amino karbonil bileşiklerini **(61)** sentezlemişlerdir (Şekil 2.48).



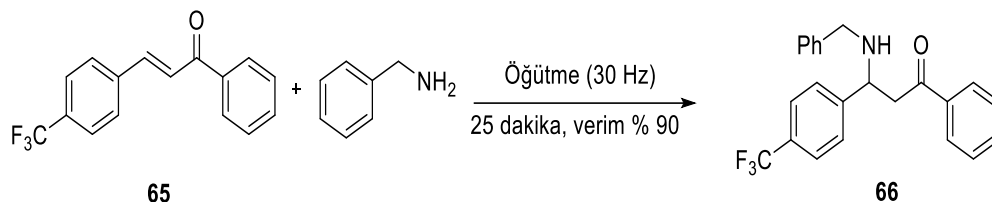
Şekil 2.48. Hidroksiapatit katalizörleriyle β -amino ketonların sentezi

Bartoni vd. (2001) silikajel üzerinde $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NaI}$ sistemiyle α,β -doymamış karbonil bileşiğine **(62)** sekonder amin **(63)**'ün 1,4-Michael katılmasıyla β -amino karbonil bileşiğini **(64)** sentezlemişlerdir (Şekil 2.49).



Şekil 2.49. $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NaI}$ katalizör sistemiyle 1,4-Michael katılma reaksiyonu

Li vd. (2012) katalizör ve çözücü kullanmaksızın öğütme (grinding) yöntemi ile **(65)** nolu kalkon bileşiğinin benzilanilin ile 1,4-Michael katılma reaksiyonundan kısa sürede, yüksek verimde β -amino karbonil bileşiğini **(66)** sentezlemişlerdir (Şekil 2.50).



Şekil 2.50. Öğütme yöntemiyle 1,4-Michael katılma reaksiyonu

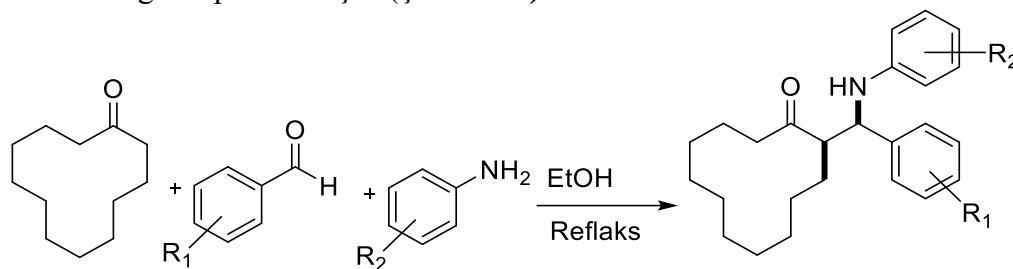
2.5.2. Mannich reaksiyonuyla β-amino karbonil bileşiklerinin sentezi

β-amino karbonil bileşiklerinin sentezi için ikinci yöntem ise Mannich reaksiyonudur. Amin ve formaldehit ile aktif metilen bileşiklerinin reaksiyonundan elde edilen Mannich bazı ile ilgili β-amino karbonil bileşikleri sentezlenmektedir (Mannich ve Kroshe 1912, Mannich ve Braun 1920).

Günümüzde bu reaksiyon için farklı çıkış bileşiklerinin kullanılmasından dolayı Mannich reaksiyonları; i) tek kademe multikomponent Mannich-tipi reaksiyonlar, ii) iminlerin kullanıldığı Mannich-tipi reaksiyonlar, iii) enoleterlerin kullanıldığı multikomponent Mannich-tipi reaksiyonlar (Venkatesan vd. 2014) olarak incelenmektedir.

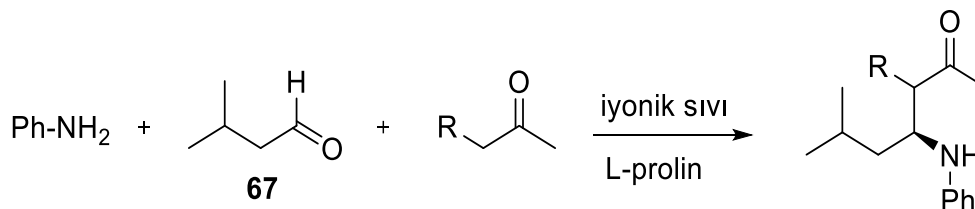
2.5.2.1. Tek kademe multi-komponent Mannich-tipi reaksiyonlar ile β-amino karbonil bileşiklerinin sentezi

Venkatesan vd. (2014) NH₄OAc katalizörlüğünde siklododekanon, aromatik aldehit ve aromatik anilin türevlerini kullanarak β-amino karbonil bileşiklerini Mannich-tipi reaksiyon ile sentezlemişlerdir. Sentezlenen türevlerin insan tümör hücrelerine karşı etkili olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2.51).



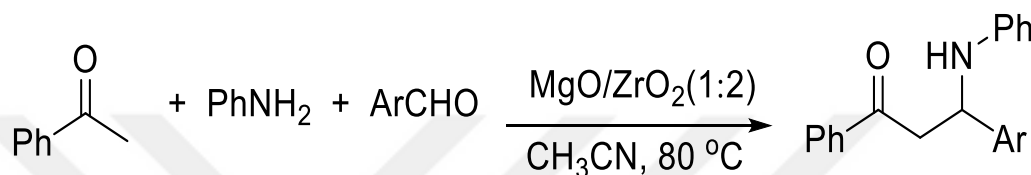
Şekil 2.51. NH₄OAc katalizörlüğünde β-amino karbonil bileşiklerinin sentezi

Gong vd. (2007) izovaleraldehit (67), asiklik keton ve aromatik aminlerden iyonik sıvı ortamında Mannich reaksiyonuyla yüksek verimde (~%90) ve enantiyoseçicilikle (~%95) ilgili asimetrik β-amino ketonları sentezlemişlerdir. Reaksiyonlarda iyonik sıvı olarak [DEIm][BF₄] (1-hekzil-3-metilimidazolyum tetrafloroborat), [BEIm][BF₄] (1-bütil-3-metilimidazolyum tetrafloroborat) ve [MEIm][BF₄] (1-metil-3-metilimidazolyum tetrafloroborat) asimetrik katalizör olarak L-prolin kullanmışlardır (Şekil 2.52).



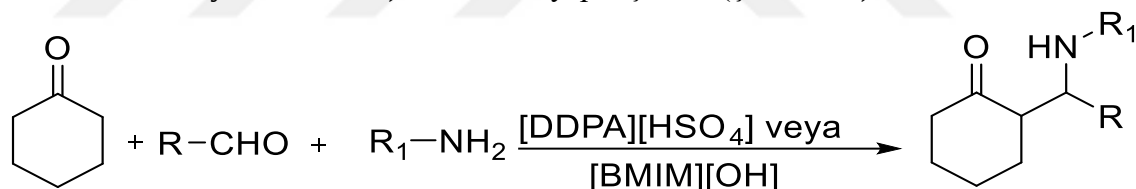
Şekil 2.52. Katalitik asimetrik Mannich-tipi reaksiyonu

Nagrik vd. (2010) etkili ve tekrar kullanılabilen bir katalizör olarak MgO/ZrO₂ ile tek kademede Mannich-tipi reaksiyonu ile β-amino karbonil bileşiklerini sentezlemiştir (Şekil 2.53).



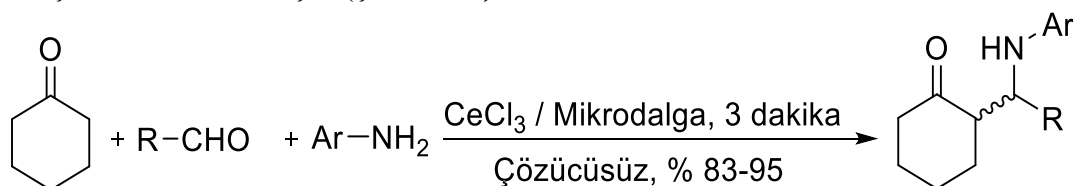
Şekil 2.53. MgO/ZrO₂ katalizörlüğünde Mannich-tipi reaksiyonu

Fang vd. (2009) aromatik aldehit, amin ve enolize olabilen ketonlar ile fonksiyonlandırılmış iyonik sıvı [DDPA][HSO₄] (3-(*N,N*-dimetildodesilamonyum) propansülfonik asit hidrojen sülfat) ile oda sıcaklığında yüksek verimde β-amino karbonil bileşiklerini sentezlemiştir. Gong vd. (2007) aynı reaksiyonu [BMIM][OH] (1-bütill-3-metilimidazolyum hidroksit) kullanarak yapmışlardır (Şekil 2.54).



Şekil 2.54. İyonik sıvı ortamında β-amino ketonların sentezi

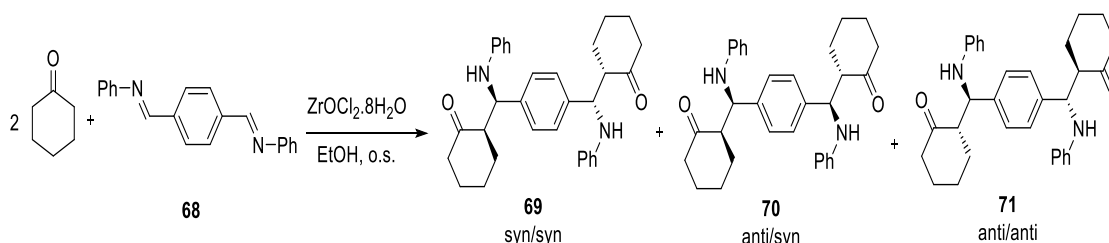
Kidwai ve Jahan (2010) mikrodalga şartlarında aromatik aminler ile aldehit ve ketonların multikomponent Mannich reaksiyonu ile yüksek verimde β-amino karbonil bileşiklerini sentezlenmiştir (Şekil 2.55).



Şekil 2.55. Mikrodalga şartlarında Mannich reaksiyonu ile β-amino ketonların sentezi

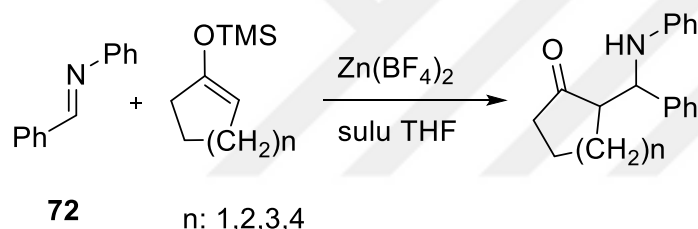
2.5.2.2. İmin kullanılarak Mannich-tipi reaksiyon ile β -amino karbonil bileşiklerinin sentezi

Eftekhari-Sis vd. (2013) oda koşullarında $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ kullanarak reaksiyon ortamında oluşturulan imin ara ürünü (**68**) üzerinden gerçekleştirdikleri Mannich-tipi reaksiyonuyla *syn/syn* (**69**), *anti/syn* (**70**) ve *anti/anti* (**71**) konformasyona sahip bis- β -amino karbonil bileşiklerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.56).



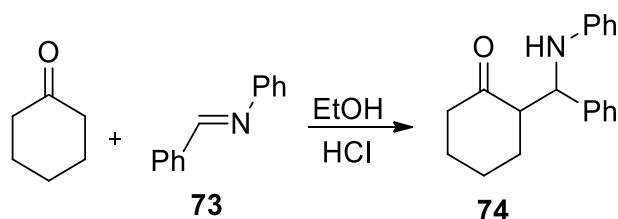
Şekil 2.56. Mannich-tipi reaksiyon ile bis- β -amino karbonil bileşiklerinin sentezi

Ranu vd. (2002) sulu ortamda çinko tetrafloroborat $Zn(BF_4)_2$ katalizörlüğünde siklik ve asiklik ketonların sililenol eterlerinin aldiminlerle (örneğin (**72**)) olan Mannich-tipi reaksiyonu ile ilgili β -amino karbonil bileşiklerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.57).



Şekil 2.57. $Zn(BF_4)_2$ katalizörüyle Mannich-tipi reaksiyon

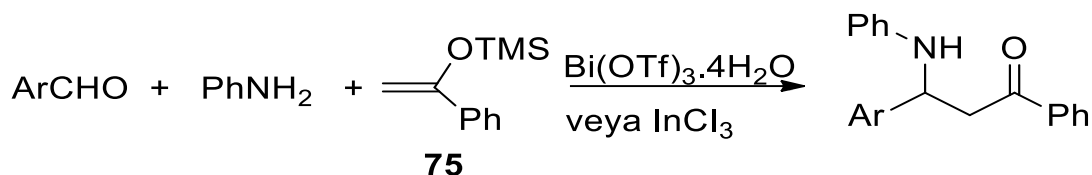
Afsah vd. (2011) sikloheksanon ve benzalanilin (**73**) ile etanol içerisinde HCl katalizörlüğünde 2-[α -(*N*-fenilamino)benzil] sikloheksanon (**74**) bileşiğini sentezlemişlerdir. Alifatik aminlerden türetilen imin bileşiklerinin sikloheksanonla Mannich bazını oluşturmadığını, alifatik aminlerden elde edilen iminlerin reaksiyon ortamında bozunduğunu tespit etmiştir (Şekil 2.58).



Şekil 2.58. Sikloheksanonun benzalanilin (**73**) ile Mannich-tipi reaksiyonu

2.5.2.3. Enoleterler kullanılarak multi komponent Mannich-tipi reaksiyonlar ile β -amino karbonil bileşiklerinin sentezi

Loh vd. (2000) sulu ortamda InCl_3 katalizörlüğünde aromatik aldehit, anilin ve asetofenonun sililenoleteri (**75**) ile Mannich-tipi katılma reaksiyonuyla ilgili β -amino ketonların sentezini gerçekleştirmişlerdir. Ollevier ve Nadeau (2007) aynı reaksiyonu $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ katalizörünü kullanarak gerçekleştirmiştir. (Şekil 2.59).



Şekil 2.59. Asetofenonun sililenoleteri (**75**) β -amino ketonların sentezi

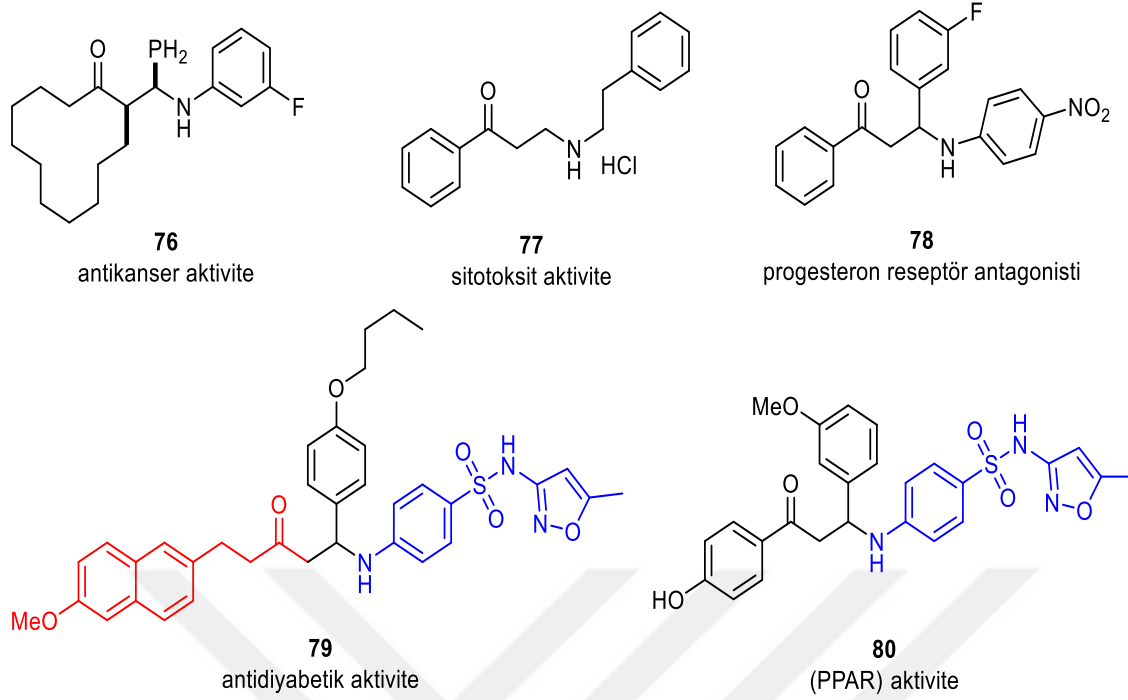
β -amino karbonil bileşikler çeşitli doğal ürünler, antibiyotikler, β -amino alkoller, kiral ligantlar, 1,3-aminoalkoller, β -aminoasitler, pirazolinler, nikkomisinler ve neopolioksinler gibi önemli yapıların sentezinde öncül olarak kullanılabilir. Bu özelliklerinden dolayı kimyasal sentezlerde sıklıkla kullanılmaktadır (Biel vd. 1954; Ershov vd. 1957; Daehn vd. 1976; Kobinata vd. 1980; Barluenga vd. 1993; Mukhopadhyay vd. 1997; Eftekhari-Sis vd 2013; Ender vd. 2004).

Ventekesan vd. (2014) amonyum asetat (NH_4OAc) katalizörlüğünde aromatik aldehit, anilin ve siklododekanonun diastereoselektif Mannich reaksiyonu ile elde edilen ürünlerden bazılarının antikanser aktivite (**76**) gösterdiklerini tespit etmişlerdir (Şekil 2.60).

Mete vd. (2007) sübstitüye asetofenon feniletilamin hidroklorür ve paraformaldehit kullanarak Mannich reaksiyonu ile sitotoksik aktiviteye sahip (**77**) nolu bileşiği sentezlediler. Du vd. (2010) aromatik β -amino keton yapısına sahip yeni bir steroidal olmayan progesteron reseptör antagonist sınıfı bileşikler sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında en güçlü progesteron reseptör antagonisti olarak (**78**) nolu bileşik tespit edilmiştir (Şekil 2.60).

Wang vd. (2012), nabumeton kısmı içeren bazı β -aminoketon bileşiklerinin (**79**) antidiyabetik özellikte olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca sülfametoksazol yapısı içeren bileşiklerin (**80**) olağanüstü peroksizom proliferatör-aktif reseptör (PPAR) aktiviteleri olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2.60).

Literatürde yapılan diğer çalışmalarda, β -amino karbonil bileşiklerinin antimikrobiyal, anti-inflamatuar, antiviral, antifungal, antibakteriyel özellik gösterdikleri tespit edilmiştir. (Arend vd. 1998; Jadhav vd. 2008; Kalluraga vd. 2001; Venkatesan vd. 2014; Wang vd. 2012; Du vd. 2010). Bazı β -amino karbonil bileşiklerinde oldukça aktif lokal anestezi özelliği olduğu rapor edilmiştir (Profft vd. 1954).



Şekil 2.60. Biyolojik aktive gösteren β -amino karbonil bileşikleri

2.6. Enzimler

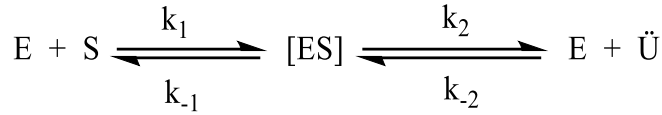
Enzimler canlı hücreler tarafından sentezlenen ve canlı organizmalardaki kimyasal reaksiyonları hızlandıran, hiçbir yan ürün oluşmasına fırsat vermeyen genel olarak protein yapılı biyolojik katalizörlerdir (Önal 2000; Aynacı 2009; Berg vd. 2014). Enzimler katalizledikleri kimyasal reaksiyonların tipine ve reaksiyon mekanizmalarına göre çeşitlilik gösterirler (Keha ve Küfrevioğlu 2005).

Aynı canlı türünde aynı reaksiyonu katalizleyen, kimyasal ve fiziksel özellikleri farklı olan enzimlere izoenzim denir. İzoenzimler; amino asitlerinin diziliminin, izoelektrik noktalarının, elektriksel alandaki hareketliliklerinin farklı olmasından dolayı birbirinden ayrılırlar. İzoenzimlerin substratlarına ve inhibitörlerine karşı afiniteleri de farklıdır (Devlin 2002; Müşerref 2012).

2.6.1. Enzim kinetiği

Enzimatik reaksiyonların deneysel parametrelerdeki değişmelerle hızlarının nasıl değiştiklerinin incelenmesi, enzim kinetikleri olarak bilinir (Anonim 1). 1913 yılında Michaelis ve Menten, enzimle katalizlenen reaksiyonları inceleyerek bu reaksiyonlar için bir model ortaya koymuştur.

Bu modelde enzim substratla geri dönüşümlü olarak bağlanarak enzim-substrat [ES] kompleksi meydana getirir. Substrat ürüne dönüştükten sonra enzim ayrılır (Şekil 2.61) (Anonim 2).

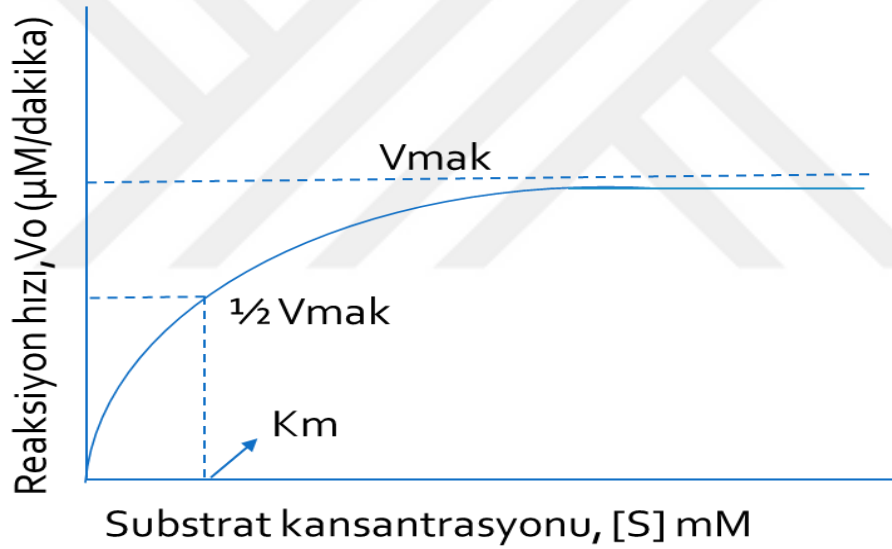


Şekil 2.61. Enzim ile katalizlenen reaksiyonlar

Michaelis-Menten denklemi (1), reaksiyon hızının substrat konsantrasyonu ile değişimini göstermektedir. Aşağıdaki denklemde V: reaksiyon hızı, V_m: maksimum hız, K_m: Michaelis-Menten sabiti, [S] substrat konsantrasyonunu ifade etmektedir.

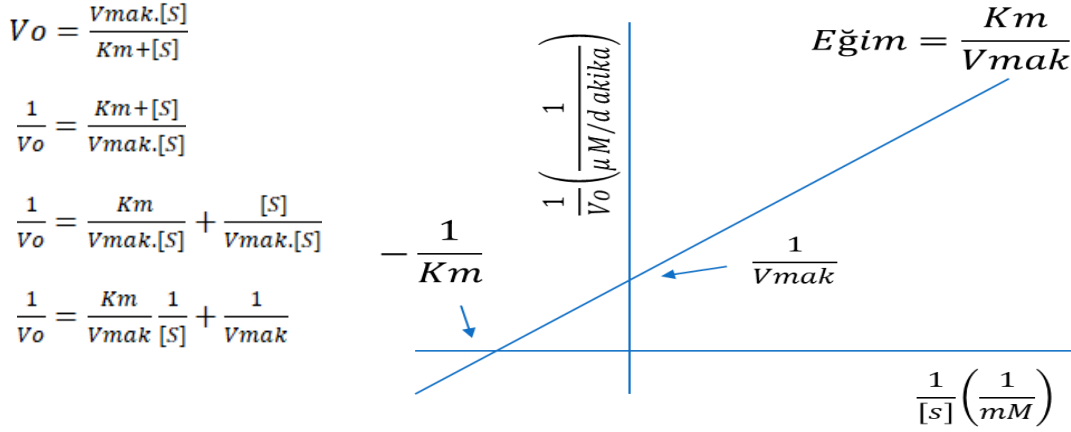
$$V = \frac{V_m \cdot [S]}{K_m + [S]} \quad (1)$$

Şekil 2.62’de gösterilen grafik enzim reaksiyonunda substrat derişiminin reaksiyon hızı ile ilişkisini gösterilmektedir. K_m değeri (Michaelis-Menten sabiti), maksimum hızın yarısına ulaşıldığındaki substrat derişimini ifade etmektedir (Anonim 3).



Şekil 2.62. Enzim katalizli reaksiyonların kinetiğine ait grafik

Michaelis-Menten denklemi bir hiperbolik eğrinin denklemi olduğundan ve hiperbolik eğrinin karakteristik noktalarını belirlemek zor olduğundan bir enzime ait V_{max} ve K_m değerlerinin deneysel olarak incelemesini kolaylaştırmak için Michaelis-Menten denkleminden Lineweaver-Burk denklemi türetilir. Bu denklemdeki veriler grafiğe geçirildiğinde doğrusal grafik olan Lineweaver-Burk grafiği elde edilir (Şekil 2.63) (Anonim 1, Anonim 4).



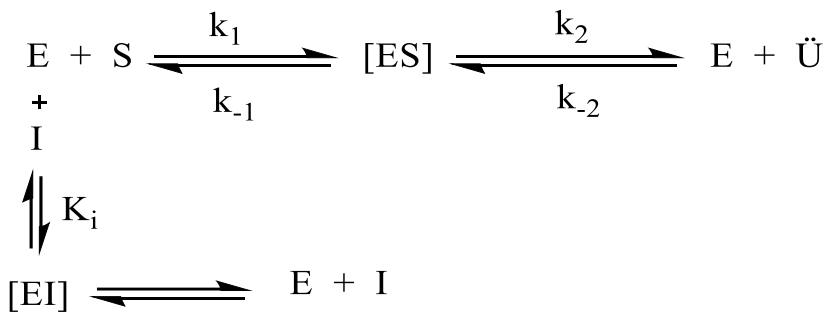
Şekil 2.63. Lineweaver-Burk denkleminin türetilmesi ve Lineweaver-Burk grafiği

2.6.2. Enzim inhibisyonu

Enzimlerin aktivitelerinin bazı bileşikler tarafından azaltılması ve hatta yok edilmesi olayına “enzim inhibisyonu” denir. İnhibisyona neden olan bileşiklere de “inhibitör” adı verilir. Birçok ilaç etken maddesi ve toksik maddeler, enzimler üzerinde inhibitör etkisi yapabilir (Keha ve Küfrevioğlu 2004). Enzimlerin inhibisyonu, bazı biyolojik sistemlerde bir kontrol mekanizması oluşturmaktadır (Anonim 4).

Enzim aktivitesine substrat konsantrasyonu, enzim konsantrasyonu, sıcaklık, pH, iyonik şiddet, inhibitör ve aktivatör etki etmektedir (Keha ve Küfrevioğlu 2005, Berg vd. 2014). Enzim inhibitörleri ile enzim inhibisyonu tersinir veya tersinmez olabilmektedir. Tersinir inhibitörlerde enzim ve inhibitör arasında bir denge kurulur.

Enzim-inhibitör [EI] kompleksinin K_i sabiti aynı zamanda “inhibitör sabitidir” ve enzimin inhibitöre olan afinitesini ifade etmektedir (Telefoncu ve Kılınç 2012). Tersinir enzim inhibisyon reaksiyonu Şekil 2.64’de gösterilmiştir.



Şekil 2.64. Tersinir enzim inhibisyon reaksiyonu

Enzimin aktif bölgesine inhibitör bağlanarak substratın enzime bağlanmasını engelleyerek, enzimin substratına olan afinitesini azaltır (Anonim 2).

Enzim inhibisyonu çalışmalarında kullandığımız enzimler hidrolaz enzimler sınıfına girmektedir. Bu kısımda hidrolaz enzimleri ve hidrolaz enzimlerinin bir alt dalı olan esteraz enzimleri ile ilgili literatür bilgisi verilmiştir.

2.6.3. Hidrolaz enzimleri

Hidrolaz enzimleri, bir kimyasal bağın hidrolizini katalizleyen enzimlerdir. Substratın molekül yapısına göre farklı isimler alabilmektedir. Peptit, glikozid, ester, eter, asit anhidrit, C-C, C-halojenür veya P-N bağlarının bir su molekülünün katılmasıyla hidrolizini katalizleyen enzimlerdir (Anonim 5). Bu enzimler katalizlediği reaksiyonlara ve substrat moleküllerine göre lipazlar, esterazlar, fosfatazlar, üreaz gibi alt dallara ayrılmaktadır.

2.6.3.1. Esteraz enzimleri

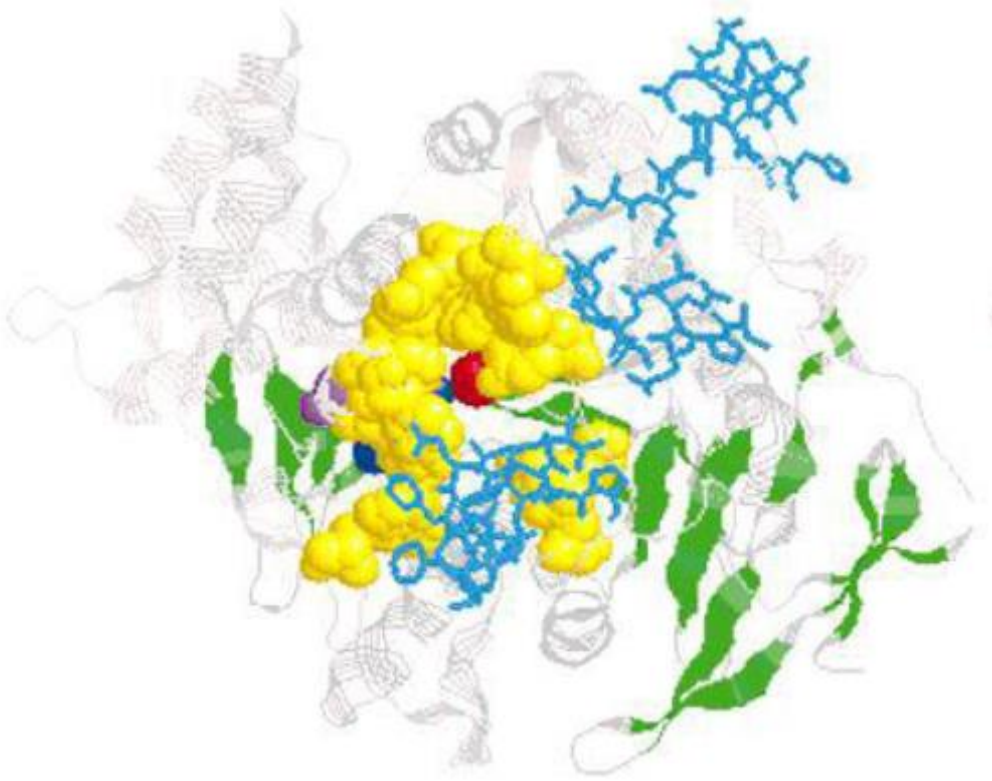
Esterleri hidroliz ederek, asit ve alkol oluşumunu sağlayan enzimler hidrolazlar sınıfına giren esterazlardır. Esterazların biyolojik işlevleri, substrat ve protein yapılarına göre farklılık gösterdiğinden farklı reaksiyonları katalizleyebilmektedir (Oakeshott vd. 1993). Esterazlar kolinesterazlar, karboksil esterazlar, aromatik esteraz, aril esterazlar ve nonspesifik esterazlar olarak sınıflandırılabilir. Kolinesterazlar ise asetilkolin esteraz ve pseudokolin esteraz olmak üzere kendi içinde iki gruba ayrılırlar (Tuna 2007; Köse 2016).

Kolinesterazlar asetilkolin (ACh), bütirilkolin (BCh) ve asetiltiyokolin (ATCh) gibi çeşitli kolinester türü moleküllerin ayrışma reaksiyonlarını katalizleyen enzimlerdir (Aynacı 2015). Asetilkolinesteraz enzimi (AChE) seçici olarak ACh'i hidroliz eden, bütirilkolinesteraz enzimi (BChE) ise ACh ve diğer kolin esterlerini hidroliz edebilen kolinesteraz enzimleridir (Neşe 2003; Temel 2008).

Yapılan araştırmalar sonucu, kinetik olarak farklı özelliğe sahip iki çeşit kolinesteraz enzimi olduğu tespit edilmiştir. Birincisi, düşük substrat konsantrasyonunda yüksek aktivite sergileyen fakat yüksek substrat konsantrasyonlarında ise inhibisyona uğrayan asetilkolinesteraz (gerçek kolinesteraz) (AChE) enzimidir. İkincisi, substrat konsantrasyonu arttıkça aktivitesinde de artış olan bütirilkolinesteraz (psödokolinesteraz) (BChE) enzimidir (La Du ve Dewal 1970; Brown vd. 1981; Massoulié vd. 1993; Neşe 2003). Kolinesterazlar hücre yenilenmesi ve farklılaşmasında, bununla birlikte farklı etkenler sonucunda oluşan strese yanıt vermede rol oynamaktadırlar (Wilson ve Nachmansohn 1954; Carlson 1992; Temel 2008).

Asetilkolinesteraz, dokularda serbest veya fosfolipidlerle birleşik halde bulunan lipotrofik etkiye sahip asetilkolini hidrolizleyen nonspesifik bir enzimdir. AChE; beyin ve eritrositlerde yüksek derişimde bulunur (Temel 2008). Asetilkolin molekülü sinir uçlarından etkilediği organa veya sinir ucundan ikinci bir sinir hücreğine impulsun taşınmasında, sinir ve kas lifleri boyunca biyoelektriksel akımın oluşmasında oldukça önemli yere sahiptir (Güven 2000). Asetilkolinesteraz enziminin en önemli fizyolojik rolü sinir uçlarından salınarak sinaps içinde nöral impulsun iletimini sağlayan bir nörotransmitter madde olan asetilkolini, kolin (ACh) ve asetik asetik asite hidrolizini sağlamaktır (Wilson ve Nachmansohn 1954, Aynacı 2015).

Asetilkolinesteraz (AChE), ilk defa 1938 yılında elektrik balığının (Torpedo marmoreta) elektrik organından ekstraksiyonla saflaştırılmıştır (Güven 2000). Enzimin üç boyutlu yapısı ilk kez Oakeshott ve arkadaşları tarafından aydınlatılmıştır. Enzim α -heliks ve β tabakalarından oluşmaktadır (Oakeshott vd. 1999) (Şekil 2.65).



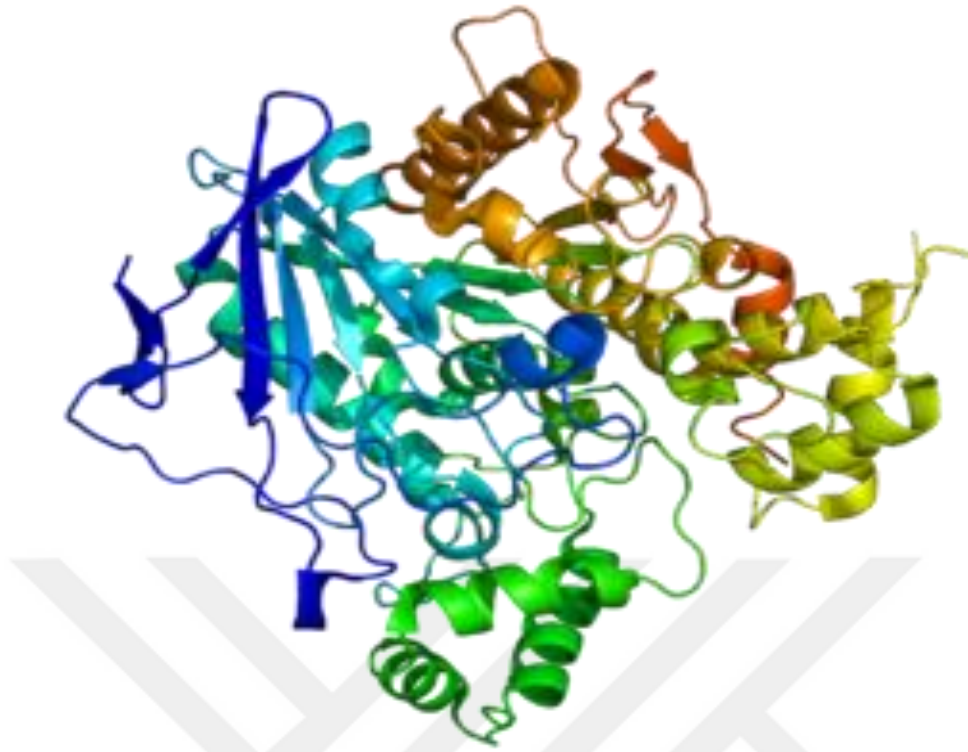
Şekil 2.65. Asetilkolinesteraz (AChE) enziminin üç boyutlu yapısı

Asetilkolinesteraz'ın aktivitesinde bir azalma ya da engelleme söz konusu olduğunda merkezi sinir sistemlerinde ciddi aksaklıklar meydana gelmektedir (Lotti 1995). Asetilkolinesteraz eksik olması durumunda yaşamamızı idare ettirmek mümkün olmamaktadır. Eksikliğinde sinir iletilişimi bloke olur ve vücudun tüm impuls iletilişimi sonlanır (Nacmansohn 1952; Göçer vd. 2013).

Alzheimer hastalığı, AChE aktivitesinin bozulması sonucu merkezi sinir sisteminin çeşitli kısımlarında nöron ve sinaps kayıpları nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Alzheimer hastalığında normal fizyolojik koşullarda dikkati arttıran ve öğrenmeye yardım eden ACh seviyesinde değişiklikler meydana gelmektedir (Fisher 2008). Bu hastalığın tedavisinde ilaç olarak AChE inhibitörleri kullanılmaktadır.

Bütirilkolinesteraz ise serum, kalp, karaciğer, pankreas, ince bağırsak ve beyin beyaz maddesinde (merkezi sinir sisteminde) bulunur. Karaciğerde sentezlenir ve kana karışır. En iyi aktivite gösterdiği pH aralığı fizyolojik pH (7,4) aralığıdır (Allam vd. 2007). Bütirilkolinesteraz enziminin üç boyutlu yapısı Şekil 2.66'da gösterilmektedir (Anonymous 1). Bütirilkolinesteraz, hem bütirilkolini hem de asetilkolini hidroliz eder ancak bütirilkolini daha hızlı şekilde hidroliz etmektedir. Bu enzimin kolin yapısında olmayan ester moleküllerini de hidroliz ettiği tespit edilmiştir (Layer vd. 2005).

Kolinesteraz enzimlerinin substrat seçicilikleri birbirinden farklı olup, AChE asetilkolini uzun zincirli kolin esterlerine göre daha hızlı hidroliz ederken, BChE enzimi de bütirilkolin ile sentetik yapıdaki substratların hidrolizini hızla gerçekleştirmektedir (Chatonnet ve Lockridge 1989).



Şekil 2.66. Bütirilkolinesteraz enziminin üç boyutlu yapısı

2.6.3.2. İnsan karbonik anhidraz (CA) enzimleri

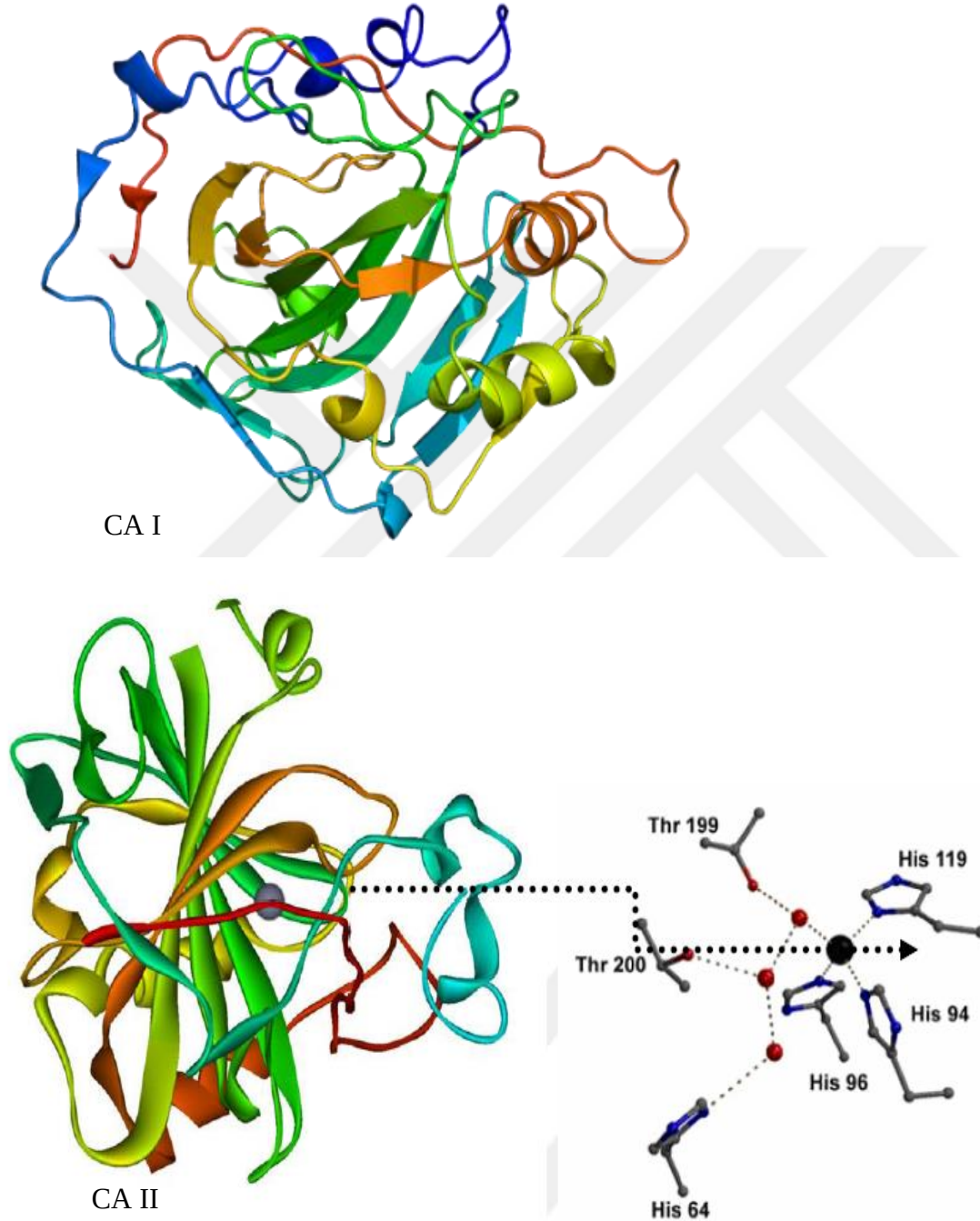
Karbonik anhidraz bütün organizmalarda yapısında Zn^{2+} iyonu bulunan CO_2 'in hidrasyonunu ve HCO_3^- 'in dehidrasyonunu tersinir olarak katalizleyen bir metaloenzimdir (Oktay vd. 2015).

İlk olarak, sığır eritrositlerinde keşfedilmiştir. Tükürük bezleri, kaslar, pankreas, beyin, mide, bağırsak sistemi, sinir sistemi, üreme sistemi, akciğerler, böbrekler, deri ve gözde CA enzimi bulunmaktadır. Böbrek, göz lensi ve gastrik mukoza CA enziminin aktif olduğu dokular arasındadır (Wistrand 1977; Chegwiddden vd. 2000; Supuran ve Scozzafava 2001; Supuran 2008). Karbonik anhidraz enzimi, genel olarak metabolik CO_2 taşınmasını sağlamanın yanı sıra, birçok dokuda H^+ ve HCO_3^- birikiminde de rol oynamaktadır. Bu dokular böbrek, gastrik mukoza ve gözlerdeki lenslerdir (Beydemir vd. 2002; Beydemir ve Gülçin 2004; Çoban vd. 2009).

Karbonik anhidraz enzimi, doku ile akciğer arasındaki CO_2/HCO_3^- 'in alınması ve taşınmasında, pH ve CO_2 homeostazında, lipogenez ve üre sentezi gibi biyokimyasal reaksiyonlarda, kemik resorpsiyonu, tümör oluşumu, asit-baz dengelerinde, kardiyovasküler sistemin düzenlemesi gibi birçok fizyolojik ve patolojik olayda görev alır (Chegwiddden vd. 2000; Innocenti vd. 2000; Nar 2011; Gülçin ve Beydemir 2013). Çeşitli inhibitörlere karşı katalitik aktivitesi ve farklı organizmalarda bulunduğu yere bağlı olarak, karbonik anhidrazlar (CA) genetik olarak α -, β -, δ -, γ -, ζ -, η - ve θ -CAlar olmak üzere yedi sınıfa ayrılırlar (Boztaş vd. 2015; Yıldırım vd. 2015; Biçer vd. 2019). Şimdiye kadar karbonik anhidraz enziminin 16 tane farklı izoenzimi bulunmuştur. Bunların beş tanesi sitoplazmik (CA I, II, III, VII ve XIII), iki tanesi mitokondriyal (CA

VA, VB), bir tanesi salgısal (CA VI), dört tanesi membrana bağlı (CA IV, IX, XII ve XIV) ve üç tanesi nonkatalitiktir (CA VIII, X, XI) (Supuran 2004; Nar 2011).

CA I ve CA II izoenzimlerinin üç boyutlu yapısı Şekil 2.67’de gösterilmiştir (Köse 2016, Anonymous 2). CA II enziminin katalitik bölgeleri (His 94, His 96, His 119) şeklin yanında gösterilmektedir. Şekilde gösterilen büyük küre Zn^{2+} iyonunu, etrafındaki küçük küreler ise immobilize olmuş su moleküllerini göstermektedir.



Şekil 2.67. CA I ve CA II izoenzimlerinin üç boyutlu yapısı

CA enzimlerinin klinik kullanımlarından, anti-glokom, antiepileptik ve diüretik özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, CA enzimleri yüksek irtifa hastalığının (mountain sickness) tedavisi, onikiparmak bağırsağı ülseri, mide ülseri ve kemik erimesi tedavisinde kullanılmaktadır (Hüseyona vd. 2018, Tuğrak vd. 2018).

Bu izoenzimler arasında en çok çalışma yapılan ve en yaygın olarak bulunanlar CA I ve CA II enzimleridir. Bu izoenzimler disülfid bağları ya da fosfat grupları bulundurmazlarken, diğer tüm izoformları disülfid bağları ve fosfat grupları içermektedirler. Saflaştırması en rahat olan ve kullanımı yaygın olan izoformu CA II'dir (Akıncıoğlu vd. 2013). CA II enzimi insan eritrosit hücrelerinden saflaştırılır. CA I ve CA II izoenzimleri üç boyutlu yapıları ve amino asit dizilişleri yönünden benzemekte olup, substratlara karşı afiniteleri farklıdır (Sarıkaya vd. 2011). CA II izoenzimi, CA I izoenziminden 100 kat daha aktif olup, katalitik aktivitesi en yüksek CA izoenzimidir (Wistrand 1977, Ryon vd. 1982).

CA II izoenzimi böbrek korteksinde membrana yapışık haldedir ve Na⁺ ile H₂O nun geri emilimi sağlamaktadır. CA II izoenzimi ile ilgili olarak CA II eksikliği sendromu sonucu kemiklerde kireçlenme, böbrek taşı oluşumu ve beyinde kireçlenme meydana gelmektedir. Bu da hCA II izoenziminin kemik, böbrek ve beyin dokuları için ne derece önemli olduğunu ortaya koymaktadır (Maren vd. 1997).

Karbonik anhidrazlar, glikoneogenez (şeker üretimi), lipogenez (yağ üretimi), üreogenez (üre üretimi), çeşitli hastalık yapıcı patojenlerin tümör oluşturmaları dahil olmak üzere birçok fizyolojik ve patolojik sürece katılırlar. CA inhibitörlerinin bilinen diüretik ve anti-glokom ilaç olarak kullanımı dışında antiobezite, antikanser ve antienfektif ilaç olma potansiyeline sahip olabileceği ortaya çıkmıştır. Bu nedenle CA enziminin inhibisyon mekanizmasının bilinmesi ve yeni bileşiklerin sentezlenmesi oldukça önemlidir (Supuran ve Scozzafava 2001, Beydemir vd. 2004, Supuran 2008).

2.6.4. Alzheimer hastalığı ve tedavisinde enzim inhibisyonunun önemi

Alzheimer, beynin bazı bölgelerindeki hücrelerin bilinmeyen nedenlerle yavaş yavaş kaybolması sonucu hafıza, konuşma, yön bulma, problem çözme, insanları tanıma gibi günlük yaşamda gerçekleştirilen pratiklerin zayıfladığı ve davranış bozukluklarının görülebildiği bir ileri yaş beyin hastalığıdır (Şahin ve Yazıcı 2007; Aynacı 2015). Nörolojik bir rahatsızlık olan Alzheimer, AChE'nin sistemli çalışmamasından kaynaklanır. Bu hastalıkta asetilkolin olması gerekenden çok daha hızlı bir biçimde ortadan kaldırılır ve böylece sinir uyarıları ya çok zayıf olur ya da sinir hücreleri arasında iletim tam olmaz (David vd. 2004).

Beyindeki sinir hücreleri arasında mesaj geçişini sağlayan bir nörotransmitter olan ACh normal bir beyinde belli bir düzeyde bulunmaktadır (Temel 2008). Yapılan araştırmalar, Alzheimer hastalığı olan çoğu kişinin beyinlerinin, azalmış ACh miktarlarına sahip olduğunu göstermiş ve bu kimyasal maddenin kaybının, hafızanın kötüleşmesiyle sonuçlandığını göstermiştir. Alzheimer hastalarının beyinlerinde yapılan çalışmalarda ayrıca kolin asetiltransferaz (ChAT) aktivitesinin azalması sonucu ACh sentezinin de azaldığına ulaşılmıştır. (Nelson ve Cox 2005). Alzheimer rahatsızlığının en önemli sebeplerinden biri beyindeki asetilkolinin miktarında meydana gelen azalmadır (Akıncıoğlu vd. 2013).

Alzheimer hastalığı olan kişilerin beyinlerindeki ACh eksikliğini düzeltmenin yollarını bulmak için yapılan araştırmaların çoğu, bilim adamlarını ACh miktarının artırılmasına doğru yöneltmiştir. Alzheimer hastalarında kolinerjik fonksiyonun artırılmasına yönelik çalışmalardan bir tanesi de ACh yıkımının oranını azaltmak için kolinesteraz inhibitörü olan ilaçların (antikolinesterazlar) geliştirilmesi olmuştur (Çalış 2000; Ercan 2002). Kolinesteraz inhibitörleri, AChE'ı tersinir veya tersinmez olarak inhibe ederek ACh'nin hidroliz reaksiyonunu durdurur ve ACh seviyesinin artmasını sağlar. Alzheimerlı hastalarda seyreden düşük ACh seviyesi bu şekilde yükseltilmiş olur.

Diğer taraftan, Alzheimer hastalarında beyinlerinde gözlenen amiloid plaklar etrafındaki AChE aktivitesinin artmış olarak bulunması da tedavide bu grup ilaçların kullanım stratejisini desteklemektedir (Ercan 2002). Günümüzde Alzheimer hastalığının tedavisinde AChE inhibitörleri, belirli bir başarı oranının elde edildiği en etkili ilaç gruplarının başında gelmektedir. Alzheimer hastalığı tedavisi amacıyla ticari olarak satılan ve değişik başarı oranlarına sahip çok farklı kolinesteraz inhibitörleri mevcuttur. Günümüzde Alzheimer hastalığının tedavisinde AChE inhibitörleri (AChEI), belirli bir başarı oranının elde edildiği tek ilaç grubudur.

Alzheimer hastalığının kesin bir tedavi yöntemi geliştirilememiştir. Hastalık tamamen giderilemese de, Alzheimer hastalarının oldukça kaliteli bir yaşam sürdürebilmesi için AChE inhibitörleri (Donepezil, Rivastigmin) yaygın olarak kullanılır (Göçer vd. 2013). Fakat inhibitör etkisi gösteren bu tür ilaçlar da gastrointestinal bozukluklar ve hepatotoksisite gibi yan etkilerin oluşumuna neden olmaktadır. Bu sebeple, son zamanlarda hem etkin hem de güvenli olan ve bunun yanında özellikle de doğal olan AChE inhibitörler daha da önem ve ilgi odağı olmuştur (Akıncıoğlu vd. 2013).

2.7. Çalışmanın Amacı

Çalışmanın ilk aşamasında, (i) başlangıç maddesi olan bis-kalkon bileşiklerinin (1a-j) Claisen-Schmidt kondenzasyon reaksiyonuyla sentezi, (ii) bis-kalkonlardan 1,4-Michael katılması yoluyla bis-sülfite türevlerinin (2a-j) sentezi, (iii) bis-sülfite bileşiklerinin (2a-j) m-CBPA (meta-kloroperbenzoik asit) ile yükseltgenmesiyle bis-sülfon türevlerinin (3a-j) sentezi, (iv) bis-kalkonlara 1,4-Michael katılması yoluyla mono-β-amino karbonil türevleri (4a-e) ve bis-β-amino karbonil (5a-e) türevlerinin sentezi amaçlanmıştır.

Çalışmamızın ikinci aşamasında sentezlenen bis-sülfite (2a-j), bis-sülfon (3a-j) ve β-amino karbonil türevlerinin (4a-e ve 5a-e) karbonik anhidraz I ve II izoenzimleri, asetilkolinesteraz ve bütirikolinesteraz enzimlerine karşı inhibisyon etkisi incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma kapsamında sentezlenen bütün ara ve sonuç ürünlerin yapılarının spektroskopik yöntemlerle (FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR) ve elementel analiz tekniği ile karakterizasyonu amaçlanmaktadır. Ayrıca sentezlenen maddelerin tek kristallerinin elde edilmesi halinde X-ray sonuçları alınarak kristal yapılarının aydınlatılması amaçlanmaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Çalışmada maddelerin sentezlenmesi ve saflaştırılmasında kullanılan tüm kimyasal madde ve çözücüler Merck, Fluka ve Sigma-Aldrich firmalarından temin edilmiştir. Tüm reaksiyonlar ince tabaka kromatografisi (TLC) (Merck Silika Gel 60 F₂₅₄ 20x20 cm² alüminyum plaka) ile izlenmiştir. Ayrıca sentezlenen bileşikler kolon kromatografisi (Merck Silika Gel 60, 230-400 mesh) ve kristalendirme yöntemi kullanılarak saflaştırılmıştır.

3.1.2. Kullanılan cihazlar

Sentez ürünlerinin yapılarının aydınlatılmasında çeşitli spektroskopik yöntemler (FT-IR, FT-NMR) ve elementel analiz tekniğinin yanı sıra, tek kristali elde edilen ürünlerin yapı aydınlatılmasında X-ışını kırınım metodundan da yararlanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Gallenkamp marka erime noktası tayin cihazıyla elde edilmiştir. FT-IR spektrumları KBr pellet yöntemi ile Bruker Tensor27 model FT-IR spektrometrisi ile alınmıştır.

¹H-NMR ve ¹³C-NMR Spektrumları Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde Bruker DPX-400 (¹H-NMR için 400 MHz, ¹³C-NMR için 100 MHz) cihazında alınmış olup, çözücü olarak dötoro-kloroform (CDCl₃), dötoro-aseton (Aseton-d₆) ve standart olarak da tetrametilsilan (TMS) kullanılmıştır. Eşleşme sabitleri (J) Hz, kimyasal kayma değerleri ise ppm cinsinden verilmiştir. Elementel analizler Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümündeki LECO CHNS-932 cihazı kullanılarak yapılmıştır.

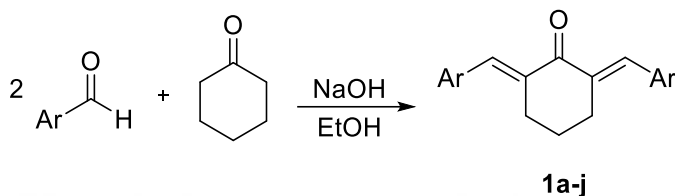
Enzim inhibisyon çalışmaları Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Enzim inhibisyonu için spektrofotometrik ölçümler Shimadzu, UV-1208 marka UV-VIS spektrofotometresiyle alındı.

X-ışını kırınım çalışmaları, Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü Kristalografi laboratuvarındaki Rigaku-Oxford Xcalibur difraktometresinde yapılmıştır. Sentezlenen bis-sülfid ve β-amino karbonil türevlerinin tek kristal yapılarının X-ışını kırınımı verileri, oda sıcaklığında Mo-Kα (λ = 0.71073 Å) ışınımı kullanılarak 50 kV ve 40 mA'da Rigaku-Oxford Xcalibur difraktometresi aracılığıyla Eos CCD dedektörü kullanılarak elde edilmiştir. Birim hücre parametreleri CrysAlis Pro yazılım programı kullanılarak saptanmıştır. Yapılar Olex2 program arayüzü kullanılarak SHELXT programı ile çözülmüştür.

3.2. Sentez Yöntemleri

3.2.1. Bis-kalkonların (1a-j) sentez yöntemi

Sikloheksanon (1 mol) 20 mL etanol içerisinde çözülerek üzerine katı halde NaOH (2 mol) ilave edildi. NaOH tamamen çözündükten sonra, 10 mL etanol de çözülmüş (2 mol) aromatik aldehit türevleri karışıma yavaş yavaş eklenerek reaksiyon oda sıcaklığında bir gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon ilerledikçe sarı renkte oluşan bis-kalkon türevlerinin balonun dibine çöktüğü gözlemlendi (Şekil 3.1).



Ar a: C₆H₅- b: 2-Naftil- c: 3-NO₂C₆H₄- d: 4-NO₂C₆H₄- e: 3-FC₆H₄-
f: 4-FC₆H₄- g: 3-ClC₆H₄- h: 4-ClC₆H₄- i: 3-BrC₆H₄- j: 4-BrC₆H₄-

Şekil 3.1. Bis-kalkon türevlerinin sentez reaksiyonu

Eğer reaksiyon sonunda çöken bir katı yoksa reaksiyon ortamına 1M HCl ilave edilerek ortam asidik yapılarak ürünlerin çökmesi sağlandı. Reaksiyon sonunda elde edilen katı ham ürünler vakum altında süzülüp, bol su ile yıkandı ve oda şartlarında kurutuldu. Daha sonra ham ürünler MeOH ile kristallendirilerek saflaştırıldı (Maşlakçı vd. 2018, Yakalı vd. 2018). Sentezlenen bis-kalkon bileşiklerinin tamamı sarı renkte olup, erime noktaları ve verimleri Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Sentezlenen bis-kalkon bileşiklerin (1a-j) erime noktaları ve verimleri

Bileşik	Erime Noktası (°C)	Verim (%)	Bileşik	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
1a	118-120	90	1f	155-156	75
1b	172-174	94	1g	187-188	85
1c	188-189	46	1h	142-144	97
1d	202-204	93	1i	142-143	98
1e	176-178	75	1j	167-169	61

3.2.2. Bis-kalkonlardan bis-sülfid türevlerinin sentezi üzerine yapılan çalışmalar

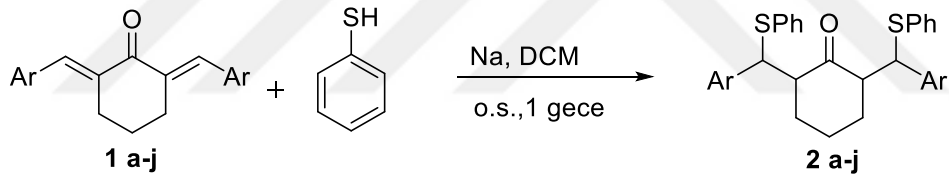
Bis-kalkonlardan bis-sülfid türevlerinin 1,4-Michael katılma reaksiyonuyla sentezi için, çeşitli Lewis asit ve bazları ile deneme reaksiyonları yapıldı (Çizelge 3.2). İyot katalizörüyle yapılan deneme reaksiyonlarında (**Deney 1-2**) izomer karışımları elde edildi. Ancak saflaştırma işlemlerinde ürün izolasyonu sağlanamadı. Diğer katalizörlerle yapılan denemelerde (**Deney 3-7**) ise reaksiyonun olmadığı tespit edilirken, metalik sodyum kullanılarak yapılan reaksiyonda ürün oluşumu gözlemlendi (**Deney 8**). Deneme reaksiyonlarına göre uygun katalizörün metalik sodyum olduğu belirlendi.

Çizelge 3.2. Bis-sülfıt sentezi için yapılan deneme reaksiyonları

Deney	Katalizör	Sıcaklık	Çözücü	Süre	Reaksiyon Durumu
1	İyot (I ₂)	Oda sıcaklığı	DCM	1 gün	İzomer Karışımı
2	İyot (I ₂)	Reflaks	DCM	1 gün	İzomer Karışımı
3	FeCl ₃	Oda sıcaklığı	DCM	1 gün	Reaksiyon olmadı
4	AlCl ₃	Oda sıcaklığı	DCM	1 gün	Reaksiyon olmadı
5	Al ₂ O ₃	Reflaks	EtOH	1 gün	Reaksiyon olmadı
6	<i>t</i> -BuOK	Oda sıcaklığı	BuOH	1 gün	Reaksiyon olmadı
7	NEt ₃	Reflaks	DCM	1 gün	Reaksiyon olmadı
8	Na	Oda sıcaklığı	DCM	1gün	Ürün Gözlendi

3.2.3. Bis-sülfıt bileşiklerinin (2a-j) sentez yöntemi

Bis-kalkon türevleri (1 mol) 20 mL diklorometan (DCM) içerisinde çözülerek üzerine taze kesilmiş metalik sodyum (0,1 mol) ilave edildi. Yarım saat sonra karışıma yavaş yavaş tiyofenol (2,4 mol) ilave edilerek, reaksiyon oda sıcaklığında bir gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyona girmeyen sodyum parçaları süzülerek ortamdan uzaklaştırıldı. Daha sonra diklorometan evaporatörde uçuruldu ve ham ürün MeOH den kristallendirildi (Biçer vd. 2019) (Şekil 3.2). Elde edilen tüm bis-sülfıt bileşikleri beyaz renkte olup, erime noktaları, verimleri ve elementel analiz sonuçları Çizelge 3.3’de verilmiştir.



Ar a: C₆H₅- b: 2-Naftil- c: 3-NO₂C₆H₄- d: 4-NO₂C₆H₄- e: 3-FC₆H₄-
 f: 4-FC₆H₄- g: 3-ClC₆H₄- h: 4-ClC₆H₄- i: 3-BrC₆H₄- j: 4-BrC₆H₄-

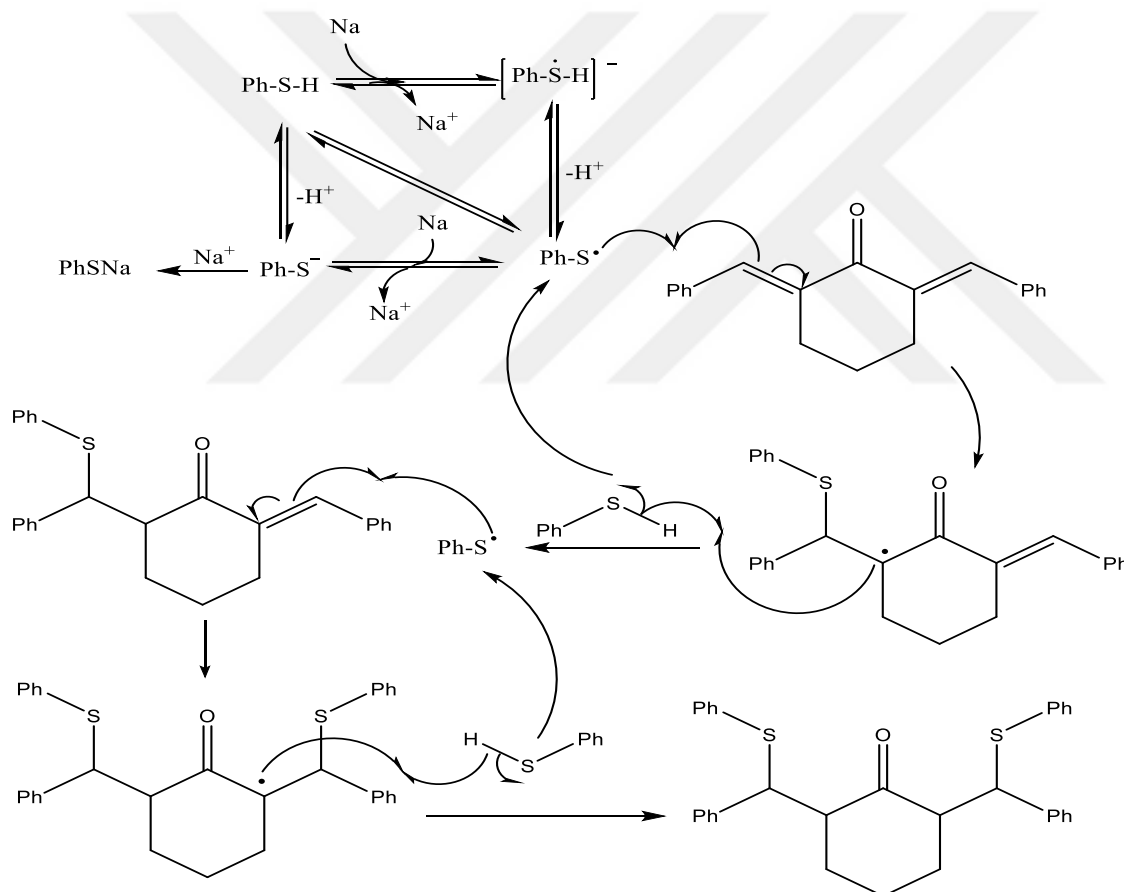
Şekil 3.2. Bis-sülfıt türevlerinin sentez reaksiyonu

Bis-sülfıt bileşiklerinin muhtemel oluşum mekanizması Şekil 3.3’de gösterilmektedir. Muhtemel mekanizmada sodyum tiyofenole elektron vererek araürün olan radikal katyon vermekte, radikal katyondan sülfenil radikali oluşmaktadır. Sülfenil radikali sodyumdan bir elektron alarak tiyolat yapısı oluşmaktadır. Tiyolat anyonu ortamdaki sodyum katyonuyla benzentiyolatın sodyum tuzunu oluşturmaktadır. Sülfenil radikalinin kalkon bileşiklerine 1,4-Michael katılmasıyla bis-sülfıt bileşikleri elde edilmektedir. Benzentiyolatın sodyum tuzunun oluştuğu deneysel olarak gözlenmiştir. (Chu vd. 2007; Glass 2018).

Çizelge 3.3. Bis-sülfıt bileşiklerinin erime noktası, verimi ve elementel analiz sonuçları

Bileşik	%C Hesaplanan	%C Bulunan	%H Hesaplanan	%H Bulunan	%S Hesaplanan	%S Bulunan	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
2a	77,73	77,64	6,07	6,12	12,96	12,83	168–169	62
2b	80,80	80,83	5,72	5,80	10,77	10,68	166–167	43
2c	65,75	65,82	4,79	4,90	10,96	10,95	138–139	36
2d	65,75	65,82	4,79	4,92	10,96	11,00	162–164	44
2e	72,45	72,60	5,28	5,43	12,08	12,20	168-168	40
2f	72,45	72,53	5,28	5,42	12,08	11,95	144–145	38
2g	68,21	68,25	4,97	5,12	11,37	11,29	115–116	35
2h	68,21	68,12	4,97	5,13	11,37	11,22	240*	52
2i	58,90	58,84	4,29	4,33	9,82	9,96	120–121	36
2j	58,90	58,86	4,29	4,42	9,82	9,76	166–167	48

*karararak bozundu

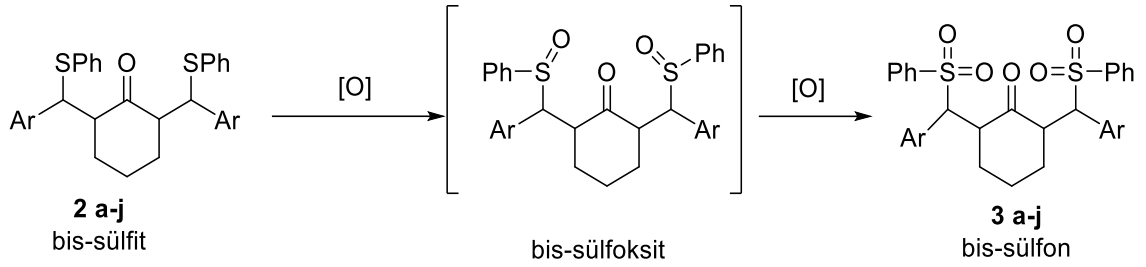


Şekil 3.3. Bis-sülfıt oluşum mekanizması

3.2.4. Bis-sülfidlerden bis-sülfon türevlerinin sentezi üzerine yapılan çalışmalar

Bis-sülfıt bileşiklerini yükseltgeyerek bis-sülfon türevlerini elde etmek için çeşitli yükseltgeyici bileşiklerle deneme reaksiyonları yapıldı. Deneme reaksiyonları sırasında alınan ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde, reaksiyon ortamında bis-sülfıt bileşiğinin önce bis-sülfoksit türevine yükseltgendiği görüldü. Reaksiyon süresi uzatıldığında bis-

sülfoksit türevlerinin bir adım daha yükseltgenerek bis-sülfonları oluşturduğu $^1\text{H-NMR}$ takibiyle tespit edildi (Şekil 3.4).



Ar a: C_6H_5 - b: 2-Naftil- c: $3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ - d: $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ - e: $3\text{-FC}_6\text{H}_4$ -
 f: $4\text{-FC}_6\text{H}_4$ - g: $3\text{-ClC}_6\text{H}_4$ - h: $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ - i: $3\text{-BrC}_6\text{H}_4$ - j: $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ -

Şekil 3.4. Bis-sülfitlerin yükseltgenmesiyle bis-sülfon türevlerinin sentezi

Bis-sülfite türevlerinin yükseltgenmesinde optimum reaksiyon şartlarını belirlemek için kullanılan yükseltgeyiciler ve reaksiyon şartları Çizelge 3.4’de verilmiştir.

Çizelge 3.4. Bis-sülfon sentezinde kullanılan yükseltgeyiciler ve reaksiyon şartları

Deney	Yükseltgeyici	Sıcaklık	Çözücü	Süre	Reaksiyon Durumu
1	H_2O_2 (4 mol)	Oda sıcaklığı	DCM	2 gün	Ürün oluşmadı
2	H_2O_2 (8 mol)	Oda sıcaklığı	DCM	4 gün	Ürün oluşmadı
3	H_2O_2 (16 mol)	Oda sıcaklığı	DCM	4 gün	Düşük verim
4	H_2O_2 (8 mol)	Ultrasonik-o.s.	DCM	2 gün	Düşük verim
5	Na_2MoO_4 (8 mol) + H_2O_2 (8 mol)	Oda sıcaklığı	DCM	2 gün	Ürün oluşmadı
6	AcOH (4 mol) + H_2O_2 (8 mol)	Oda sıcaklığı	DCM	2 gün	Düşük verim
7	$t\text{-BuOOH}$ (8 mol)	Oda sıcaklığı	DCM	1 gün	Düşük verim
8	KMnO_4 (8 mol)	Oda sıcaklığı	DCM	1 gün	Düşük verim
9	$m\text{-CPBA}$ (4 mol)	Oda sıcaklığı	DCM	4 gün	Düşük verim
10	$m\text{-CPBA}$ (8 mol)	Oda sıcaklığı	DCM	4 gün	Yüksek verim

Çizelge 3.4’deki farklı yükseltgeyicilerle yapılan denemelerden elde edilen ham ürünlerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde; yükseltgeyici olarak 4 mol H_2O_2 kullanılması durumunda bis-sülfon bileşiğinin oluşmadığı, başlangıç bileşiği bis-sülfite ve bis-sülfoksit ürün karışımının olduğu gözlemlendi (**Deney 1**). H_2O_2 miktarı 8 mole çıkarıldığında bis-sülfoksit oranının arttığı fakat istenilen bis-sülfon ürünün oluşmadığı gözlemlendi (**Deney 2**). 16 mol H_2O_2 kullanıldığında reaksiyon karışımında bis-sülfite, bis-sülfoksit ve çok az miktarda bis-sülfon bileşiğinin varlığı tespit edildi (**Deney 3**). Ultrasonik şartlarda 8 mol H_2O_2 ile yapılan denemelerde ise bis-sülfon bileşiğinin veriminde artış gözlenmedi (**Deney 4**).

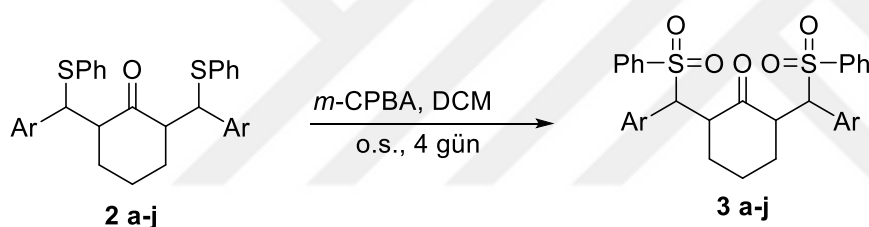
$\text{Na}_2\text{MoO}_4\text{-H}_2\text{O}_2$ ile yapılan denemede bis-sülfoksit izomerlerin olduğu, bis-sülfon ürünün oluşmadığı gözlemlendi (**Deney 5**). $\text{AcOH-H}_2\text{O}_2$ denemesinde, bis-sülfoksit ürününe kıyasla çok düşük miktarda bis-sülfon olduğu gözlemlendi (**Deney 6**). $t\text{-BuOOH}$

ve KMnO_4 yükseltgeyicileriyle yapılan denemelerde çok düşük miktarda bis-sülfon bileşiğinin oluştuğu tespit edildi (**Deney 7-8**). Bu yükseltgeyicilerle yapılan reaksiyonlarda süre uzatıldığında verimde bir artış gözlenmedi.

Yükseltgeyici olarak 4 mol *m*-CPBA kullanıldığında ise, reaksiyona girmeden kalan bis-sülfite ile bis-sülfon karışımı elde edildi. Aynı reaksiyon 8 mol *m*-CPBA kullanılarak yapıldığında 4. günün sonunda bis-sülfite bileşiğinin tamamen reaksiyona girerek tek ürün bis-sülfona yükseltgendiği tespit edildi. Yüksek verimle ve tek ürün oluşmasından dolayı bis-sülfite türevlerinin bis-sülfon bileşiklerine yükseltgenmesinde optimum reaksiyon koşulunun 8 mol *m*-CPBA ile (4 gün, oda sıcaklığı) yapılan reaksiyon olduğu sonucuna varıldı.

3.2.5. Bis-sülfon bileşiklerinin (3a-j) sentez yöntemi

Bis-sülfite türevleri (1 mol) 20 mL diklorometan (DCM) içerisinde çözüldü ve çözeltiye yarım saat içinde *m*-CPBA (8 mol) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında dört gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyonda kalan *m*-CPBA'nın fazlası %5 K_2CO_3 ve %5 NaHCO_3 ile yıkanarak uzaklaştırıldı. (Konduru vd. 2013; Ahmed vd. 2015). Ham ürün MeOH ile kristallendirildi (Şekil 3.5). Sentezlenen bis-sülfon bileşikler beyaz renkte olup, erime noktası, verimi ve elementel analiz sonuçları Çizelge 3.5'de verilmiştir.



Ar a: C_6H_5 - b: 2-Naftil- c: 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ - d: 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ - e: 3- FC_6H_4 -
 f: 4- FC_6H_4 - g: 3- ClC_6H_4 - h: 4- ClC_6H_4 - i: 3- BrC_6H_4 - j: 4- BrC_6H_4 -

Şekil 3.5. Bis-sülfon türevlerinin sentez reaksiyonu

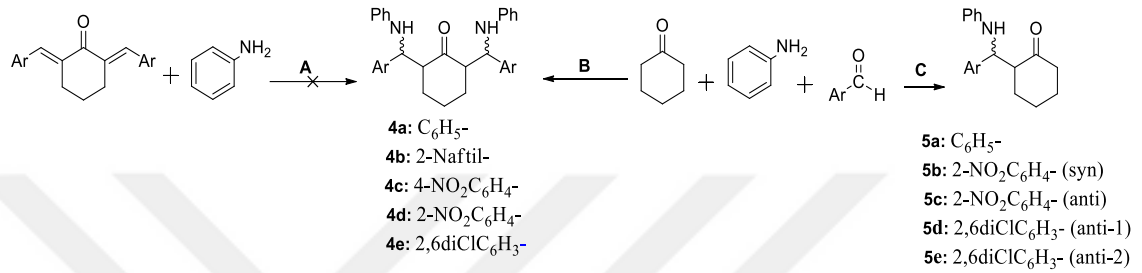
Çizelge 3.5. Bis-sülfon bileşiklerinin erime noktası, verimi ve elementel analiz sonuçları

Bileşik	%C Hesaplanan	%C Bulunan	%H Hesaplanan	%H Bulunan	%S Hesaplanan	%S Bulunan	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
3a	68,79	68,69	5,41	5,58	11,48	11,20	237-238	32
3b	72,92	73,01	5,20	5,39	9,73	9,86	246-248	48
3c	59,25	59,32	4,35	4,49	9,89	9,86	160 *	53
3d	59,25	59,22	4,35	4,53	9,89	9,76	250 *	47
3e	64,63	64,46	4,75	4,82	10,78	10,84	216-218	64
3f	64,63	64,42	4,75	4,87	10,78	10,83	206-208	99
3g	61,24	61,26	4,50	4,57	10,22	10,35	200 *	30
3h	61,24	61,33	4,50	4,53	10,22	10,33	240 *	46
3i	53,64	53,70	3,94	3,96	8,95	9,02	230-232	82
3j	53,64	53,87	3,94	4,09	8,95	9,01	181-182	97

*karararak bozundu

3.2.6. β -amino karbonil bileşiklerinin sentezi üzerine yapılan çalışmalar

β -amino karbonil bileşiklerinin sentezi için ilk olarak, bis-kalkon türevleri üzerinden sentez çalışması yapıldı (Şekil 3.5, A yöntemi). Bunun için anilinın bis-kalkon bileşiklerine 1,4-Michael katılma reaksiyonları farklı katalizör (hidroksiapatit, I_2 , $CeCl_3 \cdot 7H_2O$, $NiCl_2 \cdot 6H_2O$, ZnI_2 , $SnCl_4$ gibi), farklı reaksiyon şartları (oda sıcaklığı, reflaks, ultrasonik ortam) ve farklı çözücüler (EtOH, DMF, Toluene, AcCN) kullanılarak denendi (Şekil 3.6). Ancak bu denemelerde β -amino karbonil bileşikler elde edilemedi. Bunun üzerine multikomponent (Mannich-tipi) reaksiyon yoluyla β -amino karbonil bileşiklerinin sentezlenmesi amaçlandı (Şekil 3.6, B-C yöntemi).



Şekil 3.6. β -amino karbonil bileşiklerinin sentezi için denenen yöntemler

3.2.6.1. Multikomponent Mannich-tipi reaksiyon ile β -amino karbonil bileşiklerinin sentezi

β -amino karbonil bileşiklerinin multikomponent Mannich-tipi reaksiyon ile sentezinde sikloheksanon, anilin ve aromatik aldehit türevleri kullanıldı. Bu amaçla optimum şartları belirlemek için kullanılan farklı katalizör ve reaksiyon şartları Çizelge 3.6'da verilmiştir.

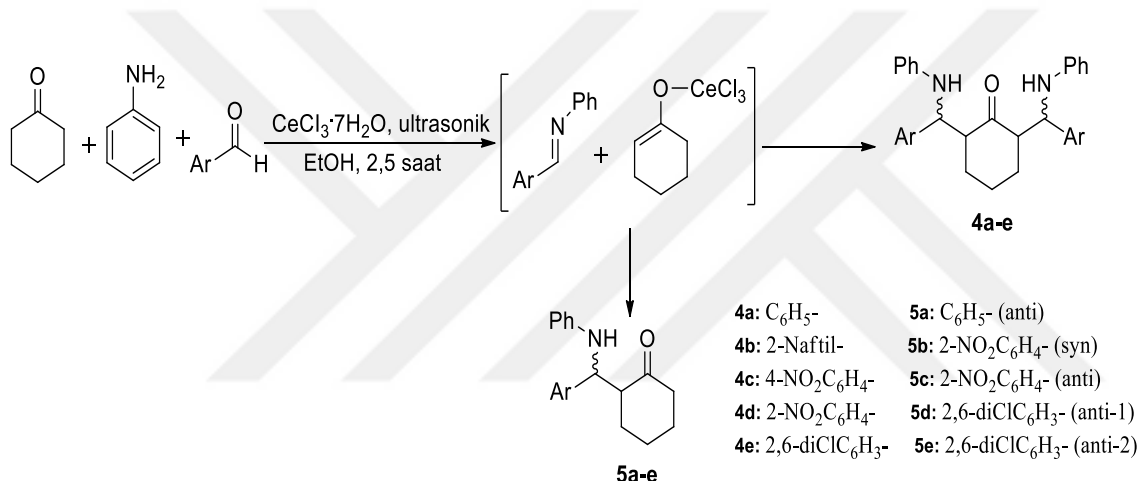
Çizelge 3.6. β -amino karbonil bileşiklerinin sentezinde kullanılan katalizör ve reaksiyon şartları

Deney	Katalizör	Sıcaklık	Çözücü	Süre	Reaksiyon Durumu
1	I_2	Oda Sıcaklığı	AcCN	2 gün	İzomer karışımı
2	$I_2-Al_2O_3$	Oda Sıcaklığı	AcCN	1 gün	İzomer karışımı
3	$Ce(SO_4)_2$	Reflaks	EtOH	1 gün	Reaksiyon olmadı
4	$Ce(SO_4)_2$	Ultrasonik- 40°C	EtOH	6 saat	Reaksiyon olmadı
5	$CeCl_3 \cdot 7H_2O$	Reflaks	EtOH	1 gün	İzomer karışımı
6	$CeCl_3 \cdot 7H_2O$	Ultrasonik-25°C	EtOH	2,5 saat	İzomer karışımı
7	NH_4OAc	Reflaks	EtOH	4 gün	Reaksiyon olmadı
8	ZnO	Reflaks	EtOH	1 gün	İzomer karışımı

^1H -NMR spektroskopisi ile reaksiyon takibi yapıldığında: iyot ve ZnO katalizörleriyle yapılan denemelere (Deney 1, 2 ve 8) çok sayıda izomer olduğu gözlemlendi. Bu reaksiyonlarda oluşan ürün miktarı düşük olduğundan, saflaştırma işlemlerinde (kolon, İTK kromatografisi ve kristallendirme) ürün elde edilemedi. $Ce(SO_4)_2$ ve

NH₄OAc ile yapılan denemelerde (**Deney 3, 4 ve 7**) ürün oluşumu gözlenmedi. CeCl₃.7H₂O ile yapılan denemelerde (**Deney 5 ve 6**) izomer oluşumu tespit edildi. Reaksiyon karışımında istenilen β-amino karbonil türevlerinin izomerlerinin yanı sıra, reaksiyona girmeyen çıkış bileşikleri ve imin türevlerinin olduğu tespit edildi. Ultrasonik şartlarda CeCl₃.7H₂O ile yapılan denemede (**Deney 6**) reaksiyon süresini uzattığımızda, ürün karışımındaki çıkış bileşiklerinin ve imin türevlerinin oranlarının azalmadığı gözlemlendi. Bu denemede maksimum verime 2,5 saat sonunda ulaşıldı. Reflaks şartlarında CeCl₃.7H₂O ile yapılan denemede (**Deney 5**) reaksiyon karışımındaki ürün oranının değişmediği gözlenmiştir. Bu nedenle β-amino karbonil türevlerinin sentezinde reaksiyon süresinin daha kısa olması nedeniyle optimum şart olarak **Deney 6** belirlendi.

Multikomponent Mannich-tipi reaksiyonda, ultrasonik şartlar altında CeCl₃.7H₂O ile anilin ve aromatik aldehitin mol oranları ayarlanarak mono- ve bis-β-amino karbonil bileşikler sentezlendi (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. Multikomponent Mannich-tipi reaksiyonuyla β-amino karbonil türevlerinin sentezi

3.2.7. Mono-β-amino karbonil bileşiklerinin sentezi

Sikloheksanon (1 mol) 10 mL etanol içerisinde çözöldü ve üzerine sırasıyla aromatik aldehit (1 mol) ve anilin (1 mol) ilave edildi. Karışıma katalizör olarak CeCl₃.7H₂O (0.20 mol) eklendi. Karışım ultrasonik banyoda 2,5 saat boyunca reaksiyona tabii tutuldu. Daha sonra çözöcö evaparatörde uçurularak, ham ürün etilasetat ile ekstrakte edildi. İmin yan ürünö, kristallendirilerek ya da hekzan ile yıkanarak ayrıldı. Kalan diasteoromerik karışım kromatografik yöntemler (kolon ve İTK) ve/veya farklı çözöcölerde kristallendirme yapılarak saflaştırıldı. Sentezlenen mono-β-amino karbonil bileşiklerin erime noktaları, verimleri ve elementel analiz sonuçları Çizelge 3.7'de verilmiştir.

3.2.8. Bis-β-amino karbonil bileşiklerinin sentezi

Sikloheksanon (1 mol) 10 mL etanol içerisinde çözöldü ve üzerine sırasıyla aromatik aldehit (2 mol) ve anilin (2 mol) ilave edildi. Karışıma katalizör olarak

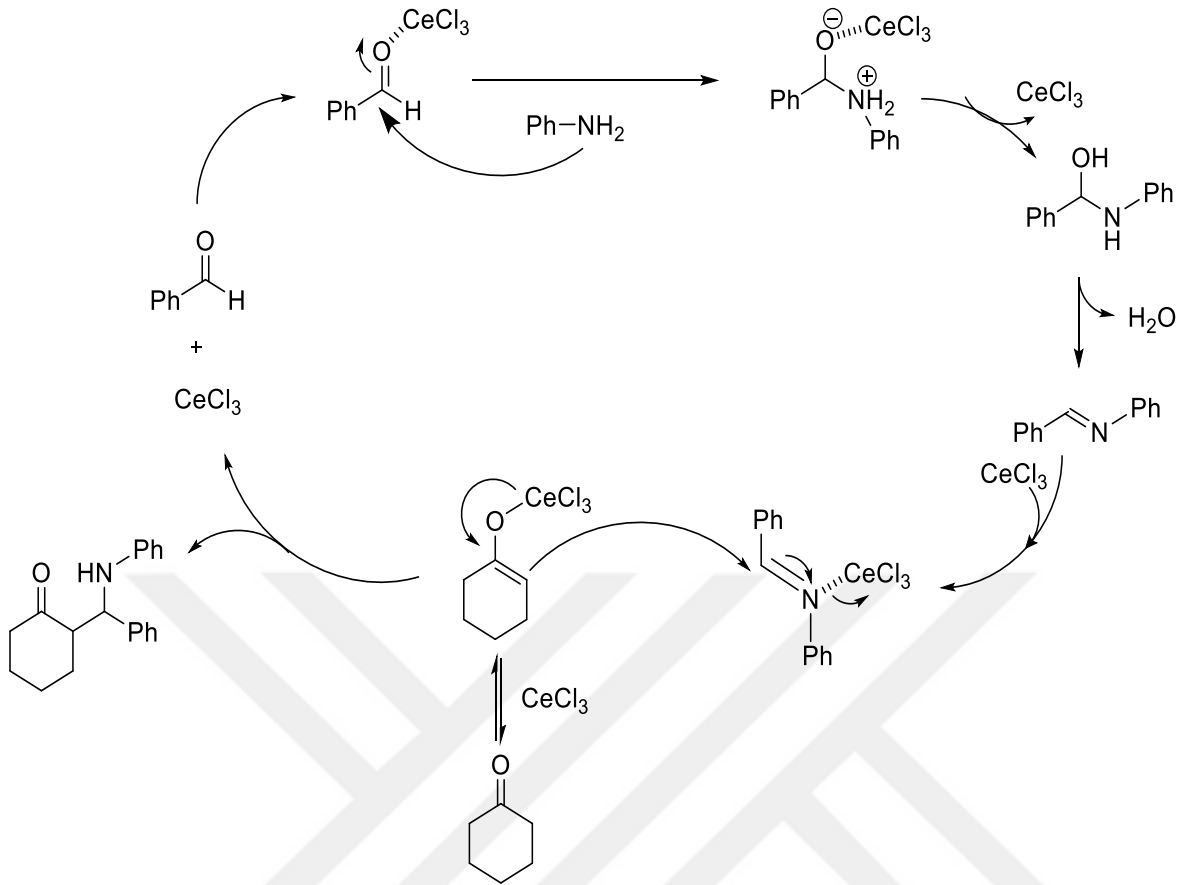
CeCl₃.7H₂O (0.20 mol) eklendi. Karışım ultrasonik banyoda 2,5 saat boyunca reaksiyona tabii tutuldu. Reaksiyon tamamlandıktan sonra mono-β-amino karbonil bileşiklerinde olduğu gibi saflaştırma çalışmaları yapıldı. Sentezlenen bis-β-amino karbonil bileşiklerin erime noktaları, verimleri ve elementel analiz sonuçları Çizelge 3.7’de verilmiştir. β-amino karbonil bileşikleri için muhtemel reaksiyon mekanizması Şekil 3.8’de verilmiştir.

Çizelge 3.7. Sentezlenen bis-β-amino karbonil (**4a-e**) ve mono-β-amino karbonil (**5a-e**) bileşiklerin erime noktaları, verimleri ve elementel analiz sonuçları

Bileşik	%C Hesaplanan	%C Bulunan	%H Hesaplanan	%H Bulunan	%N Hesaplanan	%N Bulunan	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
4a	83,44	82,47	7,00	7,24	6,08	5,91	146-148	30
4b	85,68	85,80	6,47	6,57	5,00	4,89	162-164	28
4c	69,80	69,81	5,49	6,00	10,18	10,03	170-172	48
4d	69,80	69,72	5,49	5,40	10,18	10,20	152-156	14
4e	64,23	64,18	4,72	4,60	4,68	4,58	114-116	3
5a	81,68	81,78	7,58	7,65	5,01	5,20	146-148	48
5b	70,35	70,08	6,21	6,27	8,64	8,60	168-170	8
5c	70,35	70,38	6,21	6,27	8,64	8,60	177-179	24
5d	65,53	65,50	5,50	5,45	4,02	4,12	154-156	12
5e	65,53	65,55	5,50	5,52	4,02	4,08	280*	21

*karararak bozundu

β-amino karbonil bileşikleri için muhtemel reaksiyon mekanizması Şekil 3.8’de verilmiştir.



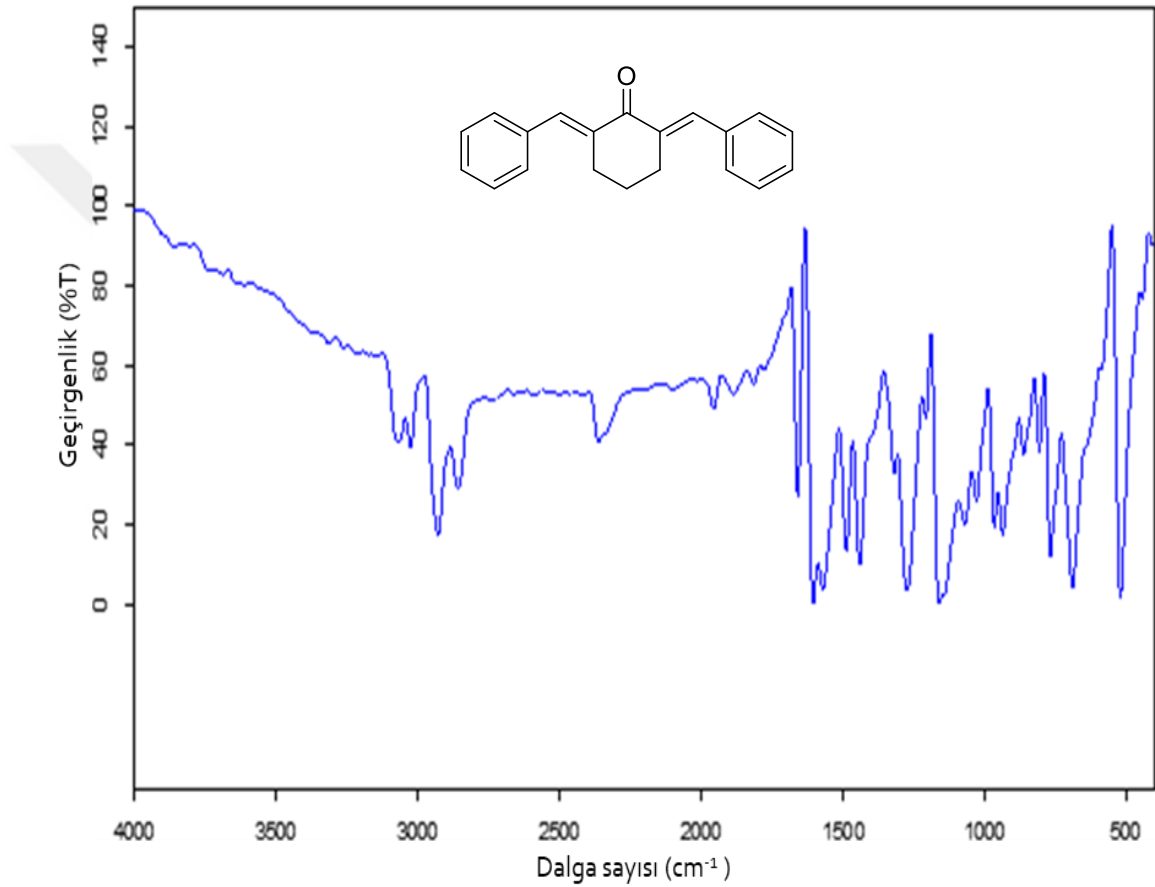
Şekil 3.8. Mutikomponent Mannich-tipi reaksiyon mekanizması

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Bis-kalkon Bileşiklerinin (1a-j) Spektral Analizi

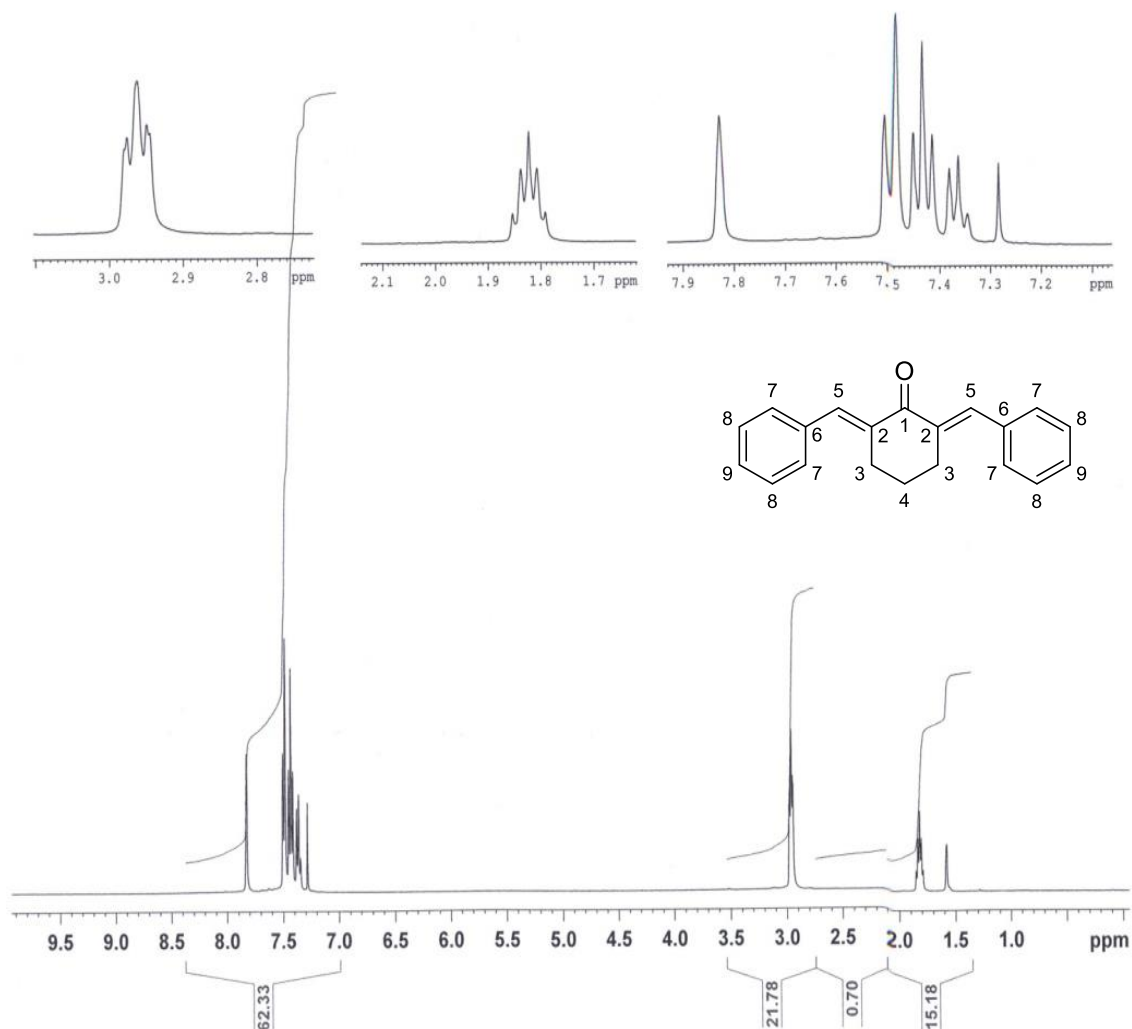
4.1.1. (2E,6E)-2,6-dibenzilidensikloheksanon (1a)'nın sentezi ile ilgili bulgular

(1a) bileşiğinin Şekil 4.1'deki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri $3066-3023\text{ cm}^{-1}$ de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2926-2858\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1658 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1603-1570\text{ cm}^{-1}$ de, aromatik düzlem dışı C-H eğilmesi $767-690\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



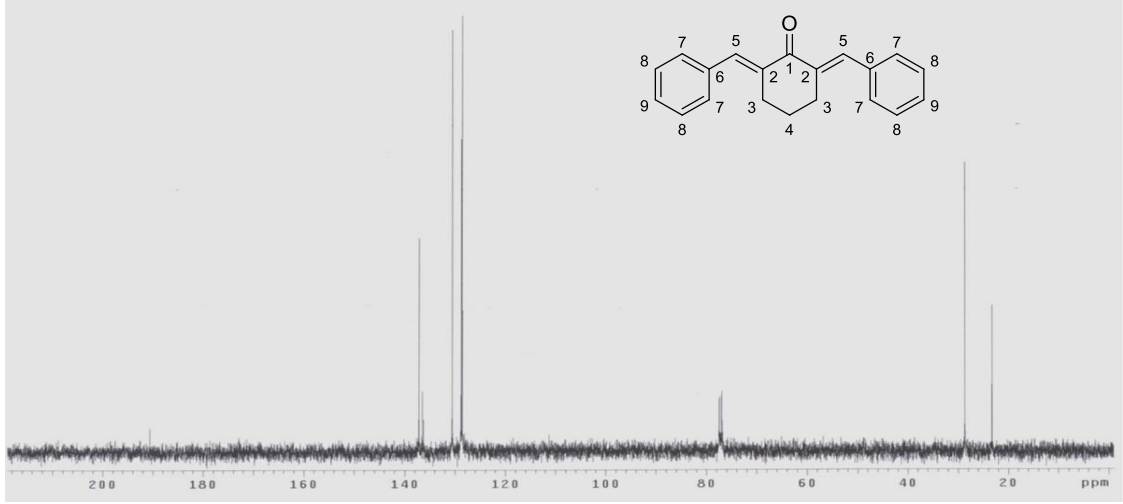
Şekil 4.1. (2E,6E)-2,6-dibenzilidensikloheksanon (1a)'nın FT-IR spektrumu (KBr disk)

(1a) bileşiğinin Şekil 4.2'deki $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, olefinik protonlar 7,80 (s, 2 HC=C, 2H) ppm'de, fenil halkalarına ait C7 protonları 7,47 (d, $J=7,6\text{ Hz}$, 4H) ppm'de, C8 protonları 7,41 (t, $J=7,6\text{ Hz}$, 4H) ppm'de ve C9 protonları 7,34 (d, $J=6,8\text{ Hz}$, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki (CH₂) metilen C3 protonları 2,94 (t, $J=6,0\text{ Hz}$, 4H) ve C4 protonları 1,80 (p, $J=6,2\text{ Hz}$, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.2. (2E,6E)-2,6-dibenzilidensikloheksanon (**1a**)'nın ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃, ppm)

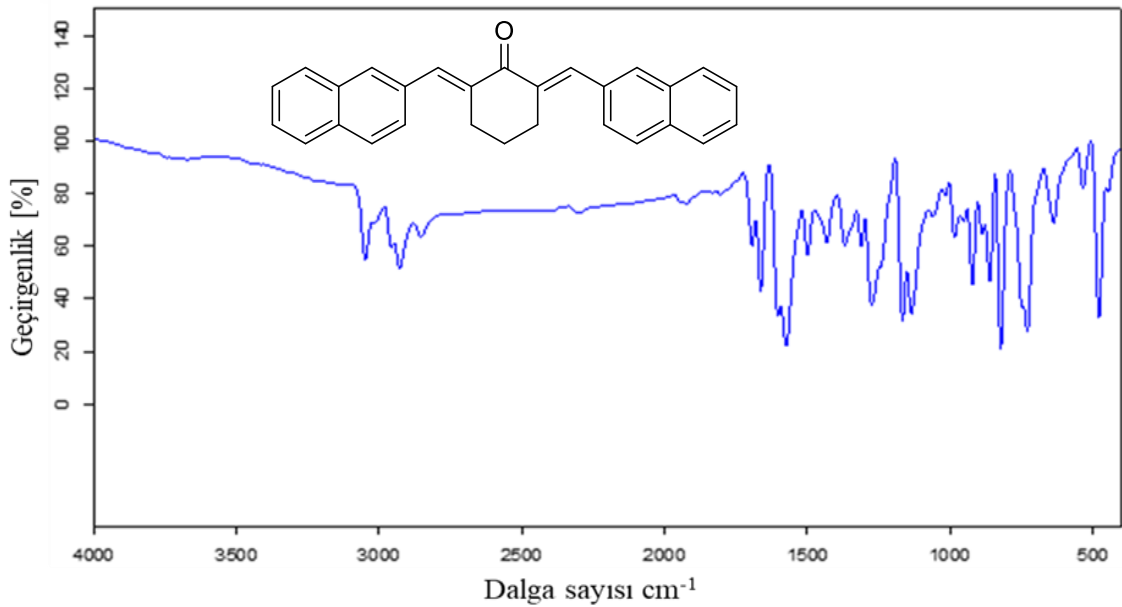
(**1a**) bileşiğinin Şekil 4.3'deki ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 190,6 (C_{ipso}) ppm'de, olefinik karbonlar 137,2 ve 136,4 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkasına ait C6 nolu karbonları 136,3 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkasına ait diğer karbonlar 130,6, 128,8 ve 128,6 ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki metilen C3 karbonları 28,7 ve C4 karbonu 23,3 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.3. (2E,6E)-2,6-dibenzilidensikloheksanon (**1a**)'nın ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

4.1.2. (2E,6E)-2,6-bis(naftalen-2-ilmetilen)sikloheksanon (**1b**)'nin sentezi ile ilgili bulgular

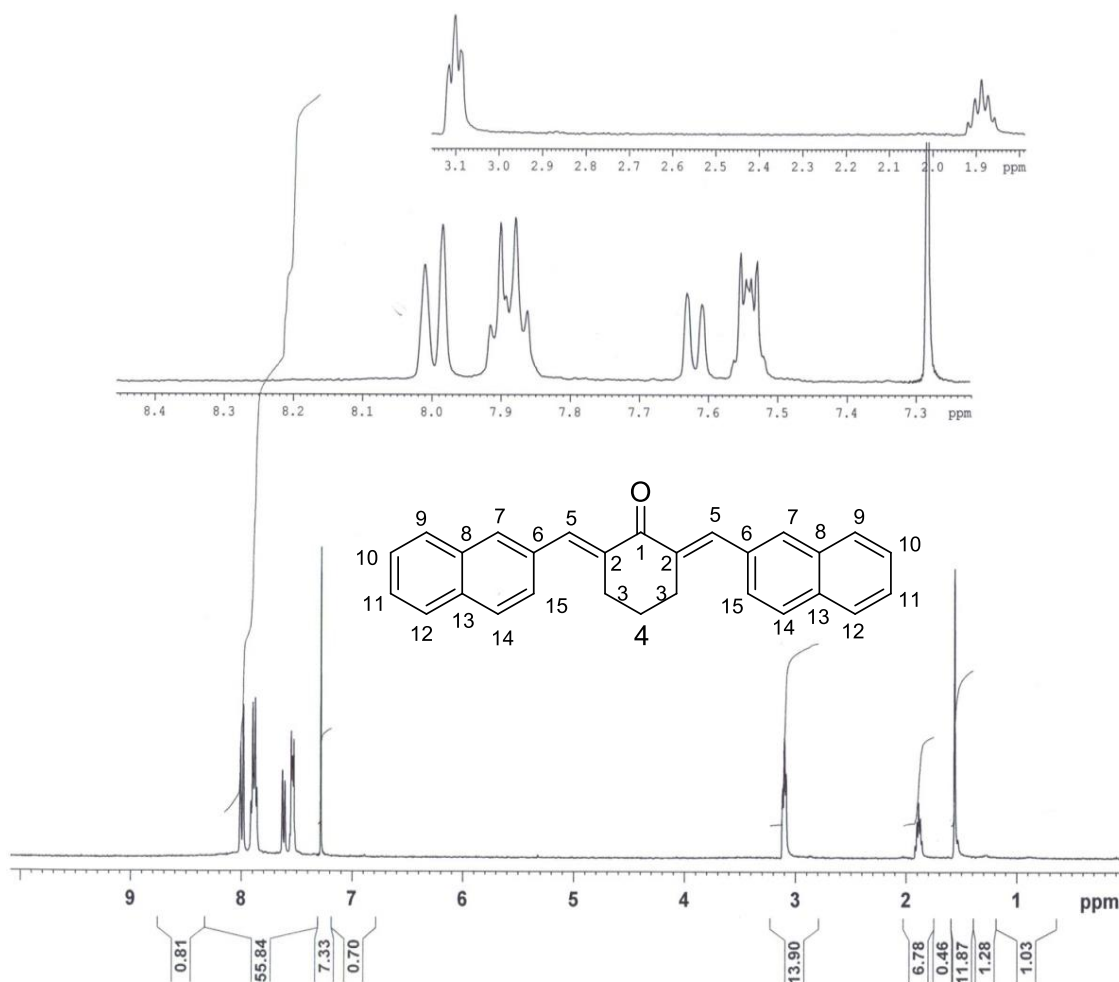
(**1b**) bileşiğinin Şekil 4.4'deki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3050 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2957\text{-}2854\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1693 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1663\text{-}1575\text{ cm}^{-1}$ de, aromatik düzlem dışı C-H eğilmesi $861\text{-}729\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



Şekil 4.4. (2E,6E)-2,6-bis(naftalen-2-ilmetilen)sikloheksanon (**1b**)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

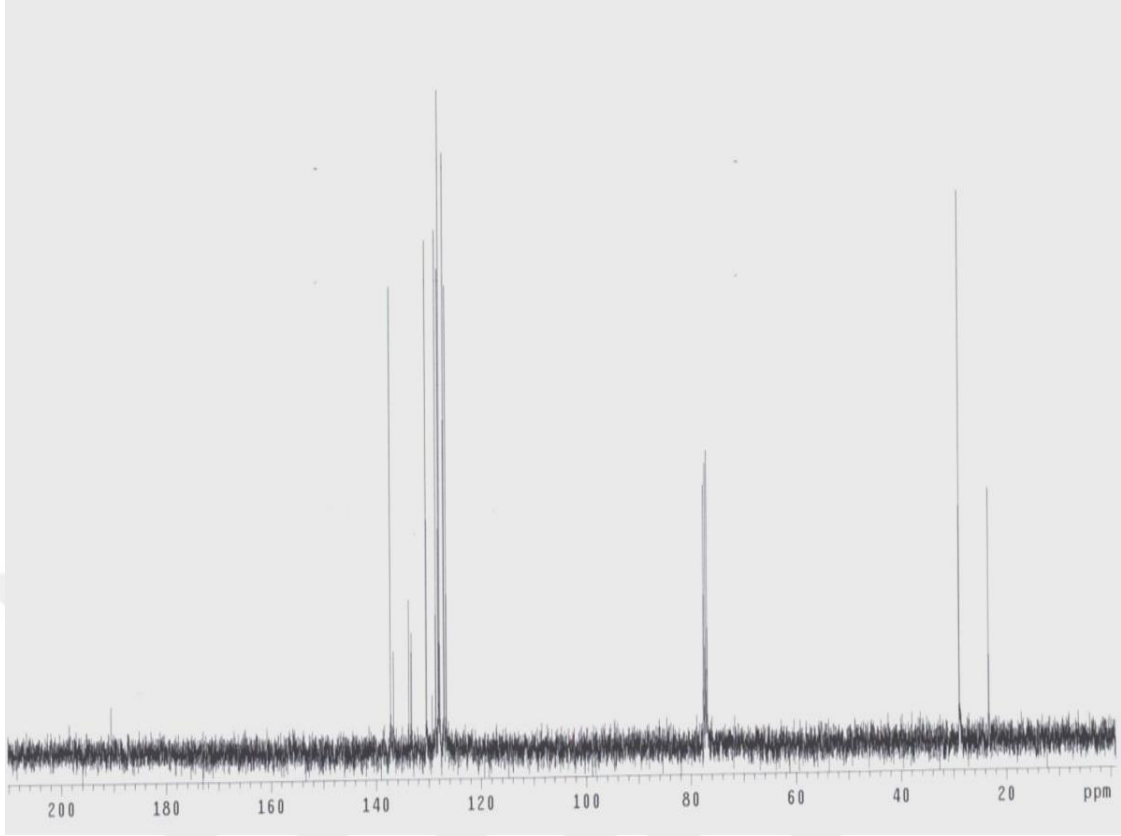
(**1b**) bileşiğinin Şekil 4.5'deki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, olefinik protonlar $7,99\text{ (s, 2 HC=C, 2H)}$ ppm'de, naftil halkalarındaki C7 protonları $8,01\text{ (s, 2H)}$ ppm'de, diğer protonlar $7,93\text{-}7,84\text{ (m, 12H)}$ ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksan

halkasındaki (CH₂) metilen C3 protonları 3,10 (t, $J = 6,2$ Hz, 4H) ve C4 protonları 1,86 (p, $J = 6,2$ Hz, 2H) ppm’de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.5. (2E,6E)-2,6-bis(naftalen-2-ilmetlen)sikloheksanon (**1b**)’nin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃, ppm)

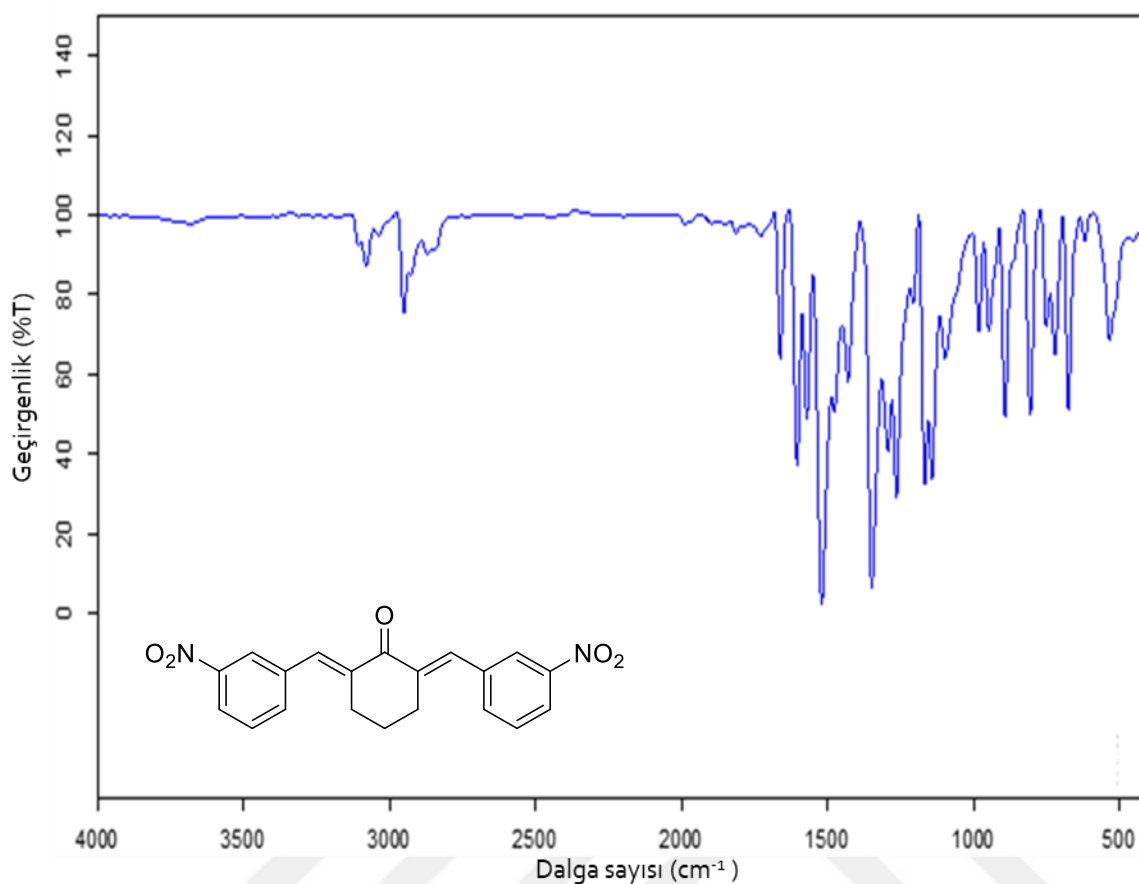
(**1b**) bileşiğinin Şekil 4.6’daki ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 190,5 (C_{ipso}) ppm’de, olefinik karbonlar 136,7 (C_{ipso}) ve 137,3 ppm’de, naftil halkasına ait karbonlar 133,8 (C_{ipso}), 133,4 (C_{ipso}), 133,3 (C_{ipso}), 130,5, 128,7, 128,2, 127,9, 127,1 ve 126,7 ppm’de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki (CH₂) metilen C4 karbonları 23,3 ve C3 karbonu 28,9 ppm’de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.6. (2E,6E)-2,6-bis(naftalen-2-ilmethyl)sikloheksanon (1b)'nin ¹³C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl₃, ppm)

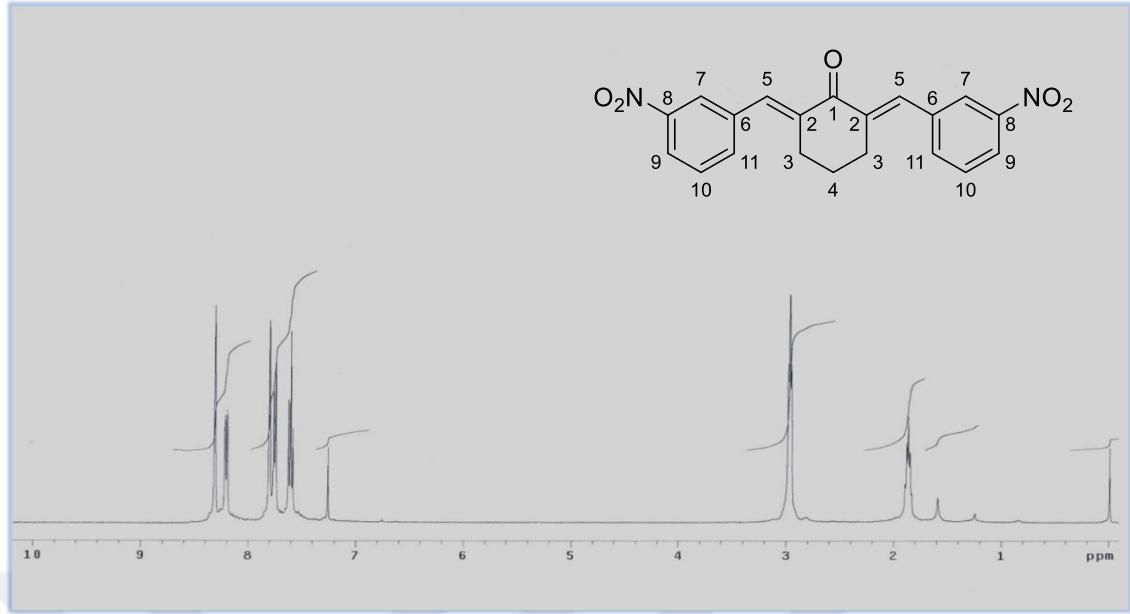
4.1.3. (2E,6E)-2,6-bis(3-nitrobenzyliden)sikloheksanon (1c)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(1c) bileşiğinin Şekil 4.7'deki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3080 cm⁻¹ de, alifatik C-H gerilme titreşimleri 2952-2873 cm⁻¹ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1663 cm⁻¹ de, C=C gerilme titreşimleri 1605-1572 cm⁻¹ de, NO₂ asimetrik gerilmesi 1521 cm⁻¹ de, NO₂ simetrik gerilmesi 1349 cm⁻¹ de, aromatik düzlem dışı C-H eğilmesi 807-722 cm⁻¹ de gözlenmektedir.



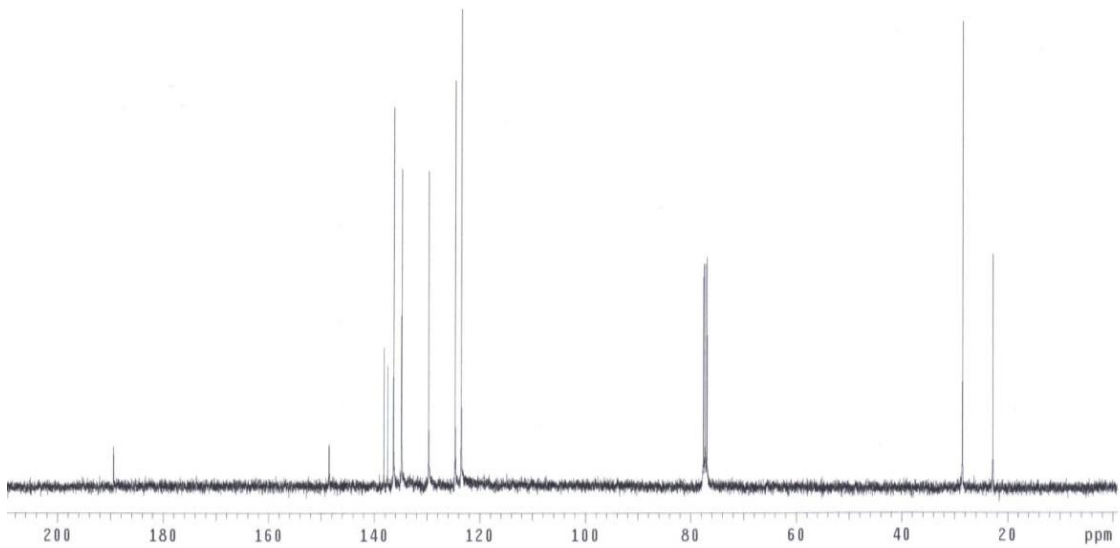
Şekil 4.7. (2E,6E)-2,6-bis(3-nitrobenzyliden)sikloheksanon (**1c**)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(**1c**) bileşiğinin Şekil 4.8'deki $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, fenil halkasında NO_2 grubuna komşu C7 protonları 8,31 (s, 2H) ppm'de, C9 protonları 8,21 (d, $J_{\text{ABX}} = 8,0$ Hz, 2H) ppm'de, olefinik C5 protonları 7,80 (s, 2 HC=C, 2H) ppm'de, fenil halkasındaki C11 protonları 7,69 (d, $J_{\text{ABX}} = 7,6$ Hz, 2H) ppm'de, C10 protonları 7,60 (t, $J_{\text{ABX}} = 7,8$ Hz, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksan halkasındaki (CH_2) metilen C3 protonları 2,96 (t, $J = 5,4$ Hz, 4H) ve C4 protonları 1,86 (p, $J = 6,0$ Hz, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.8. (2E,6E)-2,6-bis(3-nitrobenzyliden)sikloheksanon (**1c**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

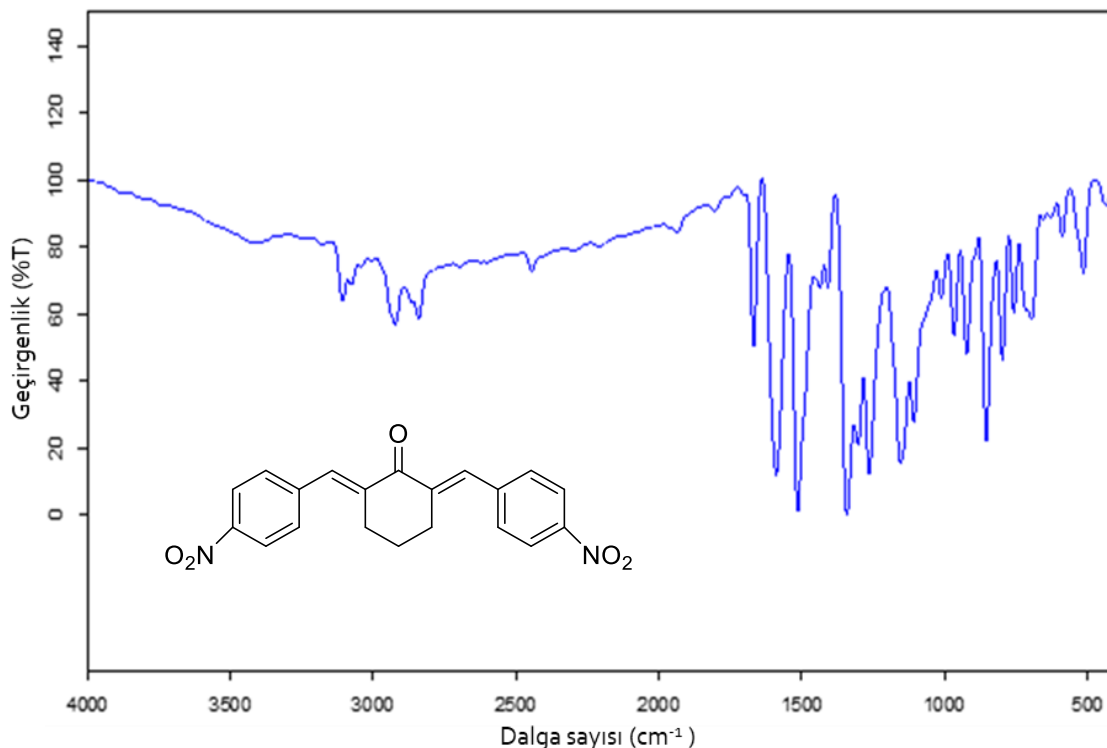
(**1c**) bileşiğinin Şekil 4.9'daki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 189,4 (C_{ipso}) ppm'de, olefinik karbonlar 138,2 (C_{ipso}) ve 134,9 ppm'de, fenil halkarındaki C8 karbonları 148,5 (C_{ipso}) ppm'de, C6 karbonları 137,5 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkasına ait diğer karbonlar 136,4, 129,8, 124,7 ve 123,5 ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki (CH_2) metilen C3 karbonları 28,5 ve C4 karbonu 22,8 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.9. (2E,6E)-2,6-bis(3-nitrobenzyliden)sikloheksanon (**1c**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

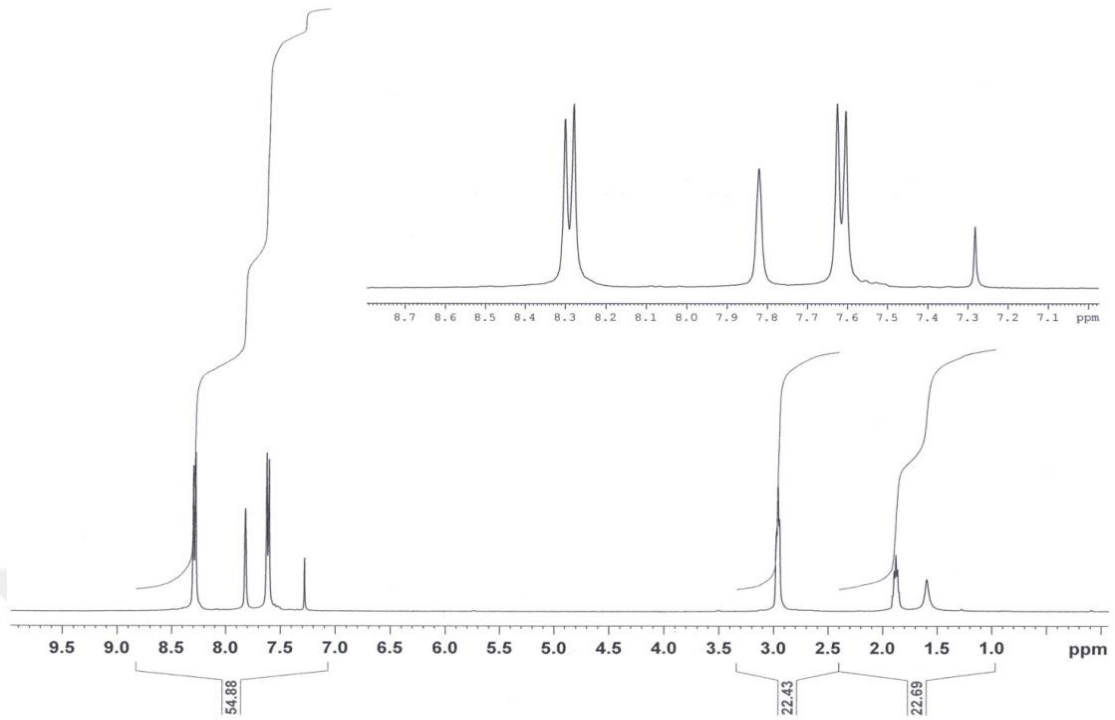
4.1.4. (2E,6E)-2,6-bis(4-nitrobenziliden)siklohekzanon (**1d**)’nin sentezi ile ilgili bulgular

(**1d**) bileşiğinin Şekil 4.10’daki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3108 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2922\text{--}2841\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1668 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1590\text{--}1514\text{ cm}^{-1}$ de, NO_2 simetrik gerilmesi 1342 cm^{-1} de, NO_2 asimetrik gerilmesi 1514 cm^{-1} de, aromatik düzlem dışı C-H eğilmesi $854\text{--}798\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



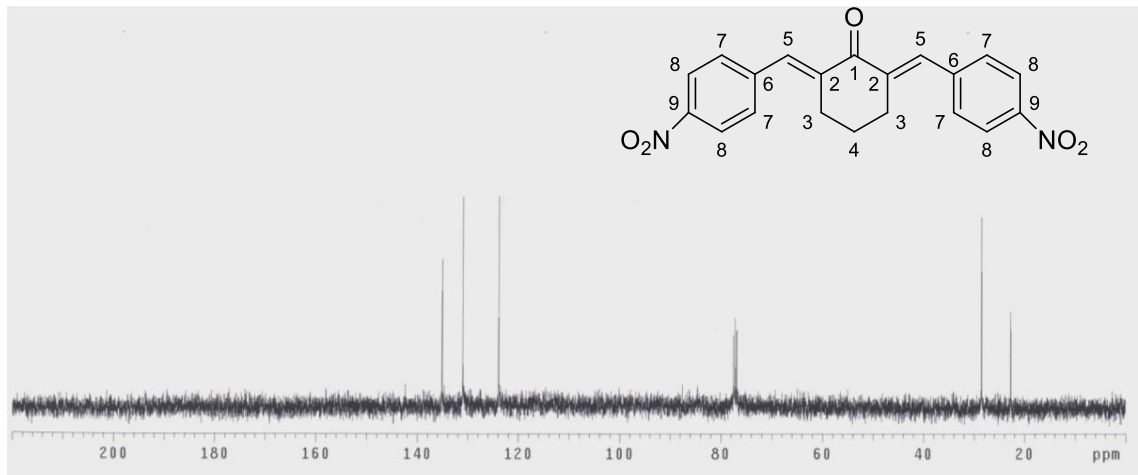
Şekil 4.10. (2E,6E)-2,6-bis(4-nitrobenziliden)siklohekzanon (**1d**)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(**1d**) bileşiğinin Şekil 4.11’deki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, fenil halkasındaki NO_2 grubuna komşu olan protonlar $8,28\text{ (d, } J_{AB}= 8,8\text{ Hz, 4H) ppm}$ ’de, olefinik protonlar $7,80\text{ (s, 2 HC=C, 2H) ppm}$ ’de, C7 protonları $7,58\text{ (d, } J_{AB}= 8,8\text{ Hz, 4H) ppm}$ ’de rezonansa gelmiştir. Siklohekzanon halkasındaki (CH_2) metilen C3 protonları $2,93\text{ (t, } J= 5,0\text{ Hz, 4H)}$ ve C4 protonları $1,86\text{ (p, } J= 6,0\text{ Hz, 2H) ppm}$ ’de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.11. (2E,6E)-2,6-bis(4-nitrobenzyliden)sikloheksanon (**1d**)'nin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃, ppm)

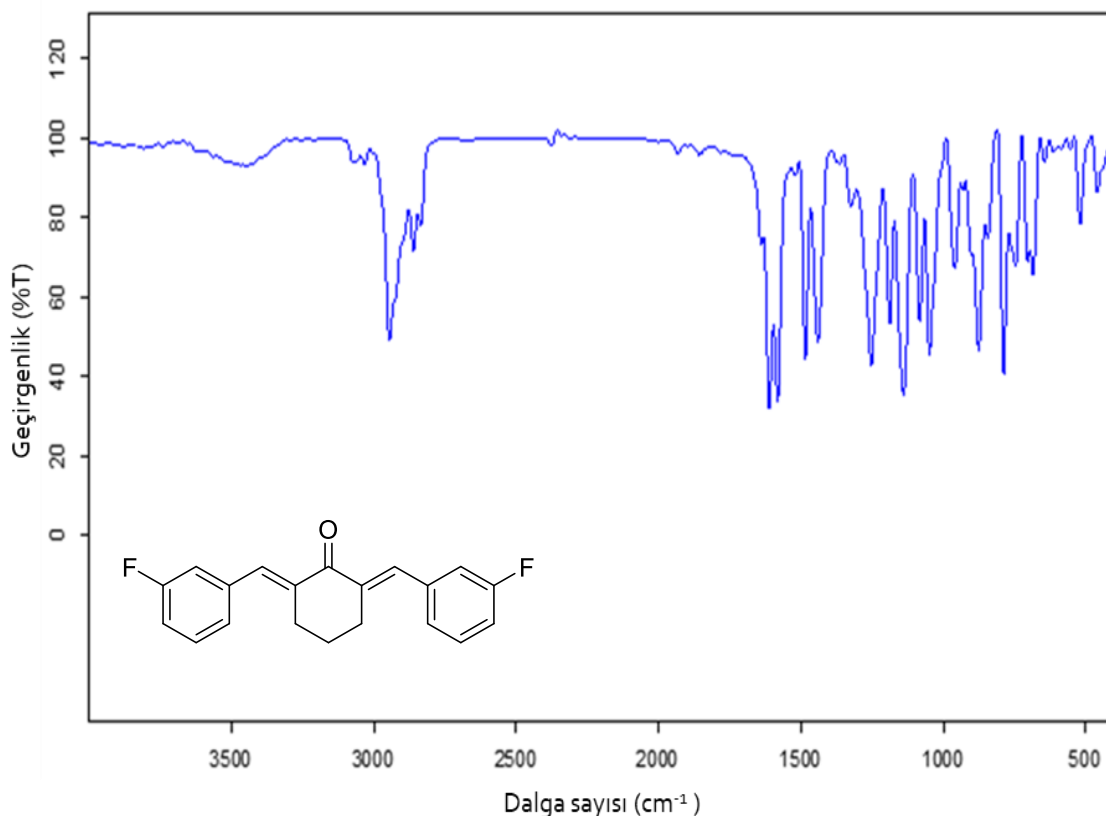
(1d) bileşiğinin Şekil 4.12'deki ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde, C1 karbonil karbonu, C2, C6 ve C9 karbonları, süre kısa kesildiğinden dolayı gözlenmemiştir. Gözlenen olefinik C5 karbonları 136,1 ppm'de, fenil halkalarındaki C7 karbonları 131,0 ppm'de, C8 karbonları 123,9 ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki (CH₂) metilen C3 karbonları 28,6 ve C4 karbonu 22,8 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.12. (2E,6E)-2,6-bis(4-nitrobenzyliden)sikloheksanon (**1d**)'nin ¹³C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl₃, ppm)

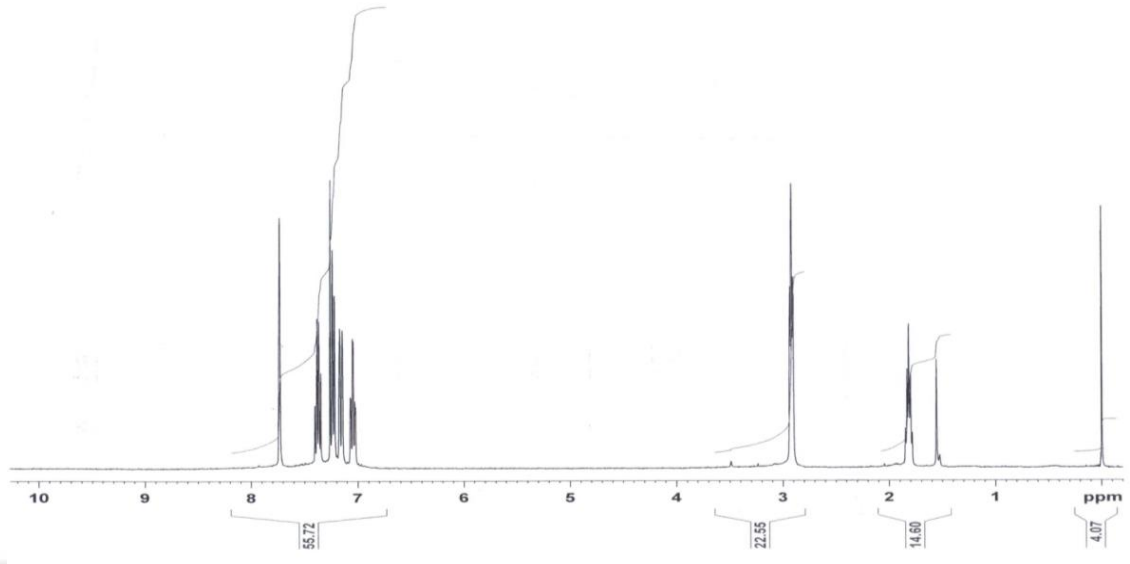
4.1.5. (2E,6E)-2,6-bis(3-florobenziliden)sikloheksanon (**1e**)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(**1e**) bileşiğinin Şekil 4.13'deki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3032 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2945\text{--}2835\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1611 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1583\text{--}1441\text{ cm}^{-1}$ de, Ar-F gerilmesi 1140 cm^{-1} de, aromatik düzlem dışı C-H eğilmesi $747\text{--}685\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



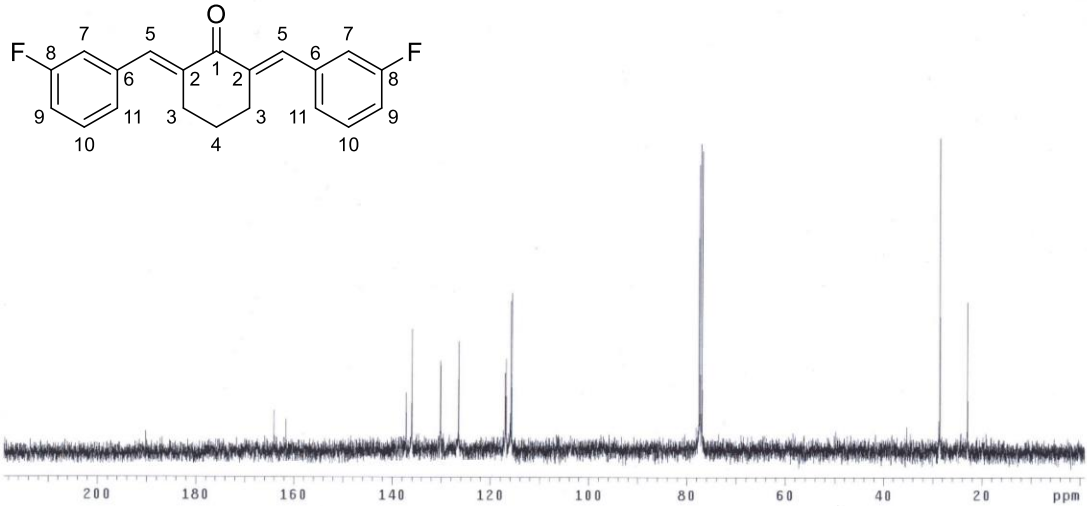
Şekil 4.13. (2E,6E)-2,6-bis(3-florobenziliden)sikloheksanon (**1e**)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(**1e**) bileşiğinin Şekil 4.14'deki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, olefinik protonlar $7,73$ (s, 2 HC=C, 2H) ppm'de, fenil halkasındaki C7 protonları $7,36$ (dd, $J=7,2\text{ Hz}$, $J=1,2\text{ Hz}$, 4H) ppm'de, C9 protonları $7,23$ (d, $J=7,2\text{ Hz}$, 2H) ppm'de, C11 protonları $7,16$ (d, $J=9,6\text{ Hz}$, 2H) ppm'de, C10 protonları $7,00$ (td, $J=7,2\text{ Hz}$, $J=1,2\text{ Hz}$, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki (CH_2) metilen C3 protonları $2,92$ (t, $J=6,2\text{ Hz}$, 4H) ve C4 protonları $1,82$ (p, $J=6,0\text{ Hz}$, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.14. (2E,6E)-2,6-bis(3-florobenziliden)siklohekzanon (**1e**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

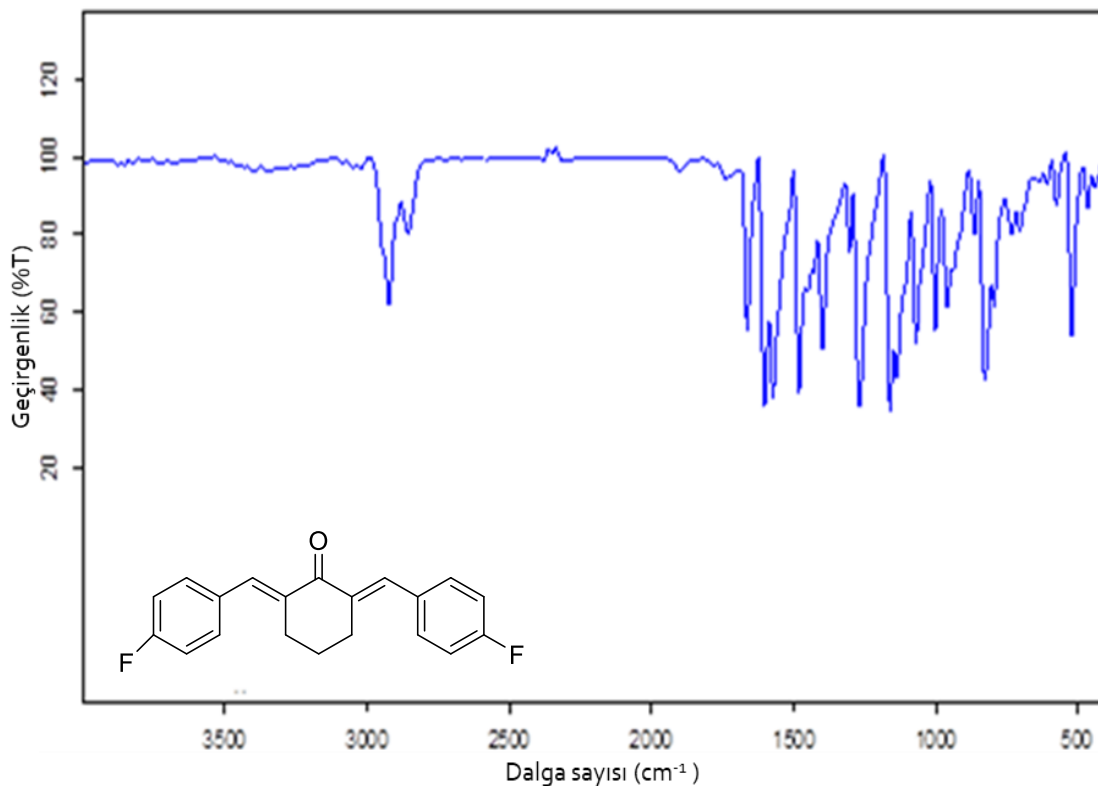
(**1e**) bileşiğinin Şekil 4.15'deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 190,0 ppm'de, olefinik karbonlar 138,2 (C_{ipso}) ve 136,0 ppm'de, fenil halkalarındaki C8 karbonları 162,8 (C_{ipso}) (d, $J = 244,4$ Hz) ppm'de, C6 karbonları 137,2 (C_{ipso}) ppm'de, C9 karbonları 116,8 (d, $J = 21,2$ Hz) ppm'de, C7 karbonları 115,7 (d, $J = 21,3$ Hz) ppm'de, C10 karbonları 130,1 (d, $J = 8,4$ Hz) ppm'de, C11 karbonları 126,5 ppm'de rezonansa gelmiştir. Siklohekzanon halkasındaki (CH_2) metilen C3 karbonları 28,6 ve C4 karbonu 23,0 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.15. (2E,6E)-2,6-bis(3-florobenziliden)siklohekzanon (**1e**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

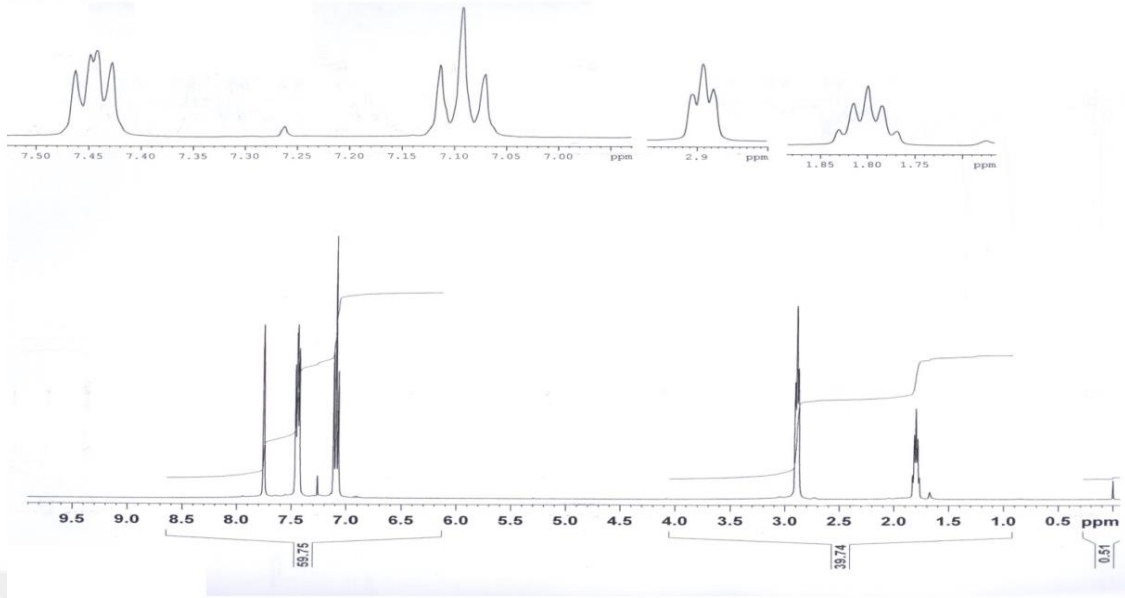
4.1.6. (2E,6E)-2,6-bis(4-florobenziliden)sikloheksanon (**1f**)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(**1f**) bileşiğinin Şekil 4.16'daki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3064 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2925\text{--}2850\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1662 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1605\text{--}1572\text{ cm}^{-1}$ de, Ar-F gerilmesi 1158 cm^{-1} de, aromatik düzlem dışı C-H eğilmesi $840\text{--}795\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



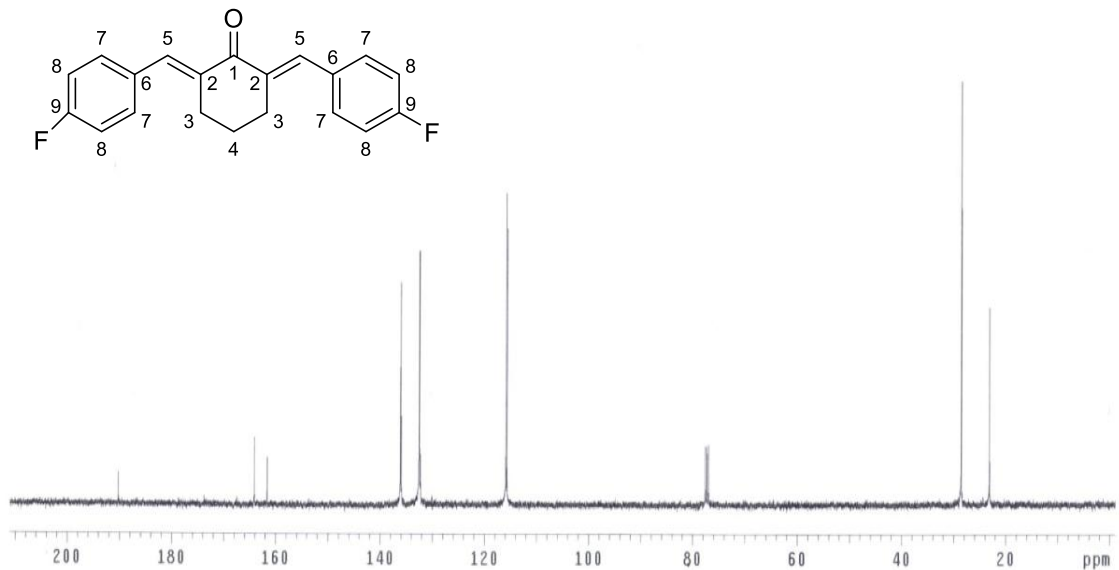
Şekil 4.16. (2E,6E)-2,6-bis(4-florobenziliden)sikloheksanon (**1f**)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(**1f**) bileşiğinin Şekil 4.17'deki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, olefinik protonlar $7,75\text{ (s, 2 HC=C, 2H)}$ ppm'de, fenil halkarındaki C7 protonları $7,45\text{ (dd, } J_{AB}=7,2\text{ Hz, } J=5,6\text{ Hz, 4H)}$, floro komşu C8 protonları $7,10\text{ (t, } J_{AB}=8,6\text{ Hz, 4H)}$ ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki (CH_2) metilen C3 protonları $2,89\text{ (t, } J=5,2\text{ Hz, 4H)}$ ve C4 protonları $1,80\text{ (p, } J=6,2\text{ Hz, 2H)}$ ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.17. (2E,6E)-2,6-bis(4-florobenziliden)sikloheksanon (**1f**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

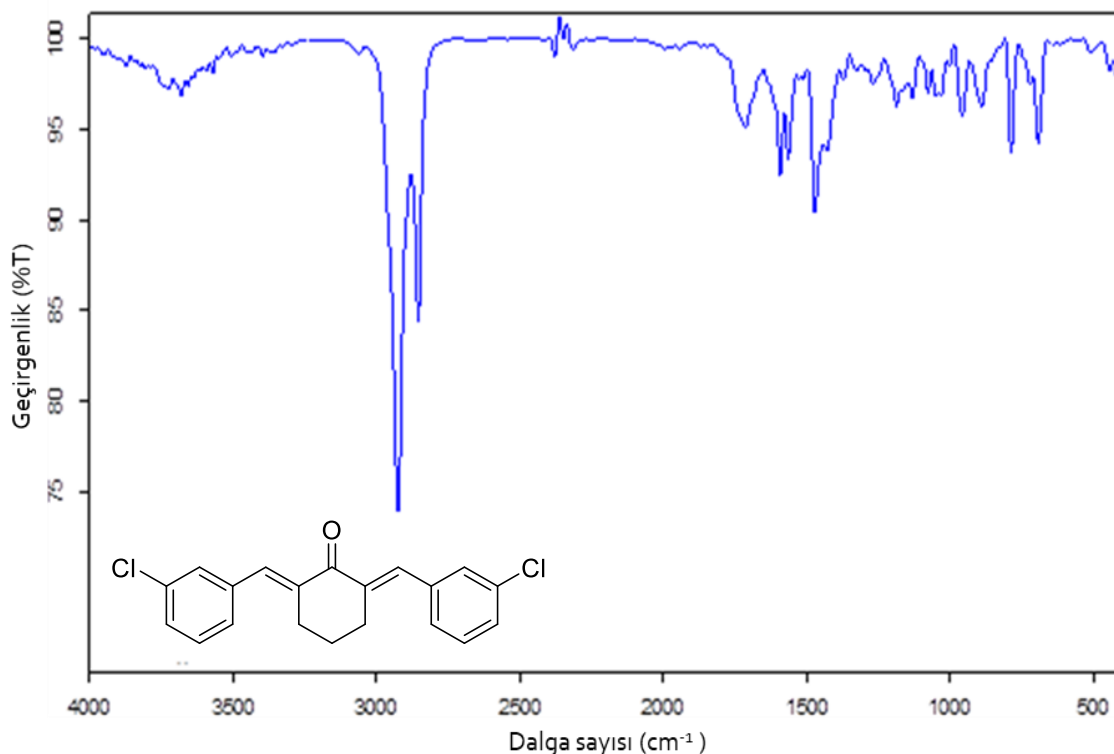
(**1f**) bileşiğinin Şekil 4.18'deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 190,2 (C_{ipso}) ppm'de, florun bağlı olduğu C9 karbonları 162,9 (C_{ipso}) (d, $J= 249,0$ Hz) ppm'de, olefinik C5 karbonları 136,1 ppm'de, C2 karbonları 135,9 (C_{ipso}) (d, $J= 1,5$ Hz) ppm'de, fenil halkasındaki C7 karbonları 132,5 (d, $J= 8,3$ Hz) ppm'de, C6 karbonları 132,2 (C_{ipso}) (d, $J= 3,8$ Hz) ppm'de, C8 karbonları 115,7 (d, $J= 21,2$ Hz) ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki (CH_2) metilen C3 karbonları 28,6 ve C4 karbonu 23,1 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.18. (2E,6E)-2,6-bis(4-florobenziliden)sikloheksanon (**1f**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

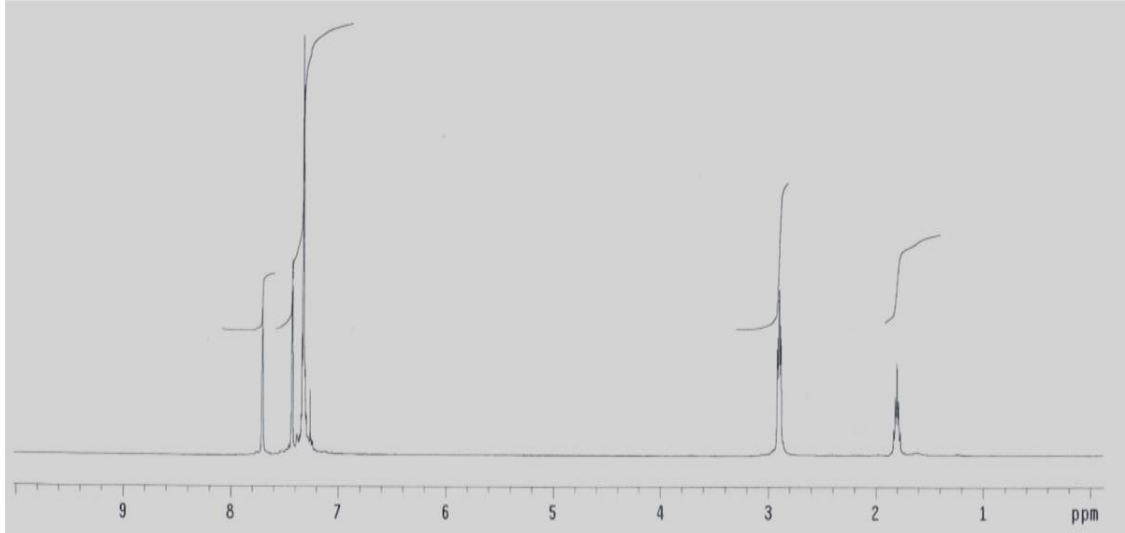
4.1.7. (2E,6E)-2,6-bis(3-klorobenziliden)siklohekzanon (**1g**)’nin sentezi ile ilgili bulgular

(**1g**) bileşiğinin Şekil 4.19’deki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3020 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2923\text{--}2853\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1712 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1592\text{--}1464\text{ cm}^{-1}$ de, Ar-Cl gerilmesi 1078 cm^{-1} de, aromatik düzlem dışı C-H eğilmesi $788\text{--}693\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



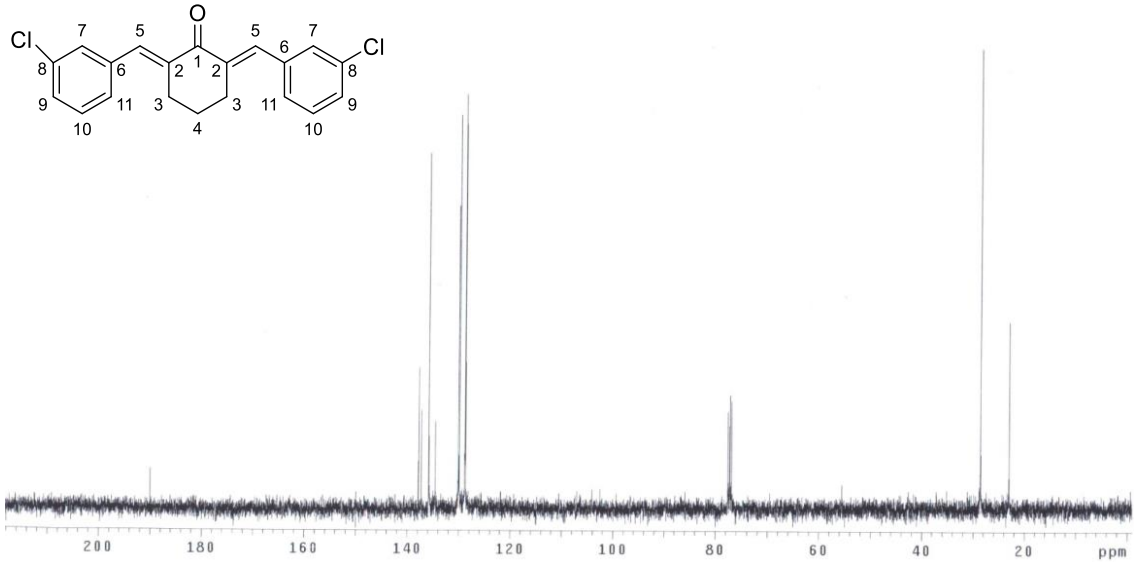
Şekil 4.19. (2E,6E)-2,6-bis(3-klorobenziliden)siklohekzanon (**1g**)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(**1g**) bileşiğinin Şekil 4.20’deki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, fenil halkasındaki C7 protonları 7,43 (s, 2H) ppm’de, olefinik protonlar 7,71 (s, 2 HC=C, 2H) ppm’de, fenil halkalarına ait diğer protonlar 7,34-7,29 (m, 6H) ppm’de rezonansa gelmiştir. Siklohekzanon halkasındaki (CH₂) metilen protonları C3 protonları 2,90 (t, $J=6,1\text{ Hz}$, 4H) ve C4 protonları 1,81 (p, $J=6,0\text{ Hz}$, 2H) ppm’de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.20. (2E,6E)-2,6-bis(3-klorobenziliden)sikloheksanon (**1g**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

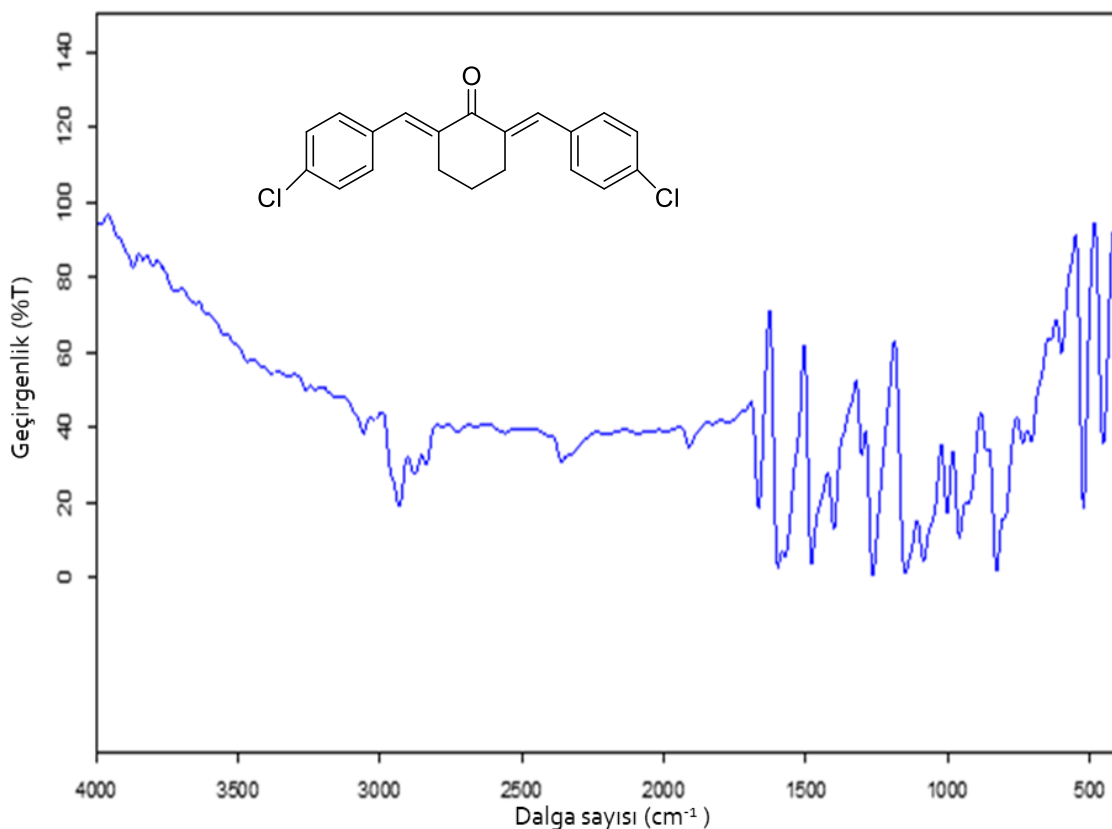
(**1g**) bileşiğinin Şekil 4.21'deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 190,0 (C_{ipso}) ppm'de, olefinik C2 karbonu 137,8 (C_{ipso}) ppm'de, C5 karbonları 135,8 ppm'de, fenil halkalarındaki C6 karbonları 137,3 (C_{ipso}) ppm'de, klorun bağlı olduğu C8 karbonları 134,6 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkasına ait diğer karbon pikleri 130,1, 129,9, 128,6 ve 128,7 ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki (CH_2) metilen C3 karbonları 28,6 ppm'de ve C4 karbonu 23,0 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.21. (2E,6E)-2,6-bis(3-klorobenziliden)sikloheksanon (**1g**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

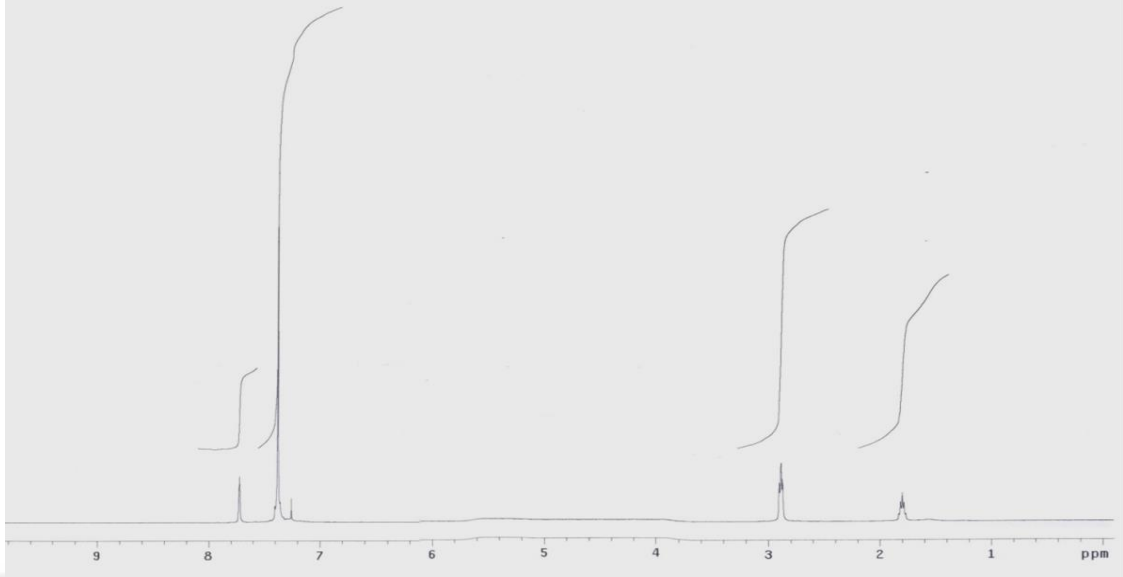
4.1.8. (2E,6E)-2,6-bis(4-klorobenziliden)sikloheksanon (**1h**)’nin sentezi ile ilgili bulgular

(**1h**) bileşiğinin Şekil 4.22’deki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3058 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2933\text{--}2838\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1666 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1598\text{--}1479\text{ cm}^{-1}$ de, aromatik C-Cl gerilmesi 1088 cm^{-1} de, aromatik düzlem dışı C-H eğilmesi $828\text{--}735\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



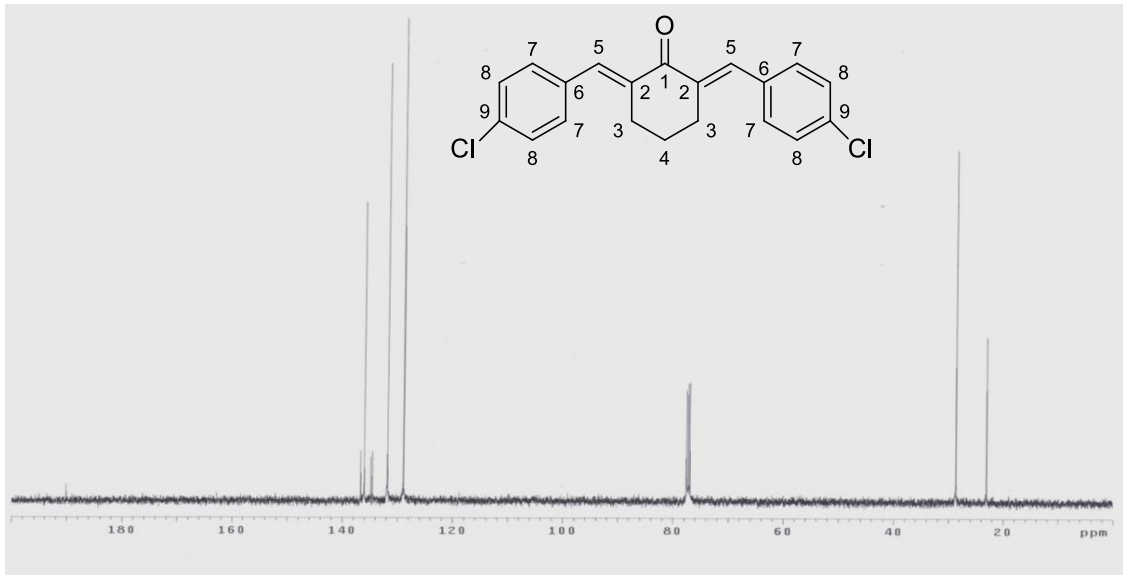
Şekil 4.22. (2E,6E)-2,6-bis(4-klorobenziliden)sikloheksanon (**1h**)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(**1h**) bileşiğinin Şekil 4.23’deki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, olefinik protonlar 7,73 (s, 2 HC=C, 2H) ppm’de, fenil halkarındaki protonlar 7,36-7,41 (m, 8H) ppm’de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki (CH_2) metilen C3 protonları 2,89 (t, $J = 6,2\text{ Hz}$, 4H) ve C4 protonları 1,80 (p, $J = 6,2\text{ Hz}$, 2H) ppm’de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.23. (2E,6E)-2,6-bis(4-klorobenziliden)sikloheksanon (**1h**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

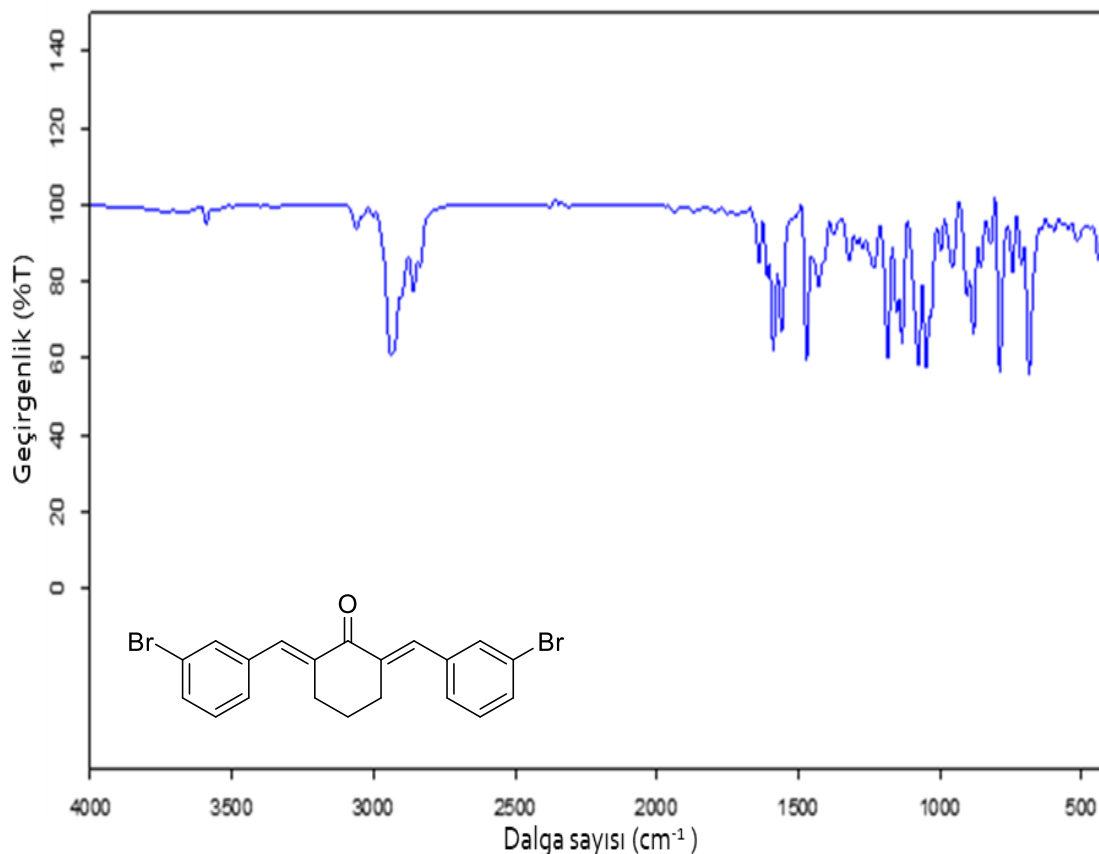
(**1h**) bileşiğinin Şekil 4.24'deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 190,1 (C_{ipso}) ppm'de, olefinik C2 karbonları 136,6 (C_{ipso}) ve C5 karbonları 136,0 ppm'de, fenil halkalarındaki C6 karbonları 134,5 (C_{ipso}) ppm'de, klorun bağlı olduğu C9 karbonları 134,8 (C_{ipso}) ppm'de, C7 karbonları 131,8 ve C8 karbonları 128,9 ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki (CH_2) metilen C3 karbonları 28,6 ve C4 karbonu 23,0 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.24. (2E,6E)-2,6-bis(4-klorobenziliden)sikloheksanon (**1h**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

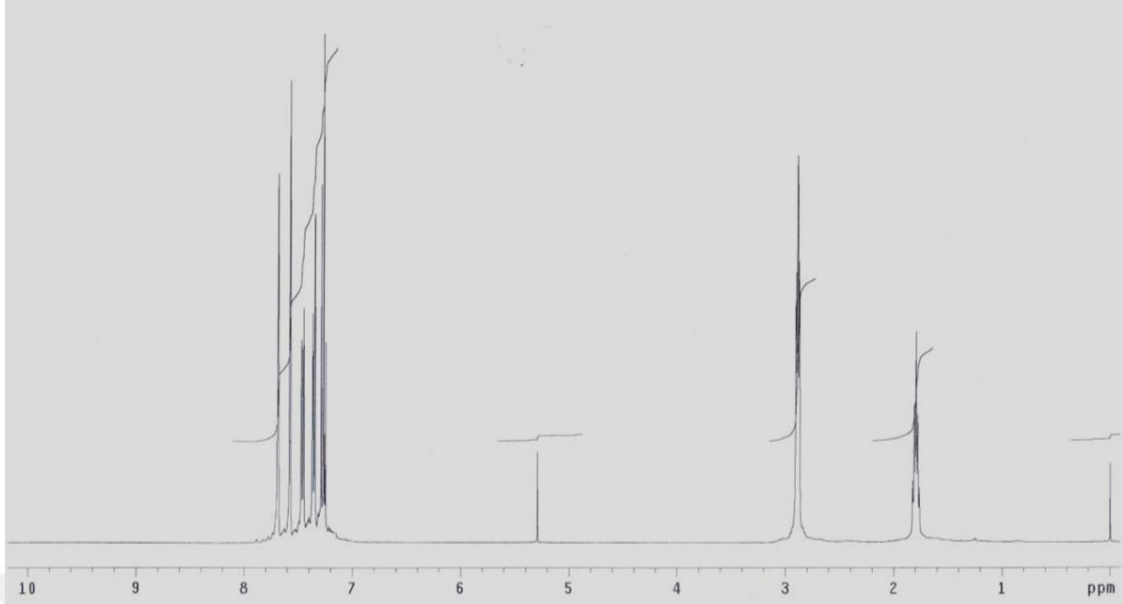
4.1.9. (2E,6E)-2,6-bis(3-bromobenziliden)sikloheksanon (**1i**)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(**1i**) bileşiğinin Şekil 4.25'deki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3059 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2939\text{--}2859\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1720 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1638\text{--}1471\text{ cm}^{-1}$ de, aromatik C-Br gerilmesi 1048 cm^{-1} de, aromatik düzlem dışı C-H eğilmesi $744\text{--}685\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



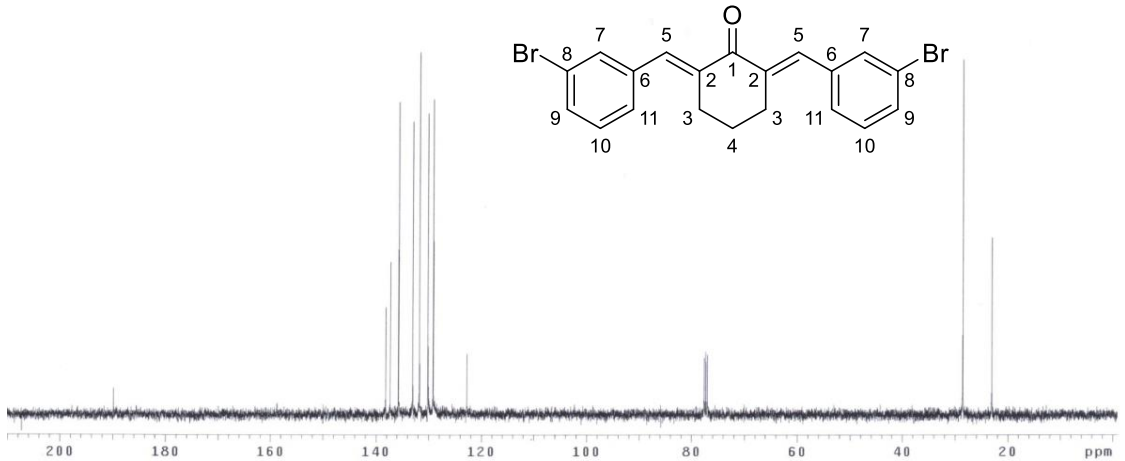
Şekil 4.25. (2E,6E)-2,6-bis(3-bromobenziliden)sikloheksanon (**1i**)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(**1i**) bileşiğinin Şekil 4.26'daki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, olefinik protonlar $7,69$ (s, 2 HC=C, 2H) ppm'de, fenil halkarındaki C7 protonları $7,58$ (s, 2H) ppm'de, C11 protonları $7,46$ (d, $J_{\text{ABX}} = 8,0\text{ Hz}$, 2H) ppm'de, C9 protonları $7,36$ (d, $J_{\text{ABX}} = 8,0\text{ Hz}$, 2H) ppm'de, C10 protonları $7,27$ (d, $J_{\text{ABX}} = 7,6\text{ Hz}$, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki (CH₂) metilen C3 protonları $2,90$ (t, $J = 7,0\text{ Hz}$, 4H) ve C4 protonları $1,81$ (p, $J = 6,0\text{ Hz}$, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.26. (2E,6E)-2,6-bis(3-bromobenziliden)sikloheksanon (**1i**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

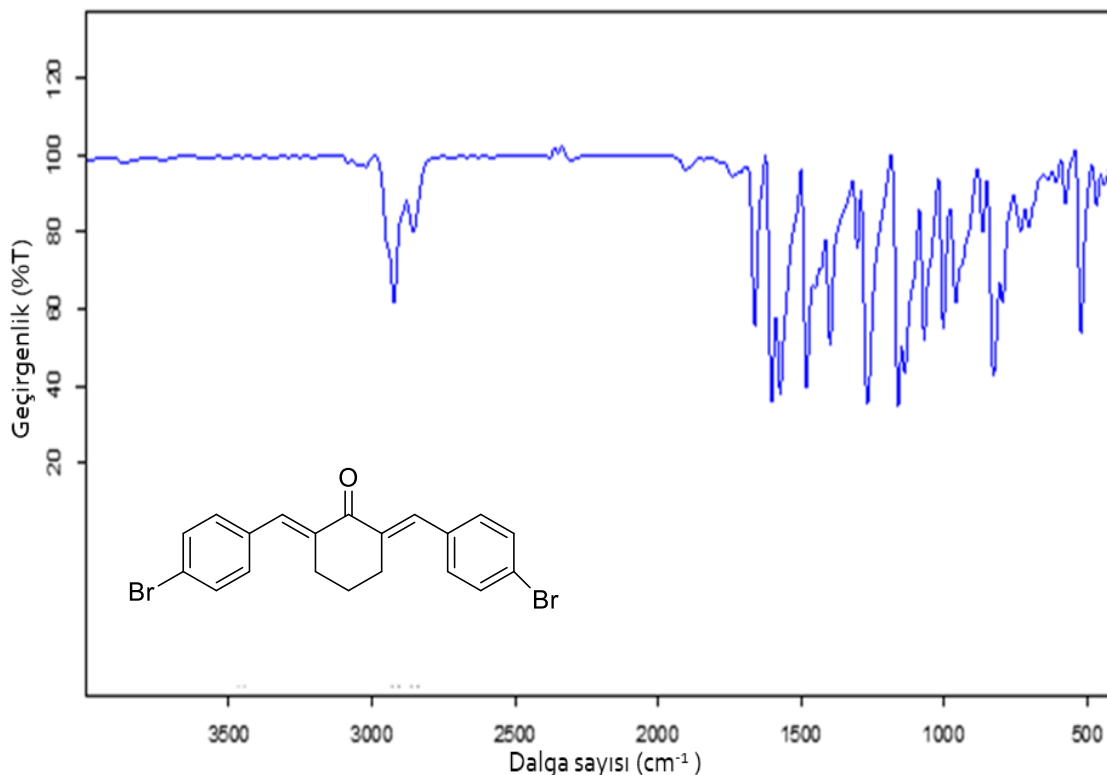
(**1i**) bileşiğinin Şekil 4.27'deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 189,9 (C_{ipso}) ppm'de, olefinik C2 karbonları 138,1(C_{ipso}) ve C5 karbonları 133,0 ppm'de, fenil halkarındaki C6 karbonları 137,3 (C_{ipso}) ppm'de, C8 karbonları 122,7 (C_{ipso}) ppm'de, diğer karbonlar 135,7, 131,8, 130,2, 129,2 ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki (CH_2) metilen C3 karbonları 28,5 ve C4 karbonu 23,0 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.27. (2E,6E)-2,6-bis(3-bromobenziliden)sikloheksanon (**1i**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

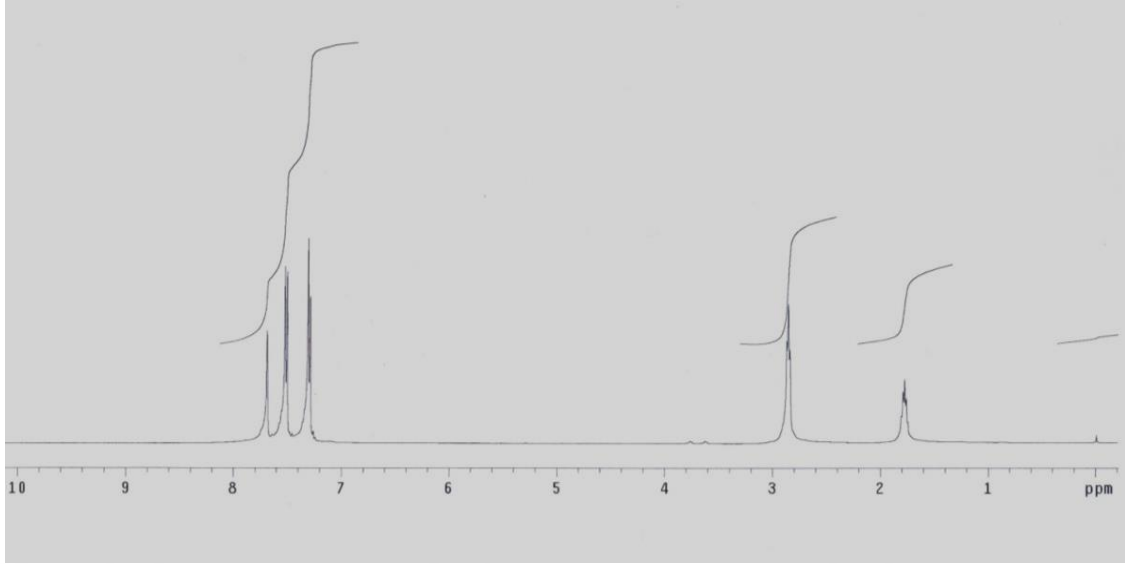
4.1.10. (2E,6E)-2,6-bis(4-bromobenziliden)sikloheksanon (**1j**)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(**1j**) bileşiğinin Şekil 4.28'deki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri $3050-3020\text{ cm}^{-1}$ de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2923-2855\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1662 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1602-1481\text{ cm}^{-1}$ de, aromatik C-Br gerilmesi 1070 cm^{-1} de, aromatik düzlem dışı C-H eğilmesi $827-795\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



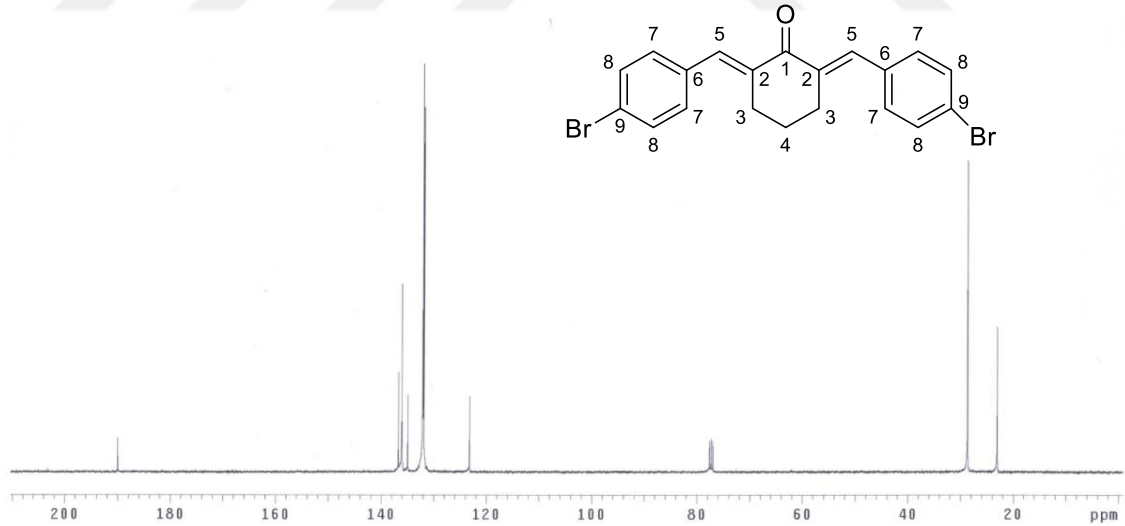
Şekil 4.28. (2E,6E)-2,6-bis(4-bromobenziliden)sikloheksanon (**1j**)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(**1j**) bileşiğinin Şekil 4.29'deki $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, olefinik protonlar 7,69 (s, 2 HC=C, 2H) ppm'de, fenil halkalarındaki C8 protonları 7,51 (d, $J_{AB}=8,6\text{ Hz}$, 4H) ppm'de, C7 protonları 7,30 (d, $J_{AB}=8,6\text{ Hz}$, 4H) ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki (CH_2) metilen C3 protonları 2,86 (t, $J=5,2\text{ Hz}$, 4H) ve C4 protonları 1,77 (p, $J=5,8\text{ Hz}$, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.29. (2E,6E)-2,6-bis(4-bromobenziliden)sikloheksanon (**1j**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

(**1j**) bileşiğinin Şekil 4.30'daki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 190,0 (C_{ipso}) ppm'de, olefinik C2 karbonları 136,7 (C_{ipso}) ve C5 karbonları 136,1 ppm'de, fenil halkalarındaki C6 karbonları 135,0 (C_{ipso}) ppm'de, bromun bağlı olduğu C9 karbonları 123,2 (C_{ipso}) ppm'de, C8 karbonları 132,1 ppm'de, C7 karbonları 131,9 ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki (CH_2) metilen C3 karbonları 28,6 ve C4 karbonu 23,0 ppm'de rezonansa gelmiştir.

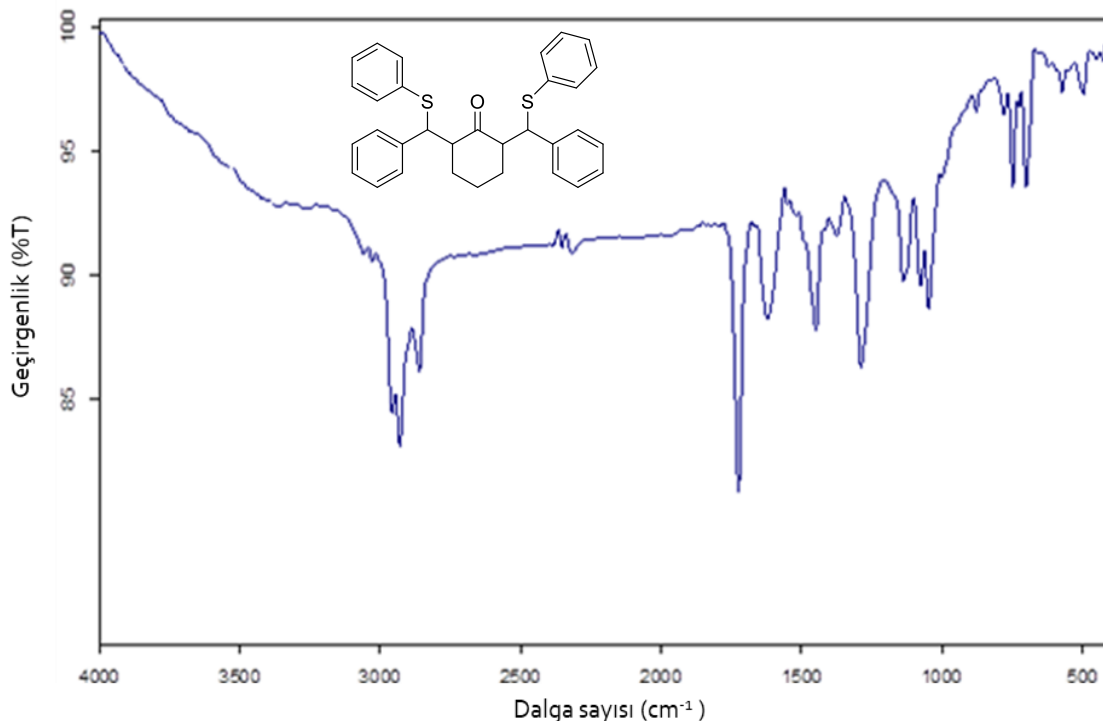


Şekil 4.30. (2E,6E)-2,6-bis(4-bromobenziliden)sikloheksanon (**1j**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

4.2. Bis-sülfid Türevlerinin (2a-j) Spektral Analizi

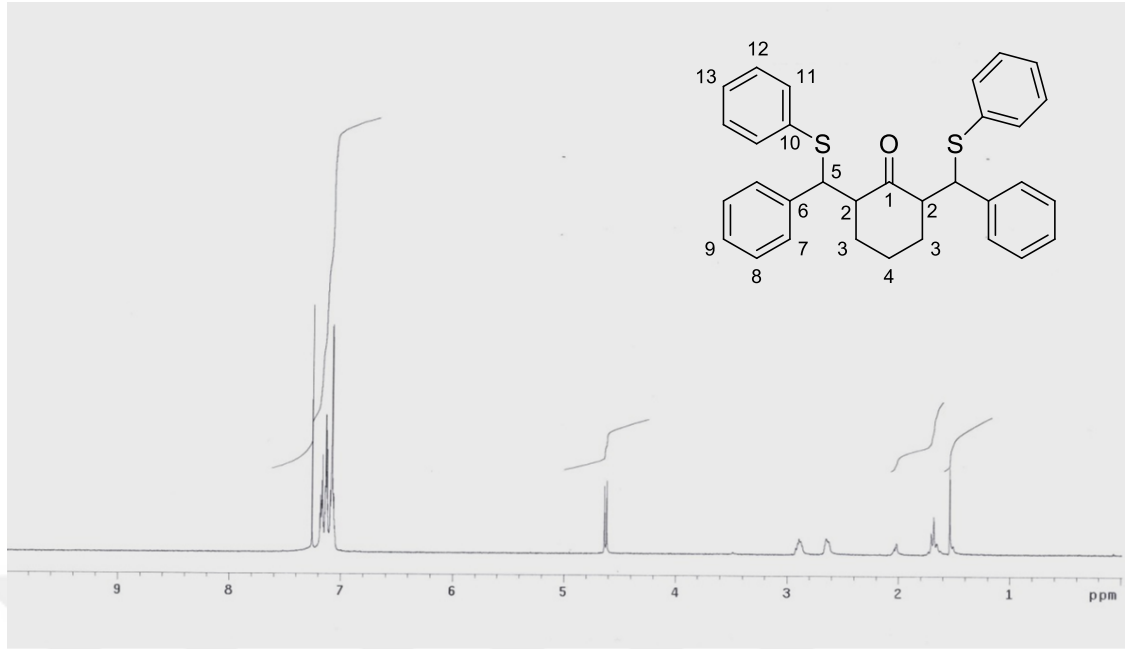
4.2.1. 2,6-bis(fenil(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2a)'nın sentezi ile ilgili bulgular

(2a) bileşiğinin Şekil 4.31'deki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri $3040-3025\text{ cm}^{-1}$ de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2958-2861\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1724 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri 1622 cm^{-1} de, C-S gerilme titreşimleri $780-700\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



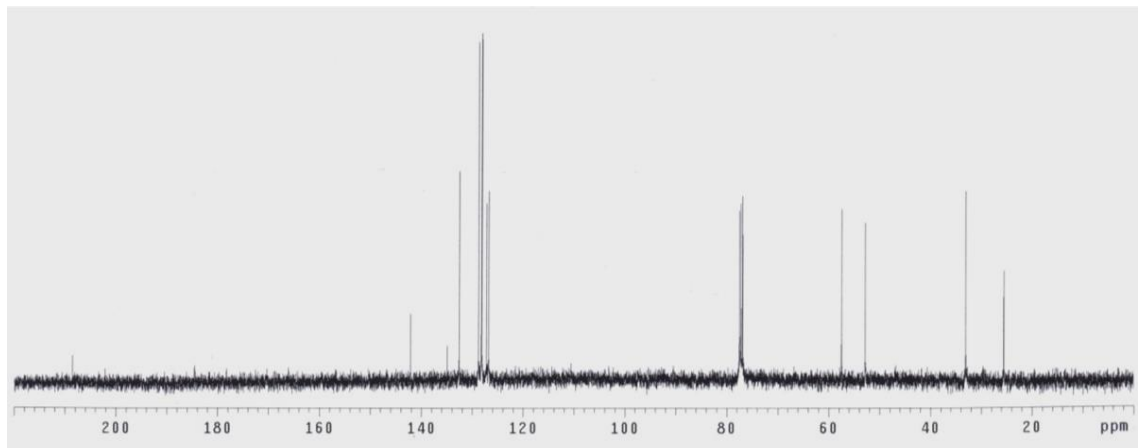
Şekil 4.31. 2,6-bis(fenil(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2a)'nın FT-IR spektrumu (KBr disk)

(2a) bileşiğinin Şekil 4.32'deki $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, fenil halkalarına ait protonlar $7,19-7,06\text{ (m, 20H)}$ ppm'de, tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonundaki protonlar $4,67\text{ (d, } J=7,6\text{ Hz, 2H, CH-S)}$ ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubunun alfa konumundaki C2 protonları $2,89-2,85\text{ (m, 2H)}$ ppm'de, (CH_2) metilen protonları $2,65\text{ (m, 2H)}$, $2,10\text{ (m, 2H)}$ ve $1,70-1,68\text{ (m, 2H)}$ ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.32. 2,6-bis(fenil(feniltiyo)metil)sikloheksanon (**2a**)'nın ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

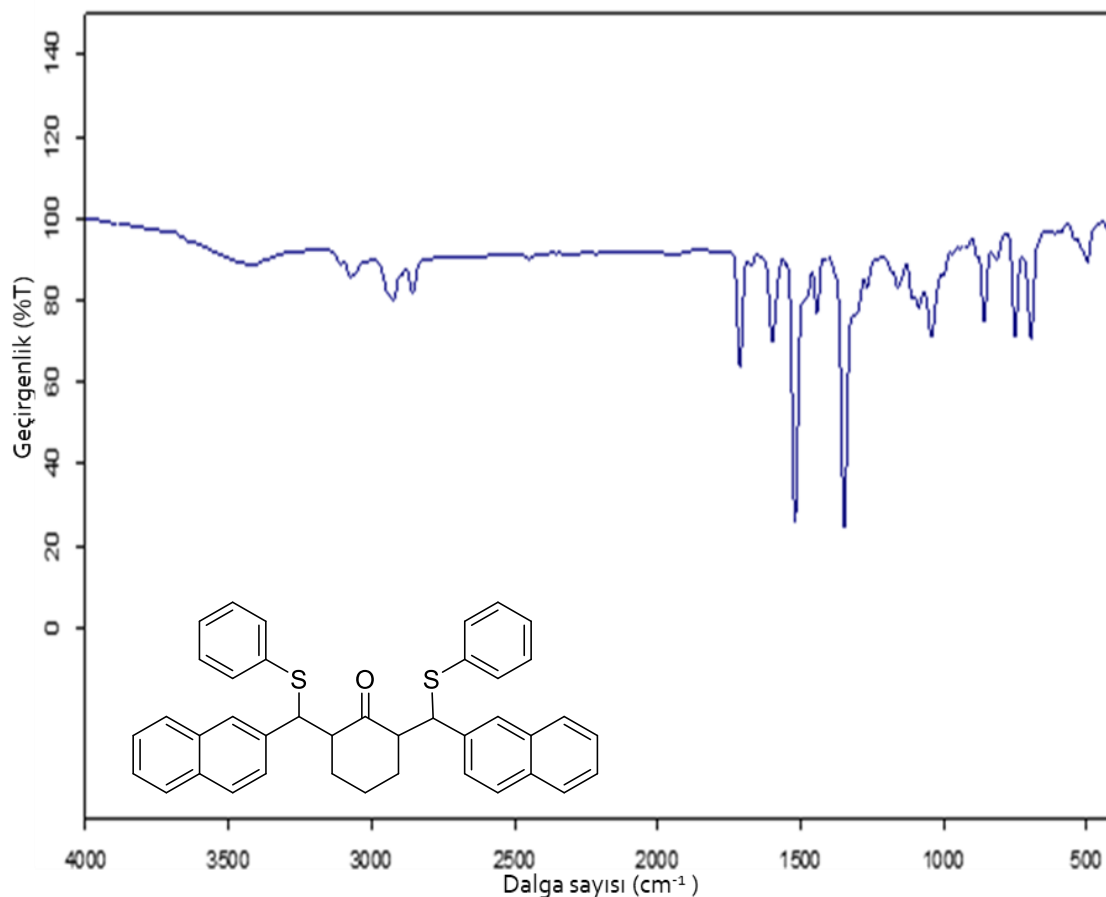
(**2a**) bileşiğinin Şekil 4.33'deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 208,6 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkalarına ait karbonlar 142,1 (C_{ipso}), 134,9 (C_{ipso}), 132,6, 128,8, 128,2, 128,1, 127,2 ve 126,8 ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubun alfa konumunda olan C2 karbonları 57,5 ppm'de, tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonları 52,9 ppm'de, (CH_2) metilen C3 karbonları 33,1 ppm'de, C4 karbonu 25,6 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.33. 2,6-bis(fenil(feniltiyo)metil)sikloheksanon (**2a**)'nın ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

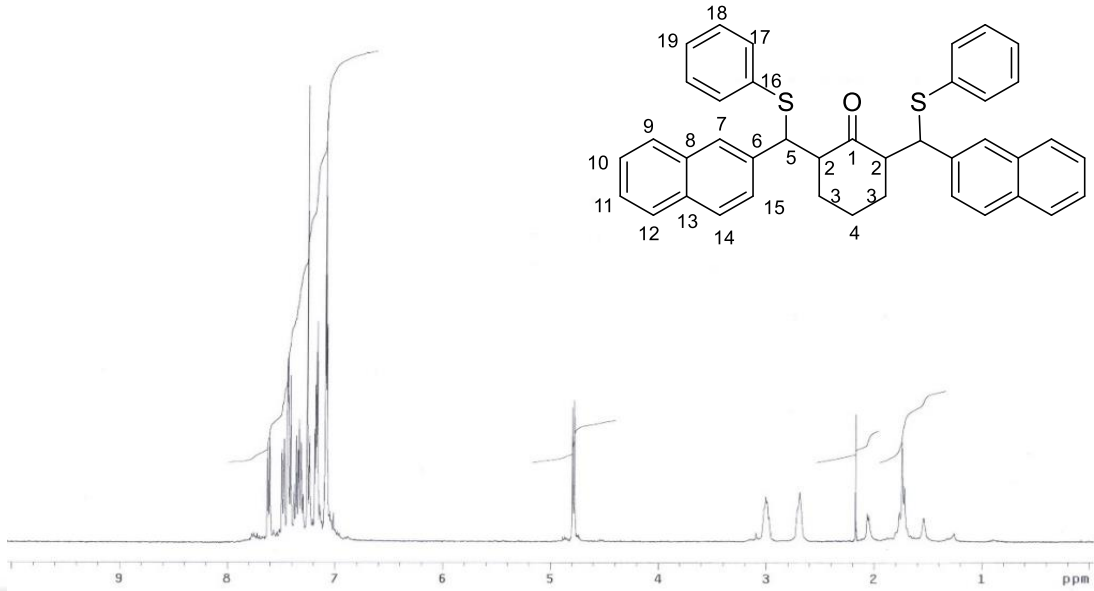
4.2.2. 2,6-bis(naftalen-2-il(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2b)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(2b) bileşiğinin Şekil 4.34'deki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3051 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2923\text{--}2854\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1707 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri 1630 cm^{-1} de, C-S gerilme titreşimleri $742\text{--}692\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



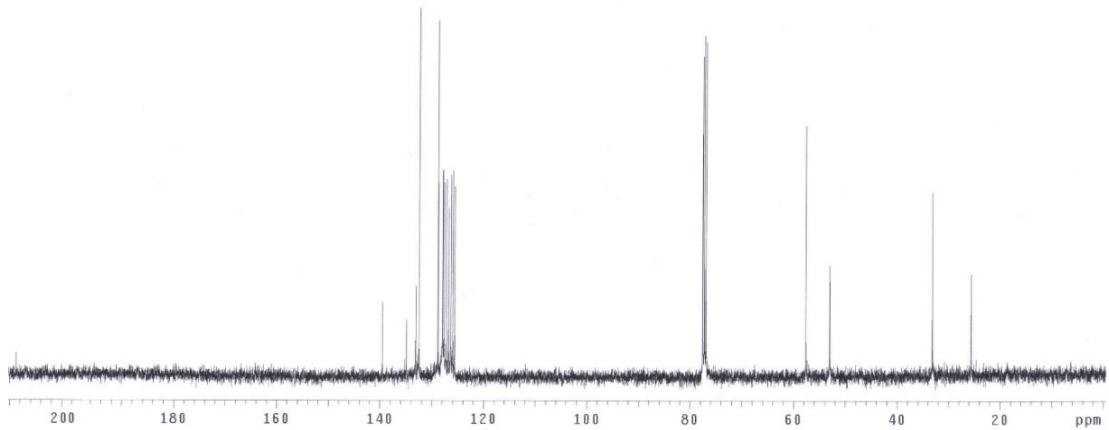
Şekil 4.34. 2,6-bis(naftalen-2-il(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2b)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(2b) bileşiğinin Şekil 4.35'deki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, fenil halkalarına ait protonlar $7,63\text{--}7,00$ (m, 24H) ppm'de, tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonundaki protonlar $4,79$ (d, $J = 7,6\text{ Hz}$, 2H, CH-S) ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubunun alfa konumundaki protonlar $3,00\text{--}2,97$ (m, 2H, CH-C=O) ppm'de, (CH₂) metilen protonları $2,73\text{--}2,60$ (m, 2H), $2,07\text{--}2,05$ (m, 2H) ve $1,76\text{--}1,72$ (m, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.35. 2,6-bis(naftalen-2-il(feniltiyo)metil)sikloheksanon (**2b**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

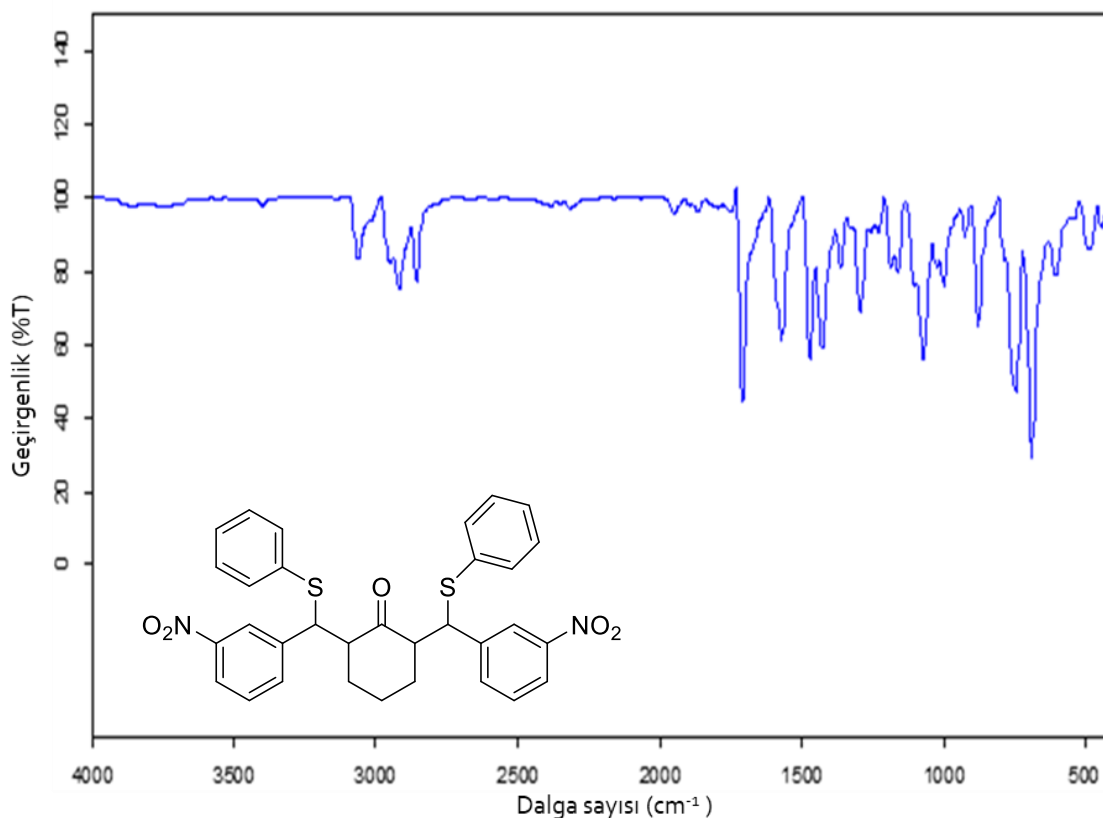
(**2b**) bileşiğinin Şekil 4.36'daki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 208,3 (C_{ipso}) ppm'de, fenil ve naftil halkalarına ait karbonlar 139,5 (C_{ipso}), 134,9 (C_{ipso}), 133,1 (C_{ipso}), 132,5, 128,8, 128,0, 127,9, 127,6, 127,2, 126,8, 126,4, 126,0 ve 125,6 ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubun alfa pozisyonunda olan karbon atomları 57,6 ppm'de, tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonları 53,0 ppm'de, (CH_2) metilen C3 karbonları 33,2 ppm'de ve C4 karbonu 25,6 ppm'de rezonansa gelmiştir. İpso karbonlarından biri aromatik karbon pikleriyle çakışmış durumdadır.



Şekil 4.36. 2,6-bis(naftalen-2-il(feniltiyo)metil)sikloheksanon (**2b**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

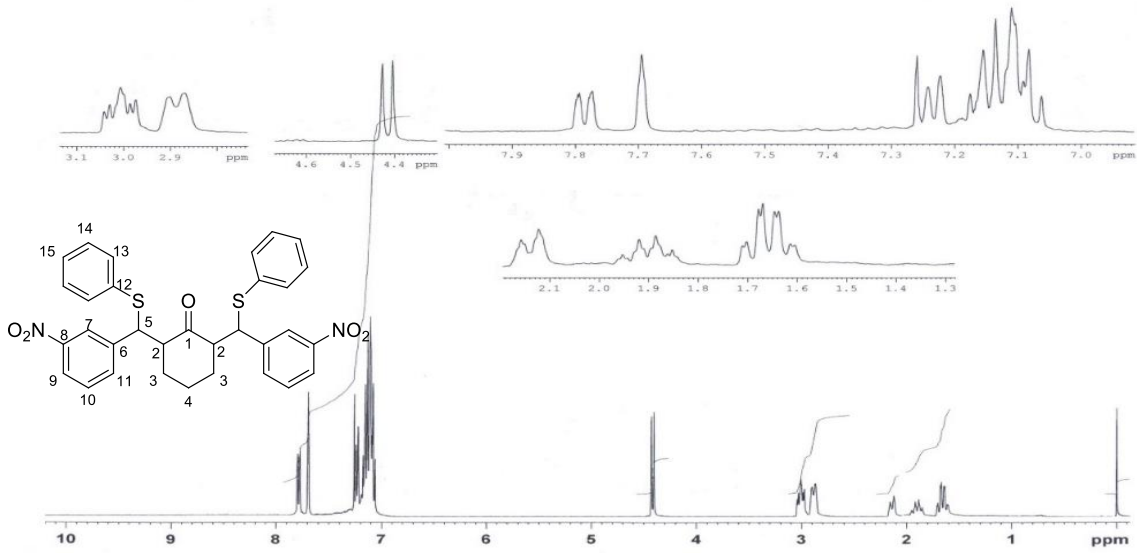
4.2.3. 2,6-bis((3-nitrofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2c)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(2c) bileşiğinin Şekil 4.37'deki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3081 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2943\text{--}2895\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1710 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri 1534 cm^{-1} de, NO_2 asimetrik gerilme titreşimleri 1450 cm^{-1} de, NO_2 simetrik gerilme titreşimleri 1350 cm^{-1} de, C-S gerilme titreşimleri $732\text{--}687\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



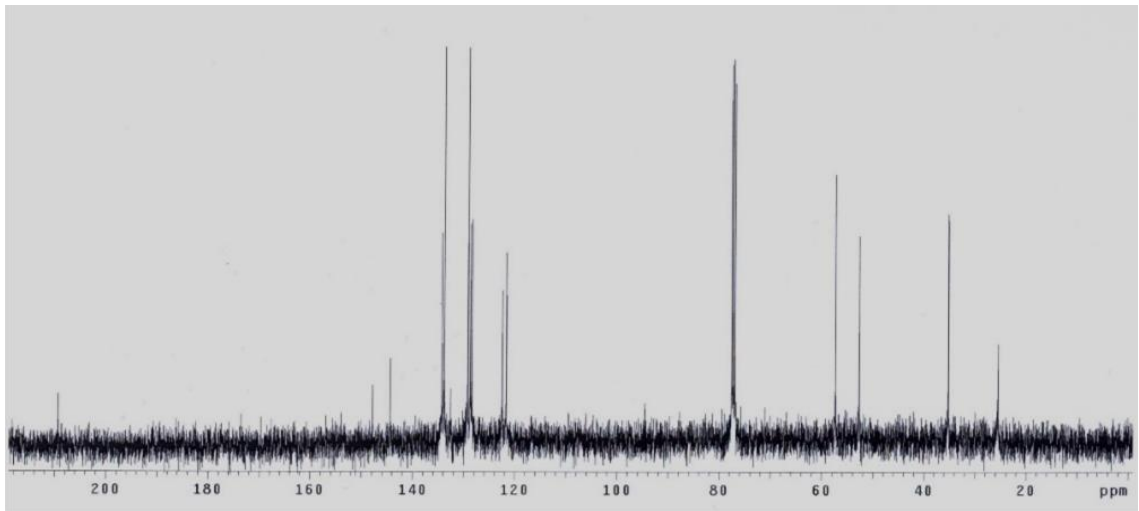
Şekil 4.37. 2,6-bis((3-nitrofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2c)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(2c) bileşiğinin Şekil 4.38'deki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, fenil halkarındaki C9 protonları 7,78 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 2H) ppm'de, C7 protonlar 7,69 (s, 2H) ppm'de, C11 protonları 7,23 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 2H) ppm'de, fenil halkalarına ait diğer protonlar 7,20-7,00 (m, 12H) ppm'de, tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonundaki protonlar 4,44 (d, $J = 9,6\text{ Hz}$, 2H, CH-S) ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubunun alfa konumundaki C2 protonları 3,00-2,97 (m, 2H) ppm'de, (CH_2) metilen protonları 2,90-2,87 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 1H) ve 1,70-1,60 (m, 1H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.38. 2,6-bis((3-nitrofenil)(feniltiyo)metil)siklohekzanon (**2c**)'nin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃, ppm)

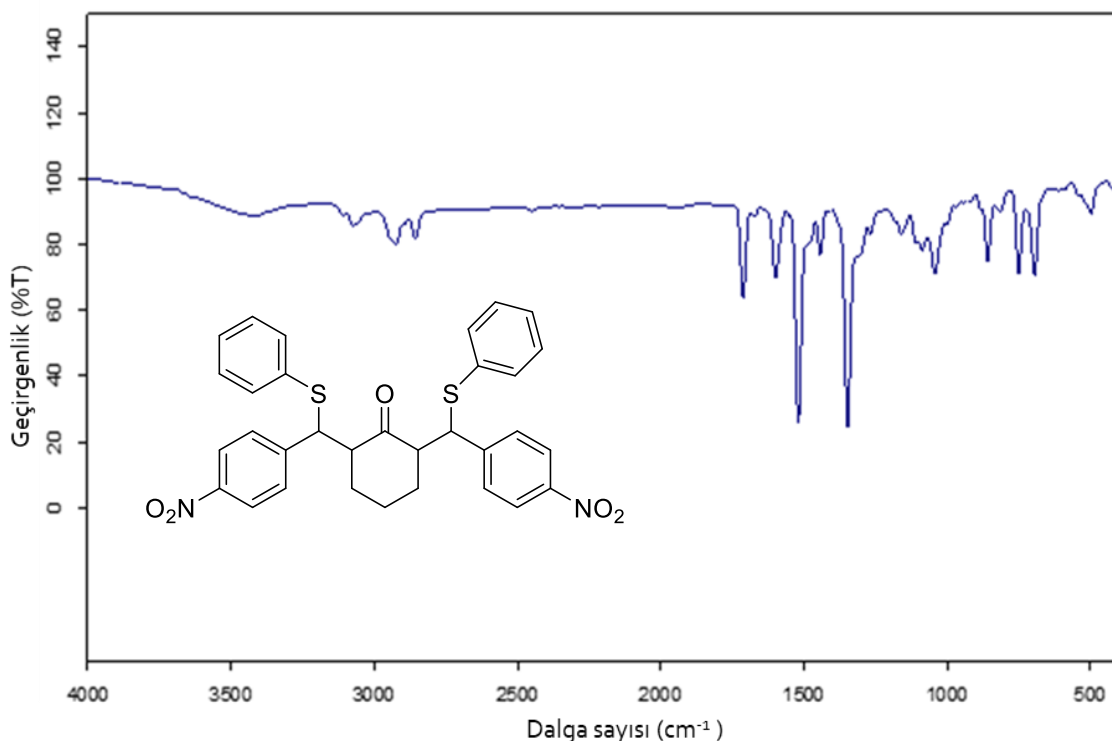
(**2c**) bileşiğinin Şekil 4.39'daki ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 209,3 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkalarına ait aromatik karbonlar 147,8 (C_{ipso}), 144,6 (C_{ipso}), 134,3, 133,8, 132,6 (C_{ipso}), 129,2, 128,7, 128,4, 122,5 ve 121,7 ppm'de, siklohekzanon halkasındaki karbonil grubun alfa pozisyonunda olan C2 karbonları 57,3 ppm'de, tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonları 52,7 ppm'de, (CH₂) metilen C3 karbonları 35,1 ppm'de, C4 karbonu 25,5 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.39. 2,6-bis((3-nitrofenil)(feniltiyo)metil)siklohekzanon (**2c**)'nin ¹³C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl₃, ppm)

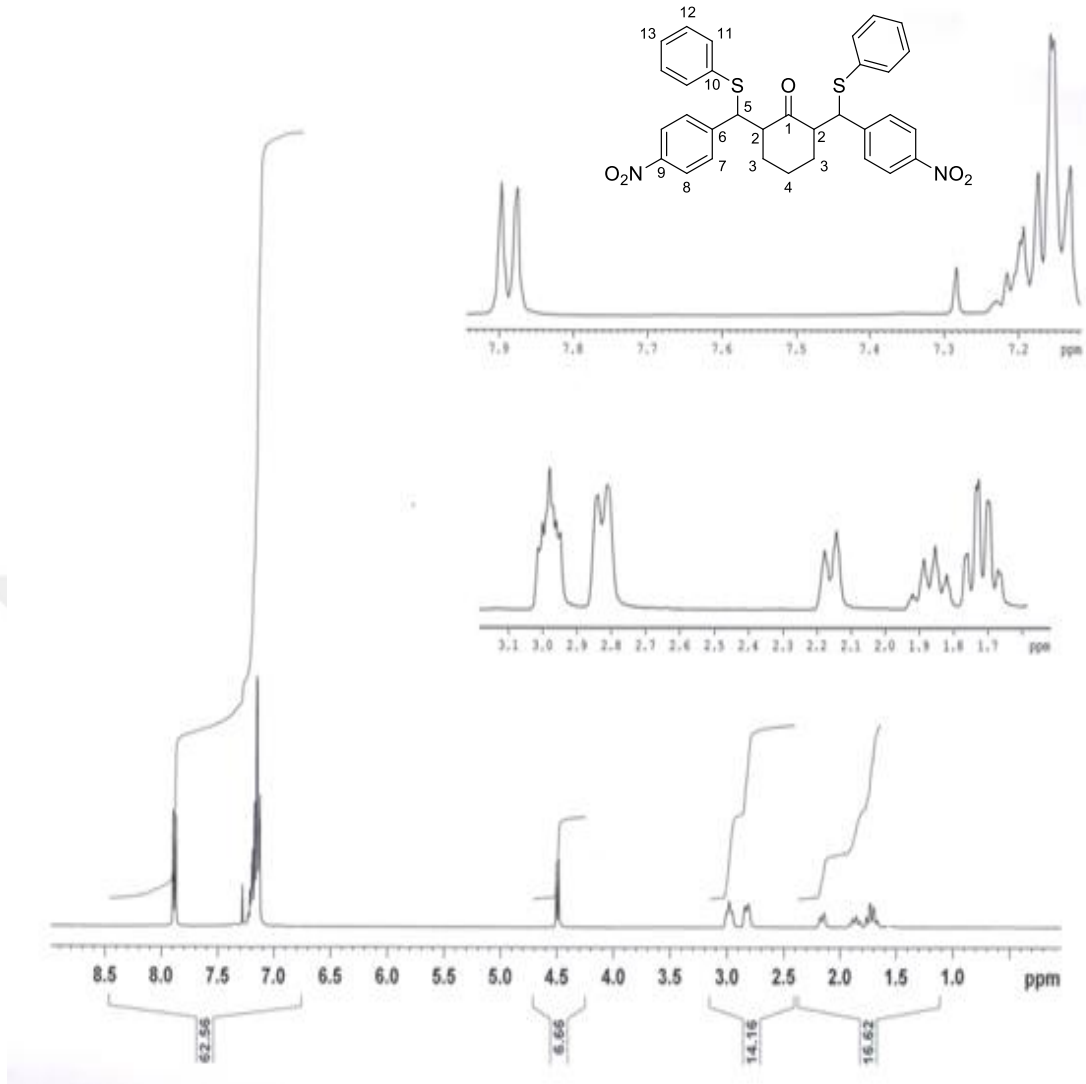
4.2.4. 2,6-bis((4-nitrofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2d)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(2d) bileşiğinin Şekil 4.40'daki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri $3083\text{--}3075\text{ cm}^{-1}$ de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2924\text{--}2857\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1711 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri 1599 cm^{-1} de, NO₂ asimetrik gerilme titreşimleri 1519 cm^{-1} de, NO₂ simetrik gerilme titreşimleri 1347 cm^{-1} de, C-S gerilme titreşimleri $749\text{--}694\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



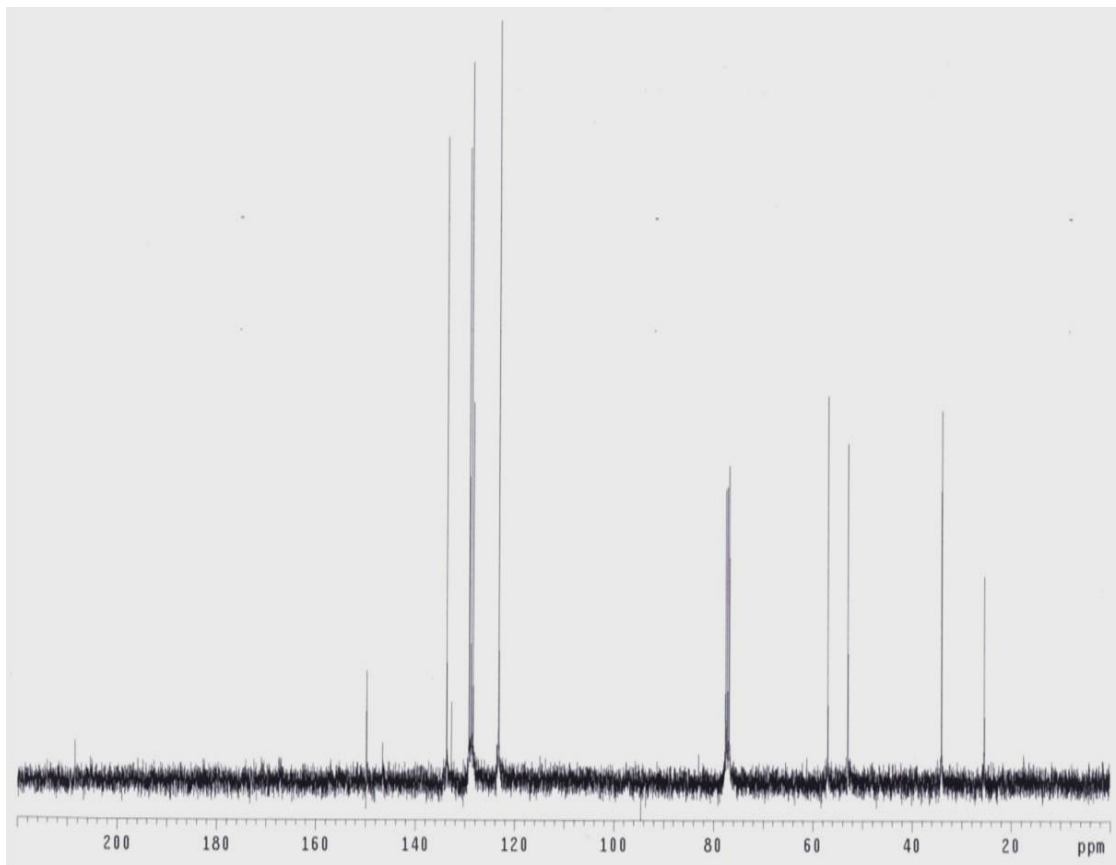
Şekil 4.40. 2,6-bis((4-nitrofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2d)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(2d) bileşiğinin Şekil 4.41'deki ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, fenil halkalarında NO₂ grubuna komşu olan C8 protonları 7,86 (d, J_{AB} = 8,4 Hz, 4H) ppm'de, fenil halkalarında C7 protonları 7,11 (d, J_{AB} = 8,8 Hz, 4H) ppm'de, fenil halkalarına ait diğer protonlar 7,31-7,13 (m, 10H) ppm'de, tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonundaki protonlar 4,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H, CH-S) ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubunun alfa pozisyonundaki C2 protonları 2,98-2,92 (m, 2H) ppm'de, (CH₂) metilen protonları 2,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,15-2,12 (m, 1H, CH₂) ve 1,86-1,71 (m, 3H) ppm'de rezonansa gelmiştir. C7 karbonundaki protonlar fenil halkalarıyla iç içe geldiğinden dublet biçimde görülmemektedir.



Şekil 4.41. 2,6-bis((4-nitrofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (**2d**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

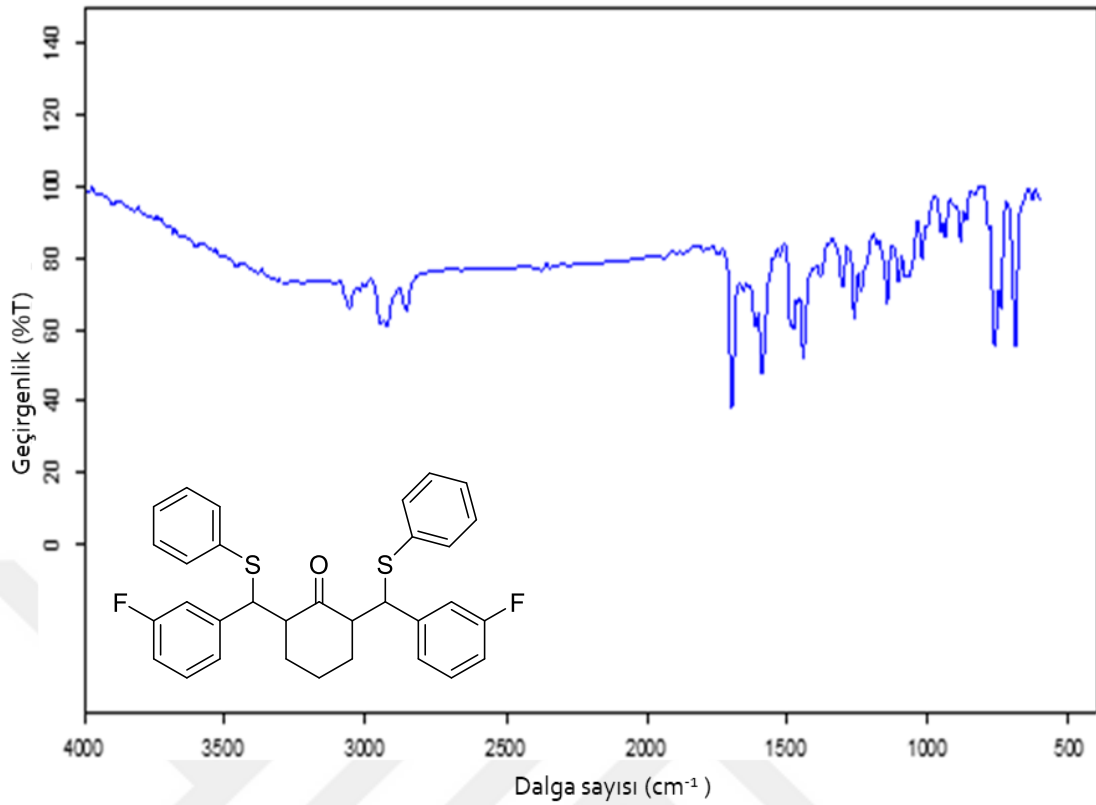
(**2d**) bileşiğinin Şekil 4.42'deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 209,2 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkalarına ait C9 karbonları 149,8 (C_{ipso}) ppm'de, C6 karbonları 146,0 (C_{ipso}) ppm'de, C10 karbonları 132,8 (C_{ipso}) ppm'de, diğer karbonlar 133,7, 129,2, 128,8, 128,4 ve 123,3 ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubun alfa pozisyonunda olan C2 karbonları 57,0 ppm'de, tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonları 53,0 ppm'de, (CH_2) metilen C3 karbonları 34,1 ppm'de, C4 karbonu 25,5 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.42. 2,6-bis((4-nitrofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (**2d**)'nin ¹³C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl₃, ppm)

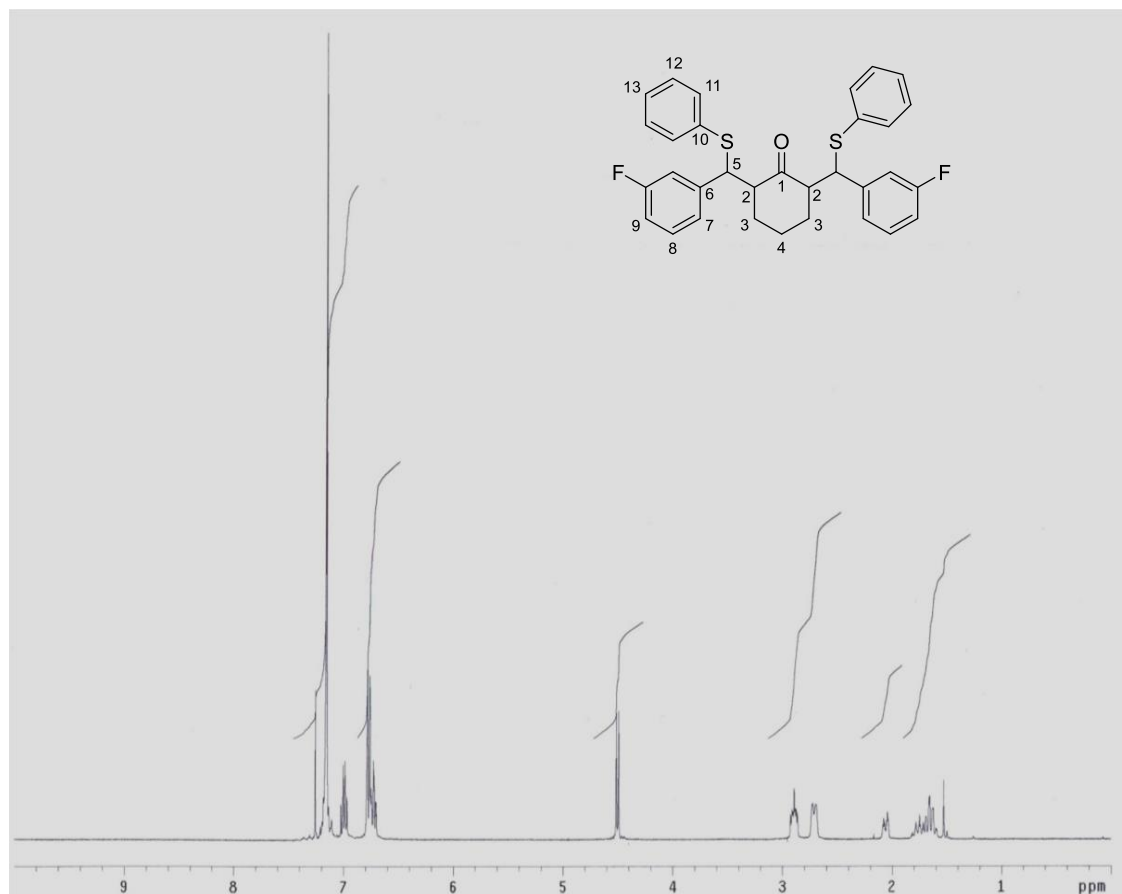
4.2.5. 2,6-bis((3-florofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (**2e**)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(**2e**) bileşiğinin Şekil 4.43'deki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3056-3035 cm⁻¹ de, alifatik C-H gerilme titreşimleri 2924-2855 cm⁻¹ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1697 cm⁻¹ de, C=C gerilme titreşimleri 1590 cm⁻¹ de, aromatik C-F gerilme titreşimleri 1146 cm⁻¹ de, C-S gerilme titreşimleri 763-690 cm⁻¹ de gözlenmektedir.



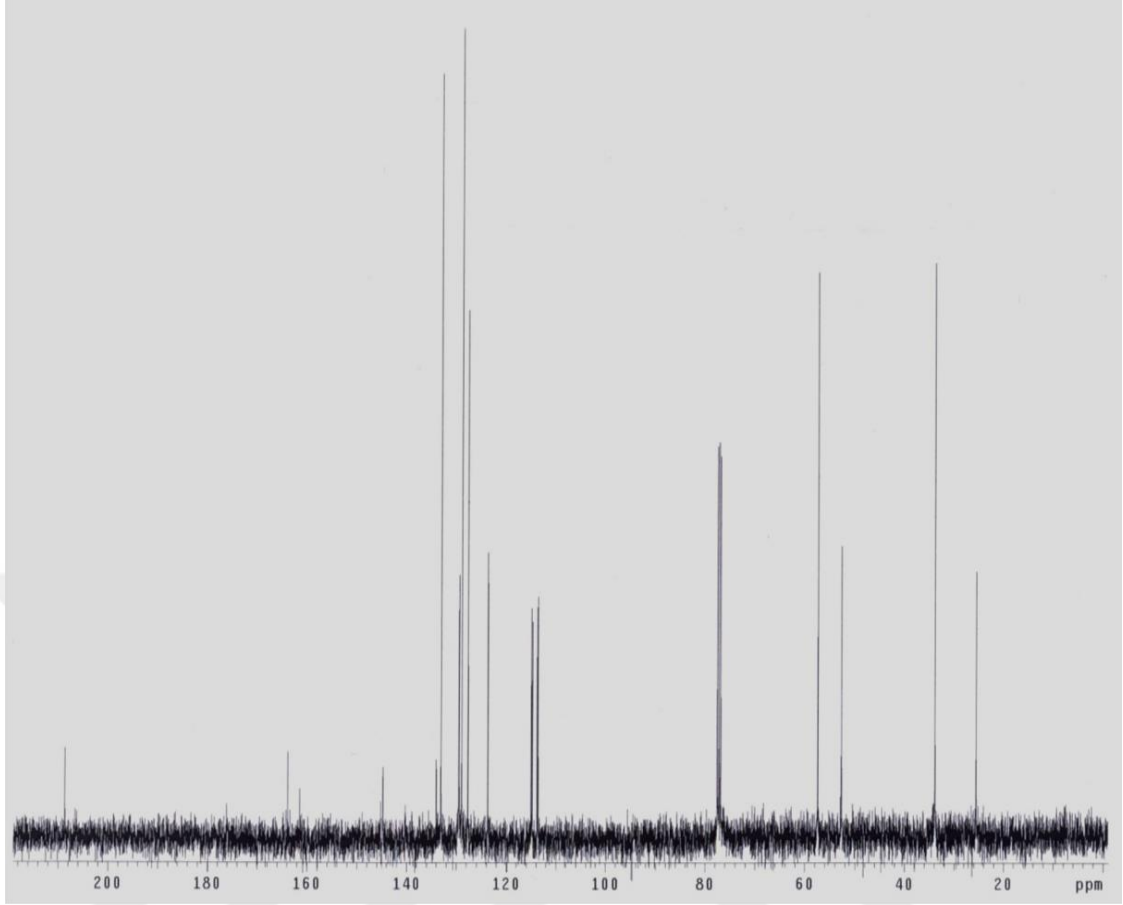
Şekil 4.43. 2,6-bis((3-florofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (**2e**)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(**2e**) bileşiğinin Şekil 4.44'deki $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, fenil halkalarındaki C10 protonları 6,99 (dd, $J = 14,0$ Hz, $J = 7,4$ Hz, 2H) ppm'de, C11 protonları 6,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), ppm'de, C7 protonları 6,75 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H) ppm'de, C9 protonları 6,73 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 6,0$ Hz, 2H) ppm'de, diğer protonlar 7,16 (m, 10H) ppm'de rezonansa gelmiştir. Tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonundaki protonlar 4,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, CH-S) ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubunun alfa pozisyonundaki C2 protonları 2,93-2,86 (m, 2H) ppm'de, (CH_2) metilen protonları 2,73-2,70 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 1H) ve 1,75-1,63 (m, 3H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.44. 2,6-bis((3-florofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (**2e**)'nin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃, ppm)

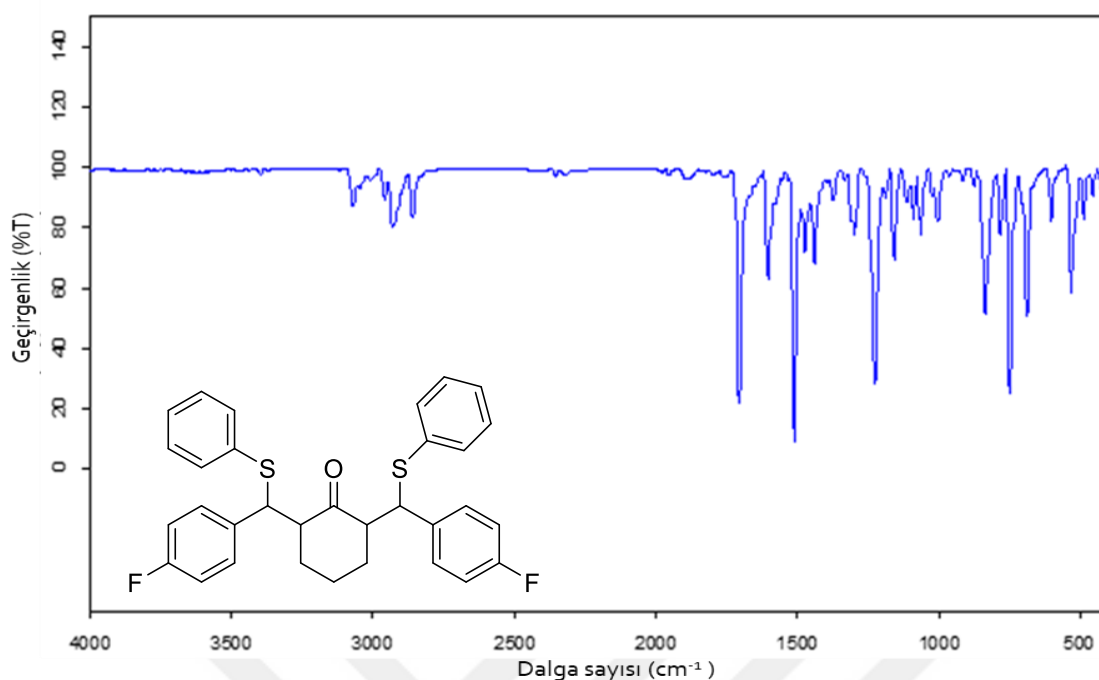
(2e) bileşiğinin Şekil 4.45'deki ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 208,6 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkalarında florun bağlı olduğu C8 karbonları 163,9 (C_{ipso}) (d, *J*= 246,4 Hz) ppm'de, C6 karbonları 145,0 (C_{ipso}) (d, *J*= 7,1 Hz), C12 karbonları 134,0 (C_{ipso}), C10 karbonları 129,4 (d, *J*= 8,0 Hz), C11 karbonları 123,8 (d, *J*= 2,6 Hz), C7 karbonları 114,9 (d, *J*= 22,1 Hz), C9 karbonları 113,7 (d, *J*= 21,3 Hz) ppm'de, diğer karbonlar 128,9, 127,7 ve 133,1 ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki karbonil grubun alfa pozisyonunda olan C2 karbonları 57,4 ppm'de, tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonları 52,7 ppm'de, (CH₂) metilen C3 karbonları 33,9 ppm'de, C4 karbonu 25,5 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.45. 2,6-bis((3-florofenil)(feniltiyo)metil)siklohekzanon (**2e**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

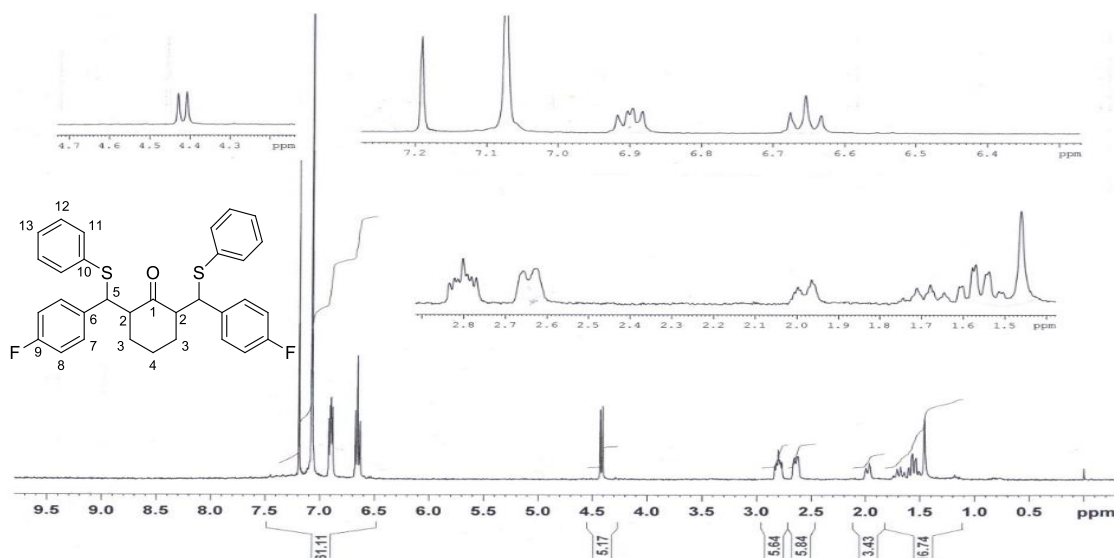
4.2.6. 2,6-Bis((4-florofenil)(feniltiyo)metil)siklohekzanon (**2f**)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(**2f**) bileşiğinin Şekil 4.46'daki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri $3068\text{-}3054\text{ cm}^{-1}$ de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2956\text{-}2857\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1706 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri 1603 cm^{-1} de, aromatik C-F gerilme titreşimleri 1226 cm^{-1} de, C-S gerilme titreşimleri $750\text{-}690\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



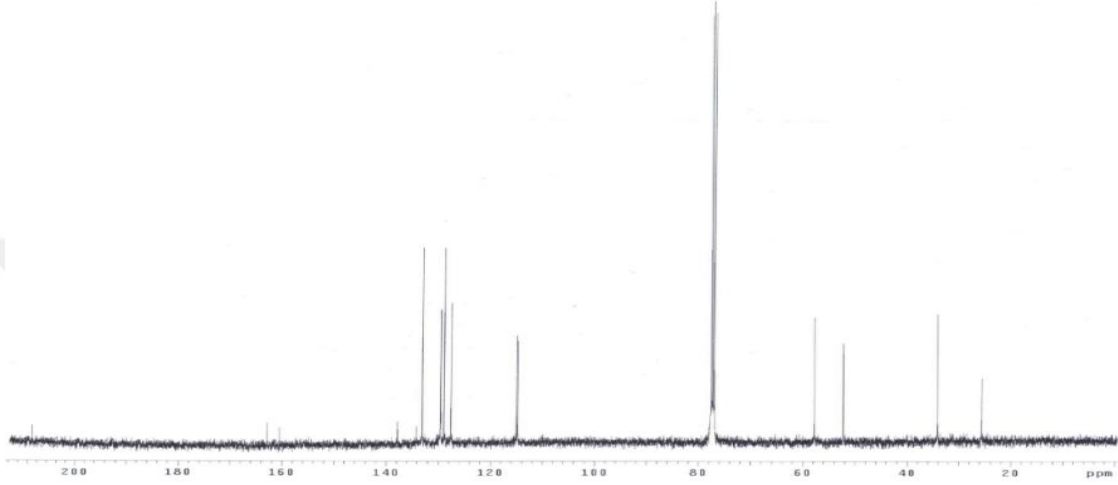
Şekil 4.46. 2,6-bis((4-florofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (**2f**)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(**2f**) bileşiğinin Şekil 4.47'deki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, fenil halkalarına ait protonlar 7,19-7,09 (m, 10H) ppm'de, fenil halkalarındaki C7 protonları 6,97 (dd, $J= 8,8$ Hz ve $J= 8,8$ Hz, 4H) ppm'de, C8 protonları 6,72 (t, $J= 8,6$ Hz, 4H) ppm'de, tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonundaki protonlar 4,46 (d, $J= 8,8$ Hz, 2H, CH-S) ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubunun alfa pozisyonundaki C2 protonları 2,90-2,83 (m, 2H) ppm'de, (CH_2) metilen protonları 2,73-2,70 (m, 2H), 2,07-2,03 (m, 1H) ve 1,75-1,60 (m, 3H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.47. 2,6-bis((4-florofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (**2f**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

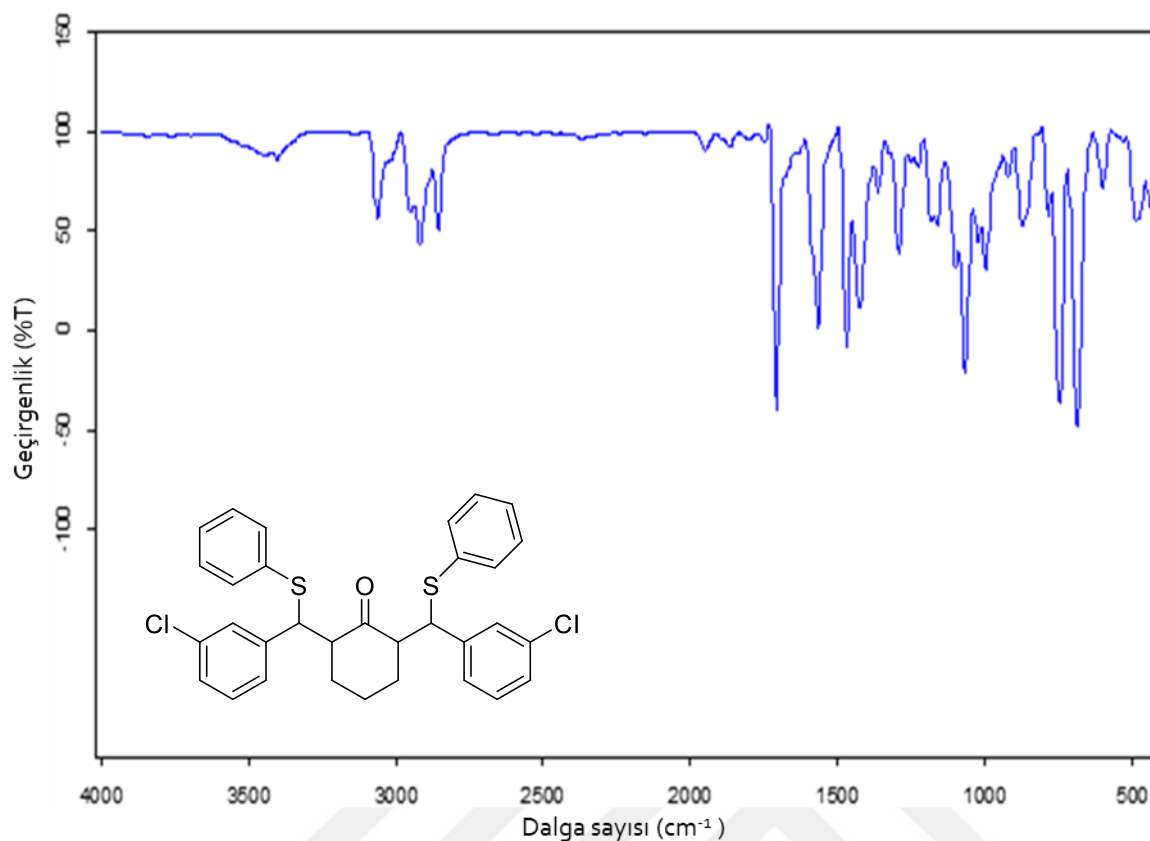
(2f) bileşiğinin Şekil 4.48'deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 208,4 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkalarında florun bağlı olduğu C9 karbonları 160,4 (d, $J= 244,4$ Hz) ppm'de, C6 karbonları 137,8 (C_{ipso}) (d, $J= 3,2$ Hz) ppm'de, C10 karbonları 134,1 (C_{ipso}) ppm'de, C7 karbonları 128,9 (d, $J= 8,1$ Hz) ppm'de, C8 karbonları 114,8 (d, $J= 22,0$ Hz) ppm'de, diğer karbonlar 129,6, 127,6 ve 115,0 ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki karbonil grubun alfa pozisyonundaki C2 karbonları 57,8 ppm'de, tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonları 52,3 ppm'de, (CH_2) metilen C3 karbonları 34,2 ppm'de, C4 karbonu 25,6 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.48. 2,6-bis((4-florofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2f)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

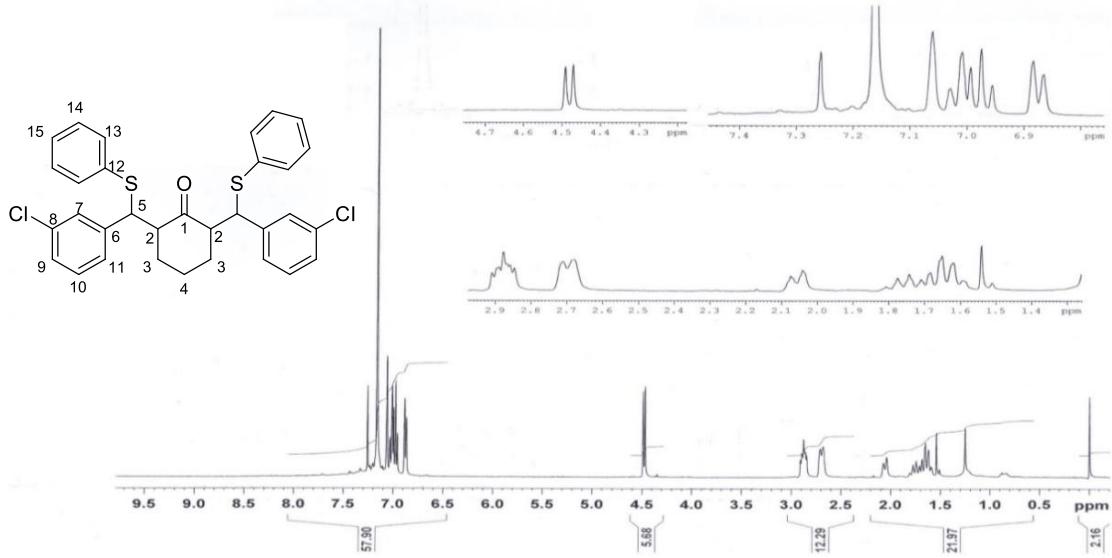
4.2.7. 2,6-bis((3-klorofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (2g)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(2g) bileşiğinin Şekil 4.49'daki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri $3064\text{-}3058\text{ cm}^{-1}$ de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2948\text{-}2857\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil $\text{C}=\text{O}$ grubuna ait gerilme titreşimleri 1709 cm^{-1} de, $\text{C}=\text{C}$ gerilme titreşimleri 1570 cm^{-1} de, aromatik C-Cl gerilme titreşimleri 1072 cm^{-1} de, C-S gerilme titreşimleri $745\text{-}688\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



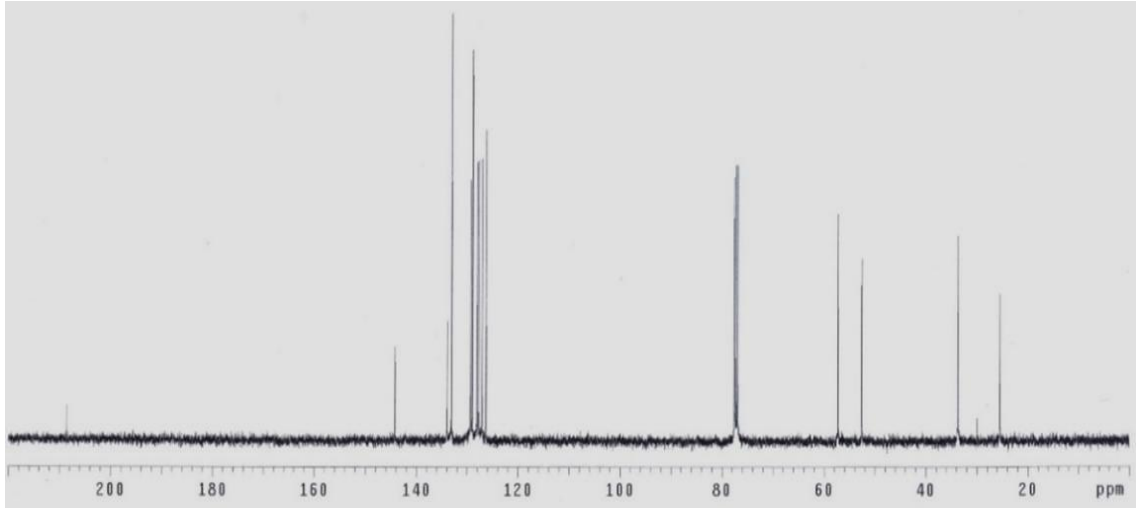
Şekil 4.49. 2,6-bis((3-klorofenil)(feniltiyo)metil)siklohekzanon (**2g**)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(2g) bileşiğinin Şekil 4.50'deki $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, fenil halkalarındaki C7 protonları 7,06 (s, 2H) ppm'de, C11 protonları 7,02 (d, $J=7,6$ Hz, 2H) ppm'de, C10 protonları 6,98 (t, $J=7,6$ Hz, 2H) ppm'de, C9 protonları 6,88 (d, $J=8,0$ Hz, 2H) ppm'de, diğer protonlar 7,20-7,10 (m, 10H) ppm'de rezonansa gelmiştir. Tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonundaki protonlar 4,48 (d, $J=8,0$ Hz, 2H, CH-S) ppm'de, siklohekzanon halkasındaki karbonil grubuna alfa konumundaki C2 protonları 2,91-2,85 (m, 2H, CH-C=O) ppm'de, siklohekzanon halkasındaki (CH_2) metilen protonları 2,71-2,68 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 1H) ve 1,77-1,62 (m, 3H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.50. 2,6-bis((3-klorofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (**2g**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

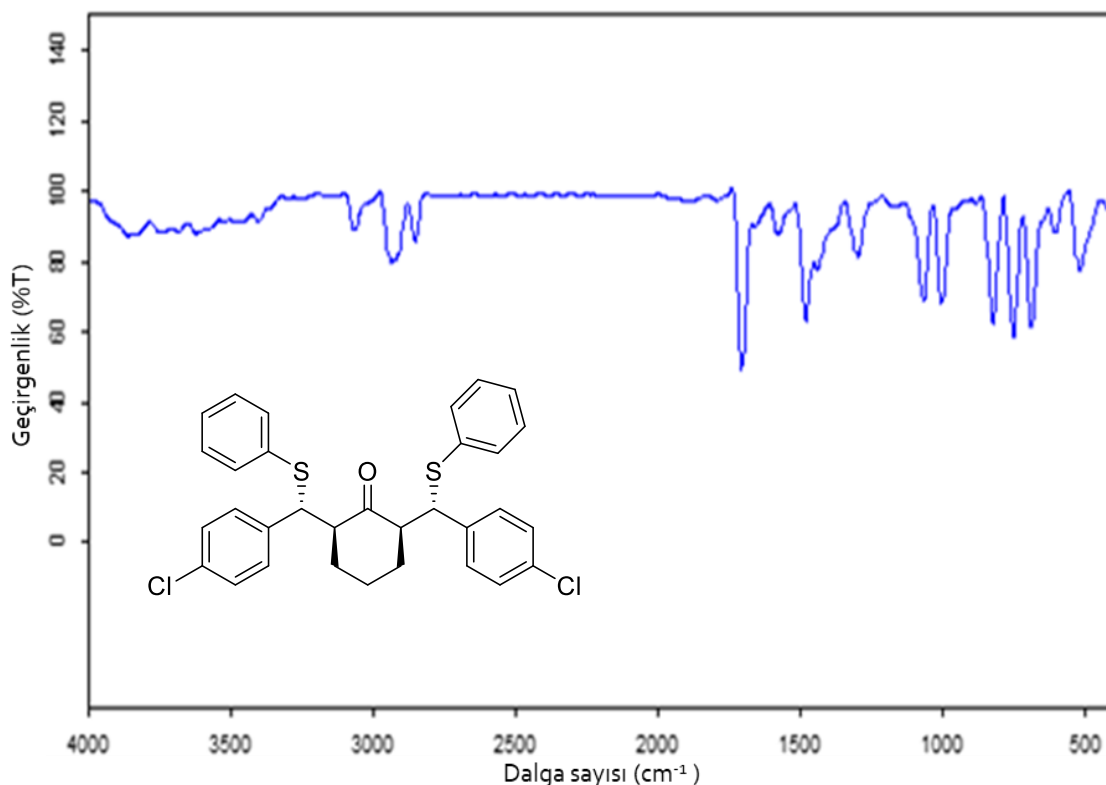
(**2g**) bileşiğinin Şekil 4.51'deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 208,5 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkarındaki C6 karbonları 144,2 (C_{ipso}) ppm'de, C8 karbonları 134,0 (C_{ipso}) ppm'de, diğer karbonlar 133,1, 129,3, 129,0, 128,1, 127,7, 127,1 ve 126,3 ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki karbonil grubun alfa pozisyonundaki C2 karbonları 57,3 ppm'de, tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonları 52,7 ppm'de, (CH_2) metilen C3 karbonları 33,7 ppm'de, C4 karbonu 25,5 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.51. 2,6-bis((3-klorofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksanon (**2g**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

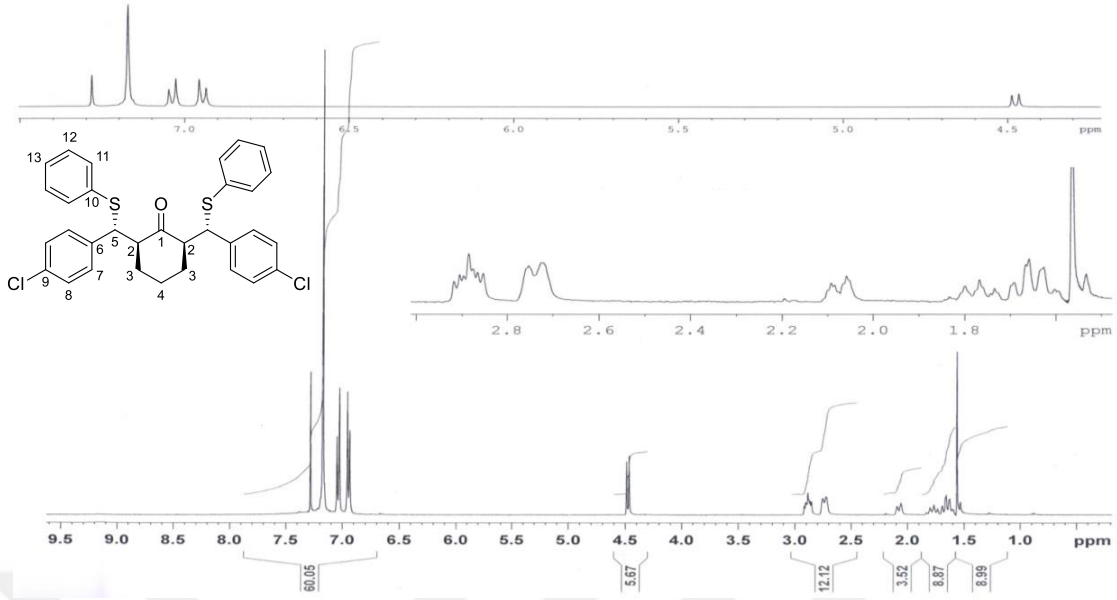
4.2.8. (2R,6S)-2-((R)-(4-klorofenil)(feniltiyo)metil)-6-((S)-(4-klorofenil)(feniltiyo)metil) sikloheksan-1-on (2h)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(2h) bileşiğinin Şekil 4.52'deki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3064-3058 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri 2948-2857 cm^{-1} de, karbonil grubuna ait gerilme titreşimleri 1709 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri 1570 cm^{-1} de, aromatik C-Cl gerilme titreşimleri 1072 cm^{-1} de, C-S gerilme titreşimleri 745-688 cm^{-1} de gözlenmektedir.



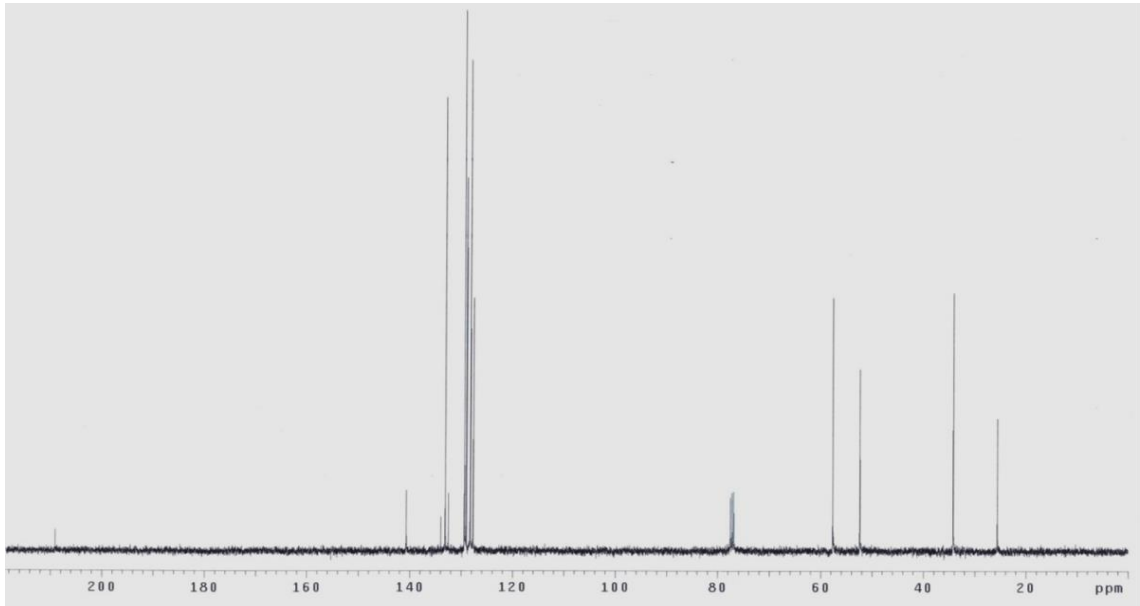
Şekil 4.52. (2R,6S)-2-((R)-(4-klorofenil)(feniltiyo)metil)-6-((S)-(4-klorofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksan-1-on (2h)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(2h) bileşiğinin Şekil 4.53'deki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, fenil halkarındaki C8 protonları 7,02 (d, J_{AB} = 8,8 Hz, 4H) ppm'de, C7 protonları 6,93 (d, J_{AB} = 8,4 Hz, 4H) ppm'de, fenil halkalarına diğer protonlar 7,15 (m, 10H) ppm'de rezonansa gelmiştir. Tiyo grubunun bağlandığı C5 karbonundaki protonlar 4,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H, CH-S) ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubuna alfa konumundaki C2 protonları 2,90-2,83 (m, 2H, CH-C=O) ppm'de, sikloheksanon halkasındaki (CH₂) metilen protonları 2,74-2,70 (m, 2H), 2,08-2,03 (m, 1H) ve 1,74-1,61 (m, 3H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.53. (2R,6S)-2-((R)-(4-klorofenil)(feniltiyo)metil)-6-((S)-(4-klorofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksan-1-on (**2h**)'nin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃, ppm)

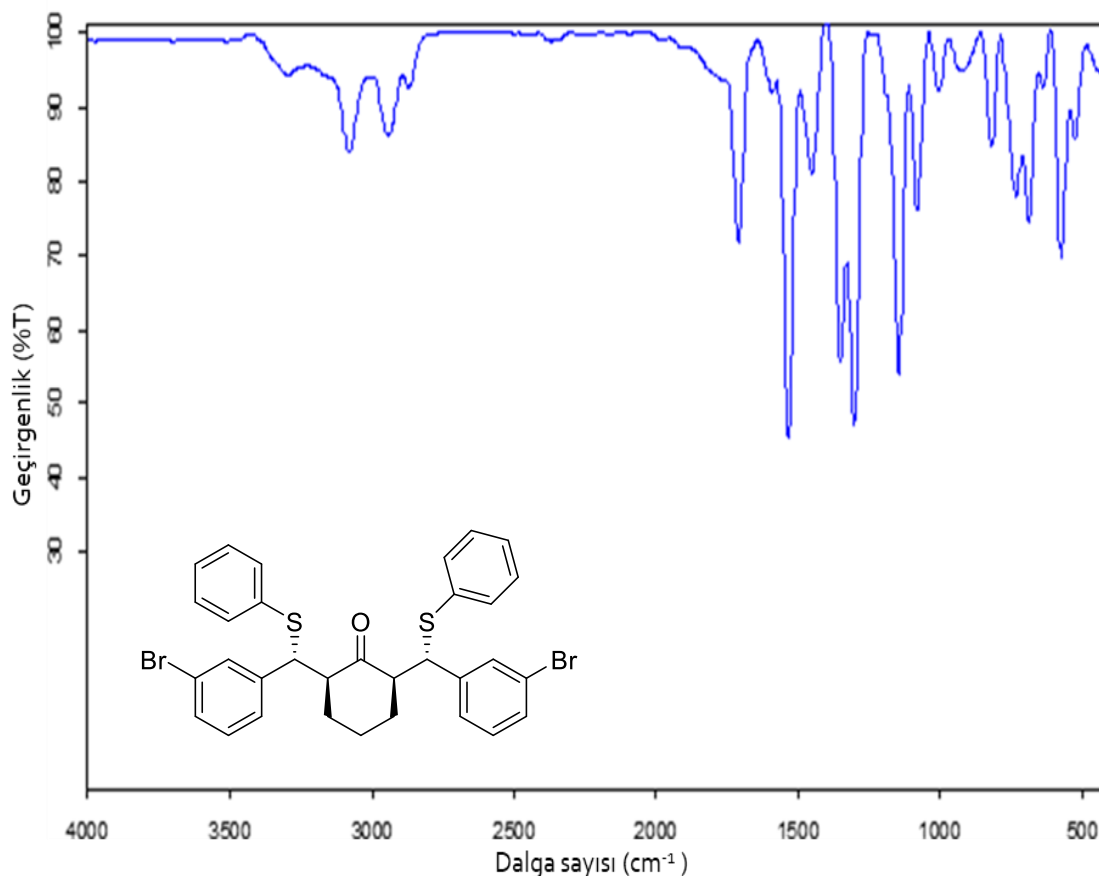
(**2h**) bileşiğinin Şekil 4.54'deki ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 209,1 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkalarındaki C6 karbonları 140,7 (C_{ipso}) ppm'de, C10 karbonları 134,0 (C_{ipso}) ppm'de, C9 karbonları 132,5 (C_{ipso}) ppm'de, diğer karbonlar 133,1, 129,3, 129,0, 128,2 ve 127,7 ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki karbonil grubun alfa pozisyonundaki C2 karbonları 57,7 ppm'de, tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonları 52,4 ppm'de, (CH₂) metilen C3 karbonları 34,2 ppm'de, C4 karbonu 25,6 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.54. (2R,6S)-2-((R)-(4-klorofenil)(feniltiyo)metil)-6-((S)-(4-klorofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksan-1-on (**2h**)'nin ¹³C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl₃, ppm)

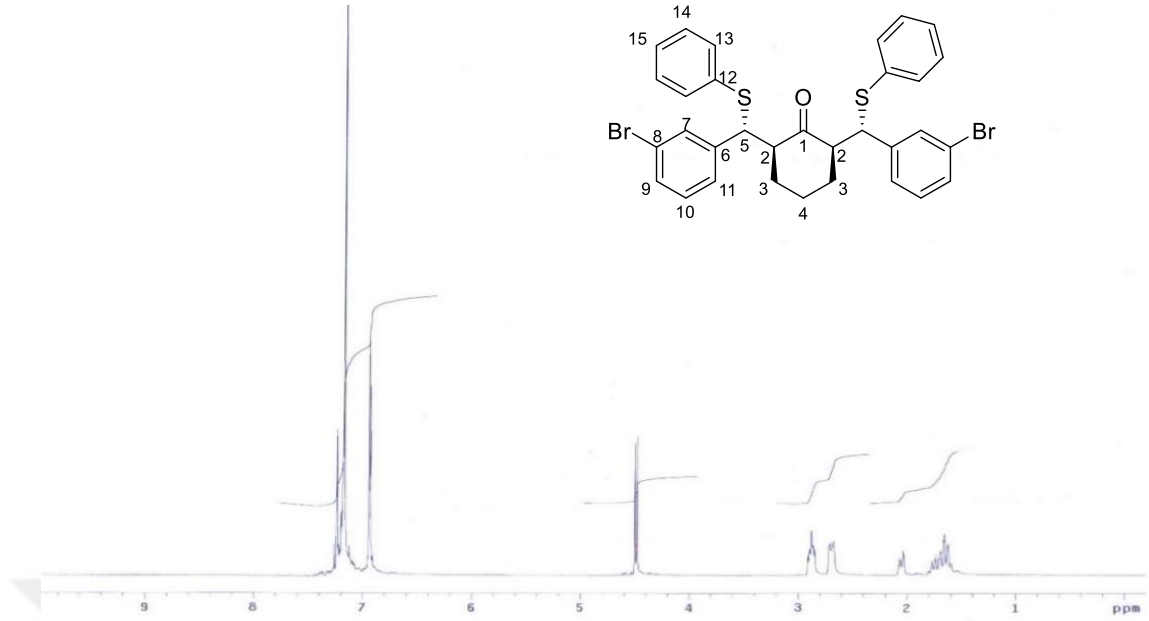
4.2.9. (2R,6S)-2-((R)-(3-bromofenil)(feniltiyo)metil)-6-((S)-(3-bromofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksan-1-on (2i)'nin ssentezi ile ilgili bulgular

(2i) bileşiğinin Şekil 4.55'deki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri $3062\text{--}3058\text{ cm}^{-1}$ de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2917\text{--}2856\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil grubuna ait gerilme titreşimleri 1709 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri 1566 cm^{-1} de, aromatik C-Br gerilme titreşimleri 1069 cm^{-1} de, C-S gerilme titreşimleri $747\text{--}688\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



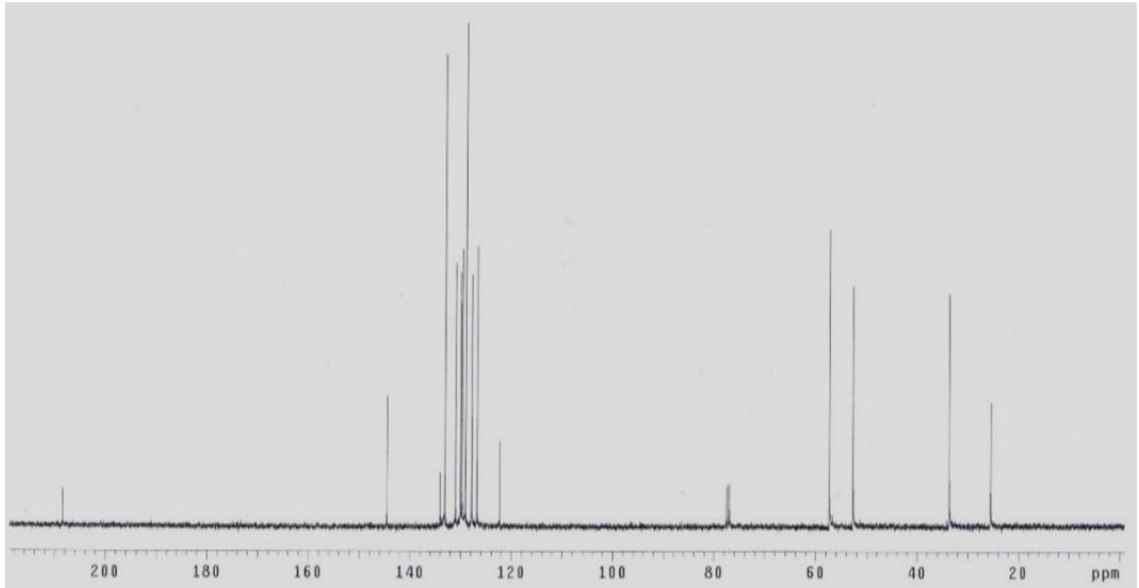
Şekil 4.55. (2R,6S)-2-((R)-(3-bromofenil)(feniltiyo)metil)-6-((S)-(3-bromofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksan-1-on (2i)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(2i) bileşiğinin Şekil 4.56'daki $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, fenil halkalarındaki C7 protonları $7,24\text{ (s, 2H) ppm}$ 'de, C14 protonları $6,93\text{ (d, } J= 4,8\text{ Hz, 4H) ppm}$ 'de, diğer protonlar $7,20\text{--}6,91\text{ (m, 12H) ppm}$ 'de rezonansa gelmiştir. Tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonundaki protonlar $4,49\text{ (d, } J= 8,4\text{ Hz, 2H, CH-S) ppm}$ 'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubuna alfa konumundaki C2 protonları $2,91\text{--}2,85\text{ (m, 2H, CH-C=O) ppm}$ 'de, sikloheksanon halkasındaki (CH₂) metilen protonları $2,71\text{--}2,68\text{ (m, 2H)}$, $2,07\text{--}2,00\text{ (m, 1H)}$ ve $1,74\text{--}1,62\text{ (m, 3H) ppm}$ 'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.56. (2R,6S)-2-((R)-(3-bromofenil)(feniltiyo)metil)-6-((S)-(3-bromofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksan-1-on (**2i**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

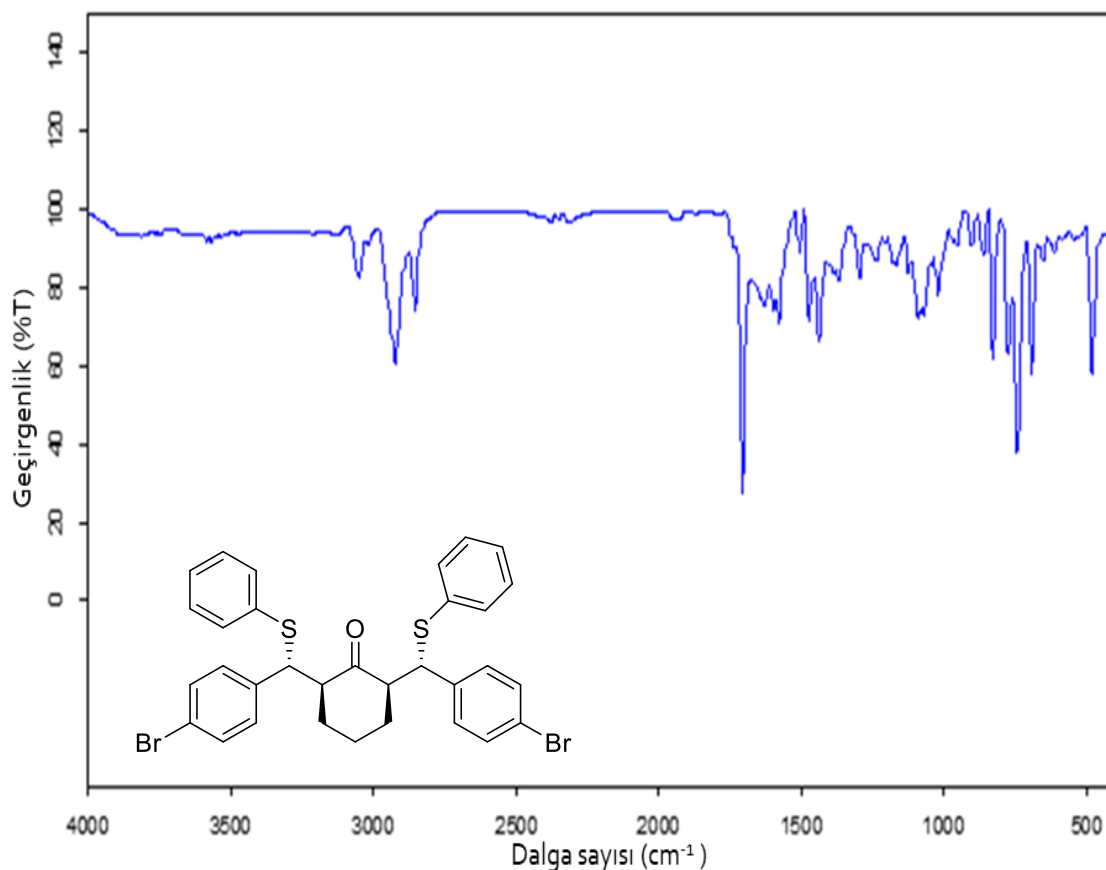
(**2i**) bileşiğinin Şekil 4.57'deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 208,5 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkarındaki C6 karbonları 144,5 (C_{ipso}) ppm'de, C12 karbonları 134,0 (C_{ipso}) ppm'de, C8 karbonları 122,3 (C_{ipso}) ppm'de, diğer karbonlar 133,1, 131,0, 130,0, 129,7, 129,0, 127,8 ve 126,8 ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki karbonil grubun alfa pozisyonundaki C2 karbonları 57,3 ppm'de, tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonları 52,7 ppm'de, (CH_2) metilen C3 karbonları 33,7 ppm'de ve C4 karbonu 25,5 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.57. (2R,6S)-2-((R)-(3-bromofenil)(feniltiyo)metil)-6-((S)-(3-bromofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksan-1-on (**2i**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

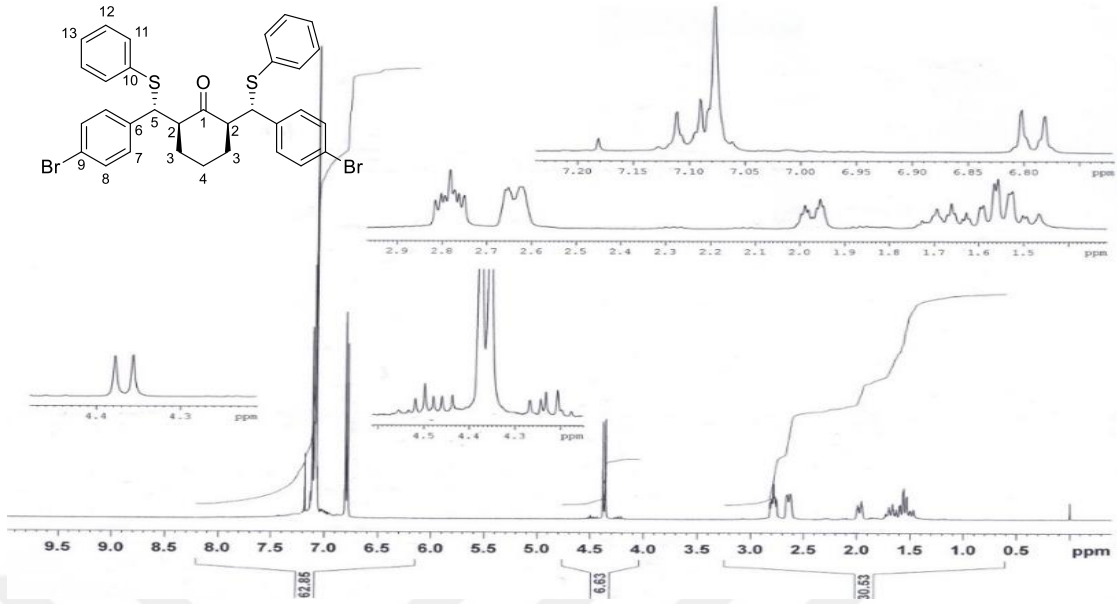
4.2.10. (2R,6S)-2-((R)-(4-bromofenil)(feniltiyo)metil)-6-((S)-(4-bromofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksan-1-on (2j)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(2j) bileşiğinin Şekil 4.58'deki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri $3066-3052\text{ cm}^{-1}$ de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2937-2853\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1706 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri 1577 cm^{-1} de, aromatik C-Br gerilme titreşimleri 1068 cm^{-1} de, C-S gerilme titreşimleri $751-688\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



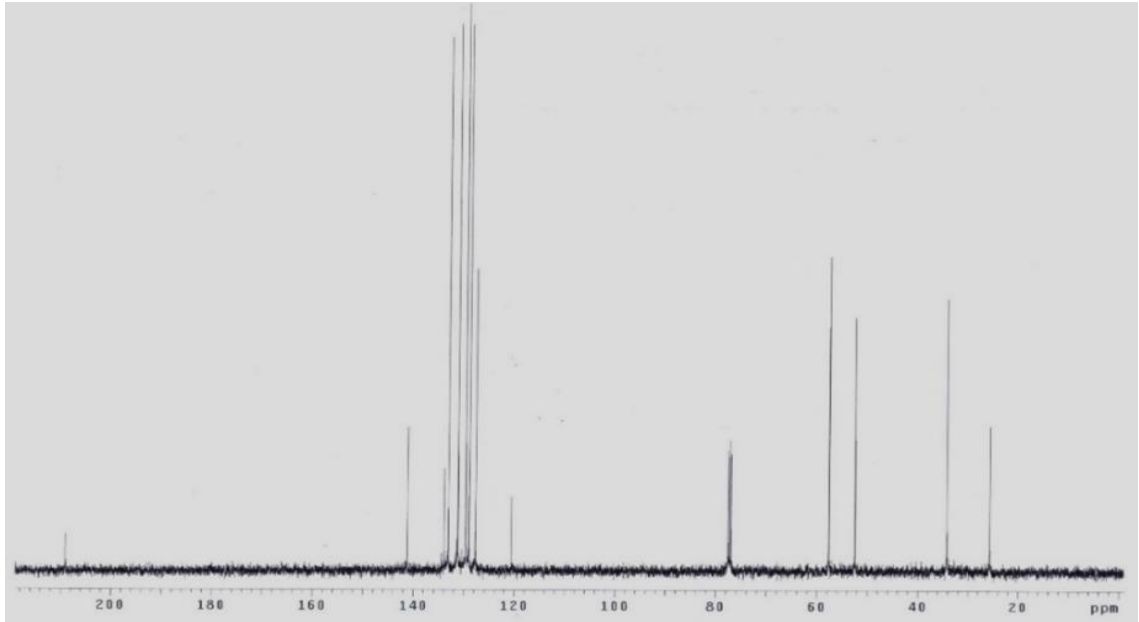
Şekil 4.58. (2R,6S)-2-((R)-(4-bromofenil)(feniltiyo)metil)-6-((S)-(4-bromofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksan-1-on (2j)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(2j) bileşiğinin Şekil 4.59'daki $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, fenil halkarındaki C8 protonları $7,18\text{ (d, } J_{AB}= 8,4\text{ Hz, 4H) ppm'}$ de, C7 protonları $6,87\text{ (d, } J_{AB}=8,4\text{ Hz, 4H) ppm'}$ de, tiyol grubunun protonları $7,16-6,89\text{ (m, 10H) ppm'}$ de rezonansa gelmiştir. Tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonundaki protonlar $4,44\text{ (d, } J= 8,8\text{ Hz, 2H, CH-S) ppm'}$ de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubuna alfa konumundaki C2 protonları $2,89-2,82\text{ (m, 2H) ppm'}$ de, sikloheksanon halkasındaki (CH₂) metilen protonları $2,74-2,70\text{ (m, 2H)}$, $2,07-2,00\text{ (m, 1H)}$ ve $1,77-1,60\text{ (m, 3H) ppm'}$ de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.59. (2R,6S)-2-((R)-(4-bromofenil)(feniltiyo)metil)-6-((S)-(4-bromofenil)(feniltiyo)metil)sikloheksan-1-on (**2j**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

(**2j**) bileşiğinin Şekil 4.60'daki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 209,1 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkarındaki C6 karbonları 141,2 (C_{ipso}) ppm'de, C10 karbonları 133,9 (C_{ipso}) ppm'de, C9 karbonları 120,6 (C_{ipso}) ppm'de, diğer karbonlar 133,1, 131,2, 129,7, 129,0 ve 127,7 ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki karbonil grubun alfa pozisyonundaki C2 karbonları 57,6 ppm'de, tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonları 52,4 ppm'de, (CH_2) metilen C3 karbonları 34,2 ppm'de ve C4 karbonu 25,6 ppm'de rezonansa gelmiştir.

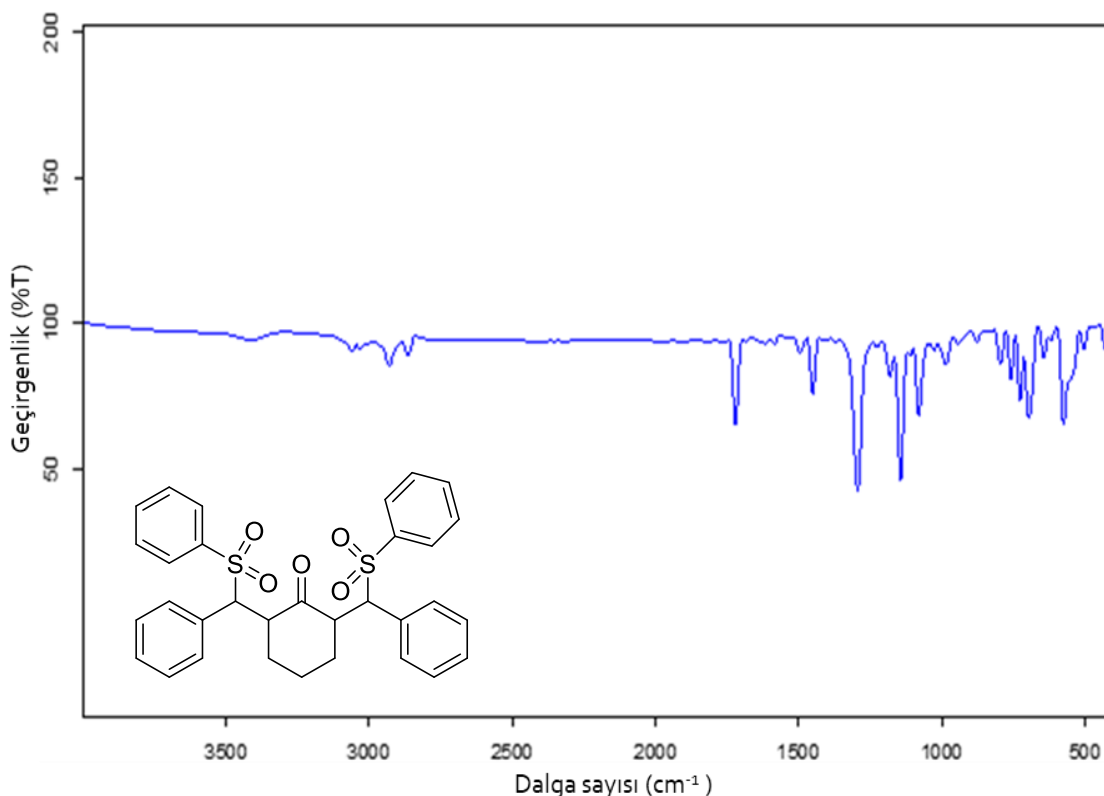


Şekil 4.60. (2R,6S)-2-((R)-(4-bromofenil)(feniltiyo)metil)-6-((S)-(4-bromofenil)(feniltiyo) metil)sikloheksan-1-on (**2j**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

4.3. Bis-sülfon Türevlerinin (3a-j) Spektral Analizi

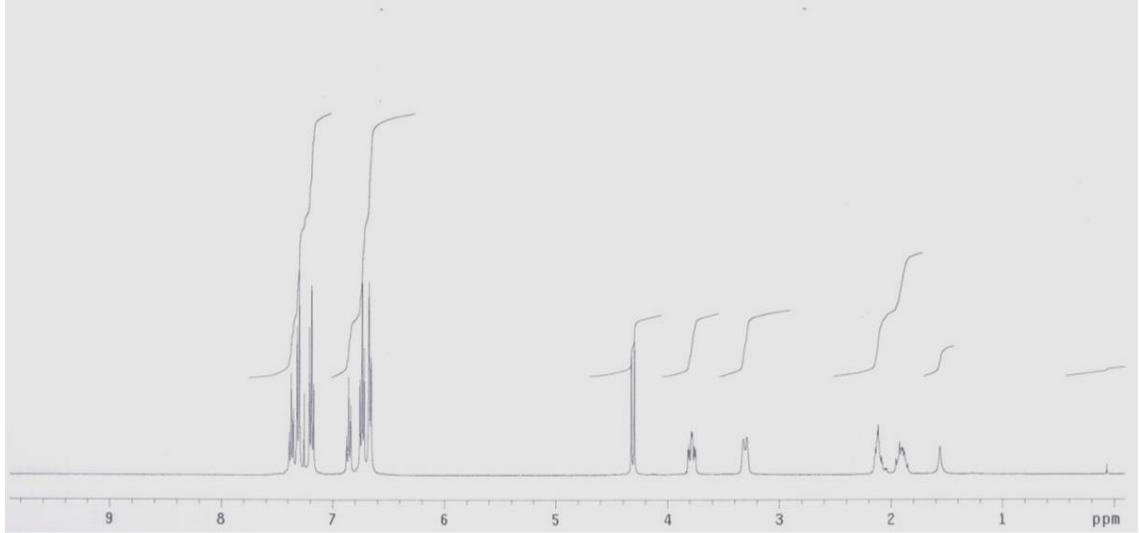
4.3.1. 2,6-bis(fenil(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3a)'nın sentezi ile ilgili bulgular

(3a) bileşiğinin Şekil 4.61'deki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri $3061\text{--}3031\text{ cm}^{-1}$ de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2930\text{--}2864\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1720 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1618\text{--}1585\text{ cm}^{-1}$ de, SO₂ asimetrik gerilme titreşimleri 1293 cm^{-1} de, SO₂ simetrik gerilme titreşimleri 1144 cm^{-1} de gözlenmektedir.



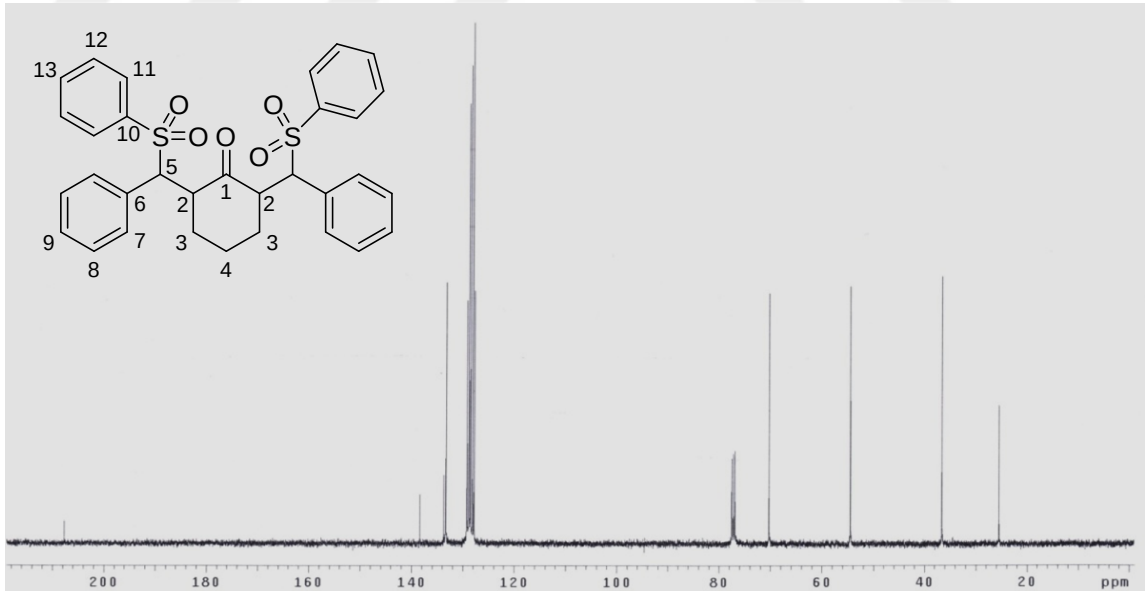
Şekil 4.61. 2,6-bis(fenil(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3a)'nın FT-IR spektrumu (KBr disk)

(3a) bileşiğinin Şekil 4.62'deki ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, fenil halkalarındaki C13 protonları 7,37 (t, $J = 7,4\text{ Hz}$, 4H) ppm'de, C11 protonları 7,31 (d, $J = 7,6\text{ Hz}$, 2H) ppm'de, C12 protonları 7,19 (t, $J = 8,0\text{ Hz}$, 4H) ppm'de, C8 protonları 6,86 (t, $J = 7,2\text{ Hz}$, 4H) ppm'de, C9 protonları 6,74 (t, $J = 7,8\text{ Hz}$, 4H) ppm'de ve C7 protonları 6,67 (d, $J = 7,2\text{ Hz}$, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir. SO₂ grubunun bağlandığı C5 karbonlarındaki protonlar 4,31 (d, $J = 10,0\text{ Hz}$, 2H, CH-SO₂) ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubunun alfa konumundaki C2 protonları 3,78 (td, $J = 11,3\text{ Hz}$, $J = 4,6\text{ Hz}$, 2H, CH-C=O) ppm'de, metilen protonları (CH₂) protonları 3,31 (dd, $J = 13,0\text{ Hz}$, $J = 2,2\text{ Hz}$, 2H), 2,14-2,10 (m, 2H) ve 1,96-1,85 (m, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.62. 2,6-bis(fenil(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3a**)'nın ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

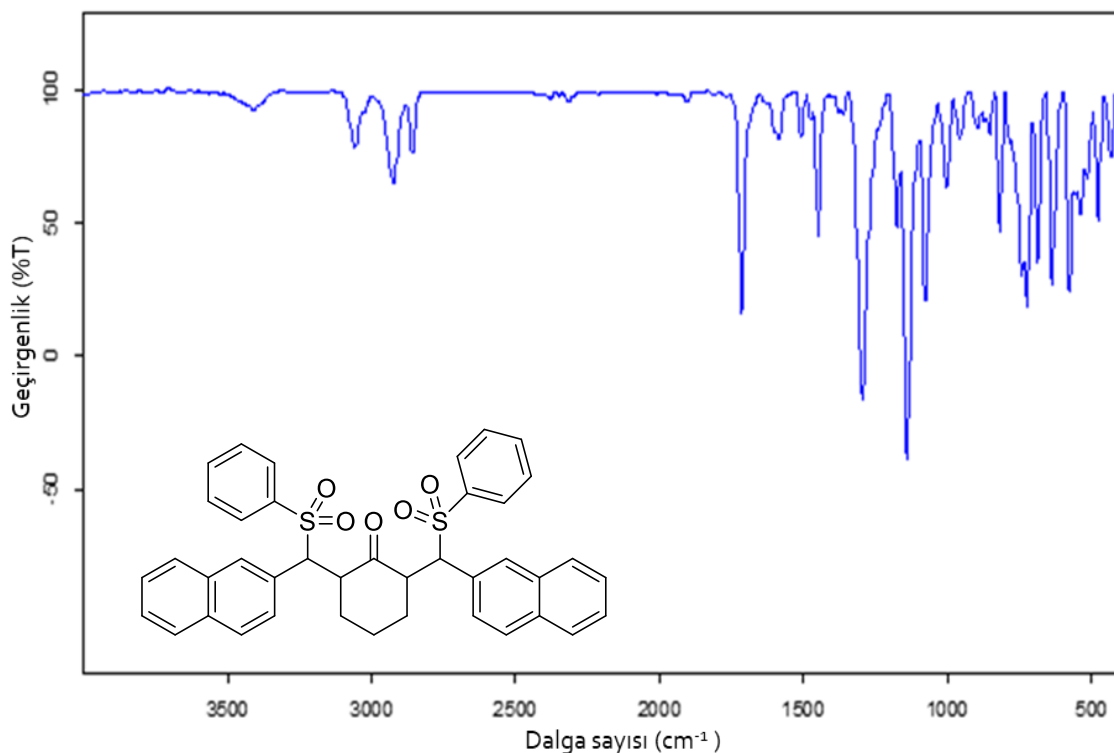
(**3a**) bileşiğinin Şekil 4.63'deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 207,7 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkarındaki C6 karbonları 138,4 (C_{ipso}) ppm'de, C10 karbonları 133,8 (C_{ipso}) ppm'de, diğer karbonlar 133,4, 129,2, 128,8, 128,5, 128,1 ve 127,8 ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki karbonil grubun alfa konumundaki C2 karbonları 70,3 ppm'de, tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonları 54,5 ppm'de, metilen karbonlarında C3 karbonları 36,6 ppm'de, C4 karbonu 25,5 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.63. 2,6-bis(fenil(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3a**)'nın ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

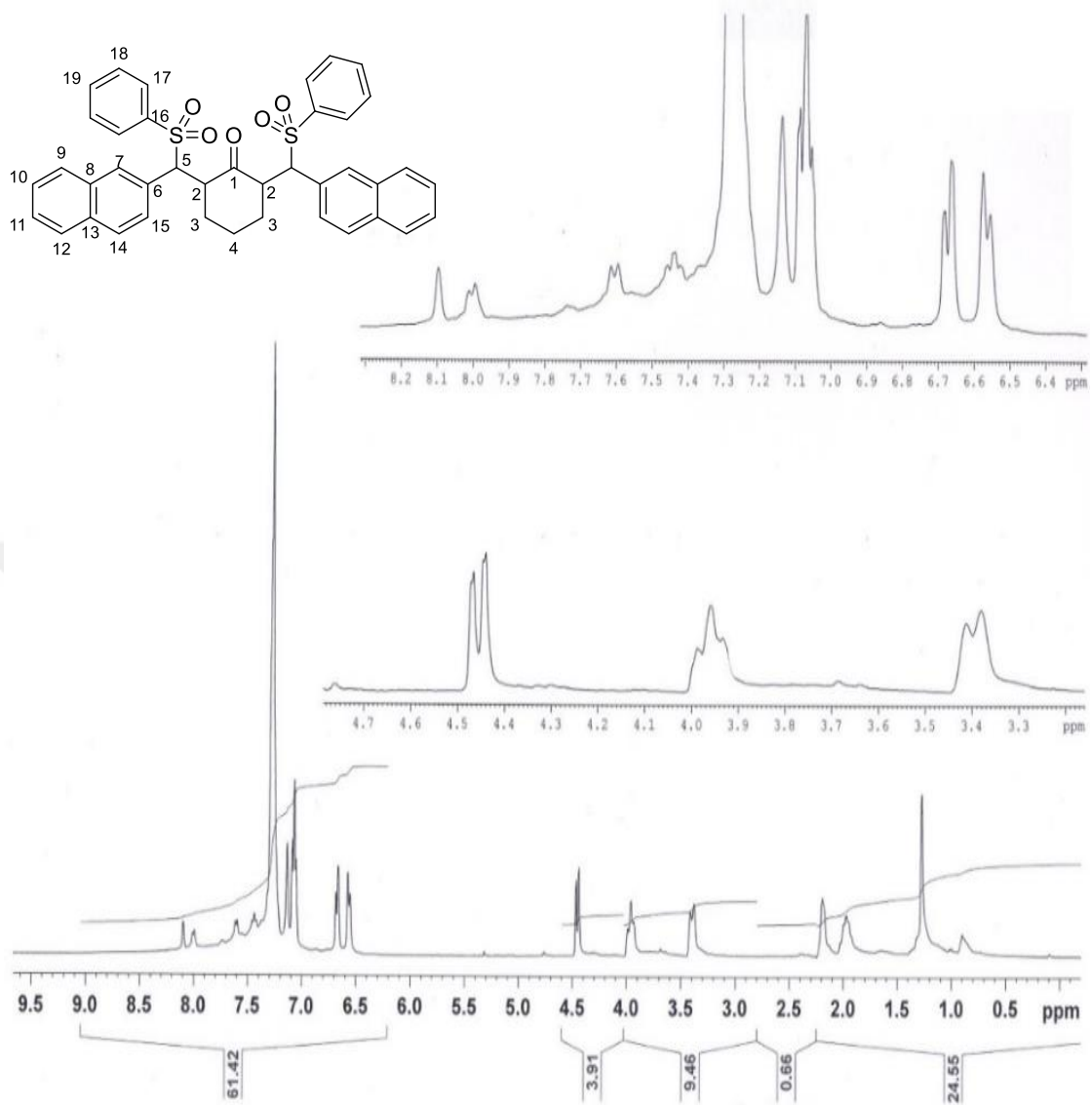
4.3.2. 2,6-bis(naftalen-2-il(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3b)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(3b) bileşiğinin Şekil 4.64'deki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3057 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2923\text{--}2857\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1715 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1585\text{--}1448\text{ cm}^{-1}$ de, SO_2 asimetrik gerilme titreşimleri 1295 cm^{-1} de, SO_2 simetrik gerilme titreşimleri 1141 cm^{-1} de gözlenmektedir.



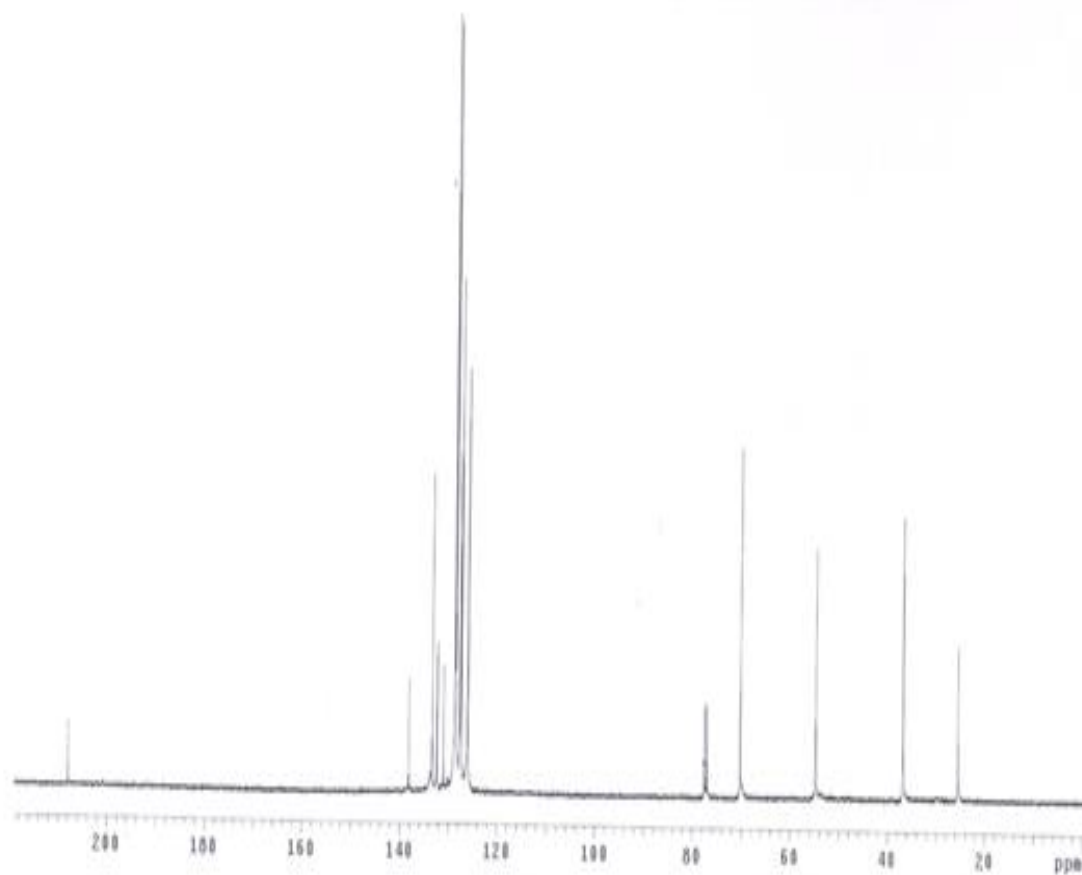
Şekil 4.64. 2,6-bis(naftalen-2-il(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3b)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(3b) bileşiğinin Şekil 4.65'deki $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, naftil halkasındaki C7 protonları 7,12 (s, 2H, ArCH) ppm'de, C10 protonları 7,09 (d, $J= 7,6$ Hz, 2H, ArCH) ppm'de, C11 protonları 7,03 (d, $J= 8,4$ Hz, 2H, ArCH) ppm'de, C14 protonları 6,65 (d, $J= 8,8$ Hz, 2H, ArCH) ppm'de, C15 protonları 6,54 (d, $J= 8,4$ Hz, 2H, ArCH) ppm'de, fenil halkalarındaki protonlar 7,33-7,20 (m, 14H, ArCH) ppm'de rezonansa gelmiştir. SO_2 grubunun bağlandığı C5 karbonlarındaki protonlar 4,43 (d, $J= 10,4$ Hz, 2H, CH- SO_2) ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubunun alfa konumundaki C2 protonları 3,92 (td, $J= 12,4$ Hz, $J= 4,1$ Hz, 2H, CH-C=O) ppm'de, metilen protonları (CH_2) protonları 3,37 (dd, $J= 12,8$ Hz, $J= 2,4$ Hz, 2H), 2,18-2,15 (m, 2H), 2,04-1,93 (m, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.65. 2,6-bis(naftalen-2-il(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3b**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

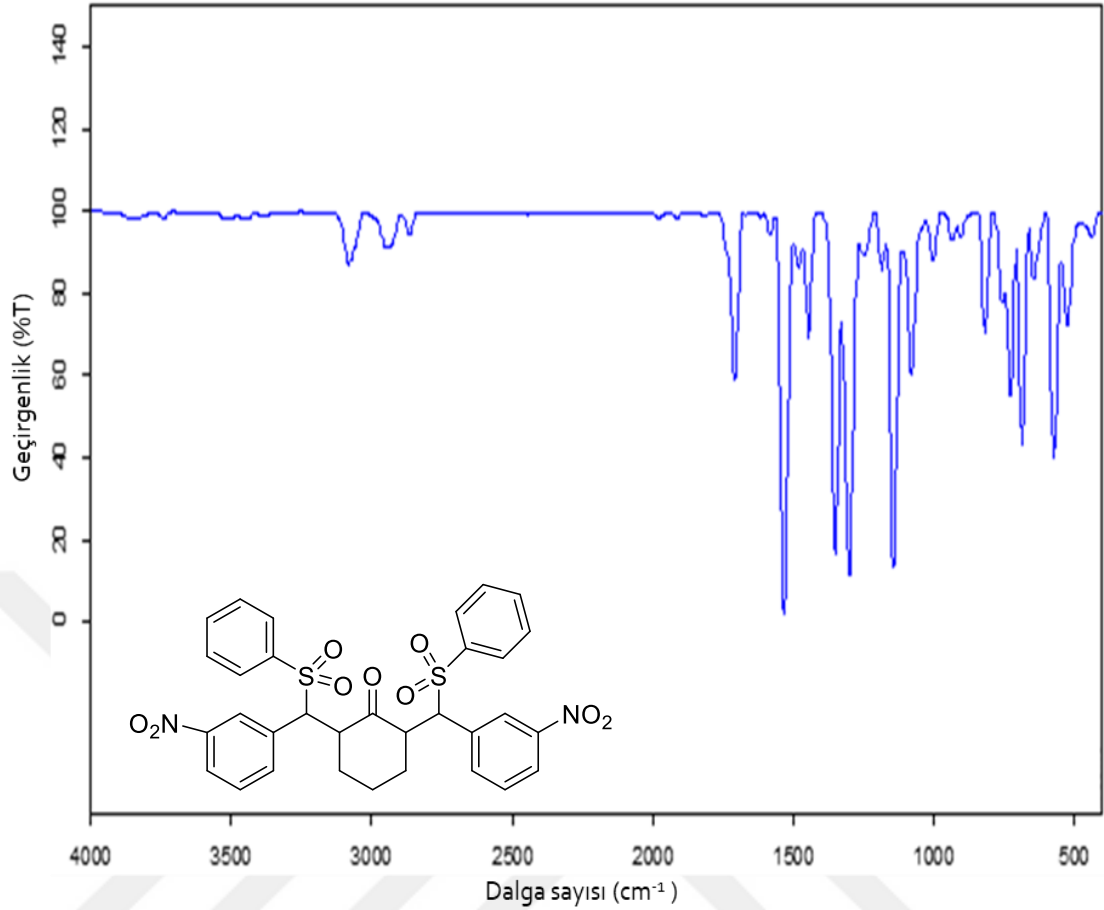
(**3b**) bileşiğinin Şekil 4.66'daki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 207,9 (C_{ipso}) ppm'de, fenil ve naftil halkalarındaki aromatik karbonlar 138,2 (C_{ipso}), 133,4, 132,5 (C_{ipso}), 132,4 (C_{ipso}), 131,1 (C_{ipso}), 128,8, 128,5, 127,7, 127,5, 126,2 ve 126,1 ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki karbonil grubun alfa konumundaki C2 karbonları 70,3 ppm'de, tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonları 54,8 ppm'de, (CH_2) metilen karbonlarından C3 karbonları 36,8 ppm'de, C4 karbonu 25,6 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.66. 2,6-bis(naftalen-2-il(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3b**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

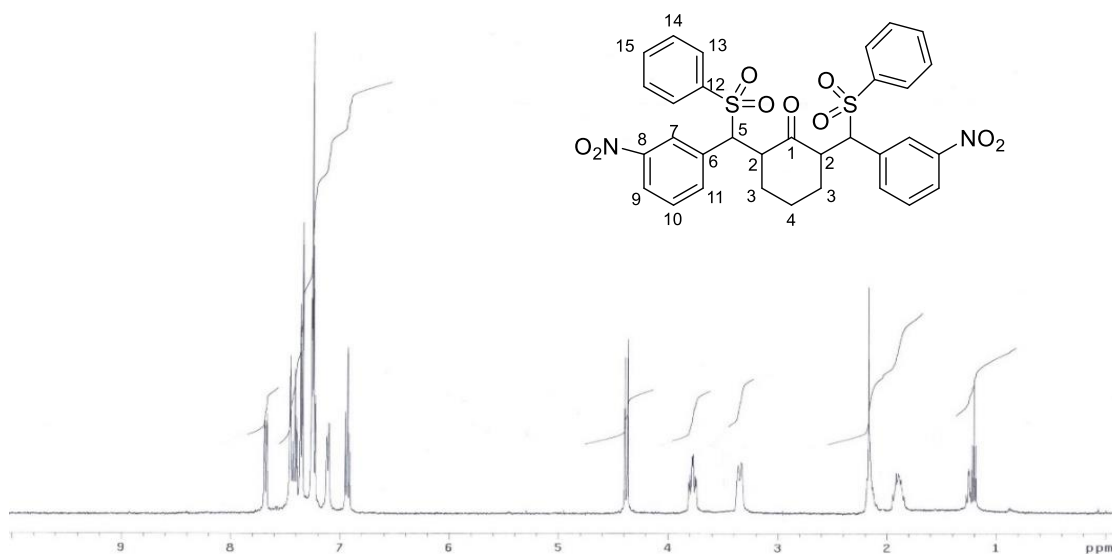
4.3.3. 2,6-bis((3-nitrofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3c**)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(**3c**) bileşiğinin Şekil 4.67'deki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3083 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2867\text{--}2949\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1708 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1582\text{--}1440\text{ cm}^{-1}$ de, NO_2 asimetrik gerilme titreşimleri 1553 cm^{-1} de, NO_2 simetrik gerilme titreşimleri 1351 cm^{-1} de, SO_2 asimetrik gerilme titreşimleri 1300 cm^{-1} de, SO_2 simetrik gerilme titreşimleri 1143 cm^{-1} de gözlenmektedir.



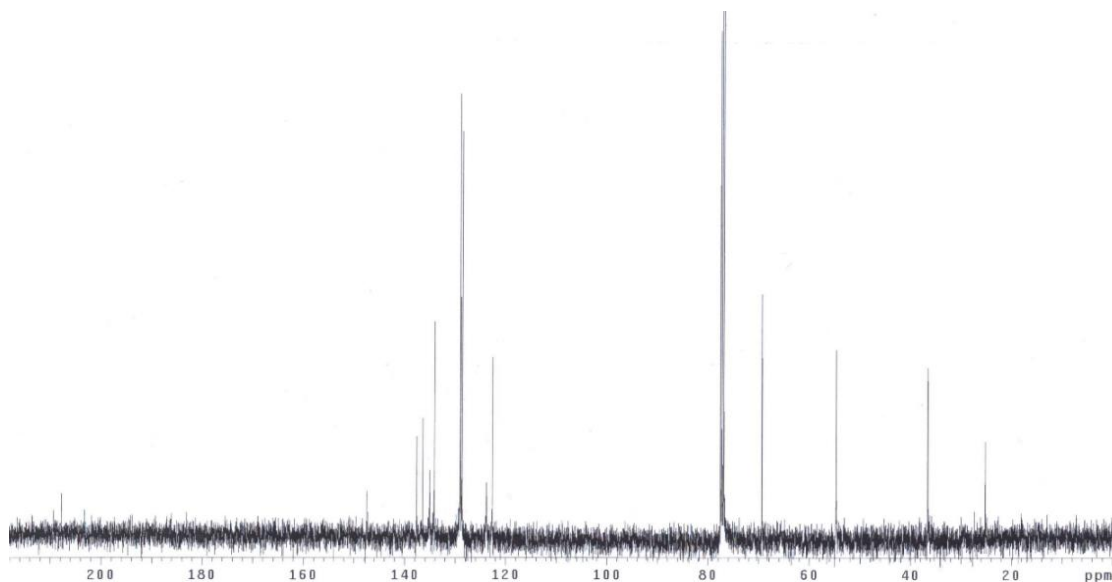
Şekil 4.67. 2,6-bis((3-nitrofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3c**)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(**3c**) bileşiğinin Şekil 4.68'deki $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, fenil halkalarındaki C9 protonları 7,69 (d, $J= 8,2$ Hz, 2H) ppm'de, C7 protonları 7,46 (s, 2H) ppm'de, C15 protonları 7,40 (t, $J= 7,4$ Hz, 2H) ppm'de, C13 protonları 7,35 (d, $J= 7,2$ Hz, 4H) ppm'de, C10 protonları 7,24 (t, $J= 7,8$ Hz, 2H) ppm'de, C11 protonları 7,11 (d, $J= 7,6$ Hz, 2H) ppm'de, C14 protonları 6,93 (t, $J= 7,8$ Hz, 4H) ppm'de rezonansa gelmiştir. SO_2 grubunun bağlandığı C5 karbonundaki protonlar 4,38 (d, $J= 10,8$ Hz, 2H, CH- SO_2) ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubunun alfa konumundaki C2 protonları 3,78 (td, $J= 11,4$ Hz, $J= 4,3$ Hz, 2H, CH-C=O) ppm'de, metilen protonları (CH_2) protonları 3,35 (d, $J=11,6$ Hz, 2H), 2,17-2,04 (m, 2H) ve 1,90-1,84 (m, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.68. 2,6-bis((3-nitrofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3c**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

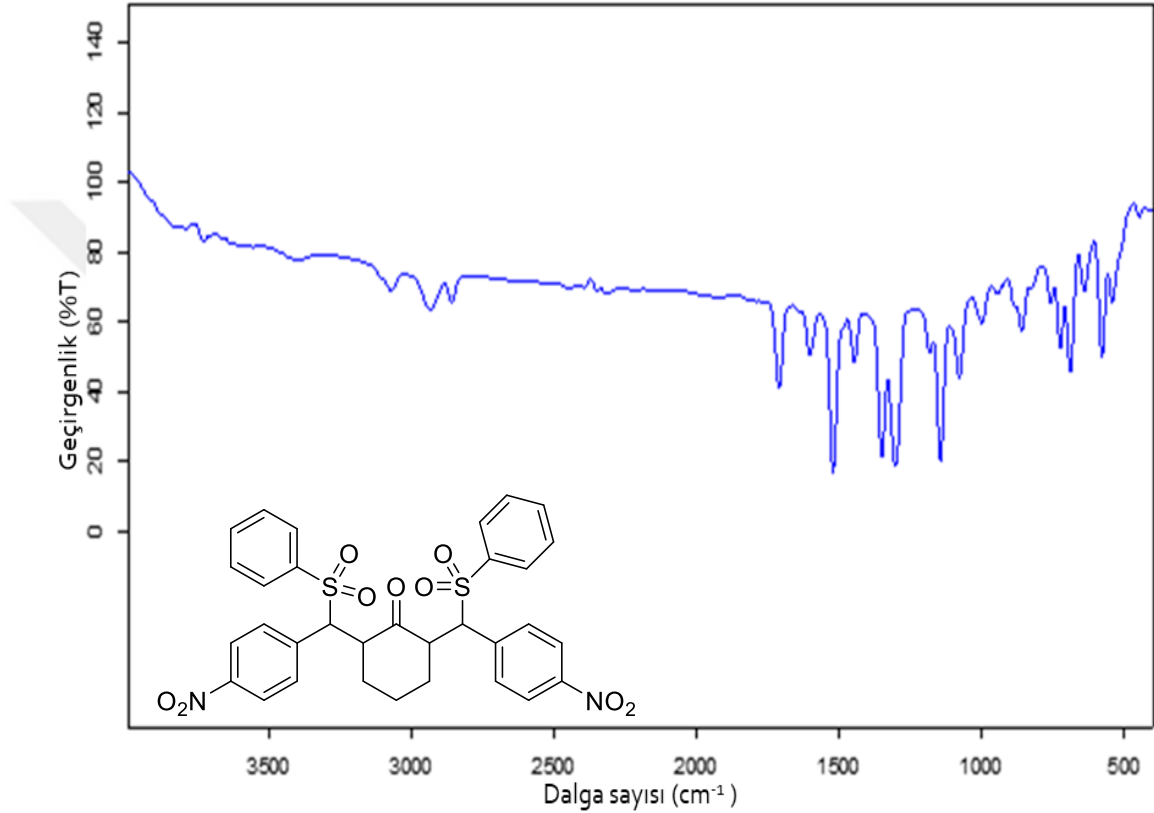
(**3c**) bileşiğinin Şekil 4.69'daki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 207,8 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkarındaki C8 karbonları 147,8 (C_{ipso}) ppm'de, C6 karbonları 135,1 (C_{ipso}) ppm'de, C12 karbonları 123,8 (C_{ipso}) ppm'de, diğer karbonlar 137,6, 136,5, 134,2, 129,1, 128,9, 128,6 ve 122,7 ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki karbonil grubun alfa konumundaki C2 karbonları 69,4 ppm'de, tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonları 54,7 ppm'de, metilen karbonlarında C3 karbonları 36,5 ppm'de, C4 karbonu 25,2 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.69. 2,6-bis((3-nitrofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3c**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

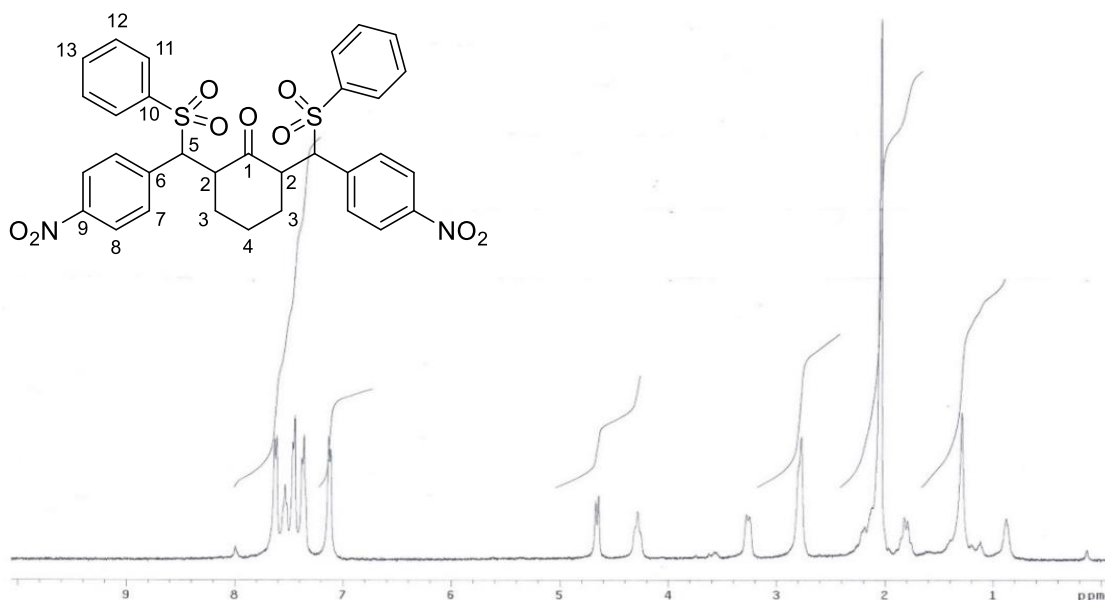
4.3.4. 2,6-bis((4-nitrofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3d)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(3d) bileşiğinin Şekil 4.70'deki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3075 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2935\text{--}2862\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1712 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1603\text{--}1447\text{ cm}^{-1}$ de, NO₂ asimetrik gerilme titreşimleri 1522 cm^{-1} de, NO₂ simetrik gerilme titreşimleri 1351 cm^{-1} de, SO₂ asimetrik gerilme titreşimleri 1304 cm^{-1} de, SO₂ simetrik gerilme titreşimleri 1146 cm^{-1} de gözlenmektedir.



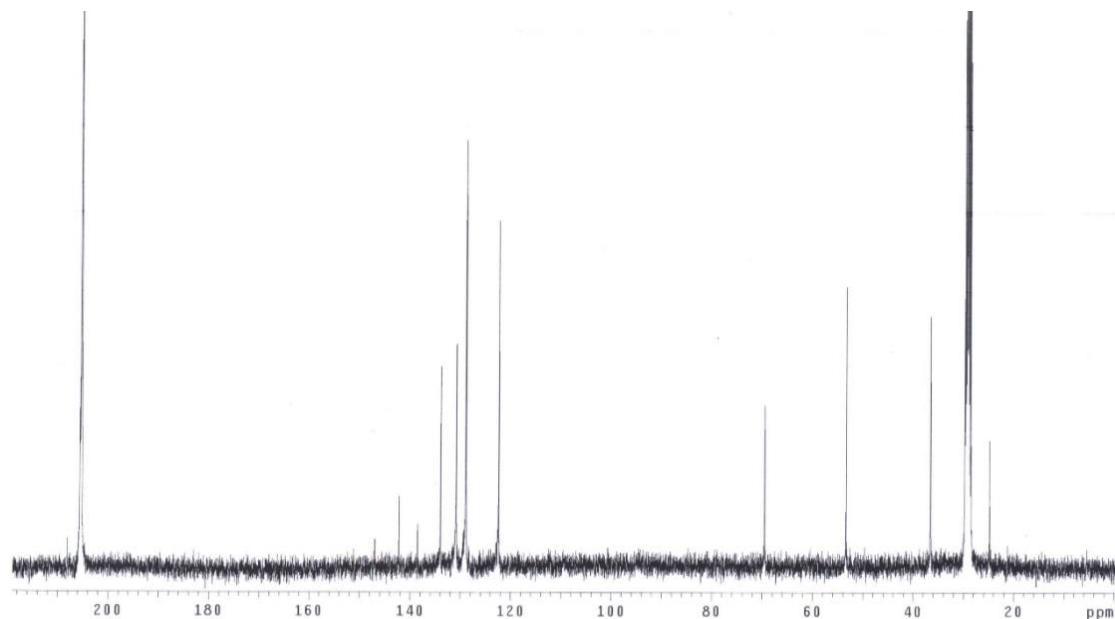
Şekil 4.70. 2,6-bis((4-nitrofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3d)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(3d) bileşiğinin Şekil 4.71'deki ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, fenil halkalarındaki C8 protonları 7,63 (d, $J=7,2\text{ Hz}$, 4H) ppm'de, C11 protonları 7,54 (d, $J=8,0\text{ Hz}$, 4H) ppm'de, C13 protonları 7,46 (d, $J=6,8\text{ Hz}$, 2H) ppm'de, C12 protonları 7,37 (d, $J=8,0\text{ Hz}$, 4H) ppm'de, C7 protonları 7,13 (d, $J=6,8\text{ Hz}$, 4H) ppm'de rezonansa gelmiştir. SO₂ grubunun bağlandığı C5 karbonundaki protonlar 4,66 (d, $J=10,0\text{ Hz}$, 2H, CH-SO₂) ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubunun alfa konumundaki C2 protonları 4,29 (td, $J=11,6\text{ Hz}$, $J=4,4\text{ Hz}$, 4H, CH-C=O) ppm'de, metilen protonları (CH₂) protonları 3,26 (d, $J=11,2\text{ Hz}$, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,18-2,00 (m, 2H) ve 1,82-1,79 (m, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.71. 2,6-bis((4-nitrofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3d**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, Aseton d_6 , ppm)

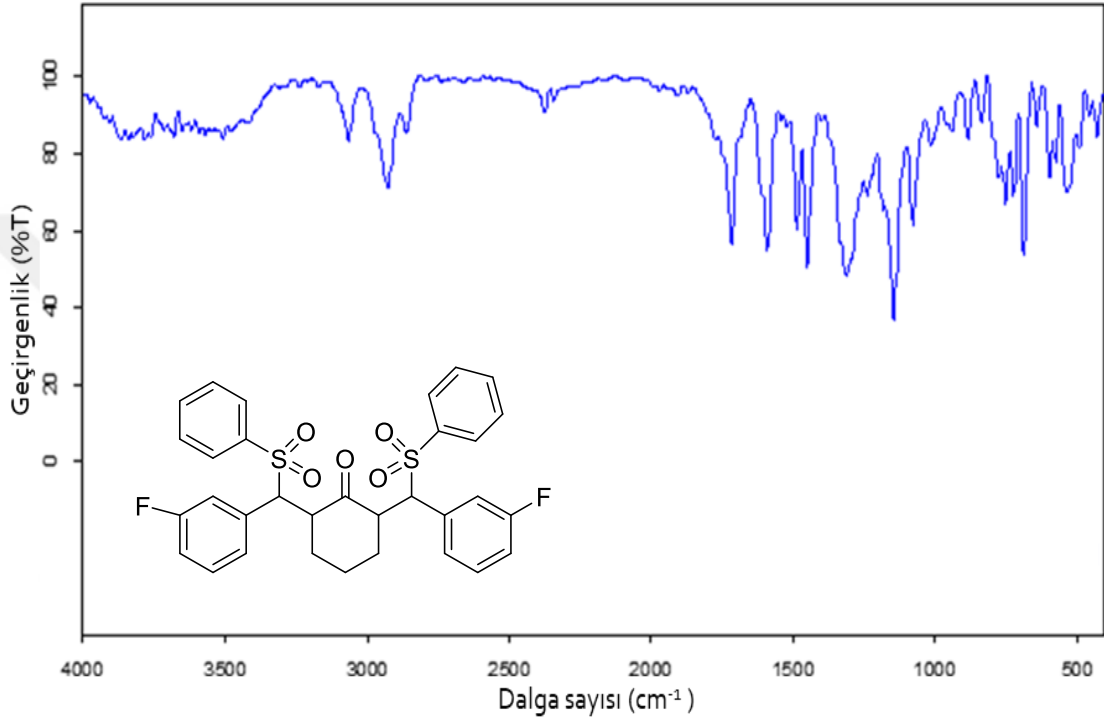
(**3d**) bileşiğinin Şekil 4.72'deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 208,1 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkarındaki C6 karbonları 146,9 (C_{ipso}) ppm'de, C9 karbonları 142,2 (C_{ipso}) ppm'de, C10 karbonları 138,5 (C_{ipso}) ppm'de, diğer karbonlar 133,9, 130,8, 129,0, 128,8 ve 122,4 ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki karbonil grubun alfa konumundaki C2 karbonları 69,5 ppm'de, tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonları 53,3 ppm'de, metilen karbonlarında C3 karbonları 36,5 ppm'de, C4 karbonu 24,8 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.72. 2,6-bis((4-nitrofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3d**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, Aseton d_6 , ppm)

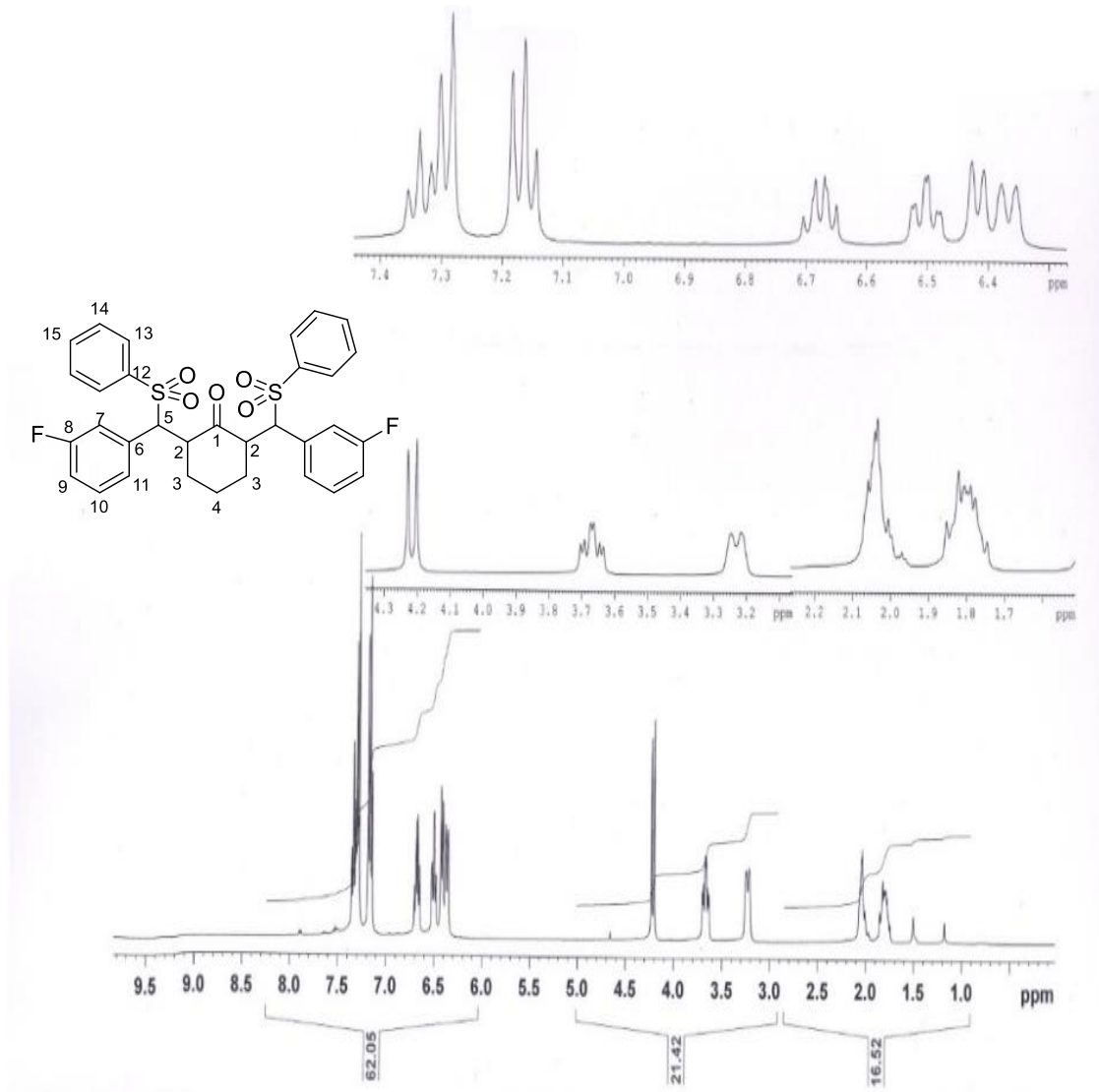
4.3.5. 2,6-bis((3-florofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3e)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(3e) bileşiğinin Şekil 4.73'deki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3076 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2927\text{--}2860\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1717 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1590\text{--}1449\text{ cm}^{-1}$ de, SO₂ asimetrik gerilme titreşimleri 1312 cm^{-1} de, SO₂ simetrik gerilme titreşimleri 1146 cm^{-1} de, aromatik C-F gerilme titreşimleri 1078 cm^{-1} de gözlenmektedir.



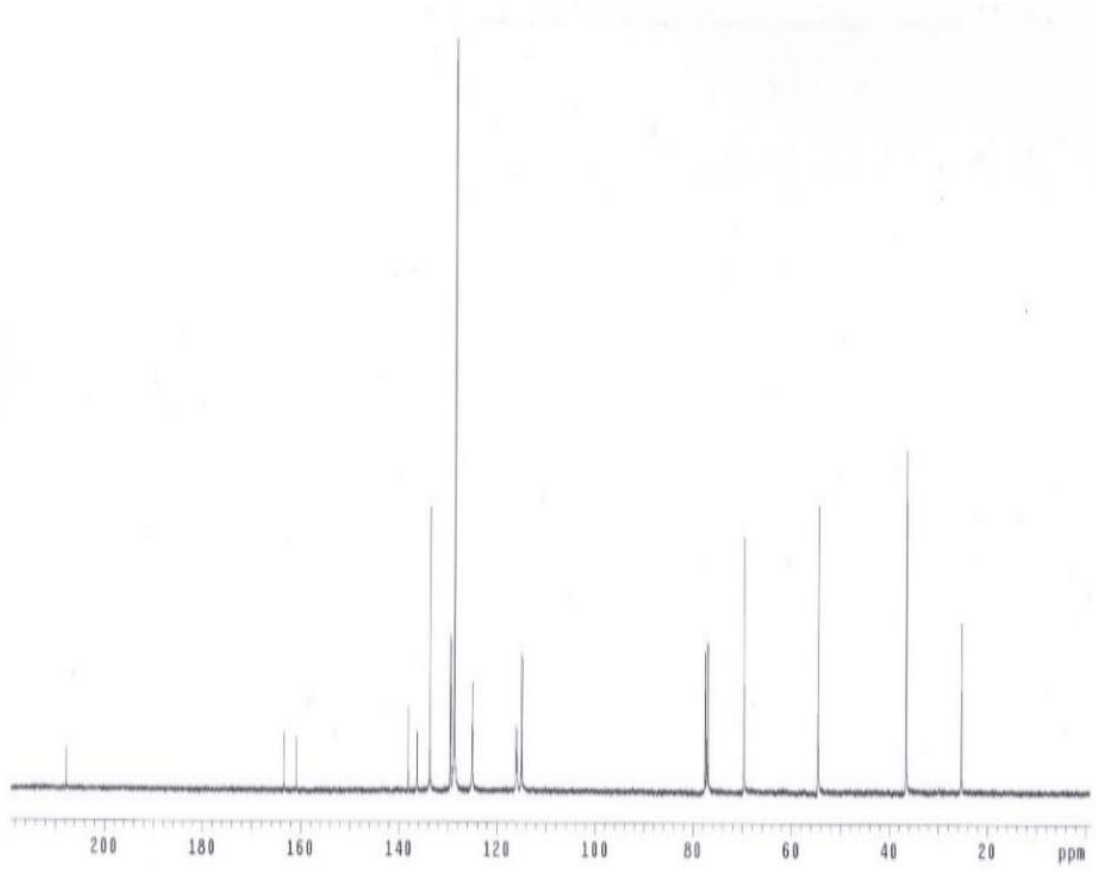
Şekil 4.73. 2,6-bis((3-florofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3e)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(3e) bileşiğinin Şekil 4.86'daki ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, fenil halkalarındaki C15 protonları 7,40 (t, $J = 7,4\text{ Hz}$, 2H) ppm'de, C13 protonları 7,36 (d, $J = 7,6\text{ Hz}$, 4H) ppm'de, C14 protonları 7,24 (t, $J = 8,0\text{ Hz}$, 4H) ppm'de, C9 protonları 6,74 (dd, $J = 14,0\text{ Hz}$, $J = 8,2\text{ Hz}$, 2H) ppm'de, C10 protonları 6,57 (td, $J = 8,0\text{ Hz}$, $J = 1,8\text{ Hz}$, 2H) ppm'de, C7 protonları 6,48 (d, $J = 7,6\text{ Hz}$, 2H) ppm'de ve C11 protonları 6,44 (d, $J = 9,6\text{ Hz}$, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir. SO₂ grubunun bağlandığı C5 karbonundaki protonlar 4,29 (d, $J = 10,4\text{ Hz}$, 2H, CH-SO₂) ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubunun alfa konumundaki C2 protonları 3,74 (td, $J = 12,2\text{ Hz}$, $J = 4,1\text{ Hz}$, 2H, CH-C=O) ppm'de, metilen (CH₂) protonları 3,31 (d, $J = 10,8\text{ Hz}$, 2H) ppm'de, 2,13-2,11 (m, 2H) ppm'de ve 1,89-1,85 (m, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.74. 2,6-bis((3-florofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3e**)'nin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃, ppm)

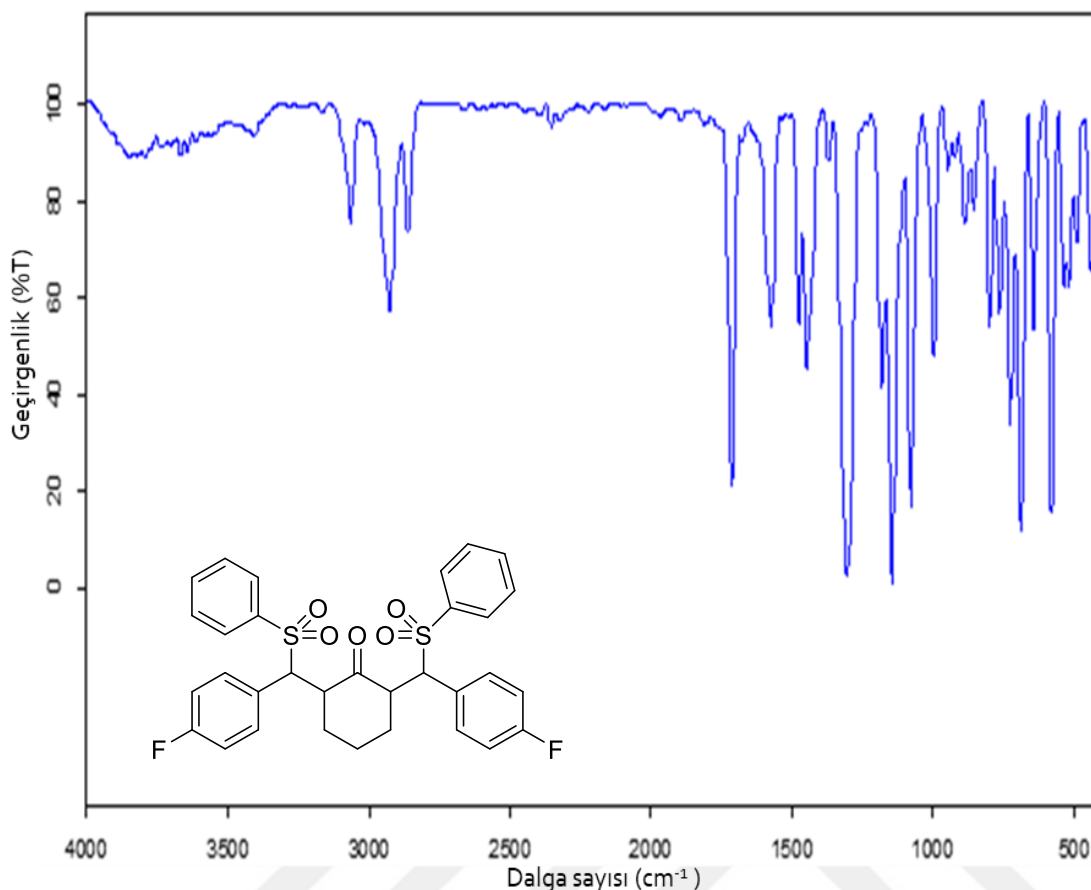
(3e) bileşiğinin Şekil 4.75'deki ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 207,7 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkalarında flor atomuna bağlı C8 karbonları 162,2 (C_{ipso}) (d, *J* = 245,1 Hz) ppm'de, C6 karbonları 136,3 (C_{ipso}) (d, *J* = 7,6 Hz) ppm'de, C10 karbonları 129,5 (d, *J* = 8,3 Hz) ppm'de, C11 karbonları 128,7 (d, *J* = 5,3 Hz) ppm'de, C7 karbonları 116,0 (d, *J* = 22,7 Hz) ppm'de ve C9 karbonları 114,9 (d, *J* = 21,2 Hz) ppm'de, diğer karbon atomları 138,1, 133,7 ve 125,0, ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubun alfa konumundaki C2 karbonları 69,8 ppm'de, tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonları 54,7 ppm'de, metilen karbonlarında C3 karbonları 36,6 ppm'de, C4 karbonu 25,4 ppm'de rezonansa gelmiştir. Aromatik bölgede gelen bazı karbon atomları üst üste çakıştığı gözlenmiştir.



Şekil 4.75. 2,6-bis((3-florofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3e**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

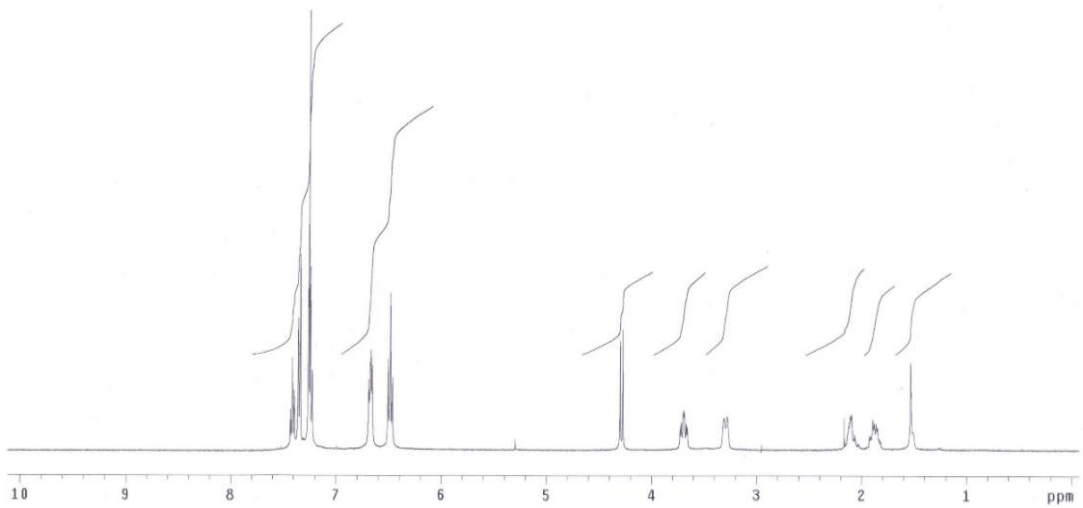
4.3.6. 2,6-bis((4-florofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3f**)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(**3f**) bileşiğinin Şekil 4.76'deki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3064 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2926\text{--}2861\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1716 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1572\text{--}1446\text{ cm}^{-1}$ de, SO_2 asimetrik gerilme titreşimleri 1305 cm^{-1} de, SO_2 simetrik gerilme titreşimleri 1144 cm^{-1} de, aromatik C-F gerilme titreşimleri 1078 cm^{-1} de gözlenmektedir.



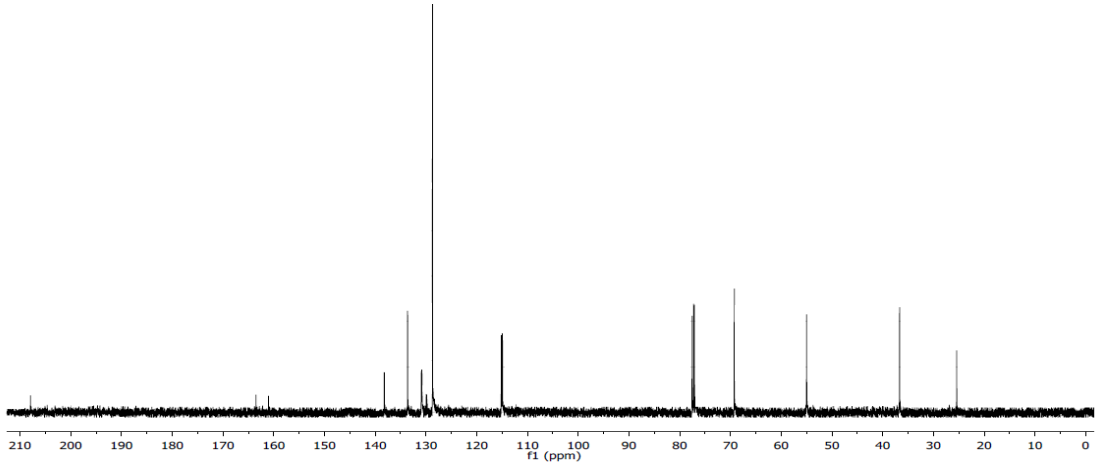
Şekil 4.76. 2,6-bis((4-florofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3f**)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(**3f**) bileşiğinin Şekil 4.77'deki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, fenil halkalarındaki C13 protonları 7,41 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H) ppm'de, C11 protonları 7,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 4H) ppm'de, C8 protonları 7,24 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H) ppm'de, C7 protonları 6,67 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 5,2$ Hz, 4H) ppm'de, C12 protonları 6,49 (t, $J = 8,6$ Hz, 4H) ppm'de ve C5 karbonundaki protonlar 4,28 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H, CH-SO₂) ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki karbonil grubunun alfa konumundaki C2 protonları 3,70 (td, $J = 12,2$ Hz, $J = 4,1$ Hz, 2H, CH-C=O) ppm'de, metilen (CH₂) protonları 3,29 (dd, $J = 13$ Hz ve $J = 2,6$ Hz, 2H) ppm'de, 2,12-2,10 (m, 2H) ppm'de ve 1,89-1,85 (m, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.77. 2,6-bis((4-florofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3f**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

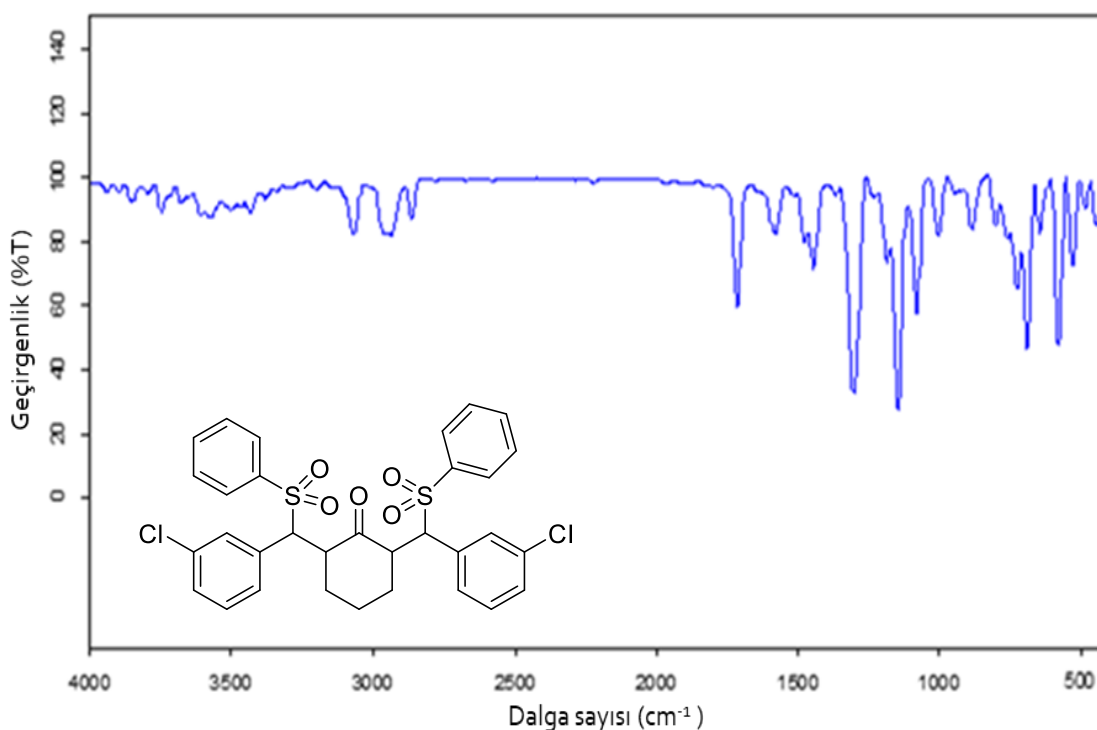
(**3f**) bileşiğinin Şekil 4.78'deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 208,0 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkalarında flor atomuna bağlı C9 karbonları 136,1 (C_{ipso}), 162,3 (d, $J = 247,0$ Hz) ppm'de, C7 karbonları 130,9 (d, $J = 8,1$ Hz) ppm'de, C6 karbonları (C_{ipso}), 129,0 (d, $J = 3,5$ Hz) ppm'de, C8 karbonları 115,1 (d, $J = 22,0$ Hz) ppm'de, diğer karbonlar, 138,2 (C_{ipso}), 133,6 ve 128,7 ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki karbonil grubun alfa konumundaki C2 karbonları 69,2 ppm'de, tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonları 55,0 ppm'de, metilen karbonlarında C3 karbonları 36,7 ppm'de, C4 karbonu 25,4 ppm'de rezonansa gelmiştir. Aromatik karbon atomlarından diğer karbonlarla çakışmıştır.



Şekil 4.78. 2,6-bis((4-florofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3f**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

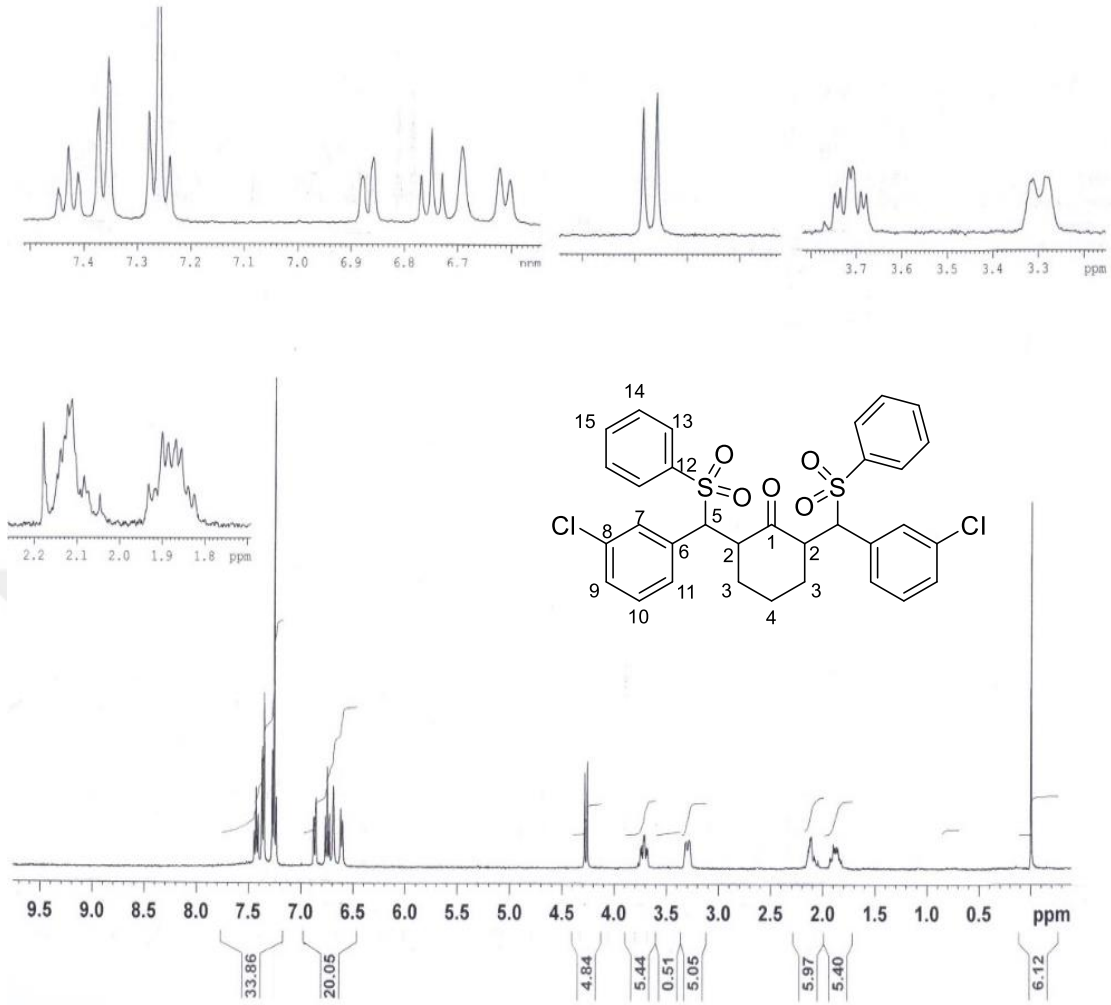
4.3.7. 2,6-bis((3-klorofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3g)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(3g) bileşiğinin Şekil 4.79'daki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3069 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2937\text{--}2863\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1713 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1580\text{--}1446\text{ cm}^{-1}$ de, SO₂ asimetrik gerilme titreşimleri 1303 cm^{-1} de, SO₂ simetrik gerilme titreşimleri 1146 cm^{-1} de, aromatik C-Cl gerilme titreşimleri 1081 cm^{-1} de gözlenmektedir.



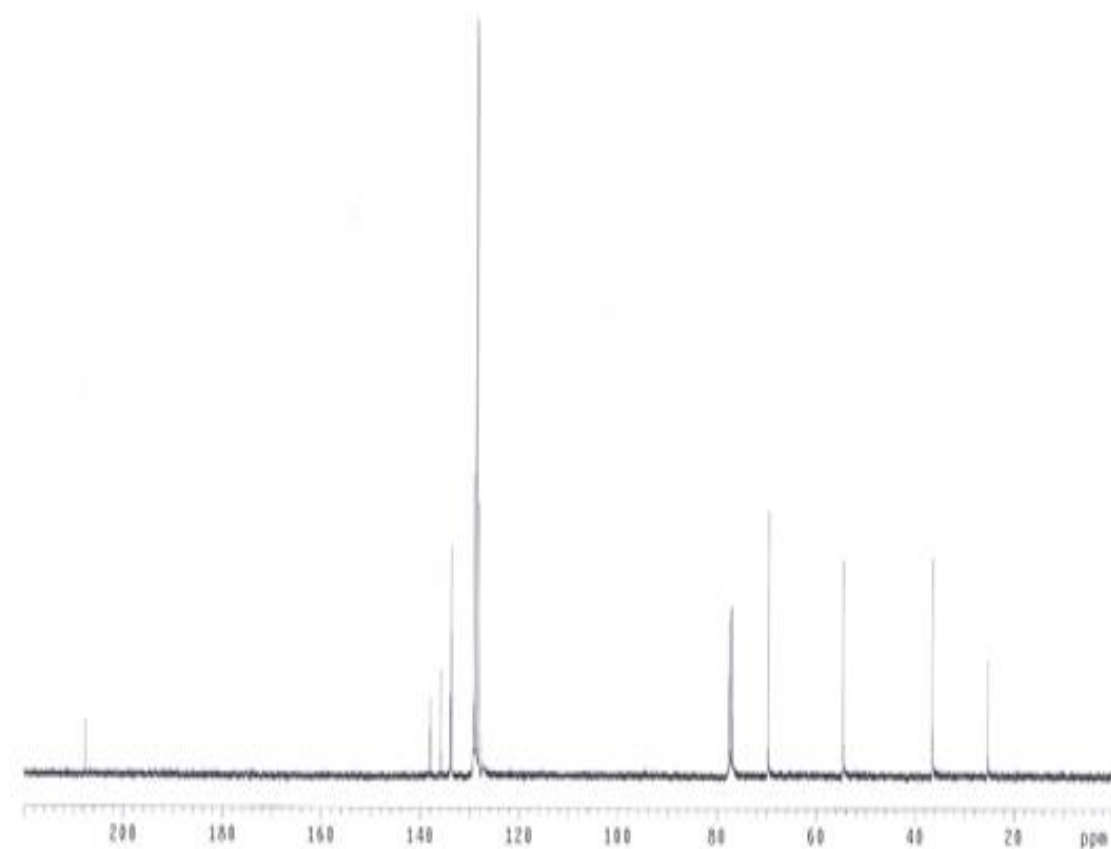
Şekil 4.79. 2,6-bis((3-klorofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3g)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(3g) bileşiğinin Şekil 4.80'deki ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, fenil halkalarındaki C14 protonları 7,42 (t, $J = 7,4\text{ Hz}$, 4H) ppm'de, C13 protonları 7,35 (d, $J = 7,2\text{ Hz}$, 4H) ppm'de, C15 protonları 7,25 (t, $J = 7,8\text{ Hz}$, 2H) ppm'de, C9 protonları 6,85 (d, $J = 7,6\text{ Hz}$, 2H) ppm'de, C10 protonları 6,74 (t, $J = 7,8\text{ Hz}$, 2H) ppm'de, C7 protonları 6,68 (s, 2H) ppm'de ve C11 protonları 6,60 (d, $J = 7,6\text{ Hz}$, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir. SO₂ grubunun bağlandığı C5 karbonlarındaki protonlar 4,27 (d, $J = 10,0\text{ Hz}$, 2H, CH-SO₂) ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubunun alfa konumundaki C2 protonları 3,72 (td, $J = 12,2\text{ Hz}$, $J = 4,1\text{ Hz}$, 2H, CH-C=O) ppm'de, metilen (CH₂) protonları 3,29 (d, $J = 10,4\text{ Hz}$, 2H) ppm'de, 2,17-2,07 (m, 2H) ppm'de ve 1,93-1,84 (m, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.80. 2,6-bis((3-klorofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3g**)'nin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃, ppm)

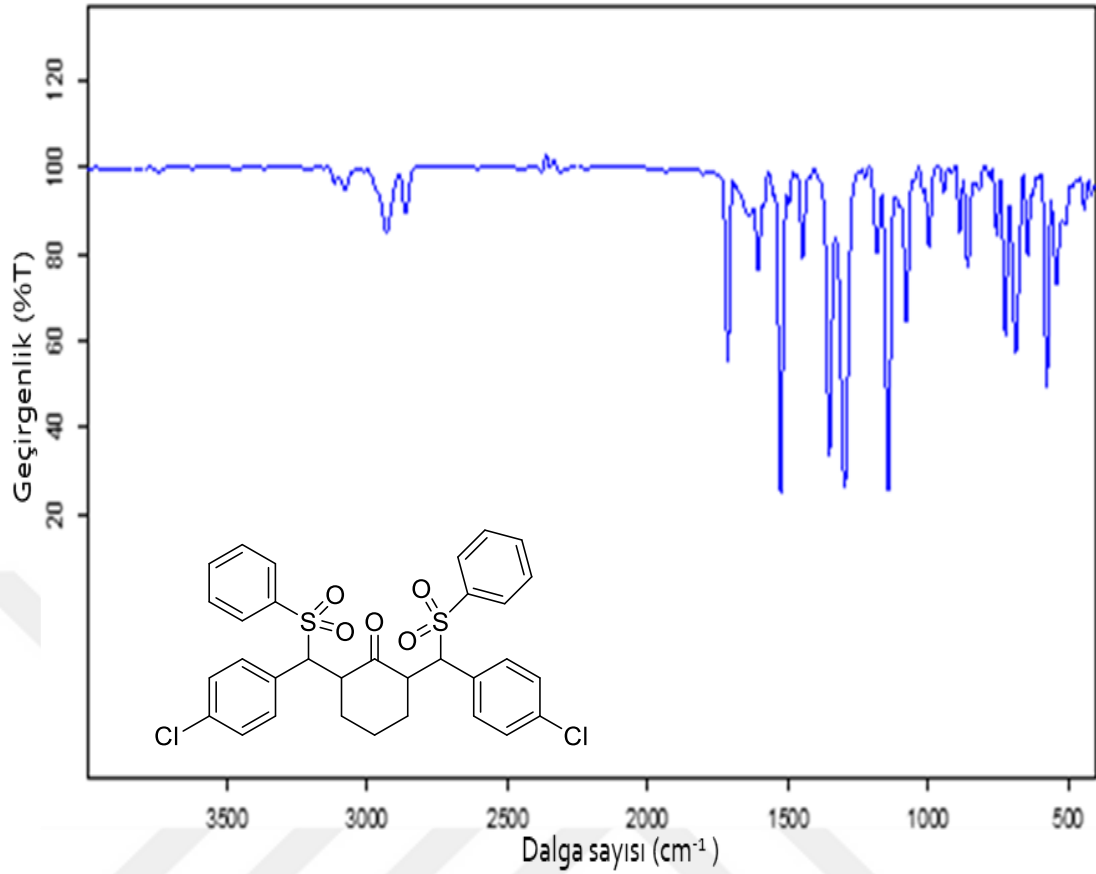
3g bileşiğinin Şekil 4.81'deki ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 207,6 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkarındaki C6 karbonları 138,0 (C_{ipso}) ppm'de, C8 karbonları 135,9 (C_{ipso}) ppm'de, C12 karbonları 127,2 (C_{ipso}) ppm'de, diğer karbonlar 133,9, 133,8, 129,2, 128,8 ve 128,2 ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki karbonil grubun alfa konumundaki C2 karbonları 69,7 ppm'de, tiyol grubunun bağlandığı C5 karbonları 54,7 ppm'de, metilen karbonlarında C3 karbonları 36,5 ppm'de, C4 karbonu 25,3 ppm'de rezonansa gelmiştir. Aromatik bölgede bazı karbon pikleri üst üste çalkıştığı gözlenmiştir.



Şekil 4.81. 2,6-bis((3-klorofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3g**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

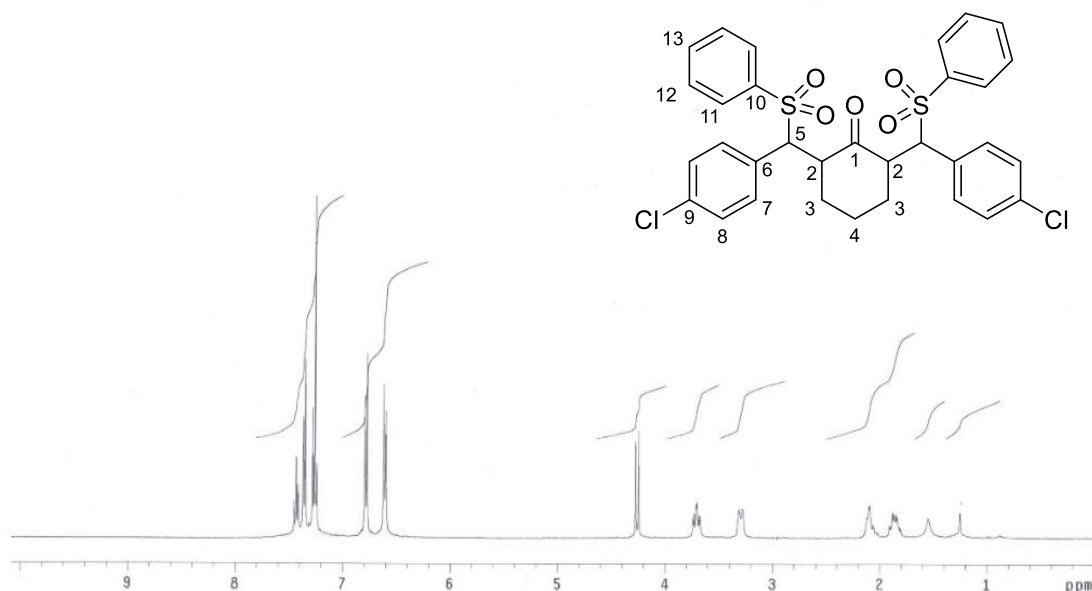
4.3.8. 2,6-bis((4-klorofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3h**)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(**3h**) bileşiğinin Şekil 4.82'deki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3078 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2931\text{--}2864\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1715 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1607\text{--}1448\text{ cm}^{-1}$ de, SO_2 asimetrik gerilme titreşimleri 1298 cm^{-1} de, SO_2 simetrik gerilme titreşimleri 1143 cm^{-1} de, aromatik C-Cl gerilme titreşimleri 1078 cm^{-1} de gözlenmektedir.



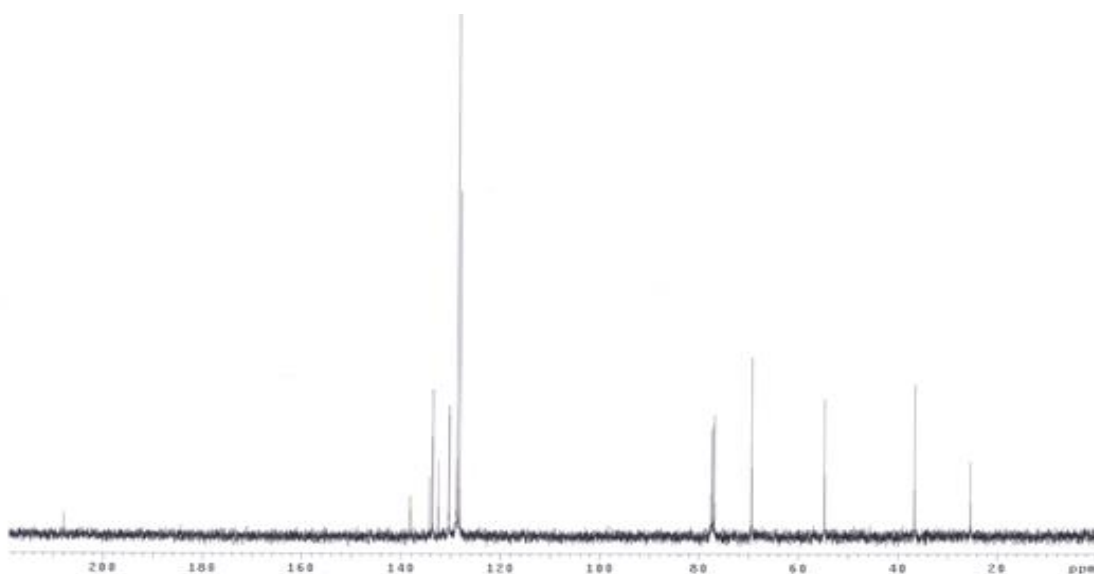
Şekil 4.82. 2,6-bis((4-klorofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3h**)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(**3h**) bileşiğinin Şekil 4.83'deki $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, fenil halkalarındaki C13 protonları 7,43 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H) ppm'de, C11 protonları 7,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 4H) ppm'de, C12 protonları 7,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H) ppm'de, C8 protonları 6,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H) ppm'de ve C7 protonları 6,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H) ppm'de rezonansa gelmiştir. SO_2 grubunun bağlandığı C5 karbonlarındaki protonlar 4,25 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H, CH- SO_2) ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubunun alfa konumundaki C2 protonları 3,71 (td, $J = 11,7$ Hz, $J = 4,5$ Hz, 2H, CH-C=O) ppm'de, metilen (CH_2) protonları 3,29 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H) ppm'de, 2,12-2,09 (m, 2H) ppm'de ve 1,88-1,83 (m, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.83. 2,6-bis((4-klorofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3h**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

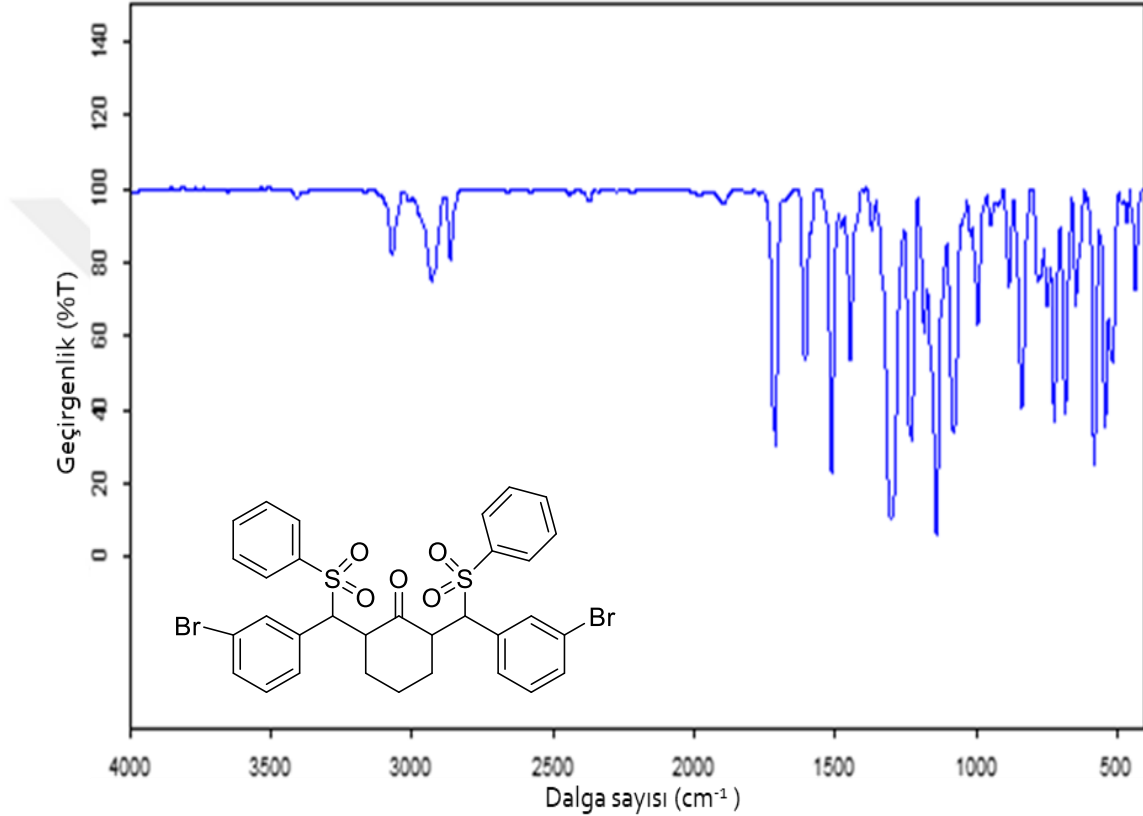
(**3h**) bileşiğinin Şekil 4.84'deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 207,9 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkarındaki C6 karbonları 138,1 (C_{ipso}) ppm'de, C9 karbonları 134,3 (C_{ipso}) ppm'de, C10 karbonları 132,5 (C_{ipso}) ppm'de, diğer karbonlar 133,7, 130,4, 128,8 ve 128,3 ppm'de, rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki karbonil grubun alfa konumundaki C2 karbonları 69,4 ppm'de, SO_2 grubunun bağlandığı C5 karbonları 54,8 ppm'de, (CH_2) metilen karbonlarında C3 karbonları 36,7 ppm'de, C4 karbonu 25,4 ppm'de rezonansa gelmiştir. Aromatik bölgede bazı karbon pikleri üst üste çalkıştığı gözlenmiştir.



Şekil 4.84. 2,6-bis((4-klorofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3h**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

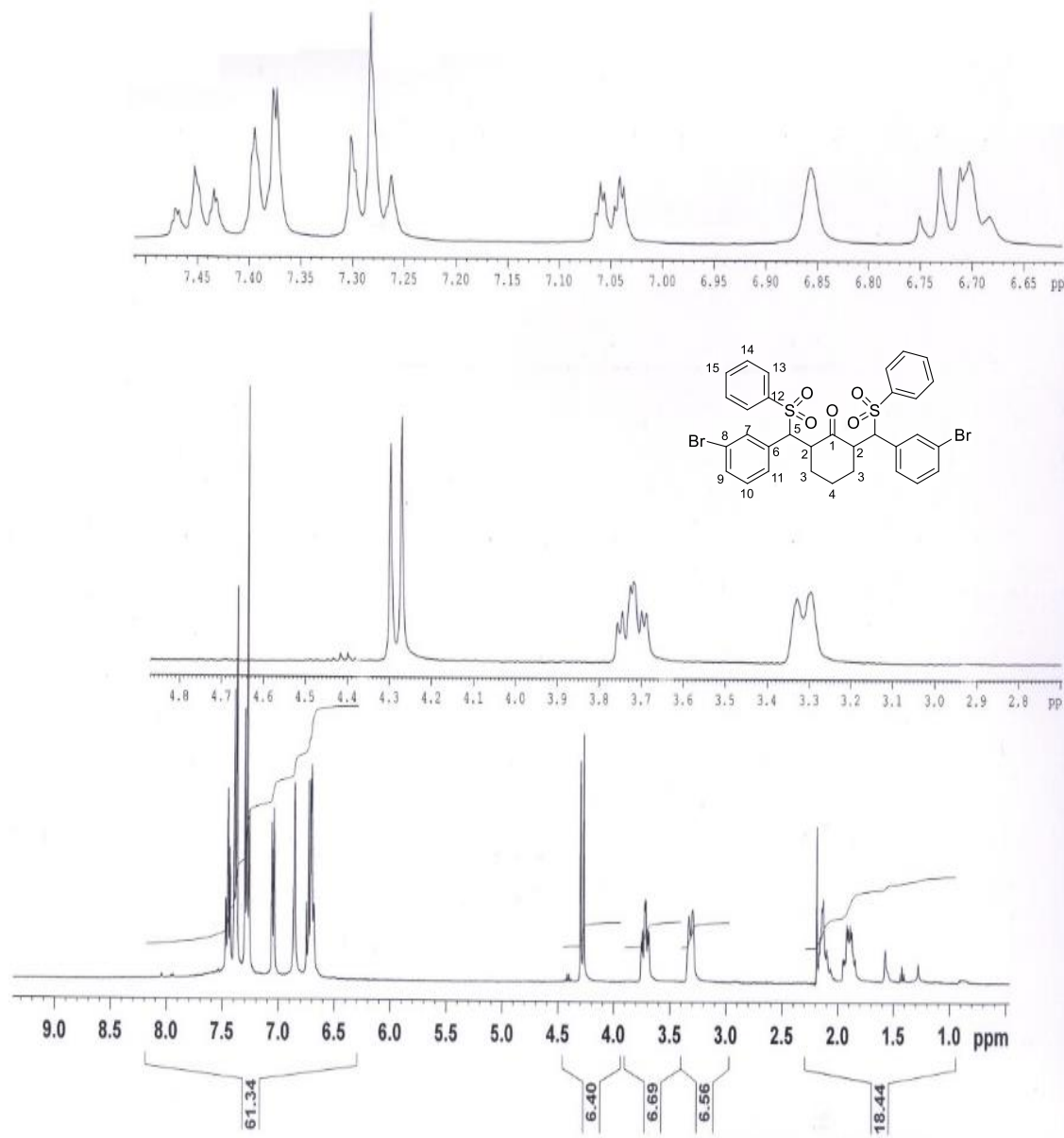
4.3.9. 2,6-bis((3-bromofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3i)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(3i) bileşiğinin Şekil 4.85'deki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3073 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2931\text{--}2861\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1714 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1607\text{--}1447\text{ cm}^{-1}$ de, SO₂ asimetrik gerilme titreşimleri 1304 cm^{-1} de, SO₂ simetrik gerilme titreşimleri 1142 cm^{-1} de, aromatik C-Br gerilme titreşimleri 1080 cm^{-1} de gözlenmektedir.



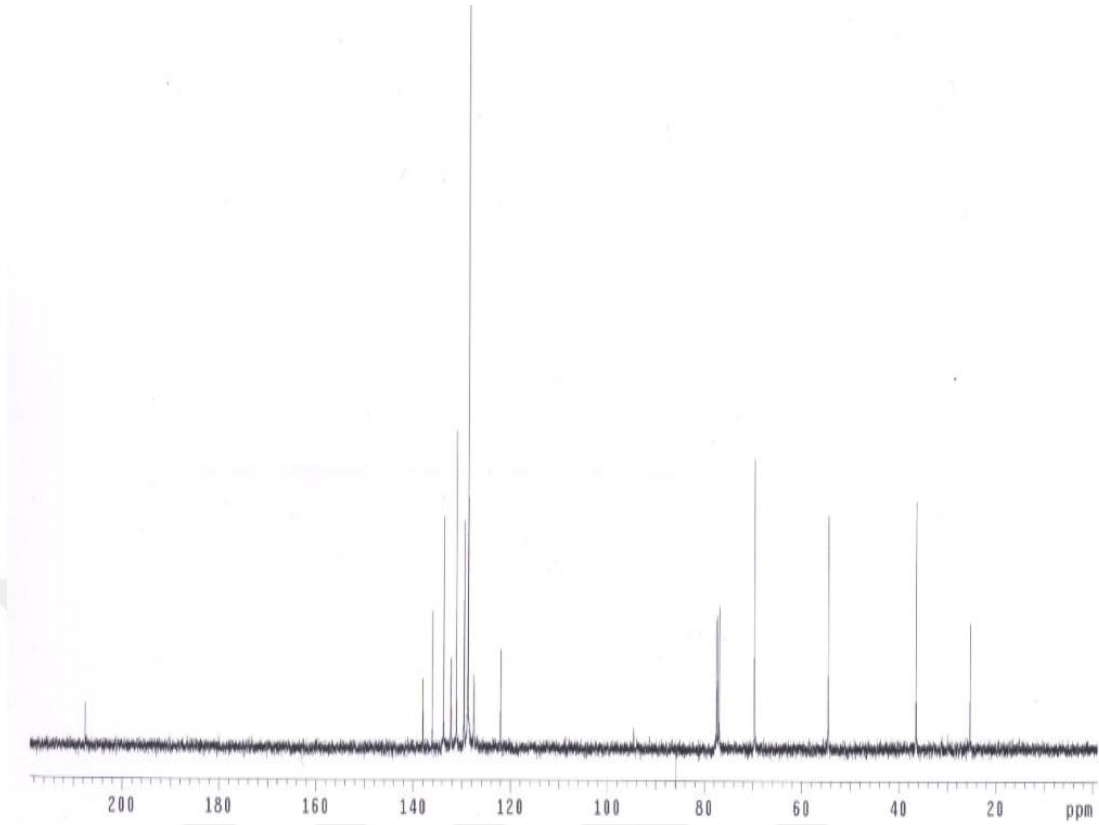
Şekil 4.85. 2,6-bis((3-bromofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (3i)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(3i) bileşiğinin Şekil 4.86'daki ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, fenil halkalarındaki C15 protonları 7,43 (t, $J = 7,6\text{ Hz}$, 2H) ppm'de, C13 protonları 7,35 (d, $J = 7,8\text{ Hz}$, 4H) ppm'de, C14 protonları 7,25 (t, $J = 7,8\text{ Hz}$, 4H) ppm'de, C11 protonları 7,02 (dt, $J = 8,0\text{ Hz}$, $J = 1,6\text{ Hz}$, 2H) ppm'de, C7 protonları 6,83 (s, 2H) ppm'de, C10 protonları 6,71 (t, $J = 7,6\text{ Hz}$, 2H) ppm'de ve C9 protonları 6,66 (d, $J = 7,6\text{ Hz}$, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir. SO₂ grubunun bağlandığı C5 karbonlarındaki protonlar 4,28 (d, $J = 10,8\text{ Hz}$, 2H, CH-SO₂) ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubunun alfa konumundaki C2 protonları 3,70 (td, $J = 11,6\text{ Hz}$, $J = 4,2\text{ Hz}$, 2H, CH-C=O) ppm'de, metilen (CH₂) protonları 3,29 (dd, $J = 10,8\text{ Hz}$, $J = 2,8\text{ Hz}$, 2H) ppm'de, 2,13-2,07 (m, 2H) ppm'de ve 1,92-1,83 (m, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.86. 2,6-bis((3-bromofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3i**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

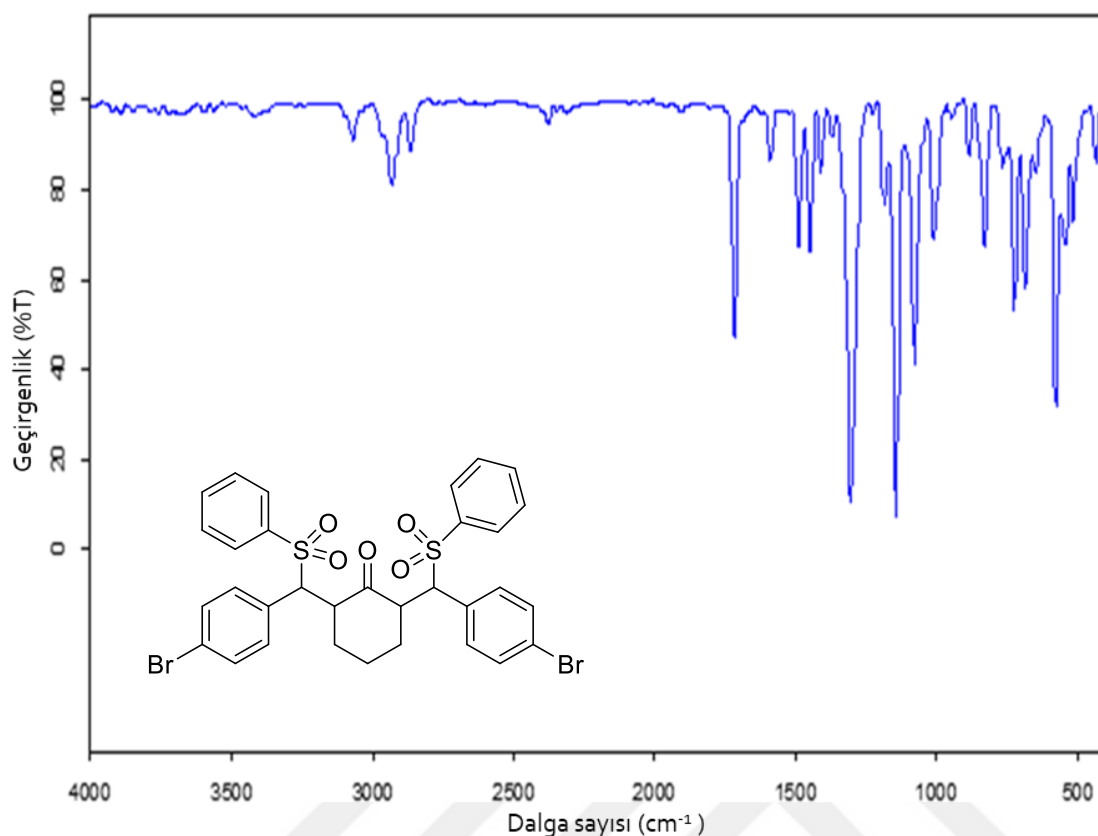
(**3i**) bileşiğinin Şekil 4.87'deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 207,6 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkalarındaki C12 karbonları 138,0 (C_{ipso}) ppm'de, C6 karbonları 128,8 (C_{ipso}) ppm'de, C8 karbonları 127,6 (C_{ipso}) ppm'de, diğer karbonlar 136,1, 133,8, 132,2, 131,2, 129,6, 128,8 ve 122,0 ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki karbonil grubun alfa konumundaki C2 karbonları 69,7 ppm'de, SO_2 grubunun bağlandığı C5 karbonları 54,6 ppm'de, metilen karbonlarında C3 karbonları 36,5 ppm'de, C4 karbonu 25,3 ppm'de rezonansa gelmiştir. Aromatik bölgede bazı karbon pikleri üst üste çalkıştığı gözlenmiştir.



Şekil 4.87. 2,6-bis((3-bromofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3i**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

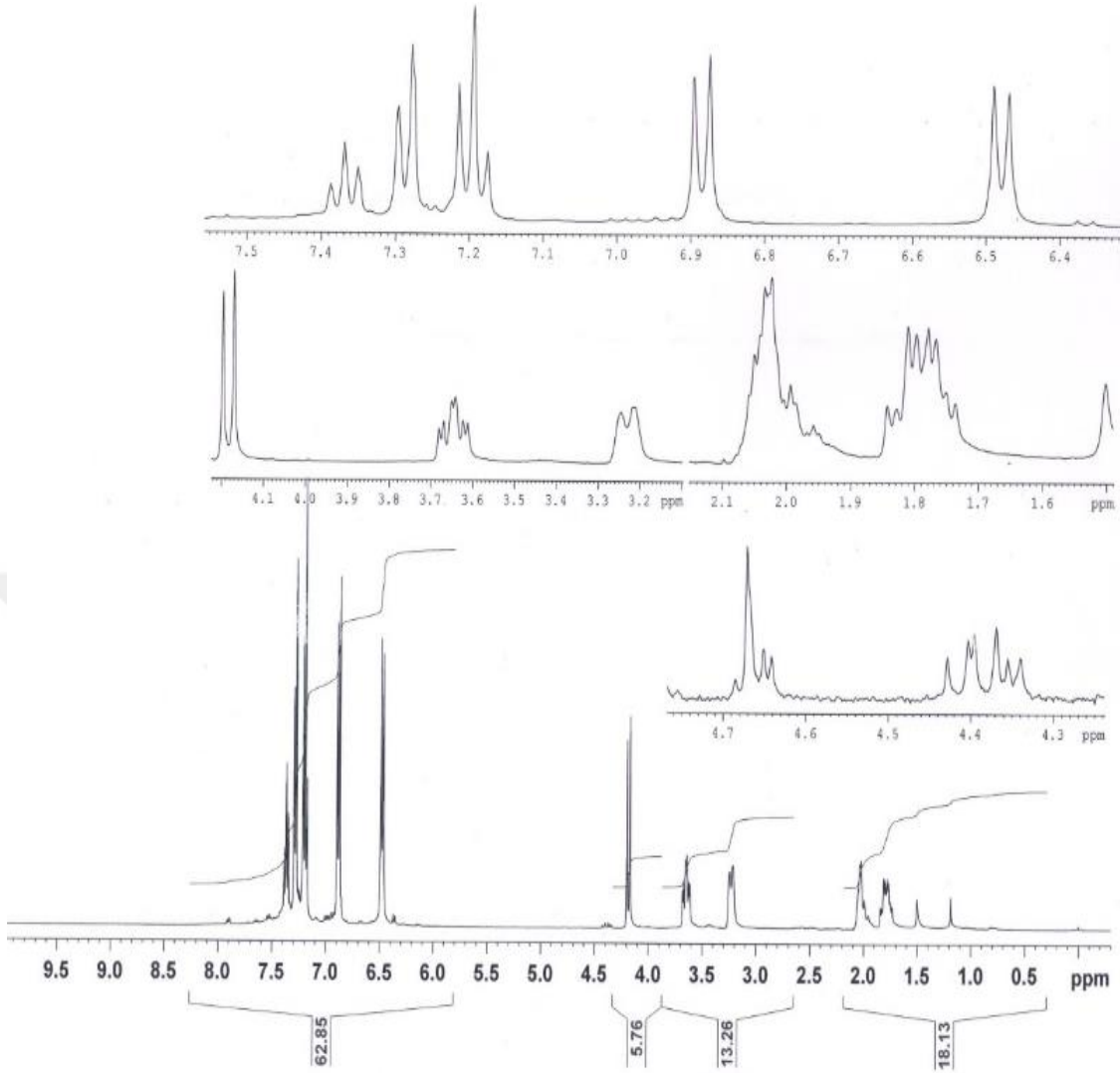
4.3.10. 2,6-bis((4-bromofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3j**)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(**3j**) bileşiğinin Şekil 4.88'deki IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3069 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2932\text{--}2865\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1714 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1589\text{--}1447\text{ cm}^{-1}$ de, SO_2 asimetrik gerilme titreşimleri 1304 cm^{-1} de, SO_2 simetrik gerilme titreşimleri 1143 cm^{-1} de, aromatik C-Br gerilme titreşimleri 1077 cm^{-1} de gözlenmektedir.



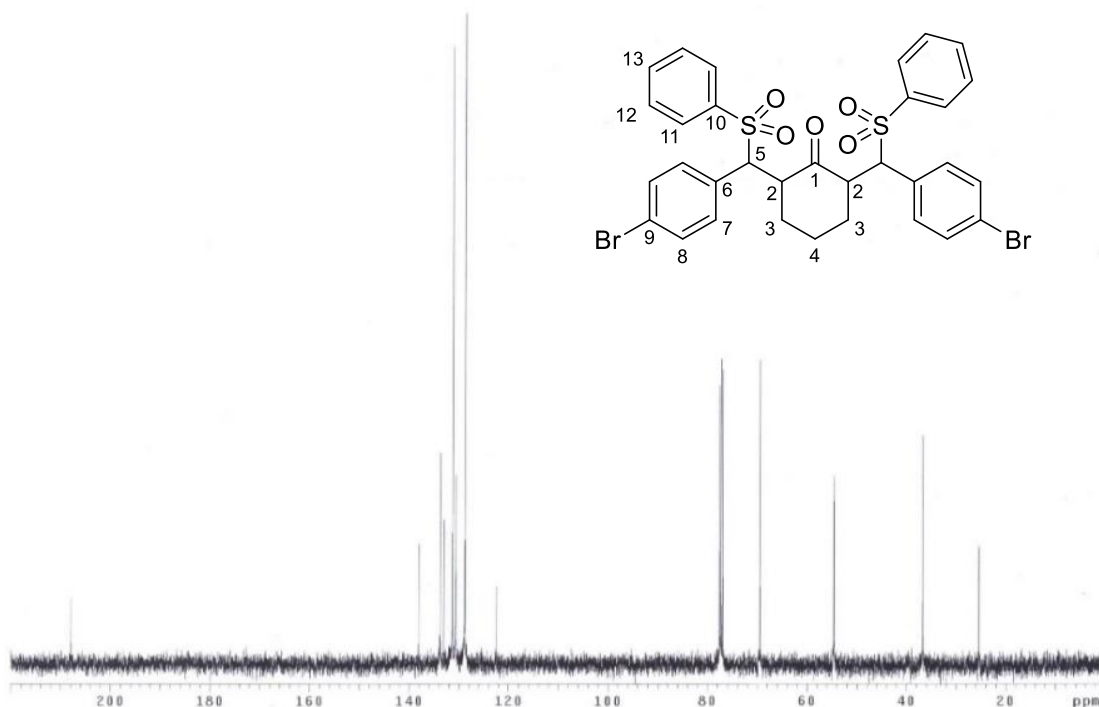
Şekil 4.88. 2,6-bis((4-bromofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3j**)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(**3j**) bileşiğinin Şekil 4.89'daki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, fenil halkalarındaki C13 protonları 7,44 (t, $J=7,4$ Hz, 2H) ppm'de, C11 protonları 7,35 (d, $J=7,6$ Hz, 4H) ppm'de, C12 protonları 7,26 (t, $J=7,4$ Hz, 4H) ppm'de, C8 protonları 6,95 (d, $J=8,4$ Hz, 4H) ppm'de ve C7 protonları 6,54 (d, $J=8,0$ Hz, 4H) ppm'de rezonansa gelmiştir. SO_2 grubunun bağlandığı C5 karbonlarındaki protonlar 4,24 (d, $J=10,0$ Hz, 2H, CH- SO_2) ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubunun alfa konumundaki C2 protonları 3,71 (td, $J=12,0$ Hz, $J=4,4$ Hz, 2H, CH-C=O) ppm'de, metilen (CH_2) protonları 3,30 (d, $J=11,2$ Hz, 2H) ppm'de, 2,12-2,09 (m, 2H) ppm'de ve 1,88-1,85 (m, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.89. 2,6-bis((4-bromofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3j**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

(**3j**) bileşiğinin Şekil 4.90'daki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 207,9 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkalarındaki C_6 karbonları 138,0 (C_{ipso}) ppm'de, C_9 karbonları 122,5 ppm'de, diğer karbonlar 133,8, 133,0, 131,3 (C_{ipso}), 130,7 ve 129,0 ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki karbonil grubun alfa konumundaki C_2 karbonları 69,5 ppm'de, tiyol grubunun bağlandığı C_5 karbonları 54,7 ppm'de, metilen karbonlarında C_3 karbonları 36,7 ppm'de, C_4 karbonu 25,4 ppm'de rezonansa gelmiştir. Aromatik bölgede C_{12} ipso karbonuyla bazı karbon pikleri üst üste çalkıştığı gözlenmiştir.

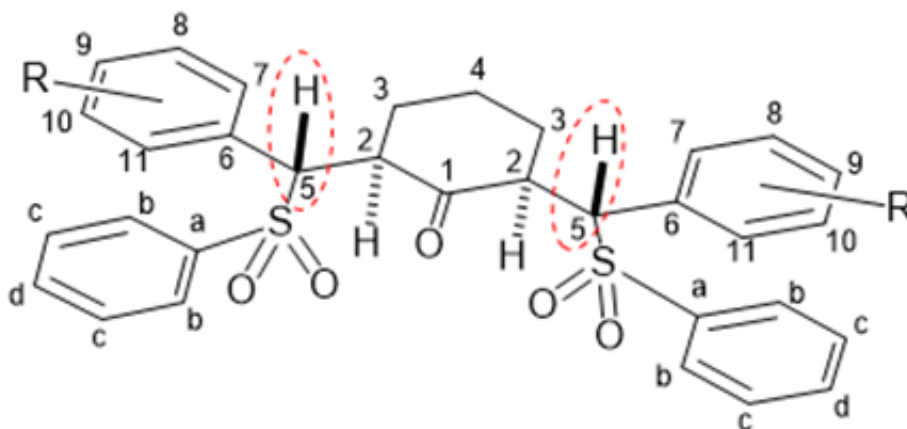


Şekil 4.90. 2,6-bis((4-bromofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3j**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

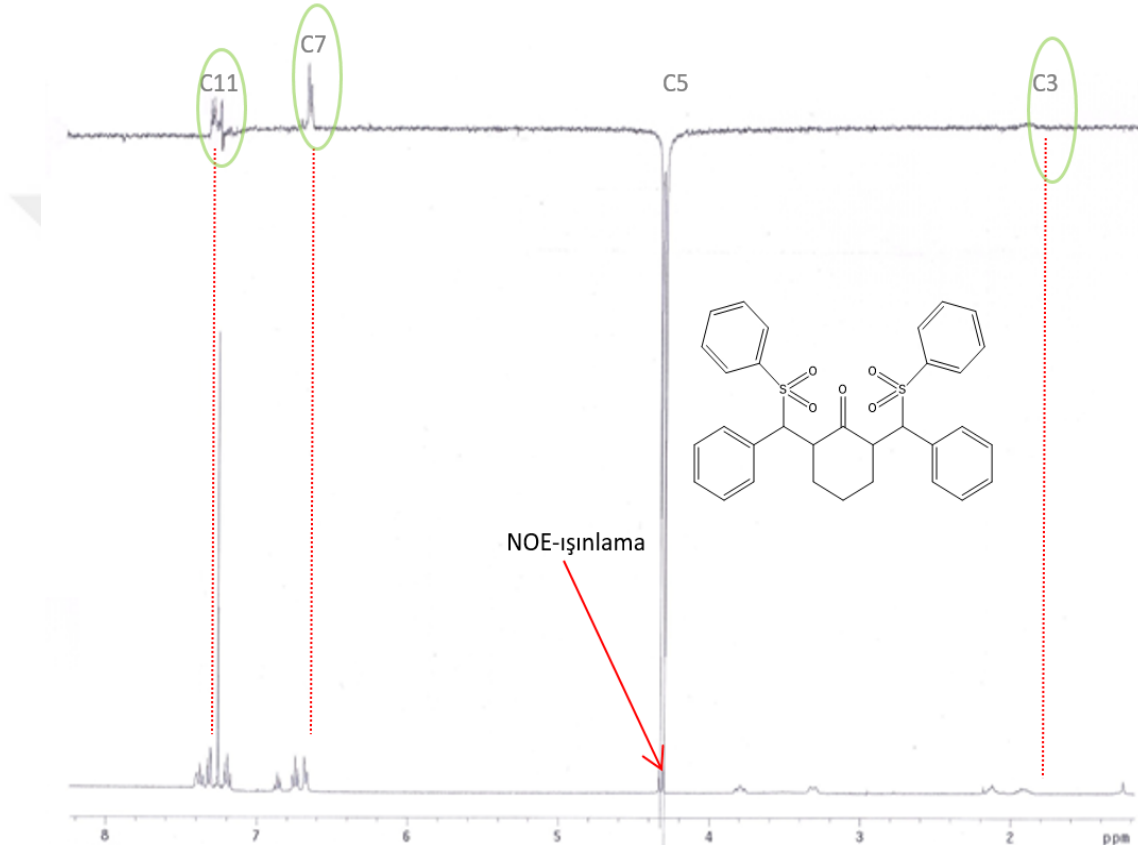
4.4. Bis-sülfon Bileşiklerinin (3a-j) NOE Deneyi

NOE deneyi, ^1H -NMR spektroskopisinde özellikle konfigürasyon belirlemede kullanılan yöntemlerden biridir. Temel prensip olarak: bir çekirdek sürekli ışınladılarak rezonansa getirilir (çift rezonans olayında olduğu gibi) ve çekirdeğe komşu başka bir çekirdeğin pik şiddetindeki değişim izlenir. Işınladılan ve izlenen iki çekirdek, birbirine doğrudan bağlı olabileceği gibi, uzaydan komşuda olabilirler (Balci 2011).

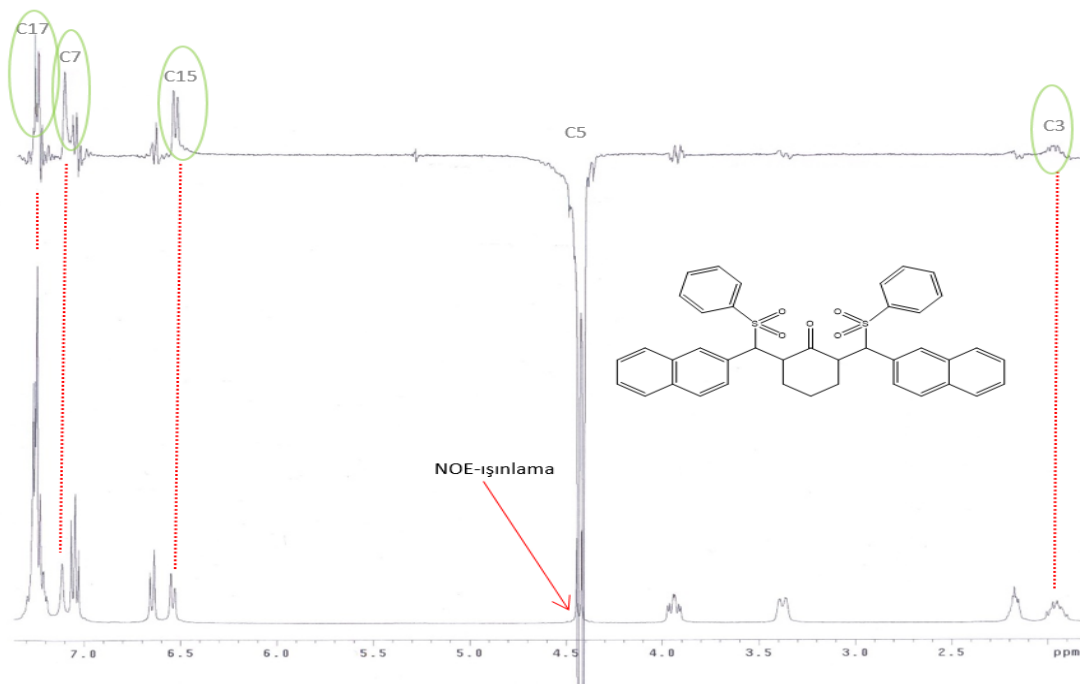
Bis-sülfon türevlerinde C5 ve C2 karbonlarındaki protonların *anti* konumda olduklarını kanıtlamak için NOE deneyleri yapıldı. Bis-sülfon türevlerinin numaralandırılması aşağıda gösterilmiştir.



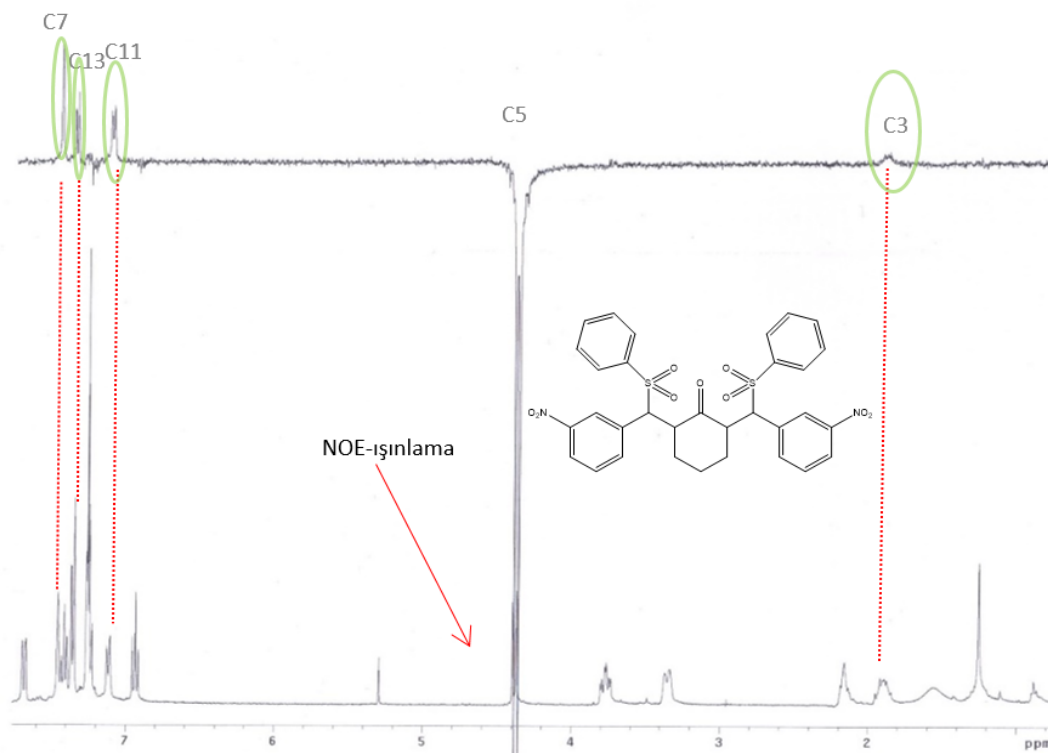
Genel olarak bütün moleküllerde benzer etkileşimler gözlenmiştir. C5 protonunun C7 ve C11'deki kendisine yakın protonlarla ve SO₂ grubuna bağlı fenil halkasındaki Cb protonlarıyla aynı uzayı paylaşarak etkileşime girdikleri tespit edilmiştir. Yine C5 protonunun C3 protonları ile çok zayıf bir etkileşime girdiği ve C2 protonu ile etkileşime girmediği tespit edilmiştir. NOE spektrumları incelendiğinde, C5 protonuyla aynı uzayı paylaşan C7, C11 ve Cb protonlarına ait sinyaller gözlenmekte olup, C3 protonlarına ait sinyaller çok yayvan pik olarak gelmiştir. Diğer protonlara ait pikler ise NOE spektrumunda gözlenmemektedir. C2 ve C5 protonları arasında bir etkileşimin olmaması bu protonların birbirine göre anti konformasyonda olduklarını kanıtlamaktadır.



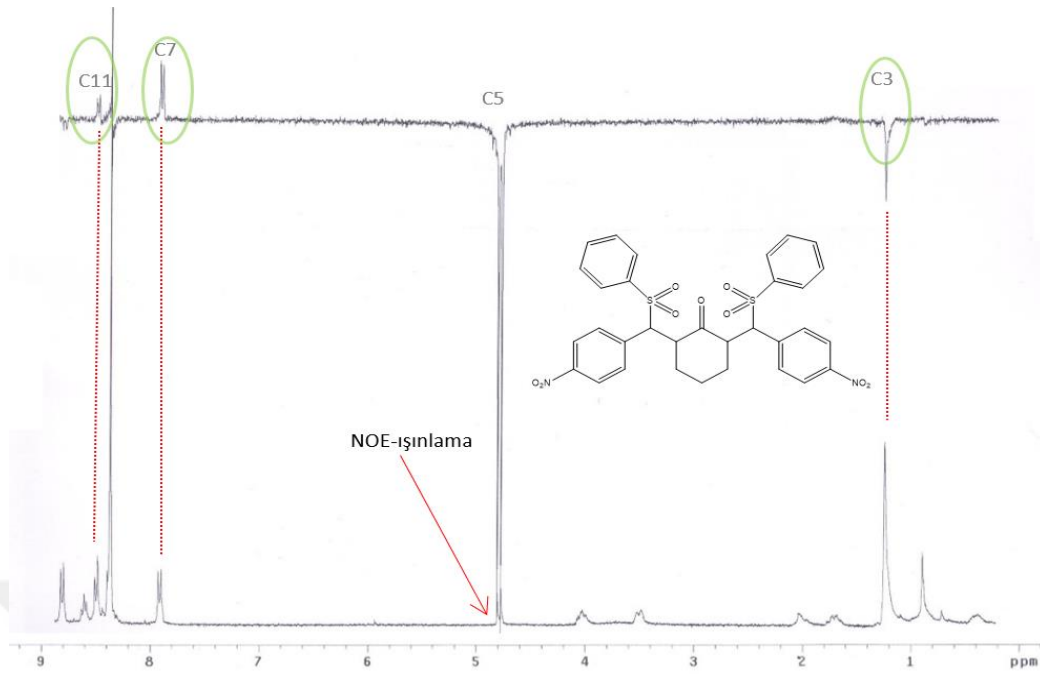
Şekil 4.91. 2,6-bis(fenil(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3a**)'nın NOE spektrumu (400 MHz, CDCl₃, ppm)



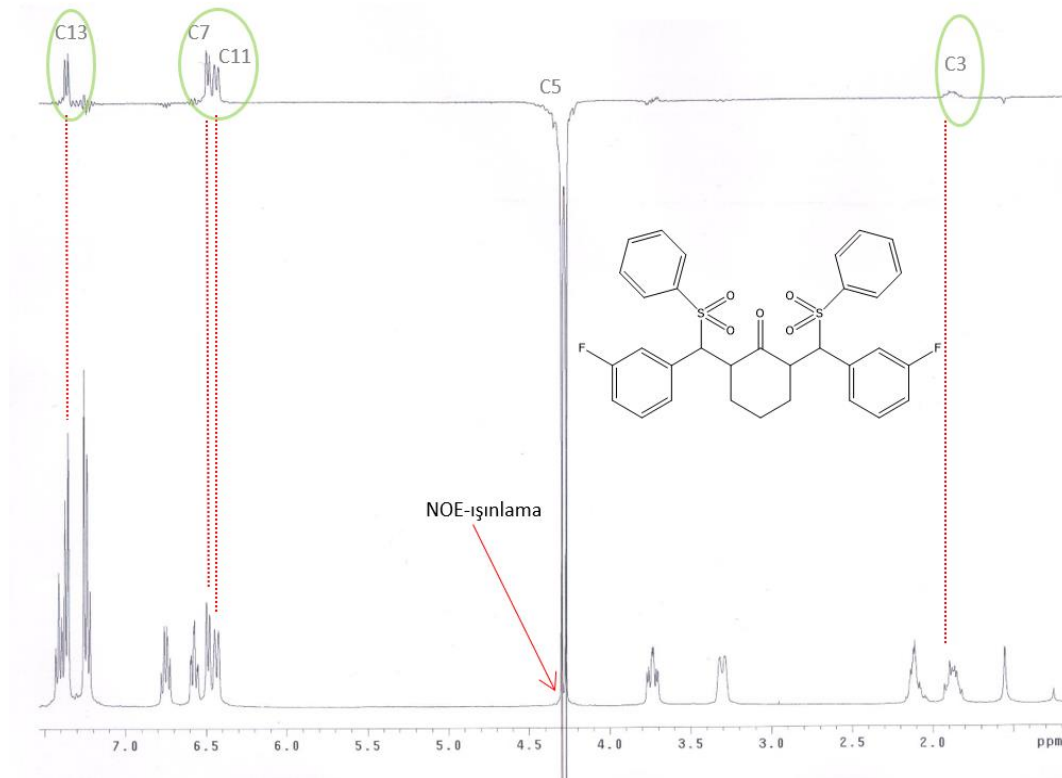
Şekil 4.92. 2,6-bis(naftalen-2-il(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3b**)'nin NOE spektrumu (400 MHz, CDCl₃, ppm)



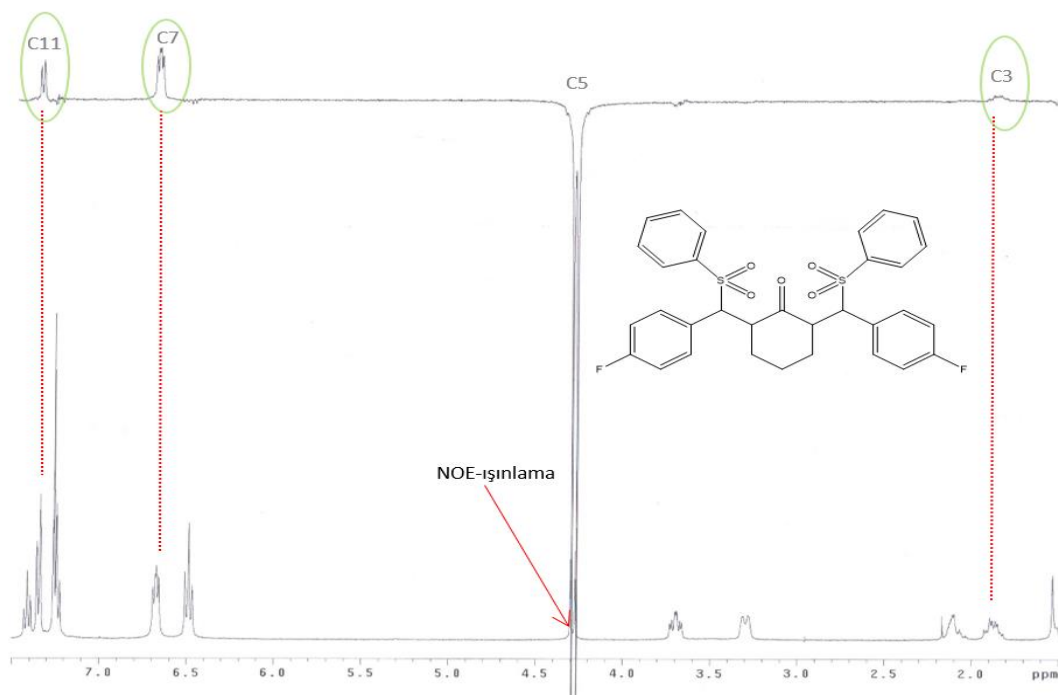
Şekil 4.93. 2,6-bis((3-nitrofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3c**)'nin NOE spektrumu (400 MHz, CDCl₃, ppm)



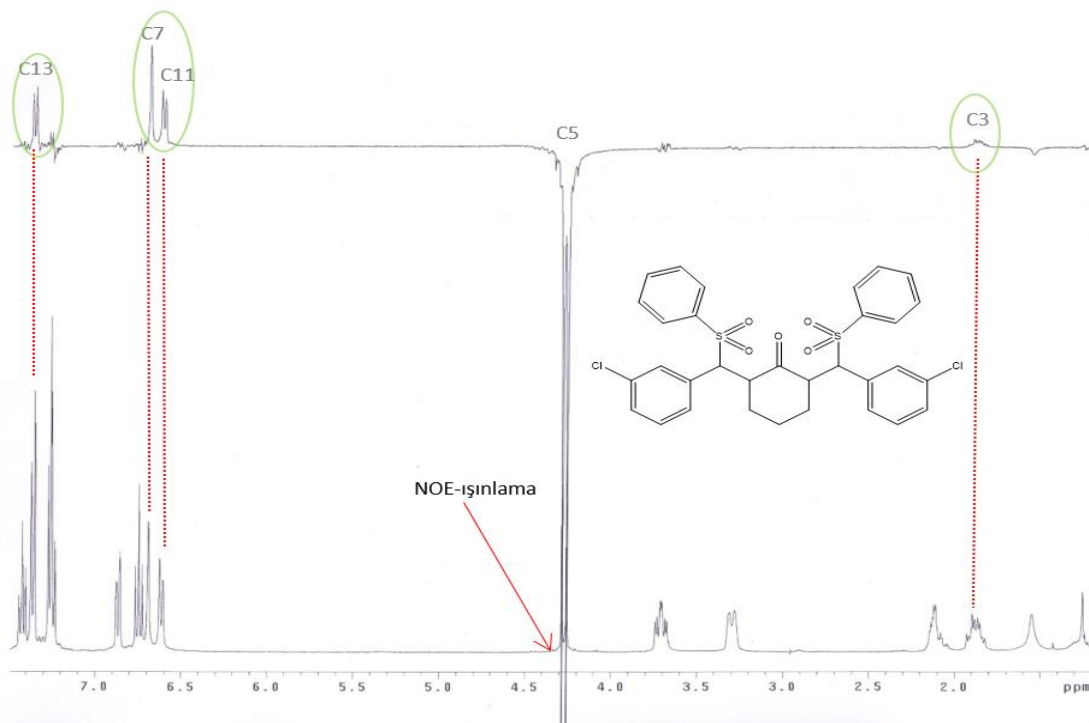
Şekil 4.94. 2,6-bis((4-nitrofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3d**)'nin NOE spektrumu (400 MHz, CDCl₃, ppm)



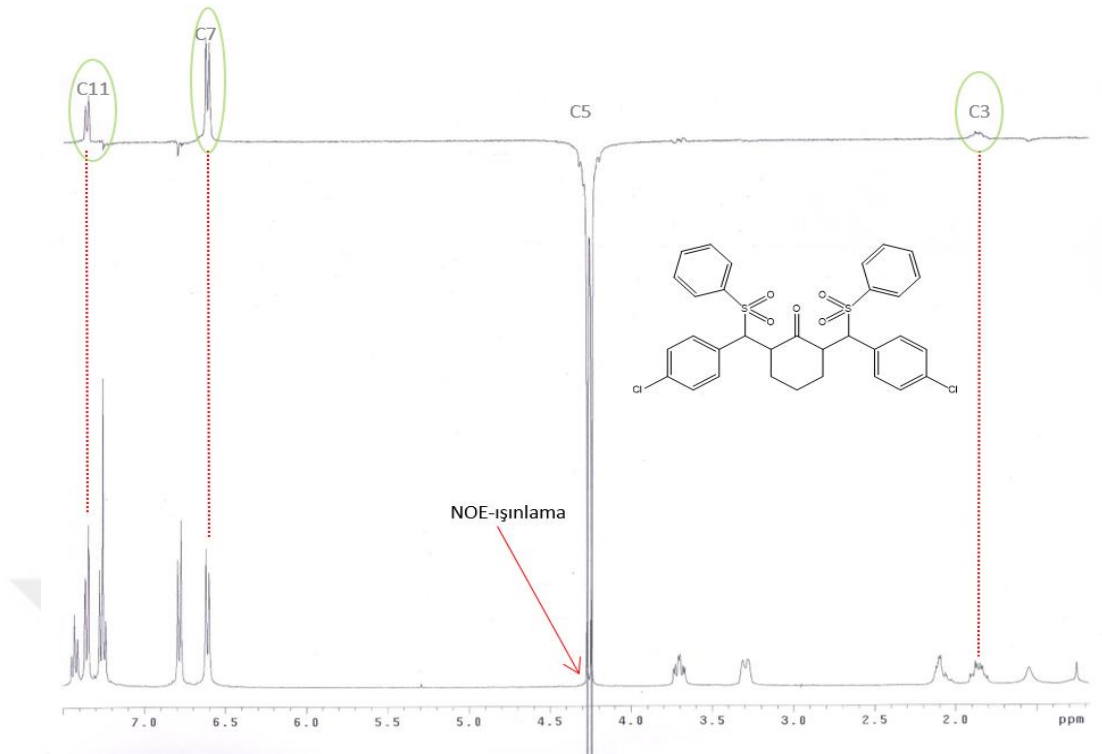
Şekil 4.95. 2,6-bis((3-florofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3e**)'nin NOE spektrumu (400 MHz, CDCl₃, ppm)



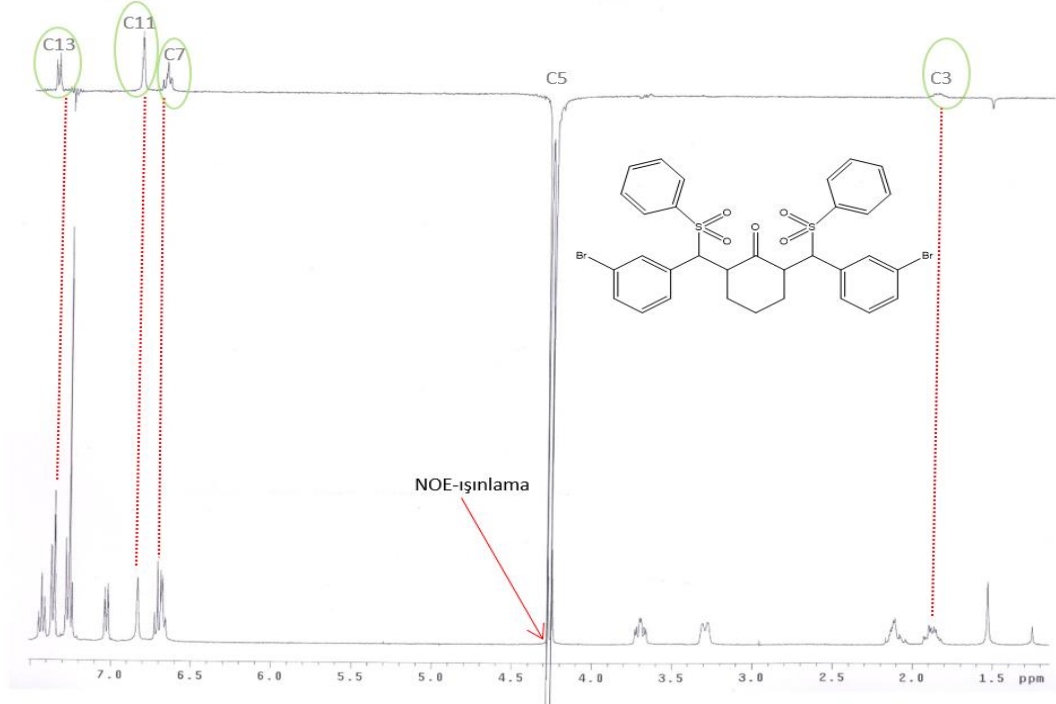
Şekil 4.96. 2,6-bis((4-florofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3f**)'nin NOE spektrumu (400 MHz, CDCl₃, ppm)



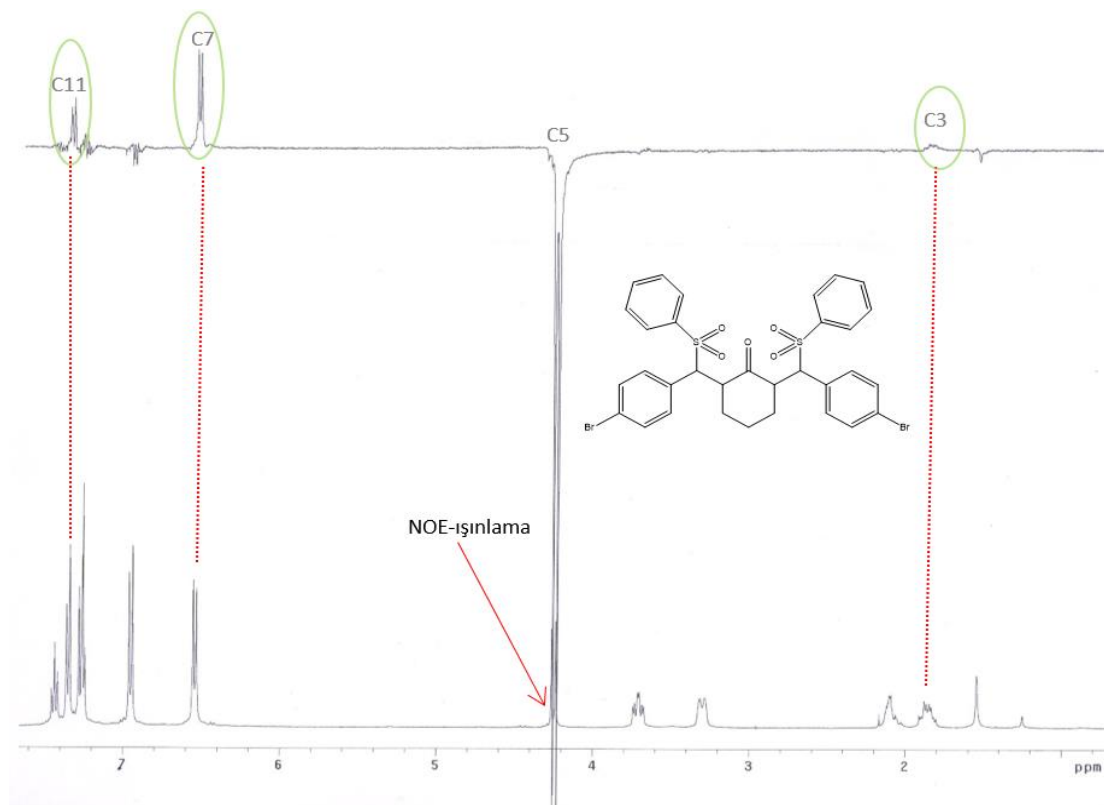
Şekil 4.97. 2,6-bis((3-klorofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3g**)'nin NOE spektrumu (400 MHz, CDCl₃, ppm)



Şekil 4.98. 2,6-bis((4-klorofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3h**)'nin NOE spektrumu (400 MHz, CDCl₃, ppm)



Şekil 4.99. 2,6-bis((3-bromofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3i**)'nin NOE spektrumu (400 MHz, CDCl₃, ppm)

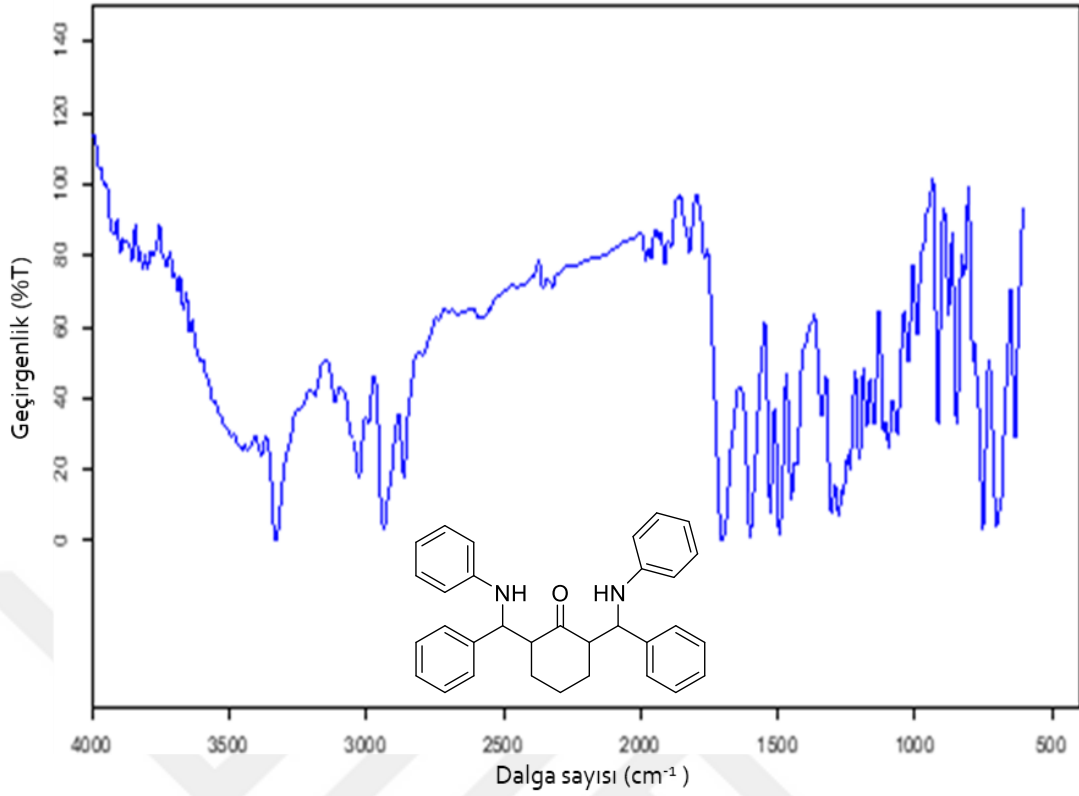


Şekil 4.100. 2,6-bis((4-bromofenil)(fenilsülfonil)metil)sikloheksanon (**3j**)’nin NOE spektrumu (400 MHz, CDCl₃, ppm)

4.5. Bis-β-amino Karbonil Türevleriyle (4a-e) İlgili Bulgular

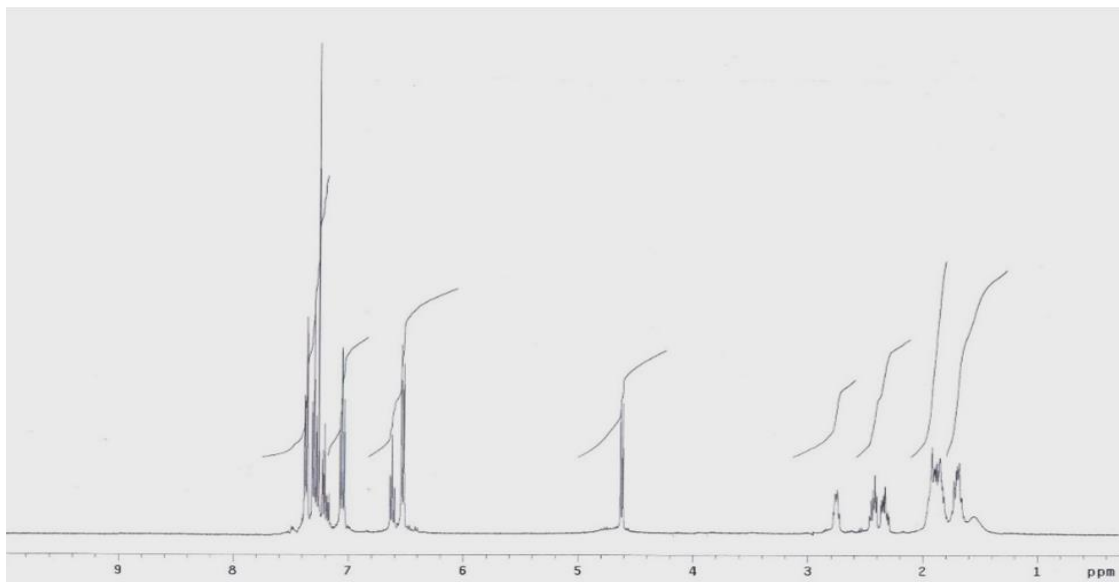
4.5.1. 2,6-bis(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (4a)’nın sentezi ile ilgili bulgular

(**4a**) bileşiğinin Şekil 4.101’deki IR spektrumu incelendiğinde, N-H gerilme titreşimleri 3329 cm⁻¹ de, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3027 cm⁻¹ de, alifatik C-H gerilme titreşimleri 2936-2863 cm⁻¹ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1704 cm⁻¹ de, C=C gerilme titreşimleri 1527-1451 cm⁻¹ de, N-H eğilme titreşimleri 1601 cm⁻¹ de, C-N gerilme titreşimleri 1278 cm⁻¹ de, düzlem dışı aromatik C-H eğilme titreşimleri 753-703 cm⁻¹ de gözlenmektedir.



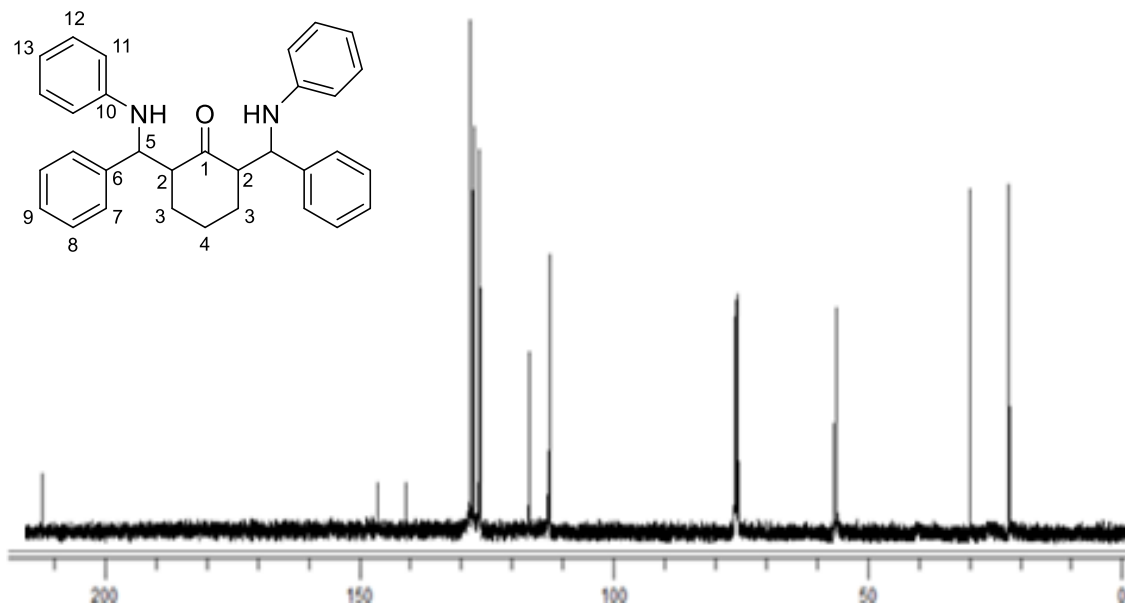
Şekil 4.101. 2,6-bis(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (**4a**)'nın FT-IR spektrumu (KBr disk)

(**4a**) bileşiğinin Şekil 4.102'deki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, fenil halkalarındaki C7 protonları 7,38 (d, $J=7,6$ Hz, 4H) ppm'de, C8 protonları 7,30 (t, $J=7,4$ Hz, 4H) ppm'de, C9 protonları 7,22 (dd, $J=7,2$ Hz, $J=1,8$ Hz, 2H) ppm'de, C12 protonları 7,06 (t, $J=7,8$ Hz, 4H) ppm'de, C13 protonları 6,62 (t, $J=7,2$ Hz, 2H) ppm'de, C11 protonları 6,53 (d, $J=7,6$ Hz, 4H) ppm'de rezonansa gelmiştir. N-Ph grubunun bağlandığı C5 karbonlarındaki protonlar 4,62 (d, $J=7,2$ Hz, 2H, CH-NPh) ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubunun alfa konumundaki C2 protonları 2,76-2,74 (m, 2H, CH-C=O) ppm'de, (CH₂) metilen protonları 2,45-2,40 (m, 2H) ppm'de, 2,36-2,33 (m, 2H) ppm'de ve 1,73-1,66 (m, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir. N-H protonu 1,55 (s, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.102. 2,6-bis(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (**4a**)'nın ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

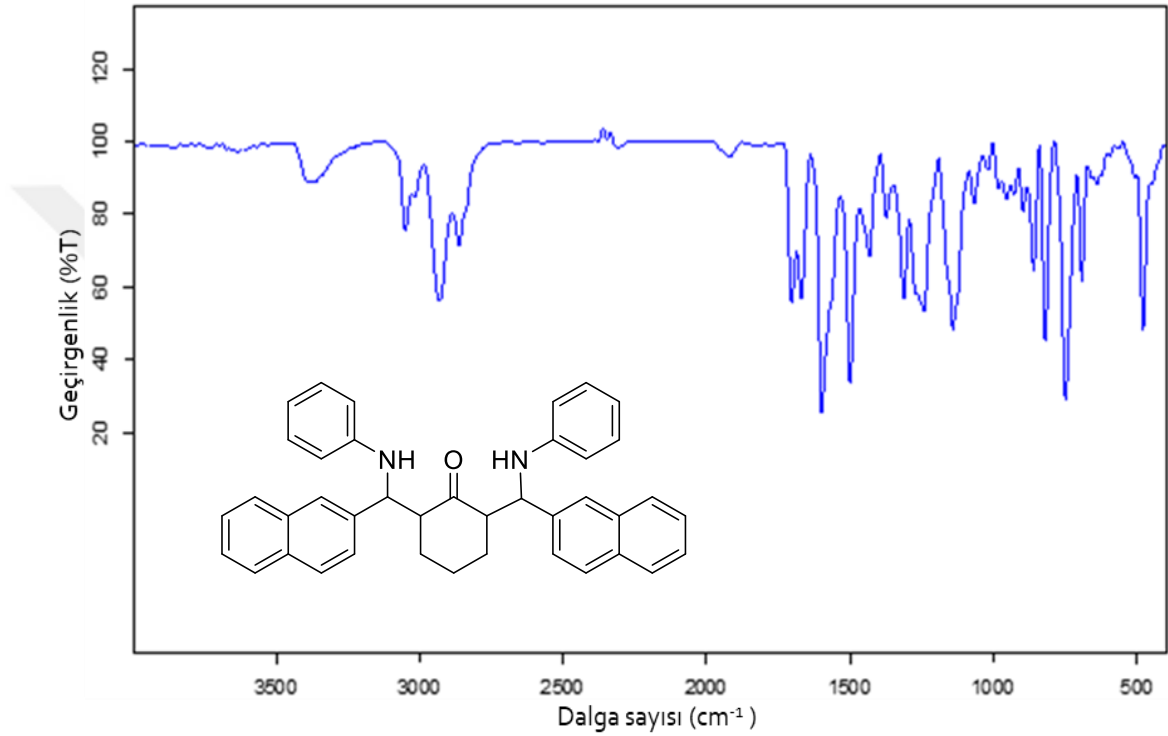
(**4a**) bileşiğinin Şekil 4.103'deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 213,1 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkalarındaki C10 karbonları 147,4 (C_{ipso}) ppm'de, C6 karbonları 141,9 (C_{ipso}) ppm'de, diğer karbonlar 129,3, 128,7, 127,5, 127,4, 117,7 ve 113,8 ppm'de rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki karbonil grubun alfa konumundaki C2 karbonları 57,7 ppm'de, N-Ph grubunun bağlandığı C5 karbonları 58,2 ppm'de, (CH_2) metilen karbonlarında C3 karbonları 28,1 ppm'de, C4 karbonu 23,9 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.103. 2,6-bis(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (**4a**)'nın ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

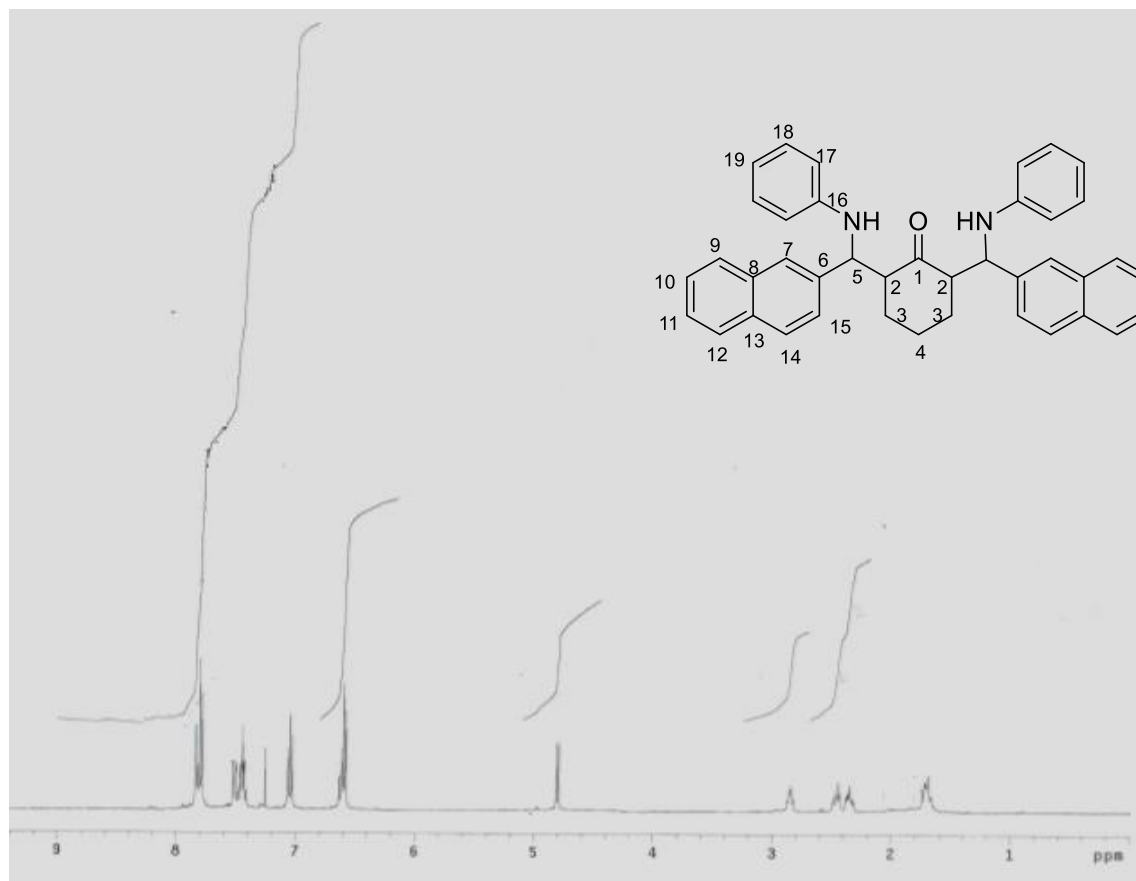
4.5.2. 2,6-bis(naft-2-il(fenilamino)metil)sikloheksanon (**4b**)’nin sentezi ile ilgili bulgular

(**4b**) bileşiğinin Şekil 4.104’deki IR spektrumu incelendiğinde, N-H gerilme titreşimleri 3383 cm^{-1} de, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3050 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2931\text{--}2863\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1703 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1600\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$ de, N-H eğilme titreşimleri 1599 cm^{-1} de, C-N gerilme titreşimleri 1241 cm^{-1} de, düzlem dışı aromatik C-H eğilme titreşimleri $750\text{--}692\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



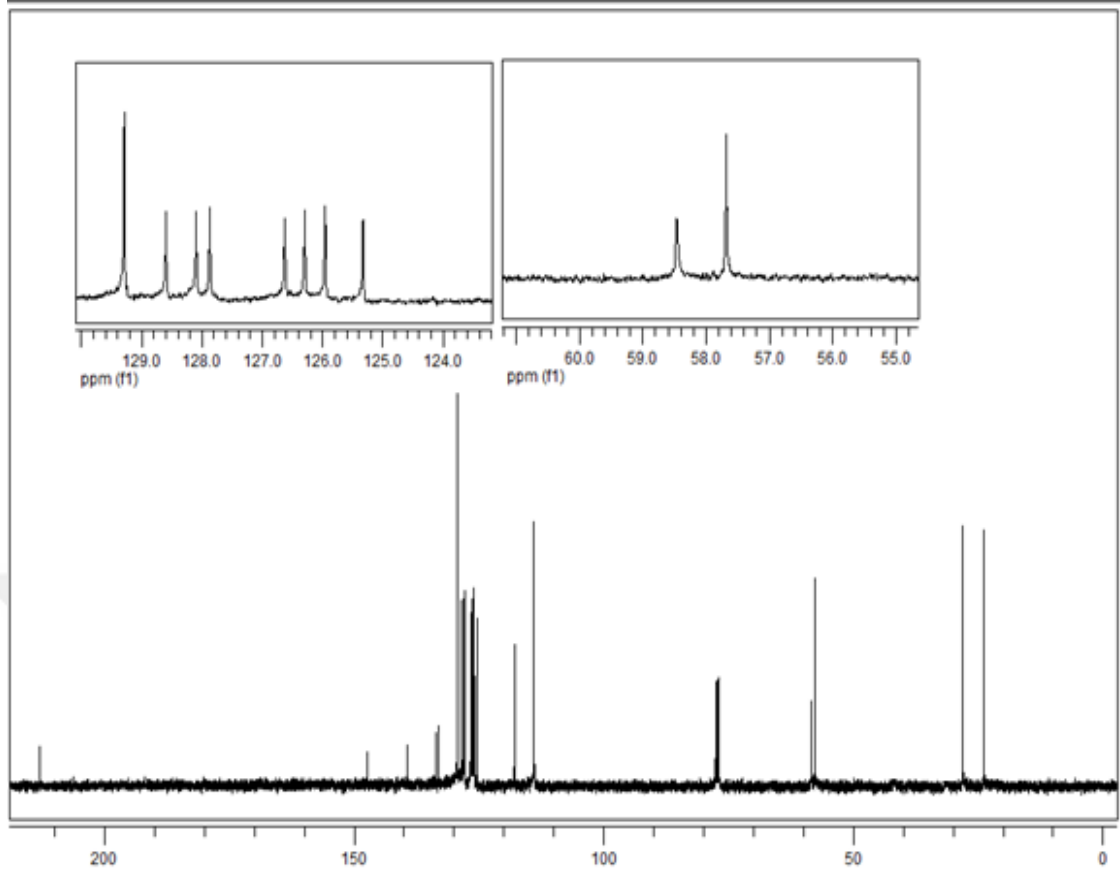
Şekil 4.104. 2,6-bis(naft-2-il(fenilamino)metil)sikloheksanon (**4b**)’nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(**4b**) bileşiğinin Şekil 4.105’deki $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, naftil halkalarındaki C7 protonları $7,84\text{ (s, 2H) ppm}$ ’de, C10 protonları $7,81\text{ (t, } J= 8,4\text{ Hz, 2H) ppm}$ ’de, C12 protonları $7,52\text{ (dd, } J= 8,6\text{ Hz, } J= 1,8\text{ Hz, 2H) ppm}$ ’de, C14 protonları $7,47\text{ (dd, } J= 6,6\text{ Hz, } J= 1,8\text{ Hz, 2H) ppm}$ ’de, fenil halkalarındaki C18 protonları $7,04\text{ (t, } J= 8,0\text{ Hz, 4H) ppm}$ ’de, C19 protonları $6,62\text{ (t, } J= 7,2\text{ Hz, 2H) ppm}$ ’de, C17 protonları $6,58\text{ (d, } J= 7,6\text{ Hz, 4H) ppm}$ ’de, diğer naftil protonları $7,46\text{--}7,42\text{ (m, 6H) ppm}$ ’de, rezonansa gelmiştir. N-Ph grubunun bağlandığı C5 karbonlarındaki protonlar $4,80\text{ (d, } J= 6,8\text{ Hz, 2H, CH-NPh) ppm}$ ’de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubunun alfa konumundaki C2 protonları $2,86\text{--}2,84\text{ (m, 2H) ppm}$ ’de, (CH_2) metilen protonları $2,46\text{--}2,43\text{ (m, 2H), } 2,37\text{--}2,35\text{ (m, 2H), } 1,74\text{--}1,69\text{ (m, 2H) ppm}$ ’de rezonansa gelmiştir. N-H yayvan piki gözlenmemiştir.



Şekil 4.105. 2,6-bis(naft-2-il(fenilamino)metil)sikloheksanon (**4b**)'nin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃, ppm)

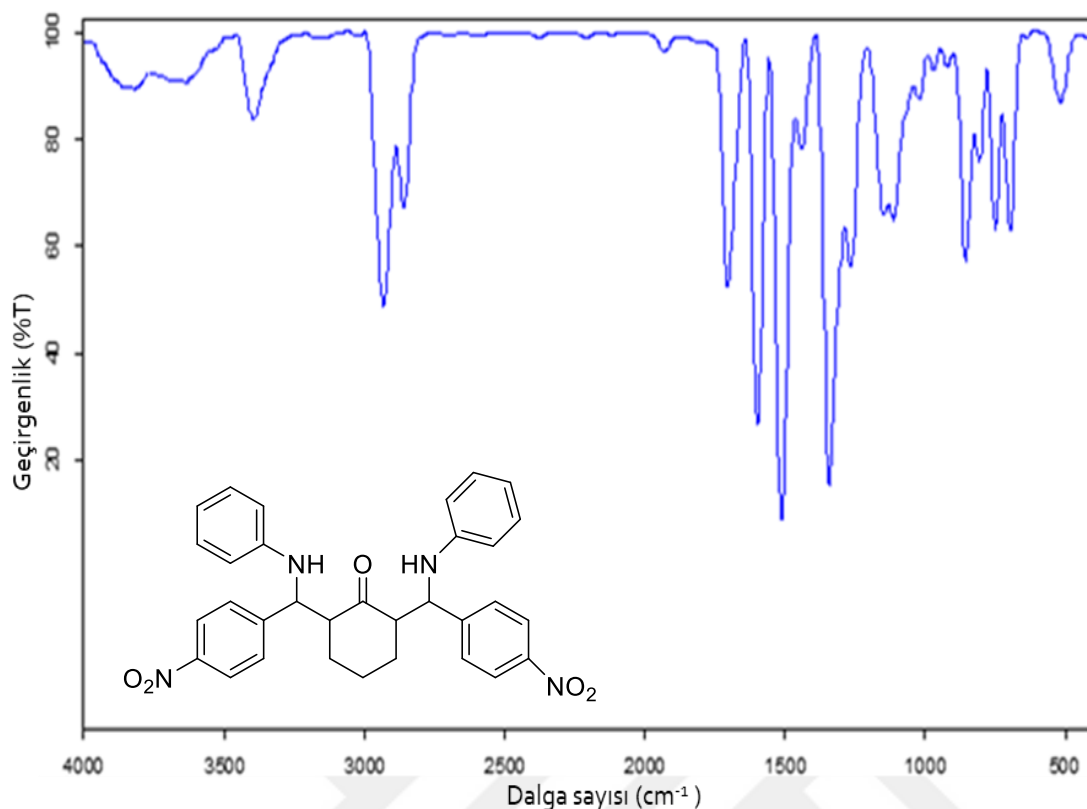
(4b) bileşiğinin Şekil 4.106'daki ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 213,0 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkarındaki C16 karbonları 147,4 (C_{ipso}), ve naftil halkarındaki C6 karbonu 139,5 (C_{ipso}) ppm'de, fenil ve naftil halkarındaki diğer karbonlar 133,5 (C_{ipso}), 133,1 (C_{ipso}), 129,3, 128,6, 128,1, 127,9, 126,6, 126,3, 126,0, 125,3, 117,9 ve 114,0 ppm'de rezonansa gelmiştir. N-Ph grubunun bağlandığı C5 karbonları 58,5 ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubun alfa konumunda olan C2 karbonları 57,7 ppm'de, (CH₂) metilen C3 karbonları 28,1 ppm'de, C4 karbonu 23,9 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.106. 2,6-bis(naft-2-il(fenilamino)metil)sikloheksanon (**4b**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

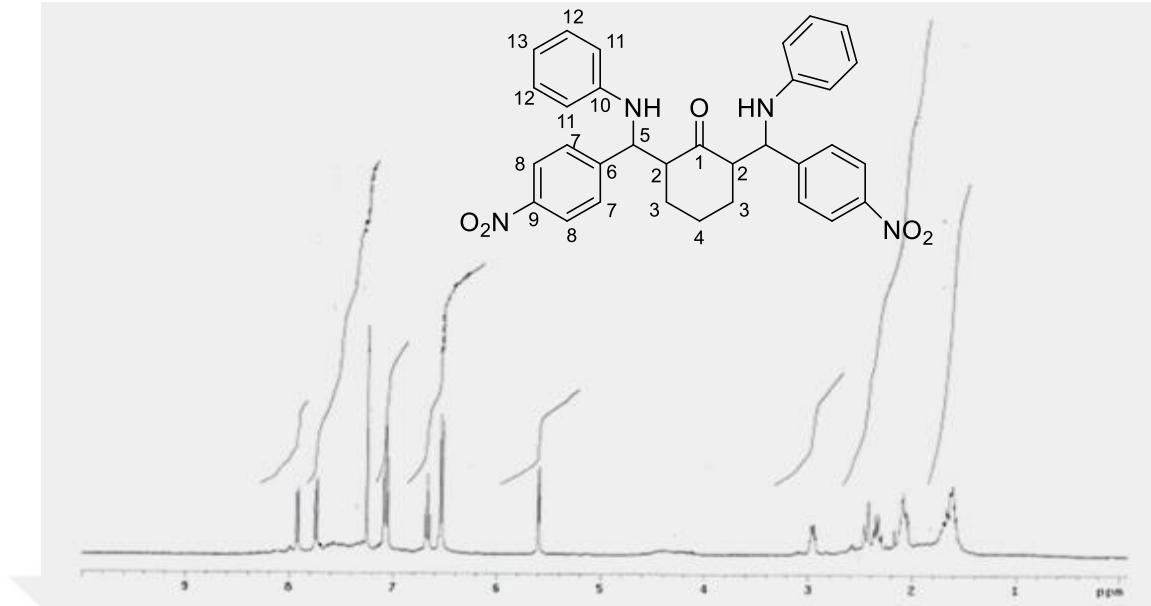
4.5.3. 2,6-bis((4-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (**4c**)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(**4c**) bileşiğinin Şekil 4.107'deki IR spektrumu incelendiğinde, N-H gerilme titreşimleri 3395 cm^{-1} de, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3064 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2930\text{--}2858\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1704 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1598\text{--}1442\text{ cm}^{-1}$ de, N-H eğilme titreşimleri 1597 cm^{-1} de, NO_2 asimetric gerilme titreşimleri 1512 cm^{-1} de, NO_2 simetric gerilme titreşimleri 1340 cm^{-1} de, C-N gerilme titreşimleri 1265 cm^{-1} de, düzlem dışı aromatik C-H eğilme titreşimleri $750\text{--}699\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



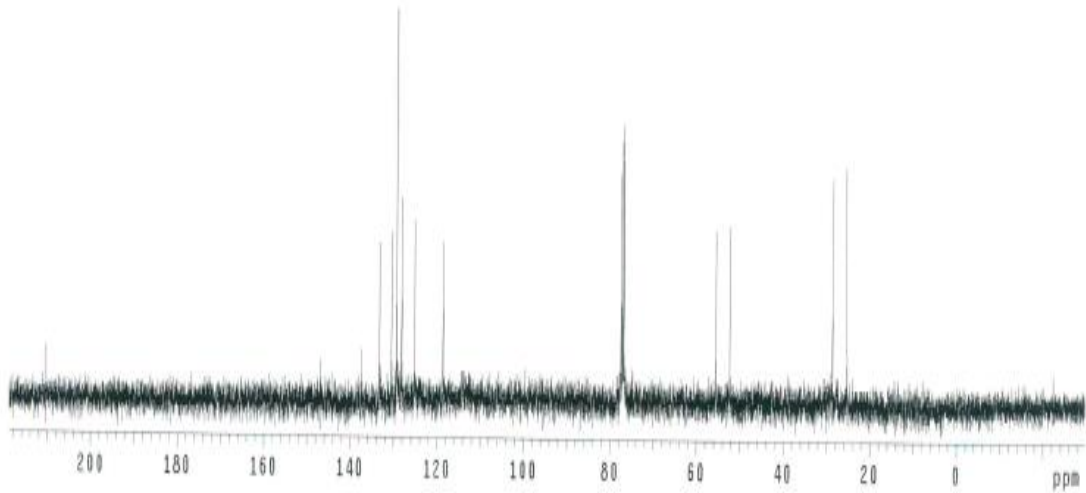
Şekil 4.107. 2,6-bis((4-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (**4c**)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(**4c**) bileşiğinin Şekil 4.108'deki $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, fenil halkalarındaki C8 protonları 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H) ppm'de, C7 protonları 7,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 4H) ppm'de, C12 protonları 7,07 (t, $J = 7,8$ Hz, 4H) ppm'de, C13 protonları 6,66 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H) ppm'de, C11 protonları 6,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H) ppm'de rezonansa gelmiştir. N-Ph grubunun bağlandığı C5 karbonlarındaki protonlar 5,60 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H, CH-NPh) ppm'de, N-H yayvan piki 4,40 (Broad s, 2H, N-H) ppm'de gözlenmiştir. Sikloheksanon halkasındaki karbonil grubunun alfa konumundaki C2 protonları 2,99-2,93 (m, 2H) ppm'de, (CH₂) metilen protonları 2,46-2,29 (m, 2H), 2,17-2,04 (m, 2H) ve 1,70-1,58 (m, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.108. 2,6-bis((4-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (**4c**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

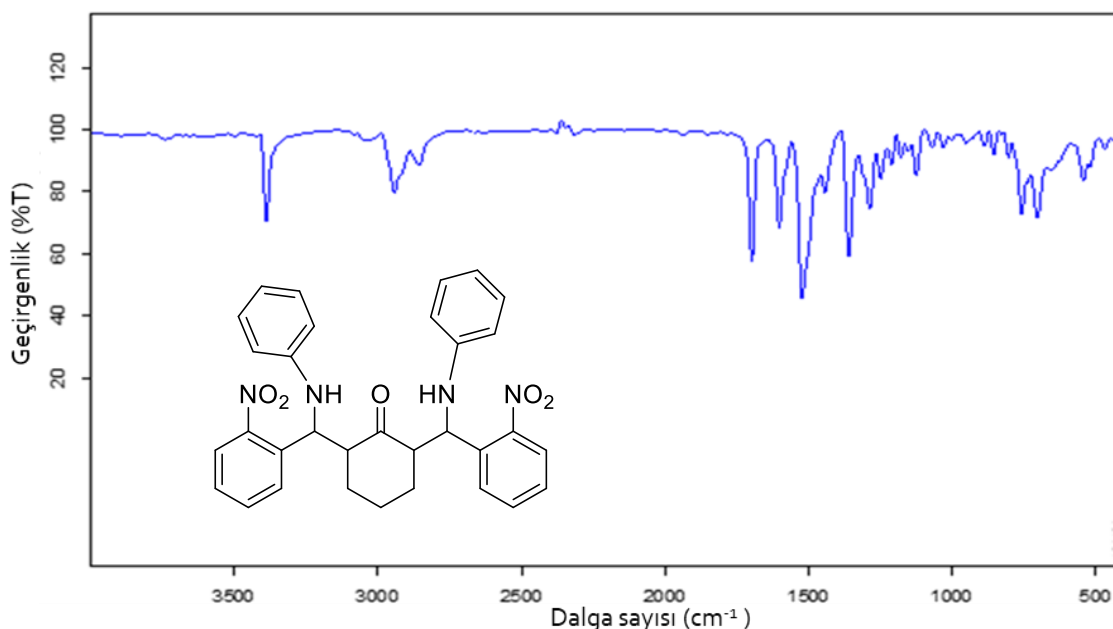
(**4c**) bileşiğinin Şekil 4.109'daki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 210,4 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkalarındaki C10 karbonları 146,9 (C_{ipso}), C9 karbonları 128,9 (C_{ipso}) ppm'de, 133,3, 130,5, 129,4, 128,2, 125,3, 118,6 ve ppm'de, N-Ph grubunun bağlandığı C5 karbonları 55,6 ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubun alfa konumunda olan C2 karbonları 52,4 ppm'de, (CH_2) metilen C3 karbonları 28,7 ppm'de, C4 karbonu 25,2 ppm'de rezonansa gelmiştir. C6 karbonları 129,4 ppm de ipso karbonu başka bir karbon piki ile çakışmıştır.



Şekil 4.109. 2,6-bis((4-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (**4c**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

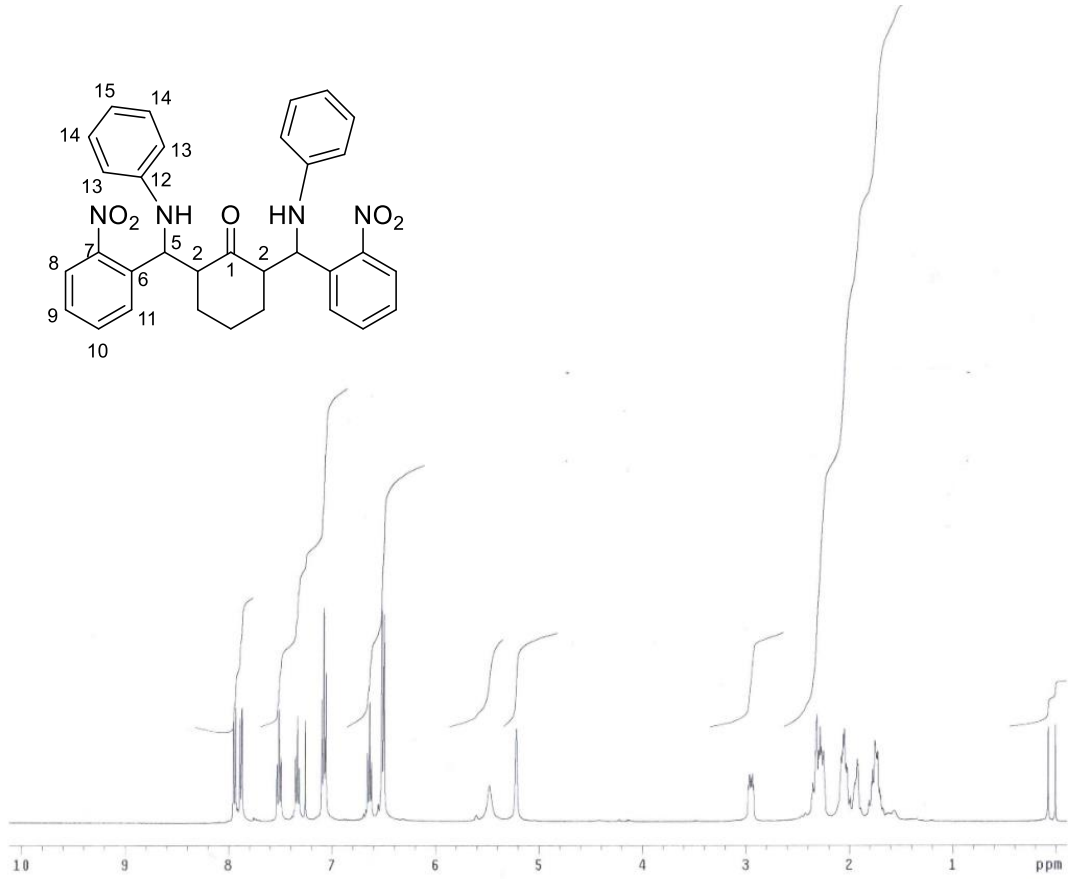
4.5.4. 2,6-bis((2-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (4d)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(4d) bileşiğinin Şekil 4.110'daki IR spektrumu incelendiğinde, N-H gerilme titreşimleri 3388 cm^{-1} de, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3030 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2942\text{--}2855\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1698 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1600\text{--}1443\text{ cm}^{-1}$ de, N-H eğilme titreşimleri 1603 cm^{-1} de, NO_2 asimetrik gerilme titreşimleri 1523 cm^{-1} de, NO_2 simetrik gerilme titreşimleri 1359 cm^{-1} de, C-N gerilme titreşimleri 1287 cm^{-1} de, düzlem dışı aromatik C-H eğilme titreşimleri $759\text{--}705\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



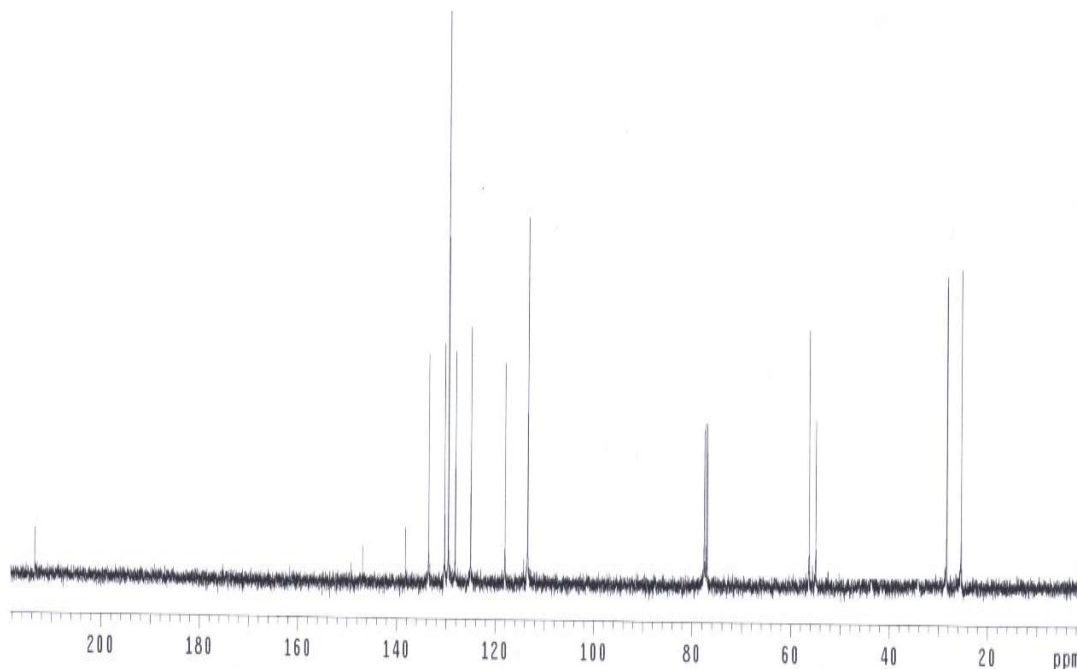
Şekil 4.110. 2,6-bis((2-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (4d)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(4d) bileşiğinin Şekil 4.111'deki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, fenil halkalarındaki C8 protonları $7,94\text{ (d, } J= 8,0\text{ Hz, 2H) ppm}$ 'de, C11 protonları $7,88\text{ (d, } J= 8,0\text{ Hz, 2H) ppm}$ 'de, C10 protonları $7,50\text{ (t, } J= 7,8\text{ Hz, 2H) ppm}$ 'de, C9 protonları $7,33\text{ (t, } J= 8,2\text{ Hz, 2H) ppm}$ 'de, C14 protonları $7,08\text{ (t, } J= 8,2\text{ Hz, 4H) ppm}$ 'de, C15 protonları $6,64\text{ (t, } J= 7,4\text{ Hz, 2H) ppm}$ 'de ve C13 protonları $6,52\text{ (d, } J= 8,0\text{ Hz, 4H) ppm}$ 'de rezonansa gelmiştir. N-H yayvan piki $5,48\text{ (broad s, 2H, N-H) ppm}$ 'de rezonansa gelmiştir. N-Ph grubunun bağlandığı C5 karbonlarındaki protonlar $5,22\text{ (s, 2H, CH-NPh) ppm}$ 'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubunun alfa konumundaki C2 protonları $2,94\text{ (dt, } J= 10,8\text{ Hz, } J= 4,1\text{ Hz, 2H) ppm}$ 'de, (CH_2) metilen protonları $2,36\text{--}2,25\text{ (m, 4H)}$, $2,08\text{--}1,92\text{ (m, 2H) ppm}$ 'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.111. 2,6-bis((2-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (**4d**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

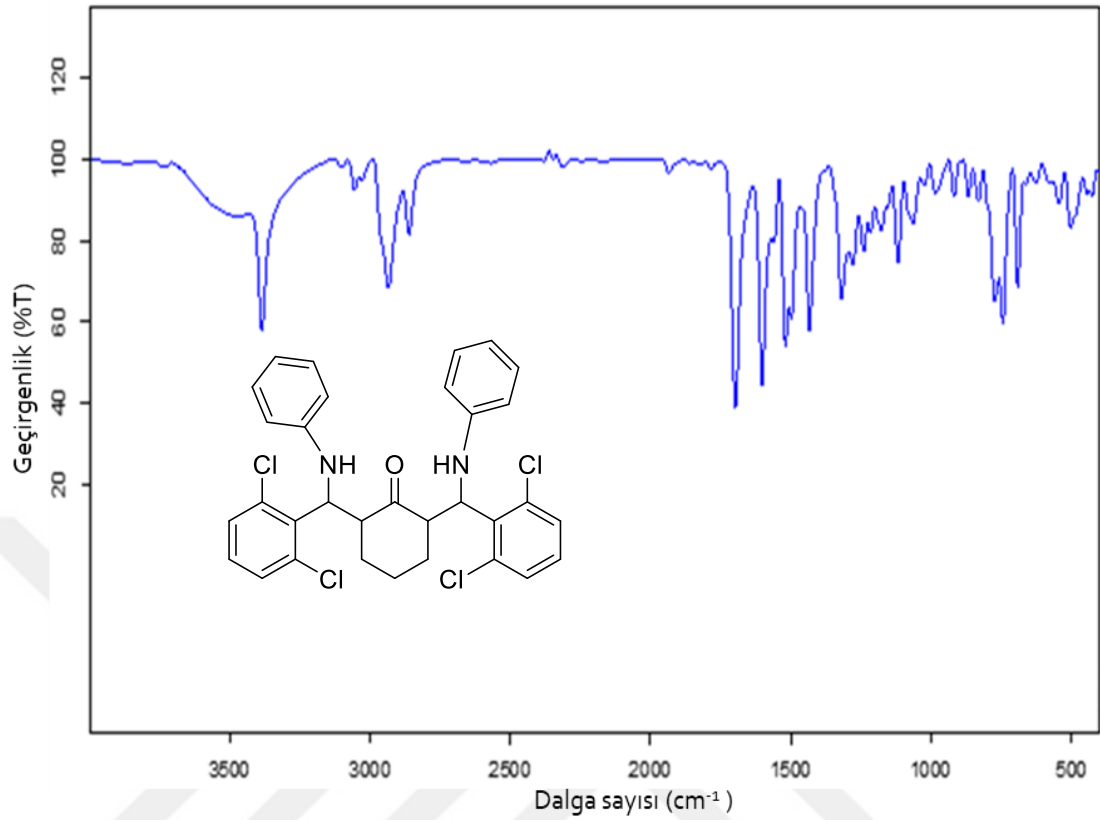
(**4d**) bileşiğinin Şekil 4.112'deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 213,5 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkarındaki C7 karbonları 146,9 (C_{ipso}) ppm'de, C12 karbonları 138,2 (C_{ipso}) ppm'de, C6 karbonları 129,4 (C_{ipso}) ppm'de, diğer karbonlar 133,6, 130,3, 129,5, 128,1, 125,0, 118,0 ve 113,4 ppm'de rezonansa gelmiştir. N-Ph grubunun bağlandığı C5 karbonları 56,2 ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubun alfa konumundaki C2 karbonları 54,9 ppm'de, (CH_2) metilen C3 karbonları 28,3 ppm'de, C4 karbonu 25,4 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.112. 2,6-bis((2-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (**4d**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

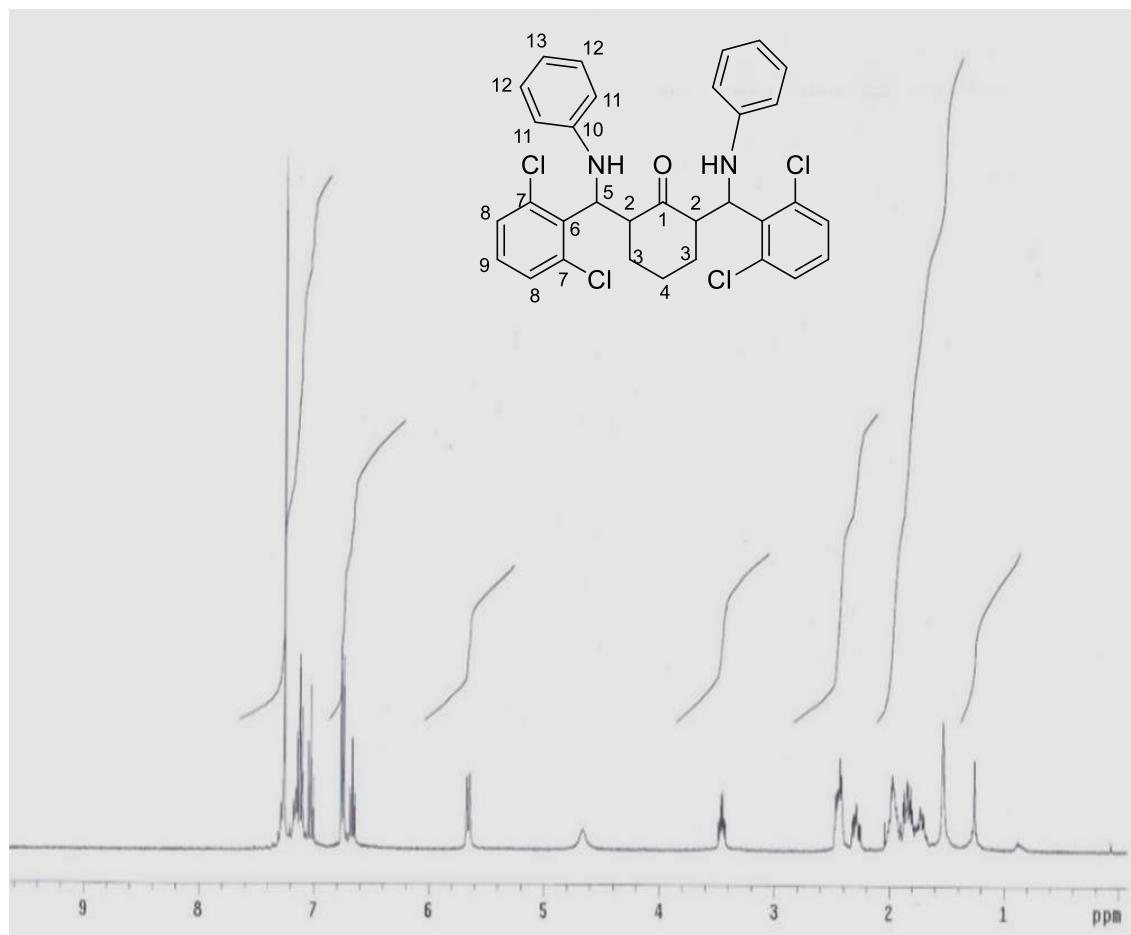
4.5.5. 2,6-bis((2,6-diklorfenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (**4e**)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(**4e**) bileşiğinin Şekil 4.113'deki IR spektrumu incelendiğinde, N-H gerilme titreşimleri 3386 cm^{-1} de, aromatik C-H gerilme titreşimleri $3103\text{-}3028\text{ cm}^{-1}$ de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2935\text{-}2860\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1697 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1560\text{-}1497\text{ cm}^{-1}$ de, N-H eğilme titreşimleri 1601 cm^{-1} de, C-N gerilme titreşimleri 1319 cm^{-1} de, aromatik C-Cl gerilme titreşimleri 1064 cm^{-1} de, düzlem dışı aromatik C-H eğilme titreşimleri $743\text{-}690\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



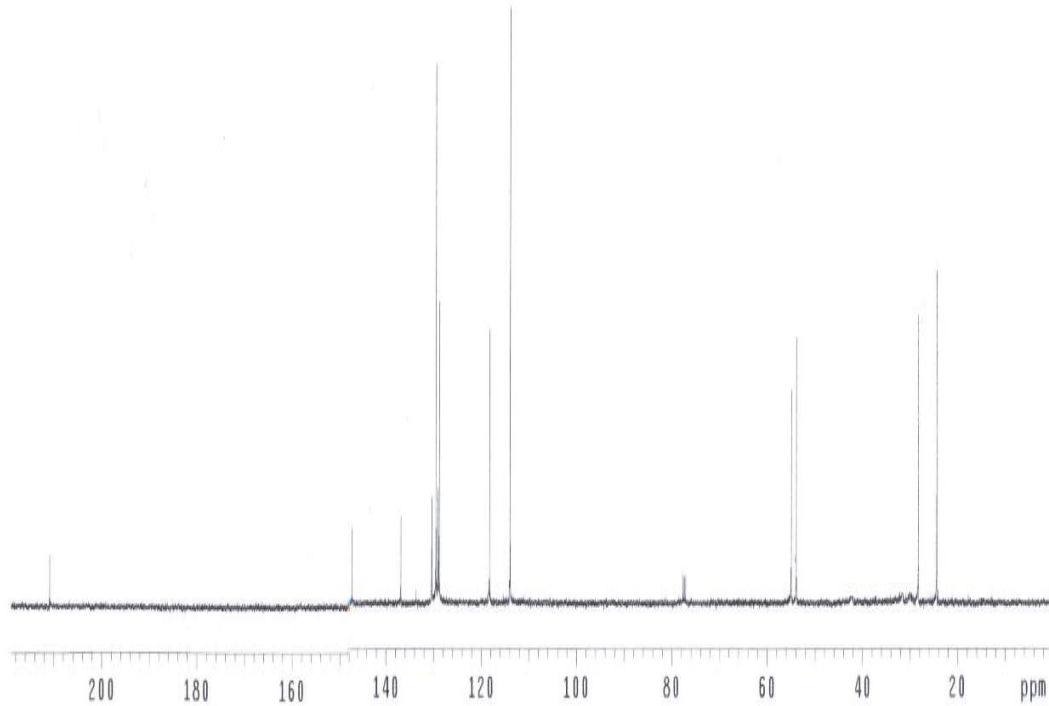
Şekil 4.113. 2,6-bis((2,6-diklorfenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (**4e**)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(**4e**) bileşiğinin Şekil 4.114'deki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, fenil halkalarındaki C8 protonları 7,27 (d, $J= 7,6$ Hz, 4H) ppm'de, C9 protonları 7,12 (t, $J= 7,6$ Hz, 2H) ppm'de, C12 protonları 7,03 (t, $J= 8,0$ Hz, 4H) ppm'de, C11 protonları 6,75 (d, $J= 8,4$ Hz, 4H) ppm'de, C13 protonları 6,67 (t, $J=7,2$ Hz, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir. N-H yayvan piki broad singlet yerine molekül geometrisinden dolayı dublete ayrılmış olup 4,69 (d, $J= 7,6$ Hz, 2H, N-H) ppm'de gözlenmiştir. N-Ph grubunun bağlandığı C5 karbonlarındaki protonlar 5,66 (t, $J= 7,6$ Hz, 2H, CH-NPh) ppm'de, sikloheksanon halkasındaki karbonil grubunun alfa konumundaki C2 protonları 3,46 (td, $J= 9,2$ Hz, $J= 5,3$ Hz, 2H) ppm'de, (CH_2) metilen protonları 2,50-2,44 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 2H) ve 1,90-1,81 (m, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.114. 2,6-bis((2,6-diklorfenil)(fenilamino)metil)siklohekzanon (**4e**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

(4e) bileşiğinin Şekil 4.115'deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 210,9 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkarındaki C10 karbonları 147,1 (C_{ipso}) ppm'de, C6 karbonları 136,9 (C_{ipso}) ppm'de, C7 karbonları 130,4 (C_{ipso}) ppm'de, diğer karbonlar 129,5, 129,1, 128,8, 118,3 ve 114,0 ppm'de rezonansa gelmiştir. N-Ph grubunun bağlandığı C5 karbonları 54,6 ppm'de, siklohekzanon halkasındaki karbonil grubun alfa konumundaki C2 karbonları 53,9 ppm'de, (CH_2) metilen C3 karbonları 28,2 ppm'de, C4 karbonu 24,3 ppm'de rezonansa gelmiştir.

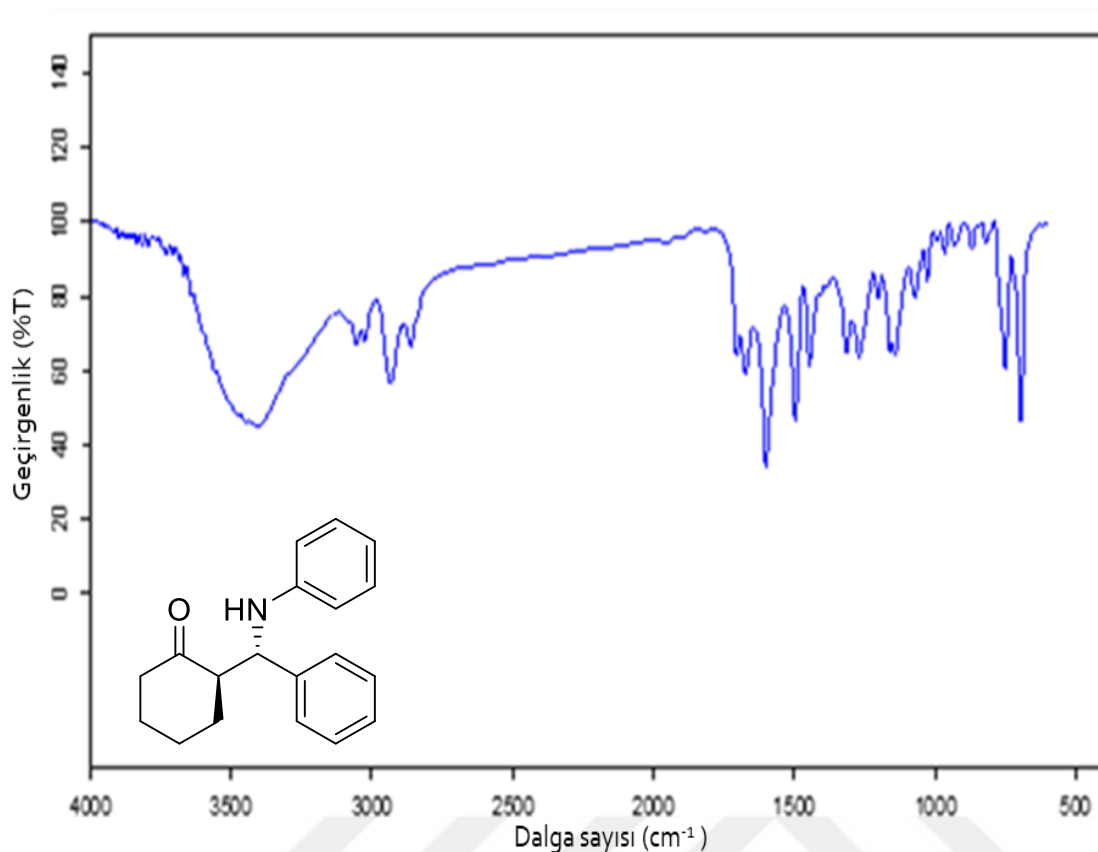


Şekil 4.115. 2,6-bis((2,6-diklorfenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (**4e**)’nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

4.6. Mono- β -Amino Karbonil Türevleriyle (5a-e) İlgili Bulgular

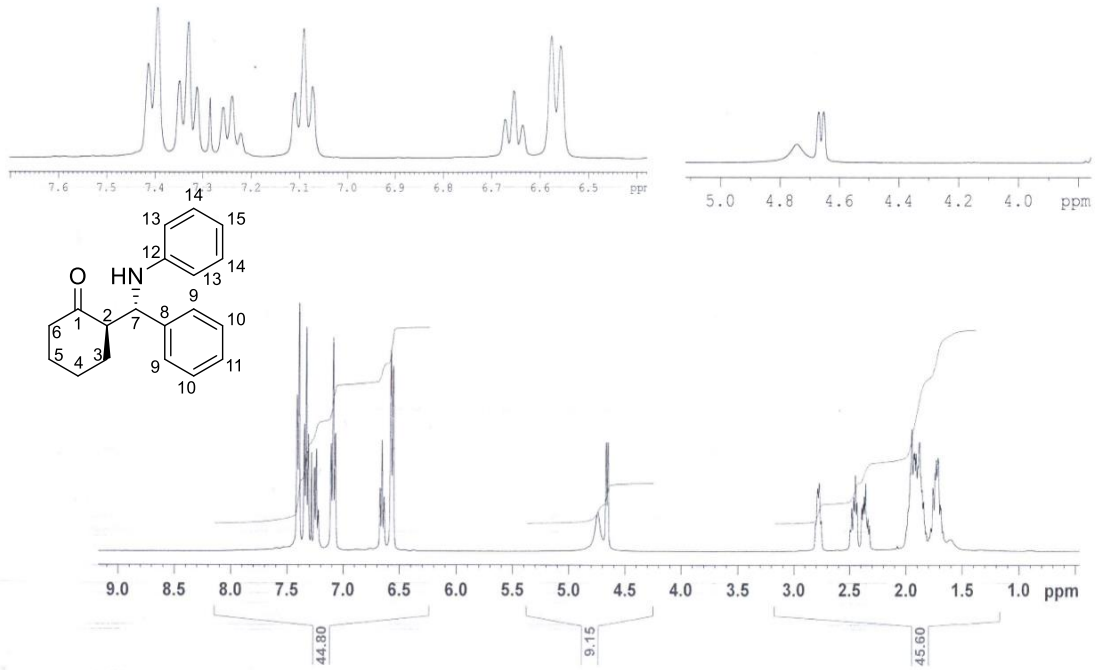
4.6.1. (2R,7S)-2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (5a)’nın sentezi ile ilgili bulgular

(**5a**) bileşiğinin Şekil 4.116’deki IR spektrumu incelendiğinde, N-H gerilme titreşimleri 3406 cm^{-1} de, aromatik C-H gerilme titreşimleri $3055\text{-}3024\text{ cm}^{-1}$ de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2935\text{-}2862\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1705 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1601\text{-}1447\text{ cm}^{-1}$ de, N-H eğilme titreşimleri 1601 cm^{-1} de, C-N gerilme titreşimleri 1271 cm^{-1} de, düzlem dışı aromatik C-H eğilme titreşimleri $751\text{-}696\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



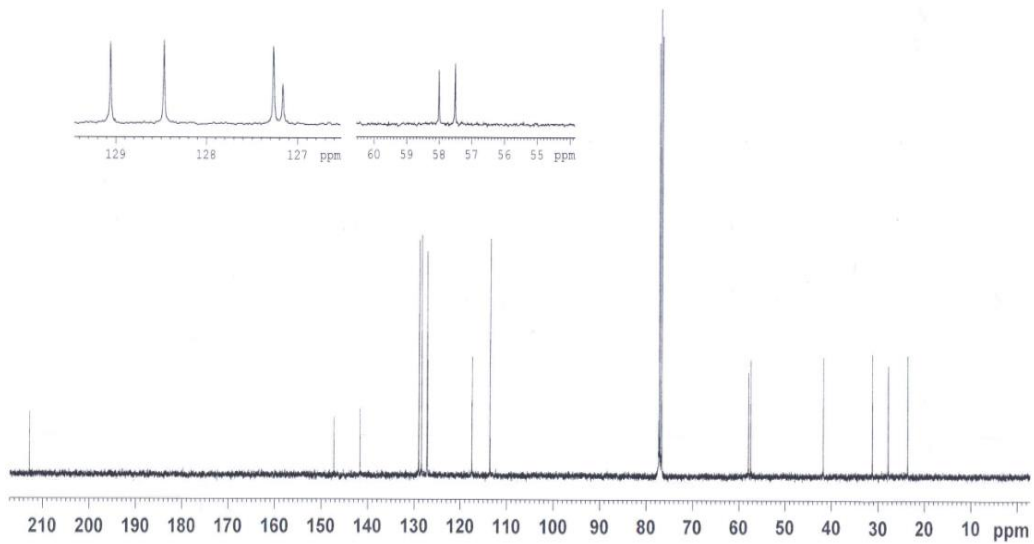
Şekil 4.116. (2R,7S)-2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (**5a**)'nın FT-IR spektrumu (KBr disk)

(**5a**) bileşiğinin Şekil 4.117'deki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, fenil halkalarındaki C9 protonları 7,41 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H) ppm'de, C10 protonları 7,33 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H) ppm'de, C11 protonu 7,24 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H) ppm'de, C15 protonu 7,09 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H) ppm'de, C14 protonları 6,66 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H) ppm'de, C13 protonları 6,56 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir. N-H yayvan piki 4,74 (Broad s, 1H, N-H) ppm'de gözlenmiştir. N-Ph grubunun bağlandığı C7 karbonundaki proton 4,66 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H, CH-NPh) ppm'de, sikloheksanon halkasında C2 karbonundaki proton 2,79-2,76 (m, 1H) ppm'de, (CH₂) metilen protonları 2,49-2,32 (m, 2H), 1,95-1,84 (m, 4H), 1,76-1,67 (m, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.117. (2R,7S)-2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (**5a**)'nın ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

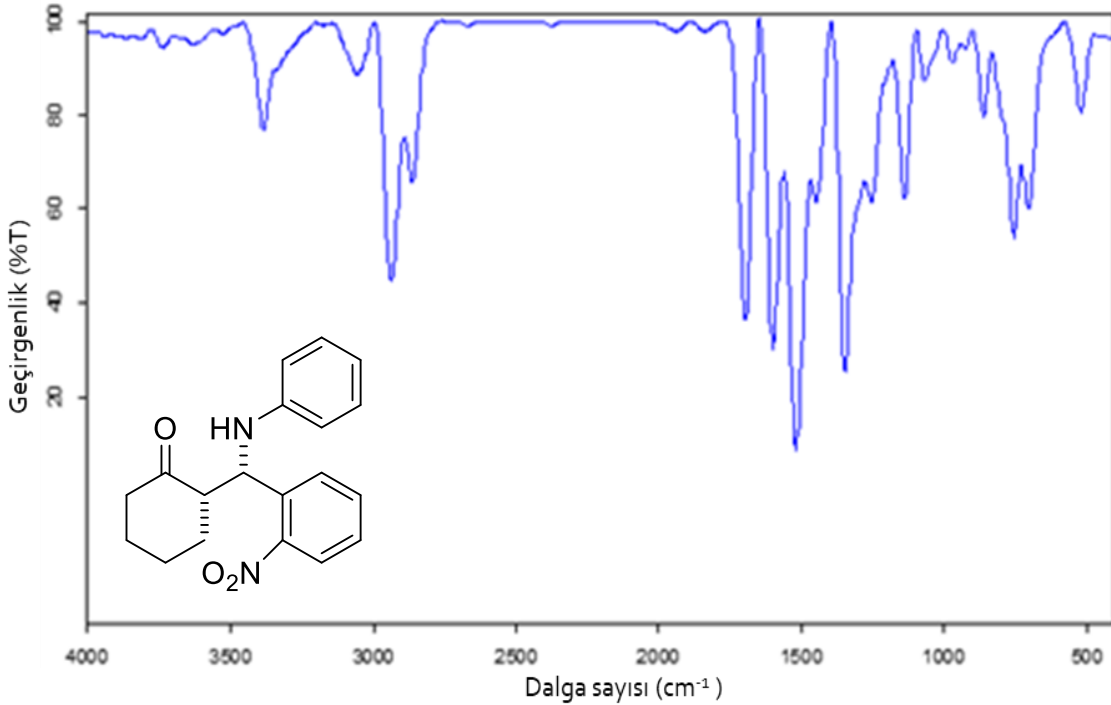
(**5a**) bileşiğinin Şekil 4.118'deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 212,8 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkarındaki C12 karbonu 147,2 (C_{ipso}) ppm'de, C8 karbonu 141,7 (C_{ipso}) ppm'de, diğer karbonlar 129,1, 128,5, 127,3, 127,2, 117,5 ve 113,6 ppm'de rezonansa gelmiştir. N-Ph grubunun bağlandığı C7 karbonu 58,0 ppm'de, sikloheksanon halkasındaki C2 karbonu 41,8 ppm'de, (CH_2) metilen C6 karbonu 57,5 ppm'de, C3 karbonları 31,3 ppm'de, C4 karbonu 27,9 ppm'de, C5 karbonu 23,7 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.118. (2R,7S)-2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (**5a**)'nın ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

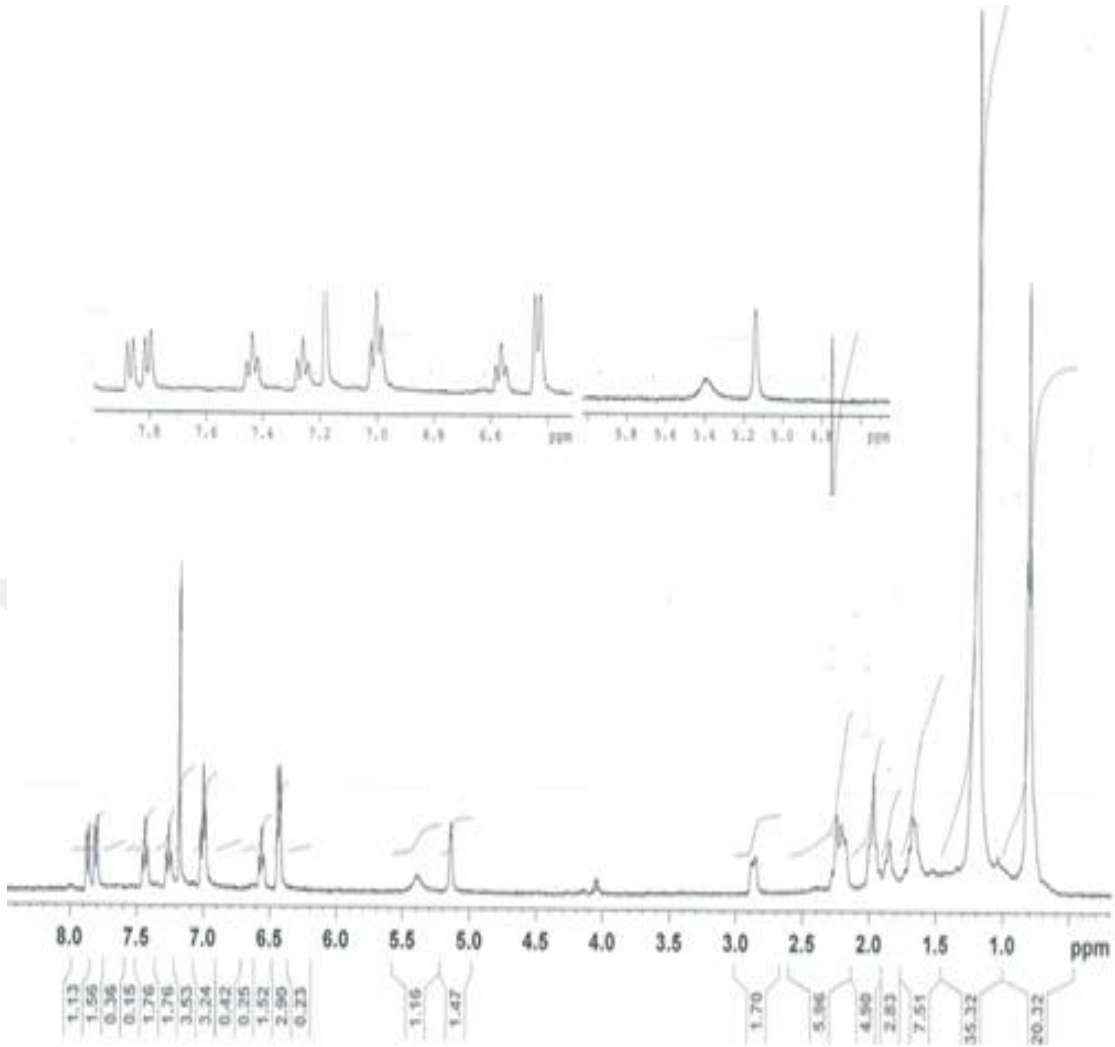
4.6.2. 2-((2-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (5b)'nin sentezi ile ilgili bulgular (syn izomer)

(5b) bileşiğinin Şekil 4.119'daki IR spektrumu incelendiğinde, N-H gerilme titreşimleri 3405 cm^{-1} de, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3053 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2958\text{--}2878\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil grubuna ait gerilme titreşimleri 1705 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1604\text{--}1451\text{ cm}^{-1}$ de, N-H eğilme titreşimleri 1604 cm^{-1} de, NO_2 asimetrik gerilme titreşimleri 1451 cm^{-1} de, NO_2 simetrik gerilme titreşimleri 1366 cm^{-1} de, C-N gerilme titreşimleri 1300 cm^{-1} de, düzlem dışı aromatik C-H eğilme titreşimleri $760\text{--}708\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



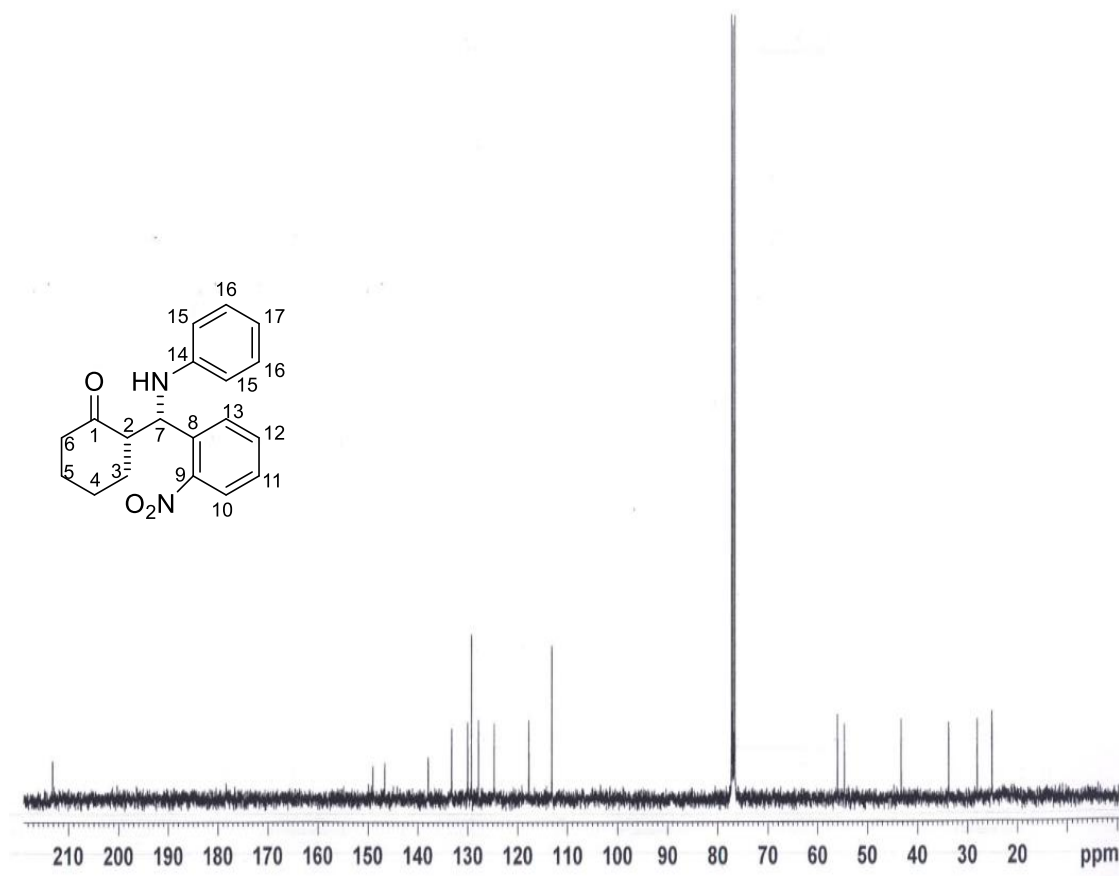
Şekil 4.119. 2-((2-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (syn izomer) (5b)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(5b) bileşiğinin Şekil 4.120'deki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, fenil halkalarındaki C10 protonları $7,96\text{ (dd, } J= 8,2\text{ Hz, } J= 1,0\text{ Hz, } 1\text{H})\text{ ppm'}$ de, fenil halkalarındaki C13 protonları $7,88\text{ (d, } J= 8,0\text{ Hz, } 1\text{H})\text{ ppm'}$ de, fenil halkalarındaki C12 protonu $7,50\text{ (t, } J= 7,0\text{ Hz, } 1\text{H})\text{ ppm'}$ de, C11 protonları $7,35\text{ (t, } J= 8,4\text{ Hz, } 1\text{H})$, fenil halkalarındaki C16 protonu $7,07\text{ (dd, } J= 7,2\text{ Hz, } J= 8,4\text{ Hz, } 2\text{H})\text{ ppm'}$ de, fenil halkalarındaki C17 protonları $6,64\text{ (t, } J= 7,2\text{ Hz, } 1\text{H})\text{ ppm'}$ de, fenil halkalarındaki C15 protonları $6,50\text{ (d, } J= 7,6\text{ Hz, } 2\text{H})\text{ ppm'}$ de rezonansa gelmiştir. N-H yayvan piki $5,40\text{ (broad s, } 1\text{H, N-H})\text{ ppm'}$ de gözlenmiştir. N-Ph grubunun bağlandığı C7 karbondaki proton $5,24\text{ (d, } J= 3,2\text{ Hz, } 1\text{H, CH-NPh})\text{ ppm'}$ de, sikloheksanon halkasındaki C2 protonu $2,96\text{--}2,82\text{ (m, } 1\text{H})\text{ ppm'}$ de, (CH_2) metilen C6 protonları $2,35\text{--}2,26\text{ (m, } 2\text{H})$, C5 protonları $2,10\text{--}2,06\text{ (m, } 2\text{H})$, C3 protonları $2,05\text{--}1,92\text{ (m, } 2\text{H})$ ve C4 protonları $1,78\text{--}1,72\text{ (m, } 2\text{H})\text{ ppm'}$ de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.120. 2-((2-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (syn izomer) (**5b**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

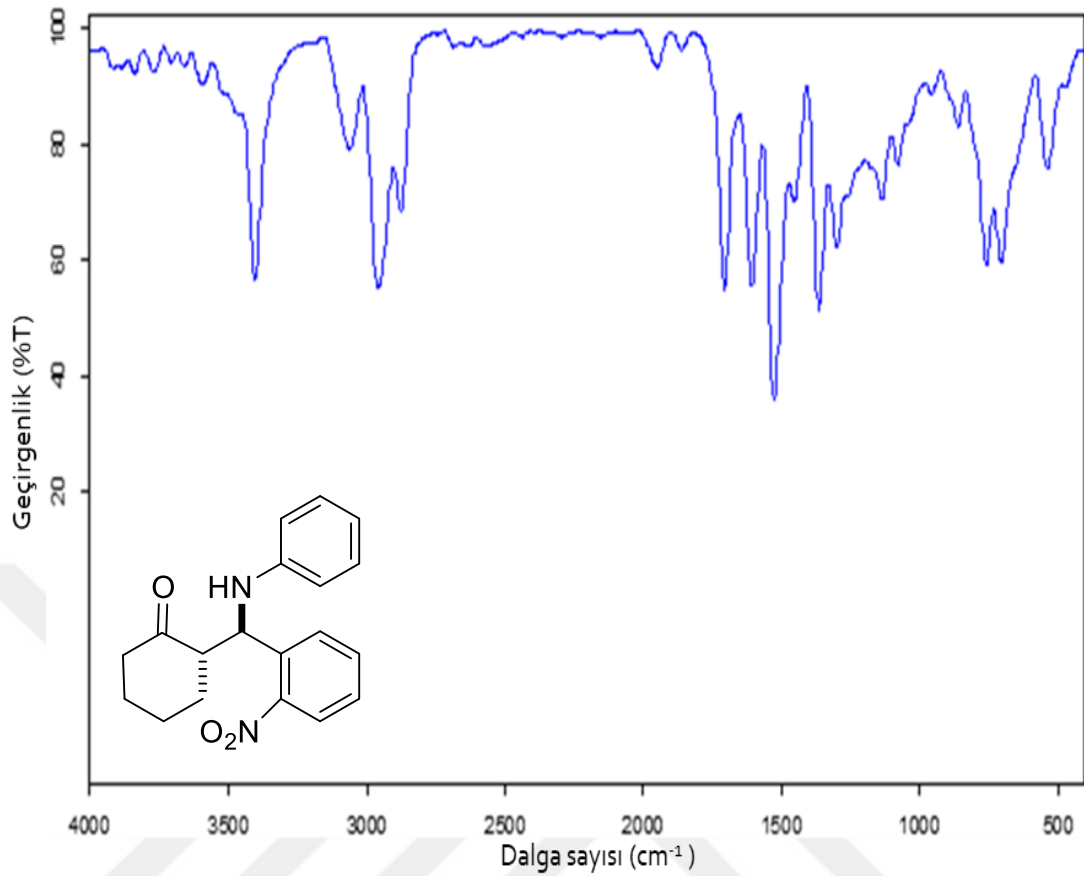
(**5b**) bileşiğinin Şekil 4.121'deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 203,4 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkarındaki C9 karbonu 149,1 (C_{ipso}) ppm'de, C14 karbonu 146,7 (C_{ipso}) ppm'de, C8 karbonu 138,0 (C_{ipso}) ppm'de, diğer karbonlar 133,3, 130,1, 129,3, 127,9, 125,0, 117,8 ve 113,2 ppm'de rezonansa gelmiştir. N-Ph grubunun bağlandığı C7 karbonu 56,3 ppm'de, sikloheksanon halkasındaki C6 karbonu 54,7 ppm'de, (CH_2) metilen C2 karbonu 43,3 ppm'de, C3 karbonları 34,0 ppm'de, C4 karbonu 28,1 ppm'de, C5 karbonu 25,1 ppm'de rezonansa gelmiştir. İki olası syn izomer olduğundan (düzlem üstünde ve altında kalan protonların aynı yönlü olma durumu) şekil üzerinde net bir stereo merkez gösterilmemiştir.



Şekil 4.121. 2-((2-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (syn izomer) (**5b**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

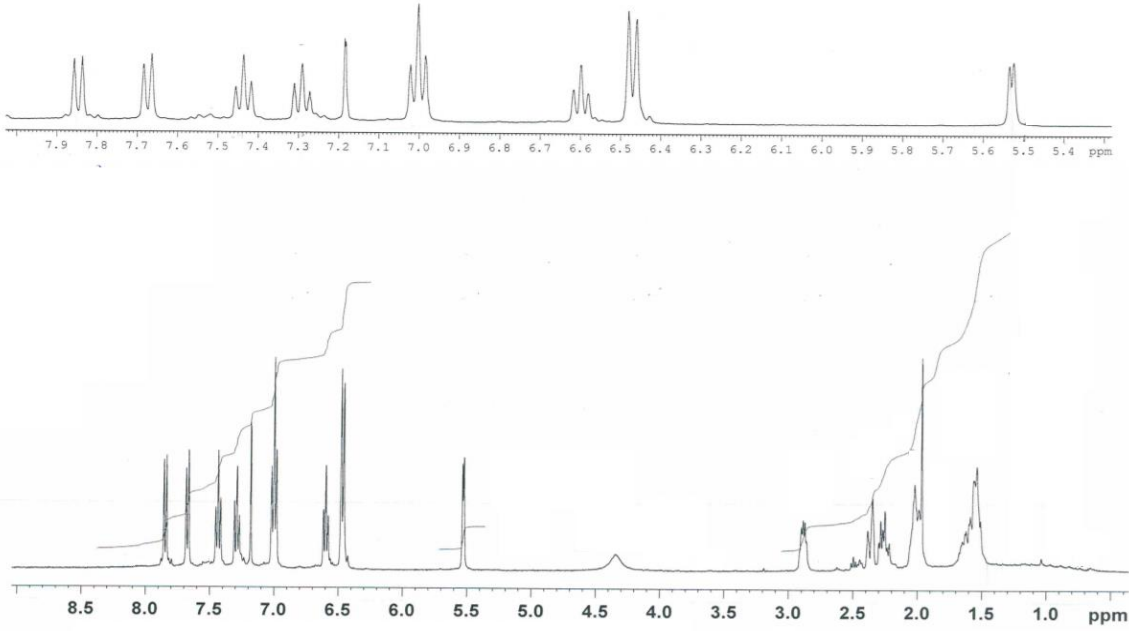
4.6.3. 2-((2-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (**5c**)'nin sentezi ile ilgili bulgular (anti izomer)

(**5c**) bileşiğinin Şekil 4.122'deki IR spektrumu incelendiğinde, N-H gerilme titreşimleri 3385 cm^{-1} de, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3056 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2937\text{--}2863\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1696 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1600\text{--}1447\text{ cm}^{-1}$ de, N-H eğilme titreşimleri 1600 cm^{-1} de, NO_2 asimetrik gerilme titreşimleri 1559 cm^{-1} de, NO_2 simetrik gerilme titreşimleri 1347 cm^{-1} de, C-N gerilme titreşimleri 1300 cm^{-1} de, düzlem dışı aromatik C-H eğilme titreşimleri $755\text{--}704\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



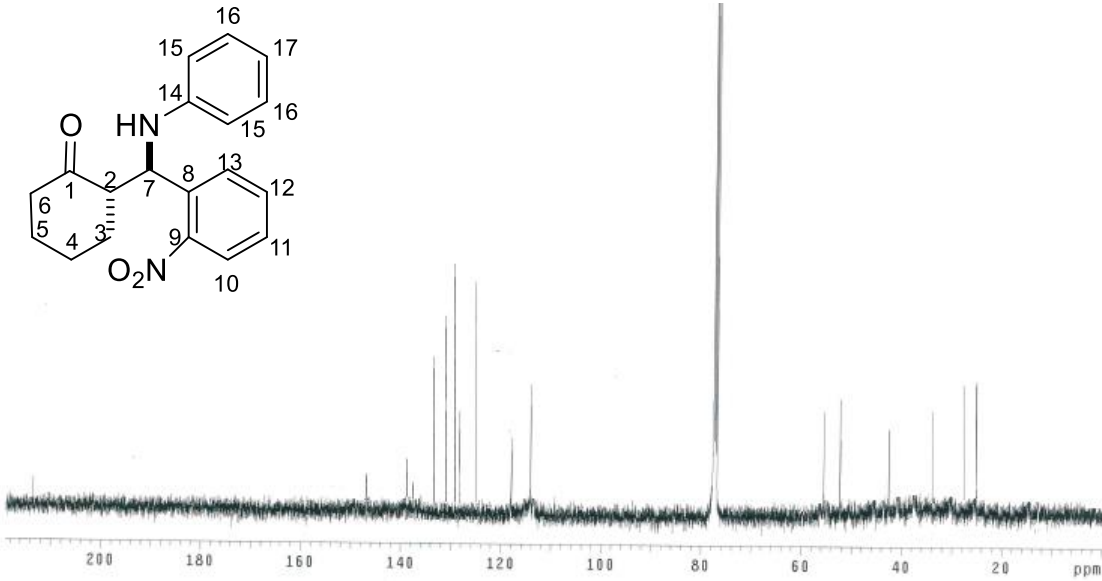
Şekil 4.122. 2-((2-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (anti izomer) (**5c**)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(**5c**) bileşiğinin Şekil 4.123'deki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, fenil halkalarındaki C10 protonu 7,85 (d, $J= 8,0$ Hz, 1H) ppm'de, C13 protonu 7,68 (d, $J= 8,0$ Hz, 1H) ppm'de, C12 protonu 7,44 (t, $J= 8,0$ Hz, 1H) ppm'de, C11 protonu 7,29 (t, $J= 8,0$ Hz, 1H) ppm'de, C16 protonları 7,00 (t, $J= 8,0$ Hz, 2H) ppm'de, C17 protonu 6,60 (t, $J= 8,0$ Hz, 1H) ppm'de ve C15 protonları 6,47 (d, $J=8,0$ Hz, 2H) ppm'de rezonansa gelmiştir. N-H yayvan piki 4,35 (broad s, 1H, N-H) ppm'de gözlenmiştir. N-Ph grubunun bağlandığı C7 karbonundaki proton 5,53 (d, $J= 4,0$ Hz, 1H, CH-NPh), ppm'de, sikloheksanon halkasındaki C2 protonu 2,85-2,75 (m, 1H) ppm'de, (CH_2) metilen protonları 2,12-2,07 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 2H) ve 1,70-1,48 (m, 4H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.123. 2-((2-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (anti izomer) (**5c**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

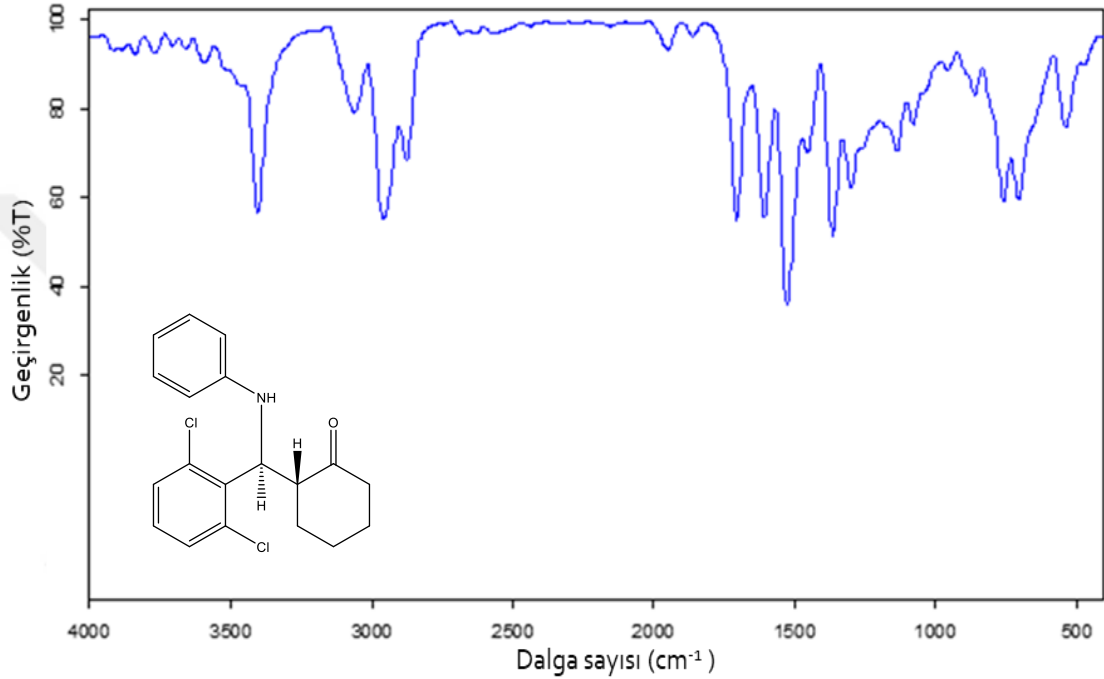
(**5c**) bileşiğinin Şekil 4.124'deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 213,4 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkarındaki C14 karbonu 149,0 (C_{ipso}) ppm'de, C9 karbonu 146,9 (C_{ipso}) ppm'de, C8 karbonu 137,5 (C_{ipso}), diğer karbonlar 133,3, 130,1, 129,3, 127,9, 125,0, 117,8 ve 113,2 ppm'de rezonansa gelmiştir. N-Ph grubunun bağlandığı C7 karbonu 56,3 ppm'de, sikloheksanon halkasındaki C6 karbonu 54,7 ppm'de, (CH_2) metilen C2 karbonu 43,3 ppm'de, C3 karbonu 34,0 ppm'de, C4 karbonu 28,1 ppm'de, C5 karbonu 25,1 ppm'de rezonansa gelmiştir. İki olası anti izomer olduğundan (düzlem üstünde ve altında kalan protonların zıt yönlü olma durumu) şekil üzerinde net bir stereo merkez gösterilmemiştir.



Şekil 4.124. 2-((2-nitrofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (anti izomer) (**5c**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

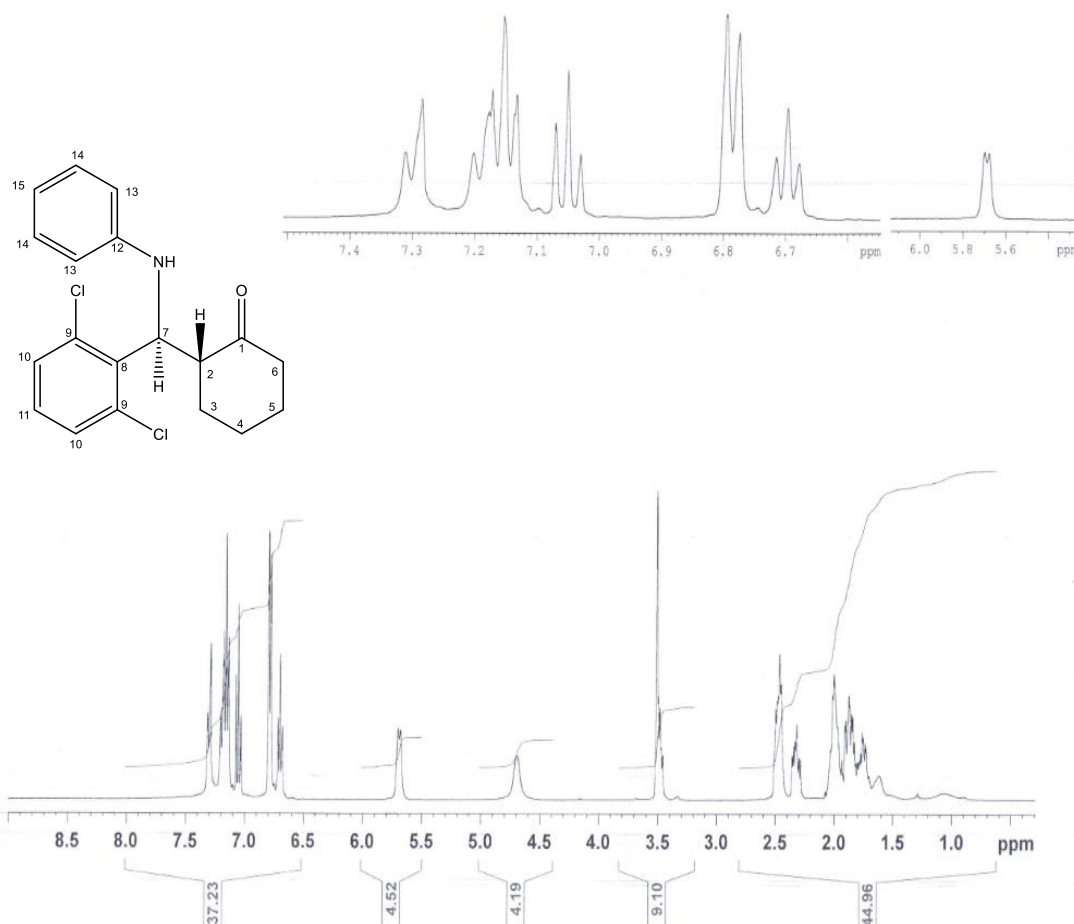
4.6.4. (2R,7S)-2-((2,6-diklorofenil)(fenilamino)metil)siklohekzanon (5d)'nin sentezi ile ilgili bulgular

(5d) bileşiğinin Şekil 4.125'deki IR spektrumu incelendiğinde, N-H gerilme titreşimleri 3331 cm^{-1} de, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3058 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2929\text{-}2860\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1710 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1607\text{-}1453\text{ cm}^{-1}$ de, N-H eğilme titreşimleri 1607 cm^{-1} de, C-N gerilme titreşimleri 1300 cm^{-1} de, aromatik C-Cl gerilme titreşimleri 1080 cm^{-1} de, düzlem dışı aromatik C-H eğilme titreşimleri $758\text{-}705\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



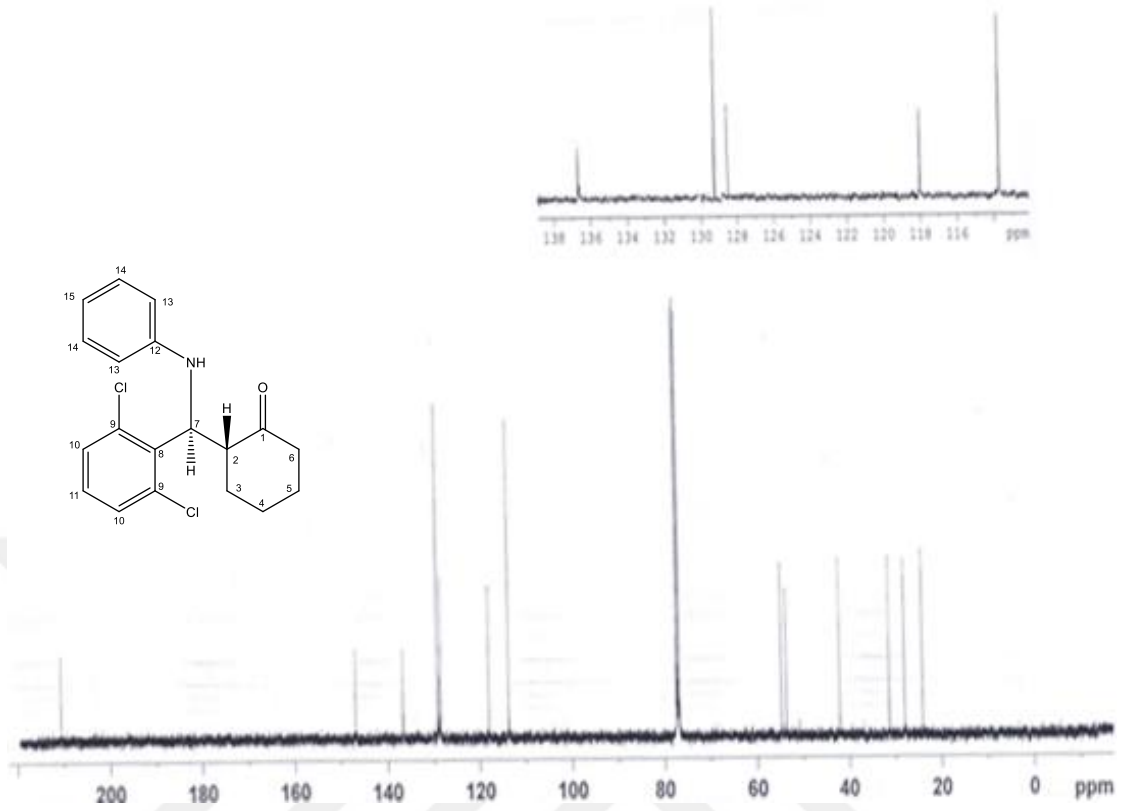
Şekil 4.125. (2R,7S)-2-((2,6-diklorofenil)(fenilamino)metil)siklohekzanon (5d)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(5d) bileşiğinin Şekil 4.126'daki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, fenil halkarındaki C10 protonları $7,30\text{ (d, } J= 10,4\text{ Hz, 2H) ppm'}$ de, C11 protonları $7,16\text{ (t, } J= 10,4\text{ Hz, 1H) ppm'}$ de, C14 protonları $7,05\text{ (t, } J= 8,0\text{ Hz, 2H) ppm'}$ de, C15 protonları $6,78\text{ (d, } J= 8,0\text{ Hz, 2H) ppm'}$ de, C13 protonu $6,70\text{ (t, } J= 7,6\text{ Hz, 1H) ppm'}$ de rezonansa gelmiştir. N-H yayvan piki $4,69\text{ (Broad s, 1H, N-H) ppm'}$ de gözlenmiştir. N-Ph grubunun bağlandığı C7 karbonundaki proton $5,69\text{ (d, } J= 8,0\text{ Hz, 1H, CH-NPh) ppm'}$ de, siklohekzanon halkasındaki C2 protonu $3,51\text{-}3,46\text{ (m, 1H) ppm'}$ de, (CH_2) metilen protonları $2,49\text{-}2,45\text{ (m, 2H)}$, $2,35\text{-}2,28\text{ (m, 1H)}$ ve $2,01\text{-}1,70\text{ (m, 5H) ppm'}$ de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.126. (2R,7S)-2-((2,6-diklorofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (**5d**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

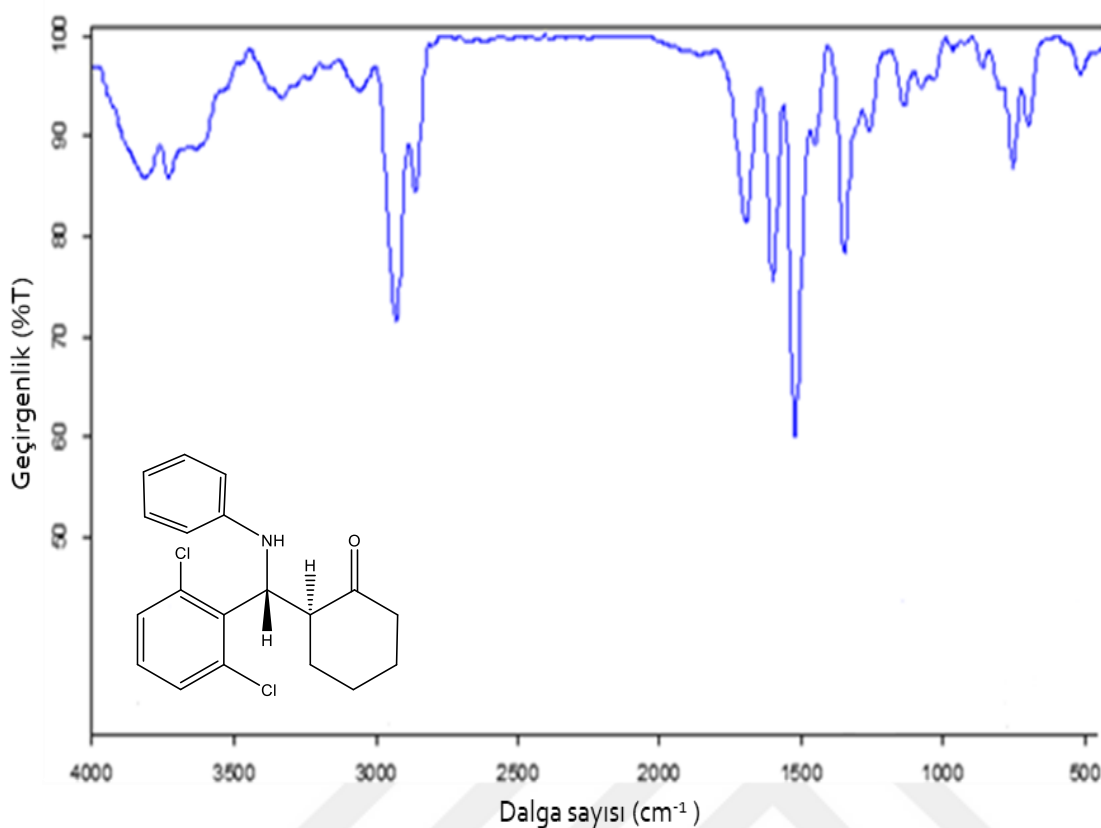
(**5d**) bileşiğinin Şekil 4.127'deki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 210,7 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkarındaki C12 karbonu 146,9 (C_{ipso}), C8 karbonu 136,7 (C_{ipso}) ppm'de, C9 karbonu 118,0 (C_{ipso}) ppm'de, diğer karbonlar 129,2, 128,8, 128,6 ve 113,7 ppm'de rezonansa gelmiştir. N-Ph grubunun bağlandığı karbon atomu 54,7 ppm'de, sikloheksanon halkasındaki C6 karbonu 53,7 ppm'de, (CH_2) metilen C2 karbonu 42,0 ppm'de, C3 karbonları 31,3 ppm'de, C4 karbonu 28,0 ppm'de, C5 karbonu 24,1 ppm'de rezonansa gelmiştir. Bazı karbonlar üstüste çakışmıştır.



Şekil 4.127. (2R,7S)-2-((2,6-diklorofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (**5d**)’nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

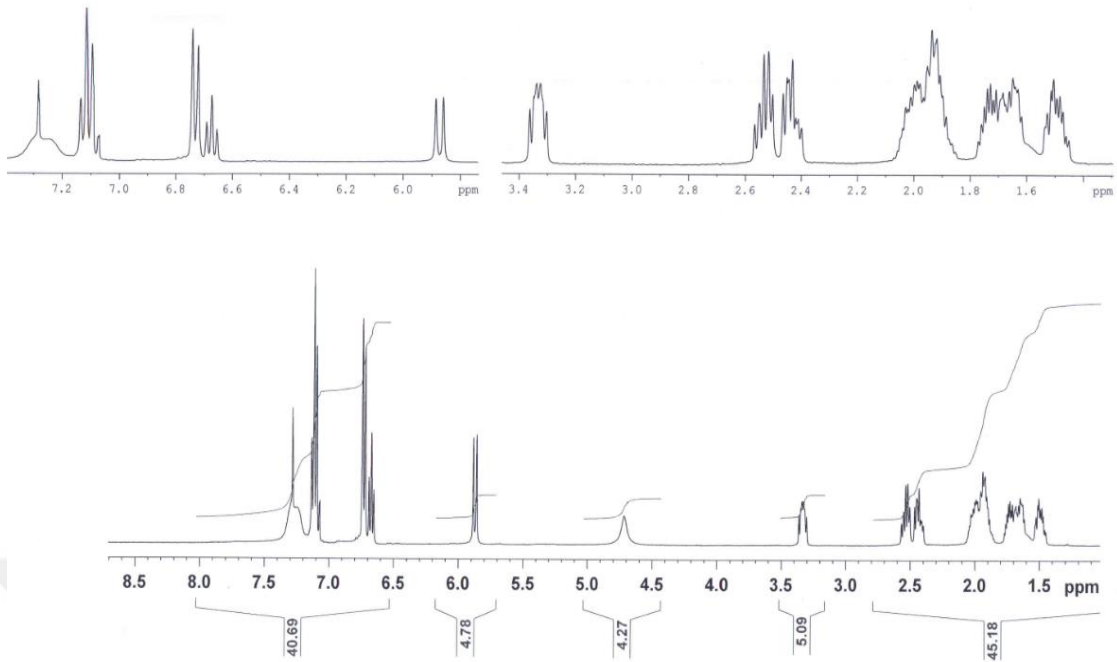
4.6.5. (2S,7R)-2-((2,6-diklorofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (**5e**)’nin sentezi ile ilgili bulgular

(**5e**) bileşiğinin Şekil 4.128’deki IR spektrumu incelendiğinde, N-H gerilme titreşimleri 3404 cm^{-1} de, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3063 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2958\text{--}2876\text{ cm}^{-1}$ de, karbonil C=O grubuna ait gerilme titreşimleri 1706 cm^{-1} de, C=C gerilme titreşimleri $1600\text{--}1522\text{ cm}^{-1}$ de, N-H eğilme titreşimleri 1600 cm^{-1} de, C-N gerilme titreşimleri 1350 cm^{-1} de, aromatik C-Cl gerilme titreşimleri 1080 cm^{-1} de, düzlem dışı aromatik C-H eğilme titreşimleri $753\text{--}699\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



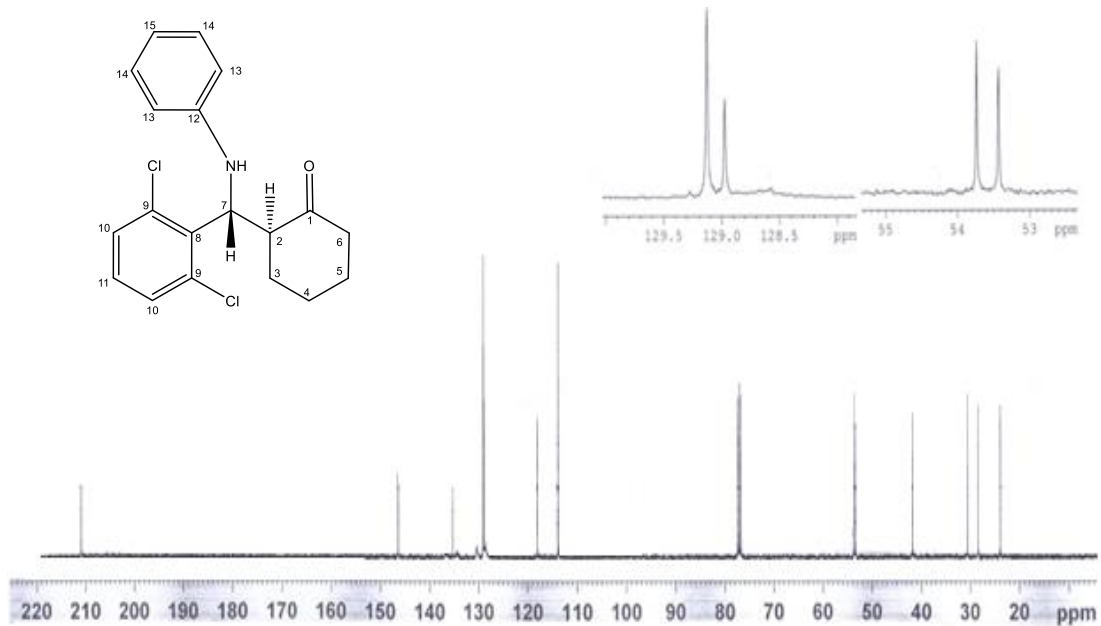
Şekil 4.128. (2S,7R)-2-((2,6-diklorofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (**5e**)'nin FT-IR spektrumu (KBr disk)

(**5e**) bileşiğinin Şekil 4.129'daki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, fenil halkarındaki C15 protonları 6,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H) ppm'de, C13 protonu 6,67 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H) ppm'de, diğer protonlar 7,29-7,07 (m, 5H) ppm'de rezonansa gelmiştir. N-H yayvan piki 4,72 (Broad s, 1H, N-H) ppm'de gözlenmiştir. N-Ph grubunun bağlandığı C7 karbonundaki proton 5,87 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H, CH-NPh) ppm'de, sikloheksanon halkasındaki C2 protonu 3,36-3,30 (m, 1H) ppm'de, (CH_2) metilen protonları 2,57-2,40 (m, 2H), 2,05-1,91 (m, 3H), 1,75-1,62 (m, 2H) ve 1,54-1,46 (m, 1H) ppm'de rezonansa gelmiştir.



Şekil 4.129. (2S,7R)-2-((2,6-di-klorofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (**5e**)'nin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

(**5e**) bileşiğinin Şekil 4.130'daki ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonu 211,0 (C_{ipso}) ppm'de, fenil halkarındaki C12 karbonu 146,4 (C_{ipso}) ppm'de, C8 karbonu 135,3 (C_{ipso}) ppm'de, C9 karbonu 118,1 (C_{ipso}) ppm'de, diğer karbonlar 129,1, 129,0 ve 113,9 ppm'de rezonansa gelmiştir. N-Ph grubunun bağlandığı C7 karbonu 53,7 ppm'de, sikloheksanon halkasındaki C6 karbonu 53,4 ppm'de, (CH_2) metilen C2 karbonu 41,8 ppm'de, C3 karbonları 30,6 ppm'de, C4 karbonu 28,4 ppm'de, C5 karbonu 23,9 ppm'de rezonansa gelmiştir. Bazı karbonlar üstüste çakışmıştır.

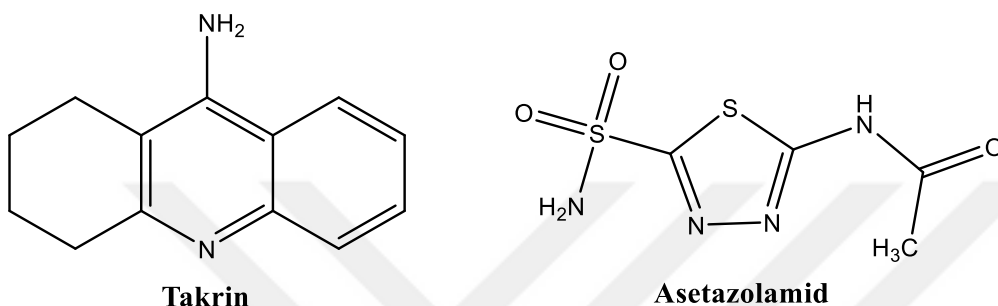


Şekil 4.130. (2S,7R)-2-((2,6-di-klorofenil)(fenilamino)metil)sikloheksanon (**5e**)'nin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3 , ppm)

4.7. Enzim İnhibisyon Çalışmaları

Tez kapsamında sentezlenen bis-sülfid (**2a-j**), bis-sülfon (**3a-j**), bis- β -amino karbonil (**4a-e**) ve mono- β -amino karbonil (**5a-e**) türevlerinin asetilkolinesteraz (AChE), bütirilkolinesteraz (BChE), insan karbonik anhidraz I (hCA I) ve insan karbonik anhidraz II (hCA II) enzimlerine karşı inhibisyon etkileri incelenmiştir.

Enzim inhibisyon çalışmalarında (AChE) ve (BChE) enzim çalışmaları için standart inhibitör olarak TAC (Tacrin), (hCA I) ve (hCA II) enzim çalışmaları için standart inhibitör olarak AZA (asetazolamid) molekülleri kullanılmıştır (Şekil 4.131).



Şekil 4.131. Standart inhibitör olan Tacrin ve Asetazolamid moleküllerinin yapısı

Enzim inhibisyon çalışmaları sentezlenen bis-sülfid, bis-sülfon ve β -amino karbonil türevleri olmak üzere üç ayrı grupta yapıldı. Her gruptaki moleküllerin AChE, BChE, hCA I ve hCA II enzimlerine karşı inhibisyon değerleri elde edildi. IC_{50} değeri enzim aktivitesinin %50'sini inhibe etmesi için gerekli olan inhibitör derişimidir (Aynacı 2015). IC_{50} değerlerini elde etmek için farklı konsantrasyondaki inhibitörlerin enzimler üzerine etkisi spektrofotometrik olarak incelendi. Absorbsiyon ölçümlerinden elde edilen verilerle absorbansa karşı $\log[\text{inhibitör}](nM)$ konsantrasyon grafiğı çizilerek IC_{50} (nM) değeri hesaplandı (Aynacı 2015, Şehitoğlu 2012). Bu inhibisyon çalışmalarında inhibisyon sabiti (K_i) Lineweaver-Burk grafiklerinden yararlanılarak hesaplandı (Biçer 2019).

4.7.1. Bis-sülfid türevlerinin (**2a-j**) enzim inhibisyon çalışmaları

Sentezlediğimiz bis-sülfid türevlerinin (**2a-j**) insan karbonik anhidraz I (hCA I) izoenzimine karşı K_i değeri 39,14-183,23 nM ve insan karbonik anhidraz II (hCA II) izoenzimine karşı K_i değeri 46,03-194,02 nM olarak bulunmuştur. Karbonik anhidraz standart inhibitörü asetazolamid (AZA)'nın hCA I enzimine karşı K_i değeri 273,61 nM ve hCA II enzimine karşı K_i değeri 229,08 nM olarak bulunmuştur (Çizelge 4.1).

Bis-sülfid türevlerinin standart inhibitöre (AZA) kıyasla düşük nanomolar seviyede K_i değerlerinin olması inhibisyon etkisinin daha iyi olduğunu göstermektedir. 4-kloro sübtitüye bis-sülfid **2h** (K_i : 47,92 nM) ve 3-bromo sübtitüye bis-sülfid **2i** (K_i : 39,14 nM) türevleri diğer türevlerle kıyaslandığında, hCA I enzimine karşı en iyi inhibisyon etkisi göstermektedir.

Bis-sülfid **2h** (K_i : 48,18 nM) ve bis-sülfid **2i** (K_i : 46,03 nM) türevleri diğer türevlerle kıyaslandığında, hCA II enzimine karşı en iyi inhibisyon etkisi göstermektedir.

Klor ve brom içeren moleküllerin etkili karbonik anhidraz inhibitörleri olduğu literatürde bilinmektedir (Taslimi vd. 2018).

Bis-sülfid türevlerinin AChE enzimlerine karşı K_i değeri 4,55-32,64 nM ve BChE enzimlerine karşı K_i değeri 12,77-37,38 nM olarak bulunmuştur. Kolinesteraz enziminin standart inhibitörü takrin (TAC)'nın AChE karşı K_i değerleri 56,37 nM ve BChE ye karşı K_i değeri 63,40 nM olarak bulunmuştur (Çizelge 4.1).

Bis-sülfid türevlerinin tamamının AChE enzimine karşı, düşük nanomolar seviyede K_i değerlerinin bulunması standart inhibitöre göre daha iyi inhibisyon etkisine sahip olduklarını göstermektedir. Bu türevler arasından **2e** hem AChE enzimine (K_i : 4,55 nM), hemde BChE enzimine (K_i :12,77 nM) karşı en iyi inhibisyona sahipken, **2d** hem AChE hemde BChE enzimlerine karşı düşük inhibisyon etkisine sahiptir (Çizelge 4.1).

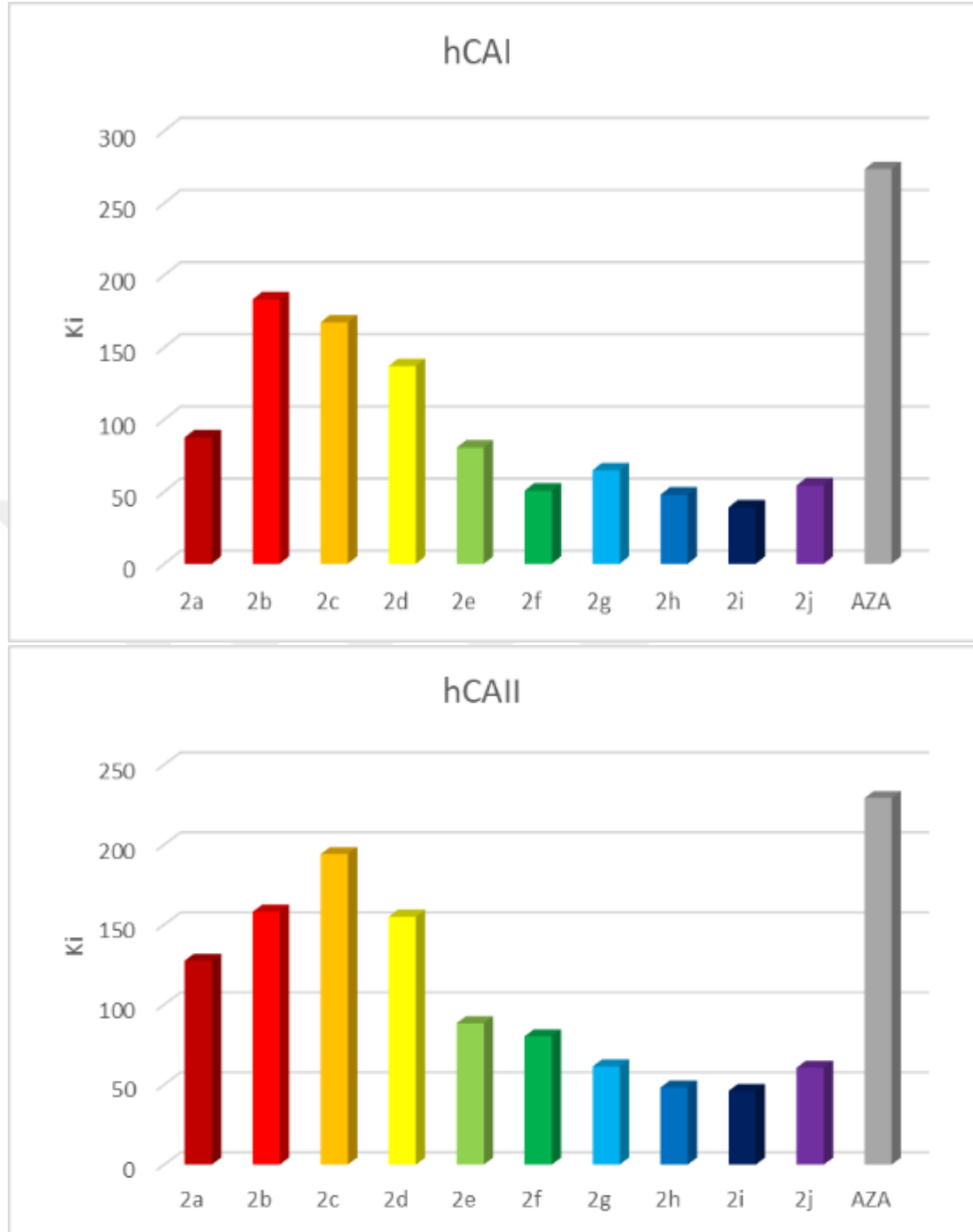
Bis-sülfid bileşiklerinin (**2a-j**) kullanılan enzimlere karşı inhibisyon değerleri (K_i) Şekil 4.132 ve Şekil 4.133'de verilmiştir. Standart moleküllerle kıyaslandığında, en düşük K_i değerine sahip olan moleküller en iyi inhibisyonu yapmakta ve bu moleküller için IC_{50} değerleri de düşük çıkmaktadır (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.1. Bis-sülfid türevlerinin (**2a-j**) hCA I, hCA II, AChE ve BChE enzimlerine karşı inhibisyon etkisi (K_i Tablosu)

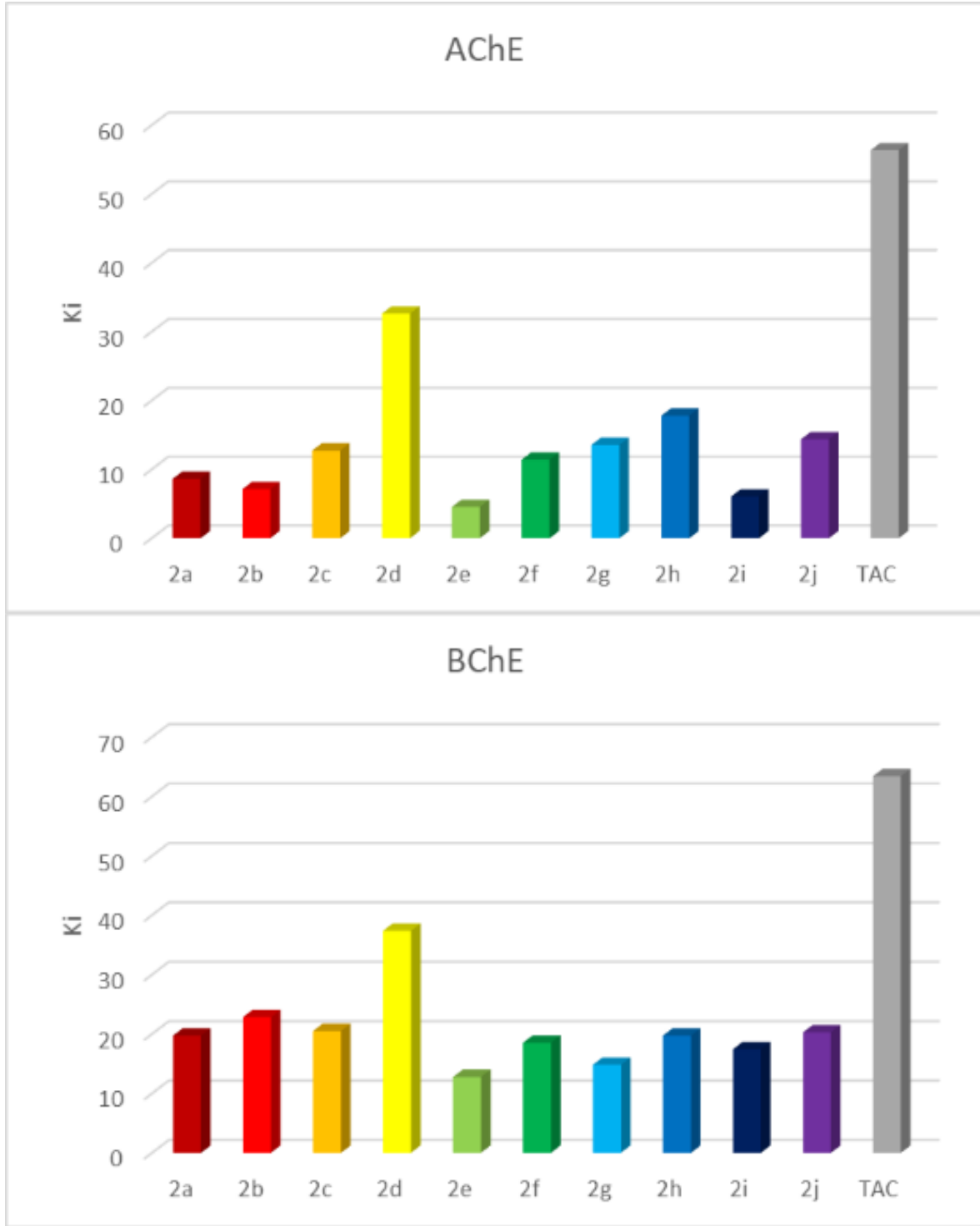
Bileşik	K_i (nM)			
	hCA I	hCA II	AChE	BChE
2a	87,53±14,07	127,44±31,84	8,63±1,83	19,73±3,64
2b	183,23±28,18	157,99±50,72	7,14±1,05	22,84±4,93
2c	167,34±22,72	194,02±28,55	12,74±2,95	20,51±3,02
2d	137,03±43,94	154,93±36,04	32,64±6,86	37,38±11,53
2e	80,48±17,11	88,32±18,13	4,55±0,94	12,77±2,20
2f	50,66±9,17	80,12±21,98	11,42±1,98	18,53±5,94
2g	64,83±19,33	61,34±13,81	13,56±2,64	14,82±4,08
2h	47,92±7,20	48,18±19,10	17,81±4,66	19,73±3,98
2i	39,14±9,94	46,03±10,47	6,06±2,01	17,43±2,25
2j	54,37±11,10	60,52±18,52	14,37±3,33	20,28±4,90
AZA	273,61±76,86	229,08±55,14	-	-
TAC	-	-	56,37±15,1	63,40±13,62

Çizelge 4.2. Bis-sülfid türevlerinin (2a-j) hCA I, hCA II, AChE ve BChE enzimlerine karşı inhibisyon etkisi (IC₅₀ Tablosu)

Bileşik	IC ₅₀ (nM)							
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²	BChE	r ²
2a	109,43	0,9736	138,55	0,9308	12,73	0,9563	28,93	0,9892
2b	147,05	0,9927	170,82	0,9673	10,03	0,9604	31,53	0,9722
2c	180,34	0,9598	201,58	0,9902	19,39	0,9912	42,04	0,9831
2d	117,03	0,9819	143,84	0,9819	41,77	0,9732	61,38	0,9682
2e	71,66	0,9816	80,03	0,9772	7,18	0,9208	17,90	0,9801
2f	55,08	0,9743	74,22	0,9609	15,71	0,9714	24,83	0,9492
2g	61,38	0,9891	68,52	0,9923	15,02	0,9843	20,28	0,9618
2h	38,63	0,9812	42,84	0,9904	23,83	0,9672	28,11	0,9910
2i	44,28	0,9590	64,03	0,9891	9,83	0,9840	29,43	0,9733
2j	69,43	0,9711	72,71	0,9690	17,47	0,9531	31,47	0,9562
AZA	265,41	0,9954	248,54	0,9714	-	-	-	-
TAC	-	-	-	-	92,20	0,9796	105,16	0,9711



şekil 4.132. Bis-sülfıt (2a-j) türevlerinin hCA I ve hCA II enzimlerine karşı inhibisyon (Ki) değeri



Şekil 4.133. Bis-sülfite (2a-j) türevlerinin AChE ve BChE enzimlerine karşı inhibisyon (Ki) değerleri

4.7.2. Bis-sülfon türevlerinin (3a-j) enzim inhibisyon çalışmaları

Bis-sülfon türevlerinin (3a-j) insan karbonik anhidraz I (hCA I) izoenzimine karşı Ki değeri 11,4-70,7 nM ve insan karbonik anhidraz II (hCA II) izoenzimine karşı Ki değeri 28,7-77,6 nM olarak bulunmuştur. Karbonik anhidraz standart inhibitörü asetazolamid (AZA)'nın hCA I enzimine karşı Ki değeri 141,0 mM ve hCA II enzimine karşı Ki değeri 22,2 nM olarak bulunmuştur (Çizelge 4.3).

Bis-sülfon türevlerinin hCA I enzimine karşı düşük nanomolar seviyede inhibisyon gösterdiğinden (Ki:11,4-70,7 nM) standart inhibitöre göre inhibisyon etkisi daha yüksektir. Bis-sülfon türevleri arasında en iyi inhibisyon etkisini **3d** (Ki: 11,4 nM) ve **3g** (Ki: 19,4 nM) molekülleri göstermiştir.

Bis-sülfon türevleri, hCA I ve hCA II enzimlerinin aktif bölgesindeki Zn^{2+} iyonuna bağlanmaktadır. Bu durumda etkili inhibitör özelliğinin olduğunu göstermektedir. Hidroksamatlar üzerine yapılan çalışmalarda bu durumu desteklemektedir (Şentürk vd. 2009, Supuran 2010).

hCA II enzimine karşı tüm bis-sülfon türevlerinin standart inhibitör asetazolamid (AZA)'dan daha yüksek nanomolar seviyede inhibisyon etkisi göstermiştir. Bis-sülfon türevleri kendi aralarında kıyaslandığında, hCA II enzimine karşı **3e** (Ki: 29,1 nM) ve **3i** (Ki: 28,7 nM) molekülleri diğer bis-sülfon türevlerine nazaran daha iyi inhibisyon göstermiştir (Çizelge 4.3).

Bis-sülfon türevlerinin AChE enzimlerine karşı Ki değeri 18,7-95,4 nM ve BChE enzimlerine karşı Ki değeri 9,5-95,5 nM olarak bulunmuştur. Kolinesteraz standart inhibitörü takrin (TAC)'ın AChE karşı Ki değeri 5,9 nM ve BChE ye karşı Ki değeri 2,4 nM olarak bulunmuştur (Çizelge 4.3).

Bis-sülfon türevleri standart inhibitör takrin (TAC) den daha yüksek nanomolar seviyede inhibisyon göstermiştir. Bis-sülfon türevleri kendi aralarında kıyaslandığında, AChE enzimine karşı **3d** (Ki: 18,7 nM) molekülü ve BChE enzimine karşı **3f** (Ki: 9,5 nM) molekülü diğer bis-sülfon türevlerine nazaran daha iyi inhibisyon göstermiştir (Çizelge 4.3).

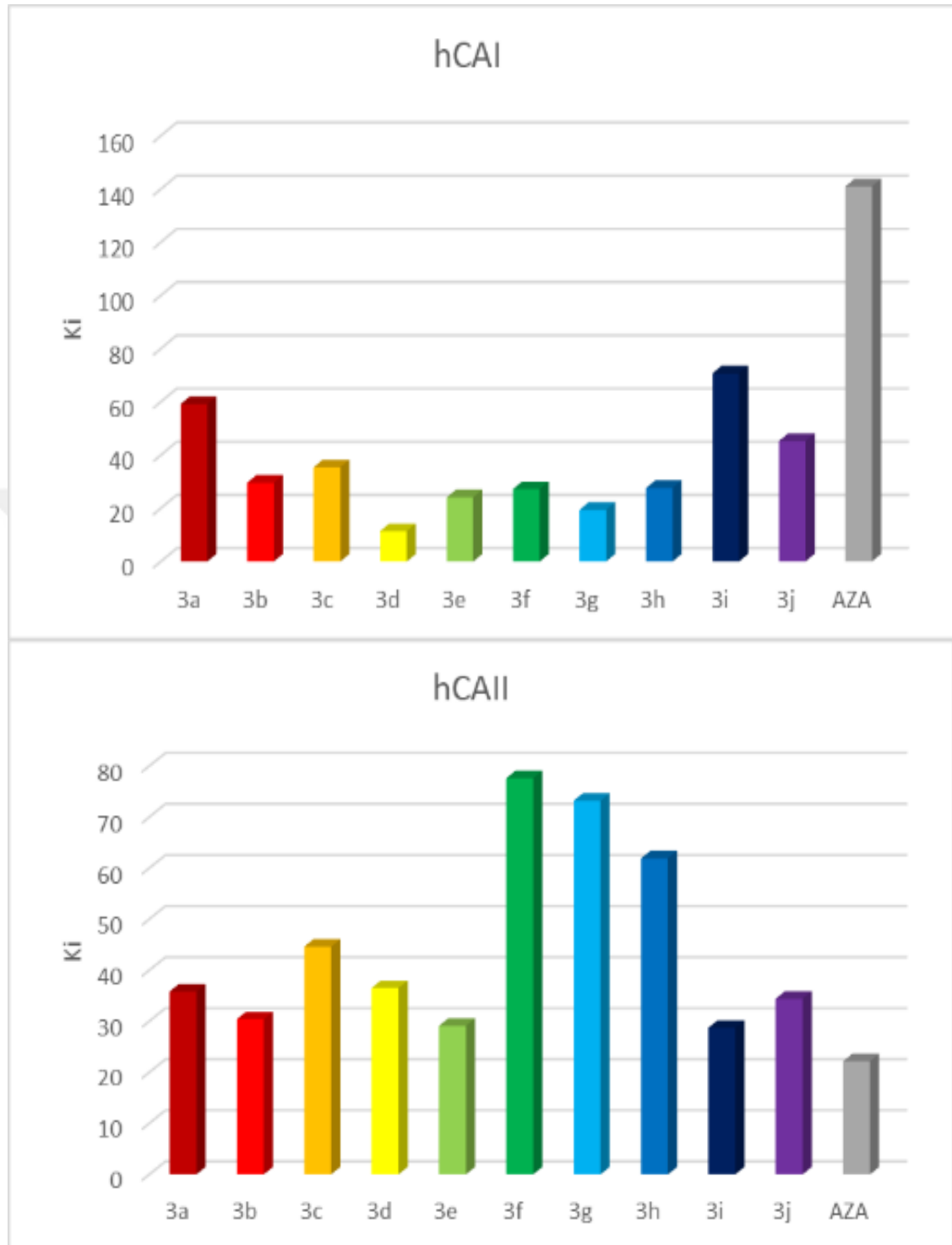
Bis-sülfon bileşiklerinin (3a-j) kullanılan enzimlere karşı IC_{50} değerleri Çizelge 4.4'de verilmiştir. Bis-sülfon bileşiklerinin (3a-j) kullanılan enzimlere karşı inhibisyon değerleri (Ki) Şekil 4.134 ve Şekil 4.135'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Bis-sülfon türevlerinin (3a-j) hCA I, hCA II, AChE ve BChE enzimlerine karşı inhibisyon etkisi (K_i Tablosu)

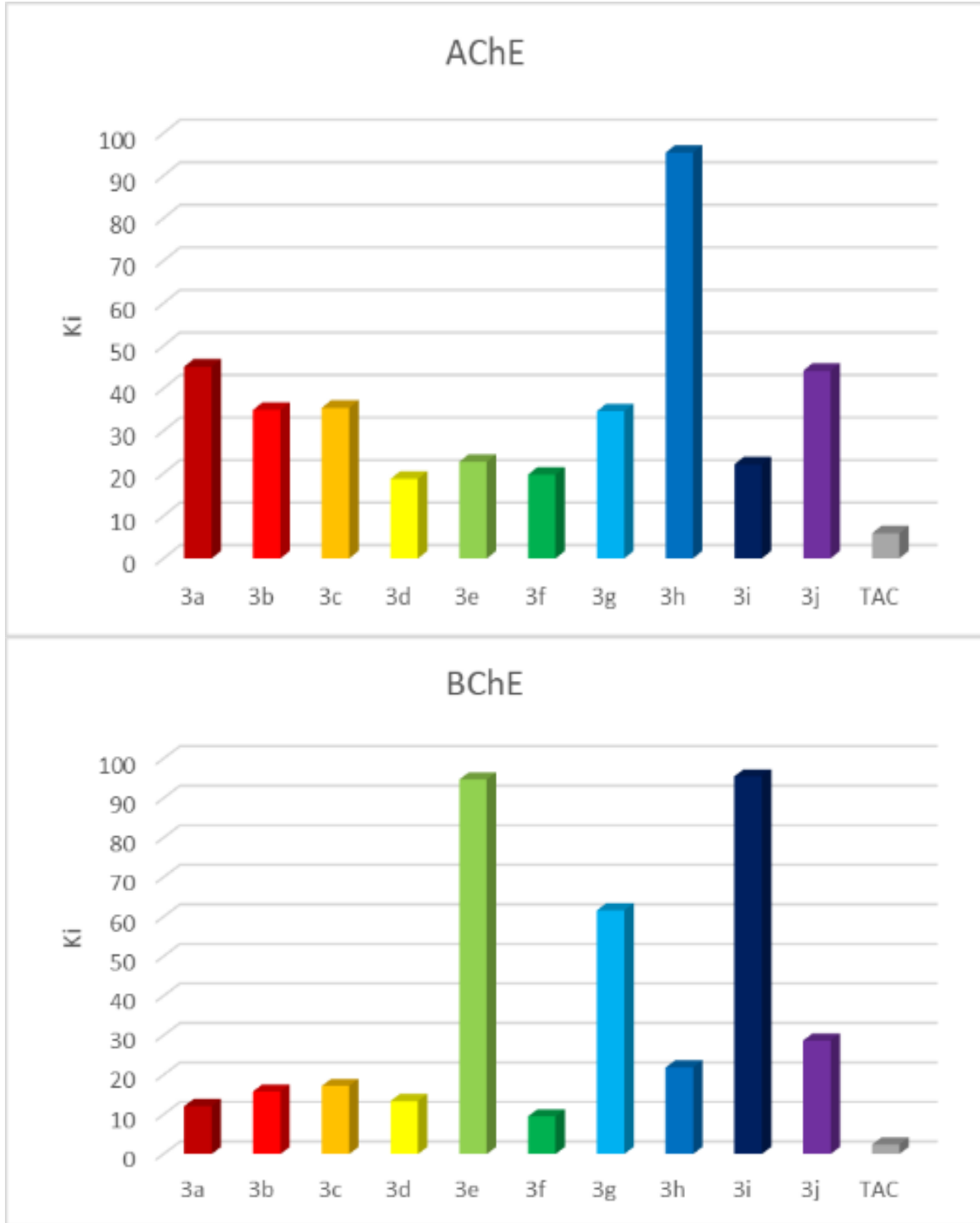
Bileşik	K _i (nM)			
	hCA I	hCA II	AChE	BChE
2a	59,2±10,3	35,8±14,9	45,1±19,74	12,1±2,0
2b	29,6±6,2	30,4±10,2	34,9±14,85	15,8±5,0
2c	35,4±6,7	44,6±5,0	35,4±8,15	17,2±5,6
2d	11,4±3,4	36,5±10,5	18,7±2,61	13,4±2,1
2e	24,1±6,7	29,1±7,4	22,7±4,15	94,7±34,3
2f	27,2±4,4	77,6±5,6	19,7±7,18	9,5±2,1
2g	19,4±3,8	73,2±29,9	34,6±5,14	61,6±26,9
2h	27,6±13,0	61,9±14,9	95,4±25,52	21,9±8,7
2i	70,7±23,2	28,7±6,6	22,1±1,27	95,5±1,2
2j	45,3±7,6	34,4±6,9	44,1±8,19	28,7±4,9
AZA	141,0±50,8	22,2±0,7		
TAC			5,9±1,8	2,4±0,9

Çizelge 4.4. Bis-sülfon türevlerinin (3a-j) hCA I, hCA II, AChE ve BChE enzimlerine karşı inhibisyon etkisi (IC₅₀ Tablosu)

Bileşik	IC ₅₀ (nM)							
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²	BChE	r ²
2a	27,9	0,9702	35,2	0,9710	67,3	0,9904	17,9	27,94
2b	23,4	0,9822	41,0	0,9557	76,3	0,9812	16,8	23,41
2c	35,2	0,9733	39,2	0,9684	48,8	0,9702	13,7	35,17
2d	40,3	0,9440	46,8	0,9554	29,4	0,9581	15,9	40,29
2e	26,6	0,9473	43,0	0,9788	43,6	0,9962	15,4	26,55
2f	17,5	0,9712	37,7	0,9461	57,8	0,9762	16,9	17,54
2g	21,7	0,9742	35,5	0,9482	32,1	0,9681	14,5	21,72
2h	34,1	0,9611	44,1	0,9732	64,8	0,9942	16,6	34,13
2i	28,3	0,9642	40,1	0,9719	43,6	0,9650	13,6	28,28
2j	37,1	0,9782	36,7	0,9500	63,6	0,9773	26,3	37,05
AZA	113,8	0,9932	31,8	0,9816	-	-	-	-
TAC	-	-	-	-	5,9	0,9706	8,4	0,9846



şekil 4.134. Bis-sülfon (3a-j) türevlerinin hCA I ve hCA II enzimlerine karşı inhibisyon (Ki) değeri



Şekil 4.135. Bis-sülfon (3a-j) türevlerinin AChE ve BChE enzimlerine karşı inhibisyon (Ki) değerleri

4.7.3. β -amino karbonil türevlerinin enzim inhibisyon çalışmaları

Sentezlediğimiz bis- β -amino karbonil (**4a-e**) ve mono- β -amino karbonil (**5a-e**) türevlerinin insan karbonik anhidraz I (hCA I) izoenzimine karşı Ki değeri 11,42-70,71 nM ve insan karbonik anhidraz II (hCA II) izoenzimine karşı Ki değeri 28,66-77,59 nM olarak bulunmuştur. Karbonik anhidraz standart inhibitörü AZA'nın hCA I enzime karşı Ki değeri 141,0 nM ve hCA II enzime karşı Ki değeri 22,17 nM olarak bulunmuştur (Çizelge 4.5).

β -amino karbonil türevlerinin hCA I enzime karşı düşük nanomolar seviyede Ki değerleri olduğundan standart inhibitör asetazolamid (AZA) ya göre daha iyi inhibisyon etkisine sahip olduğu görülmüştür. Bu türevlerden hCA I enzime karşı en iyi inhibisyon etkisini bis- β -amino türevi **4b** (Ki: 11,42 nM) ve mono- β -amino türevi **5b** (Ki: 19,40 nM) göstermiştir (Çizelge 4.5).

hCA II enzime karşı tüm β -amino karbonil türevlerinin standart inhibitör asetazolamid (AZA) dan daha yüksek nanomolar seviyede inhibisyon etkisi göstermiştir. β -amino karbonil türevleri kendi aralarında kıyaslandığında, bis- β -amino türevi **4c** (Ki: 28,66 nM) ve mono- β -amino türevi **5c** (Ki: 29,09 nM) diğer β -amino karbonil türevlerine nazaran daha iyi inhibisyon etkisi göstermiştir (Çizelge 4.5).

Tüm β -amino karbonil türevlerinin asetilkolinesteraz (AChE) enzime karşı Ki değerinin 18,66-95,35 nM aralığında, bütirilkolinesteraz (BChE) enzime karşı Ki değerinin 9,54-95,54 nM aralığında olduğu bulunmuştur. Kolinesteraz kontrol inhibitörü takrin (TAC)'ın AChE ye karşı Ki değeri 5,9 nM ve BChE ye karşı Ki değeri 2,4 nM olarak bulunmuştur (Çizelge 4.5).

β -amino karbonil türevleri standart inhibitör takrin (TAC) den daha yüksek nanomolar seviyede inhibisyon göstermiştir. β -amino karbonil türevleri kendi aralarında kıyaslandığında; AChE enzimi için bis- β -amino türevi **4b** (Ki: 18,66 nM) ve mono- β -amino türevi **5d** (Ki: 19,68 nM), BChE enzimi için bis- β -amino türevi **4b** (Ki: 13,37 nM) ve mono- β -amino türevi **5d** (Ki: 9,54 nM) diğer β -amino karbonil türevlerine nazaran daha iyi inhibisyon etkisi göstermiştir (Çizelge 4.5).

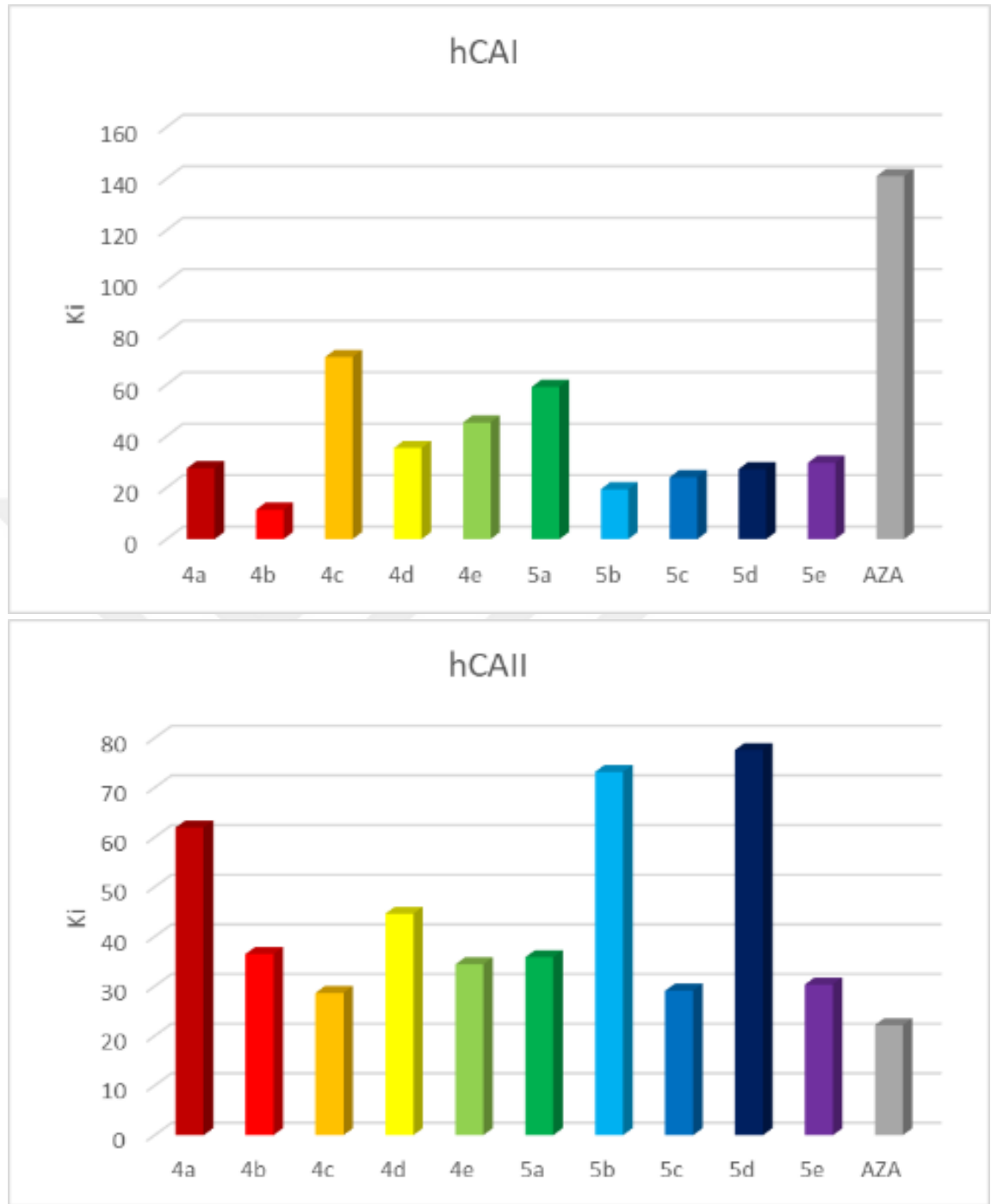
Sentezlediğimiz mono- β -amino karbonil ve bis- β -amino karbonil türevlerinin enzimlere karşı elde edilen IC₅₀ değerleri Çizelge 4.6'da verilmiştir. Sentezlenen tüm β -amino karbonil türevlerinin inhibisyon değerleri (Ki) Şekil 4.136 ve Şekil 4.137'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.5. Bis- β -amino karbonil (**4a-e**) ve mono- β -amino karbonil (**5a-e**) türevlerinin hCA I, hCA II, AChE ve BChE enzimlerine karşı inhibisyon etkisi (K_i Tablosu)

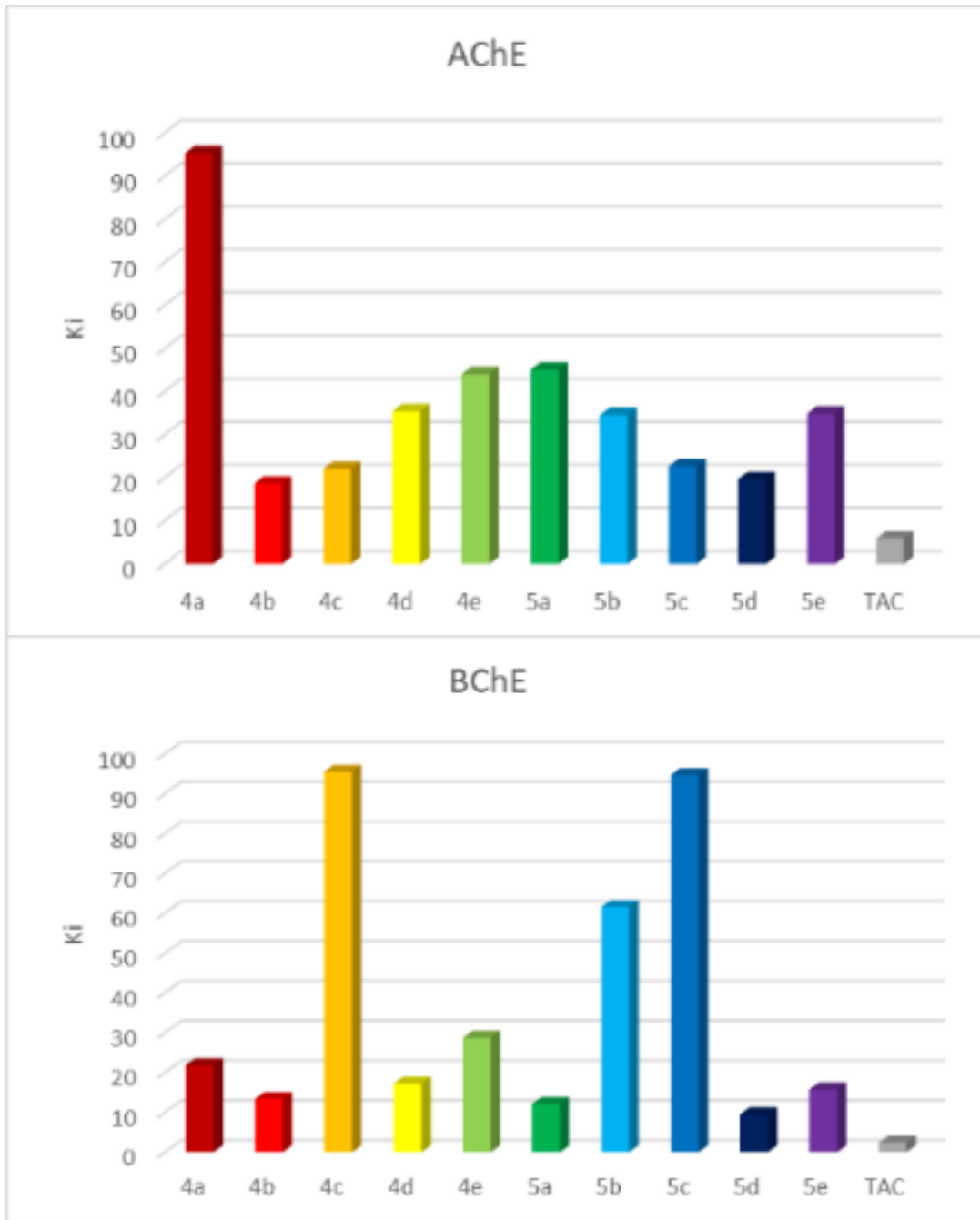
Bileşik	K _i (nM)			
	hCA I	hCA II	AChE	BChE
4a	27,58±13,00	61,97±14,92	95,35±25,52	21,86±8,74
4b	11,42±3,44	36,49±10,54	18,66±2,61	13,37±2,06
4c	70,71±23,21	28,66±6,63	22,09±1,27	95,54±1,21
4d	35,40±6,65	44,61±5,01	35,42±8,15	17,21±5,55
4e	45,31±7,56	34,41±6,90	44,06±8,19	28,74±4,85
5a	59,18±10,32	35,83±14,92	45,10±19,74	12,13±2,01
5b	19,40±3,79	73,18±29,87	34,56±5,14	61,57±26,98
5c	24,08±6,73	29,09±7,41	22,72±4,15	94,70±34,32
5d	27,23±4,37	77,59±5,59	19,68±7,18	9,54±2,08
5e	29,63±6,15	30,37±10,20	34,89±14,85	15,77±5,00
AZA	141,0±50,8	22,17±0,7		
TAC			5,9±1,8	2,4±0,9

Çizelge 4.6. Bis- β -amino karbonil (**4a-e**) ve mono- β -amino karbonil (**5a-e**) türevlerinin hCA I, hCA II, AChE ve BChE enzimlerine karşı inhibisyon etkisi (IC₅₀ Tablosu)

Bileşik	IC ₅₀ (nM)							
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²	BChE	r ²
4a	34,13	0,9611	44,14	0,9732	64,76	0,9942	16,61	0,9931
4b	40,29	0,9440	46,82	0,9554	29,36	0,9581	15,89	0,9802
4c	28,28	0,9642	40,06	0,9719	43,58	0,9650	13,61	0,9804
4d	35,17	0,9733	39,15	0,9684	48,80	0,9702	13,72	0,9891
4e	37,05	0,9782	36,66	0,9500	63,57	0,9773	26,34	0,9521
5a	27,94	0,9702	35,17	0,9710	67,28	0,9904	17,91	0,9752
5b	21,72	0,9742	35,53	0,9482	32,08	0,9681	14,47	0,9903
5c	26,55	0,9473	43,04	0,9788	43,58	0,9962	15,37	0,9653
5d	17,54	0,9712	37,66	0,9461	57,75	0,9762	16,99	0,9774
5e	23,41	0,9822	41,01	0,9557	76,32	0,9812	16,78	0,9712
AZA	113,78	0,9932	31,8	0,9816	-	-	-	-
TAC	-	-	-	-	5,9	0,9706	8,4	0,9846



şekil 4.136. Bis- β -amino karbonil (**4a-e**) ve mono- β -amino karbonil (**5a-e**) turevlerinin hCA I ve hCA II enzimlerine karşı inhibisyon (Ki) değerleri



Şekil 4.137. Bis- β -amino karbonil (**4a-e**) ve mono- β -amino karbonil (**5a-e**) türevlerinin AChE ve BChE enzimlerine karşı inhibisyon (K_i) değerleri

4.7.4. Bis-sülfid ve bis-sülfon türevlerinin enzim inhibisyon sonuçlarının değerlendirilmesi

Bis-sülfid (**2a-j**) ve bis-sülfon (**3a-j**) bileşiklerine ilişkin Çizelge 4.1 ve Çizelge 4.3’de verilen enzim inhibisyon sonuçlarındaki Ki değerleri kıyaslandığında genel olarak;

- hCA I ve hCA II enzimi için bis-sülfon türevlerinin daha iyi inhibisyon etkisi gösterdiği,
- AChE enzim çalışmasında bis-sülfid türevlerinin bis-sülfonlara göre daha iyi inhibisyon etkisi gösterdiği,
- BChE enzim çalışmasında (**3e**) ve (**3g-j**) hariç bis-sülfon türevlerinin bis-sülfid türevlerinden daha iyi inhibisyon etkisi gösterdiği tespit edilmiştir.

Bu sonuçlardan enzimin yapısına göre moleküllerin aktivitesinin değiştiği sonucu çıkarılabilir.

4.8. Kristallografik Çalışmalar

X-ray analizi için uygun tek kristali elde edilen bis-sülfid ve mono- β -amino karbonil bileşiklerinin kristal yapıları aydınlatıldı.

4.8.1. Bis-sülfid (**2h**, **2i** ve **2j**) türevlerinin kristallografik çalışmaları

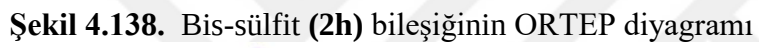
Bis-sülfid (**2h**, **2i** ve **2j**) türevlerinin MeOH içerisinde elde edilen tek kristal yapıları X-ışını kırınımı tekniği ile incelenip, kristallere ait kristallografik verileri Çizelge 4.7’de verilmiştir. Kristallerin ORTEP diyagramları Şekil 4.138, Şekil 4.139 ve Şekil 4.140’da, gösterilmektedir.

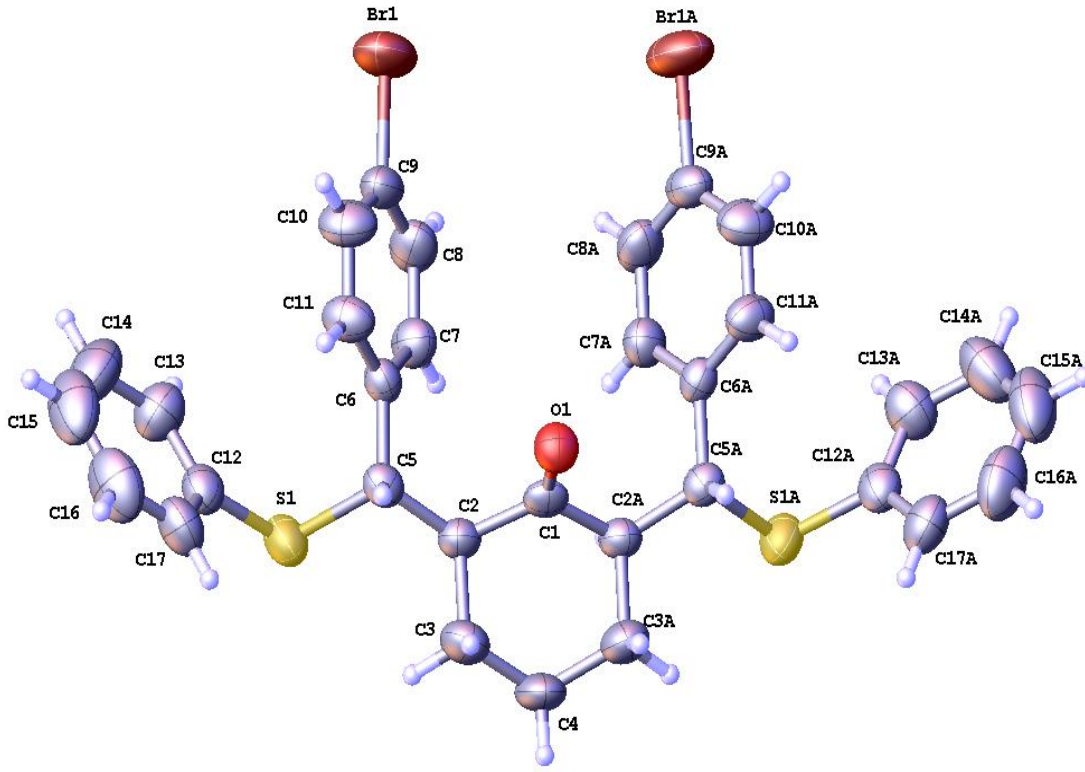
Çizelge 4.7. Bis-sülfid türevlerinin (**2h**, **2i** ve **2j**) kristallografik verileri

Kristal No	2h	2i	2j
Kimyasal Formül	C ₃₂ H ₂₈ Cl ₂ OS ₂	C ₃₂ H ₂₈ Br ₂ OS ₂	C ₃₂ H ₂₈ Br ₂ OS ₂
Molekül Ağırlığı (g/mol)	563,56	652,48	652,48
Kristal Sistemi	monoklinik	triklinik	monoklinik
Uzay Grubu	Im	P-1	Im
Birim Hücre Hacmi (Å ³)	1430,4(2)	1423,2(6)	1463,94(18)
Z (Birim Hücredeki Molekül Sayısı)	2	2	2

Çizelge 4.7. Bis-sülfid türevlerinin (2h, 2i ve 2j) kristallografik verileri (Devamı)

Kristal No	2h	2i	2j
Birim Hücre Boyutları			
a (Å)	5,1312(5)	10,399(2)	5,0984(4)
b (Å)	25,692(2)	10,431(3)	25,8212(19)
c (Å)	10,9554(11)	14,373(4)	11,2384(6)
α (°)	90	108,01(2)	90
β (°)	97,941(9)	101,662(19)	98,313(6)
γ (°)	90	97,05(2)	90
Yoğunluk (Hesaplanan) (g/cm³)	1,308	1,523	1,480
Çizgisel Soğurma Katsayısı (mm⁻¹)	0,397	3,019	2,935
F (000)	588	660,0	660.0
Kristal Boyutları (mm)	0,659 × 0,395 × 0,053	0,335 × 0,242 × 0,166	0,241 × 0,211 × 0,092
Miller İndisi Aralıkları	$-6 \leq h \leq 3,$ $-31 \leq k \leq 27,$ $-13 \leq l \leq 13$	$-12 \leq h \leq 12,$ $-12 \leq k \leq 12,$ $-17 \leq l \leq 17$	$-6 \leq h \leq 6,$ $-31 \leq k \leq 31,$ $-8 \leq l \leq 13$
Toplanan/Tek Yansımalar	2733/1791	7467/7467	4554/2187
Veri / kısıtlamalar / parametreler	1791/2/172	7467/12/335	2187/2/172
F² ye uygunluk	1.029	0.848	1.023
Son R endeksleri [I > 2σ(I)]	$R_1 = 0.0465,$ $wR_2 = 0.1151$	$R_1 = 0.0543,$ $wR_2 = 0.1462$	$R_1 = 0.0340,$ $wR_2 = 0.0603$
R endeksleri (tüm veriler)	$R_1 = 0.0523$ $wR_2 = 0.1226$	$R_1 = 0.1367$ $wR_2 = 0.1704$	$R_1 = 0.0616$ $wR_2 = 0.0685$

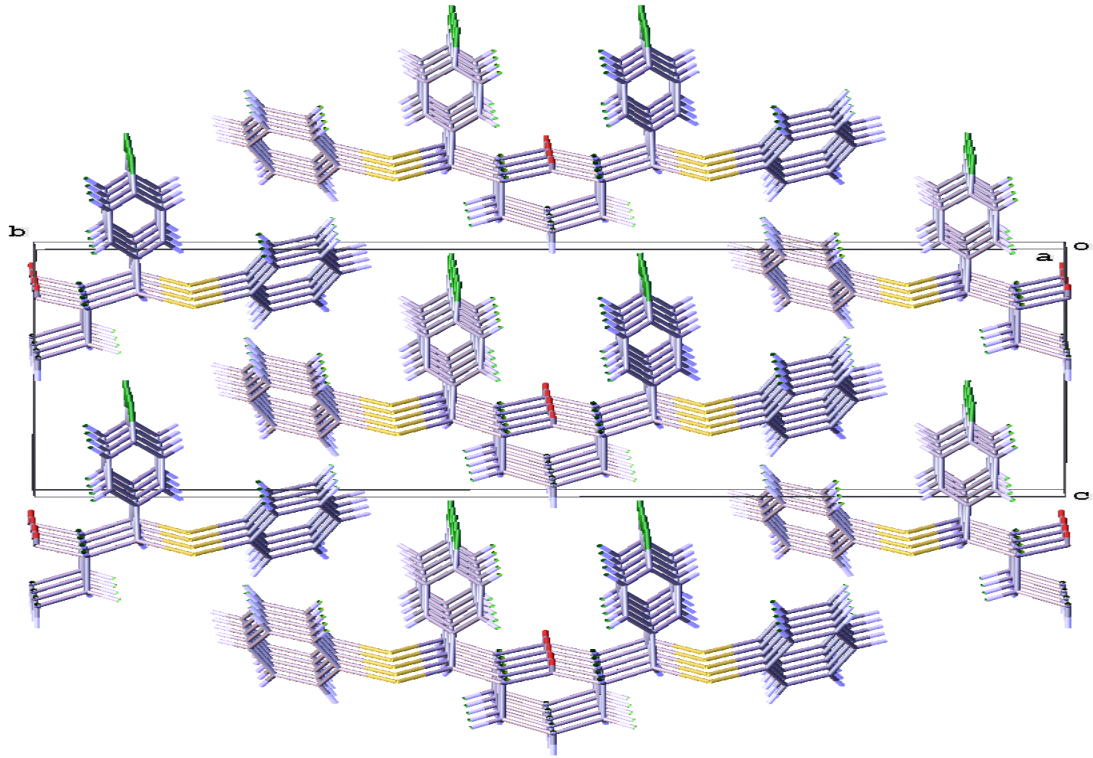




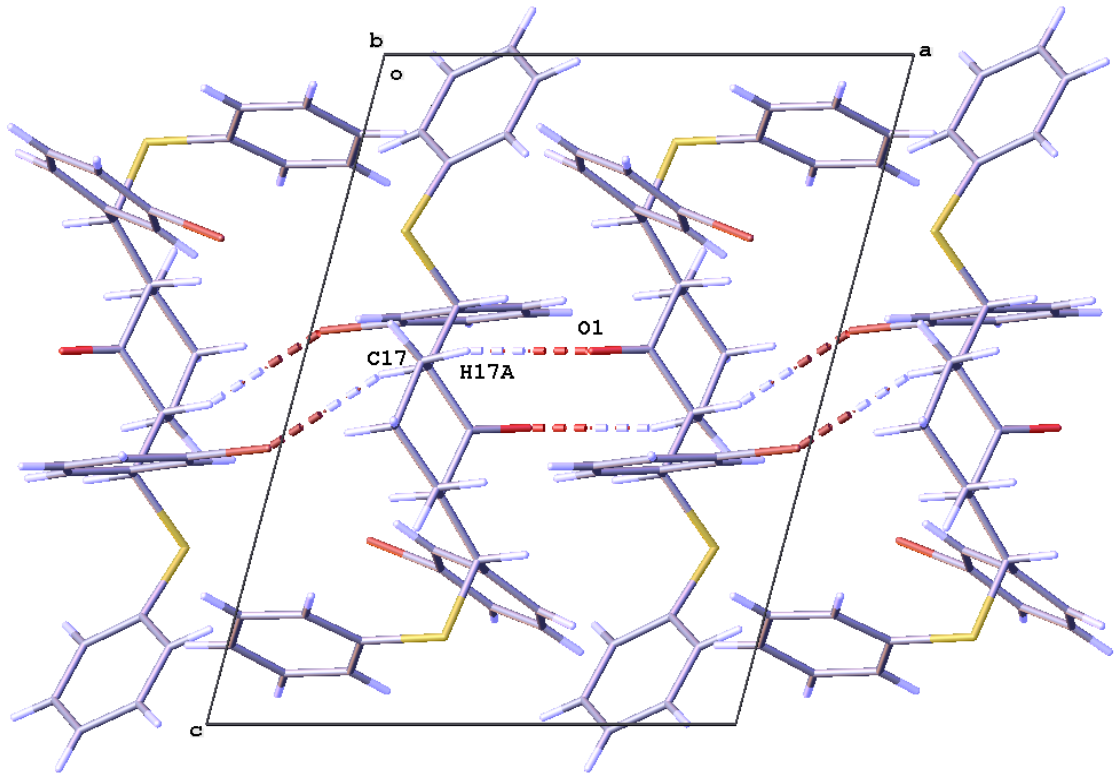
Şekil 4.140. Bis-sülfite (2j) bileşiklerinin ORTEP diyagramı

(2h) molekülü iki katlı simetri eksenine sahip olup molekülünün asimetrik birimde yarısı bulunmakta bir diğer yarısı ise simetri operatörüyle tamamlanmaktadır [simetri kodu: $x, 1-y, z$]. (2h) bileşiğinde tiyofenil halkaları ile klorofenil halkaları arasındaki dihedral açı $34,8 (3)^\circ$ iken, sikloheksanon ve tiyofenil halkaları arasındaki dihedral açı $60,0 (3)^\circ$ dir. Sikloheksanon halkası molekül düzlemiyle $10,4 (2)^\circ$ lik dihedral açıya sahip olduğundan neredeyse düzlemseldir. (2h) kristal yapısında sadece zayıf moleküler içi etkileşimler bulunmakta ve molekül a -ekseni boyunca istiflenerek birim hücreyi oluşturmuştur (Şekil 4.141).

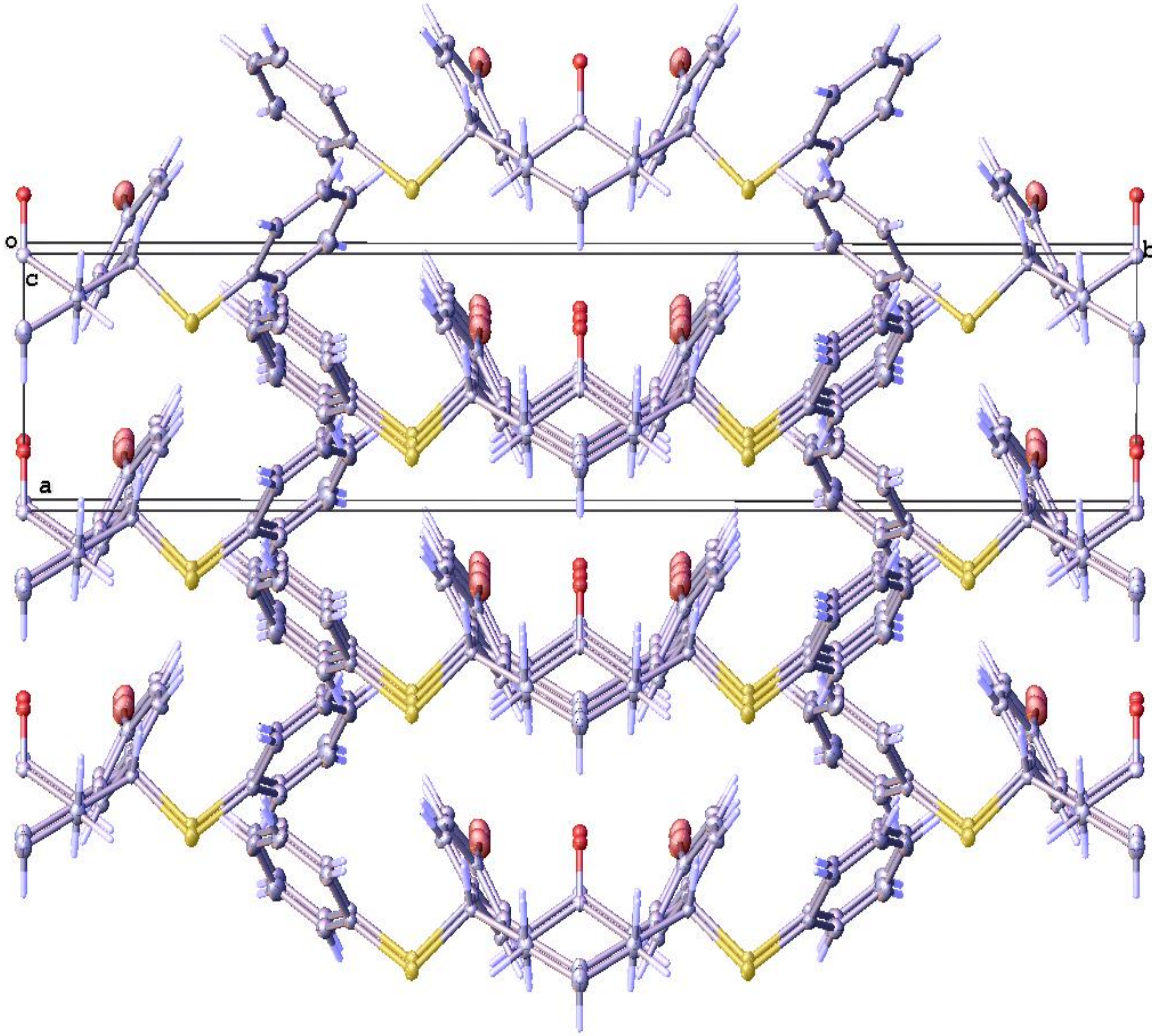
(2i) bileşiğinde bromofenil halkası (C8/C13) ve tiyofenil halkası (C1/C6) arasındaki dihedral açı $25,2 (4)^\circ$, bromofenil halkası (C21/C26) ve tiyofenil halkası (C27/C32) arasındaki dihedral açı $52,8 (3)^\circ$ olarak bulunmuştur. Tiyofenil halkası (C1/C6) $87,1 (3)^\circ$ lik açı ile molekül düzlemine neredeyse diktir. Sikloheksanon halkası ile bromofenil halkası (C21/C26) arasındaki dihedral açı $87,3 (3)^\circ$ iken, sikloheksanon halkası ile diğer bromofenil halkası (C8/C13) arasındaki dihedral açı $57,8 (4)^\circ$ dir. Sikloheksanon halkasının tiyofenil halkası (C1/C6) arasındaki açı $82,8 (4)^\circ$ ve tiyofenil halkası (C27/C32) arasındaki açı $77,2 (4)^\circ$ olduğundan dolayı sikloheksanon ile tiyofenil halkaları birbirlerine neredeyse diktir. (Şekil 4.139). Bis-sülfite (2h, 2i ve 2j) türevlerinin birim hücre yapıları Şekil 4.141, Şekil 4.142 ve Şekil 4.143’de gösterilmektedir.



Şekil 4.141. Bis-sülfite (**2h**) molekülünün birim hücredeki yerleşimi



Şekil 4.142. Bis-sülfite (**2i**) molekülünün birim hücredeki yerleşimi



Şekil 4.143. Bis-sülfite (**2j**) moleküllerinin birim hücredeki yerleşimi

(**2i**) bileşiğinin kristal yapısında *b* eksen boyunca oluşankuvetli moleküller arası C-H...S hidrojen bağları mevcuttur (Çizelge 4.8). (**2i**) bileşiğinde bromofenil halkasının C25-H protonu ile diğer bromofenil halkasının π elektronları arasında güçlü C-H... π etkileşimi mevcuttur (Cg: C8/C9/C10/C11/C12/C13; C25–Cg 3.374(9) Å°, H25...Cg 2.803(9) Å°, C25–H25...Cg 120.7(8)°) [simetri kodu: 1–*x*, 1–*y*, 1–*z*]. Burada Cg bromofenil halkasının ağırlık merkezi ve halkayı tanımlamak için verilen isimdir (Şekil 4.142).

(**2j**) bileşiği *x*, 1–*y*, *z* simetri operatörüyle kristalografik ayna simetrisine sahiptir. Bileşikte tiyofenil halkası ile bromofenil halkası arasındaki dihedral açı 33,3 (2)° iken, sikloheksanon halkası ve tiyofenol halkası arasındaki dihedral açı 57,6 (2)° dir. Sikloheksanon halkası molekül düzlemiyle 9,36 (14)°'lik dihedral açı yaptığından dolayı neredeyse düzlemseldir. Bileşik *b*-ekseni boyunca istiflenerek birim hücre yapısını oluşturmuştur (Şekil 4.143). Bis-sülfite (**2h**, **2i** ve **2j**) bileşiklerine ait hidrojen bağları Çizelge 4.8'de, seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açılarıda Çizelge 4.9'da verilmiştir.

Çizelge 4.8. Bis-sülfid bileşiklerine (**2h**, **2i** ve **2j**) ait hidrojen bağları ($\text{\AA}$, $^\circ$)

Bileşik	D–H...A	D–H	H...A	D...A	D–H...A
2h	C2-H2B...S1	0,97	2,74	3,1821(5)	108
2i	C15-H15B...S1	0,970(11)	2,719(8)	3,178(8)	109,5(7)
	C17-H17A...O1 ⁱ	0,969(12)	2,592(10)	3,544(10)	167,4(8)
	C17-H17B...S2	0,971(12)	2,683(8)	3,103(8)	106,6(7)
	C25-H25...Cg2	0,932(10)	2,803(9)	3,374(9)	120,7(8)
2j	C3-H3B...S1	0,970(6)	2,757(5)	3,192(4)	108,0(4)

Simetri kodu: (i):1-x,y,z

Çizelge 4.9. Bis-sülfid bileşiklerinin (**2h**, **2i** ve **2j**) seçilmiş bağ uzunluğu ve bağ açıları

Bağ Uzunlukları ($\text{\AA}$)					
2h		2i		2j	
O1-C4	1,214(7)	O1-C19	1,206(8)	Br1-C9	1,899(5)
Cl1-C9	1,735(5)	S2-C20	1,861(8)	O1-C1	1,221(8)
S1-C5	1,852(4)	S2-C27	1,782(9)	S1-C5	1,857(5)
S1-C12	1,778(5)	Br2-C23	1,864(8)	S1-C12	1,771(5)
		Br1-C12	1,912(9)		
		S1-C1	1,770(9)		
		S1-C7	1,834(8)		
Bağ Açıları ($^\circ$)					
2h		2i		2j	
C5-S1-C12	101,4(2)	C1-S1-C7	101,1(4)	C12-S1-C5	101,6(2)
O1-C4-C3	123,6(2)	C20-S2-C27	102,3(4)	S1-C5-C2	106,1(3)
Cl1-C9-C8	120,0(5)	O1-C19-C18	123,2(8)	O1-C1-C2	122,7(3)
		Br1-C12-C13	117,3(7)	Br1-C9-C8	120,4(4)
		Br2-C23-C24	119,8(6)		

4.8.2. β -amino karbonil (5a, 5d ve 5e) bileşiklerinin kristallografik çalışmaları

Bis- β -amino karbonil bileşikleriyle ilgili kristallendirme çalışmalarından X-ray analizi için uygun tek kristal elde edilememiştir. Mono- β -amino karbonil bileşiklerinin kristallendirme çalışmaları sonucunda üç türevin X-ray analizine uygun tek kristali elde edildi. Mono- β -amino karbonil (**5a**, **5d** ve **5e**) bileşiklerinin MeOH içerisinde elde edilen tek kristal yapıları X-ışını kırınımı tekniği ile incelenip, kristallere ait kristallografik verileri Çizelge 4.10’da verilmiştir.

Çizelge 4.10. β -amino karbonil (**5a**, **5d** ve **5e**) bileşiklerinin kristallografik verileri

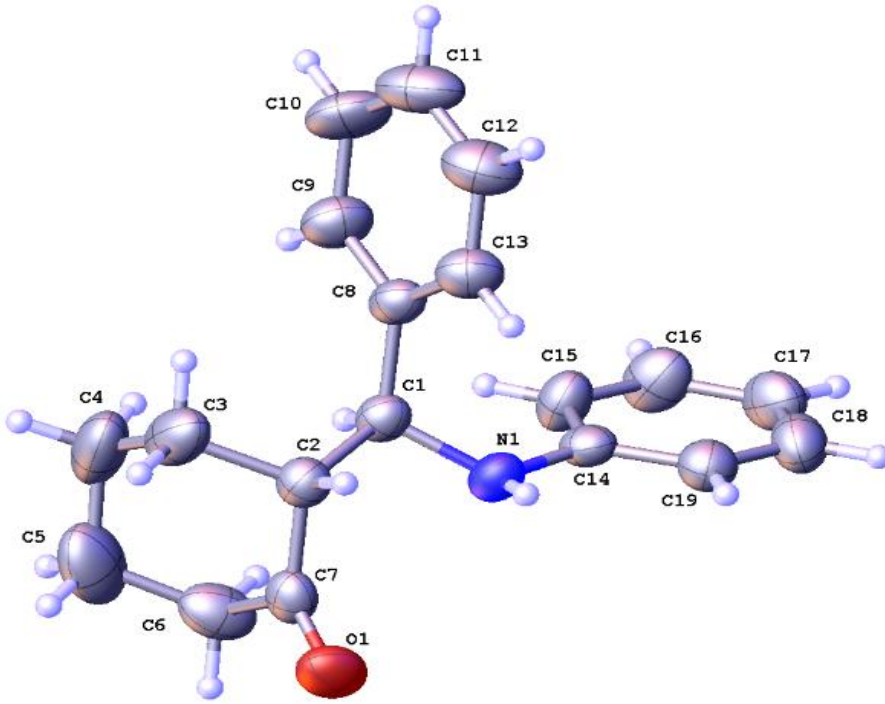
Kristal No	5a	5d	5e
Kimyasal Formül	C ₁₉ H ₂₁ NO	C ₁₉ H ₁₉ Cl ₂ NO	C ₁₉ H ₁₉ Cl ₂ NO
Molekül Ağırlığı (g/mol)	279.37	348.25	348.25
Kristal Sistemi	monoklinik	monoklinik	monoklinik
Uzay Grubu	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n
Birim Hücre Boyutları (Å, °)	a= 10.3010(12) b= 10.6854(12) c= 14.2268(13) β = 95.044(9)	a= 11.7597(10) b= 8.2295(6) c= 18.7006(13) β = 96.837(8)	a= 11.7565(12) b= 8.2258(7) c= 18.7124(18) β = 96.867(10)
Birim Hücre Hacmi (Å ³)	1559.9(3)	1796.9(2)	1796.6(3)
Z (Birim Hücredeki Molekül Sayısı)	4	4	4
Yoğunluk (Hesaplanan) (g/cm ³)	1.190	1.287	1.287
Çizgisel Soğurma Katsayısı (mm ⁻¹)	0.073	0.365	3.397
F(000)	600.0	728.0	728.0
Kristal Boyutları (mm)	0.453 × 0.408 × 0.205	0.462 × 0.287 × 0.254	0.589 × 0.447 × 0.152
Toplanan/Tek Yansımalar	5020/2924	5532/3642	5525/3145

Çizelge 4.10. β -amino karbonil (**5a**, **5d** ve **5e**) bileşiklerinin kristallografik verileri (Devam)

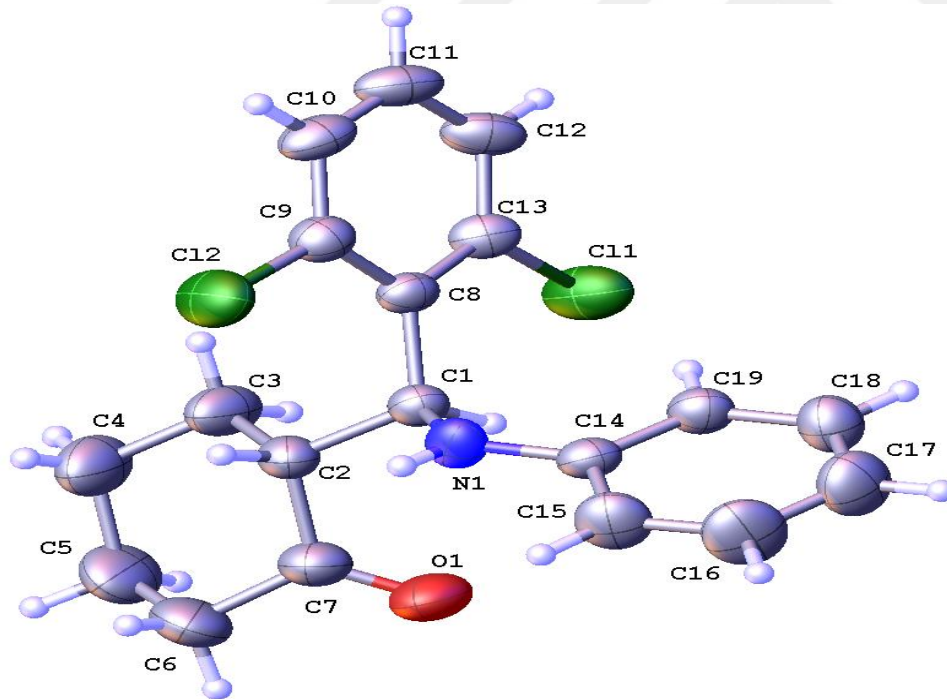
Kristal No	5a	5d	5e
İndeks Aralıkları (h)	-12 $\rightarrow$ 7	-14 $\rightarrow$ 14	-13 $\rightarrow$ 7
İndeks Aralıkları (k)	10 $\rightarrow$ 13	-10 $\rightarrow$ 8	-9 $\rightarrow$ 9
İndeks Aralıkları (l)	-17 $\rightarrow$ 16	-23 $\rightarrow$ 22	-22 $\rightarrow$ 21
Veri / kısıtlamalar / parametreler	2924/0/194	3642/0/212	3145/0/212
F^2 ye uygunluk	0.988	1.027	1.073
Son R endeksleri [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1=0.0608$ $wR_2 = 0.0949$	$R_1=0.0545$ $wR_2 = 0.0895$	$R_1=0.0571$ $wR_2 = 0.1220$
R endeksleri (tüm veriler)	$R_1 = 0.1454$ $wR_2 = 0.1274$	$R_1 = 0.1088$ $wR_2 = 0.1138$	$R_1 = 0.0921$ $wR_2 = 0.1413$

(**5a**, **5d** ve **5e**) moleküllerinin ORTEP diyağramları sırasıyla Şekil 4.144, Şekil 4.145 ve Şekil 4.146'da verilmiştir. (**5a**, **5d** ve **5e**) türevleri C1 merkezine göre bozulmuş tetrahedral yapıya sahip olup, kristal yapılarında C2-H protonları ile PhN-H protonları aynı uzayı paylaşmaktadır. (**5d**) ve (**5e**) yapıları ayna görüntüsü olup, birbirinin enantiyomeridir (Şekil 4.145 ve Şekil 4.146).

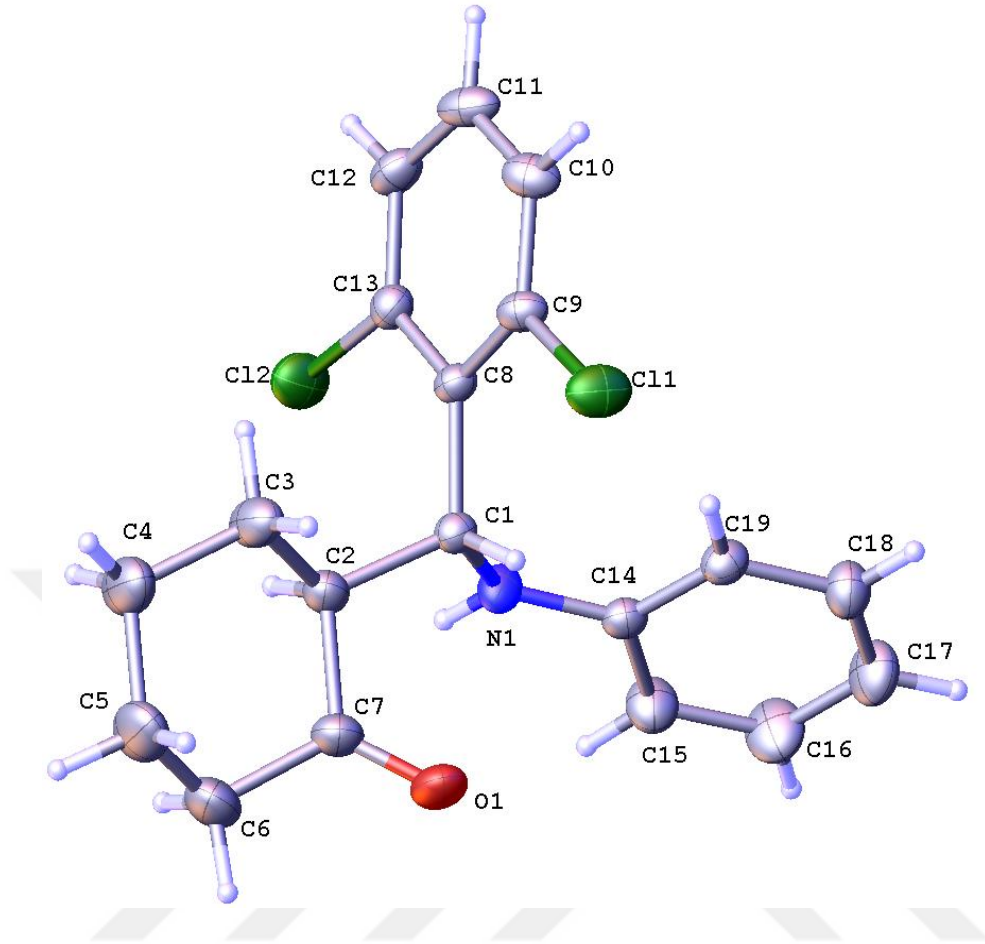
(**5a**) bileşiğinin sikloheksanon halkası molekül düzlemiyle 52,20 (11) $^\circ$ derecelik dihedral açıya sahiptir. Moleküldeki fenil halkası ile fenilamino halkası 85,61 (14) $^\circ$ derecelik dihedral açıyla neredeyse birbirine dik konumdadır. Molekülde sikloheksanon halkası ile fenil halkası (C8/C13) arasındaki dihedral açı 32,25 (15) $^\circ$ iken, sikloheksanon halkası ile fenilamino arasındaki dihedral açı 76,33 (14) $^\circ$ dir. Fenilamino ve fenil halkaları molekül düzlemine sırasıyla 74,71 (11) $^\circ$ ve 82,77 (10) $^\circ$ lik dihedral açılarla dik konumdadırlar.



Şekil 4.144. β -amino karbonil (5a) molekülünün ORTEP diyagramı



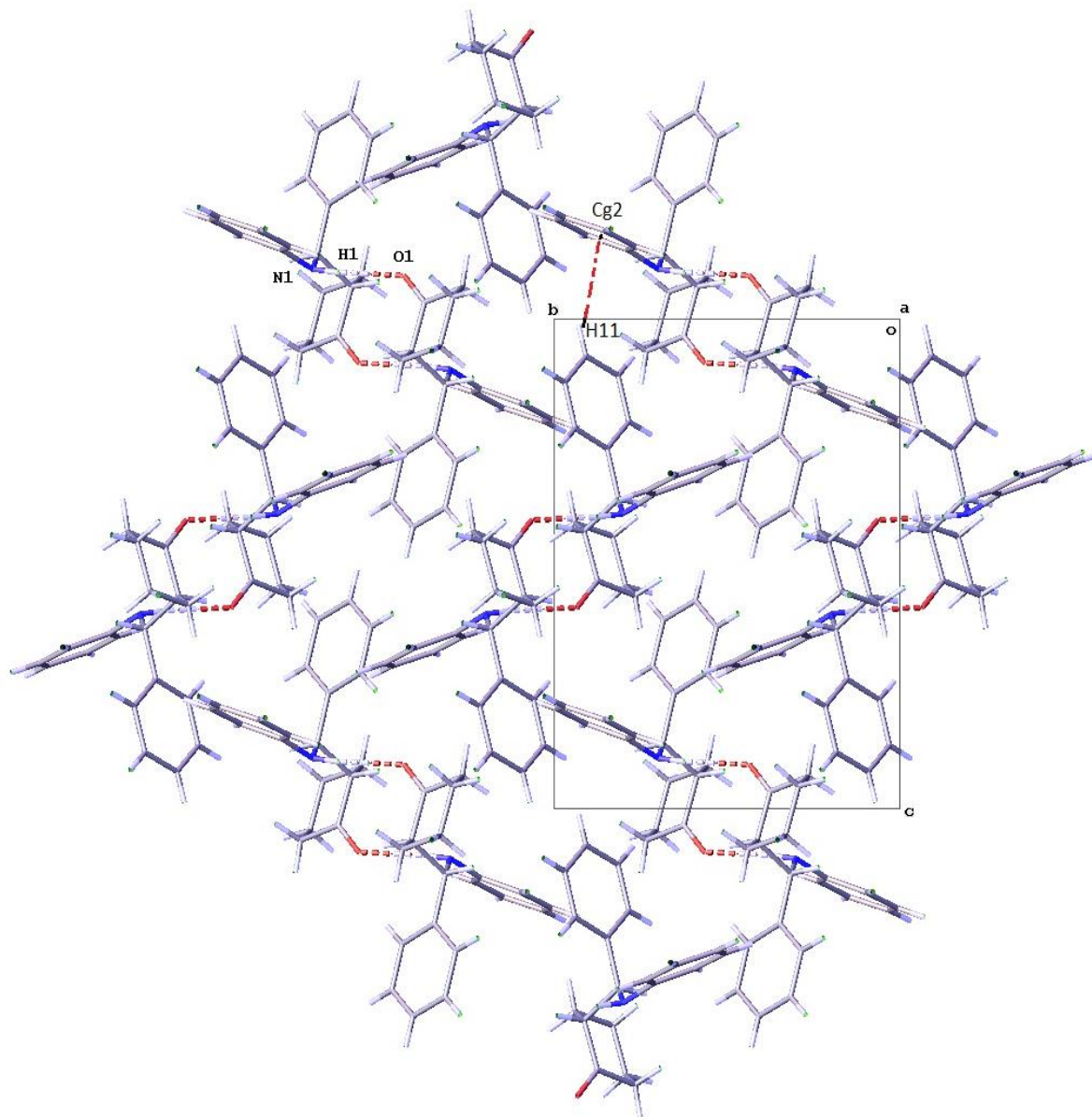
Şekil 4.145. β -amino karbonil (5d) molekülünün ORTEP diyagramı



Şekil 4.146. β -amino karbonil (**5e**) moleküllerinin ORTEP diyagramı

(**5d**) ve (**5e**) moleküllerin kristal örgüsünde zikzak (herringbone) yapı görülmemektedir. (**5d**) ve (**5e**) molekülleri sırasıyla 3,6593 Å ve 3,671 (16) Å'luk $\pi \dots \pi$ etkileşimi yapmaktadır. Sterik etkiden dolayı (**5e**) molekülünde (C2/C7) ve diklorofenil halkaları (C8/C13) fenil halkasına (C14/C19) doğru sırasıyla 52,8 (3)° ve 70,43 (17)° lik açılarla, aynı şekilde (**5d**) molekülünde de 52,81 (17)° ve 70,28 (14)° açılarla bükülme gözlenmiştir. (**5d**) ve (**5e**) moleküllerinde sikloheksanon halkası (C2/C7) ile diklorofenil halkası (C8/C13) arasındaki dihedral açı sırasıyla 87,3 (2)° ve 87,44 (16)° olmasından dolayı sikloheksanon ve diklorofenil halkası birbirine dik durumdadır.

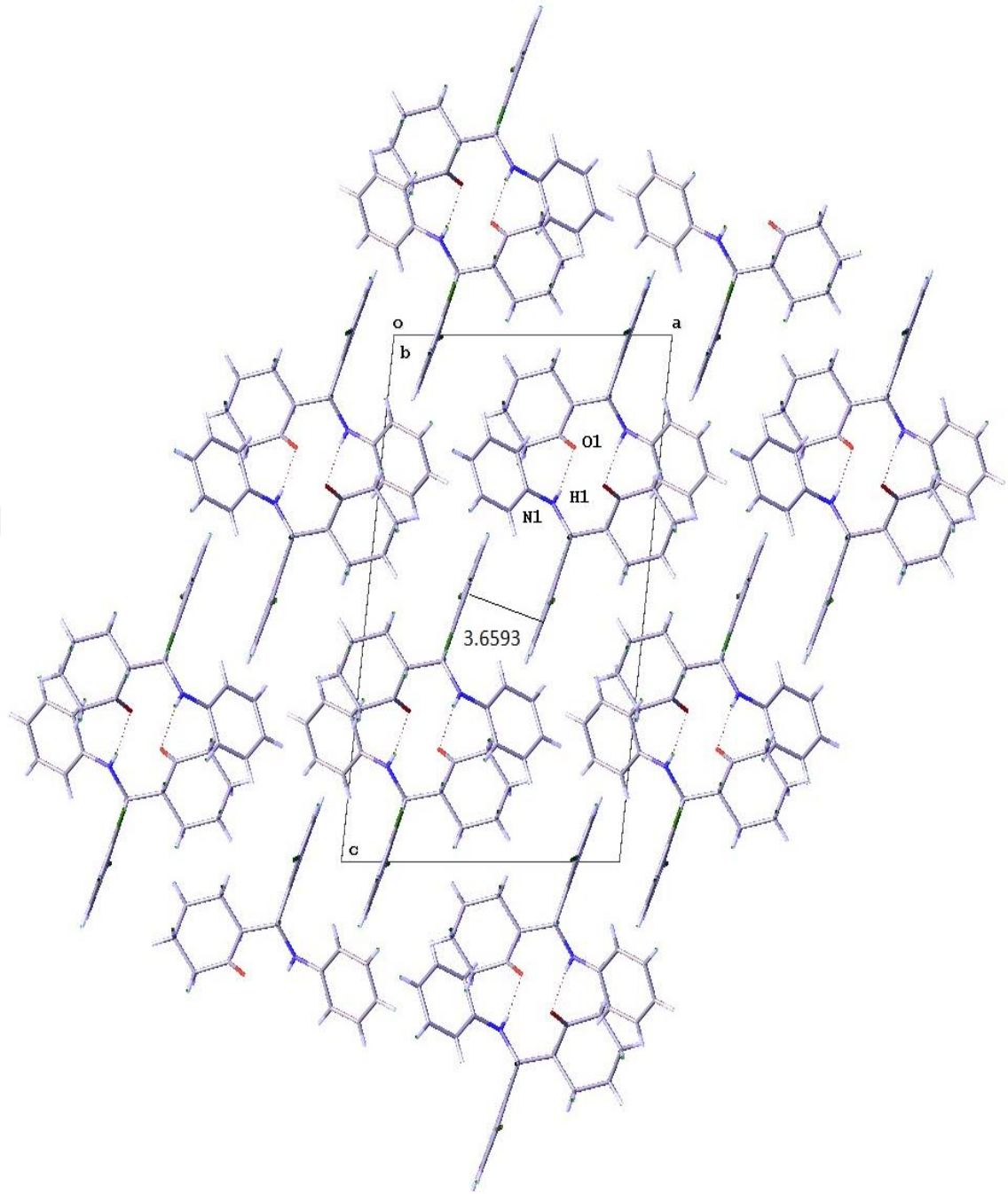
(**5a**) molekülünde güçlü N–H $\cdots$ O (N1–H1 $\cdots$ O1) moleküller arası hidrojen bağı ve C–H $\dots\pi$ (C11–H11 $\dots$ Cg(2); Cg(2):C14/C19) etkileşimlerinin olması kristalin kararlı durmasında önemli rol oynar. Bu etkileşimlerden dolayı (**5a**) bileşiği dimerik yapıdadır (Şekil 4.147, Çizelge 4.11).



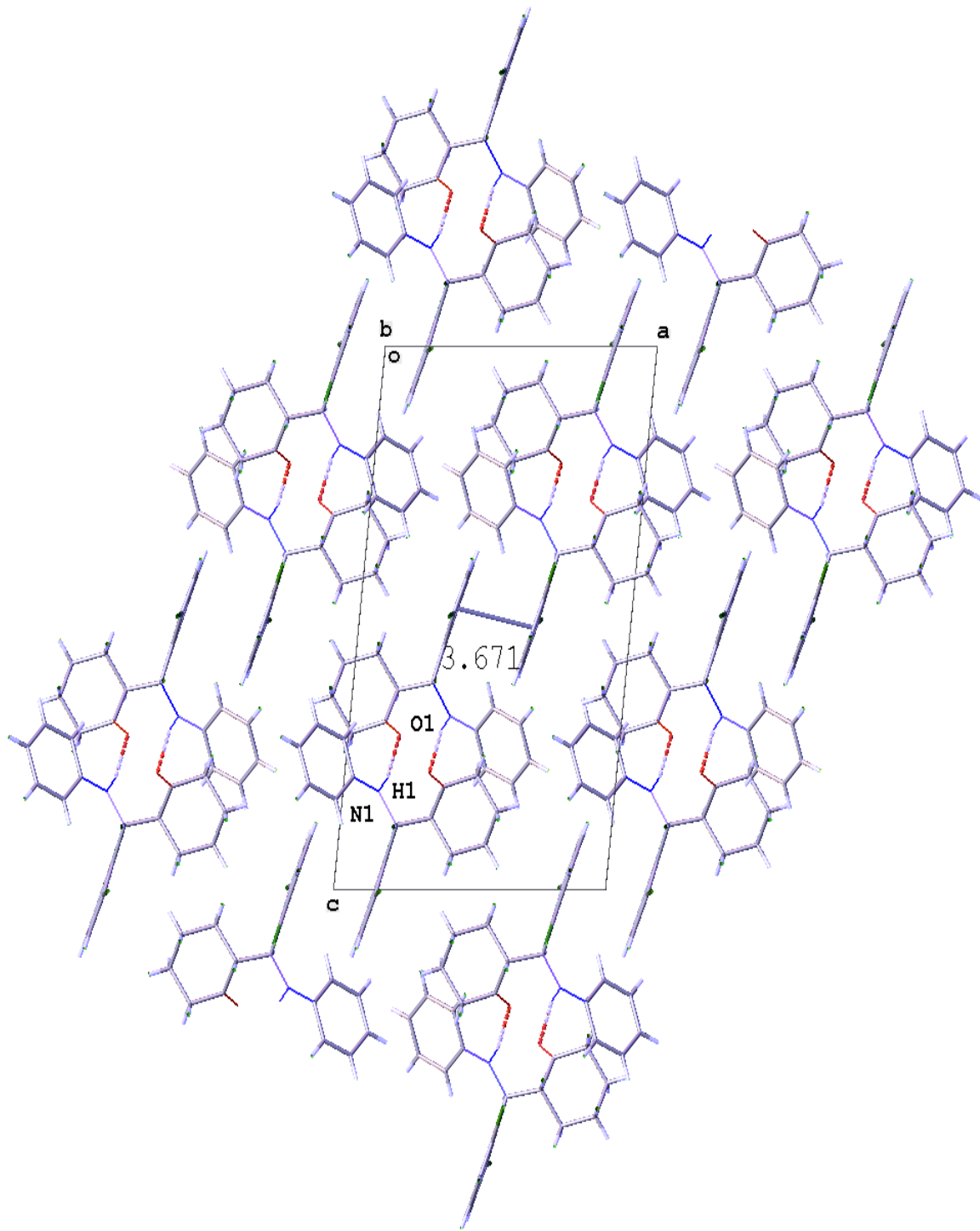
Şekil 4.147. *b*-ekseni boyunca β -amino karbonil (**5a**) bileşiğinin moleküller arası N-H...O, molekül içi C-H...Cl ve π ... π etkileşimleri ve birim hüredeki yerleşimi

(**5d**) ve (**5e**) bileşiklerinde *b*-ekseni boyunca bir boyutlu supramoleküler yapı oluşturan (π ... π) etkileşimler ve (N-H... O) tipi molekül içi hidrojen bağı sayesinde kristal yapı kararlı olmaktadır (Şekil 4.148 ve Şekil 4.149).

Difenilamin yapısı içeren moleküllerin, molekül içi/moleküller arası Van der Waals etkileşimleri, zayıf hidrojen bağı, π ... π istifleme gibi çeşitli etkileşimler gösterdiği iyi bilinmektedir (Biçer vd. 2019). (**5d**) ve (**5e**) molekülleri güçlü bir N-H...O tipi moleküllerarası etkileşim ile iki zayıf C-H...Cl tipi molekül içi etkileşim yapmaktadır. Ayrıca, diklorofenil halkaları arasında güçlü π ... π etkileşimleri bulunmaktadır. Moleküllerin birim örgü yapıları *b*-ekseni boyunca istiflenmiştir (Çizelge 4.11).



şekil 4.148. b-ekseni boyunca β -amino karbonil (**5d**) bileşiğinin moleküller arası N-H...O, molekül içi C-H...Cl ve π ... π etkileşimleri ve birim hücredeki yerleşimi



Şekil 4.149. *b*-ekseni boyunca β -amino karbonil (**5e**) bileşiğinin moleküller arası N-H...O, molekül içi C-H...Cl ve π ... π etkileşimleri ve birim hücredeki yerleşimi

Bileşiklerin birim hücre yapısındaki güçlü N1-H1...O1 etkileşimleri sırasıyla **(5e)** bileşiği için 166,0 (3)° ve **(5d)** için 171,2 (3)° olarak tespit edilmiştir [simetri kodu: 1/2-x, 1/2+y, 3/2-z] (Çizelge 4.11).

Kristallere ait seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları Çizelge 4.12’de verilmiştir. **(5a, 5d ve 5e)** bileşiklerinin N1-C1 bağ uzunlukları ortalama C-N tek bağ uzunluğuna yakındır (C-N bağ uzunluğu 1,47 Å). Aynı şekilde N1-C14 ve O1-C7 bağ uzunlukları benzer çalışmalarla uyum içindedir (Sunitha vd. 2016) (Çizelge 4.12).

Çizelge 4.11. β-amino karbonil **(5a, 5d ve 5e)** bileşiklerinin etkileşim geometrileri (Å, °)

Bağ	D – H	H...A	D...A	D – H...A
(5e)				
N1-H1...O1 ⁱ	0.82(4)	2.21(4)	3.011(4)	166.0(3)
C1-H1A...Cl1	0.98(5)	2.49(3)	3.08(3)	118.3(3)
C2-H2...Cl2	0.98(5)	2.74(4)	3.33(3)	120.2(3)
(5d)				
N1-H1...O1 ⁱ	0.76(2)	2.27(2)	3.021(3)	171(2)
C1-H1A...Cl1	0.980(3)	2.493(3)	3.080(3)	118.3(2)
C2-H2...Cl2	0.980(5)	2.726(3)	3.332(3)	120.5(2)
(5a)				
N1-H1...O1 ⁱⁱⁱ	0.90(2)	2.15(2)	3.042(3)	171(3)
C11-H11...Cg(2)	0.930	2.83	3.689(3)	153

Simetri kodu i: 1/2-x, -1/2+y, 3/2-z; iii: 1-x, 2-y, 1-z

Çizelge 4.12. β -amino karbonil (**5a**, **5d** ve **5e**) bileşiklerinin seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları

Bağ Uzunluğu (Å)	(5a)	(5d)	(5e)
O1-C7	1,210(3)	1,219(4)	1,212(5)
N1-C1	1,458(3)	1,457(3)	1,459(4)
N1-C14	1,395(3)	1,376(3)	1,377(4)
C1-C8	1,513(3)	1,532(3)	1,522(4)
Bağ Açısı ($^{\circ}$)	(5a)	(5d)	(5e)
C1-N1-C14	121,3(2)	124,5(2)	123,7(3)
N1-C1-C2	109,4(2)	109,4(2)	109,2(2)
N1-C1-C8	112,5(2)	112,5(2)	112,7(2)
O1-C7-C2	122,1(2)	121,7(3)	122,0(3)
O1-C7-C6	122,2(6)	123,1(3)	123,5(4)
N1-C14-C15	122,6(3)	118,8(2)	118,6(3)
N1-C14-C19	119,3(2)	123,3(2)	123,5(3)
C2-C1-C8	112,37(18)	113,5(2)	113,146(3)

5. SONUÇLAR

Doktora çalışması kapsamında, Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile bis-kalkon bileşikleri (**1a-j**), bis-kalkonlara 1,4-Michael katılması ile bis-sülfite türevleri (**2a-j**), bis-sülfite bileşiklerinin *meta*-kloroperbenzoik asit (*m*-CPBA) ile yükseltgenmesiyle bis-sülfon türevleri (**3a-j**) sentezlendi. Bis- β -amino karbonil bileşikleri (**4a-e**) ve mono- β -amino karbonil bileşikleri (**5a-e**) multikomponent Mannich reaksiyonuyla sentezlendi.

Sentezlenen ara ürünlerin ve sonuç maddelerinin FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları alındı. Elementel analiz tekniği ile bileşiklerdeki bazı elementlerin yüzde oranları tespit edildi. Elde edilen verilerin literatürle uyumlu olduğu gözlemlendi. Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrum verileri kendi aralarında ve birbirleriyle ilişkilendirilerek spektrum değerlendirmeleri yapıldı.

Bis-kalkon bileşiklerinin (**1a-j**) FT-IR spektrumlarına ait veriler incelendiğinde, karbonil grubuna ait (C=O) gerilme titreşimleri $1720\text{--}1611\text{ cm}^{-1}$ aralığında, (C=C) çift bağlarına ait gerilme titreşimleri $1666\text{--}1441\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmektedir.

Bis-sülfite bileşiklerinin (**2a-j**) FT-IR spektrumlarına ait veriler incelendiğinde, karbonil (C=O) gerilme titreşimleri $1724\text{--}1697\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmektedir. Bis-kalkon bileşikleriyle kıyaslandığında genel olarak (C=O) gerilme titreşimleri konjugasyon ortadan kalktığı için titreşim frekansının arttığı tespit edilmiştir. C-S gerilme titreşimlerinin $780\text{--}687\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlemlenmesi bis-kalkonlara tiyofenolün katıldığını göstermektedir.

Bis-sülfon bileşiklerinin (**3a-j**) FT-IR spektrumlarına ait veriler incelendiğinde, karbonil (C=O) gerilme titreşimleri $1720\text{--}1708\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmektedir. Bis-sülfite türevleriyle kıyaslandığında SO_2 grubunun indüktif etkisinden dolayı frekans değerinin arttığı gözlemlenmiştir. SO_2 simetrik gerilme titreşimleri $1146\text{--}1141\text{ cm}^{-1}$ aralığında ve SO_2 asimetrik gerilme titreşimleri $1312\text{--}1293\text{ cm}^{-1}$ aralığında gelmektedir. Bu durum bis-sülfite türevlerinin yükseltgendini göstermektedir.

Bis- β -amino karbonil bileşiklerinin (**4a-e**) FT-IR spektrumlarına ait veriler incelendiğinde, N-H gerilme titreşimlerinin $3395\text{--}3329\text{ cm}^{-1}$ aralığında, karbonil (C=O) gerilme titreşimlerinin $1704\text{--}1697\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmektedir. Ortak sübstitüe grupları taşıyan bis-kalkon bileşikleriyle kıyaslandığında gerilme titreşimlerinin arttığı gözlemlenmiştir. N-H eğilme titreşimleri $1603\text{--}1597\text{ cm}^{-1}$ aralığında, C-N gerilme titreşimleri $1319\text{--}1241\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmektedir.

Mono- β -amino karbonil bileşiklerinin (**5a-e**) FT-IR spektrumlarına ait veriler incelendiğinde, N-H gerilme titreşimleri $3406\text{--}3331\text{ cm}^{-1}$, karbonil (C=O) gerilme titreşimleri $1710\text{--}1696\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmektedir. Mono- β -amino karbonil bileşiklerinde karbonil gerilme titreşim değerleri bis- β -amino karbonil bileşiklerinden daha büyük değerdedir. Bunun nedeni bis- β -amino karbonil bileşiklerinde iki tane konjugasyon bölgesi varken, mono- β -amino karbonil bileşiklerinde bir tane konjugasyon bölgesi bulunmaktadır. N-H eğilme titreşimlerinin $1607\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$ aralığında, C-N gerilme titreşimlerinin $1350\text{--}1271\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmektedir.

Bis-kalkon bileşiklerinin **(1a-j)** $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarına ait veriler incelendiğinde, olefinik karbonlara bağlı protonlar konjugasyonun etkisiyle aşağı alana kayarak aromatik bölgede 7,99-7,69 ppm aralığında singlet olarak, sikloheksanon halkasındaki (CH_2) metilen protonları da 3,10-1,77 ppm aralığında rezonansa gelmiştir.

Bis-kalkon bileşiklerine tiyofenolün katılmasıyla oluşan bis-sülfid bileşiklerinde **(2a-j)** konjugasyon ortadan kalkmakta ve olefinik karbonların hibritleşmesi sp^2 den sp^3 e dönüşmektedir. Bis-sülfid bileşiklerinin **(2a-j)** $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarına ait veriler incelendiğinde, tiyofenil grubunun bağlı olduğu karbon protonu konjugasyon ortadan kalktığı için yukarı alana kayarak 4,79-4,44 ppm aralığında rezonansa gelmiştir. Karbonil grubuna göre α -konumundaki protonlar 3,00-2,82 ppm aralığında ve sikloheksanon halkasına ait (CH_2) metilen protonları da 2,90-1,60 aralığında rezonansa gelmiştir.

Bis-sülfon bileşiklerinin **(3a-j)** $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarına ait veriler incelendiğinde, fenilsülfonil grubunun indüktif olarak elektron çekmesinden dolayı, sülfonil grubunun bağlı olduğu karbon protonları yaklaşık 0,3 ppm yukarı alana kayarak 4,66-4,24 ppm aralığında rezonansa gelmiştir. Karbonil grubunun α -konumundaki protonları bis-sülfid bileşiklerine göre aşağı alana kayarak genellikle 4,29-3,70 ppm aralığında ve sikloheksanon halkasındaki (CH_2) metilen karbonları 3,37-1,79 ppm aralığında rezonansa gelmiştir.

Bis- β -amino karbonil bileşiklerinin **(4a-e)** $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarına ait veriler incelendiğinde, fenilamino grubunun bağlı olduğu karbon protonları 5,66-4,62 ppm aralığında rezonansa gelmiştir. Bis-sülfid bileşikleriyle kıyaslandığında azot atomunun daha elektronegatif olması, fenilamino grubunun bağlı olduğu karbon protonları üzerindeki elektron yoğunluğu azalmaktadır. Bundan dolayı protonların aşağı alana kaydığı gözlenmiştir. Karbonil grubunun α -konumundaki karbon protonları 3,71-2,84 ppm aralığında ve sikloheksanon halkasındaki (CH_2) metilen karbonları 2,76-1,58 ppm aralığında rezonansa gelmiştir. N-H protonları ise 1,10-5,48 ppm aralığında yayvan pik olarak gözlemlenmiştir.

Mono- β -amino karbonil bileşiklerinin **(5a-e)** $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarına ait veriler incelendiğinde, molekül içi simetri olmaması nedeniyle hem karbon hem de protonların kimyasal çevresi değişmekte ve çok sayıda pik gözlenmektedir. Fenilamino grubunun bağlı olduğu karbon atomundaki protonlar 5,87-4,66 ppm aralığında rezonansa gelmiştir. Bis- β -amino karbonil bileşikleriyle kıyaslandığında genel olarak biraz daha aşağı alanda rezonansa gelmiştir. Karbonil grubunun α -konumundaki karbonuna bağlı protonlar 3,51-2,75 ppm aralığında ve sikloheksanon halkasındaki (CH_2) metilen protonları 2,57-1,46 ppm aralığında rezonansa gelmişlerdir. N-H protonlarına ait yayvan piki bis- β -amino karbonil bileşiklerine göre daha dar bir aralıkta, 5,40-4,35 ppm aralığında rezonansa gelmiştir.

Bis-kalkon bileşiklerinin **(1a-j)** $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarına ait veriler incelendiğinde, (C=O) karbonil karbonu 190,6-189,4 ppm aralığında rezonansa gelmiştir. Sikloheksanon halkasındaki (CH_2) metilen karbonları 28,9-22,8 ppm aralığında ve olefinik karbonlarda 138,2-133,0 ppm aralığında gözlenmiştir.

Bis-sülfid bileşiklerinin **(2a-j)** $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarına ait veriler incelendiğinde, (C=O) karbonil karbonu 209,3-208,3 ppm aralığında rezonansa gelmiştir. Bis-kalkonlara

tiyofenol katıldıktan sonra yapıdaki konjugasyon ortadan kalkmakta ve olefinik karbonların hibritleşmesi sp^2 den sp^3 'e dönüşmektedir. Bundan dolayı bis-sülfite bileşiklerinin karbonil karbonları, bis-kalkon bileşiklerinin karbonil grubuna göre yaklaşık 10 ppm aşağı alana kaydığı tespit edilmiştir. Sikloheksanon halkasındaki karbonil karbonunun α -konumundaki karbonlar, bis kalkon bileşiklerinin karbonil karbonunun α -konumundaki karbonlara kıyasla yukarı alana kayarak 57,8-57,0 ppm aralığında, fenilsülfite grubunun bağlı olduğu karbon atomları 53,0-52,3 ppm aralığında ve sikloheksanon halkasındaki (CH_2) metilen karbonları 35,1-25,5 ppm aralığında rezonansa gelmiştir.

Bis-sülfon bileşiklerinin (**3a-j**) ^{13}C -NMR spektrumlarına ait veriler incelendiğinde, ($C=O$) karbonil karbonu, bis-sülfite bileşikleriyle kıyaslandığında genellikle 1,5-0,8 ppm kadar yukarı alana kayarak 208,1-207,7 ppm aralığında rezonansa gelmiştir. Karbonil grubunun α -konumundaki karbonlar bis-sülfite yapılarına göre 3 ppm kadar yukarı alana kayarak 70,3-69,2 ppm aralığında rezonansa gelmiştir. Fenilsülfonil grubunun bağlı olduğu karbon atomları SO_2 grubunun indüktif etkisiyle yaklaşık 18 ppm kadar aşağı alana kayarak 55,0-54,5 ppm aralığında ve sikloheksanon halkasındaki (CH_2) metilen karbonları 36,8-24,8 ppm aralığında rezonansa gelmiştir. Bis-sülfon bileşiklerinin (**3a-j**) karbonil grubunun alfa konumundaki karbon protonları ile fenilsülfonil grubunun bağlı olduğu karbon atomuna bağlı protonların yönlerini belirlemek NOE deneyleri yapılmış ve protonların birbirlerine göre *anti* konumda oldukları bulunmuştur.

Bis- β -amino karbonil bileşiklerinin (**4a-e**) ^{13}C -NMR spektrumlarına ait veriler incelendiğinde, ($C=O$) karbonil karbonu 213,5-210,4 ppm, fenilamino grubunun bağlı olduğu karbon atomları 58,5-54,6 ppm, karbonil grubunun α -konumundaki karbonlar 57,7-52,4 ppm ve sikloheksanon halkasındaki (CH_2) metilen karbonları 28,7-23,9 ppm aralığında rezonansa gelmiştir.

Mono- β -amino karbonil bileşiklerinin (**5a-e**) ^{13}C -NMR spektrumlarına ait veriler incelendiğinde, ($C=O$) karbonil karbonları 213,4-203,4 ppm aralığında rezonansa gelmiştir. Fenilamino grubunun bağlı olduğu karbon atomları 58,0-53,7 ppm, karbonil grubunun α -konumundaki (CH) metin karbonları 43,3-41,8 ppm, (CH_2) metilen karbonları 57,5-53,7 ppm ve sikloheksanon halkasındaki (CH_2) metilen protonları 34,0-23,7 ppm aralığında rezonansa gelmiştir. Spektrum verileri bis- β -amino bileşiklerinin verileriyle uyum halindedir.

Enzim inhibisyon çalışmalarında sentezlenen bis-sülfite, bis-sülfon ve β -amino karbonil bileşikleri üç ayrı grupta incelendi. Her gruptaki moleküllerin AChE, BChE, hCA I ve hCA II enzimlerine karşı inhibisyon etkisi araştırıldı.

Bis-sülfite bileşikleri kendi aralarında kıyaslandığında **2h** ve **2i** türevleri hCA I enzimine, **2e** türevi hem AChE hem de BChE enzimlerine karşı en iyi inhibisyon etkisi gösterirken, hCA II enzimine karşı bis-sülfite bileşiklerinin iyi inhibisyon etkisi göstermediği tespit edilmiştir. Bis-sülfon bileşikleri kendi aralarında kıyaslandığında **3d** türevinin hCA I enzimine, **3i** türevinin hCA II enzimine, **3d** türevinin AChE enzimine ve **3f** türevinin BChE enzimlerine karşı en iyi inhibisyon etkisine sahip oldukları görülmüştür. β -amino karbonil bileşikleri kendi aralarında kıyaslandığında **4b** türevinin hCA I enzimine, **4c** türevinin hCA II enzimine, **4b** türevinin AChE enzimine, **5d** türevinin BChE enzimlerine karşı en iyi inhibisyon gösterdikleri tespit edilmiştir.

Enzim inhibisyon çalışmalarında moleküllerdeki sübstitüye gruplarının türü ve aromatik halkaya bağlandığı yer molekülün enzimin aktif merkeziyle bir araya gelmesini etkilemektedir. Sentezlenen bileşiklerin enzim inhibisyon değerlerinin (K_i) düşük çıkması pek çok hastalığın tedavisinde kullanılabilecek öncü moleküller olduğunu göstermektedir. AChE, BChE ve karbonik anhidraz enzimlerine karşı inhibitör etkisi yüksek olan bileşikler Alzheimer, epilepsi, glokom, mide ve onikiparmak bağırsağı ülseri, yüksek irtifa hastalığı (mountain sickness), kemik erimesi veya Alziemer gibi bazı hastalıkların tedavisinde kullanılma potansiyeli taşımaktadır. Tez çalışmamızda sentezlediğimiz enzimlere karşı iyi inhibisyon gösteren türevlerin ilaç etken madde adayı olması, ilaç endüstrisi için umut vadetmektedir.

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerden bis-sülfıt (**2h**, **2i** ve **2j**) ve mono- β -amino karbonil türevlerinin (**5a**, **5d** ve **5e**) X-ray tekniği ile kristallografik verileri elde edildi. Bileşiklerin kristal yapıları incelendiğinde, karbonil grubuna göre alfa konumundaki protonlar ile tiyofenil veya fenilamin gruplarının bağlı olduğu karbon protonlarının birbirlerine göre *anti* konumda olduğu tespit edilmiştir. Bileşiklerin ^1H -NMR spektrumlarından elde edilen etkileşme sabitlerinin büyük olması da bu protonların *anti* yönelimde olduğunu doğrulamıştır.

Mono- β -amino karbonil bileşiklerinden **5d** ve **5e** türevleri birbirinin ayna görüntüsü olup, enantiyomerdirler. **5b** olarak numaralandırılan *syn* türevinin etkileşme sabiti $J = 3.2$ Hz iken **5c** olarak numaralandırılan *anti* türevinin etkileşme sabiti $J = 4.0$ Hz olarak ölçülmüştür. Etkileşme sabitleri birbirine yakın değerdedir. β -amino karbonil bileşiklerinde bu duruma literatürde de rastlanılmıştır (Venkatesan vd. 2014). Ayrıca literatürde elektron çekici grupların (Cl, NO_2) bağlı olduğu benzaldehit türevleriyle yapılan çalışmalarda *anti* selektiviteye sahip Mannich ürününün daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Eftekhari-Sis vd. 2013). **5b** *syn* türevi % 8 verimle, **5c** *anti* türevi % 24 verimle sentezlendi (Çizelge 3.7). Hem etkileşme sabitinin büyük olması, hem de yüksek verimle elde edilmesi **5c** molekülünün *anti* ürünü olduğunu göstermektedir.

Bis-sülfıt bileşiklerinin yükseltgenmesiyle elde edilen bis-sülfon bileşiklerine yaptığımız NOE deneyleri de, bis-sülfıt bileşiklerinin alfa konumundaki protonları ile tiyofenil grubunun bağlı olduğu karbon protonlarının birbirlerine göre *anti* konumda olduğunu gösteren X-ray verilerini doğrulamaktadır.

6. KAYNAKLAR

- Abdel-Aziz, H. A., Al-Rashood, K. A., Eltahir, K. E. H., Suddek, G. M. 2014. Synthesis of N-benzenesulfonamide-1H-pyrazoles bearing arylsulfonyl moiety: novel celecoxib analogs as potent anti-inflammatory agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 80: 416-422.
- Afsah, E. M., Abdel-Galil, E., Hammouda, M., Youssef, I. A. 2011. Utility of sec-Mannich Bases of Cycloalkanones in Synthesis of Mixed Mannich Bases and Fused Heterocycles with Ring Junction Nitrogen Atom, *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.*, 2 (4): 1066-1078.
- Ahmed, N., Konduru, N. K., Owais, M. 2015. Design, synthesis and antimicrobial activities of novel ferrocenyl and organic chalcone based sulfones and bis-sulfones, *Arab. J. Chem.*, <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.12.008>.
- Akıncıoğlu, A., Akbaba, Y., Göçer, H., Göksu, S., Gülçin, İ., Supuran, C.T. 2013. Novel sulfamides as potential carbonic anhydrase isoenzymes inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 21: 1379-1385.
- Ali, H. M., Bohnert, G. J. 1998. A Facile and Selective Procedure for Oxidation of Sulfides to Sulfoxides with Molecular Bromine on Hydrated Silica Gel in Dichloromethane. *Synthesis*, 9: 1238-1240.
- Allam, A. R., Sridhar, G. R., Das, U. N. 2007. Elevated butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase may predict the development of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Med. Hypothesis*, 69: 1272-1276.
- Alleti, R., Oh, W. S., Perambuduru, M., Ramana, C.V. and Reddy, V. P. 2008. Imidazolium-based polymer supported gadolinium triflate as a heterogeneous recyclable Lewis acid catalyst for Michael additions, *Tetrahedron Lett.*, 49 (21): 3466-3470.
- Alt, I., Rohse, P., Plietker, B. 2013. Mild Hydrosulfenylation of Olefins under Neutral Conditions Using a Defined NHC-Ligated Iron-Sulfur Catalyst, *ACS Catal.*, 3: 3002-3005.
- Amoozadeh, A., Tabrizian, E., Rahmani, S. 2015. Nano titania-supported sulfonic acid catalyzed synthesis of a,a0-bis(substituted-benzylidene)cycloalkanones and of their xanthene derivatives under solvent-free conditions, *C. R. Chimie.*, 18: 848-857.
- Anonim 1: <https://www.mustafaaltinisik.org.uk/89-1-09.pdf> [Son erişim tarihi: 07.05.2019].
- Anonim 2: [http://content.lms.sabis.sakarya.edu.tr/Uploads/75501/33918/d%C4%B1.enz.\(2\).pdf](http://content.lms.sabis.sakarya.edu.tr/Uploads/75501/33918/d%C4%B1.enz.(2).pdf) [Son erişim tarihi: 07.05.2019].
- Anonim 3: https://tr.wikipedia.org/wiki/Enzim_inhibit%C3%B6r%C3%BC [Son erişim tarihi:07.05.2019].
- Anonim 4: https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/7175/mod_resource/content/0/12.%20Hafta.pdf [Son erişim tarihi: 07.05.2019].

- Anonim 5: https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/4313/mod_resource/content/0/9.%20hafta.pdf [Son erişim tarihi: 07.05.2019].
- Anonymous 1: <https://en.wikipedia.org/wiki/Butyrylcholinesterase> [Son erişim tarihi: 07.05.2019].
- Anonymous 2: https://en.wikipedia.org/wiki/File:Protein_CA1_PDB_1azm.png [Son erişim tarihi: 07.05.2019].
- Apitz-Castro, R., Carbiera, S., Cruz, M. R., Jain, M. K. 1983. Effects of garlic extract and of three pure components isolated from it on human platelet aggregation, arachidonate metabolism, release reaction and platelet ultrastructure. *Thromb. Res.*, 32: 155–169.
- Arabacı, B. 2015. Kapsaisin Antioksidan Kapasitesinin Belirlenmesi ve İnsan Karbonik Anhidraz İzoenzimleri (hCA I ve hCA II) ile Asetilkolinesteraz Enzimi Üzerine İnhibisyon Etkisinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, 122 s.
- Arend, M. B., Westermann, N. R. 1998. Modern Variants of the Mannich Reaction, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 37 (8): 1044-1070.
- Aegurla, B., Peddinti, R. K. 2018. Metal-Free Sulfonylation of α,β -Conjugated Systems by Using Sulfonyl Hydrazides, *Asian J. Org. Chem.*, 2018, 7 (5): 946- 954.
- Aynacı, E. 2009. (Aminometil)polistirene takılı Schiff bazı ve O'nun Ni(II) kompleksinin sentezi, karakterizasyonu ve β -galaktosidaz enziminin immobilizasyon özelliklerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 147 s.
- Aynacı, E. 2015, Asetilkolin Biyosensörünün Hazırlanması, Alzheimer Tedavisi için Yeni Asetilkolinesteraz İnhibitörlerinin Sentezi, Spektrofotometrik ve Elektrokimyasal Yöntemlerle İnhibisyon Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 169 s.
- Back, T. G. 2001. The chemistry of acetylenic and allenic sulfones, *Tetrahedron*, 57: 5263-5301.
- Backvall, J. E., Chinchilla, R., Najera, C., Yus, M. 1998. The Use of Sulfonyl 1,3-Dienes in Organic Synthesis, *Chem. Rev.*, 98: 2291-2312.
- Barluenga, J. A., Viado, L., Aguilar, E., Fustero, S., Olano, B. 1993. 1,3-amino alcohols from 4-amino-1-aza dienes. Diastereo and enantioselective approach to the four diastereoisomers of the N terminal amino acid component of nikkomycins B and BX, *J. Org. Chem.*, 58 (22): 5972-5975.
- Bartoli, G., Bosco, M., Marcantoni, E., Petrini, M., Sambri, L., Torregiani, E. 2001. Conjugate Addition of Amines to α - β -Enones Promoted by $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ -NaI System Supported in Silica Gel, *J. Org. Chem.*, 66: 9052-9055.
- Batigaglia, F., Zaldini-Hernandes, M., Ferreira, A. G., Malvestiti, I., Cass, Q. B. 2001. Selective and mild oxidation of sulfides to sulfoxides by oxodiperoxo molybdenum complexes adsorbed onto silica gel. *Tetrahedron*, 57: 9669-9676.

- Batt, D. G., Goodman, R., Jones, D. G., Kerr, J. S., Mantegna, L. R., McAllister, C., Newton, R. C., Nurnberg, S., Welch, P. K., Covington, M. B. 1993. 2'Substituted Chalcone Derivatives as Inhibitors of Interleukin-1 Biosynthesis. *J. Med. Chem.*, 36 (10): 1434-1442.
- Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Stryer, L. 2014. Biyokimya, Palme Yayıncılık, (Çeviri editörü: Denizli A., Özden A. K., Ankara, 1054 s,
- Beydemir, Ş., Çiftçi, M., Küfrevioğlu, Ö. İ. 2002. Effects of gentamicine sulfate on enzyme activities of carbonic anhydrase from human erythrocytes *in vitro* and from rat erythrocytes *in vivo*. *Biol. Pharm. Bull.*, 25: 966-969.
- Beydemir, Ş., Gülçin, İ. 2004. Effect of melatonin on carbonic anhydrase from human erythrocyte *in vitro* and from rat erythrocyte *in vivo*. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 19: 193-197.
- Bianco, A., Cavarischia, C., Guiso, M. 2004. The Heck Coupling Reaction Using Aryl Vinyl Ketones: Synthesis of Flavonoids. *Eur. J. Org. Chem.*, 2004 (13): 2894-2898.
- Biçer, A., Taslimi, P., Yakalı, G., Gülçin, İ., Gültekin, M. S., Turgut Cin, G. 2019. Synthesis, Characterization, Crystal Structure of Novel Bis Thiomethylcyclohexanone Derivatives and Their Inhibitory Properties Against Some Metabolic Enzymes. *Bioorg. Chem.*, 82: 393-404.
- Biel, J. H., Schwarz, E. G., Sprengler, E. P., Leiser, H. A., Friedman, H., Bronchodilators, L. 1954. N-Substituted Derivatives of 1-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-2-aminoethanol (Arterenol), *J. Am. Chem. Soc.*, 6 (12): 3149-3153.
- Bordia, A., Bansal, H. C., Arora, S. K., Singh, S. V. 1975. Effect of the essential oils of garlic and onion on alimentary hyperlipemia. *Atherosclerosis*, 21:15-19.
- Boztaş, M., Cetinkaya, Y., Topal, M., Gulcin, İ., Menzek, A., Şahin, E., Tanc, M., Supuran, C. T. 2015. Synthesis and carbonic anhydrase isoenzymes I, II, IX, and XII inhibitory effects of dimethoxy-bromophenol derivatives incorporating cyclopropane moieties, *J. Med. Chem.*, 58: 640-650.
- Brown, S. S., Kalow, W., Pilz, W., Whittaker, M., Woronick, C. L. 1981. The plasma cholinesterases: a new perspective. *Adv. Clin. Chem.*, 22: 1-123.
- Buehrdel, G., Petrlikova, E., Herzigova, P., Beckert, R., Goerls, H. 2009. Synthesis of new lipophilic sulfones and their use in cyclization reactions. *Phosphorus Sulfur Silicon*, 184: 1161-1174.
- Cao, Y. Q., Zhi, D., Zhang, R., Chen, B. H. 2005. Aldol Condensations Catalyzed by PEG400 and Anhydrous K₂CO₃ Without Solvent. *Synth. Commun.*, 35 (8): 1045-1049.
- Carlson, P., 1992. Tıp ve Fen Bilimleri için Biyokimya (Editör:Telefoncu, A.),Sermet Matbaa, Kırıkkale. pp. 235-236.
- Caron, G., Gaillard, P., Carrupt, P.A., Testa, B. 1997. Lipophilicity behavior of model and medicinal compounds containing a sulfide, sulfoxide, or sulfone moiety. *Helv. Chim. Acta*, 80: 449-462.

- Chatonnet, A. Lockridge, O. 1989. Comparison of butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase. *Biochem. J.*, 260: 625-634.
- Chaudhuri, M. K. Hussain, S. Kantam, M. L., Neelima B. 2005. Boric acid: a novel and safe catalyst for aza-Michael reactions in water, *Tetrahedron Lett*, 46 (48): 8329-8331.
- Chegwidden, W. R., Dodgson, S. J., Spencer, I. M. 2000. In the carbonic anhydrase new horizons, Birkhauser Verlag, Basel, pp. 343-363.
- Chegwidden, W. R., Edwards, Y., Carter, N. 2000. The Carbonic anhydrase-new horizons. 8th Edition, 2165-2204, McGraw-Hill, Inc., Newyork. 500 s.
- Chen, W., Shi, L. 2008. Ammonium chloride-catalyzed carbon-sulfur bond formation in water, *Catal. Commun.*, 9: 1079-1081.
- Chen, Y., Lam, Y., Lai, Y. H. 2003. Solid-Phase Synthesis of Pyrazolines and Isoxazolines with Sodium Benzenesulfinate as a Traceless Linker, *Org. Lett.*, 5 (7): 1067-1069.
- Chen, Z. Z., Liu, S., Hao, W. J., Xu, G., Wu, S., Miao, J. N., Jiang, B., Wang, S. L., Tu, S. J., Li, G. 2015. Catalytic arylsulfonyl radical-triggered 1,5-enynebicyclizations and hydrosulfonylation of α - β -conjugates, *Chem. Sci.*, 6: 6654-6658.
- Chin, C. R. S. 2012. Modification Structure of Chalcone Compounds and Synthesis of Their Nickel (II) and Copper (II) Complexes. Final Year Project II (STF 3015), Faculty of Resource Science and Technology University Malaysia Sarawak, 100 s.
- Chinchilla, R., Najera, C., 1997. Synthetic applications of sulfones as cationic reagents. *Recent Res. Dev. Org. Chem.*, 1: 437-467.
- Choudary, B. M., Bharathi, B., Reddy, C. V., Kantam, M. L. 2002. Tungstate-exchanged Mg-Al-LDH catalyst: an eco-compatible route for the oxidation of sulfides in aqueous medium. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1: 2069-2074.
- Chu, C. M., Gao, S., Sastry, M. N. V., Yao, C.F. 2005. Iodine-catalyzed Michael addition of mercaptans to α - β -unsaturated ketones under solvent-free conditions, *Tetrahedron Lett.*, 46: 4971-4974.
- Chu, C. M., Huang, W. J., Lu, C., Wu, P., Liu, J. T., Yao, C. F. 2006. The iron(III) chloride-mediated 1,4-addition of mercaptans to α - β -unsaturated ketones and esters under solvent free conditions, *Tetrahedron Lett.*, 47: 7375-7380.
- Chu, C. M., Gao, S., Sastry, M. N. V., Kuo, C.W., Lu, C., Liu, J. T., Yao, C. F. 2007. Ceric ammonium nitrate (CAN) as a green and highly efficient promoter for the 1,4-addition of thiols and benzeneselenol to α - β -unsaturated ketones, *Tetrahedron*, 63: 1863-1871.
- Civit, M. G., Sanz, X., Vogels, C. M., Webb, J. D., Geier, S. J., Decken, A. Bo, C., Westcott, S.A., Fernandez, E. 2015. Thioboration of α , β -Unsaturated Ketones and Aldehydes toward the Synthesis of β -Sulfido Carbonyl Compounds, *J. Org. Chem.*, 80: 2148-2154.

- Claisen, L., Claparède, A. 1881. Condensationen von Ketonen mit Aldehyden. *Chem. Ber.*, 14 (2): 2460-2468.
- Claisen, L., Lowman, O. 1887. Ueber eine neue Bildungsweise des Benzoylessigäthers. *Chem. Ber.*, 20 (1): 651-654.
- Claisen, L., Meyerowitz, L. 1889. Ueber einige Ketoaldehyde. *Chem. Ber.*, 22 (2): 3273-3281.
- Crismon, M. L. 1994. Tacrine: First Drug Approved for Alzheimer's Disease. *Ann. Pharmacother.*, 28: 744-751.
- Curti, C., Laget, M., Carle, A. O., Gellis, A., Vanelle, P. 2007. Rapid synthesis of sulfone derivatives as potential anti-infectious agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 42 (6): 880-884.
- Çalış, Ü. 2000. Alzheimer Tedavisinde Kullanılan İlaçlar; Farmasötik Kimya, Cilt I, Irmak Matbaası, Ankara, pp. 531-536.
- Çoban, A., Beydemir, Ş., Gülçin, İ., Ekinci, D., Innocenti, A., Vullo, D., Supuran, C.T. 2009. Sildenafil is a strong activator of mammalian carbonic anhydrase isoforms I-XIV. *Bioorg. Med. Chem.*, 15 (17): 5791-5795.
- Daehn, U., Hagenmaier, H., Hoehne, H., Koenig, W. A., Wolf, G., Zaehner, H. 1976. Metabolic products of microorganisms.154. Nikkomycin, a new inhibitor of fungal chitin synthesis, *Arch. Microbiol.*, 107 (2): 143-160.
- Darby, J. F., Atobe, M., Firth, J. D., Bond, P., Davies, G. J., O'Brien, P., Hubbard, R. E. 2017. Increase of enzyme activity through specific covalent modification with fragments, *Chem. Sci.*, 8: 7772-7779.
- Das, B., Reddy, K. R., Srinivas, Y., Kumar, R. A. 2007. One-pot multicomponent synthesis of β -acetamidoketones catalysed by pTSA, *Can. J. Chem.*, 85 (7-8): 479-482.
- Das, B., Thirupathi, P., Mahender, I., Reddy, K. R. 2006. Convenient and facile cross-Aldol condensation catalyzed by molecular iodine: An efficient synthesis of α, α' -bis (substituted-benzylidene) cycloalkanones. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 247 (1): 182-185.
- David, G., Wilkinson, P. T., Schwam, E., Parrish, J. P. 2004. Cholinesterase inhibitors used in the treatment of alzheimer's disease. The relationship between pharmacological effects and clinical efficacy. *Drugs Aging*, 21: 453-478.
- Deng, J., Sanchez, T., Al-Mawsawi, L. Q., Dayam, R., Yunes, R. A., Garofalo, A. Bolger, M. B., Neamati, N. Discovery of structurally diverse HIV-1 integrase inhibitors based on a chalcone pharmacophore. *Bioorg. Med. Chem.*, 15 (14): 4985-5002.
- Deuri, S., Kataki, M., Phukan, P. 2012. Iodine catalyzed aza-Michael addition of carbamates to chalcones, *Ind. J. Chem.*, 51B: 1163-1167.
- Devlin, T.M., 2002. Textbok of Biochemistry with clinical correlations. Kanada.1240 s.

- Dighore, N. R., Anandgaonker, P. L., Gaikwad, S. T., Rajbhoj, A.S. 2015. Nanosized MoO₃ as a reusable heterogeneous catalyst for the synthesis of 2,6-bis(benzylidene)cyclohexanones. *Mater. Sci.-Poland*, 33 (1): 163-168.
- Du, Y., Xiong, B., Hui, X., Wang, X., Feng, F., Meng, T., Hu, D., Zhang, D., Wang, M., Shen, J. 2010. Aromatic β -amino-ketone derivatives as novel selective non-steroidal progesterone receptor Antagonists. *Bioorg. Med. Chem.*, 18 (12): 4255-4268.
- Ducki, S., Forrest, R., Hadfield, J. A., Kendall, A., Lawrence, N. J., McGown, A. T., Rennison, D. 1998. Potent antimitotic and cell growth inhibitory properties of substituted chalcones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8 (9): 1051-1056.
- Durst, T. 1969. Stereospecific hydroxyalkylation of chloromethyl phenyl sulfoxide. *J. Am. Chem. Soc.*, 91: 1034-1035.
- Eftekhari-Sis B., Saraei, M., Bonyad-Bagheri, M. 2013. Highly anti-anti selective synthesis of bis-b-amino ketones via three-component direct Mannich-type reaction of terephthalaldehyde catalyzed by ZrOCl₂.8H₂O, *J. Iran Chem. Soc.*, 10: 421-427.
- Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V., Featherston, R. M. 1961. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity, *Biochem. Pharmacol.*, 7: 88-95.
- Enders, D., Moser, M., Geibel, G., Laufer, M. C. 2004. Diastereo and enantioselective synthesis of differently N,O-protected 1,3-amino alcohols with three neighbouring stereogenic centers, *Synthesis*, 12: 2040-2046.
- Ercan, S. 2002. Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan kolinesteraz inhibitörleri. *Demans Dergisi*, 2: 5-9.
- Ershov, V. V., Kost, A. N., Terent'ev, A. P. 1957. Reaktsii Proizvodnykh Gidrazina. 12. Vzaimodeistvie β -Dialkilaminoketonov S Gidrazinom, *Zh. Obshch. Khim.*, 27 (1): 258-261.
- Esteves, A. P., Silva, M. E., Rodrigues, L.M., Oliveira-Campos, A. M. F., Hrdina, R. 2007. Aza-Michael reactions with vinyl sulfones and Amberlyst-15 as catalyst, *Tetrahedron Lett.*, 48 (51): 9040-9043.
- Fang, D., Gong, K., Zhang, D. Z., Liu, Z. L., 2009. One-pot, Three-component Mannich-type Reaction Catalyzed by Functionalized Ionic Liquid, *Monatsh. Chem.*, 140: 1325-1329.
- Fayed, T. A. 2006. A novel chalcone-analogue as an optical sensor based on ground and excited states intramolecular charge transfer: a combined experimental and theoretical study. *Chem. Phys.*, 324 (2): 631-638.
- Fernandez, M., Uria, U., Orbe, L., Vicario, J. L., Reyes, E., Carrillo, L., 2014. Ethyl Glyoxylate N-Tosylhydrazone as Sulfonyl-Transfer Reagent in Base-Catalyzed Sulfa-Michael Reactions, *J. Org. Chem.*, 79 (1): 441-445.

- Fisher, A. 2008. Cholinergic treatments with emphasis on m1muscarinic agonists as potential disease-modifying agents for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, 5 (3): 433-442.
- Frank, R. L., Smith, P. V. 1946. The Preparation of Mercaptans from Alcohols 1, *J. Am. Chem. Soc.*, 68 (10): 2103-2104.
- Fukomoto, J., Okada, S. 1922, *German Patent*, 2 (204): 716-720.
- Gamelas, C. A., Lourenço, T., da Costa, A. P., Simplício, A. L., Royo, B., Romão, C. C. 2008. Selective and mild oxidation of sulfides to sulfoxides or sulfones using H₂O₂ and Cp`Mo(CO)₃Cl as catalysts, *Tetrahedron Lett.*, 49: 4708-4712.
- Gangadhara, K. K. 1995. Synthesis and characterization of photo-cross-linkable main-chain liquid-crystalline polymers containing bis(benzylidene)cycloalkanone units. *Polymer*, 36 (9): 1903-1910.
- Gilman, H., Cason L. F. 1950. Some Addition Reactions of Chalcones. I, The Preparation of Some γ -Ketosulfones. *J. Am. Chem. Soc.*, 72 (8): 3469-3472.
- Gilman, H., King, W. B. 1925. Some Reactions of Substituted Mercaptomagnesium Halides. *J. Am. Chem. Soc.*, 47 (4): 1136-1143.
- Glass, R. S. 2018, Sulfur Radicals and Their Application, *Top. Curr. Chem. (Z)*, 376 (22): 1-42.
- Go, M. L., Wu, X., Liu, X. L. 2005. Chalcones: an update on cytotoxic and chemoprotective properties. *Curr. Med. Chem.*, 12 (4): 481-489.
- Gokel, G. W., Gerdes, H. M., Dishong, D. M. 1980. Sulfur heterocycles. 3. Heterogeneous, phase-transfer, and acid-catalyzed potassium permanganate oxidation of sulfides to sulfones and a survey of their carbon-13 nuclear magnetic resonance spectra. *J. Org. Chem.*, 45: 3634-3639.
- Gong, K., Fang, D., Wang, H. L., Liu, Z. L. 2007. Basic Functionalized Ionic Liquid Catalyzed One-pot Mannich-type Reaction: Three Component Synthesis of β -Amino Carbonyl Compounds. *Monatsh. Chem.*, 138: 1195-1198.
- Goswami, V. S., Prashant, B. T., Avinash, V. C., Sudhakar R. B. 2013. A mild and efficient one-pot synthesis of β -amino carbonyl compounds via Mannich reaction under ambient temperature condition, *Mol Divers.*, 17 (1): 33-40.
- Göçer, H., Akıncıoğlu, A., Öztaşkın, N., Göksu, S., Gülçin İ. 2013. Synthesis, antioxidant, and antiacetylcholinesterase activities of sulfonamide derivatives of dopamine-related compounds. *Arch. Pharm.*, 346: 783-792.
- Gülçin, İ., Beydemir, Ş., 2013. Phenolic compounds as antioxidants: carbonic anhydrase isoenzymes inhibitors. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 13 (3): 408-430.
- Gülçin, İ., Beydemir, Ş., Büyükokuroğlu, M.E. 2004. In vitro and in vivo effects of dantrolene on carbonic anhydrase enzyme activities. *Biol. Pharm. Bull.*, 27: 613-616.

- Güven, A., 2000. Asetilkolinesterazın önemi ve inhibitörleri. *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 6 (1): 145-151.
- Heravi, M. M, Ranjbar, L., Derikvand, F., Bamoharram, F. F. 2007. A modified and green Dakin-West reaction: An efficient and convenient method for a one-pot synthesis of β -acetamido carbonyl compounds, *J. Mol. Catal. A*, 271: 28-31.
- Huseynova et al. 2018. Synthesis, characterization, crystal structure, electrochemical studies and biological evaluation of metal complexes with thiosemicarbazone of glyoxylic acid, *Polyhedron*, 155: 25-33.
- Hussain, S., Bharadwaj, S. K., Chaudhuri, M. K., Kalita, H. 2007. Borax as an Efficient Metal-Free Catalyst for Hetero-Michael Reactions in an Aqueous Medium, *Eur. J. Org. Chem.*, 2: 374-378.
- Innocenti, A., Gülçin, İ., Scozzafava, A., Supuran, C.T., 2010. Carbonic anhydrase inhibitors. Antioxidant polyphenols effectively inhibit mammalian isoforms I-XV. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20: 5050-5053.
- Jadhav, V. J., Kulkarni, M. V., Rasal, V. P., Biradar, S. S., Vinay, M.D. 2008. Synthesis and anti-inflammatory evaluation of methylene bridged benzofuranyl imidazo[2,1-b][1,3,4] thiadiazoles, *Eur. J. Med. Chem.*, 43 (8): 1721-1729.
- Jang, S., Jung, J. C., Oh, S. 2007. Synthesis of 1,3-diphenyl-2-propen-1-one derivatives and evaluation of their biological activities. *Bioorg. Med. Chem.*, 15 (12): 4098-4105.
- Jin, Z., Xu, J., Yang, S., Song, B. A., Chi, Y. R. 2013. Enantioselective Sulfonation of Enones with Sulfonyl Imines by Cooperative *N*-Heterocyclic-Carbene/Thiourea/Tertiary-Amine Multicatalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52: 12354-12358.
- Kaczorowska, K., Kolarska, Z., Mitka, K., Kowalski, P. 2005. Oxidation of sulfides to sulfoxides. Part 2: Oxidation by hydrogen peroxide, *Tetrahedron*, 61: 8315-8327.
- Kalluraya, B., Isloor, A. M., Chimbalkar, R. M., Shenoy, S. 2001. Synthesis and biological activity of some Mannich bases, *Indian J. Heterocy. Ch.*, 10 (3): 239-240.
- Kantam, M. L., Roy, M. Roy, S. Sreedhar, B. De, R. L. 2008. Polyaniline supported CuI: An efficient catalyst for C–N bond formation by *N*-arylation of *N*(H)-heterocycles and benzyl amines with aryl halides and arylboronic acids, and aza-Michael reactions of amines with activated alkenes, *Catal. Commun.*, 9 (13): 2226-2230.
- Karakurt, A., Alagöz, M. A., Sayoğlu, B., Çalış, U., Dalkara, S. 2012. Synthesis of some novel 1-(2-naphthyl)-2-(imidazol-1-yl)ethanone oxime ester derivatives and evaluation of their anticonvulsant activity, *Eur. J. Med. Chem.*, 57: 275-282.
- Karchgaudhuri, N., De, A., Mitra, A. K. 2002. Microwave-assisted condensation reactions exploiting hexamethylenetetramine as a catalyst under solvent-free conditions, *J. Chem. Research*, 6: 426-433.
- Keha, E.E, Küfrevioğlu, Ö. İ., 2005. Biyokimya, Aktif Yayınevi, Erzurum, 125 s.

- Keha, E.E., Küfrevioğlu, Ö.İ., 2004. Biyokimya, Aktif Yayınevi, Erzurum, 125 s.
- Kerr, D.J., Hamel, E, Jung, M. K., Flynn, B. L. 2007. The concise synthesis of chalcone, indanone and indenone analogues of combretastatin A4, *Bioorg. Med. Chem.*, 15(9): 3290-3298.
- Khan, A. T., Parvin, T., Gazi, S., Choudhury, L. H. 2007. Bromodimethylsulfonium bromide mediated Michael addition of amines to electron deficient alkenes, *Tetrahedron Lett.*, 48 (22): 3805-3808.
- Khurane, J. M., Panda, A. K., Ray, A., Gogia, A. 1996. Rapid oxidation of sulfides and sulfoxides with sodium hypochlorite. *Org. Prep. Proced. Int.*, 28: 234-237.
- Kidwai, M., Jahan, A. 2010. Cerium Chloride (CeCl₃.7H₂O) as a Highly Efficient Catalyst for One-Pot Three-Component Mannich Reaction, *J. Braz. Chem. Soc.*, 21 (12): 2175-2179.
- Kirihara, M. M., Yamamoto, J., Noguchi, T., Hirai, Y. 2009. Selective synthesis of sulfoxides and sulfones by tantalum(V) catalyzed oxidation of sulfides with 30% hydrogen peroxide. *Tetrahedron Lett.*, 50: 1180-1183.
- Kobinata, K., Uramoto, M., Nishii, M., Kusakabe, H., Nakamura, G., Isono, K. 1980. Neopolyoxins A, B, and C, new chitin synthetase inhibitors, *Agric. Biol. Chem.*, 44: 1709-1711.
- Kohler, E.P., Reimer, M. 1904. Some addition-reactions of sulfinic acids. *Am. Chem. J.*, 31 (175): 163-184.
- Konduru, N. K., Dey, S., Sajid, M., Owais, M., Ahmed, N. 2013. Synthesis and antibacterial and antifungal evaluation of some chalcone based sulfones and bisulfones, *Eur. J. Med. Chem.*, 59: 23-30.
- Kostanecki, St. V. und Tambor, J. 1896. Ueber die Einwirkung von Alkalien auf Benzalacetophenon und Benzaldiacetophenon, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 29 (2): 1495-1497.
- Kostanecki, St. V. und Tambor, J. 1899. Ueber die sechs isomeren Monooxybenzalacetophenone (Monooxychalkone). *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 32 (2): 1921-1926.
- Köse, L. P. 2016. Bazı Doğal Bileşiklerin Antioksidan Kapasitelerinin Belirlenmesi, AChE ve BChE Enzimleri ile hCA I ve hCA II İzoenzimleri Üzerine İnhibisyon Etkilerinin Aratırılması, Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, 198 s.
- Kreher, U. P., Rosamilia, A. E., Raston, C. L., Scott, J. L., Strauss, C. R. 2003. Direct preparation of monoarylidene derivatives of aldehydes and enolizable ketones with DIMCARB. *Org. Lett.*, 5 (17): 3107-3110.
- Kumar, A., Akanksha, A. 2007. Multicomponent, solvent-free synthesis of β -aryl- β -mercapto ketones using zirconium chloride as a catalyst, *Tetrahedron Lett.*, 48: 873-8734.
- Kumar, A., Sharma, S., Tripathi, V. D., Srivastava, S. 2010. Synthesis of chalcones and flavanones using Julia-Kocienski olefination. *Tetrahedron*, 66 (48): 9445-9449.

- Kumar et al. 2011. Design and synthesis of 1,3-biarylsulfanyl derivatives as new anti-breast cancer agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 19: 5409-5419.
- Kumar, D., Sundaree, S., Rao, V.S., Varma. R. S. 2006. A facile one-pot synthesis of β -keto sulfones from ketnes under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.*, 47 (25): 4197-4199.
- La Du, B. N. Dewald, B., 1970. Genetic regulation of plasma cholinesterase in man. *Adv. Enzyme Regul.*, 9: 317-332.
- Lawrence, N. J., Patterson, R. P., Ooi, L. L., Cook, D., Ducki, S. 2006. Effects of alpha-substitutions on structure and biological activity of anticancer chalcones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16 (22): 5844-5848.
- Layer, P. G., Allebrandt, K., Andermann, P., Bodur, E., Boopathy, R., Bytyqi, A. H., Paraoanu, L. E. 2005. On the multifunctionality of cholinesterases. *Chem.-Biol. Interact.*, 37 (41): 157-158.
- Le Bail, J. C., Pouget, C., Fagnere, C., Basly, J. P., Chulia, A. J., Habrioux, G. 2001. Chalcones are potent inhibitors of aromatase and β -hydroxysteroid dehydrogenase activities. *Life Sciences*, 68 (7): 751-761.
- Li, J. T., Li, T. S., Li, L. J., Cheng, X. 1999. Synthesis of ethyl α -cyanocinnamates under ultrasound irradiation. *Ultrason. Sonochem.*, 6 (4): 199-201.
- Li, J. T., Yang, W. Z., Chen, G. F., Li, T. S. 2003. A Facile Synthesis of α,α' -bis(Substituted Benzylidene) Cycloalkanones Catalyzed by $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ Under Ultrasound Irradiation, *Synthetic Commun.*, 33 (15): 2619-2625.
- Li, Y., Cao, Y., Xu, F., Fang, W., Yu. W., Jia, J., Gao, J. 2012. Solvent and catalyst free azo-Michael addition under high-speed vibration milling. *Sci. Chin. Chem.*, 55 (7): 1252-1256.
- Loh, T. P., Sarah, B. K. W., Tan, K. L., Lin-Li W. 2000. Three Component Synthesis of β -Amino Carbonyl Compounds Using Indium Trichloride-Catalyzed One-pot Mannich-type Reaction in Water, *Tetrahedron*, 56 (20): 3227-3237.
- Lotti, M., 1995. Cholinesterase inhibition: complexities in interpretation. *Clin. Chem.*, 41: 1814-1818.
- Mannich C., Braun R. 1920. Über die Synthese von β -Ketobasen aus Aminsäuren, Formaldehyd und cyclo-Hexanon, *Ber. Dtsch. Ges.*, 53 (9): 1874-1880.
- Mannich, C., Krösche, W. 1912. Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 250: 647-667.
- Maren, T. H., Conroy, C. W., Wynns, G. C., Godman, D. F. 1997. Renal and cerebrospinal fluid formation pharmacology of a high molecular weight carbonic anhydrase inhibitor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 280: 98-104.
- Massoulié, J., Pezzementi, L., Bon, S., Krejci, E., Vallette, F.M. 1993. Molecular and cellular biology of cholinesterases. *Prog. Neurobiol.*, 41: 31-91.

- Maşlakçı, N. N., Biçer, A., Cin, G. T., Uygun Öksüz, A. 2018. Electrochromic properties of some bis-chalcone derivatives-based nanofibers. *J. Appl. Polym. Sci.*, 3(5): 56-65.
- Meng, X. Y., Zhang, H. X., Mezei, M., Cui, M. 2011. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery, *Curr. Comput. Aided. Drug Des.*, 7: 146-157.
- Mete, E., Gul, H. I., Cavit K. 2007. Synthesis of 1-Aryl-3-phenethylamino-1-propanone Hydrochlorides as Possible Potent Cytotoxic Agents, *Molecules*, 12 (12): 2579-2588.
- Movassagh, B., Rakhshani, A. 2011. A mild and highly efficient one-pot three-component reaction for carbon-sulfur bond formation catalyzed by potassium tert-butoxide, *Chin. Chem. Lett.*, 22: 1179-1182.
- Mukhopadhyay, M., Bhatia, B., Iqbal, J. 1997. Cobalt catalyzed multiple component condensation route to β -acetamido carbonyl compound libraries, *Tetrahedron Lett.*, 38 (6): 1083-1086.
- Nachmansohn, D., 1952. In Modern Trends in Physiology, Biochemistry. Academic Press, New York, 229 p.
- Nagrik, D. M., Ambhore, D. M., Gawande, M. B. 2010. One-pot Preparation of β -amino Carbonyl Compounds by Mannich Reaction Using MgO/ZrO₂ as Effective and Reusable Catalyst, *Int. J. Chem.*, 2 (2): 98-101.
- Najera, C., Sansano, J. M., 1998. Synthetic applications of functionalized sulfones as carbanionic reagents. *Recent Res. Dev. Org. Chem.*, 2: 637-683.
- Nandedkar, N., Jagdale, D., Arote, Y., Patel, M., Kadam, V. 2013. Recent developments in synthesis and application of multifaceted chalcone compounds, *Indo. Am. J. Pharm. Res.*, 3 (9): 7493-7505.
- Nar, M., 2011. Rozmarinik asitin antioksidan kapasitesinin belirlenmesi ve insan karbonik anhidraz izoenzimleri (hCA-I VE hCA-II) üzerine inhibisyon etkisinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, 132 s.
- Nelson, D. L., Cox, M. M. 2005. Lehninger Biyokimyanın İlkeleri, Palme Yayıncılık, Türkiye. 1152 s.
- Neşe, Ç. 2003. Butyrlcholinesterase: Structure and Physiological Importance. *Turk. J. Biochem.*, 28 (2): 54-61.
- Nicolet, B. H. 1931. The Mechanism of Sulfur Labiliy in Cysteine and Its Derivatives. I. Some Thio Ethers Readily Split By Alkali. *J. Am. Chem. Soc.*, 53 (8): 3066-3072.
- Nicolet, B. H. 1935. The Addition of Mercaptans to Certain Double Bonds. *J. Am. Chem. Soc.*, 1935, 57 (6): 1098-1099.
- Nielsen, A. T., Houlihan, W. J. 1968. The Aldol Condensation in Organic Reaction. Wiley: Vol. 16, New York, 438 s.

- Oakeshott, J. G., Claudianos, C., Russell, R. J., Robin, G. C. 1999. Carboxyl/cholinesterases: a case study of the evolution of a successful multigene family. *BioEssays*, 1031–1042. of antioxidant activity of clove (*Eugenia caryophyllata* Thunb) buds and lavender (*Lavandula stoechas* L.). *Food Chem.*, 87: 393-400.
- Oakeshott, J. G., Van Papenrecht, E. A., Boyce T. M., Healy, M. J., Russell, R. J. 1993. Evolutionary Genetics of Drosophila Esterases. *Genetica*, 90: 239-268.
- Ogawa, M., Ishii, Y., Nakano, T., Irifune, S. 1988. *Chem Abstr.*, 63: 238034.
- Ohshima, M., Murakami, M., Mukaiyama, T. 1985. A Convenient Method for The Preparation of γ -ketosulfides from Thioacetals, *Chem. Lett.*, 14: 1871-1874.
- Oktay, K., Polat, L. K., Şendil, K., Gültekin, M. S., Gülçin, İ., Supuran, C. T. 2015. The synthesis of (Z)-4-oxo-4-(arylamino)but-2enoic acids derivatives and determination of their inhibition properties against human carbonic anhydrase I and II isoenzymes. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 31: 939-945.
- Ollevier, T., Nadeau, E. 2007. An efficient and mild bismuth triflate-catalysed three-component Mannich-type reaction, *Org. Biomol. Chem.*, 5: 3126-3134.
- Orhan, G, Orhan, İ, Subutay-Öztekin, N, Ak, F, Şener, B. 2009. Contemporary anticholinesterase pharmaceuticals of natural origin and their synthetic analogues for the treatment of Alzheimer's Disease. *Recent Pat. CNS Drug Discov.*, 4: 43-51.
- Orito, K., Hatakeyama, T., Takeo, M., Sugimoto, H., 1995. Oxidation with Mercury(II) Oxide-Iodine Reagent: Selective Oxidation of Sulfides to Sulfoxides. *Synthesis*, 11: 1357-1358.
- Önal, S. Ç. 2000. Karpuz (*Citrullus Vulgaris*) α -galaktosidazının doğal ve sentetik polimerlerde immobilizasyonu, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, İzmir, 150 s.
- Öztürk, S. B., Topal, F., Şentürk, M., Gülçin, İ., Supuran, C.T. 2011. In vitro inhibition of α -carbonic anhydrase isozymes by some phenolic compounds. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 5: 4259-4262.
- Paquette, L.A., 2001. The electrophilic and radical behavior of α -halosulfonyl Systems, *Synlett*, (1): 0001-0012.
- Parnes, R., Narute, S., Pappo, D. 2014. Thiol-Promoted Selective Addition of Ketones to Aldehydes, *Org. Lett.*, 16: 5922-5925.
- Patai, E. S., Rappoport, Z., Stirling, C. 1988. The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides, John Wiley and Sons, Chichester, England, 684 s.
- Patil, P. S., Dharmaprakash, S. M., Ramakrishna, K., Fun, H. K., Kumar, R. S. S., D. N. Rao. 2007. Second harmonic generation and crystal growth of new chalcone derivatives. *J. Growth.*, 303 (2): 520-524.
- Patra, A. K., Dasari, S., Abbas, Z. 2017. Ternary Eu(III) and Tb(III) β -diketonate complexes containing chalcones: photophysical studies and biological outlook. *RSC Adv.*, 7 (70): 44272-44281.

- Polshettiwar, V., Varma, R. S. 2007. Tandem bis-aza-Michael addition reaction of amines in aqueous medium promoted by polystyrenesulfonic acid, *Tetrahedron Lett.*, 48 (49): 8735-8738.
- Posner, T. 1901. Zur Kenntniss der Disulfone. VI. Ueber Sulfonalderivate ungesättigter Ketone, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 34 (2): 1395-1405.
- Posner, T. 1902. Zur Kenntniss der Disulfone. IX. Weitere Mittheilungen über schwefelhaltige Derivate ungesättigter Ketone. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 35 (1): 799-816.
- Profft, E., Runge, F., Jumar, A., 1954. Zur Kenntnis der Falicaine. IV. Über 4-Alkoxyphenylvinylketone, *J. Prakt. Chem.*, 1 (2): 57-86.
- Rafiee, E., Rahimi, F. 2013. Synthesis of biologically active chalcone analogues via claisen-schmidt condensation in solvent-free condidation: Supported mixed addenda heteropoly acid as a heterogeneous catalyst, *J. Chil. Chem. Soc.*, 58 (3): 1926-1929.
- Raghavan, S., Anuradha. K. 2002. Solid-phase synthesis of 1,4-diketones by thiazolium salt promoted addition of aldehydes to chalcones, *Tetrahedron Lett.*, 43 (29): 5181-5183.
- Rahimi, R., Tehrani, A. A., Fard, M. A., Sadegh, B. M. M., Khavasi, H. R. 2009. First catalytic application of metal complexes of porpholactone and dihydroxychlorin in the sulfoxidation reaction. *Catal. Commun.*, 11: 232-235.
- Rahman, A. F. M. M., Jeong, B. S., Kim, D. H., Park, J. K., Lee, E. S., Jahng, Y. 2007. A facile synthesis of α,α' -bis(substituted-benzylidene)-cycloalkanones and substituted-benzylidene heteroaromatics: utility of NaOAc as a catalyst for aldol-type reaction, *Tetrahedron*, 63 (11): 2426-2431.
- Ranu B. C., Samanta S., Guchhait S. K. 2002. Zinc tetrafluoroborate catalyzed Mannich-type reaction of aldimines and silyl enol ethers in aqueous medium, *Tetrahedron*, 58 (5): 983-988.
- Reyes, H., Garcia, M. C., Flores, B. M., Lopez-Rebolledo, H., Santillan, R., and Farfan, N. 2006. Synthesis, NMR and X-ray diffraction analysis of boron complexes derived from hydroxychalcones. *J. Mex. Chem. Soc.*, 50 (3): 106-113.
- Roh, K. R., Kim, K. S., Kim, Y.H. 1991. Facile oxidation of sulfides to sulfoxides using iodosobenzene and benzeneseleninic acid as a catalyst. *Tetrahedron Lett.*, 32: 793-796.
- Rolando, C., Eddarir, S., Cotellet, N., Bakkour, Y. 2003. An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron Lett.*, 44 (28): 5359-5363.
- Ruhemann, S. 1904. The combination of mercaptans with olefinic ketonic compounds, *Proceedings of the Chemical Society*, 20 (3): No 287.
- Ruhemann, S. 1905. The combination of mercaptans with unsaturated ketonic compounds. *J. Chem. Soc., Trans.*, 87: 461-468.

- Ruhemann, S. 1905. The combination of mercaptans with olefinic ketonic compounds. *J. Chem. Soc., Trans.*, 87: 17-25.
- Rurack, K., Bricks, J. L., Reck, G., Radeaglia, R., Resch-Genger, U. 2000. Chalcone-analogue dyes emitting in the near-infrared (NIR): influence of donor-acceptor substitution and cation complexation on their spectroscopic properties and X-ray structure. *J. Phys. Chem. A*, 104 (14): 3087-3109.
- Ruzie, C., Krayner, M., Lindsey, J. S. 2009. Fast and robust route to hydroporphyrin-chalcones with extended red or near-infrared absorption. *Org. Lett.*, 11 (8): 1761-1764.
- Ryon, U. S., Whitney, P. L., Ryon, J. W. 1982. Localization of carbonic anhydrase on pulmonary artery endothelial cells in culture, *J. Appl. Physiol.*, 53 (4): 914-919.
- Sadeghia, B., Mirjalilib, B. F., Hashemic, M. M. 2008. $\text{BF}_3 \cdot \text{SiO}_2$: An Efficient Heterogeneous Alternative for Regio-Chemo and Stereoselective Claisen-Schmidt Condensation. *J. Iran. Chem. Soc.*, 5 (4): 694-698.
- Salehi, P., Dabiri, M., M. Zolfigol, A., Fard, M. A. B. 2004. Silica Sulfuric Acid as an Efficient and Reusable Reagent for Crossed-Aldol Condensation of Ketones with Aromatic Aldehydes under Solvent-Free Conditions. *J. Braz. Chem. Soc.*, 15 (5): 773-776.
- Sanfrutos, J. M., Jaramillo, F. J. L., Mateo, F. H., Gonzalez, F. S. 2010. Vinyl Sulfone Bifunctional Tag Reagents for Single-Point Modification of Proteins, *J. Org. Chem.*, 75: 4039-4047.
- Saydam, G., Aydin, H. H., Sahin, F., Kucukoglu, O., Erciyas, E., Terzioglu, E., Buyukkececi, F., Omay, S. B. 2003. Cytotoxic and inhibitory effects of 4,4'-dihydroxy chalcone (RVC-588) on proliferation of human leukemic HL-60 cells. *Leukemia Research*, 27 (1): 57-64.
- Schmidt, J. G. 1881. Ueber die Einwirkung von Aceton auf Furfurol und auf Bittermandelöl bei Gegenwart von Alkalilauge. *Chem. Ber.*, 14 (1): 1459-1461.
- Schmidt, J. G. 1880. Ueber die Einwirkung von Aldehyd auf Furfurol. *Chem. Ber.*, 13 (2): 2342-2345.
- Schramm, O. G., 2006. PhD Thesis, Multi-component Heterocycle Syntheses Based upon Sonogashira Coupling Isomerization, Ruprecht-Karls University, Heidelberg, Germany, 238 s.
- Senturk, M., Gulcin, I., Dastan, A., Kufrevioglu, O. I., Supuran, C. T. 2009. Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of human erythrocyte isozymes I and II with a series of antioxidant phenols, *Bioorg. Med. Chem.*, 17: 3207-3211.
- Shaaban, M. R., Saleh, T. S., Mayhoub, A. S., Farag, A. M. 2011. Single step synthesis of new fused pyrimidine derivatives and their evaluation as potent Aurora-A kinase inhibitors, *Eur. J. Med. Chem.*, 46 (9): 3690-3695.
- Shaabani, A., Rezayan, A. H. 2007. Silica-supported cobalt(II) tetrasulfophthalocyanine catalyzed aerobic oxidation of thiols to disulfides under neutral conditions. *Catal. Commun.*, 8: 1112-1116.

- Shaikh, N. S., Deshpande, V. H., Bedekar, A. V. 2001. Clay catalyzed chemoselective Michael type addition of aliphatic amines to α,β -ethylenic compounds, *Tetrahedron*, 57 (43): 9045-9048.
- Sheikhhosseini, E., Ahmadi, S. A., Sadeghi, S. 2014. p-Dodecylbenzenesulfonic acid (DBSA), a Brønsted acid Surfactant Catalyst for Synthesis of α, α' -bis(substituted benzylidene)cycloalkanones with Electron-Withdrawing Substituent in Aqueous Media. *JACR*, 8 (1): 25-30.
- Shukla, V. G., Salgaonkar, P. D., Akamanchi, K. G. 2003. A Mild, Chemoselective Oxidation of Sulfides to Sulfoxides Using *o*-Iodoxybenzoic Acid and Tetraethylammonium Bromide as Catalyst. *J. Org. Chem.*, 68: 5422-5425.
- Si, Z. K., Zhang, Q., Xue, M. Z., Sheng, Q. R., Liu, Y. G. 2011. Novel UV-sensitive bis-chalcone derivatives: synthesis and photocrosslinking properties in solution and solid PMMA film. *Res. Chem. Intermed.*, 37 (6): 635-646.
- Simpkins, V. N. S. 1993. Sulfones in Organic Synthesis, Vol. 10, Pergamon Press, Oxford, England. 500 s.
- Singh, N., Pandey, J., Yadav, A., Chaturvedi, V., Bhatnagar, S., Gaikwad, A. N., Sinha, S. K., Kumar, A., Shukla, P. K., Tripathi, R. P. 2009. A facile synthesis of α,α' -(EE)-bis(benzylidene)-cycloalkanones and their antitubercular evaluations. *Eur. J. Med. Chem.*, 44 (40): 1705-1709.
- Singh, P., Anand, A. and Kumar, V. 2014. Recent developments in biological activities of chalcones: a mini review. *Eur. J. Med.Chem.*, 6 (85): 758-777.
- Suarez, A. R., Rossi, L. I., Martin S. E., 1995. Oxidation of organic sulphides to sulfoxides by nitric acid catalyzed by FeBr_3 and $(\text{FeBr}_3)_2(\text{DMSO})_3$. *Tetrahedron Lett.*, 36: 1201-1204.
- Sunitha, V. M., Naveen, S., Kumar, A. D., Kumar, K. A., Lokanath, N. K., Manivannan, V., Manjunathf, H. R. 2016. (E)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-(2,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one, *IUCrData*, 1: x161935.
- Supuran, C. T. 2004. Carbonic anhydrases: catalytic and inhibition mechanisms, distribution and physiological roles. In carbonic anhydrase. Its inhibitors and activators, CRC Press, England, pp 1-23.
- Supuran, C. T. 2010. Carbonic anhydrase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20: 3467-3474.
- Supuran, C. T., 2008. Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nature. Rev. Drug. Discov.*, 7: 168-181.
- Supuran, C. T., Scozzafava, A., 2001. Carbonic anhydrase inhibitors. *Cur. Med. Chem.*, 1 (1): 61-97.
- Surendra, K., Krishnaveni, N. S., Sridhar, R., Rao, K. R. 2006. β -Cyclodextrin promoted aza-Michael addition of amines to conjugated alkenes in water, *Tetrahedron Lett.*, 47 (13): 2125-2127.

- Suwito, H., Mustofa, J., Kristanti A. N., Puspaningsih, N. N. T. 2014. Chalcones: Synthesis, structure diversity and pharmacological aspects. *J. Chem. Pharm. Res.*, 6 (5): 1076-1088.
- Syamala, M. 2009. Recent Progress in Three-Component Reactions. An Update, *Org. Prep. Proced. Int.*, 41: 1-68.
- Şahin, H. A. 2002. Asetilkolin, kolinesterazlar ve Alzheimer hastalığı. *Demans Dergisi*, 2: 69-73.
- Şahin, H., Yazıcı, T., 2007. Alzheimer hastalığı. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Samsun, *Klinik Gelişim Dergisi*, pp. 48-52.
- Şehitoğlu, M. H. 2012. Bazı Fenolik Doğal Bileşiklerin Antioksidan Kapasitesinin Belirlenmesi ve İnsan Karbonik Anhidraz İzomerleri (hCA-I ve hCA-II) Üzerine İnhibisyon ETtkilerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, 171 s.
- Tandon, K. V., Chhor, R. B., Singh, R. V., Rai, S., Yadav, D. B. 2004. Design, synthesis and evaluation of novel 1,4-naphthoquinone derivatives as antifungal and anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14: 1079-1083.
- Taslimi, P., Aslan, H. E., Demir, Y., Oztaşkın, N., Maraş, A., Gulcin, İ., Beydemir, Ş., Goksu, S. 2018. Diarilmethanon, bromophenols and diarilmetan compounds: discovery of potent aldose reductase, α -amylase and α -glycosidase inhibitors as new therapeutic approach in diabetes and functional hyperglycemia, *Int. J. Biol. Macromol.*, 119: 857-863.
- Telefoncu, A., Kılınç, A. 2012. Biyosensörler: Metodlar, Uygulamalar ve Son Gelişmeler, Biyosensörler: Metodlar, Uygulamalar ve Son Gelişmeler Lisans Üstü Yaz Okulu, Muğla, 1-36.
- Temel, H. E. 2008. Demanslı hastalarda asetilkolinesteraz aktivitesi ve oksidatif stresin asetilkolinesteraz enzim inhibitörleri ile değişimi, Doktora Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir, 87 s.
- Thinurayanan, G., Vanangamudi, G. 2007. Synthesis of Some Aryl Chalcones Using Silica-Sulphuric Acid Reagent under Solvent Free Conditions. *E-J. Chem.*, 4 (1): 90-96.
- Thompson, R. B. 1949. Stabilization of Organic Compounds, U. S. Patent 2,492,334.
- Thompson, R. B. 1951. Sulfur Compounds as Antioxidants Beta-Alkilmerkaptoketones, *Ind. Eng. Chem.*, 43 (7): 1638-1641.
- Tu, S., Xie, Y. Q., Gui, S. Z., Ye, L. Y., Huang, Z. L., Huang, Y. B., Che, L. M. 2014. Synthesis and fungicidal activities of novel benzothiophene-substituted oxime ether strobilurins, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24 (9): 2173-2176.
- Tuğrak, M., Gul, H. İ., Sakagami, H., Gulcin, İ., Supuran, C. T. 2018. New azafluorenones with cytotoxic and carbonic anhydrase inhibitory properties: 2-Aryl-4-(4-hydroxyphenyl)-5H-indeno[1,2-b]pyridin-5-ones, *Bioorg. Chem.*, 81: 433-439.

- Tuna, S., 2007. Orta Anadolu süne, *Eurygaster maura* (Heteroptera: Scutellaridae) populasyonlarındaki esteraz ve süperoksit dismutaz enzimlerinin elektroforetik analizi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara.120 s.
- Venkatesan, S., Karthikeyan, N. S., Rathore, R. S., Giridharan, P., Sathiyarayanan, K. I. 2014. A mild and efficient one-pot three-component synthesis of anti- β -amino-carbonyl compounds catalyzed by NH_4OAc and their anticancer activities, *Med. Chem. Res.*, 23: 5086-5101.
- Verpoorte, J. A., Mehta, S., Edsall, J.T. 1967. Esterase activities of human carbonic anhydrases B and C, *J. Biol. Chem.*, 242: 4221-4229.
- Vorlander, D., Friedberg, A. 1923. Einwirkung von Benzol und Aluminiumchlorid auf α,β -ungesättigte Ketone und deren Halogen-Abkömmlinge. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 56 (5): 1144-1150.
- Wang, H., Yan, J., Song, X., Fan, L., Zhou, G., Jiang, L. 2012. Synthesis and antidiabetic performance of β -amino-ketone nabumetone moiety. *Bioorg. Med. Chem.*, 20 (6): 2119-2130.
- Wang, L., Sheng, J., Tian, H., Han, J., Fan, Z., Qian, C. 2004. A Convenient Synthesis of α,α' -Bis(substituted benzylidene)cycloalkanones Catalyzed by $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ Under Solvent-Free Conditions. *Synthesis*, 36 (18): 3060-3064.
- Wang, X., Mao, H., Yu, Y., Zhu, X., Zhu, C. 2007. Samarium triiodide-catalyzed formation of Mannich-type products by amidoalkylation of 1,3-dicarbonyl compounds, *Synth. Commun.*, 37 (21): 3751-3758.
- Wei, Y., Qin, G., Wang, W., Bian, W., Shuang, S., Dong, C. 2011. Development of fluorescent FeIII sensor based on chalcone. *J. Lumin.*, 131 (8): 1672-1676.
- Weitzman, S. A., Gordon, L. T. 1990. Inflammation and cancer: role of phagocyte generated oxidants in carcinogenesis. *Blood.*, 76 (4): 655-663.
- Wilson, I. B. Nachmansohn, D. 1954. In Ion Transport Across Membranes. Academic Press Inc., New York. 35 p,
- Wistrand. P. J., Kinne, R. 1977. Carbonic anhydrase activity of isolated brush border and basal-lateral membranes of renal tubular cells. *Pflügers Arch.*, 370: 121-126.
- Xiang et al. 2005. Synthesis and biological evaluation of sulfonamidooxazoles and β -keto sulfones: Selective inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type I, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15 (11): 2865-2869.
- Xiang, J., Ipek, M., Suri, V., Tam, M., Xing, Y., Huang, N., Zhang, Y., Tobin, J., Mansoura, T. S. and McKewa, J. 2007. β -Keto sulfones as inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type I and the mechanism of action, *Bioorg. Med. Chem.*, 15 (13): 4396-4405.
- Xu, L., Cheng, J., Trudell, M. L. 2003. Chromium(VI) oxide catalyzed oxidation of sulfides to sulfones with periodic acid. *J. Org. Chem.*, 68: 5388-5391.

- Xu, L.W., Li, L., Xia, C. G., Zhao, P. Q. 2004. Efficient Coupling Reactions of Arylalkynes and Aldehydes Leading to the Synthesis of Enones. *Helv. Chem. Acta.*, 87 (12): 3080-3084.
- Yadav, J. S., Reddy, B. V. S., Gakul B. 2003. Green Protocol for Conjugate Addition of Thiols to α,β -Unsaturated Ketones Using a [Bmim]PF₆/H₂O System, *J. Org. Chem.*, 68 (18): 7098-7100.
- Yadav, J. S., Reddy, B. V. S., Nagaraju, A., Sarma, J. A. R. P. 2002. Microwave Assisted Synthesis of α,α' -Bis(benzylidene)ketones in Dry Media. *Synthetic Commun.*, 32 (6): 893-896.
- Yerli, G., Gezegen, H., Ceylan, M. 2012. Iodine-catalyzed addition of 2-mercaptoethanol to chalcone derivatives: Synthesis of the novel β -mercapto carbonyl compounds, *Org. Commun.*, 5 (2): 70-76.
- Yıldırım, A., Atmaca, U., Keskin, A., Topal, M., Celik, M., Gulcin, İ., Supuran, C. T. 2015. N-Acylsulfonamides strongly inhibit human carbonic anhydrase isoenzymes I and II, *Bioorg. Med. Chem.*, 23: 2598-2605.
- Yoon, G., Lee, W., Kim, S. N., Cheon, S. H. 2009. Inhibitory effect of chalcones and their derivatives from *Glycyrrhiza inflata* on protein tyrosine phosphatase 1B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19 (17): 5155-5157.
- Zahouily, M., Bahlaouan, W., Bahlaouan, B., Rayadh, A., Sebti, S. 2005. Catalysis by hydroxyapatite alone and modified by sodium nitrate: a simple and efficient procedure for the construction of carbon-nitrogen bonds in heterogeneous catalysis, *Arkivoc*, (xiii): 150-161.
- Zali, A., Shokrolahi, A., Keshavarz, M. H., Zarei, M. A. 2008. Carbon-based solid acid catalyzed highly efficient selective oxidations of sulfides to sulfoxides or sulfones with hydrogen peroxide. *Acta. Chim. Slov.*, 55: 257-260.
- Zeng, M., Wang, L., Shao, J., Zhong, Q. 1997. A Facile Synthesis of α, α' -bis(Substituted Benzylidene)cycloalkanones Catalyzed by bis(p-ethoxyphenyl)telluroxide(bmpto) Under Microwave Irradiation. *Synth Commun.*, 27 (2): 351-354.

ÖZGEÇMİŞ

Abdullah BİÇER

abdullahbicer@akdeniz.edu.tr

abdullahbicer18@hotmail.com



ÖĞRENİM BİLGİLERİ

Doktora	Akdeniz Üniversitesi
2013-2019	Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Antalya
Doktora	Yıldız Teknik Üniversitesi
2013 (Temmuz)-2013 (Aralık)	Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, İstanbul
Doktora	Atatürk Üniversitesi
2013 (Şubat)-2013 (Temmuz)	Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Erzurum
Yüksek Lisans	Atatürk Üniversitesi
2010-2013	Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Erzurum
Lisans	Muğla Üniversitesi
2006-2010	Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Muğla

MESLEKİ VE İDARİ GÖREVLER

Araştırma Görevlisi	Akdeniz Üniversitesi
2013-2019	Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Antalya

ESERLER

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

- 1- **Biçer, A.**, Taslimi, P., Yakalı, G., Gülçin, İ., Gültekin, M. S., Turgut Cin, G. 2019. Synthesis, Characterization, Crystal Structure of Novel Bis Thiomethylcyclohexanone Derivatives and Their Inhibitory Properties Against Some Metabolic Enzymes. *Bioorg. Chem.*, 82: 393-404.
- 2- Yakalı G., **Biçer A.**, Turgut Cin G. 2019. Structural Characterization, Theoretical Investigation and Hirshfeld Surface Analysis of 2,6-(E,E)-bis((thiophene-2-yl)methylene)cyclohexanone, *Turkish Comp. Theo. Chem.*, 3: 47-58.
- 3- Yakalı G., **Biçer A.**, Barut D., Turgut Cin G. 2019. Density Functional Theory Calculations and Crystal Structures of Some Bis-chalcone Derivatives, *Turkish Comp. Theo. Chem.*, 3: 5-16.
- 4- Maşlakçı, N. N., **Biçer, A.**, Cin, G. T., Uygun Öksüz, A. 2018. Electrochromic properties of some bis-chalcone derivatives-based nanofibers. *J. Appl. Polym. Sci.* 3(5): 56-65.
- 5- Yakalı G., **Biçer A.**, Eke C., Turgut Cin G. 2018. Solid State Structural Investigations of the Bis(Chalcone) Compound with Single Crystal X-ray Crystallography, DFT, Gamma-ray Spectroscopy and Chemical Spectroscopy Methods, *Radiat. Phys. Chem.*, 145: 205-215.
- 6- Metin Ö., Alp N. A., Akbayrak S., **Biçer A.**, Gültekin M. S., Özkar S., Bozkaya U. 2012. Dihydroxylation of olefins catalyzed by zeolite-confined osmium(0) nanoclusters: an efficient and reusable method for the preparation of 1,2-cis-diols, *Green Chem.*, 14: 1488-1492.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler

- 1- Nohut Maşlakçı N., Eren E., Çevikbaş H., **Biçer A.**, Ulusoy S., Turgut Cin G., Uygun Öksüz, A., "Investigation of Antibacterial Properties of PMMA/PEO Fibers Loaded With Antimicrobial Agent", 1. EBAT (1. Euroasia Biochemical Approaches & Technologies Congress), Antalya, Türkiye, 27-30 Ekim 2018, pp.S-086-S-086.
- 2- **Biçer A.**, Taslimi P., Turgut Cin G., Gültekin M. S., Gülçin İ., "Synthesis of Novel β aminocarbonyl Compounds and Determination Their Inhibition Effects on Some Metabolic Enzymes", 4th Organic Chemistry Congress with International Participation, Antalya, Türkiye, 4-7 Ekim 2018, pp.228-228.
- 3- **Biçer A.**, Taslimi P., Turgut Cin G., Gültekin M. S., Gülçin İ., "Synthesis of New Bis-sulfide Compounds and Testing of Enzyme Activities", 4th Organic Chemistry Congress with International Participation, Antalya, Türkiye, 4-7 Ekim 2018, pp.229-229.
- 4- **Biçer A.**, Maşlakçı N. N., Turgut Cin G., Uygun Öksüz A., "Electrochromic Properties of Some Bis-chalcone Derivatives Based Nanofibers", 13th Nanoscience & Nanotechnology Conference, Antalya, Türkiye, 22-25 Ekim 2017, vol.11, no.PT 70, pp.27-28.

5- Turgut Cin G., **Biçer A.**, Yakali G., Gültekin M. S., "Synthesis and Characterization of Potential Biological Active Some Novel Chalcone Based Bisulfides", 3rd International Turkic World Conference on Chemical Sciences and Technologies (ITWCCST 2017), Bakü, Azerbaycan, 10-13 Eylül 2017, no.P10, pp.10-10.

6- Yakali G., **Biçer A.**, Turgut Cin G., "The Analysis of Crystal Structure and Spectroscopic datas of the (2E,6E)-2,6 bis((E)-3 phenylallylidene)cyclohexanone with XRD and Density Functional Theory", 3rd International Turkish Congress on Molecular Spectroscopy (TURCMOS2017, Muğla, Türkiye, 26-29 Ağustos 2017, pp.187-187.

7- Yakali G., **Biçer A.**, Turgut Cin G., "Single Crystal X-ray Analysis of Some Novel Chalcone Compounds", 2nd International Conference on Advances in Natural and Applied Science, Antalya, Türkiye, 18-21 Nisan, 2017, pp.75-75.

8- **Biçer A.**, Turgut Cin G., Gültekin M. S., Erdoğan A., Özkan A., "Yeni Bis-sülfid ve Bis-sülfon Bileşiklerinin Sentezi ve Sitotoksik Aktivitelerinin İncelenmesi", Uluslararası Katılımlı 5. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi, Antalya, Türkiye, 30 Mart - 2 Nisan 2017, pp.P22-P22.

9- **Biçer A.**, Gültekin M. S., Metin Ö., "Zeolite Tutturulmuş-Os⁰ ve -Os³⁺ Nano Parçacıkları ile Olefinlerden Visinal cisdiollerin Sentezi", Uluslararası Katılımlı 5. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi, Antalya, Türkiye, 30 Mart - 2 Nisan 2017, pp.P23-P23.

10- Yakali G., **Biçer A.**, Turgut Cin G., Aygün M., "Structural Characterization, Theoretical Investigation and Hirshfeld Surface Analysis of the 2,6-(E,E)-bis((thiophene-2-yl)methylene)cyclohexanone", 3rd International Conference on New Trends in Chemometrics and Applications, Antalya, Türkiye, 25-28 Mayıs 2016, pp.112-112.

11- Metin Ö., Alp N. A., Akbayrak S., **Biçer A.**, Gültekin M. S., Özkar S., Bozkaya U., "An Efficient, Reusable and Eco-Friendly Method for the Preparation of 1,2-cisDiols", 4th National Catalysis Conference, Kocaeli, Türkiye, 21-24 Mart 2012, pp.P60-P60.

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler

1- **Biçer A.**, Dalmızrak D., Akbayrak S., Metin Ö., Gültekin M. S., Özkar S., Bozkaya U., "Zeolite Tutuklu Osmiyum ve Rutenyum Geçiş Metal Nanokümeleriyle Yeni Bir Yöntemle Alkenlerden Visinal cis-diollerin Sentezi", 2. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi, Antalya, Türkiye, 21-23 Mart 2014, ss.P074-P074.