

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SÜLFONAMİT GRUBU İÇEREN FURFURİLŞALKON
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Enes AKGÜN

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Fatih SÖNMEZ

Şubat 2019

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SÜLFONAMİT GRUBU İÇEREN FURFURİLŞALKON
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

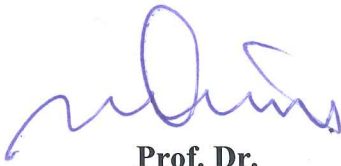
Enes AKGÜN

Enstitü Anabilim Dalı

:

KİMYA

Bu tez 18/02/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği ile kabul edilmiştir.



**Prof. Dr.
Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU
Jüri Başkanı**



**Doç. Dr.
Fatih SÖNMEZ
Üye**



**Dr. Öğr. Üyesi
Hülya DEMİRHAN
Üye**

BEYAN

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

Enes AKGÜN

18.02.2019

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bilgi ve desteğini almaktan çekinmediğim, araştırmanın planlanmasından yazılmasına kadar tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen, teşvik eden, aynı titizlikte beni yönlendiren değerli danışman hocam Doç. Dr. Fatih SÖNMEZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince laboratuvar ve ekipman olanakları konusunda desteklerini esirgemeyen, Sakarya Üniversitesi Kimya Bölümü Bölüm Başkanlığı'na ve öğretim üyeleri Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU, Prof. Dr. Mustafa ARSLAN ve Prof. Dr. Mustafa ZENGİN'e teşekkürü bir borç bilirim.

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarım esnasında izin konusunda anlayış gösteren GİZEM SERAMİK A.Ş. yönetimine, teşvik ve desteklerini esirgemeyen müdürüm Sn. Oğuzhan ÇİMEN'e teşekkürü bir borç bilirim.

Eğitim hayatım boyunca beni destekleyen, varlıklarını daima arkamda hissettiğim, maddi manevi desteklerini esirgemeyen aileme, bu zor süreçte her zaman yanımda olan eşim Zeynep BİRİNCİ AKGÜN'e ve desteğini esirgemeyen sınıf arkadaşım Özge ÖZTEN'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vii
SUMMARY.....	viii
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2.	
KAYNAK ARAŞTIRMALARI.....	2
2.1. Şalkonlar.....	2
2.2. Şalkonların Kimyası.....	3
2.2.1. Şalkonların sentezi.....	3
2.2.2. Claisen-Schmidt reaksiyonu.....	4
2.2.3. Allan-Robinson yoğunlaşması.....	5
2.2.4. Suzuki reaksiyonu ile şalkon sentezi.....	5
2.2.5. BF ₃ .Et ₂ O katalizörü ile şalkonların sentezi.....	6
2.2.6. Von-Konstanecki yöntemi.....	6
2.2.7. Fridel-Crafts açılması.....	7
2.3. Heteroaril Şalkonlar ve Biyolojik Özellikleri.....	7
2.4. Sülfonamidler.....	12
2.4.1. Tiyollerden sülfonil klorür aracılığıyla sülfonamid eldesi.....	12
2.4.2. Sülfonik asitlerden sülfonamidlerin eldesi.....	13
2.4.3. Sülfonamidlerin kullanım alanları.....	14

BÖLÜM 3

MATERYAL VE YÖNTEM.....	16
3.1. Materyal.....	16
3.1.1. Kullanılan cihazlar.....	16
3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler.....	16
3.2. Yöntem.....	17
3.2.1. Yöntem 1: Furfurilşalkon türevlerinin (3a-e) sentezi.....	17
3.2.2. Yöntem 2: Furfurilşalkon-2-sülfonil klorür (4a-e) sentezi.....	17
3.2.3. Yöntem 3: Furfurilşalkon-2-(N-metil)-sülfonamit (5a-e) sentezi.....	17

BÖLÜM 4.

ARAŞTIRMA BULGULARI.....	18
4.1. Sentezlenen Furfurilşalkon Türevlerinin (3a-e) Spektral Verileri.....	18
4.2. Sentezlenen Furfurilşalkon-2-sülfonil klorür Türevlerinin (4a-e) Spektral Verileri.....	20
4.3. Sentezlenen Furfurilşalkon-2-(N-metil)sülfonamit Türevlerinin (5a-c) Spektral Verileri.....	22

BÖLÜM 5.

TARTIŞMA VE SONUÇ.....	24
KAYNAKLAR.....	28
EKLER.....	34
ÖZGEÇMİŞ.....	47

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Ar-	: Aromatik
br	: Geniş
d	: Dublet
dd	: Dubletin dubleti
DMSO- <i>d</i> 6	: Dötero-dimetilsülfoksit
E.N.	: Erime Noktası
g	: Gram
Hz	: Hertz
<i>J</i>	: Etkileşme sabiti
m	: Multiplet
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
¹ H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
¹³ C NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
ppm	: Milyonda bir
rt	: Oda sıcaklığı
s	: Singlet
t	: Triplet
THF	: Tetrahidrofuran
UV	: Ultra viole
δ	: Kimyasal kayma
°C	: Santigrat derece
μM	: Mikromolar

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. 1,3-difenil-2-propen-1-on (şalkon).....	2
Şekil 2.2. Aromatik şalkonlar.....	3
Şekil 2.3. Claisen-Schmidt reaksiyonu.....	4
Şekil 2.4. Allan-Robinson kondenzasyonu.....	5
Şekil 2.5. Suzuki reaksiyonu ile şalkon sentezi.....	5
Şekil 2.6. BF ₃ -Et ₂ O katalizörü şalkonların sentezi.....	6
Şekil 2.7. Von-Konstanecki yöntemi.....	6
Şekil 2.8. Friedel-Crafts açılasyonu üreten şalkonlar.....	7
Şekil 2.9. Tiyofen bazlı şalkon.....	7
Şekil 2.10. Furan bazlı şalkon.....	8
Şekil 2.11. Piperidil-tiyenil şalkon.....	8
Şekil 2.12. Yeni bir dizi heteroaril şalkon.....	9
Şekil 2.13. 3-fenil-1-tifen-2-il-propenon.....	9
Şekil 2.14. 1-furan-2-il-3-fenil-propenon.....	9
Şekil 2.15. Furan ve tiyofen bazlı şalkon.....	10
Şekil 2.16. 1-(4-klorofenil)-3-(furan-2-il)-prop-2-en-1-on.....	10
Şekil 2.17. Tiyofen bazlı şalkon.....	10
Şekil 2.18. Bir dizi tiyofen şalkon türevi.....	11
Şekil 2.19. 1-(4-metil-2-arilaminotiazol-5-il)-3-arilprop-2-en-1-on.....	11
Şekil 2.20. Sülfonamitlerin genel yapısı.....	12
Şekil 2.21. Tiyollerin H ₂ O ₂ -SOCl ₂ ile sülfonamitlere dönüştürülmesi.....	13
Şekil 2.22. Mikrodalga ışınlamı ile sülfonamitlerin sentezi.....	14
Şekil 2.23. Karbonik anhidraz inhibitörü olan bazı sülfonamitler.....	14
Şekil 2.24. Sülfanoil benzoik asit.....	14
Şekil 3.1. Sülfonamit grubu içeren furfurişalkon türevlerinin sentezi.....	16
Şekil 4.1. 3a numaralı bileşiğin yapısı.....	18

Şekil 4.2. 3b numaralı bileşiğin yapısı	18
Şekil 4.3. 3c numaralı bileşiğin yapısı.....	19
Şekil 4.4. 3d numaralı bileşiğin yapısı.....	19
Şekil 4.5. 3e numaralı bileşiğin yapısı.....	19
Şekil 4.6. 4a numaralı bileşiğin yapısı.....	20
Şekil 4.7. 4b numaralı bileşiğin yapısı.....	20
Şekil 4.8. 4c numaralı bileşiğin yapısı.....	21
Şekil 4.9. 4d numaralı bileşiğin yapısı.....	21
Şekil 4.10. 4e numaralı bileşiğin yapısı.....	21
Şekil 4.11. 5a numaralı bileşiğin yapısı.....	22
Şekil 4.12. 5b numaralı bileşiğin yapısı.....	22
Şekil 4.13. 5c numaralı bileşiğin yapısı.....	23
Şekil 5.1. 5a bileşiğinin sentez şeması.....	27

ÖZET

Anahtar kelimeler: Furan, heterosiklik bileşikler, sülfonamit, şalkon

Şalkonlar ve heteroaril şalkonlar antibakteriyel, antikanser, anti-HIV, anti-enflamatuar, monoaminoksidaz (MAO) inhibisyonu aktiviteleri gibi birçok farklı biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir.

Sülfonamitler (sülfa ilaçlar), çeşitli hastalıkları önleyici ve kemoterapötik ajanlar olarak bilinen ve sistematik olarak kullanılan ilk ilaçlardır. Sülfonamitler, özellikle karbonik anhidraz enzim inhibitörü olarak kullanılırlar. Bunun yanında oldukça yaygın biyolojik ve farmakolojik özelliklere sahiptirler.

Bu çalışmada, furfurilaldehitten yola çıkılarak heteroaril şalkonlar sentezlenmiş ve bu bileşiklere iki basamakta sülfonamit grupları bağlanmıştır. Sentezi yapılan 13 furfurilşalkon türevinin yapıları ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Yüksek verimlerle elde edilen bu sülfonamit grubu içeren furfurilşalkon bileşiklerinin özellikle karbonik anhidraz inhibitörü başta olmak üzere birçok farklı biyolojik aktiviteye sahip olması beklenmektedir.

THE SYNTHESIS OF FURFURYLCHALCONE DERIVATIVES CONTAINING SULFONAMIDE GROUP

SUMMARY

Keywords: Chalcone, furan, heterocyclic compounds, sulfonamide

Chalcones and heteroaryl chalcones have many different biological activities, such as antibacterial, anticancer, anti-HIV, anti-inflammatory, monoaminoxidase (MAO) inhibition activities.

Sulphonamides (sulfa drugs) are the first drugs used systematically to prevent various diseases and are known as chemotherapeutic agents. Sulfonamides are used as enzyme inhibitors, especially carbonic anhydrase. Besides, they have very common biological and pharmacological properties.

In this study, heteroaryl chalcones were synthesized from furfurylaldehyde and sulfonamide groups were attached to these compounds in two steps. The structures of the synthesized 13 furfurylchalcone derivatives were illuminated by ^1H NMR and ^{13}C NMR spectroscopy. This furfurylchalcone compounds containing sulfonamide group, which are obtained in high yields, are expected to have many different biological activities, especially carbonic anhydrase inhibitors.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Şalkonlar (1,3-difenil-2-propen-1-on) iki fenil halkası ve bu halkaların arasındaki üç-karbonlu α , β -doymamış karbonil sisteminden oluşur. Bu konjuge çift bağ her zaman π elektronların karbonil karbonuna doğru delokalizasyonunu sağlar ve elektrofilik karakterini azaltır.

Heteroaril şalkonlar antibakteriyel, antikanser, anti-HIV, anti-enflamatuar, monoaminoksidaz (MAO) inhibisyonu aktiviteleri gibi birçok biyolojik potansiyele sahiptir.

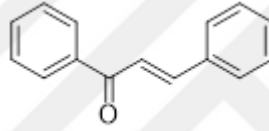
Sülfonamidler (sülfa ilaçlar), çeşitli hastalıkları önleyici ve kemoterapötik ajanlar olarak bilinen ve sistematik olarak kullanılan ilk ilaçlardır. Sülfonamidler, özellikle karbonik anhidraz enzim inhibitörü olarak kullanılırlar. Bunun yanında oldukça yaygın biyolojik ve farmakolojik özelliklere sahiptirler. Bu nedenle bu bileşiklerin sentezlerine olan ilgi devam etmektedir ve bugüne kadar birçok sentetik yöntem bildirilmiştir.

Bu tez çalışmasında yeni sülfonamid grubu içeren furfurilşalkon türevlerinin sentezleri amaçlanmıştır. Sentezi yapılan 13 furfurilşalkon türevinin yapıları ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır.

BÖLÜM 2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

2.1. Şalkonlar

Şalkonlar (1,3-difenil-2-propen-1-on) (Şekil 2.1.) iki fenil halkası ve bu halkaların arasındaki üç karbonlu α , β -doymamış karbonil sisteminden oluşur. Bu konjuge çift bağ her zaman π elektronlarının karbonil karbonuna doğru delokalizasyonunu sağlar ve elektrofilik karakterini azaltır [1].



Şekil 2.1. 1,3-difenil-2-propen-1-on (şalkon)

Şalkon çekirdeği, tıbbi olarak önemli bir tedavi edici olup flavonoid sınıfının bilinen bir türüdür. Flavonoidler ve izoflavonoidler gibi doğal olarak oluşan ikincil metabolitler, bu öncü birimden biyolojik olarak sentezlenir. Kimyasal olarak, iki aromatik halkanın, üç karbonlu, α β -doymamış karbonil sisteminin bir bağlayıcı tarafından birleştirildiği açık zincirli flavonoidlerden oluşur [2]. Doğal olarak oluşan ve sentetik şalkon bileşikler, umut verici biyolojik aktivite göstermektedir. Antioksidan ve anti-kanser ajanların keşfine yönelik öncü bileşikler olarak geliştirilme potansiyeline sahiptirler [3]. Şalkonlar, pirazolin, oksazolin, tiazin, oksazin ve pirimidin gibi çeşitli heterosiklik sistemlerin geliştirilmesi için çok yönlü ara ürünlerdir [4-8]. Bu çekirdeklerin oluşumu, esas olarak, bir α , β -doymamış karbonil grubunun halka oluşumu ile meydana gelmektedir.

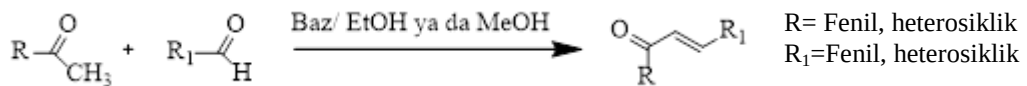
Şalkonlar, antioksidan, anti-kanser, anti-bakteriyel, tirozin inhibitörü gibi çeşitli biyolojik aktivitelerle ilişkili benzersiz bir molekül iskeletine sahiptir [9-28].

2012 yılında, Sahu ve arkadaşları şalkon iskeletinin farmakolojik önemini analiz etmişlerdir [29]. Çeşitli sübstitüe edilmiş doğal ve sentetik şalkonların, önemli farmakolojik potansiyel gösterdiklerini ve bunların çoğunun normal hücreler için toksik olmadığını belirlemişlerdir. Aslında, birçok doğal şalkon bir veya daha fazla farmakolojik aktivite göstermiştir. Sharma ve grubu son zamanlarda, antikanser ajanlar olarak çeşitli heterosiklik şalkon analoglarının potansiyeli ve bunların etki mekanizması hakkında mevcut ve gelecekteki beklentileri konusunda yüksek bir potansiyele sahip olduğu sonucuna ulaşmışlardır [30].

2.2. Şalkonların Kimyası

2.2.1. Şalkonların sentezi

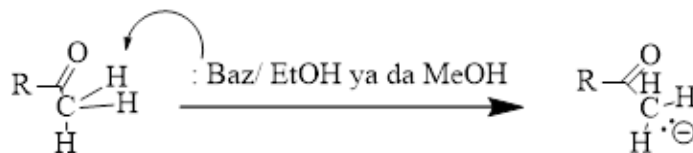
Aromatik şalkonlar iki yolla hazırlanır. İlk olarak, aromatik çekirdeğin asetil türevi ve aromatik aldehit molekülü arasındaki Claisen-Schmidt reaksiyonu görülür. İkinci olarak, bazik ortamda, asetofenon ve çeşitli heterosiklik aldehitlerin türevleri görülür (Şekil 2.2.).



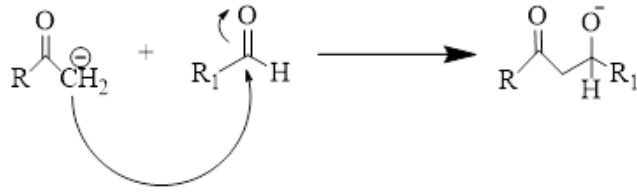
Şekil 2.2. Aromatik şalkonlar

Claisen-Schmidt reaksiyonu ile ilgili temel prensip nükleofilik ekleme ve ardından dehidrasyondur. Oluşum mekanizmasının detayları aşağıda verilmiştir.

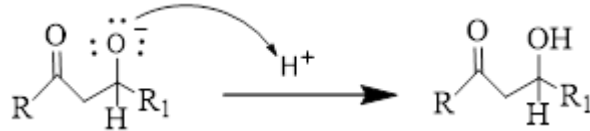
1 adım: Metil ketondan nükleofil oluşumu:



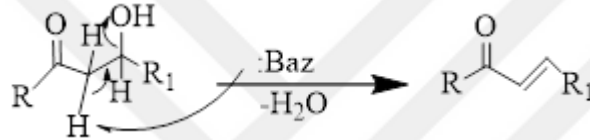
2. adım: Aldehite karbanyonun nükleofilik eklenmesi:



3. adım: β -hidroksi keton oluşturmak için proton eklenmesi:



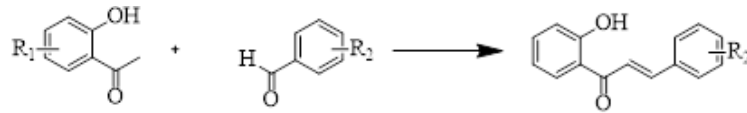
4. adım: Şalkon oluşturmak için β -hidroksi ketonun dehidrasyonu:



Son aşamada, dehidratasyon, β -hidroksi karbonil bileşiğinden, karşılık gelen α , β doymamış karbonil bileşiğini oluşturmak üzere gerçekleştirilir [31].

2.2.2. Claisen-Schmidt reaksiyonu

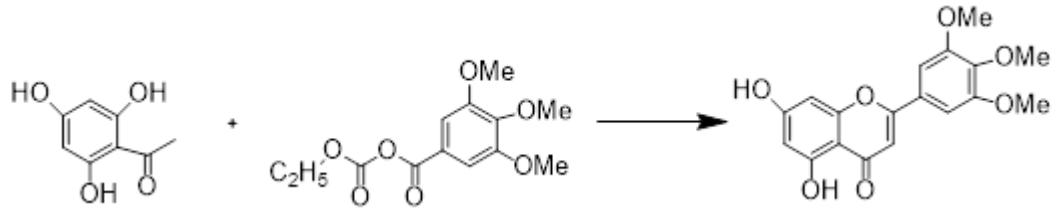
α , β -doymamış ketonu veren asetofenon ve benzaldehit türevleri arasındaki reaksiyon (Şekil 2.3.) Claisen-Schmidt reaksiyonu olarak adlandırılır.



Şekil 2.3. Claisen-Schmidt reaksiyonu

Bir 2-hidroksikonon elde etmek için 2-hidroksiasetofenon ve bir C₆-Cl benzaldehit türevleri ile C₆-C₃-C₆ flavanoid çekirdeğinin oluşturulması en iyi yöntemdir [32]. Claisen-Schmidt reaksiyonu tipik olarak, sulu sodyum veya potasyum hidroksit veya etanolik sodyum etoksit ile 50°C'de birkaç saat boyunca gerçekleştirilir. Normal olarak, benzaldehit türevi fazla kullanılır. Görünür bölgede ışık emilir ve oluşan ürünlerin yoğun konjugasyonu sayesinde sarı renk elde edilir [33].

2.2.3. Allan-Robinson kondenzasyonu

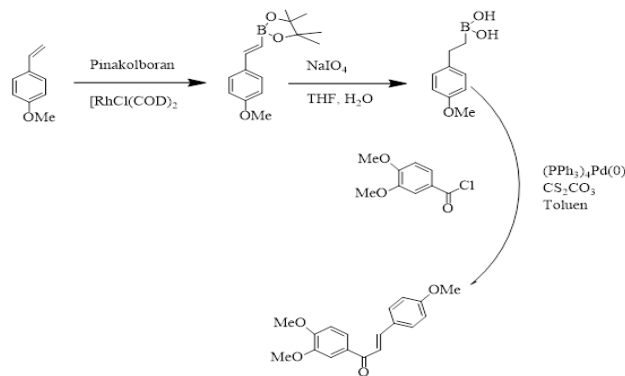


Şekil 2.4. Allan-Robinson kondenzasyonu

Allan-Robinson kondenzasyonu esas olarak şalkonlarla flavonları sentezlemek için kullanılır. 2,4,6-trihidroksiasetofenonun aynı asidin tuzu ile katalize edilen aromatik anhidritler ile kondenzasyonu, 5,7-dihidroksi-2-(3,4,5-trimetoksi)-4H-kromen-4-on'u (Şekil 2.4.) oluşturur [34].

2.2.4. Suzuki reaksiyonu ile şalkon sentezi

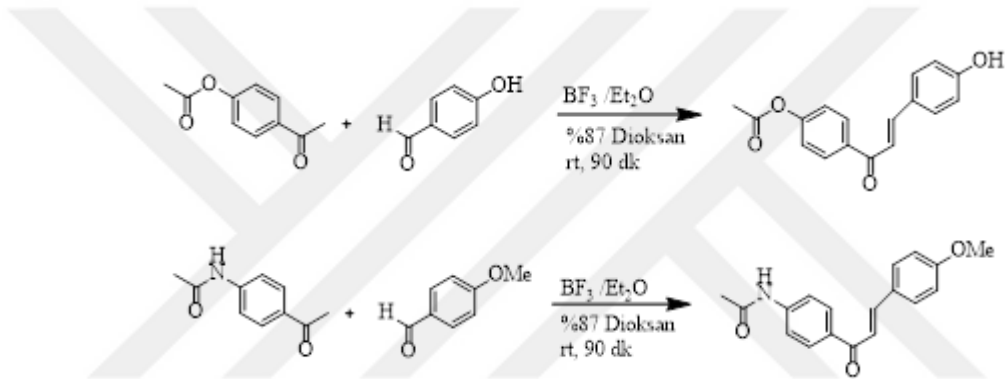
Suzuki kapling reaksiyonunda, benzoil klorürler ve fenilvinilboronik asit, şalkonlar elde etmek için reaksiyona girer. Para-metoksistirenin, rodyum kompleksi ile katalize edilen pinakolboran oksidatif ekleme dehidrojenasyon yoluyla, p-metoksi-fenil-etinil-boronik asit pinakol ester vermiştir. THF/su içinde sodyum periodat ile oksidatif bölünme sonucu, Suzuki reaksiyonu için zorunlu olan p-metoksi-fenil-etinil-boronik elde edilir. Çözücü olarak susuz toluen ile 3/4, 4, 4-trimetoksikonon arasında birleştirme ve trifenilfosfin-paladyum (0) ve baz ile katalize edildiğinde (Şekil 2.5.)'te gösterildiği gibi sezyum karbonat elde edilir [35].



Şekil 2.5. Suzuki reaksiyonu ile şalkon sentez

2.2.5. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ katalizörü ile şalkonların sentezi

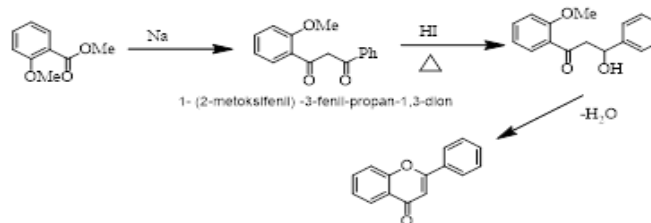
Çeşitli sübstitüe şalkonlar oluşturmak için Narender ve Reddy (2007) tarafından $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ kullanılarak bir yöntem geliştirilmiştir. Yüksek verim, basit çalışma, kısa reaksiyon süreleri ve yan reaksiyon olmaması nedeniyle bu yönteme öncelik verilmiştir. Bu yöntem, çözücüsüz reaksiyonlar ve baz duyarlı fonksiyonel gruplara sahip olan sıvı reaktantlarla ilgili reaksiyonlar (esterler ve amitler) için kullanılmıştır. Yüksek verimlerde O-açile edilmiş veya N-asetillenmiş şalkonlar, O-açillenmiş veya N-açile edilmiş asetofenon ile tek tek aromatik aldehit veya katalizör $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ ile kondenzasyon reaksiyonu ile sentezlenmiştir [36].



Şekil 2.6. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ katalizörü ile şalkonların sentezi

2.2.6. Von-Konstanecki yöntemi

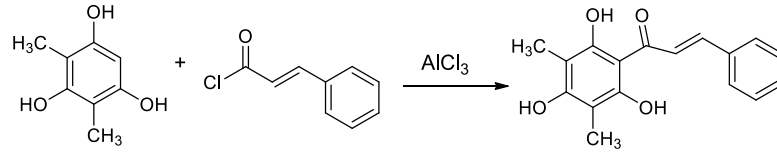
2-metoksibenzoat ve asetofenonun Şekil 2.7.'de gösterildiği gibi 1-(2-metoksifenil) - 3-fenil-propan-1,3-dion formunda sodyumun katılımı ile flavonları elde etmek için kullanılan yaygın bir yöntemdir. Di-keton bileşiği, Claisen reaksiyonu ile hazırlanmıştır. Flavonların asidik bir bileşik ile muamele edilmesi ve suyun uzaklaştırılmasıyla sentezlenmiştir [37].



Şekil 2.7. Von-Konstanecki yöntemi

2.2.7. Friedel-Crafts açılması

Claisen-Schmidt reaksiyonuna ek olarak, şalkonlar ayrıca bir fenolün doğrudan Friedel-Crafts açılması ile sentezlenebilir. Fenol α -halkasına dönüşürken, açılleyici ajan hem β -halka karbonlarını hem de $C_6-C_3-C_6$ ünitesini oluşturmak için üç karbonlu köprüyü oluşturur [38].

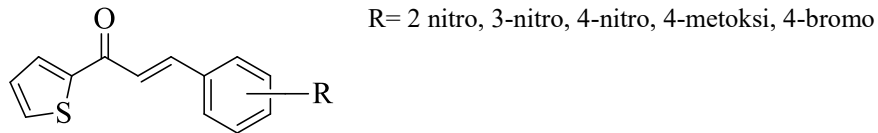


2.8. Friedel-Crafts açılması üreten şalkonlar

2.3. Heteroaril Şalkonlar ve Biyolojik Özellikleri

Heteroaril şalkonların; antibakteriyel, anti-kanser, anti-HIV, monoaminoksidaz (MAO) inhibitörleri olarak biyolojik potansiyele sahip olduğu kanıtlanmıştır.

Vasconcelos ve arkadaşları, 2-asetil tiyofen ve süstitüe aromatik aldehitten bir dizi tiyofen bazlı şalkon (Şekil 2.9.) sentezlemişlerdir.

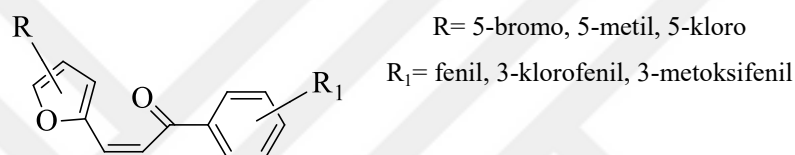


Şekil 2.9. Tiyofen bazlı şalkon

Başlangıçta, şalkonların kolon kanser hücrelerinde sitotoksik aktivitesi değerlendirilmiştir. Test edilen bileşikler arasında, en iyi aktiviteyi 3-(4-bromofenil)-1-(tiofen-2-il) prop-2-en-1-on ve 3-(2-nitrofenil)-1-(tiofen-2-il) göstermiştir. Bu bileşiklerin neden olduğu hücre ölümünün doğasını daha iyi anlamak için çok hücreli canlılarda doku zararı ile ölümü farklı mekanizmalar üzerinde denemişlerdir. Bu araştırmaların sonucunda, şalkonların sitotoksik aktivitesi ile ihtiyaç duyulmayan ya da anormalleşmiş hücrelerin ölümünün gerçekleştiği sonucuna varmışlardır [39].

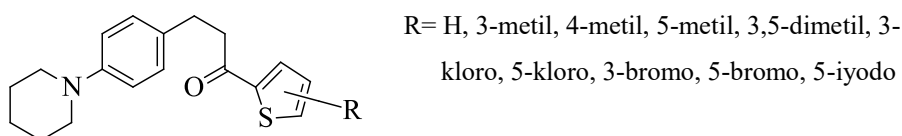
Robinson ve diğerleri bazı seçilmiş furan bazlı şalkonları sentezlemişlerdir (Şekil 2.10.) ve monoaminoksidaz A (MAO-A) ve monoaminoksidaz B (MAO-B) inhibitör

aktivitelerini değerlendirmişlerdir [40]. Sonuçlar, bu furan sübstütü edilmiş fenil propenonların orta-iyi inhıbe edici aktiviteleri monoaminoksidaz B (MOA-B')ye karşı sergilediklerini göstermiştir. Ancak monoaminoksidaz A (MAO-A) enziminin zayıf ya da hiç inhibisyon göstermediği belirlenmiştir. En aktif bileşik, E-3-(5-klorofuran-2-il)-1-(3-klorofenil)-prop-2-en-1-on, monoaminoksidaz B (MOA-B)'nin inhibisyonu için 0.174 μM 'lık bir IC_{50} değeri sergilediği ve monoaminoksidaz A (MAO-A)'nın inhibisyonu için 28.6 μM 'lık bir sonuç göstermiştir. Elektron çekici substitute gruplar içeren bir fenilden oluşan furan şalkonların ve substitute edilmiş bir furan halkasının güçlü ve seçici monoaminoksidaz B (MAO-B) inhibitörleri olduğu sonucuna varmışlardır.



şekil 2.10. Furan bazlı şalkon

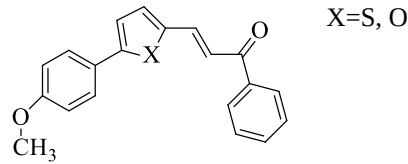
Rizvi ve diğerleri. bir dizi piperidil-tiyenil şalkon (şekil 2.11) sentezlemiş, sitotoksik ve anti-HIV-1 aktivitelerini incelemişlerdir [41].



şekil 2.11. Piperidil-tiyenil şalkon

Sentez, 4-piperidin-1-il-benzaldehit çekirdeği ve çeşitli substitute edilmiş 2-asetil tiyofen türevleri arasındaki reaksiyonu içerir. Elde edilen sonuçlara göre, şalkonların substitute edilmemiş tiyenil türevlerinin anti-HIV-1 aktivitesi göstermediği, aktivite ise fenil halkasının 3. pozisyonunda metil ve halo gruplarının substitute edilmesiyle önemli ölçüde arttığını göstermektedir. Bu tiyofen bazlı şalkonlarda, 1-(3-metiltiofen-2-il-3-[4-(piperidin-1-il)-fenil]-prop-2-en-1-on'un en güçlü anti-HIV-1'i gösterdiği görülmüştür. Aktivite ($\text{IC}_{50}=2.5 \mu\text{M}$) olup, bileşiklerin hiçbirinin 3-azido-3-deoksitimin'den daha etkili olmadığı da kaydedilmiştir.

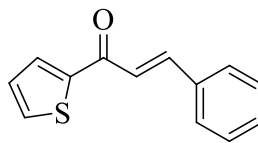
Soloman ve Lee ise, yeni bir dizi heteroaril şalkon bileşiği (Şekil 2.12.) sentezlemişlerdir ve iki göğüs kanseri hücre çizgisi ve kanserle uyumlu olmayan bir göğüs hücresi çizgisi üzerinde antiproliferatif etkileri incelemişlerdir [42].



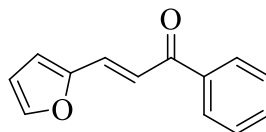
Şekil 2.12. Yeni bir dizi heteroaril şalkon

Yapı-aktivite ilişkisi analizinde, tiyofen zincirlerinden türetilen bileşiklerin, göğüs kanseri hücreleri üzerinde furan şalkonların daha iyi hücre büyümesini engelleyici aktivite sergilediği önceden öne sürülmüştür. Fakat aksine, furan şalkonlardan türetilen bileşikler, göğüs kanseri hücreleri üzerinde genellikle daha iyi aktivite göstermiştir. Bu seride 1-8[(4-klorofenil)-3-(5-(4-metoksifenil)-furan-2-il)-prop-2-en-1-on'un hücre büyümesini engelleyici aktiviteye sahip olması nedeniyle en çok tercih edilen bileşik olabileceği düşünülmüştür.

Lee, 3-fenil-1-tiyofen-2-il-propenon (Şekil 2.13.) ve 1-furan-2-il-3-fenil-propenon (Şekil 2.14.) gibi heteroaril şalkonların, içinde tümör ile oluşan kanser hücrelerini incelemiştir. Bu çalışmada, fenilpropenonun kanser hücre aktiviteleri karşılaştırılmış, test edilen heteroaril şalkonlar arasında en güçlü kanser hücre aktivitesi olan bileşik için tiyofen şalkon kullanılmıştır. Anti-kanser aktivite için fenilpropenon parçasının 1-konumunda fenilin önemi belirtilmiştir [43].

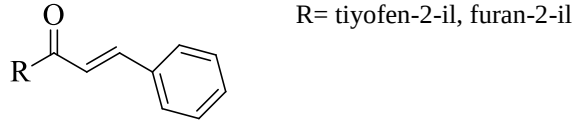


Şekil 2.13. 3-fenil-1-tiyofen-2-il-propenon



Şekil 2.14. 1-furan-2-il-3-fenil-propenon

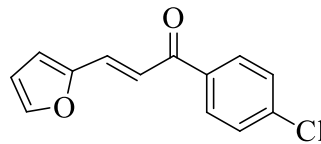
Tran ve arkadaşları, ikame edilmiş benzaldehitler ve heteroaril metil ketonlar arasında Claisen-Schmidt kondenzasyon reaksiyonları ile bir dizi basit heteroaril şalkon (Şekil 2.15.) sentezlemişlerdir ve antibakteriyel aktivitelerini değerlendirmişlerdir [44].



Şekil 2.15. Furan ve tiyofen bazlı şalkon

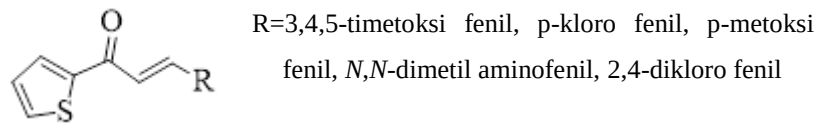
Antimikrobiyal taramada, furan bazlı şalkonlar, tiyofen bazlı şalkonlardan daha iyi aktivite göstermiştir. Bu seride, şalkon fenil sisteminin 2 ve 3. pozisyonundaki bir hidroksil grubu ile furan bazlı şalkon güçlü etkiye sahiptir.

Zheng ve arkadaşları, sentezlenmiş heterosiklik kalloz türevleri ve antibakteriyel aktivitelerini test etmişlerdir [45]. Bazı bileşikler gram-pozitif bakterilere karşı iyi antimikrobiyal aktiviteler sunmuştur. Bu seride 1-(4-klorofenil)-3-(furan-2-il)-prop-2-en-1-on (Şekil 2.16.) önemli antimikrobiyal etki göstermiştir.



Şekil 2.16. 1-(4-klorofenil)-3-(furan-2-il)-prop-2-en-1-on

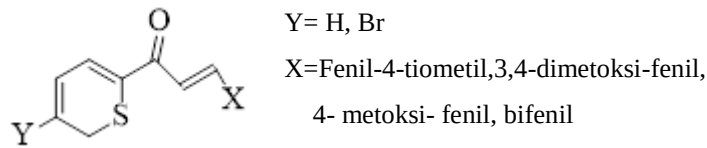
Ramesh ve Rao, 2-asetiltiyofen'den bazı tiyofen bazlı şalkonları (Şekil 2.17.) sentezlemişlerdir ve iltihap önleyici aktivite tayini yapmışlardır. Tüm sentezlenen bileşikler, iltihap önleyici aktivite göstermiştir.



Şekil 2.17. Tiyofen bazlı şalkon

Bu seride tiyofen *N,N*-dimetil aminofenil sübstütüsyonunun en yüksek aktivite sergilediği sonucuna varmışlardır [46].

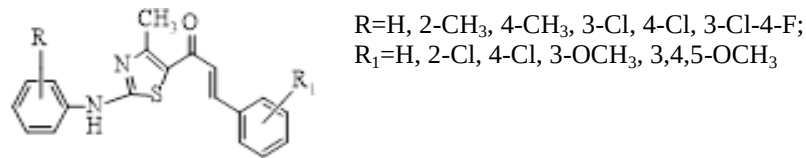
Bag, bir heteroaromatik halkanın (tiyofen) bir parçası olarak ya da bir yan zincir (tiyometil grubu) olarak kükürt içeren bir dizi şalkon (şekil 2.18.) sentezlemiş ve antifungal aktiviteleri test edilmiştir.



şekil 2.18. Bir dizi tiyofen şalkon türevi

Bu bileşklerin flukonazole karşı biyolojik aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bazı bileşikler, flukonazole dirençli bir aktivite göstermiştir. Substitute edilmemiş tiyofen halkası ve benzaldehitin para pozisyonundaki tiyometil sübstütüsyonu olan bileşiklerin iyi bir antifungal (mantar önleyici) aktivite sergiledikleri gözlenmiştir [47]. Tiyofen halkası üzerindeki bromun yer değiştirmesi antifungal aktiviteyi azaltmıştır.

Shi, bir dizi 1-(4-metil-2-arilaminotiazol-5-il)-etanon ile Clasien-Schmidt kondenzasyonu yoluyla bir dizi (E)-1-(4-metil-2-arilaminotiazol-5-il)-3-arilprop-2-en-1-on'ları (şekil 2.19.) sentezlemiştir.

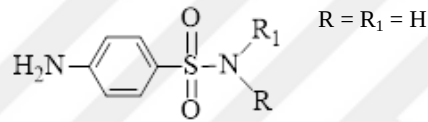


şekil 2.19. 1-(4-metil-2-arilaminotiazol-5-il)-3-arilprop-2-en-1-on

Aril aldehitler ile metil-2-(arilamino)-tiazol-5-il)-etanon'un bütün bu tiazolil-şalkonların insan kanser hücre çalışmaları üzerinde sitotoksisite analizi ile değerlendirilmiş ve test edildiğinde, düşük çözünürlüğe sahip birçok tiazolil-şalkonun, sitotoksisite analizinin kesinliğini etkileyen inhibisyon oranlarının mikroskopla gözlenenin %80'i aşan kısmının kısmen çöktüğu gözlenmiştir [48].

2.4. Sülfonamidler

Sülfonamidler (sülfa ilaçlar) (Şekil 2.20.), çeşitli hastalıklara karşı önleyici ve kemoterapötik ajanlar olarak bilinen ve sistematik olarak kullanılan ilk ilaçlardır [49]. Bu işlevselliği içeren 30'dan fazla ilaç antibakteriyel ve antifungal için klinik kullanımdadır. [50-51]. Ticari öneme sahip karbonik anhidraz inhibitörleri olarak kullanılan bazı önemli sülfonamid türevleri bulunmaktadır [52]. Bunlar aynı zamanda, idrar, bağırsak tedavisi ve obezite için de etkilidir [53]. Son zamanlarda sülfonamidler, anti-viral, HIV proteaz inhibitörü ve Alzheimer hastalığında bir anti-kanser ajan olarak kullanılmaktadır [54].



Şekil 2.20. Sülfonamidlerin genel yapısı

Sülfanilamidler, keşfinden sonra binlerce kimyasal çeşitleme ile incelenmiş ve SO_2NH_2 grubunun bir hidrojen atomunun yerini heterosiklik halka aldığı bileşiklerden en iyi tedavi sonuçları elde edilmiştir [55]. Bugüne kadar yirmiden fazla sülfanilamid türevleri sentezlenmiştir [56]. Bu sentezler, ana yapıya bağlı olarak değişen farmakolojik özelliklere sahip yeni bileşiklerin (R, R_1 , hidrojen, alkil, aril veya heteroaril vs.) keşfiyle sonuçlanmıştır [57]. Daha ileri çalışmalar, yüksek ile orta derecede antibakteriyel aktivite gösteren değişime uğrayan sülfonamidlerin ortaya çıktığını göstermiştir [58]. Alifatik sülfonamidler gram (+) bakteriler için güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu ve karbon zincirinin uzunluğu arttıkça antibakteriyel aktivitenin azaldığı gözlenmiştir [59]. Ayrıca yeni makrosiklik bis-sülfonamidler antimikrobiyal aktiviteler göstermiştir [60].

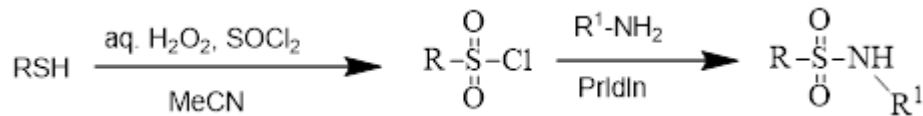
2.4.1. Tiyollerden sülfonil klorür aracılığıyla sülfonamid eldesi

Tiyollerden sülfonil klorür ile sentezlenen sülfonamidlerin geniş uygulanabilirliği nedeniyle, sentezleri için genel ve etkili yöntemler bulunması amaçlanmıştır. Böylece bu bileşiklerin sentezine devam eden bir ilgi alanı mevcuttur. Bugüne kadar

birçok sentetik yöntem bildirilmiştir. En yaygın ve yeni yöntemlerden bazıları aşağıda kısaca gösterilmiştir. Bu sentetik yöntemlerde sülfonil klorür, katalizör veya Grignard reaktifleri olarak geçiş metalleri oldukça fazla kullanılır.

Aminlerin bir bazın varlığında kloritlerle sülfonilasyonu, sülfonamitlerin hazırlanması için en tipik yöntemdir. Bu yöntem amonyak, birincil veya ikincil aminler, bir baz varlığında sülfonil klorürler ile nükleofilik saldırı içerir. Bu yöntem etkili olmasına rağmen, bazılarının depolanması veya taşınması zor olan sülfonil klorürün mevcudiyetini gerektirir. Buna karşılık sülfonil klorürler, ilgili tiyollerden, genellikle Cl_2 gazının sulu aside veya tiyol içeren iki fazlı bir karışıma karışmasıyla birtakım yöntemler kullanılarak hazırlanabilir. Sülfonil klorürler, sülfonik asitlerin SOCl_2 , POCl_3 veya PCl_5 gibi klorlayıcı maddeler ile işlenmesi suretiyle de hazırlanır [61-63]. Son zamanlarda tiyollerin sülfonamitlere H_2O_2 - SOCl_2 ile doğrudan oksidatif dönüşümü (Şekil 2.21.)’de olduğu gibidir [64].

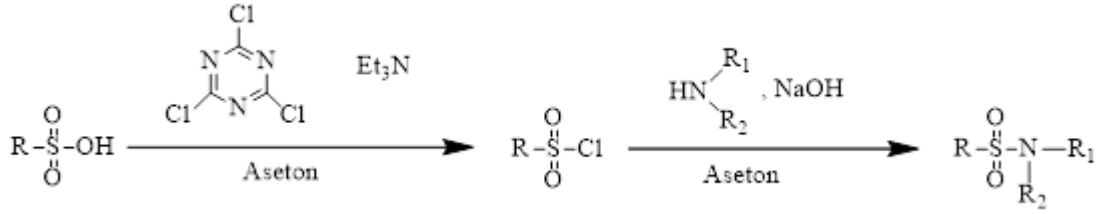
Bahrami ve arkadaşları, aminler ile ilgili çalışmalarında karşılık gelen sülfonamitleri, çok kısa reaksiyon sürelerinde mükemmel verimlerde elde etmişlerdir [65].



Şekil 2.21. Tiyollerin H_2O_2 - SOCl_2 ile sülfonamitlere dönüştürülmesi

2.4.2. Sülfonik asitlerden sülfonamitlerin eldesi

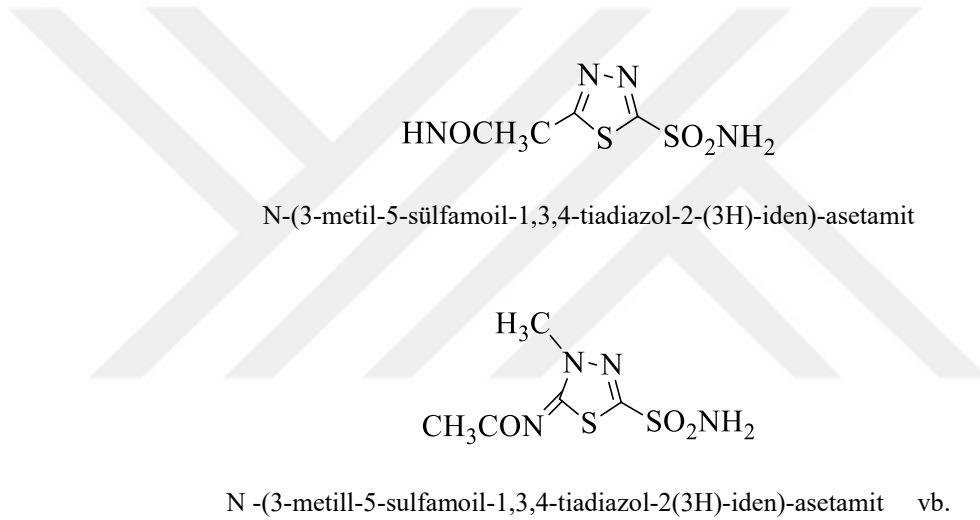
Sülfonil klorür, sülfonik asit ile başlayan ara ürün olarak oluşur. Kolay ve kullanışlı bir şekilde, bu sentez mikrodalga ışınlaması altında gerçekleştirilir ve iyi bir fonksiyonel grup toleransı sergileyerek yüksek verim sağlar (Şekil 2.22.) [66].



Şekil 2.22. Mikrodalga ışınımı ile sülfonamitlerin sentezi

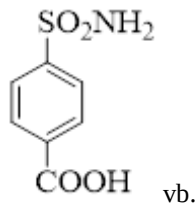
2.4.3. Sülfonamitlerin kullanım alanları

Sülfonamitler, karbonik anhidraz inhibitörleriyle antiglokom ajanları olarak kullanılırlar [67].



Şekil 2.23. Karbonik anhidraz inhibitörü olan bazı sülfonamitler

Kanserle ilişkili izoformları hedef alan sülfonamitler ilaç tasarımında kullanılmaktadır [68].



Şekil 2.24. Sülfanoil benzoik asit

Ayrıca Alzheimer ve bilişsel hastalıkların tedavisinde fenil sülfonamitler kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra kaygı ve uykusuzluk problemlerinde de ilaç olarak sülfonamitler kullanılmaktadır. Farmokolojik olarak obezite ve diyabet

hastalıklarında ve ağrı kesicilerde sübfonamitler kullanılmaktadır. Sekonder veya tersiyer sübfonamitler bitkilerin tedavisi için yararlı olarak gösterilir.



BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan cihazlar

Deneyisel çalışmalarda ısı kaynağı olarak IKA Labortechnik marka ısıtıcılı karıştırıcılar kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde HEIDOLPH Labaroto 4000 marka döner buharlaştırıcı cihazları kullanıldı. Tartımlar OHAUS Analytical marka hassas terazide yapıldı. Sentezlenen maddelerin erime noktaları DSC Perkinelmer marka cihazda belirlendi.

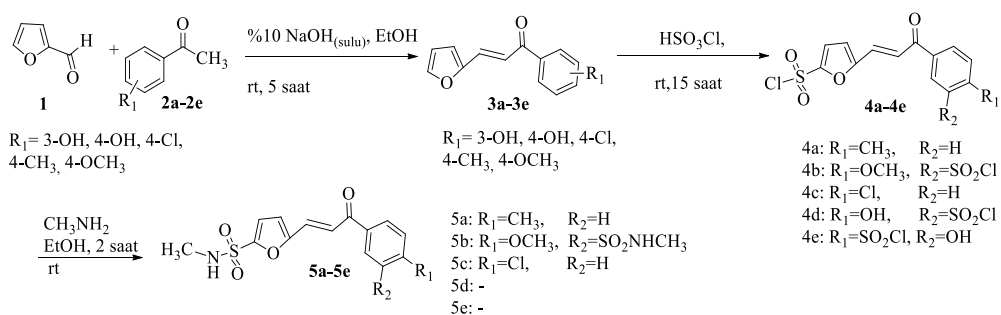
^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları VARIAN marka Mercury Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi.

3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler

Çalışmada kullanılan çözücü ve kimyasallar Merck, Alfa Aesar ve Sigma-Aldrich firmalarından temin edildi.

3.2. Yöntem

Bu çalışmadaki yapılan sentezler basamakları Şekil 3.1.'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Sülfonamit grubu içeren furfurylşalkon türevlerinin sentezi

3.2.1. Yöntem 1: Furfurilşalkon türevlerinin (3a-e) sentezi

100 mL'lik reaksiyon balonuna 1,5 mmol 2-furfuraldehit (1) ve 1 mmol asetofenon türevleri (2a-2e) koyularak 30 mL etanolde çözüldü. Üzerine %10 luk 5 mL sulu NaOH ilave edildi ve 5 saat, oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışım 100 mL buzlu su üzerine döküldü ve 5 mL 2 M HCl eklendi. Oluşan katılar krozedden süzülerek soğuk su ile yıkandı, 50 °C de kurutuldu.

3.2.2. Yöntem 2: Furfurilşalkon-2-sülfonilklorür (4a-e) sentezi

25 mL'lik reaksiyon balonuna 1mmol furfurilşalkon türevleri (3a-3e) koyularak üzerine buz banyosunda 5 mL klorosülfonik asit yavaşça eklendi. Karışım oda sıcaklığına alınarak 15 saat karıştırıldı. Daha sonra 100 mL buzlu su üzerine damla damla dökülerek buzlar eriyene kadar karıştırıldı. Oluşan katılar krozedden süzülerek soğuk su ile yıkandı, 50°C de kurutuldu.

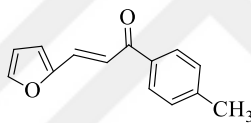
3.2.3. Yöntem 3: Furfurilşalkon-2-(N-metil)-sülfonamit (5a-c) sentezi

100 mL'lik reaksiyon balonuna 1 mmol furfurilşalkon-2-sülfonilklorür türevleri (4a-4e) koyularak 20 mL etanolde çözüldü. Buz banyosunda üzerine 15 mL metilaminin etanol çözeltisi eklendi ve 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda balondaki çözücü evaporatörde buharlaştırıldı. Oluşan katılar kloroform da yıkanarak krozedden süzüldü ve kurutuldu.

BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

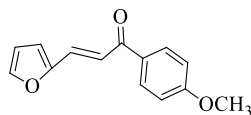
4.1. Sentezlenen Furfurilşalkon Bileşiklerinin Spektral Verileri

(E)-3-(furan-2-il)-1-(p-tolil)-prop-2-en-1-on (3a) (Şekil 4.1.) sarı renkli olup %92 verimle yöntem-1'e göre sentezlendi. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 2.43 (3H, s), 6.50 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.28 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.41-7.61 (3H, m), 7.94 (2H, d, $J=7.6$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 21.9, 112.9, 116.3, 119.5, 128.8, 129.5, 130.6, 135.7, 143.9, 145.0, 151.9, 189.6. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 1'de verilmiştir.



Şekil 4.1. 3a numaralı bileşiğin yapısı

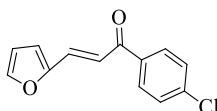
(E)-3-(furan-2-il)-1-(4-metoksifenil)-prop-2-en-1-on (3b) (Şekil 4.2.) krem renkli olup %96 verimle yöntem-1'e göre sentezlendi. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 3.87 (3H, s), 6.50 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.96 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.43-7.60 (3H, m), 8.04 (2H, d, $J=8.2$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 55.7, 112.9, 114.0, 116.2, 119.3, 130.2, 131.0, 131.2, 145.0, 152.0, 163.6, 188.3. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 2'de verilmiştir.



Şekil 4.2. 3b numaralı bileşiğin yapısı

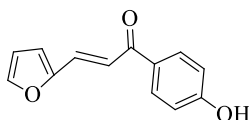
(E)-1-(4-klorofenil)-3-(furan-2-il)-prop-2-en-1-on (3c) (Şekil 4.3.) sarı renkli olup %95 verimle yöntem-1'e göre sentezlendi. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 6.50-

6.52 (1H, dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 3.2$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.53 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 7.97 (2H, d, $J = 8.5$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 113.0, 117.0, 118.8, 129.1, 130.0, 131.3, 136.6, 139.4, 145.4, 151.7, 188.7. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 3’de verilmiştir.



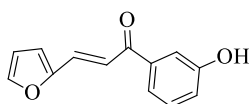
Şekil 4.3. 3c numaralı bileşiğin yapısı

(E)-3-(furan-2-yl)-1-(4-hidroksifenil)-prop-2-en-1-on (3d) (Şekil 4.4.) krem renkli olup %88 verimle yöntem-1’e göre sentezlendi. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ/ppm : 6.28 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.67 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 7.25-7.31 (2H, m), 7.70 (2H, d, $J = 8.2$ Hz); ^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ/ppm : 112.7, 115.6, 115.7, 119.3, 129.6, 129.7, 130.9, 144.8, 151.7, 162.3, 187.9. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 4’de verilmiştir.



Şekil 4.4. 3d numaralı bileşiğin yapısı

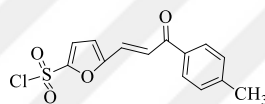
(E)-3-(furan-2-yl)-1-(3-hidroksifenil)-prop-2-en-1-on (3e) (Şekil 4.5.) krem renkli olup %90 verimle yöntem-1’e göre sentezlendi. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 6.50-6.52 (1H, dd, $J_1 = 2.6$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz), 7.36 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 7.50-7.60 (3H, m), 7.72 (1H, t, $J = 2.3$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 113.0, 115.3, 117.1, 119.3, 120.7, 121.2, 130.1, 131.4, 139.6, 145.4, 151.8, 156.7, 190.4. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 5’te verilmiştir.



Şekil 4.5. 3e numaralı bileşiğin yapısı

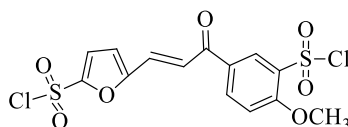
4.2. Sentezlenen Furfurilşalkon-2-sülfonil klorür Türevlerinin (4a-e) Spektral Verileri

(E)-5-(3-okso-3-(p-tolil)-prop-1-en-1-il)-furan-2-sülfonil klorür (4a) (Şekil 4.6.) kahverengi renkli olup % 77 verimle yöntem-2'ye göre sentezlendi. E.N. 149.66 °C, ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 2,39 (3H, s), 6.75 (1H, d, *J*= 3.5 Hz), 7.19-7.29 (3H, m), 7.50 (1H, d, *J*= 15.5 Hz), 7.68 (1H, d, *J*= 15.5 Hz), 7.91 (2H, d, *J*= 8.2 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ/ppm: 22.0, 115.3, 120.8, 125.6, 127.9, 129.1, 129.8, 134.8, 145.0, 150.1, 156.7, 188.3. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla EK 6'da verilmiştir.



Şekil 4.6. 4a numaralı bileşiğin yapısı

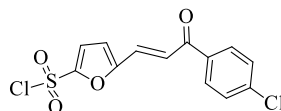
(E)-5-(3-(3-(klorosülfonil)-4-metoksifenil)-3-oksoprop-1-en-1-il)-furan-2-sülfonil klorür (4b) (Şekil 4.7.) koyu kahverengi renğinde olup %82 verimle yöntem-2'ye göre sentezlendi. E.N. 141.96 °C, ¹H NMR (CDCl₃+DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ/ppm: 3.86 (3H, s), 6.75 (1H, d, *J*= 3.8 Hz), 7.05 (1H, d, *J*= 8.8 Hz), 7.14 (1H, d, *J*= 3.8 Hz), 7.33 (1H, d, *J*= 15.5 Hz), 7.42 (1H, d, *J*= 15.5 Hz), 8.14-8.17 (1H, dd, *J*₁= 2.4 Hz, *J*₂= 8.8 Hz), 8.29 (1H, d, *J*= 2.0 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ/ppm: 57.6, 113.6, 116.1, 120.6, 123.8, 129.4, 129.8, 131.0, 132.3, 137.7, 150.6, 156.0, 161.0, 185.4. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla EK 7'de verilmiştir.



Şekil 4.7. 4b numaralı bileşiğin yapısı

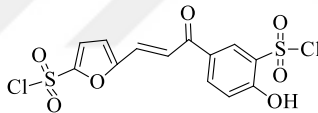
(E)-5-(3-(4-klorofenil)-3-oksoprop-1-en-1-il)-furan-2-sülfonil klorür (4c) (Şekil 4.8.) koyu kahverengi renğinde olup %80 verimle yöntem-2'ye göre sentezlendi. E.N. 141.57 °C, ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 6.83 (1H, d, *J*= 3.2 Hz), 7.36 (1H, d, *J*= 3.0 Hz), 7.51 (2H, d, *J*= 7.6 Hz), 7.59 (1H, d, *J*= 15.6 Hz), 7.70 (1H, d, *J*= 7.6

Hz), 8.01 (2H, d, $J = 7.9$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 115.7, 120.7, 124.8, 128.7, 129.5, 130.3, 135.6, 140.4, 150.4, 156.3, 187.6. ^1H NMR ve ^{13}C NMR IR spektrumları sırasıyla EK 8’de verilmiştir.



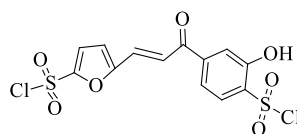
Şekil 4.8. 4c numaralı bileşiğin yapısı

(E)-5-(3-(3-(klorosülfonil)-4-hidroksifenil)-3-oksoprop-1-en-1-il)-furan-2-sülfonil klorür (4d) (Şekil 4.9.) siyah renkli olup %68 verimle yöntem-2’ye göre sentezlendi. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 6.90 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.66 (2H, s), 8.33-8.36 (1H, dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz), 8.57 (1H, d, $J = 2.3$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 116.3, 119.9, 120.7, 123.6, 128.9, 129.6, 129.7, 130.1, 138.0, 150.6, 155.9, 158.5, 185.3. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 9’da verilmiştir.



Şekil 4.9. 4d numaralı bileşiğin yapısı

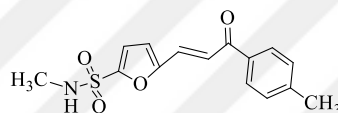
(E)-5-(3-(4-(klorosülfonil)-3-hidroksifenil)-3-oksoprop-1-en-1-il)-furan-2-sülfonil klorür (4e) (Şekil 4.10.) siyah renkli olup %62 verimle yöntem-2’ye göre sentezlendi. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 4.22 (1H, br, *OH*), 6.85 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.13-7.17 (1H, m), 7.36 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.42 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.54-7.68 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 15.5$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 115.3, 115.7, 120.7, 121.5 (x2), 125.3, 128.6, 130.5, 138.6, 150.3, 156.3, 156.7, 189.1. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 10’da verilmiştir.



Şekil 4.10. 4e numaralı bileşiğin yapısı

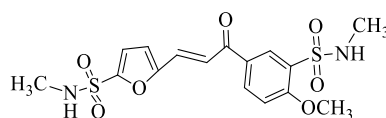
4.3. Sentezlenen Furfurilşalkon-2-(*N*-metil)-sülfonamit Türevlerinin (5a-c) Spektral Verileri

(*E*)-*N*-metil-5-(3-okso-3-(*p*-tolil)-prop-1-en-1-il)-furan-2-sülfonamit (5a) (Şekil 4.11.) kahverengi renginde olup %90 verimle yöntem-3'e göre sentezlendi. E.N. 148.60 °C, ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 2.38 (3H, s), 2.74 (3H, s), 6.71 (1H, d, *J*= 3.3 Hz), 7.07 (1H, d, *J*= 3.3 Hz), 7.26 (2H, d, *J*= 7.9 Hz), 7.50 (1H, d, *J*= 15.5 Hz), 7.56 (2H, d, *J*= 15.5 Hz), 7.90 (2H, d, *J*= 8.2 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ/ppm: 21.9, 29.5, 115.6, 118.6, 123.1, 129.0, 129.1, 129.7, 135.0, 144.6, 148.8, 154.8, 189.0. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla EK 11'de verilmiştir.



Şekil 4.11. 5a numaralı bileşiğin yapısı

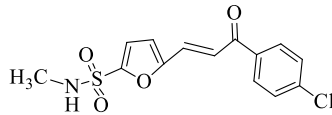
(*E*)-5-(3-(4-metoksi-3-(*N*-metilsülfamoil)-fenil)-3-okso-prop-1-en-1-il)-*N*-metil furan-2-sülfonamit (5b) (Şekil 4.12.) koyu kahverengi renginde olup %84 verimle yöntem-3'e göre sentezlendi. E.N. 154.03 °C, ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 2.58 (3H, d, *J*= 5.2 Hz), 2.72 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.07 (1H, q, *J*= 5.2 Hz, *NH*), 5.35 (1H, br, *NH*), 6.72 (1H, d, *J*= 3.5 Hz), 7.07 (1H, d, *J*= 3.5 Hz), 7.10 (1H, d, *J*= 8.8 Hz), 7.53 (2H, s), 8.22-8.24 (1H, dd, *J*₁= 2.3 Hz, *J*₂= 8.8 Hz), 8.50 (1H, d, *J*= 2.0 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ/ppm: 29.5, 29.8, 57.2, 112.6, 116.3, 118.9, 122.0, 126.4, 129.9, 130.6, 131.7, 135.8, 149.0, 154.6, 160.0, 186.6. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla EK 12'de verilmiştir.



Şekil 4.12. 5b numaralı bileşiğin yapısı

(*E*)-5-(3-(4-klorofenil)-3-okso-prop-1-en-1-il)-*N*-metil-furan-2-sülfonamit (5c) (Şekil 4.13.) koyu kahverengi renginde olup %73 verimle yöntem-3'e göre sentezlendi. E.N. 171.10 °C, ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 2.80 (3H, d, *J*= 5.0 Hz), 4.89

(1H, q, $J= 5.2$ Hz, *NH*), 6.77 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 7.12 (1H, d, $J= 3.5$ Hz), 7.48 (2H, d, $J= 8.5$ Hz), 7.55 (2H, s), 7.98 (2H, d, $J= 8.8$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 29.6, 116.0, 118.8, 122.5, 129.3, 129.7, 130.2, 135.9, 140.1, 148.9, 154.6, 188.0. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 13’de verilmiştir.



Şekil 4.13. 5c numaralı bileşiğin yapısı

5d ve 5e numaralı bileşikler elde edilememiştir.

BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

2-furfurilaldehit farklı asetofenon türevleri ile Claisen-Smith tepkimesi sonucu beş adet furfurilşalkon türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde 6.50 ppm civarında furan halkasının dört pozisyonunda ki proton, 6.70 ppm civarında ve 7.50 ppm civarında 3 ve 5 pozisyonundaki protonlar pik vermiştir. Bunun yanında 7.20 ve 7.90 ppm civarında asetofenon halkasından gelen protonlar gözlemlenmiştir. İki aromatik halka arasında ki α , β doymamış sisteminde ki çift bağa ait protonlar 7.50 ppm civarında $J= 15.2$ ve 15.5 Hz sahip dublet şeklinde pik vermiştir. 15.2 ve 15.5 Hz'lik bu J değerleri bileşiklerin E izomeri olduğunu göstermektedir.

3a-3e nolu bileşiklerin ^{13}C NMR'larında genel olarak 112-135 ppm arasında aromatik halka ve α , β doymamış sisteminin çift bağ karbonları görülmektedir. 145 ppm civarında furan halkasının 2 numaralı karbonu yer almaktadır. Ayrıca 3a bileşiğinde ki $\text{R}=\text{CH}_3$ grubunun bağlı olduğu fenil halkasındaki 4' karbonu 145 ppm' de; 3b, 3d ve 3e fenil halkasına oksijen atomlarının bağlı olduğu karbonlar yaklaşık 163 ppm' de görülmektedir. 189 ppm civarında da α , β doymamış sisteminin karbonil piki yer almaktadır.

Furfurilşalkon türevleri aşırı miktarda klorosülfonik asit ile reaksiyona sokulduğunda ilk önce furan halkasının sülfolanması beklenmektedir. 4a (R_1 : 4- CH_3) ve 4c (R_1 : 4-Cl) bileşiklerinde beklenildiği gibi furan halkasının 2 pozisyonuna $-\text{SO}_2\text{Cl}$ grubu bağlanmıştır. Öte yandan 4b (R_1 : 4- OCH_3), 4d (R_1 : 4-OH) ve 4e (R_1 : 3-OH) bileşiklerinde furan halkasının yanında fenil halkasınada $-\text{SO}_2\text{Cl}$ grubu bağlandığı belirlenmiştir. Bu bileşiklerdeki R_1 gruplarının fenil halkasını kuvvetli bir şekilde aktive ettiğinden dolayı bu sonuç çok şaşırtıcı değildir.

Klorosülfonik asit miktarının azaltılarak yapılan denemelerde bu moleküller için sadece furan halkasının sülfolandığı bileşikler elde edilememiştir. Bu da reaksiyon mekanizmasının, her iki halkanın aynı anda sülfolanması üzerinden gerçekleştiğini gösterir. Bu bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında 6.75 ve 7.15 ppm civarında furan halkasının 3 ve 4 pozisyonlarındaki protonlara ait dublet olarak görülür. Ayrıca üzerindeki R grubuna bağlı olarak 7 ppm ve 8 ppm civarında da fenil halkasına ait protonlar sinyal vermiştir. 7-8 ppm arasında değişen noktalarda $J = 15.5$ Hz değerine sahip α , β doymamış sisteminin çift bağ pikleri dublet olarak görülmektedir. Bu J değeri sülfolanma sonrasında E izomerinin değişmediğini göstermektedir.

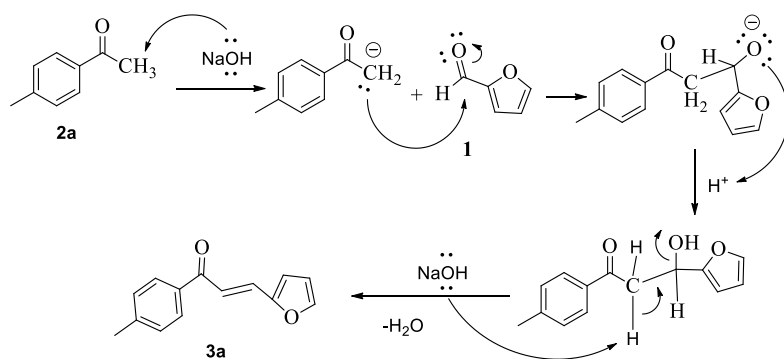
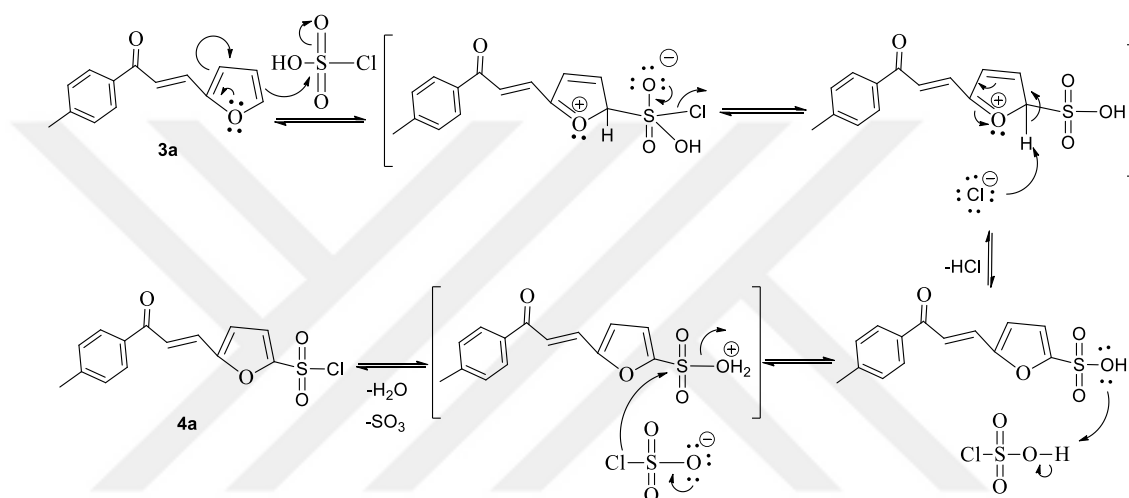
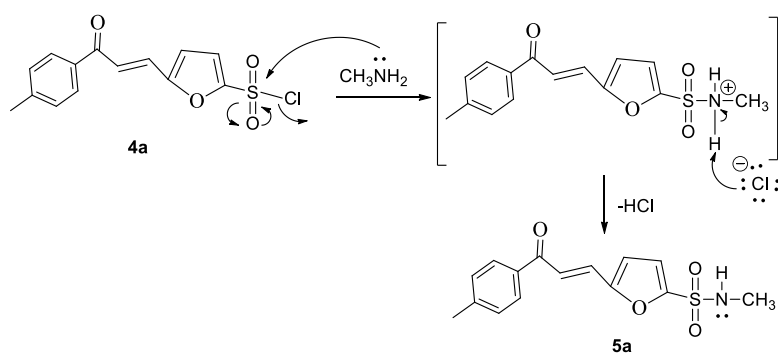
4a-4e numaralı bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumlarında 115-138 ppm arasında aromatik ve çift bağ karbonları yer almıştır. 150 ppm civarında $-\text{SO}_2\text{Cl}$ grubunun bağlı olduğu karbonlar 145 ppm arasında furan halkasının 2 numaralı karbonu ve 187 ppm civarında da karbonil karbonu görülmektedir.

4a-4e numaralı bileşiklerin etanol çözücüsü içerisindeki metilamin ile reaksiyonu sonucu sadece 5a, 5b ve 5c numaralı sülfonamid türevleri elde edilebilmiştir. Fenil halkasında $-\text{OH}$ grubu bulunduran 4d ve 4e numaralı bileşiklerin bu tepkime sonunda oluşan ürünleri izole edilememiştir. Bunun nedeninin fenolik $-\text{OH}$ grubunun asidik protonunun metilamin tarafından koparılarak tuz oluşturduğu ve bu nedenle yer değiştirme tepkimesinin çok düşük verimle veya hiç gerçekleşmediği düşünülmektedir. Bu problemi aşmak için metilamin oranı artırılarak denemeler yapılmış ancak reaksiyon sonunda elde edilen maddelerin NMR'larında beklenen ürünlerin pikleri görülememiştir. Başarı ile sentezlenen 5a-5c numaralı bileşiklerin ^1H NMR'ında 2.75 ppm civarında sülfonamid grubunun $\text{N}-\text{CH}_3$ pikleri belirlenmiştir. Ayrıca 7-8 ppm arasında diğer aromatik pikler ve çift bağ piklerinin varlığı yapımızı doğrulamaktadır. α , β doymamış sistemine ait $J = 15.5$ Hz değerindeki çift bağ piklerinden elde edilen bu ürünlerin E izomeri olduğu görülmektedir. 5b bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda 5.07 ve 5.35 ppm'de 2 adet NH piki ve 2.58 ile 2.72 ppm'de 2 adet $\text{N}-\text{CH}_3$ pikinin varlığı bu moleküle 2 tane sülfonamid grubu bağlandığını kanıtlamıştır.

5a-5c numaralı bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumlarında da 29.5 ppm civarında sülfonamit grubunun azota bağlı karbon piki görülmektedir. 148 ppm'ler de sülfonamit grubunun bağlı olduğu karbonlar 188 ppm civarında karbonil grubu karbonu ve 115-145 ppm arasında da diğer aromatik ve çift bağ pikleri yer almaktadır. Ayrıca 5b numaralı bileşikte 29.5 ve 29.8 ppm'de 2 adet N-CH_3 piki, 126.4 ve 154.6 ppm'de iki adet sülfonamit grubunun bağlı olduğu aromatik karbonlar ve 160.0 ppm'de $-\text{OCH}_3$ grubunun bağlı olduğu aromatik karbon yapımızda iki adet sülfonamit grubunun olduğu ispatlanmaktadır. Bu sonuçlara bakıldığında, sentezlenen tüm bileşiklerin yapılarının doğruluğu belirlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden 5a bileşiğinin mekanizması Şekil 5.1.'de verilmiştir.

Sülfonamit bileşiklerinin kuvvetli karbonik anhidraz (CA) enzim inhibitörleri oldukları bilinmektedir. Ayrıca şalkon türevlerinin ve heterosiklik aromatik yapılar içeren moleküllerin farklı biyolojik aktiviteye ve geniş bir kullanım alanlarına sahip oldukları Bölüm 2'de sunulmuştur. Bu çalışmada sentezlenen sülfonamit grubu içeren furfurilşalkon türevlerinin de farklı biyolojik ve farmakolojik özellik göstermeleri aynı zamanda CA enziminide kuvvetli bir şekilde inhibe etmesi beklenmektedir.

Bu tez çalışmasında 13 adet furfurilşalkon türevi sentezlenmiş ve yapıları ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları ile doğrulanmıştır. Bu bileşiklerin çeşitli aminlerle ve R grupları ile farklı türevleri sentezlenerek sayıları arttırılabilir. Ayrıca sentezlenen bu bileşiklerin CA inhibisyonları, çeşitli biyolojik ve farmakolojik özelliklerinin incelenmesi bu çalışmalara değer katacaktır. Bu bağlamda bu tez çalışması geliştirilebilir, devam ettirebilir ve genç araştırmacılara yeni fikirler verecek niteliğe sahip olabilir.

1. Basamak**2. Basamak****3. Basamak**

Şekil 5.1. 5a bileşiğinin sentez şeması

KAYNAKLAR

- [1] Bukhari, S.N.A., Jantan, I., Jasamai, M., Anti-inflammatory trends of 1,3-diphenyl-2-propen-1-one derivatives. *Mini Rev. Med. Chem.*, 13, 87–94, 2001.
- [2] Nowakowska, Z., A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *Eur. J. Med. Chem.*, 42, 125–137, 2007.
- [3] Ni, L., Meng, C.Q., Sikorski, J.A., Recent advances in therapeutic chalcones. *Expert Opin. Ther. Pat.*, 14, 1669–1691, 2004.
- [4] Hayat, F., Salahuddin, A., Umar, S., Azam, A., Synthesis, characterization, antiamoebic activity and cytotoxicity of novel series of pyrazoline derivatives bearing quinoline tail. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 4669–4675, 2010.
- [5] Ingarsal, N., Saravanan, G., Amutha, P., Nagarajan, S., Synthesis, in vitro antibacterial and antifungal evaluations of 2-amino-4-(1-naphthyl)-6-arylpyrimidines. *Eur. J. Med. Chem.*, 42, 517–520, 2007.
- [6] Selvam, T.P., Karthick, V., Kumar, P.V., Ali, M.A., Antiepileptic activity of novel 2-(substituted benzylidene)-7-(4-fluorophenyl)-5-(furan-2-yl)-2H thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(7H)-one derivatives. *Lett. Drug Des. Discov.*, 10, 204–210, 2013.
- [7] Reddy, V.M, Reddy, K.R., Synthesis and biological evaluation of some novel 3-(5-substituted benzimidazole-2-yl)-5-aryl isoxazolines. *Chin. Chem. Lett.*, 21, 1145–1148, 2010.
- [8] Kanagarajan, V., Thanusu, J., Gopalakrishnan, M., Synthesis and in vitro microbiological evaluation of an array of biolabile 2-morpholino-N-(4, 6-diarylpyrimidin-2-yl) acetamides. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 1583–1589, 2010.
- [9] Dinkova-Kostova, A.T., Abeygunawardana, C., Talalay, P., Chemoprotective properties of phenyl propenoids, bis (benzylidene) cycloalkanones, and related Michael reaction acceptors: correlation of potencies as phase 2 enzyme inducers and radical scavengers. *J. Med. Chem.*, 41, 5287–5296, 1998.
- [10] Mendes, V., Monteiro, R.R., Pestana, D., Teixeira, D., Calhau, C.A.O., Azevedo, I., Xanthohumol influences preadipocyte differentiation: Implication of antiproliferative and apoptotic effects. *J. Agric. Food Chem.*, 56, 11631–11637, 2008.

- [11] Modzelewska, A., Pettit, C., Achanta, G., Davidson, N.E., Huang, P., Khana, S.R., Anticancer activities of novel chalcone and bis-chalcone derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 3491–3495, 2006.
- [12] Reddy, M.V.B., Su, C.R., Chiou, W.F., Liu, Y.N., Chen, R.Y.H., Bastow, K.F., Design, synthesis, and biological evaluation of mannich bases of heterocyclic chalcone analogs as cytotoxic agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 7358–7370, 2008.
- [13] Vogel, S., Ohmayer, S., Brunner, G., Heilman, J., Natural and non-natural prenylated chalcones: synthesis, cytotoxicity and anti-oxidative activity. *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 4286–4293, 2008.
- [14] Sharma, A., Chakravarti, B., Gupt, M.P., Siddiqui, J.A., Konwar, R., Tripathi, R.P., Synthesis and anti-breast cancer activity of biphenyl based chalcones. *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 4711–4720, 2010.
- [15] Nielsen, S.F., Boesen, T., Larsen, M., Schønning, K., Kromann, H., Antibacterial chalcones-bioisosteric replacement of the 4-hydroxy group. *Bioorg. Med. Chem.*, 12, 3047–3054, 2004.
- [16] Boeck, P., Leal, P.C., Yunes, R.A., Fiiho, V.C., Lopez, S., Sortino, M., Antifungal activity and studies on mode of action of novel xanthoxyline-derived chalcones. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 338, 87–95, 2005.
- [17] Wu, J.H., Wang, X.H., Yi, Y.H., Lee, K.H., Anti-AIDS agents 54, A potent antiHIV chalcone and flavonoids from genus *Desmos*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 1813–1815, 2003.
- [18] Lin, Y.M., Zhou, Y., Flavin, M.T., Zhou, L.M., Nie, W., Chen, F.C., Chalcones and flavonoids as anti-tuberculosis agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 10, 2795–2802, 2002.
- [19] Li, R., Kenyon, G.L., Cohen, F.E., Chen, X., Gong, B., Dominguez, J.N., In vitro antimalarial activity of chalcones and their derivatives. *J. Med. Chem.*, 38, 5031–5037, 1995.
- [20] Geyer, J.A., Keenan, S.M., Woodardi, C.L., Thompson, P.A., Gerena, L., Nichols, D.A., Selective inhibition of Pfmrk, a *Plasmodium falciparum* CDK, by antimalarial 1, 3-diaryl-2-propenones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 1982–1985, 2009.
- [21] Mishra, N., Arora, P., Kumar, B., Mishra, L.C., Bhattacharya, A., Awasthi, S.K., Synthesis of novel substituted 1, 3-diaryl propenone derivatives and their antimalarial activity in vitro. *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 1530–1535, 2008.
- [22] Kayser, O., Kiderlen, A.F., In vitro leishmanicidal activity of naturally occurring chalcones. *Phytother. Res.*, 15, 148–152, 2001.
- [23] Nielsen, S.F., Chen, M., Theander, T.G., Kharazmi, A., Christensen, S.B., Synthesis of antiparasitic licorice chalcones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 5, 449–452, 1995.

- [24] Enoki, T., Ohnogi, H., Nagamine, K., Kudo, Y., Sugiyama, K., Tanabe, M., Antidiabetic activities of chalcones isolated from a Japanese herb, *Angelica keiskei*. *J. Agric. Food Chem.*, 55, 6013–6017, 2007.
- [25] Damazio, R.G., Zanatta, A.P., Cazarolli, L.H., Chiaradia, L.D., Mascarello, A., Nunes, R.J., Antihyperglycemic activity of naphthylchalcones. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 1332–1337, 2010.
- [26] Khatib, S., Nerya, O., Musa, R., Shmuel, M., Tamir, S., Vaya, J., Chalcones as potent tyrosinase inhibitors: the importance of a 2,4-substituted resorcinol moiety. *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 433–441, 2005.
- [27] Jun, N., Hong, G., Jun, K., Synthesis and evaluation of trihydroxychalcones as a new class of tyrosinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 2396–2402, 2007.
- [28] Dong, X., Du, L., Pan, Z., Liu, T., Yang, B., Hu, Y., Synthesis and biological evaluation of novel hybrid chalcone derivatives as vasorelaxant agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 3986–3992, 2010.
- [29] Sahu, N.K., Balbhadra, S.S., Choudhary, J., Kohli, D.V., Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. *Curr. Med. Chem.*, 19, 209–225, 2012.
- [30] Sharma, V., Kumar, V., Kumar, P., Heterocyclic chalcone analogues as potential anticancer agents. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 13, 422–433, 2013.
- [31] Mathew, B., Suresh, A.J., Anbazhagan, S., Synthesis and in silico design of some novel imines of 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-thiol linked to (1hbenzimidazole-2-yl) 3-substituted phenyl prop-2-enes. *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 22, 337–340, 2013.
- [32] Climent, M.J., Corma, A., Iborra, S., Velty, A., Activated hydrotalcites as catalysts for the synthesis of chalcones of pharmaceutical interest. *J. Catal.*, 221(2), 474–482, 2004.
- [33] Shailendra, M., Hemendra, P., Singh, S., Dutta, G., Hari, N.S., Narayana, M., Synthesis and characterization of some chalcone derivatives. *Trends Appl. Sci. Res.*, 2, 52–56, 2007.
- [34] Fukui, K., Matsumoto, T., Nakamura, S., Nakayama, M., Synthetic studies of the flavone derivatives. VII. The synthesis of jaceidin. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 41, 1413–1417, 1968.
- [35] Eddarir, S., Cotellet, N., Bakkour, Y., Rolando, C., An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron Lett.*, 44(28), 5359–5363, 2003.
- [36] Tanemura, K., Suzuki, T., Nishida, Y., Horaguchi, T., Aldol condensation in water using polyethylene glycol 400. *Chem. Inform.*, 36(38), 2005.
- [37] Nakanishi, K., *Natural Products Chemistry*. Kodansha Ltd: Tokyo, Vol. 2. 1975.

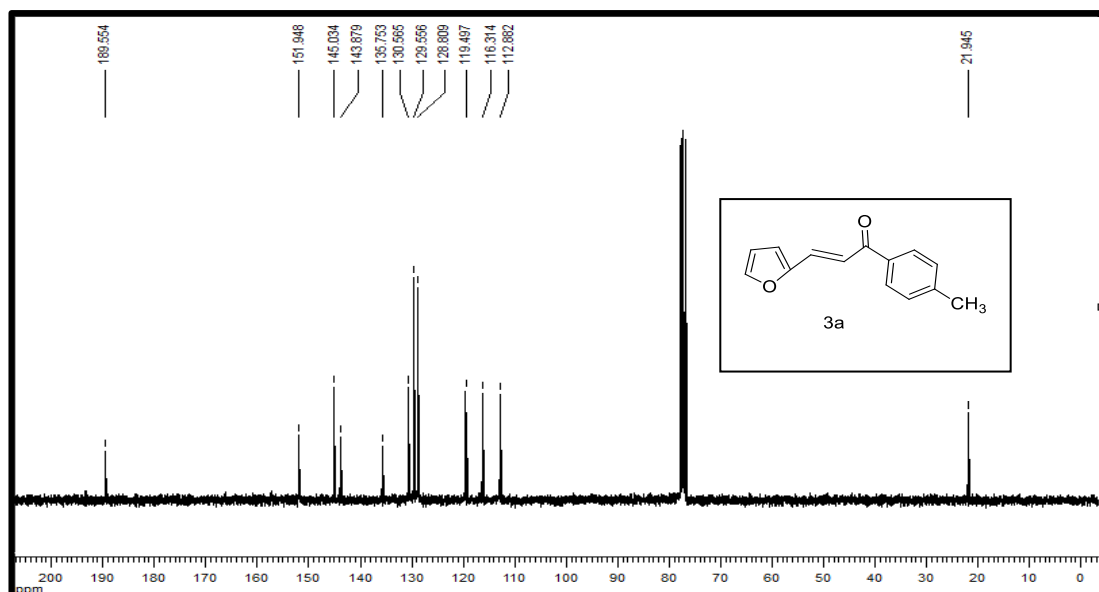
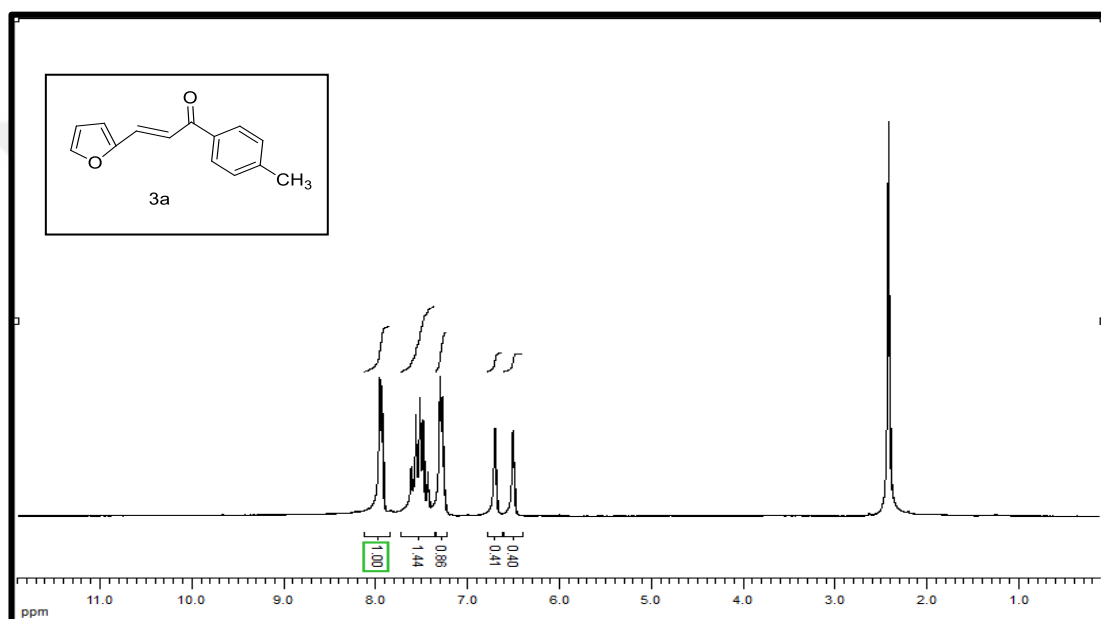
- [38] Bohm, A.B., Introduction to Flavonoids. Harwood Academic Pub: London, 1998.
- [39] De Vasconcelos, A., Campos, V.F., Nedel, F., Seixas, F.K., Dellagostin, O.A., Smith, K.R., Cytotoxic and apoptotic effects of chalcone derivatives of 2-acetyl thiophene on human colon adenocarcinoma cells. *Cell Biochem. Funct.*, 31, 289–297, 2013.
- [40] Robinson, S.J., Petzer, J.P., Petzer, A., Bergh, J.J., Lourens, A.C.U., Selected furanochalcones as inhibitors of monoamine oxidase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23, 4985–4989, 2013.
- [41] Rizvi, S.U.F., Siddiqui, H.L., Johns, M., Detorio, M., Schinazi, R.F., Anti-HIV-1 and cytotoxicity studies of piperidyl-thienyl chalcones and their 2-pyrazoline derivatives. *Med. Chem. Res.*, 21, 3741–3749, 2012.
- [42] Solomon, V.R., Lee, H., Anti-breast cancer activity of heteroaryl chalcone derivatives. *Biomed. Pharmacother.*, 66, 213–220, 2012.
- [43] Lee, J.S., Kang, Y., Kim, J.T., Thapa, D., Lee, E.S., Kim, J.E., The anti-angiogenic and antitumor activity of synthetic phenylpropenone derivatives is mediated through the inhibition of receptor tyrosine kinases. *Eur. J. Pharmacol.*, 67, 22–30, 2012.
- [44] Nguyen, T.T.N., Do, T.H., Huynh, T.N.P., Tran, C.D.T., Thai, K.M., Synthesis and antibacterial activity of some heterocyclic chalcone analogues alone and in combination with antibiotics. *Molecules*, 17, 6684–6696, 2012.
- [45] Zheng, C.J., Jiang, S.M., Chen, Z.H., Ye, B.J., Piao, H.R., Synthesis and antibacterial activity of some heterocyclic chalcone derivatives bearing thiofuran, furan, and quinoline moieties. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 344, 689–695, 2011.
- [46] Ramesh, B., Rao, B.S., Synthesis, spectral studies and anti-inflammatory activity of 2-acetyl thiophene. *Eur. J. Med. Chem.*, 7, 433–436, 2010.
- [47] Bag, S., Ramar, E.S., Degani, M.S., Synthesis and biological evaluation of a, b-unsaturated ketone as potential antifungal agents. *Med. Chem. Res.*, 18, 309–316, 2009.
- [48] Shi, H.B., Zhang, S.J., Ge, Q.F., Guo, D.W., Cai, C.M., Hua, W.X., Synthesis and anticancer evaluation of thiazolyl-chalcones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20, 6555–6559, 2010.
- [49] Hansch, C., Sammes, P.G., Taylor, J.B., Comprehensive Medicinal Chemistry, Vol. 2, Pergamon Press: Oxford, 1990, Chap. 7.1.
- [50] Stokes, S.S., Albert, R., Buurman, E.T., Andrews, B., Shapiro, A.B., Green, O.M., McKenzie, A.R., Otterbein, L.R., Inhibitors of the acetyltransferase domain of N-acetylglucosamine-1-phosphate-uridyl transferase/glucosamine-1-phosphate acetyltransferase (GlmU). Part 2: Optimization of physical properties leading to antibacterial aryl sulfonamides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 7019–7029, 2012.

- [51] Rahavi-Ezabadi, I., Camoutsis, C., Zoumpoulakis, P., Geronikaki, A., Soković, M., Glamočilija, J., Čirič, A., Sulfonamide-1,2,4-triazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: Synthesis, biological evaluation, lipophilicity, and conformational studies. *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 1150-1155, 2008.
- [52] Vullo, D., De Luca, V., Scozzafava, A., Carginale, V., Rossi, M., Supuran, C.T., Capasso, C., The extremo- α -carbonic anhydrase from the thermophilic bacterium *Sulfurihydrogenibium azorense* is highly inhibited by sulfonamides. *Bioorg. Med. Chem.*, 21, 4521-4531, 2013.
- [53] Hu, B., Ellingboe, J., Han, S., Largis, E., Lim, K., Malamas, M., Mulvey, R., Niu, C., Oliphant, A., Pelletier, J., Singanallore, T., Sum, F.W., Tillett, J., Wong, V., Novel (4-piperidin-1-yl)-phenyl sulfonamides as potent and selective human β_3 agonists. *Bioorg. Med. Chem.*, 8, 2045-2050, 2001.
- [54] Roush, W.R., Gwaltney, S.L., Cheng, J., Scheidt, K.A., McKerrow, J.H., Hansell, E., Vinyl sulfonate esters and vinyl sulfonamides: potent, irreversible inhibitors of cysteine proteases. *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 10994-10995, 1998.
- [55] Lawrence, H.R., Kazi, A., Luo, Y., Kendig, R., Ge, Y., Jain, S., Daniel, K., Santiago, D., Guida, W.C., Sebt, S.M., Synthesis and biological evaluation of naphthoquinone analogs as a novel class of proteasome inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 5576-5581, 2010.
- [56] Fujita, T., Hansch, C., Analysis of the structure-activity relationship of the sulfonamide drugs using substituent constants. *J. Med. Chem.*, 10, 991-993, 1967.
- [57] Anand, N., Sulfonamides and Sulfons. In Wolff M E (ed.). *Burger's Medicinal Chemistry*, Vol 2, 5th ed, New York, Wiley- Interscience, 1996, Chapter 33.
- [58] Alsughayer, A., Elassar, A.Z., Seham, M., Fakhreia, A.S., Synthesis, structure analysis and antibacterial activity of new potent sulfonamide derivatives. *J. Biomaterials and Nanobiotechnology.*, 2, 144-150, 2011.
- [59] Ozbek, N., Katircioğlu, H., Karacan, N., Baykal, T., Synthesis, characterization and antimicrobial activity of new aliphatic sulfonamide. *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 5105-5110, 2007.
- [60] Eshghia, H., Rahimizadeh, M., Zokaei, M., Eshghi, S., Eshghi, S., Faghihi, Z., Tabasi, Z. Kihanyan, M., Synthesis and antimicrobial activity of some new macrocyclic bis- sulfonamide and disulfides. *Eur. J. Med. Chem.*, 2, 47-57, 2011.
- [61] Humlian, J., Gobec, S., Synthesis of N-phthalimido β -aminoethanesulfonyl chlorides: the use of thionyl chloride for a simple and efficient synthesis of new peptidosulfonamide building blocks. *Tetrahedron Lett.*, 46, 4069-4075, 2005.

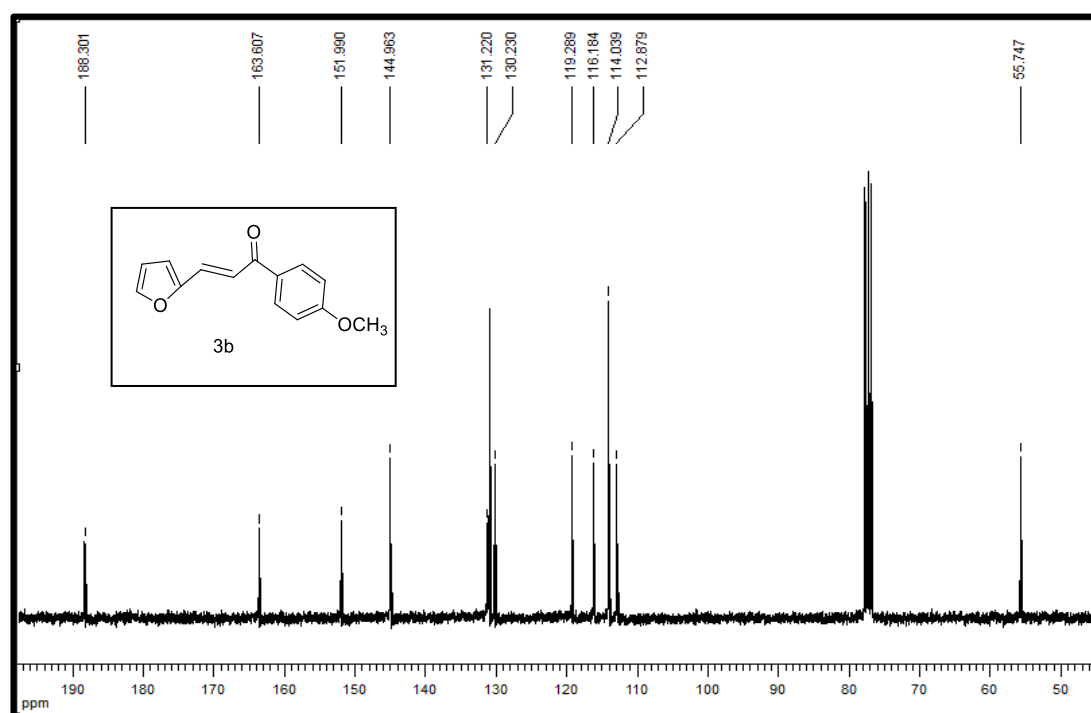
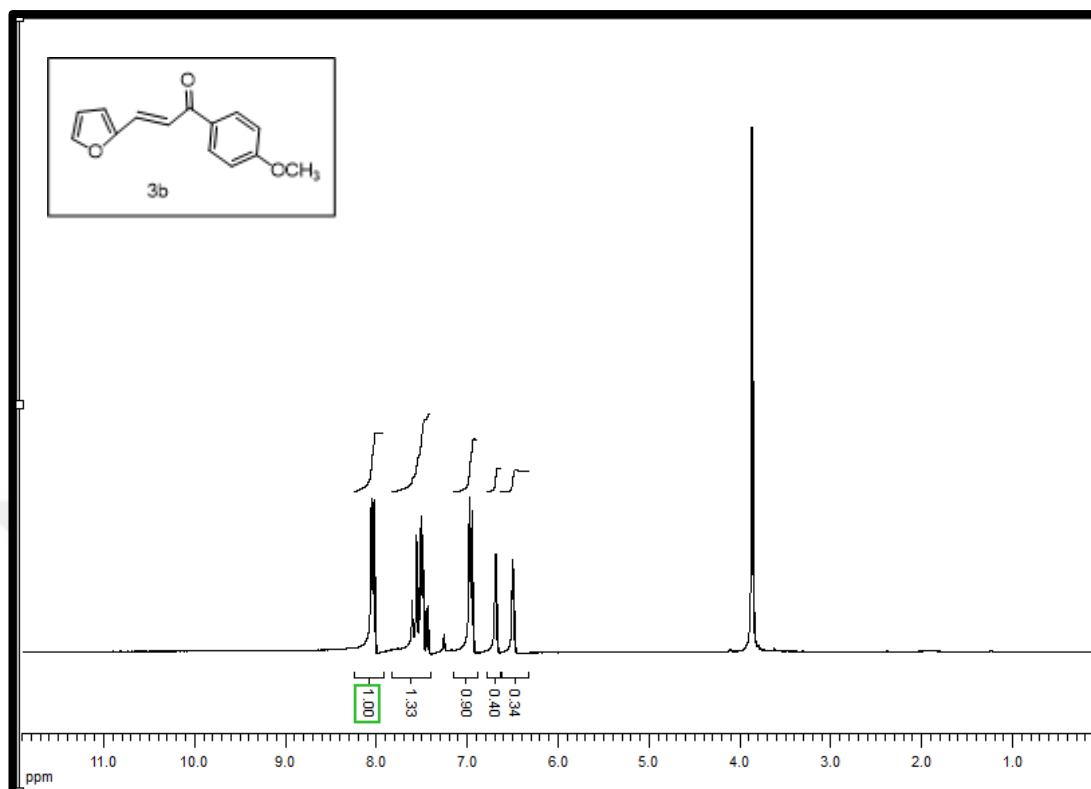
- [62] Fujita S., A convenient preparation of arenesulfonyl chlorides from the sodium sulfonates and phosphoryl chloride/ sulfolane. *Synthesis*, 423, 1982.
- [63] Barco, A., Benetti, S., Pollini, P., Tadia, R., A new preparation of sulfonyl chlorides via pyridinium sulfonates. *Synthesis*, 877, 1974.
- [64] Bahrami, K., Khodaei, M.M., Soheilizad, M., Direct conversion of thiols to sulfonyl chlorides and sulfonamides. *J. Org. Chem.*, 74, 9287-9291, 2009.
- [65] Bahrami, K., Khodaei, M.M., Soheilizad, M., Direct conversion of thiols and disulfides into sulfonamides. *Tetrahedron Lett.*, 51, 4843-4850, 2010.
- [66] De Luca, L., Giacomelli, G., An easy microwave-assisted synthesis of sulfonamides directly from sulfonic acids. *J. Org. Chem.*, 73, 3967-3971, 2008.
- [67] Carta, F., Supuran, C.T., Scozzafava, A., Novel therapies for glaucoma: a patent review 2007-2011. *Expert Opin. Ther. Patents*, 22, 79-89, 2012.
- [68] Olesen, J., Diener, H.C., Husstedt, I.W., Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist bibr 4096 for the acute treatment of migraine. *New Engl. J. Med.*, 350, 1104-1110, 2004.

EKLER

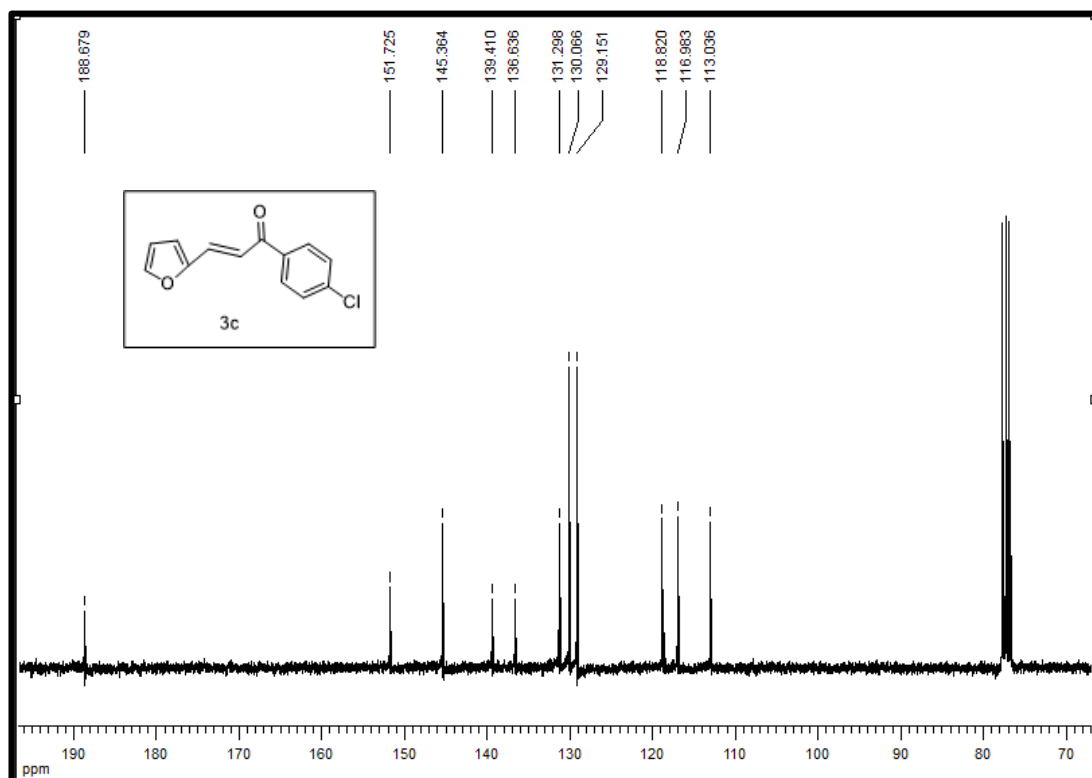
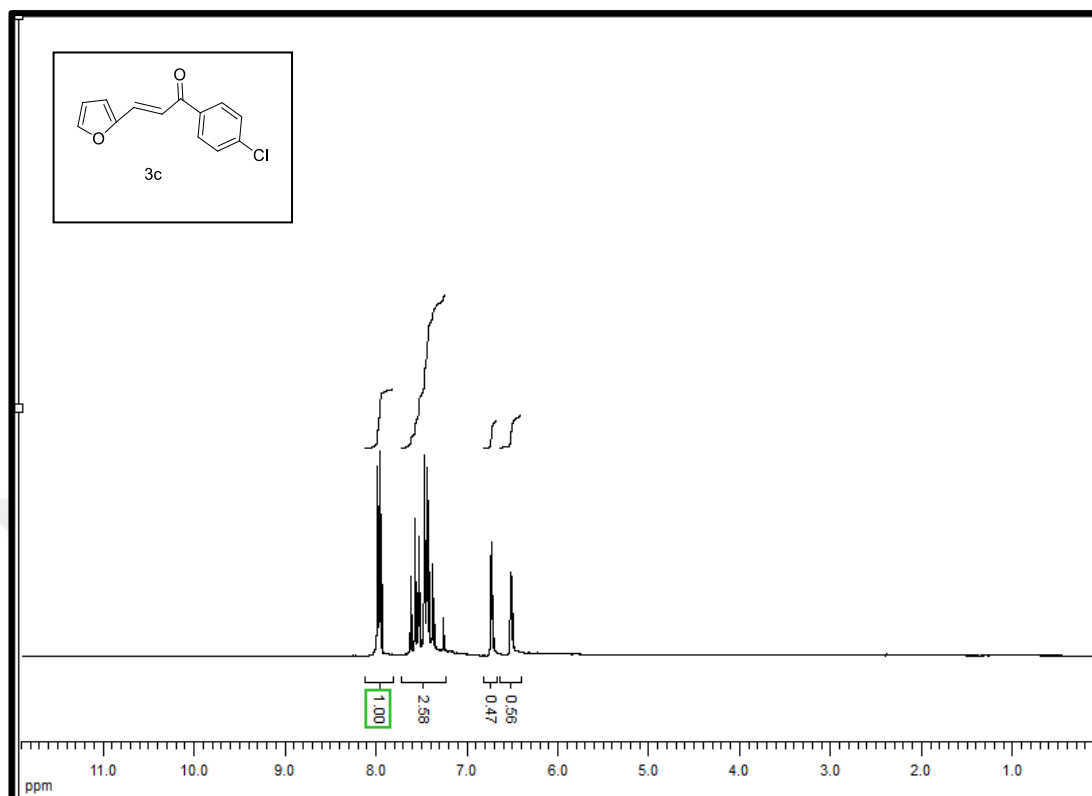
EK 1: 3a Numaralı Bileşiğin ^1H NMR (CDCl_3), ^{13}C NMR (CDCl_3) Spektrumları



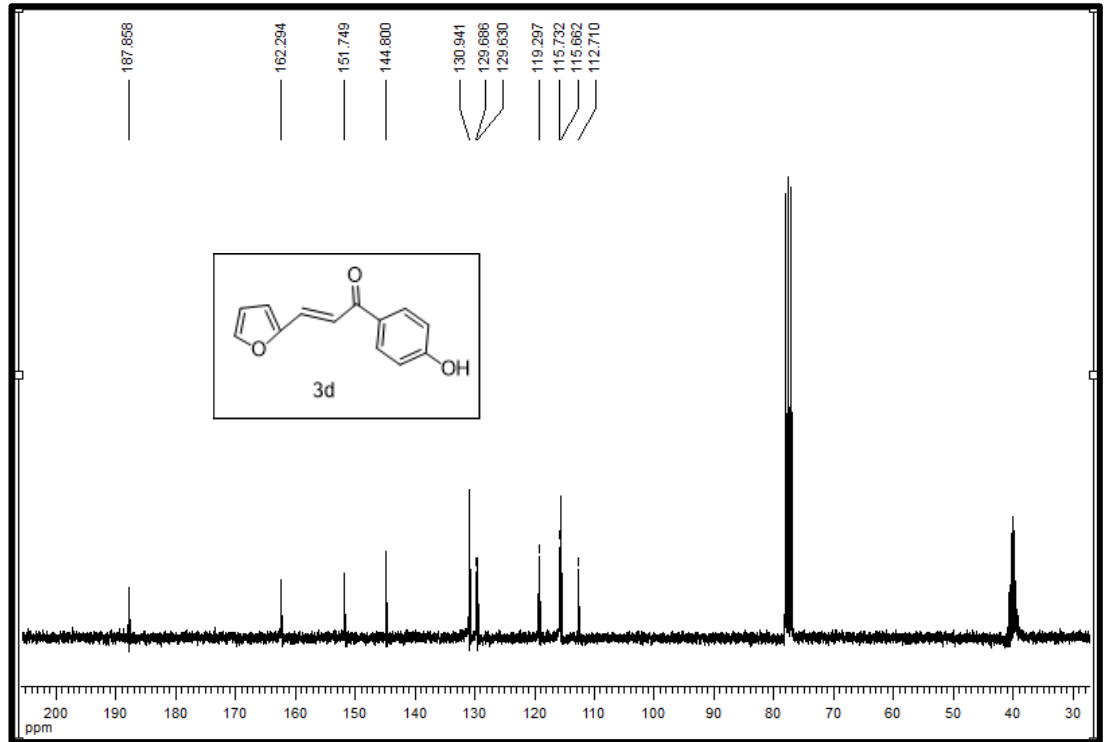
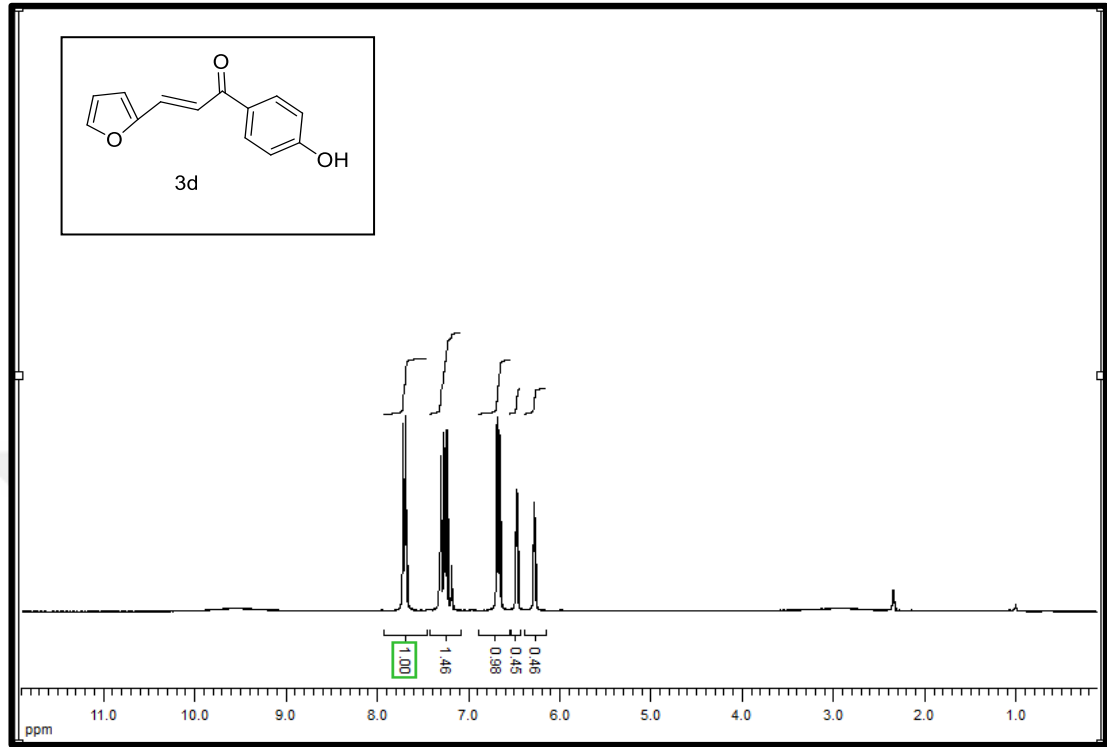
EK 2: 3b Numaralı Bileşiğin ^1H NMR (CDCl_3), ^{13}C NMR (CDCl_3) Spektrumları

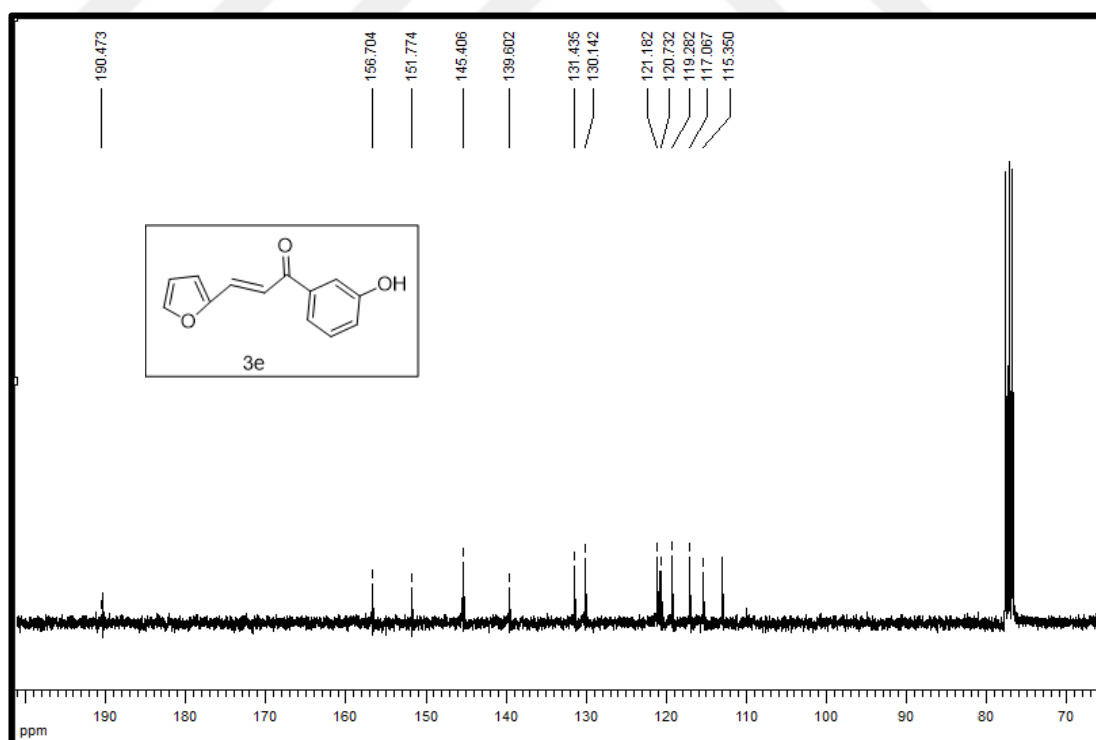
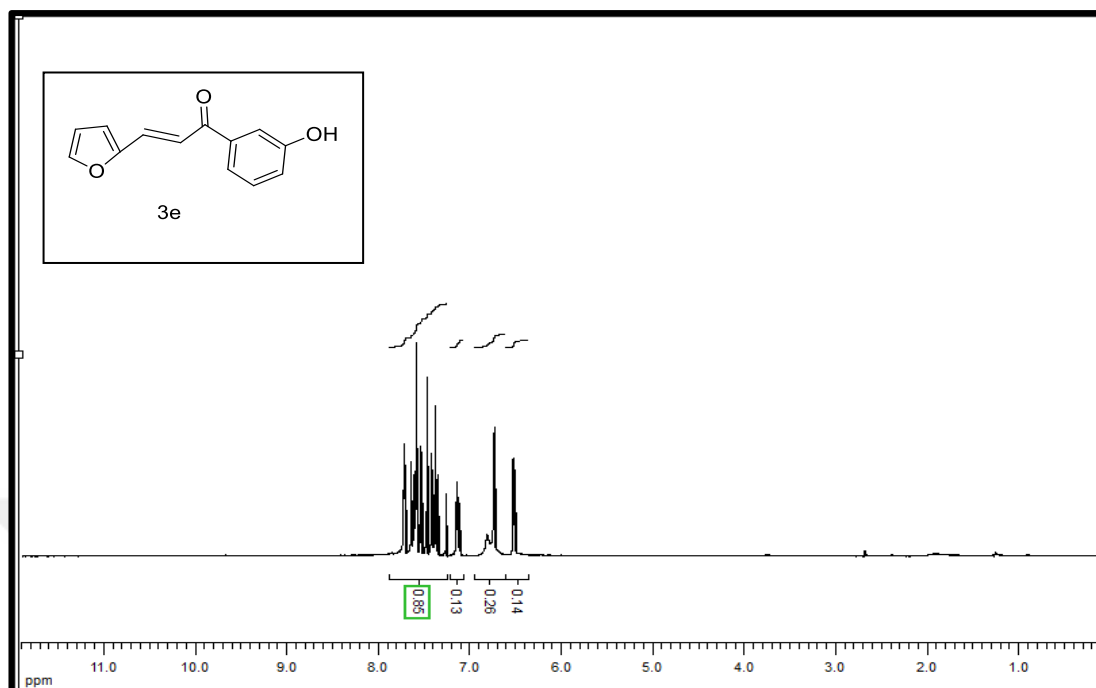


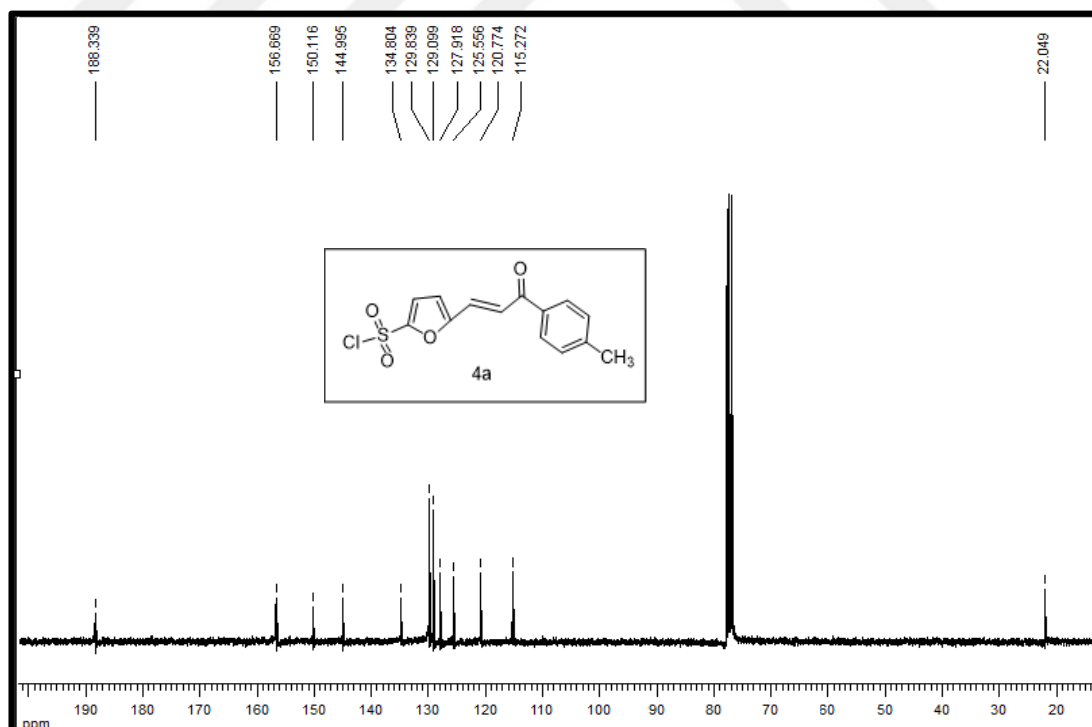
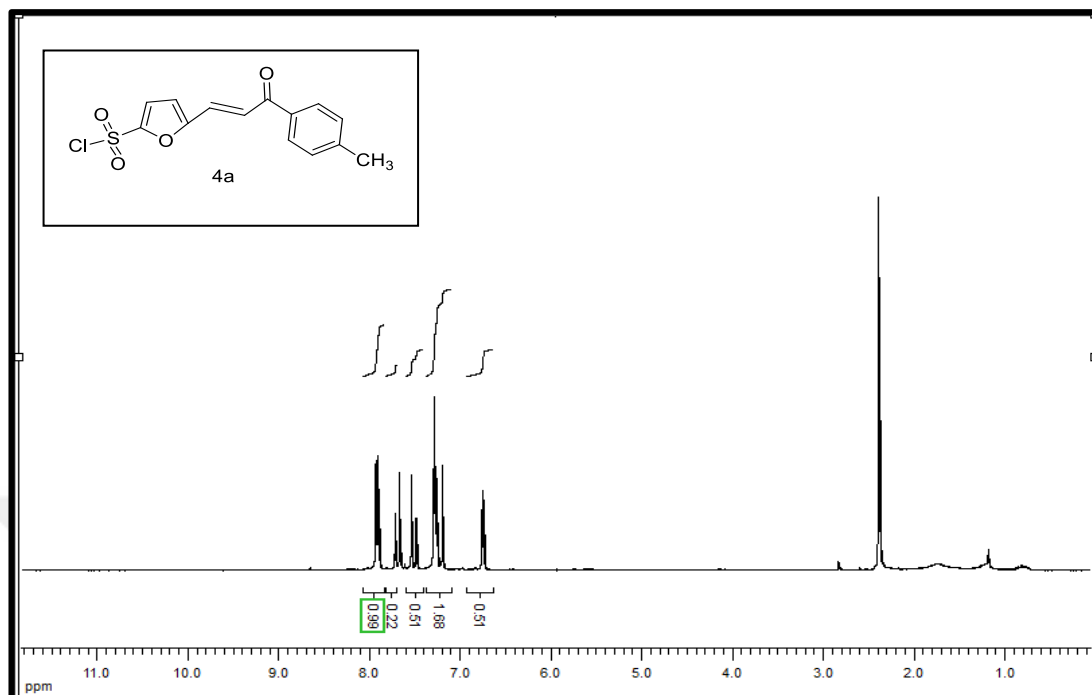
EK 3: 3c Numaralı Bileşiğin ^1H NMR (CDCl_3), ^{13}C NMR (CDCl_3) Spektrumları



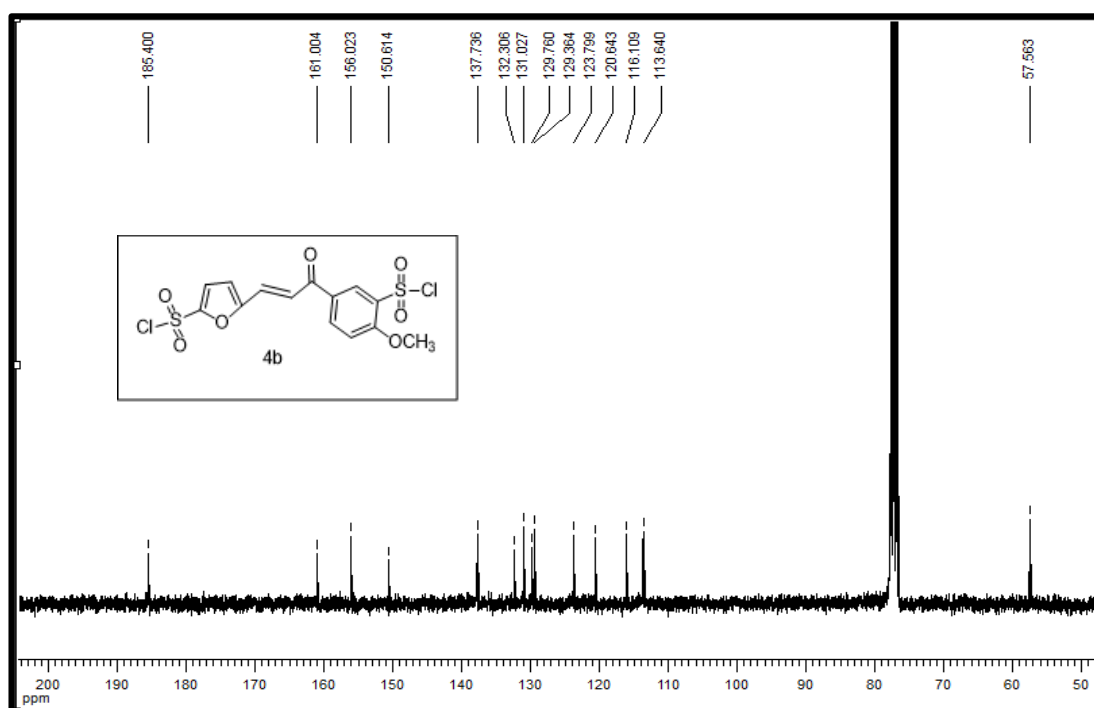
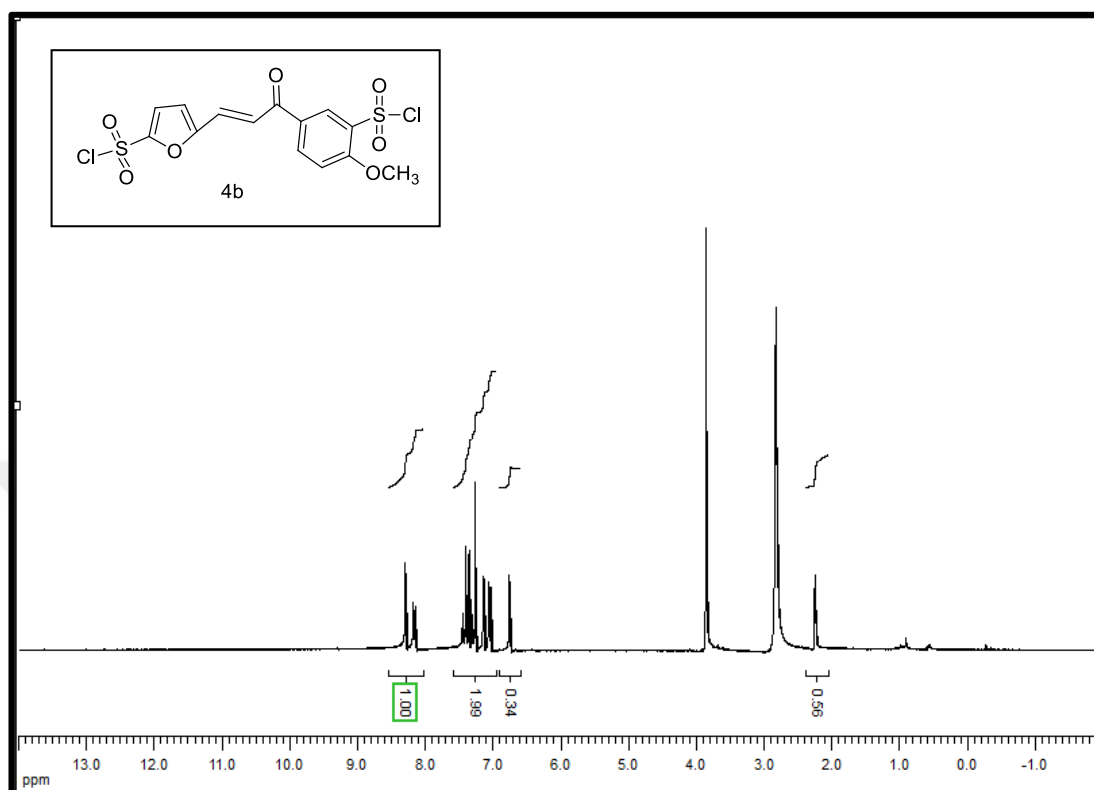
EK 4: 3d Numaralı Bileşiğin ^1H NMR ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$), ^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$) Spektrumları



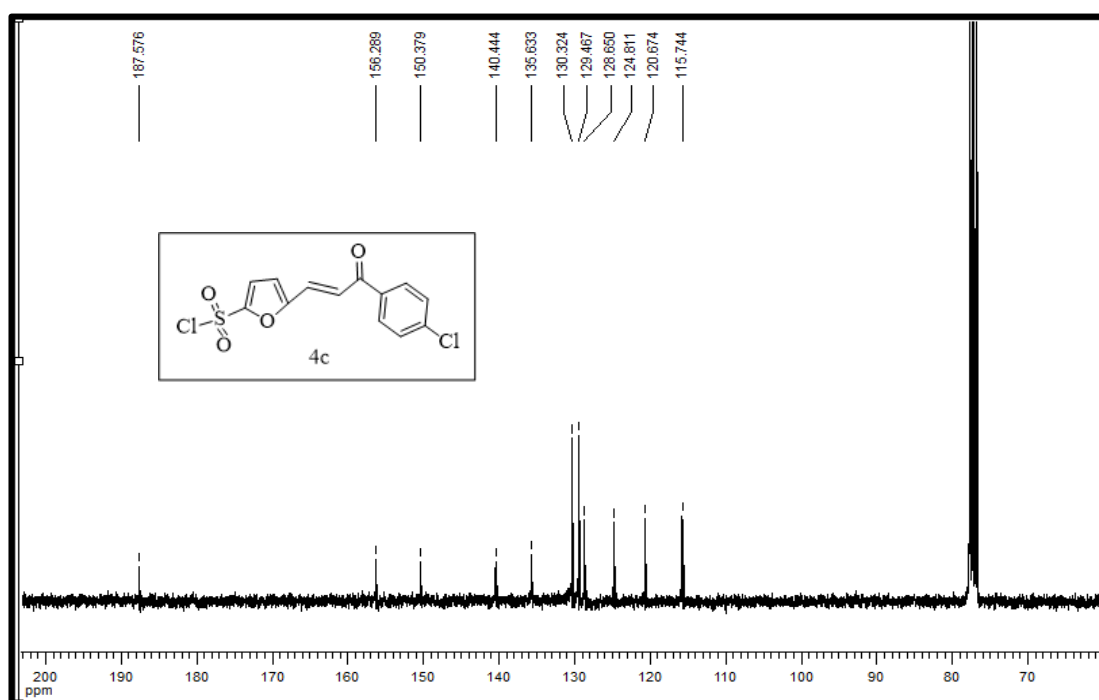
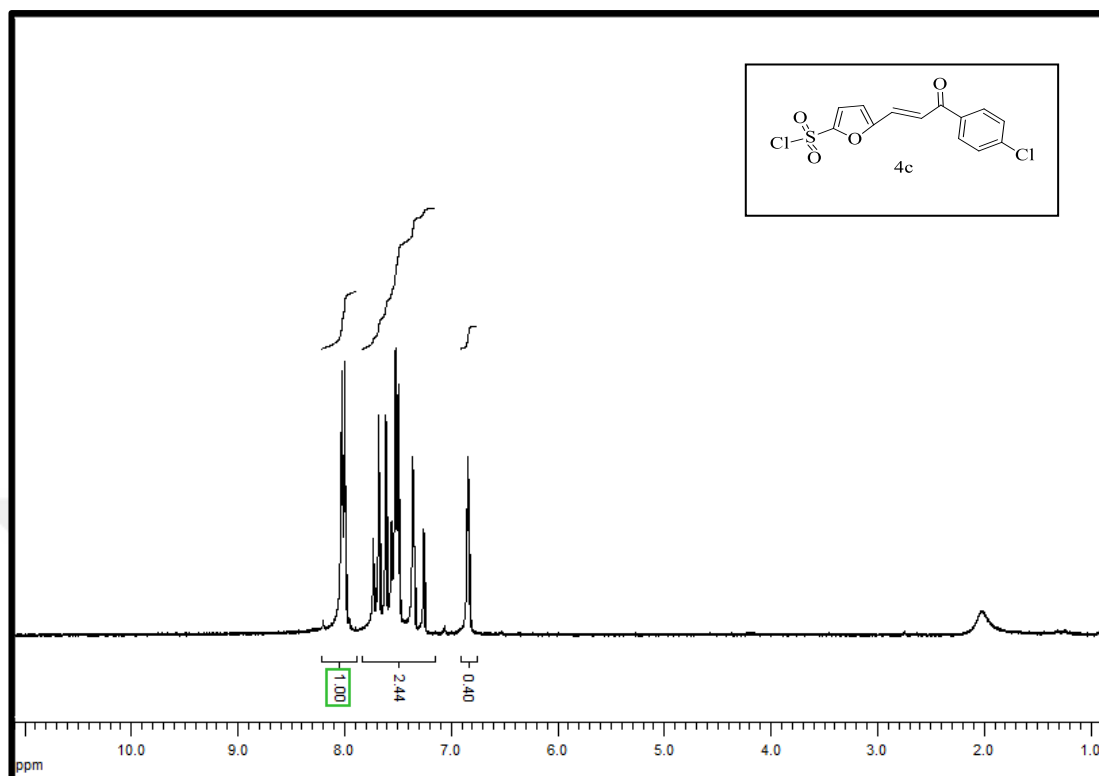
EK 5: 3e Numaralı Bileşiğin ^1H NMR (CDCl_3), ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) Spektrumları

EK 6: 4a Numaralı Bileşiğin ^1H NMR (CDCl_3), ^{13}C NMR (CDCl_3) Spektrumları

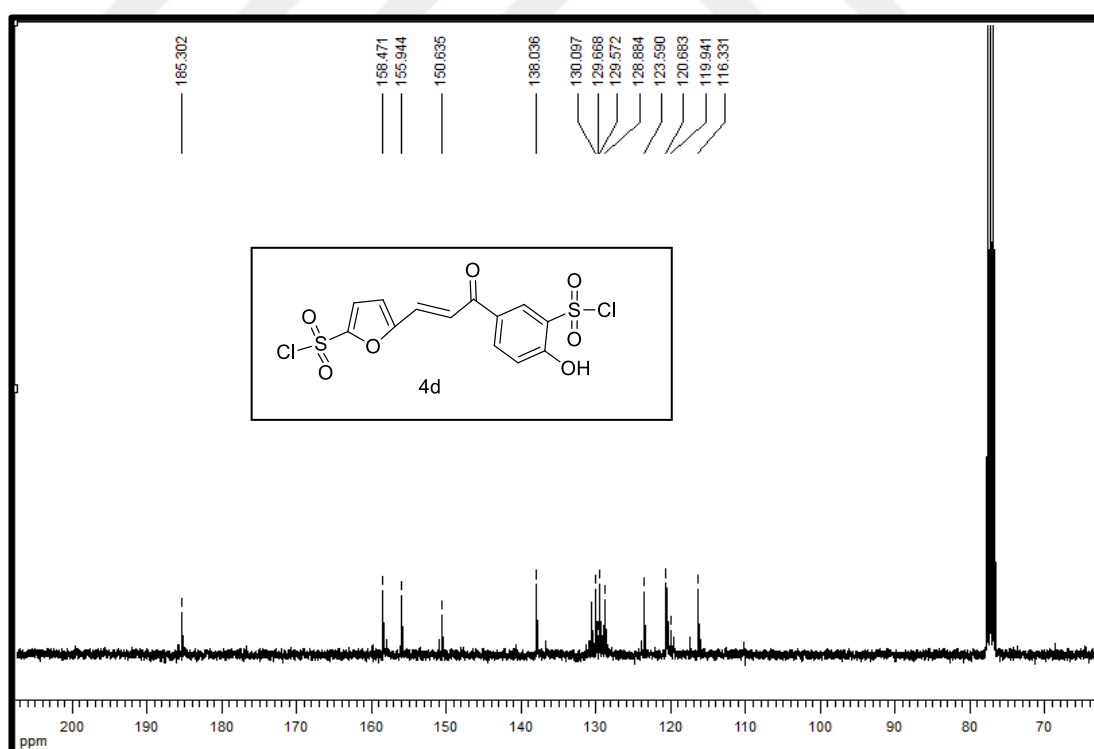
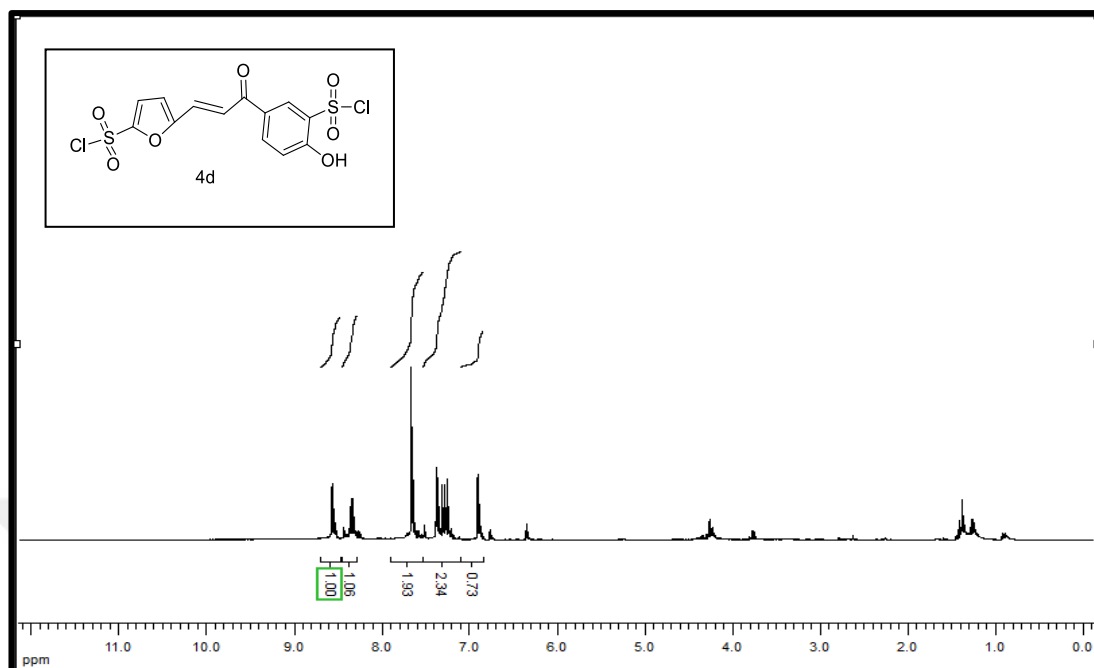
EK 7: 4b Numaralı Bileşiğin ^1H NMR ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$), ^{13}C NMR (CDCl_3) Spektrumları



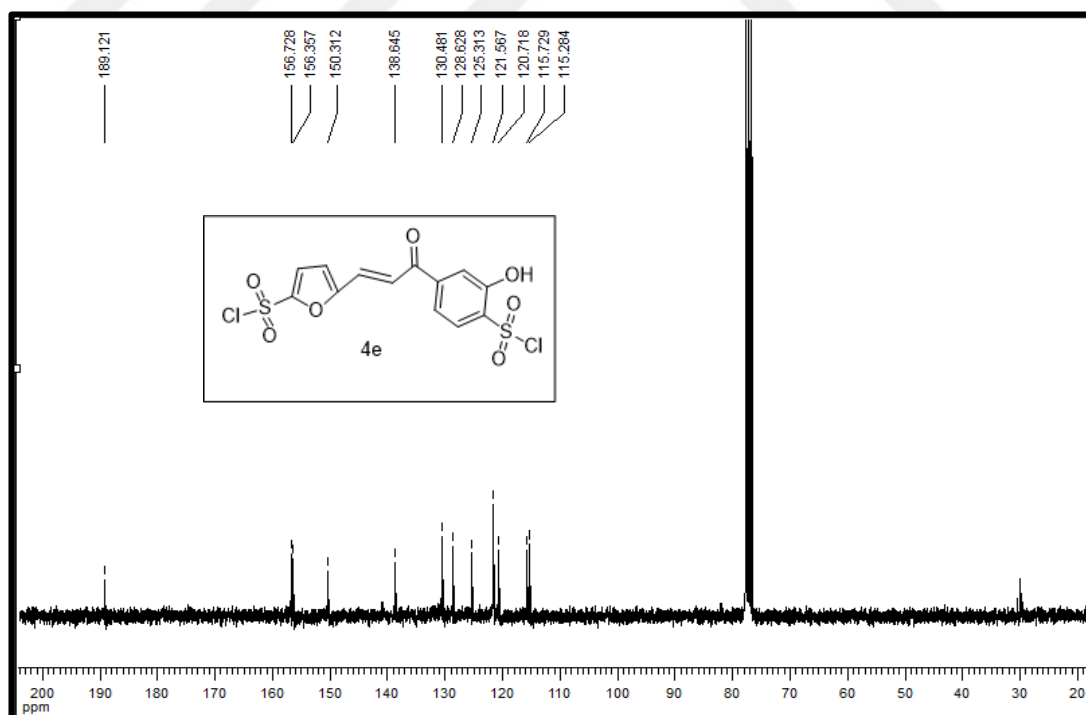
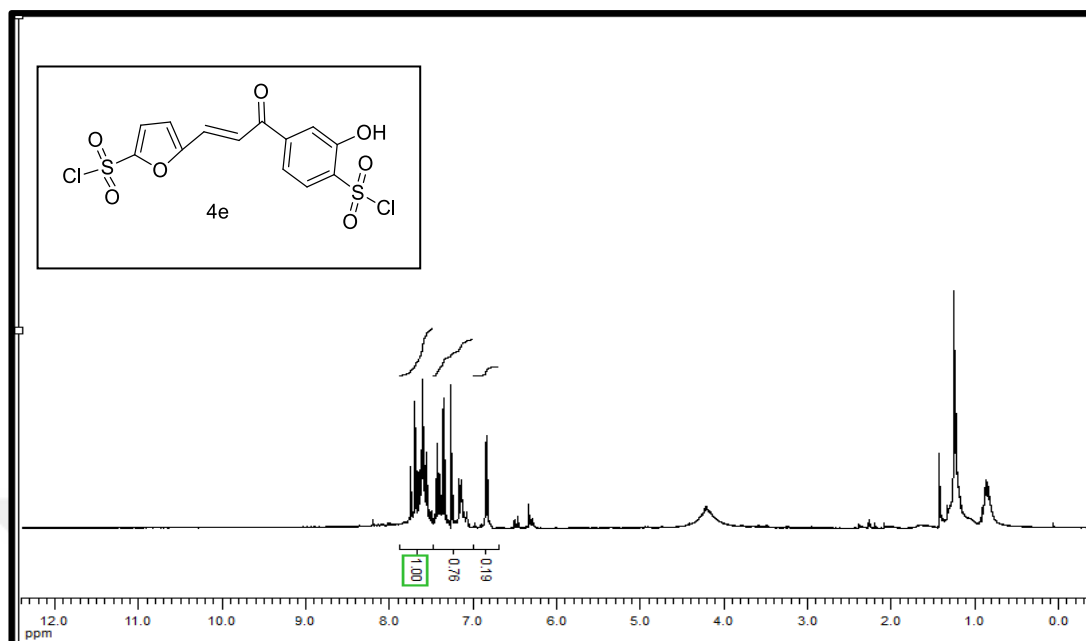
EK 8: 4c Numaralı Bileşiğin ^1H NMR (CDCl_3), ^{13}C NMR (CDCl_3) Spektrumları



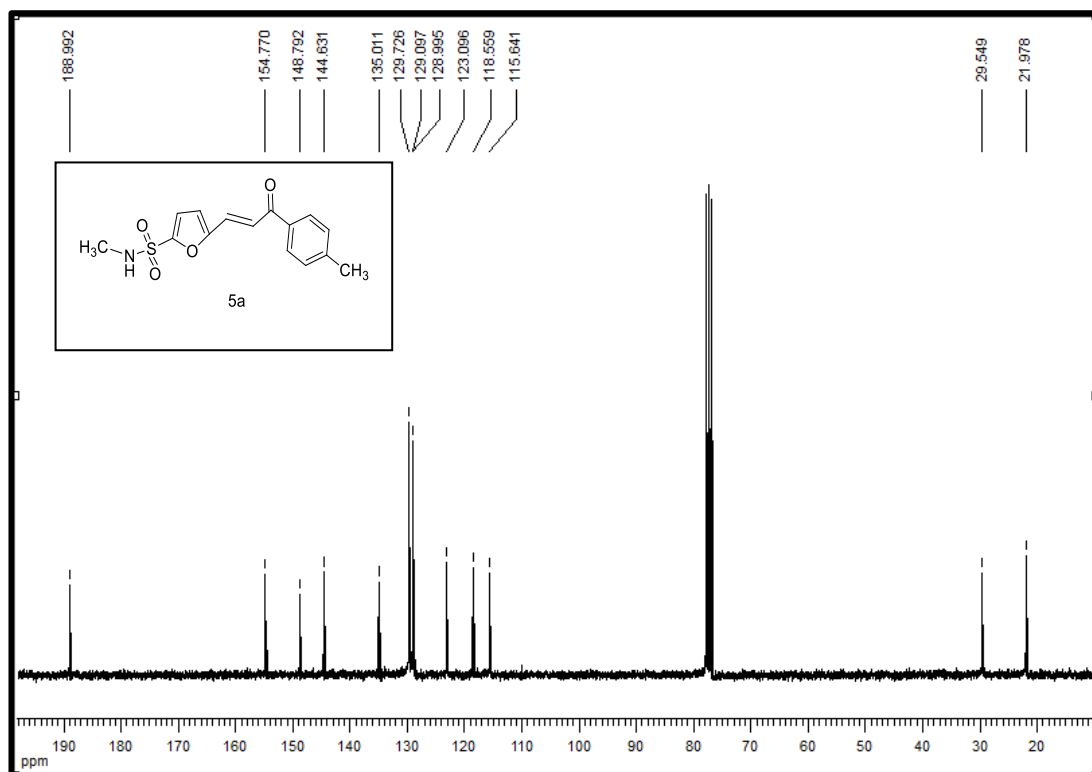
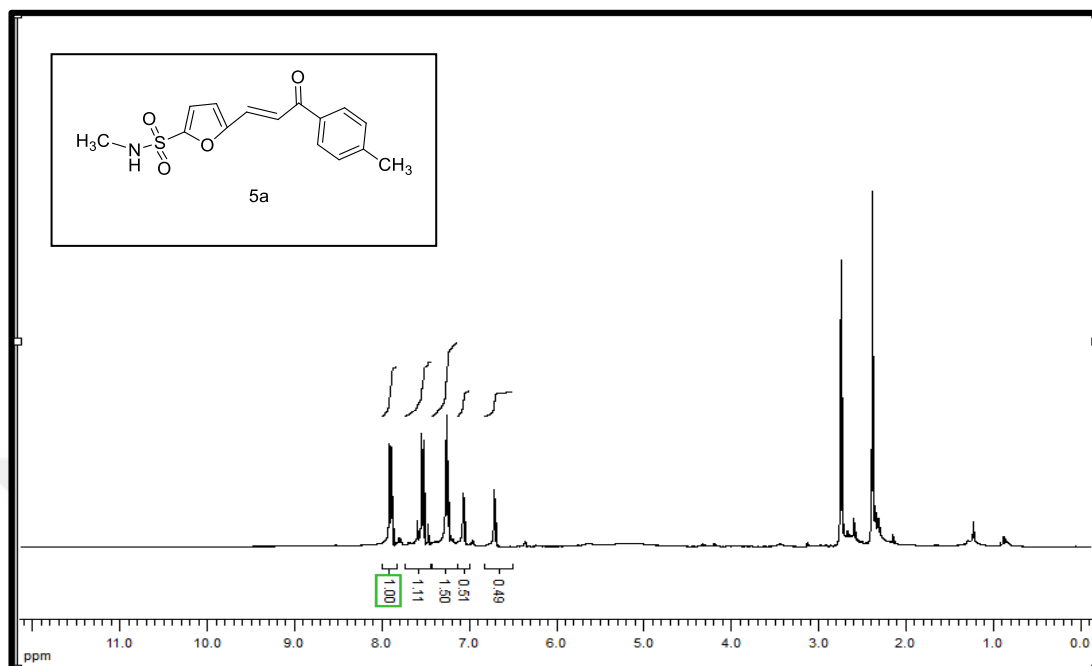
EK 9: 4d Numaralı Bileşiğin ^1H NMR (CDCl_3), ^{13}C NMR (CDCl_3) Spektrumları



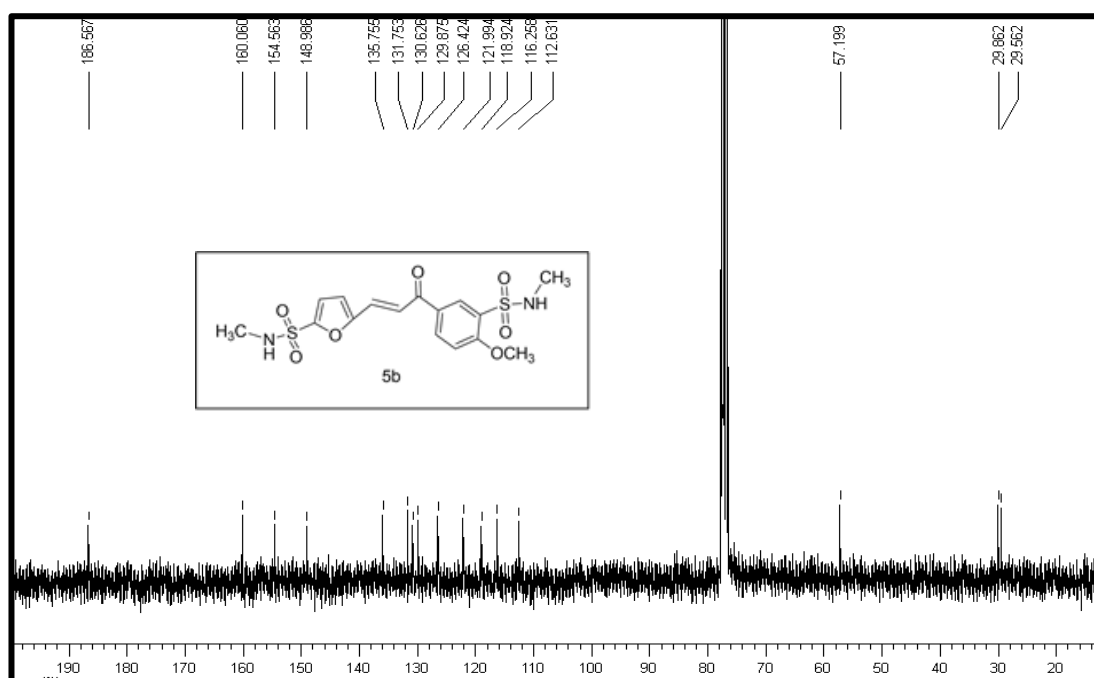
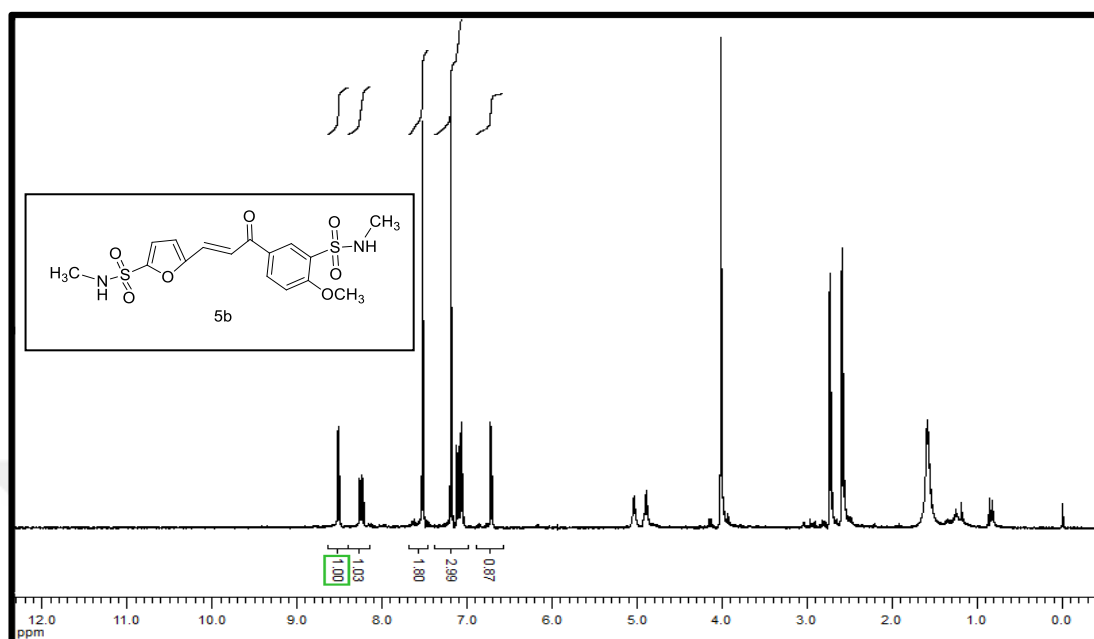
EK 10: 4e Numaralı Bileşiğin ^1H NMR (CDCl_3), ^{13}C NMR (CDCl_3) Spektrumları



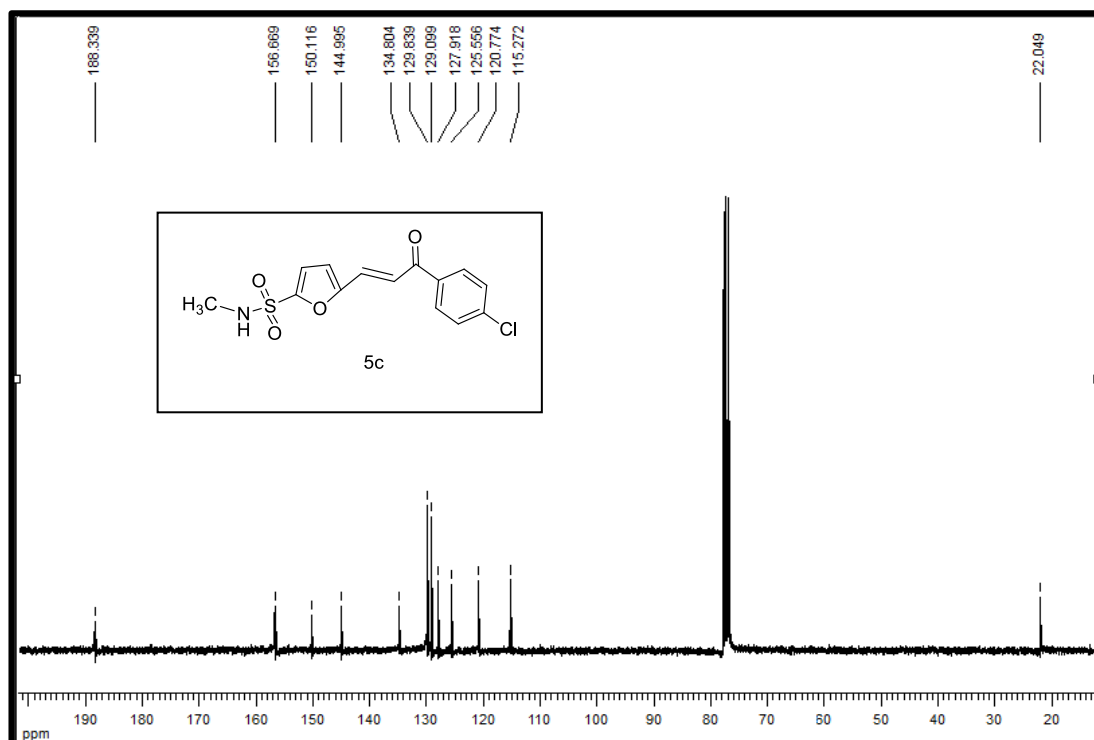
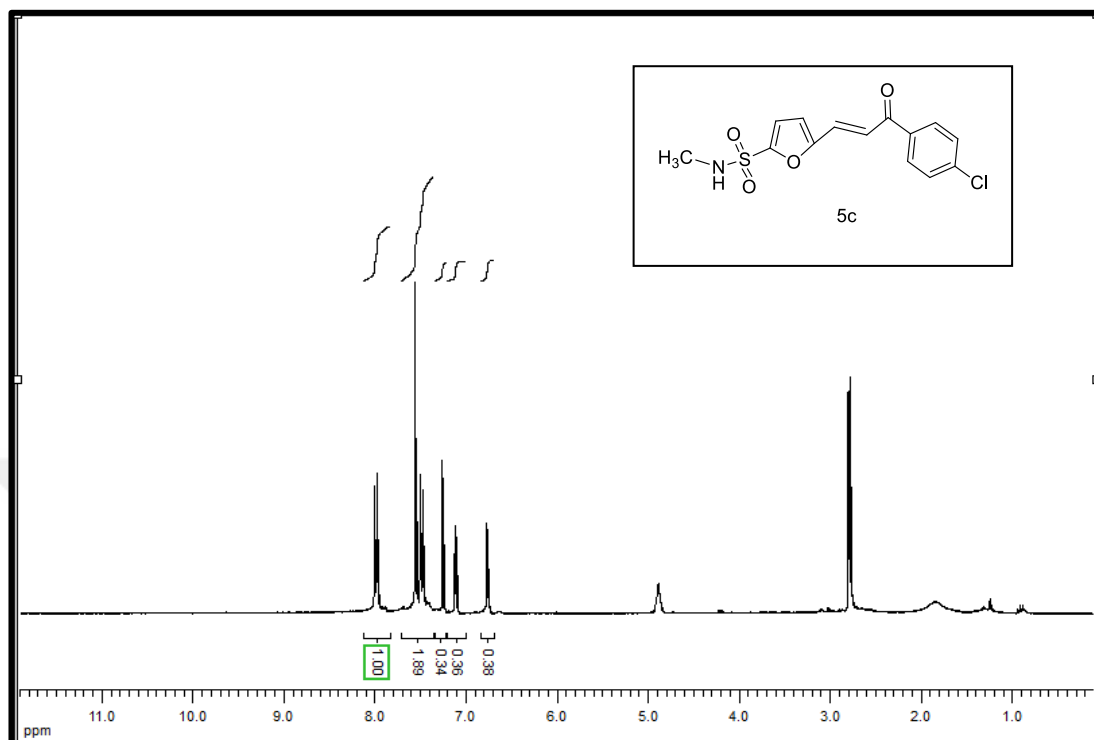
EK 11: 5a Numaralı Bileşiğin ^1H NMR (CDCl_3), ^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$) Spektrumları



EK 12: 5b Numaralı Bileşiğin ^1H NMR (CDCl_3), ^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$) Spektrumları



EK 13: 5c Numaralı Bileşiğin ^1H NMR (CDCl_3), ^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$) Spektrumları



ÖZGEÇMİŞ

Enes Akgün, 31.03.1989'da Sakarya'da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Sakarya'da tamamladı. 2007 yılında Figen Sakallıoğlu Anadolu Lisesi'nden mezun oldu. 2008 yılında başladığı Celal Bayar Üniversitesi Kimya Bölümü'nü 2012 yılında bitirdi. 2012 yılından itibaren Kozmetik, İlaç ve Gıda sektörlerinde çalıştı. 2015 yılında Sakarya Üniversitesi Kimya Bölümü'nde yüksek lisans eğitimine başladı. 2016 yılında Macaristan'da University of Szeged'de değişim öğrencisi olarak çalıştı. 2017 yılında halen çalışmakta olduğu Akkök Holding'e bağlı Gizemfrit'te AR-GE uzmanı olarak göreve başladı. Yüksek Lisans Eğitimine Sakarya Üniversitesi Kimya Bölümü'nde devam etmektedir.