

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HİDROKSİL AMİN İLE ÇİFT BAĞLARIN DİELS-
ALDER KATILMASINDAN OLUŞAN YENİ
MOLEKÜLLERİN SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Omar Khalid Abdulghafoor ABDULGHAFOOR

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Arif BARAN

Kasım 2020

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 şekilde 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.

Omar Khalid Abdulghafoor ABDULGHAFOOR

04.11.2020



TEŞEKKÜR

Bitirme tezi çalışmalarımda bana her türlü desteği sağlayan ve tavsiyeleriyle hep yanımda olan değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Arif BARAN'a saygı ve Őukranlarımı sunarım.

Tez alışmaları ve tez yazım aşaması sırasında yardımlarını esirgemeyen doktora ğrencileri Emel KARAKILIÇ ve Sümeyye OL, laboratuvar çalışmaları sırasında yardımda bulunan yüksek lisans arkadaşlarımdan Mehmet KINALI ve Gökhan KILINÇ'a teŐekkürü bir borç bilirim.

Hayatım boyunca bana gösterdikleri her türlü özveriden ve verdikleri maddi-manevi destekten dolayı sevgili aileme; anneme, babama, ablalarıma ve abilerime çok teşekkür ederim.

Bu çalışmaya destek sağlayan SA Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna teşekkür ederim. (Proje No: BAP: 2018-01-06-153 ve LUTEP Yüksek Lisans: 2019-7-24-245).

Ayrıca tez çalışmasının yapılmasında maddi destek sağlayan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TBTAK)'na (Proje No: 217Z043) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ŞEMALAR LİSTESİ	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY	x
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.	
ŞALKON BİLEŞİKLERİ	3
2.1. Şalkonların Özellikleri	3
2.1.1. Şalkonların floresans özellikleri	4
2.1.2. Şalkonların antitümör aktiviteleri	4
2.1.3. Şalkonların antikanser aktiviteleri	5
2.2. Oksimler	6
2.2.1. Oksimlerin özellikleri.....	6
2.2.2. Oksimlerin biyolojik aktiviteleri.....	7
2.3. Şalkon oksimler	7
2.3.1. Şalkon oksimlerin biyolojik aktiviteleri.....	8
2.4. Oksazoller	8
2.5. İzoksazoller.....	9
2.5.1. İzoksazollerin biyolojik aktiviteleri	9
2.6. Floresan Kemosensörler ve Günümüzdeki Önemi	10

2.7. Şalkon ve İzoksazol Türevli Moleküller için Yapılan Sensör Çalışmaları.....	11
BÖLÜM 3.	
MATERYAL VE YÖNTEM.....	17
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar	15
3.2. Deneysel Çalışmalar.....	18
3.2.1. 4-(benziloksi)benzaldehit (1) sentezi	18
3.2.2. (E)-3-(4- (benziloksi) fenil)-1-(4-hidroksifenil) prop-2-en-1-on (2) sentezi	19
3.2.3. (1Z, 2E) -3- (4-(benzyloxy) phenyl) -1- (4-hydroxyphenyl) prop -2-en-1-one oxime (3) sentezi	19
3.2.4. 4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)isoxazol-3-yl)phenol (4) sentezi.....	20
3.2.5. 4- (5- (4- (benzyloxy) phenyl) isoxazol-3-yl) phenyl acetate (5) sentezi.....	20
3.2.6. 4-(5- (4- (benzyloxy) phenyl) isoxazol-3-yl) phenyl acrylate (6) sentezi.....	21
BÖLÜM 4.	
DENEYSEL BULGULAR	22
4.1. Deneysel Veriler	22
4.2. Spektroskopik Özellikler.....	28
4.2.1. 6 nolu molekülün floresans özelliğinin metallere karşı incelenmesi	28
BÖLÜM 5.	
SONUÇLAR.....	30
BÖLÜM 6.	
TARTIŞMA VE ÖNERİLER	32
KAYNAKLAR.....	34

EKLER.....	42
ÖZGEÇMİŞ	51



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Ac ₂ O	: Asetik anhidrit
AIC	: Antrasen izoksazol kaliks [4] aren
AIE	: Agregasyon kaynaklı emisyon
°C	: Santigrad derece
CHEF	: Şelasyon ile indüklenen gelişmiş floresans
cm ³	: Santimetre küp
C-NMR	: Karbon-13 nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
COX-2	: İnsanlarda PTGS2 geni tarafından kodlanan enzim
Cys	: Sistein
DCM	: Di kloro metan
DDQ	: 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DFT	: Hibrit yoğunluk fonksiyonel teorisi
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetilsülfoksit
g	: Gram
FT-IR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
H NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
ICT	: Molekül içi yük transferi
MAO-B	: Monoamin oksidazlar B
MeOH	: Metanol
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
Mp	: Erime noktası
MHz	: Megahertz
N ₂	: Azot gazı
nm	: Nanometre

PET : İndüklenmiş elektron transferi
PIC : Piren izoksazol-kaliks [4] aren
R.T : Oda sıcaklığı
THF : Tetrahidrofuran
UV-Vis : Ultraviyole görünür bölge spektroskopisi
% : Yüzde



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Şalkon yapısı.....	3
Şekil 2.2. Biyolojik aktivite içeren doğal şalkon türleri.....	5
Şekil 2.3. Oksimlerin genel yapısı	6
Şekil 2.4. Şalkon oksimlerin genel yapısı	7
Şekil 2.5. Ana iskelet yapısı oksazol olan yapılar.....	8
Şekil 2.6. Bazı farmakolojik özellik gösteren izoksazol yapıları.....	9
Şekil 2.7. Anti-HIV etki gösteren izoksazol yapısı içeren bileşik	10
Şekil 2.8. Antitümör aktivite gösteren izoksazol yapısı içeren bileşik	10
Şekil 2.9. Reseptör 1'in anyonik formu a ve b.....	14
Şekil 4.1. 4-(benzyloxy)benzaldehyde	22
Şekil 4.2. (E)-3-(4-(benzyloxy)phenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one.	23
Şekil 4.3. (1Z,2E)-3-(4-(benzyloxy)phenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one oxime.	24
Şekil 4.4. 4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)isoxazol-3-yl)phenol.....	25
Şekil 4.5. 4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)isoxazol-3-yl)phenyl acetate.....	26
Şekil 4.6. 4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)isoxazol-3-yl)phenyl acrylate.	27
Şekil 4.7. Bileşik 6'nın floresan tepkileri (ACN/H ₂ O içinde 10 µM (v/v = 50/50)) ve 5.0 eşdeğ. farklı metal iyonlarının (Fe ⁺² , Hg ⁺² , K ⁺ , Co ⁺² , Ni ⁺² , Mg ⁺² , Cd ⁺² , Sr ⁺² , Fe ⁺³ , Cu ⁺² , Mn ⁺² , Ca ⁺² , Al ⁺³ , Zn ⁺² , Ba ⁺² ve Pb ⁺²) (λ _{exc} = 360 nm, slit: 5–5)..	28
Şekil 4.8. 426 nm'de farklı metal iyonlarının eklenmesi üzerine bileşik 6'nın grafığı.	29
Şekil 4.9. Artan Cys konsantrasyonlarının (λ _{exc} = 360 nm) eklenmesi üzerine 6 (10 µM) emisyon spektrası.....	29

ŞEMALAR LİSTESİ

Şema 2.1. Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile şalkon sentez yöntemi.....	3
Şema 2.2. PIC (%54) ve AIC (%51) kaliks [4] aren türevlerinin sentezi.	12
Şema 2.3. CT probu 3'ün metal iyonları ile sentezi ve önerilen etkileşimi.....	13
Şema 2.4. AgNO ₃ ile reseptör 1'in önerilen bağlanma modu.....	14
Şema 2.5. Cd ⁺² için bileşik 1a'nın önerilen algılama mekanizması	15
Şema 3.1. 1 nolu bileşiğin sentezi.....	18
Şema 3.2. 2 nolu bileşiğin sentezi.....	19
Şema 3.3. 3 nolu bileşiğin sentezi.....	19
Şema 3.4. 4 nolu bileşiğin sentezi.....	20
Şema 3.5. 5 nolu bileşiğin sentezi.....	20
Şema 3.6. 6 nolu bileşiğin sentezi.....	21
Şema 5.1. Hedeflenen moleküllerin sentez yöntemi.....	31

ÖZET

Anahtar kelimeler: Benzoizoksazoller, şalkonlar, Diels-Alder katılması, sensör özellik.

Şalkonlar (flavonoidler), meyveler, sebzeler ve çeşitli yararlı biyokimya üzerinde antioksidan etkiye sahip, fizyolojik düzenleyiciler veya hücre döngüsünün inhibitörleri olarak kimyasal haberci olarak etki gösteren aromatik pigment bileşikleridir. Flavonoidlerin son yıllarda çeşitli kimyasal yapılarıdaki (pirazolin, oksadiazol, kumarin, ksantin, şalkon vb.) MAO-B (monoamin oksidazlar B izoformu) inhibitörü bileşiklerin gelişimi, yapı-aktivite ilişkileri ve nörodejeneratif hastalıklardaki incelemeleri dikkat çekmektedir.

Tüm bu bilgiler ışığında 4-hidroksibenzaldehit ile benzil klorür DMF varlığında 4-(benzyloxy)benzaldehyde (**1**) eldesinden yola çıkarak, bu moleküle SOCl_2 ve etanol ilave edilerek (E)-3-(4-(benzyloxy)phenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one (**2**) nolu molekülün sentezi gerçekleştirildi. **2** nolu molekülden (1Z,2E)-3-(4-(benzyloxy)phenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one oxime (**3**) molekülü hidroksilamin hidroklorür reaktifi kullanılarak sentezlendi. **3** nolu molekül DDQ reaktifi kullanılarak halka kapanması sonucunda 4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)isoxazol-3-yl)phenol (**4**) elde edildi. Takip eden reaksiyonda ise asetatlama reaksiyonu ile 4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)isoxazol-3-yl)phenyl acetate (**5**) nolu molekül, son olarak da **4** nolu molekül akrilol klorür ve trietilamin reaktifi ile muamele edilerek çift bağların Diels-Alder katılma yöntemiyle 4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)isoxazol-3-yl)phenyl acrylate (**6**) elde edilerek yeni molekül sentezlendi. Elde edilen son molekül için sensör özelliği incelendi. Tüm metallere karşı sensör özellik bakıldı ve “*turn off*” olan moleküle (**6**) amino asitle (sistein) muamele edilerek “*turn on*” olması sağlandı. Sentezlenen moleküller, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR spektroskopik verileri kullanılarak karakterize edildi.

SYNTHESIS OF NEW MOLECULES FROM HYDROXYL AMINE TO DIELS-ALDER ADDITION

SUMMARY

Keywords: Benzoisoxazoles, chalcones, Diels-Alder addition, sensor feature.

Chalcones (flavonoids) are aromatic pigment compounds that have an antioxidant effect on fruits, vegetables and various beneficial biochemistry, acting as chemical messengers as physiological regulators or inhibitors of the cell cycle. The development of MAO-B (monoamine oxidases B isoform) inhibitor compounds in various chemical structures (pyrazoline, oxadiazole, coumarin, xanthine, chalcone, etc.), structure-activity relationships and neurodegenerative diseases have attracted attention in recent years.

In the light of all this information, starting from the obtaining of 4- (benzyloxy) benzaldehyde (**1**) in the presence of 4-hydroxybenzaldehyde and benzyl chloride DMF, SOCl₂ and ethanol were added to this molecule and synthesis of the molecule (E)-3-(4-(benzyloxy)phenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one (**2**) was performed. The molecule number **2** (1Z, 2E) -3- (4- (benzyloxy) phenyl) -1- (4-hydroxyphenyl) prop-2-en-1-one oxime (**3**) molecule was synthesized using hydroxylamine hydrochloride reagent. As a result of ring closure using **3** molecule DDQ reagent, 4- (5- (4- (benzyloxy) phenyl) isoxazol-3-yl) phenol (**4**) was obtained. In the following reaction, 4- (5- (4- (benzyloxy) phenyl) isoxazol-3-yl) phenyl acetate (**5**) molecule was obtained by the acetate reaction. Finally, the molecule number **4** was treated with acryloyl chloride and triethylamine reagent and 4- (5- (4- (benzyloxy) phenyl) isoxazol-3-yl) phenyl acrylate (**6**) was obtained by the Diels-Alder addition method of double bonds and the new molecule was synthesized. The sensor property was examined for the last molecule obtained. Sensory properties against all metals were examined and the molecule that was "turn off" (**6**) was treated with amino acid (cysteine) and turned on. The synthesized molecules were characterized using ¹H NMR, ¹³C NMR and FT-IR spectroscopic data.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Şalkonlar (flavonoidler, kalkonlar); yararlı antioksidan etkiye sahip, fizyolojik düzenleyiciler ve hücre döngüsü inhibitörleri gibi etki gösteren aromatik pigment bileşikler olarak bilinmektedirler [1]. Yapılan araştırmalarda, bazı şalkonların, çoklu hastalıklar için terapötik potansiyele sahip olabilen çok çeşitli sitoprotektif ve modülatör fonksiyonlara sahip olduğu bulunmuştur. Bu tür bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri, biyolojik aktivite derecesini belirlemede etkili olduğu görülmektedir [2]. Çok sayıda çalışmada, swertifrancheside, glycyrrhizin [3] ve chrysin [4] gibi şalkonların çeşitli mikroorganizmalara karşı in vitro ortamında antimikrobiyal olarak etkili oldukları kanıtlanmıştır [5]. Birden fazla çalışma, flavon türevlerinin solunum sinsityal virüsü inhibe ettiği bulunmuştur [6].

Çeşitli biyolojik aktiviteler gösteren (anti kanser, antifungal, antimikrobiyal, antiviral) oksazol ve izoksazoller, denizdeki canlılar ve mikro organizmalar da dâhil olmak üzere tabiatın çeşitli yerlerine yayılmıştır. Özellikle denizde bulunan birçok çeşit omurgasız hayvanda bu bileşiklerin varlığı kanıtlanmıştır. Son 20 yılda yapılan araştırmalarda bu tarz doğal bileşikler ve bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri geniş kapsamlı olarak yer almaktadır [2].

Şalkonlar ayrıca konjuge yapıları sayesinde elektron geçişini sağladıkları için genel olarak floresans özellik göstermektedir. Kalkonlar bu floresans özelliklerinden dolayı optik alanında da birçok kullanım alanı edinmiştir [7]. Bu yapılarda floresans özelliği etkileyen birkaç faktör (absorbans, emisyon, dalga boyu, çözücü türü) vardır [8-10]. Kalkonların bu yapısal özelliklerinden dolayı geniş çapta araştırma konusu olmuştur.

Tüm bu bilgiler doğrultusunda çalışmada şalkon ve izoksazol türevli, floresans özellik gösterebilecek bileşik sentezlemektir.

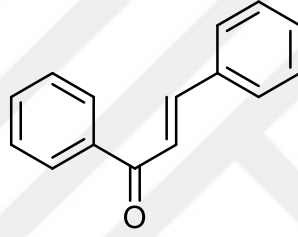
Ve bu bileşimin sensör özelliklerini inceleyerek, metaller üzerindeki seçicilikleri floresans ve UV-Vis spektrometre cihazları kullanılarak tespit etmektir. Çalışmada sentezlenen bütün moleküller, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR spektroskopik verileri kullanılarak karakterize edilmektedir.



BÖLÜM 2. ŞALKON BİLEŞİKLERİ

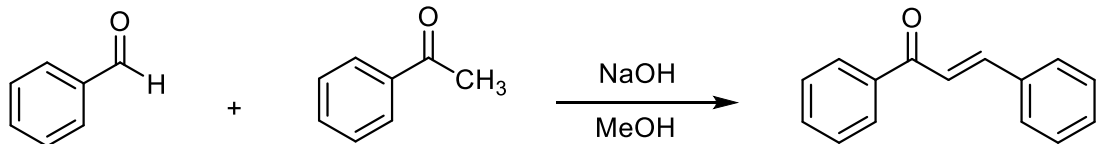
2.1. Şalkonların Özellikleri

Doğal veya sentetik bileşiklerden olan şalkonlar (1,3-diaril-2-propen-1-on), flavonoid ailesine mensuptur (Şekil 2.1.). Şalkonların yapısı incelendiğinde, üç karbonlu bir α,β -doymamış karbonil sistemi bulunan, uç karbonlarda iki aromatik halka bağlanmış bileşiklerdir.



Şekil 2.1. Şalkon yapısı.

2-Propen-1-on'lar ilk olarak 1880 yılında Alman kimyacı J.G. Schmidt ve 1881 - 1889 yılları arasında Ludwig Claisen tarafından keşfedilmiştir. Şalkon sentezi Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile aromatik aldehytler ve metil aril ketonlar arasında gerçekleşen reaksiyon sonucunda oluşur (Şema 2.1.) [11]. Bu reaksiyon geleneksel metoda göre genellikle NaOH, KOH gibi bazik ortamda gerçekleştirmenin yanı sıra asidik ortamda ve farklı katalizörler eşliğinde de gerçekleştirilmektedir.



Şema 2.1. Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile şalkon sentez yöntemi.

Şalkon, basit bir kimyasal iskeleti olan ve sebze, meyve, çay ve diğer çeşitli bitkilerde bulunan bir bileşiktir [12-16]. Şalkon kelimesi çoğu doğal şalkonun reni olan yunanca bronz anlamına gelen “chalcos” kelimesinden türetilmiştir [14,17]. Şalkonlar, sentetik ve biyosentetik yapılarının yanında geniş çaplı biyolojik aktivitelerinden dolayı da ilgi görmüştür. Şalkonların terapitök uygulamaları kanser, iltihaplanma ve diyabeti gibi hastalıkların tedavisinde çok uzun zamanlar önce yapılmaya başlamıştır [12,17]. Birkaç şalkon yapısı klinik kullanım amaçlı olarak onay almıştır. Örneğin sofalcone, ülser önleyici ve mukoprotektif ilaç olarak kullanılmıştır [13,14]. Şalkonlar birçok yayında geniş çaplı olarak ele alınmıştır. Ancak bunun yanında şalkonların biyolojik aktivitelerinin etki mekanizmaları tam olarak anlaşılammıştır [18-22]. Yapılan başka çalışmada şalkon yapısının bir türünün antimalaryeller aktivitesi gösterdiği tespit edilmiştir [23].

2.1.1. Şalkonların floresans özellikleri

Şalkonlar konjuge yapıları sayesinde elektron geçişini sağladıkları için genel olarak floresans özellik göstermektedir. Bu tür yapılarda floresans özelliği etkileyen birkaç faktör (absorbans, emisyon, dalga boyu, çözücü türü) vardır [24-26]. Şalkonların bu yapısal özelliklerinden dolayı geniş çapta araştırma konusu olmuştur. Amino yapılu fenil içeren şalkonlar fiziksel özelliklerinden dolayı genel olarak floresans özellik gösterirler [27-30]. Şalkonlar bu floresans özelliklerinden dolayı optik alanda da birçok kullanım alanı edinmiştir [31].

2.1.2. Şalkonların antitümör aktiviteleri

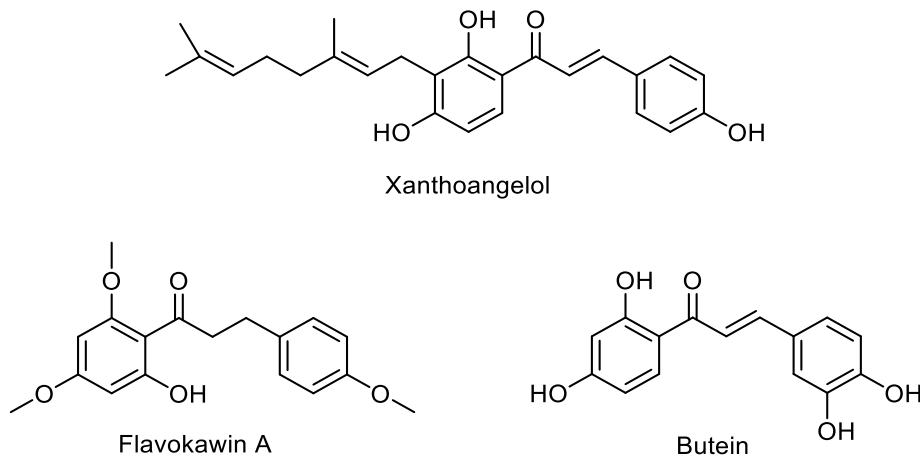
Kötü huylu mutasyon, genlerin işlev kaybıyla birlikte genlerin kötü yönde mutasyonu ile birlikte, hücresel stresin artmasıyla meydana gelir [32]. Yapılan çalışmalarda bu tip moleküllerin hasta hücreleri yok edip, sağlıklı hücreleri tahrip etmediği gözlemlenmiştir [33]. Bunun yanında dünyada en çok görülen kanser tipi olan akciğer kanserinin bir çeşidi olan küçük hücreli olmayan akciğer kanseri üzerinde de çalışmalar yapılmıştır [34]. Yapılan bu çalışmalarda kullanılan moleküllerin bir kısmı doğal bitkilerde de bulunmakta ve çeşitli hastalıkların

tedavilerinde de kullanılmaktadır [35-39]. Buna ek olarak insanlarda görülen prostat kanseri de dâhil olmak üzere birçok kanser çeşidi üzerinde, kalkan yapıları ile deneyler yapılmış ve bu kanser hücrelerinin çoğalmasını yavaşlattığı hatta durdurduğu gözlemlenmiştir [40-41].

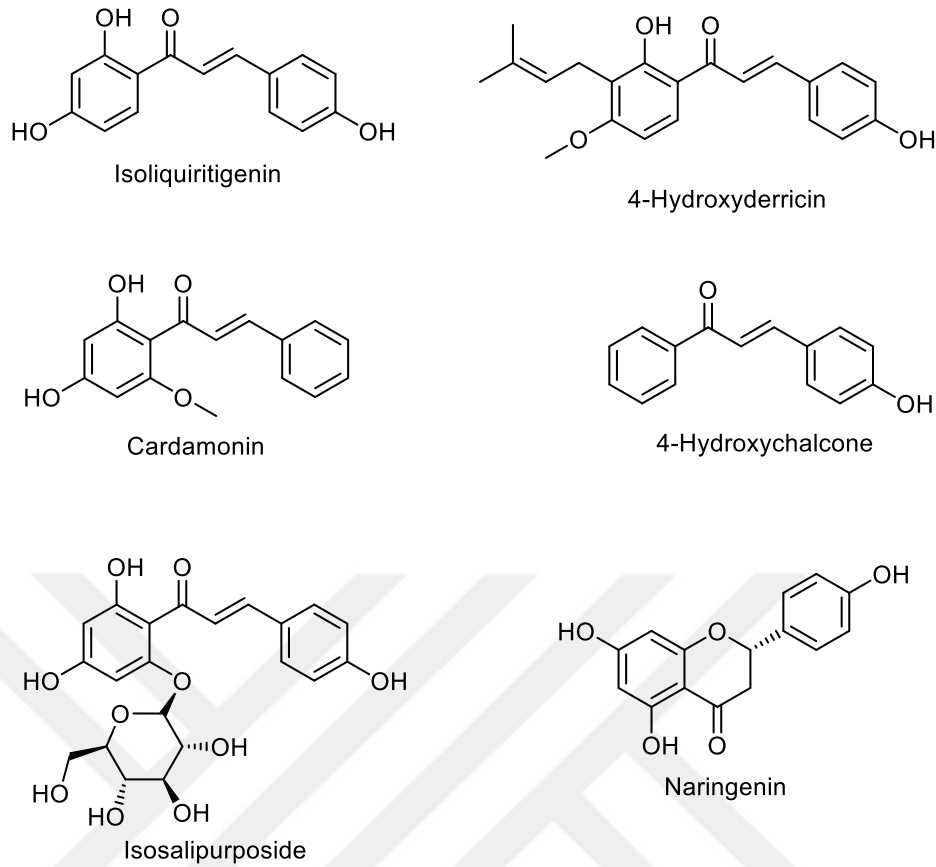
2.1.3. Şalkonların antikanser aktiviteleri

Şalkonların belirli türevleri birçok kanser türü bakımından sitoprotektif, biyolojik ve antikanser aktivite göstermiştir. Şalkonların yapısındaki doymamış karbonil sistemler ve hidroksil gruplar sayesinde yüksek biyolojik aktiviteye sahiptir [42]. Şalkonlar bunlara ek olarak antikanser ajanı olarak dirençli olan kanserli hücre hatlarında dâhil etkili olduğu yapılan araştırmalarda kanıtlanmıştır [42,43]. En çok ve en etkili biyolojik aktivite içeren doğal şalkon türlerinden;

- flavokawin,
- butein,
- xanthoangelol,
- 4-hydroxyderricin,
- cardamonin,
- 4-dihydroxychalcone,
- isoliquiritigenin,
- isosalipurposide,
- naringenin bileşiği bunlardan bazılarıdır (Şekil 2.2.) [44].



Şekil 2.2. Biyolojik aktivite içeren doğal şalkon türleri.

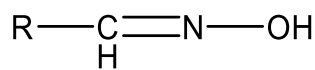


Şekil 2.2. Biyolojik aktivite içeren doğal şalkon türleri (devamı)

2.2. Oksimler

2.2.1. Oksimlerin özellikleri

Oksimler, aldehit veya ketonların hidroksil amin ile reaksiyonu sonucu oluşan ve içerisinde $-C=N-OH$ yapısı içeren moleküllerdir (Şekil 2.3.). Oksimler eğer aldehitten elde edilmişse aldoksim, ketondan elde edilmişse ketoksim olarak adlandırılır. Ayrıca içerdiği oksim yapısının sayısına göre mono, di ve tri oksim içerebilmektedir. Oksimler genellikle yapılarında bulunan N ve O yapılarından dolayı çok yönlü ligandlar da oluşturabilirler [45].



Şekil 2.3. Oksimlerin genel yapısı.

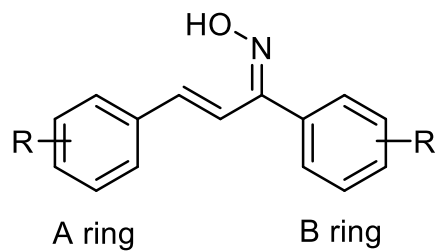
Oksimler genellikle renksiz ve eridiklerinde bozulan yapılardır. Oksim bileşikleri şelat oluşturma, biyolojik olarak parçalanabilme, oksijen tutma özelliklerinin yanı sıra biyolojik ve fotokimyasal reaksiyonlardaki değişken etkinlikleriyle tanınmaktadır. Son yıllarda oksimler boyar maddelerde ara ürünler, yakıtlarda oktan miktarının artırılmasında, manyetik teyp bantlarının yapısında, değerli metallerin geri kazandırılmasında, tatlandırıcılarda, parfümlerde ve kozmetik nemlendiricilerde kullanılmaktadır [46].

2.2.2. Oksimlerin biyolojik aktiviteleri

Bazı bilim insanları oksimlerin antifungal ve antibakteriyel özellikleri hakkında çalışmışlardır ve bu tip moleküllerde güçlü biyolojik aktiviteler tespit etmişlerdir [47-50]. Oksimlerin *Aspergillus flavus* ve *Fusarium solani*ye karşı antifungal etkileri kanıtlanmıştır. Bunun yanı sıra birkaç bilim insanı [51] penisilin ve türevleri üzerinde çalışmış fakat antibakteriyel etkileri zayıf olmuştur. Bunun açıklamasını da çalıştıkları ürünlerdeki oksimlerin E konfigürasyonuna sahip olduğunu fakat piyasadaki ürünlerin Z konfigürasyonuna sahip olduğu için moleküllerinin zayıf biyolojik aktivite gösterdiğini açıklamışlardır. İleriki çalışmalarında moleküllerinin daha yüksek seviyede biyolojik aktivite göstermesini beklemektedirler.

2.3. Şalkon Oksimler

Oksimler ve ilgili bileşikler, organik sentezde ara maddeler olarak sentetik değerleri ve endüstriyel önemi nedeniyle önemli ilgi çekmektedir [52]. Şalkon oksimler (Şekil 2.4.) de organik kimyada önemli bileşiklerdir [53,54].



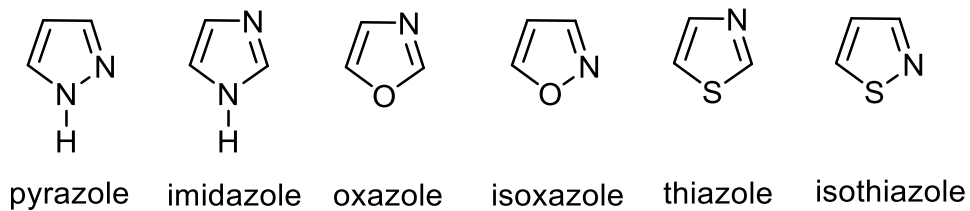
Şekil 2.4. Şalkon oksimlerin genel yapısı.

2.3.1. Şalkon oksimlerin biyolojik aktiviteleri

Şalkon oksimler geniş biyolojik aktiviteleri, bunun yanında düşük toksisiteleri ile iyi bilindiği için şalkon oksimler tarafımızca çalışma konusu olarak belirlenmiştir [55]. Daha önceki çalışmalarda şalkon oksimler tirosinaz inhibitörü olduğu rapor edilmiştir [56,57]. Bazı şalkon oksimlerin de immünospuresif aktiviteler gösterildiği bildirilmiş ve fareler üzerinde yapılan aktivite ve toksisite deneyleri başarılı sonuçlar vermiştir [58]. Şalkon oksimler bu aktivitelerin yanında yapılarında bulunan oksim gruplarından (=NOH) dolayı mikroorganizmalar üzerinde antimikrobiyal aktiviteler, kolestanlar, deoksikortikosteronlara karşı aktivite göstermiş ve bunların yanında anti-mikrobiyal, anti-enflamatuar gibi biyolojik aktiviteler, hipotansif, hipokolesterolemik ve diüretik aktiviteler gibi pekçok alanda yüksek aktiviteler göstermiştir [59-64].

2.4. Oksazoller

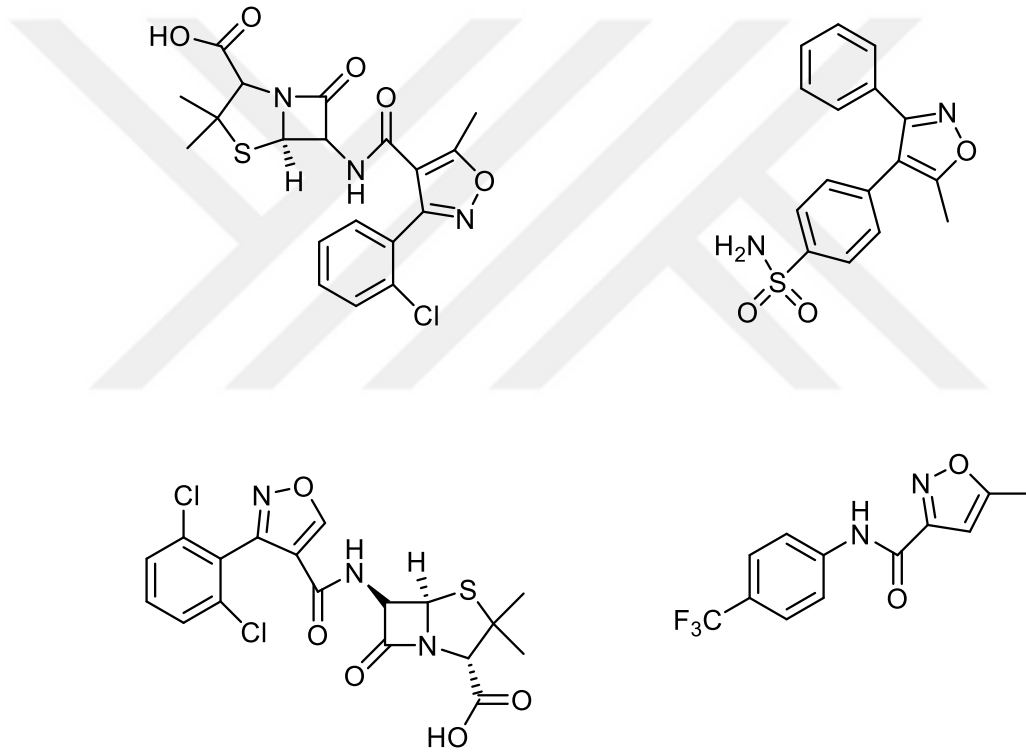
Molekülünde azot ve oksijen atomu bulunduran geniş bir sınıfın ana iskelet yapısıdır. Bu oksazol parçasının benzersiz yapısı, türevlerini hidrojen gibi çeşitli zayıf etkileşimler uygulayarak sağlar. Yapısındaki koordinasyon bağları, iyon-dipol, p-p istifleme, hidrofobik etki, van der Waals kuvveti vb. sayesinde ilaç sektöründe kendine geniş bir alan bulmuştur [65]. Biyolojik sistemlerimizde çeşitli enzimler ve reseptörler ile etkileşim ve antibakteriyel, antifungal, antiviral, antitüberküloz, antikanser, antiinflamatuvar vb. gibi çok çeşitli biyolojik aktiviteler de göstermektedir. Günümüze kadar pekçok oksazol bazlı tıbbi ilaçlar ortaya çıkmıştır [66]. Ana iskelet yapısı oksazol olan pek çok türevi vardır (Şekil 2.5.) (izoksazol, izoksazolin, imidazol, triazol, vb. gibi).



Şekil 2.5. Ana iskelet yapısı oksazol olan yapılar.

2.5. İzoksazoller

İzoksazoller, oksazol ailesinden olup, oksazollerin izomerisidir. İzoksazoller doğal heterosiklik yapıların sentesinde ara ürün olarak çok sık karşımıza çıkmaktadır [67]. İzoksazoller gösterdikleri çok çeşitli biyolojik aktiviteler ile bilinmektedir. Bilinen antikanser, antitümör, antibakteriyel, antimikrobiyal, antiviral, antidiyabet vb. biyolojik aktiviteleri vardır [68-72]. Şekil 2.6.'te açık yapıları verilen izoksazol içeren bileşikler anti bakteriyel özellik, biyolojik aktivite ve farmakolojik aktivite göstermektedirler [73-76].

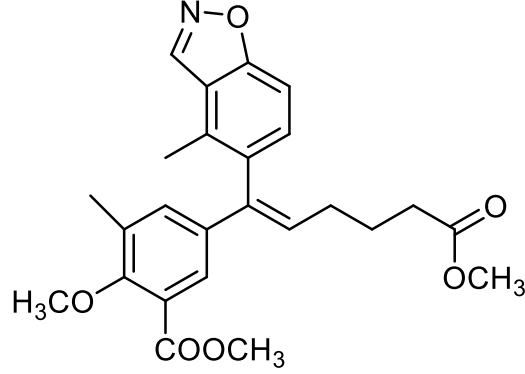


Şekil 2.6. Bazı farmakolojik özellik gösteren izoksazol yapıları.

2.5.1. İzoksazollerin biyolojik aktiviteleri

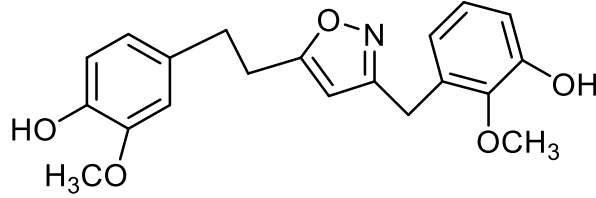
İzoksazoller, biyolojik aktivite gösterme gücü yüksek bileşikler olduğundan dolayı literatürde bulunan makalelerde sentez ve laboratuvarında deneysel çalışmalarda ele alınmıştır.

Anti-HIV çalışmalar yapan bazı bilim insanları izoksazol yapısı içeren bir bileşiğin (Şekil 2.7.) yüksek derecede etki gösterdiğini kanıtlamışlardır [77].



Şekil 2.7. Anti-HIV etki gösteren izoksazol yapısı içeren bileşik.

Yapılmış bir başka çalışmada, sentezlenmiş olan izoksazol yapısı içeren bir bileşiğin (Şekil 2.8.) göğüs kanseri tedavisinde, kanserli hücreler üzerinde aktivitesi gözlemlenmiştir. Bu bileşik antitümör aktivite göstermiş ve bunun yanında tümör hücrelerini korumakta olan çoklu ilaç direncine karşı etkili olduğu gözlemlenmiştir. Bunların yanında COX-2 inhibitörü olduğu da gözlemlenmiştir.



Şekil 2.8. Anti tümör aktivite gösteren izoksazol yapısı içeren bileşik.

2.6. Floresan Kemosensörler ve Günümüzdeki Önemi

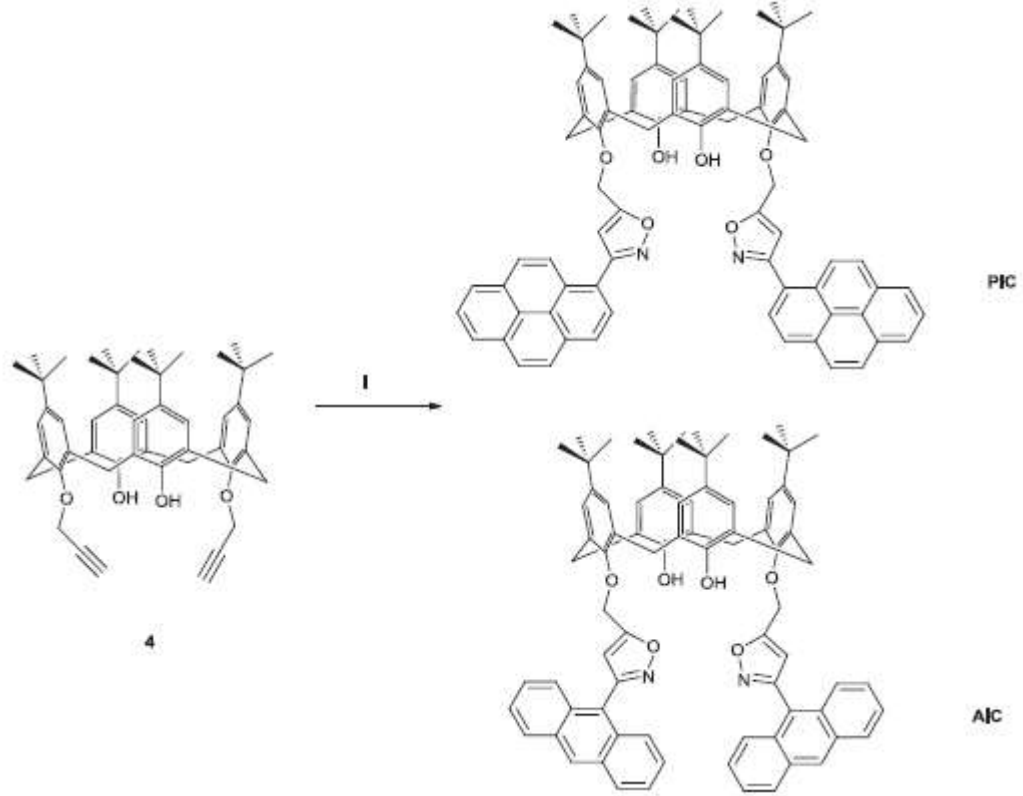
Bir bağlanma bölgesi, bir florofor ve iki bölge arasındaki iletişim için bir mekanizma içeren bileşikler, floresan kemosensörler olarak adlandırılır [78]. "Floresan prob" terimi, son birkaç on yılda birbirinin yerine ve belirsiz bir şekilde kullanılmıştır. İlk floresan kemosensör, 1867'de F. Goppelsröder tarafından bulunmuştur, ayrıca on yıl boyunca diğer birçok metal iyonunun belirlenmesi, kısmen bildiğimiz haliyle analitik kimyanın doğuşuna işaret etmektedir. Aslında, erken floresan kemosensörler, anyonların veya nötr türlerin tespitinden ziyade metal iyonlarının tespitine

odaklanmıştır. Bunun nedeni, metal iyonlarının sudaki seçici bağlanması, anyonlardan veya nötr türlerden önemli ölçüde daha kolay olmasıdır. Bununla birlikte, daha yakın zamanda ve yaklaşık 1980'den bu yana, modern kemosensörlerin iki babası olan de Silva ve Czarnik'in ilham verici ve öncü çalışmalarının katalize ettiği alanda bir büyüme ve gelişme göstermiştir [79].

Bu gelişmelerden sonra günümüzde, floresan kemosensörler kapsamlı bir şekilde geliştirilmiştir ve uygulanabilirlik kapsamı çok sayıda biyolojik olarak önemli analiti içerecek şekilde genişletilmiştir. Özellikle biyolojik ve çevresel açıdan önemli kationlar, anyonlar, küçük nötr moleküller ve biyomakromoleküller (proteinler ve DNA gibi) için floresan kemosensörler, mikroskobik görüntüleme teknolojilerindeki hızlı ilerlemeyle birlikte geliştirilmiştir. Bir floresan kemosensör ile analit tespiti genellikle şelasyonla indüklenen gelişmiş floresans (CHEF), [79] molekül içi yük transferi (ICT), [80] foto indüklenmiş elektron transferi (PET), [81] agregasyon kaynaklı emisyon (AIE) dahil olmak üzere bir veya daha fazla yaygın fotofiziksel mekanizma aracılığıyla gerçekleştirilmektedir [82]. Yüksek hassasiyet seviyeleri ve özellikle in vivo görüntüleme uygulamaları için zamansal ve uzamsal örnekleme için kullanılabilme kabiliyetleri nedeniyle, floresan kemosensörler biyoloji, fizyoloji, farmakoloji ve çevre bilimleri gibi çeşitli alanlarda yaygın olarak uygulanmaktadır.

2.7. Şalkon ve İzoksazol Türevli Moleküller için Yapılan Sensör Çalışmaları

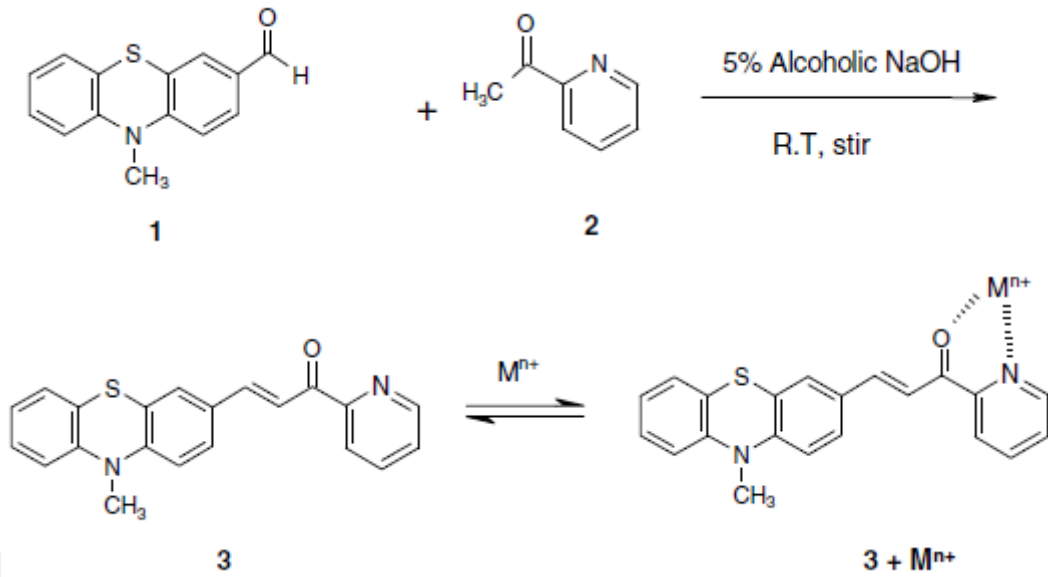
N. J. Maher ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada PIC (piren-izoksazol-kaliks [4] aren) ve AIC (antrasen-izoksazol kaliks [4] aren) (Şema 2.2.), spektrofotometrik bir dizi iki değerlikli metal iyonları üzerinde asetonitrilde çalışmasında bakır (II) iyonlarının tanınması için seçici ve hassas olduğu bulunmuştur.



Şema 2.2. PIC (% 54) ve AIC (% 51) kaliks [4] aren türevlerinin sentezi [83].

Bakır (II) iyonlarına maruz bırakıldıktan sonra, floresan emisyon yoğunluğu belirgin bir şekilde söndürdüğü görülmüş, bunun aksine UV vis spektrumlarında önemli bir kayma gözlenmemiştir. PIC-bakır (II) kompleksi için Hibrit Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) hesaplamaları, metal iyonunun bir asetonitril çözeltilinde dört yüzlü geometri kullandığını, çözücü moleküllerin yokluğunda da çarpık kare piramidal koordinasyonun mümkün olduğunu göstermektedir. Bu bağlanma biçimlerinin her ikisi de, gözlenen floresan söndürme ile tutarlı olarak, pırepiren istiflemesinin bozulmasına neden olduğu gözlenmiştir [83].

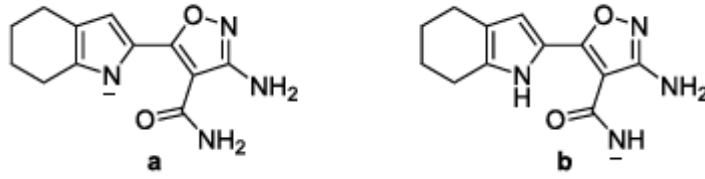
S. H. Mashraqui ve ekibi tarafından yapılan çalışmada yeni bir dâhili yük transferi (ICT) probu olan fenotiyazin-piridil kalkon, CH₃OH-H₂O (4: 1 v/v) içinde biyolojik ve çevresel olarak önemli Cu⁺² için çıplak gözle algılama ve tersine çevrilebilir, “on-off” algılama kabiliyetine olanak tanıyan prob sentezlemiştir (Şema 2.3.). Spektrofotometrik ve florimetrik teknikler kullanılarak belirlenen ilişki sabitleri Cu⁺² > Ni⁺² > Co⁺² > Zn⁺² > Cd⁺² > Mg⁺² ≈ Ba⁺² ≈ Ca⁺² ≈ K⁺ ≈ Na⁺ ≈ Li⁺ sırasını takip etmiştir.



Şema 2.3. CT probu 3'ün metal iyonları ile sentezi ve önerilen etkileşimi [84].

Seçici metal iyon sensörlerini değerlendirmek için ümit verici bir tasarım stratejisi olarak molekül içi yük transferini (ICT) kullanma arayışında olan çalışma, 9 yeni bir ICT kromoforu olarak bir fenotiyazinpiridil kalkon türevi 3 sentezlenmiş ve çeşitli metal iyonlarının fotofiziksel özellikleri üzerindeki etkilerini incelenmiştir. Sonuç olarak, Cu^{+2} tespiti için tersine çevrilebilir görsel değişikliklere ve fluoresan "on-off" sinyaline maruz kalan basit, kolay erişilebilir bir ICT probu 3 tasarlanmıştır [84].

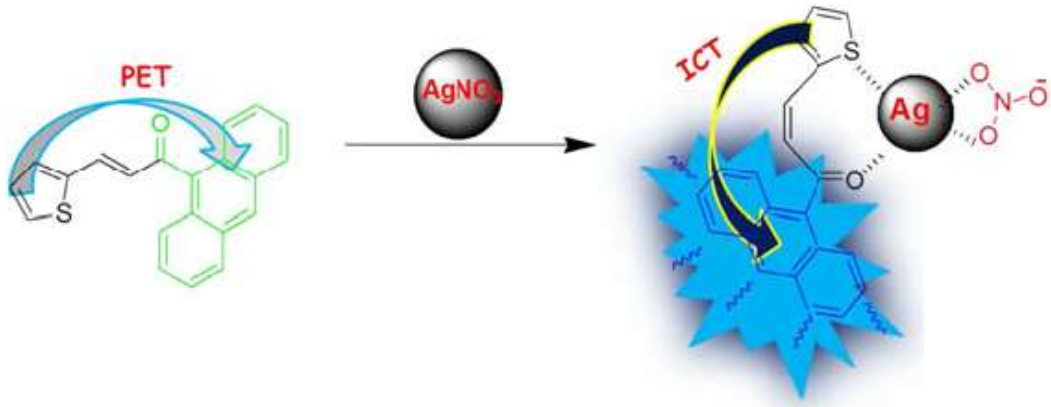
Z. Yang ve ekibi tarafından yapılan çalışmada anyon bağlanma motifleri gibi davranan polarize NH içeren moleküller, aprotik çözücülerde tanıma ve algılama amaçları için reseptörler olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Burada, pirol, amid içeren bir reseptör, 3-amino-5-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-il) izoksazol-4-karboksamidin (reseptör 1) yeni bir örneğini sunulmuştur (Şekil 2.9.). Bu reseptör, hem UV-vis absorpsiyonunda hem de fluoresan emisyon spektrumlarında F^- eklenmesi üzerine değişiklikleri göstermiştir, bu da Cl^- , Br^- , I^- , HSO_4^- , H_2PO_4^- gibi diğer anyonlara göre florür tespiti için yüksek seçicilikle sonuçlanmıştır [85].



Şekil 2.9. Reseptör 1'in anyonik formu a ve b [85].

Sonuç olarak, CH_3CN 'de florür tanıma için yeni bir floresan kemosensör olan pirolizoksazol türevi sunulmuştur. UV-vis ve floresans titrasyon deneyleri, reseptör-NH'nin florür ile iki aşamalı bir işlemle kolayca protosuzlaştırılabileceği bulunmuştur [85].

K. Velmurugan ve ekibi tarafından yapılan çalışmada Ag^+ iyonunun antrasen bazlı kalkon reseptör 1 (Şema 2.4.) tarafından seçici olarak bağlanmıştır. Reseptör 1, Ag^+ 'nın diğer ağır ve geçiş metal iyonları üzerinde herhangi bir müdahale olmaksızın tanınması için seçici ve hassas bir kemosensör olarak davrandığı görülmüştür. Reseptör 1, Ag^+ iyonları ile bağlanma üzerine, molekül içi yük transfer mekanizması ile birlikte foto indüklenmiş elektron transferinin inhibisyonuna bağlı olan oranlı bir floresan artışı sergilemiştir [86].

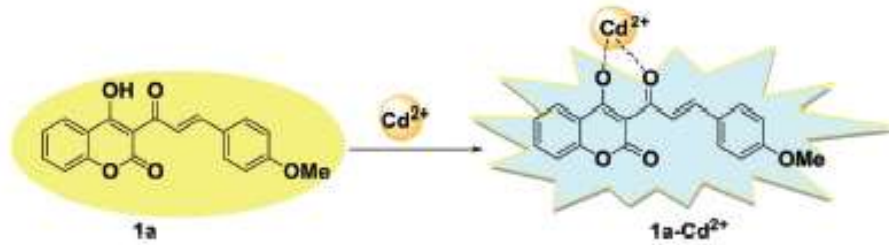


Şema 2.4. AgNO_3 ile reseptör 1'in önerilen bağlanma modu [86].

Özet olarak, 0.15×10^{-6} M'ye kadar metal iyonunu tespit edebilen Ag^+ iyonları için oranlı bir sensör olarak yeni bir antrasen bazlı kalkon reseptörü 1 rapor edilmiştir. Reseptör 1, tanıma için oldukça seçici ve hassas bir kemosensör olarak davranmıştır.

Ag⁺'nın diğer ağır ve geçiş metal iyonları üzerinde herhangi bir girişim olmaksızın 1:1 kompleks oluşumu, stokiyometri ve bağlanma modları, floresans spektroskopisi ve kütle spektroskopisi ile oluşturulmuştur. Bu nedenle sensör 1, biyolojik ve çevresel izleme çalışmalarında Ag⁺'yı tespit etmek için potansiyel bir prob olarak kullanılabilir [86].

Başka bir çalışmada ise kalkon bazlı çıplak göz kolorimetrik kimyasal sensör, (E)-4-hidroksi-3-(3-(4-metoksifenil)-akrilil)-2H-kromen-2-on **1a**, Cd²⁺ 'nın seçici ve hassas tanınması için geliştirilmiştir (Şema 2.5.). Kemosensör, belirgin bir renk değişikliğinin yanı sıra Cd²⁺ ile etkileşim üzerine emisyon spektrumlarında gözlenen absorpsiyon ve floresan artışında dikkate değer bir varyasyon göstermiştir. Kemosensör **1a**'nın Cd²⁺ 'ya karşı ikili kolorimetrik ve florometrik tepkileri, sonunda optik özelliklerini etkileyen, **1a**-Cd²⁺ kompleksinin oluşumuna atfedilmiştir. Kemosensör **1a**'nın Cd²⁺ ile etkileşim üzerine floresan artışı, pH 7.0'da meydana gelen şelasyonla güçlendirilmiş floresansa (CHEF) atfedilmiştir [87].



Şema 2.5. Cd²⁺ için bileşik **1a**'nın önerilen algılama mekanizması [87].

Sonuç olarak Cd²⁺ 'nin Na⁺, K⁺, Ba²⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Cr³⁺, Mn²⁺, Fe³⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Zn²⁺, Pb²⁺, Ag⁺, Al³⁺, Cu²⁺, Hg²⁺, Hg⁺ ve Sn²⁺ gibi diğer metal iyonlarına göre saptanması için kullanılan kumarin-kalkon floresan sensörünü (**1a**) başarıyla geliştirilmiştir. Kemosensör, Cd²⁺ için hem kolorimetrik hem de açık floresan probu olarak bulunmuştur. Kemosensör, filtre kağıdı şeritlerinde gözlenen önemli bir renk değişikliği ile Cd²⁺ tayini için çıplak göz ve optik sensör gibi davrandığını tespit edilmiştir.

Bu nedenle, kumarin-kalkon hibrid (**1a**), hem katı halde hem de çok düşük tespit limitleri ile çözelti içinde Cd^{+2} tespitinin fonksiyonunu açık bir şekilde göstermiştir. Kemosensör **1a**'nın pratik yeteneği, karmaşık matrislere sahip farklı kozmetik ürünlerdeki kadmiyum iyonlarının tespiti için test edilmiştir [87].



BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

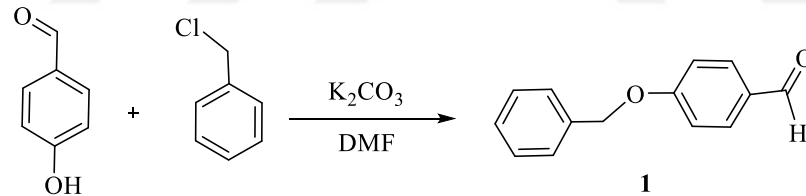
Deneysel çalışmalarda kullanılan 4-hidroksibenzaldehit, benzil klorür, 4-hidroksifenon, tiyonil klorür (SOCl_2), hidroksilamin hidroklorür ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$), 2,3-dikloro-5,6-disiyona-1,4-benzokinon (DDQ), asetik anhidrit (Ac_2O), sodyum bikarbonat (NaHCO_3), akrilol klorür, trietil amin (Et_3N), potasyum karbonat (K_2CO_3), dimetilformamid (DMF), etanol (EtOH), metanol (MeOH), tetrahidrofuran (THF), ve diklorometan (DCM) Merck, Fluka, Sigma Aldrich ve Alfa Easer'dan elde edildi. Reaksiyonlarda kullanılan çözücüler uygun şekilde damıtıldı, ayrıca THF ve DMF taze damıtılmış olarak kullanıldı. Neme duyarlı reaksiyonlar azot (N_2) gazı altında gerçekleştirildi. Sodyum sülfat (Na_2SO_4), çözücünün evaporatörde uzaklaştırılmasından önce kurutmak için kullanıldı.

^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları için VARIAN Infinity Plus 300 MHz NMR spektrometresi ile elde edildi. Elde edilen IR spektrumları, Ati Unicam Mattson 1000 Serisi FT-IR (ATR sistemi) spektrometresi ile kaydedildi. Erime noktaları Büchi B-540 cihazında kaydedildi. UV-Vis spektrumları Shimadzu UV 2600 model spektrofotometre üzerinde gerçekleştirilmiştir. Floresans ölçümleri Agilent Technologies Cary Eclipse spektrofotometre üzerinde incelendi.

3.2. Deneysel Çalışmalar

Bu tez çalışmasında 4-hidroksibenzaldehit ile benzil klorür DMF varlığında 4-(benzyloxy)benzaldehyde (**1**) eldesinden yola çıkarak, bu moleküle SOCl_2 ve etanol ilave edilerek (E)-3-(4-(benzyloxy)phenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one (**2**) nolu molekülün sentezi gerçekleştirildi. **2** nolu molekülden (1Z,2E)-3-(4-(benzyloxy)phenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one oxime (**3**) molekülü hidroksilamin hidroklorür reaktifi kullanılarak sentezlendi. Sonrasında halka kapatma ile **4** nolu molekül, asetatlama ile **5** nolu molekül ve son olarak da **4** nolu molekül akriloil klorür ve trietilamin reaktifi ile muamele edilerek çift bağların Diels-Alder katılma yöntemiyle 4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)isoxazol-3-yl)phenyl acrylate (**6**) elde edildi. Son molekül (**6**) için sensör özelliği incelendi. Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında, deneysel bulgular kısmında verilen IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verileri kullanılmıştır.

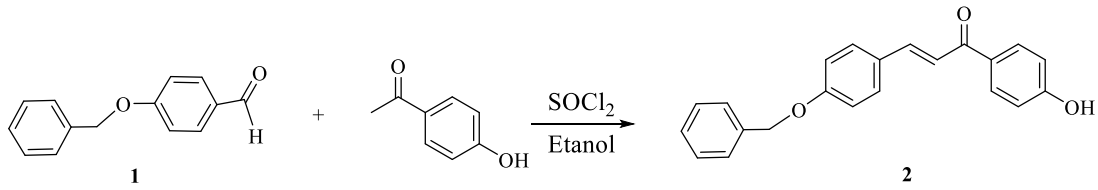
3.2.1. 4-(benziloksi)benzaldehit (**1**) sentezi



Şema 3.1. **1** nolu bileşiğin sentezi.

100 ml'lik balona 4-hidroksi benzaldehit (1.0 g, 8.19 mmol) DMF'de çözüldü, üzerine K_2CO_3 (1.13 g, 8.19 mmol) ilave edip yarım saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra DMF de çözülmüş olan benzil klorür (1.04 g, 8.19 mmol) damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırıldı. Buzlu suda çöktürüldü. Bol suyla yıkandıktan sonra kurutuldu. 1.51 g beyaz katı madde elde edildi. % 87 verimle beyaz katı olarak 4-(benziloksi)benzaldehit (**1**) elde edildi.

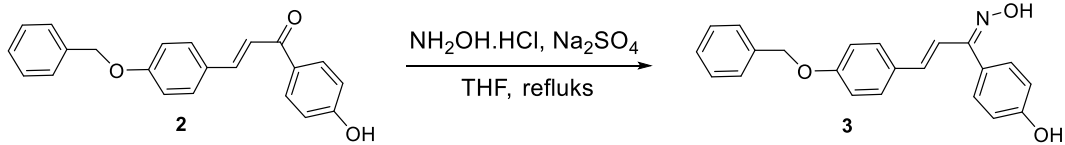
3.2.2. (E)-3-(4- (benziloksi) fenil)-1-(4-hidroksifenil) prop-2-en-1-on (2) sentezi



Şema 3.2. 2 nolu bileşiğin sentezi.

4-(benziloksi)benzaldehit (**1**) (0.5 g, 2.36 mmol) etanolde çözülerek 4-hidroksi-asetofenon (0,321 g, 2.36 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Üzerine damla damla tiyonil klorür (0.5 ml) ilave edilerek 12 saat oda şartlarında karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra dibe çöken katılar süzüldü ve süzgeç kağıdındaki katılar etanol ile yıkandı. Bileşik % 89 verimle sarı katı olarak (E)-3-(4- (benziloksi) fenil)-1-(4-hidroksifenil) prop-2-en-1-on (**2**) elde edildi.

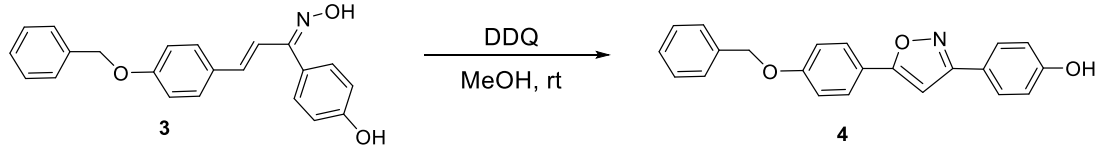
3.2.3. (1Z, 2E) -3- (4-(benzyloxy) phenyl) -1- (4-hydroxyphenyl) prop -2-en-1-one oxime (**3**) sentezi



Şema 3.3. 3 nolu bileşiğin sentezi.

(E)-3-(4- (benziloksi) fenil)-1-(4-hidroksifenil) prop-2-en-1-on (**2**) (0.5 g, 1,51 mmol), hidroksilamin hidroklorür (0.16 g, 2,27 mmol) ve susuz sodyum sülfat (0.21 g, 1,51 mmol), THF (10 mL) içinde karıştırılarak reflux edildi. Reaksiyonun tamamlandıktan sonra, buzlu su içerisine döküldü ve madde çöktürülerek süzüldü, suyla yıkandı, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Süzüntünün çözücüsü evaporatörde uzaklaştırılarak beyaz ürün olan (1Z, 2E) -3- (4-(benzyloxy) phenyl) -1- (4-hydroxyphenyl) prop -2-en-1-one oxime (**3**) nolu molekül % 76 (0.4 g) verimle elde edildi.

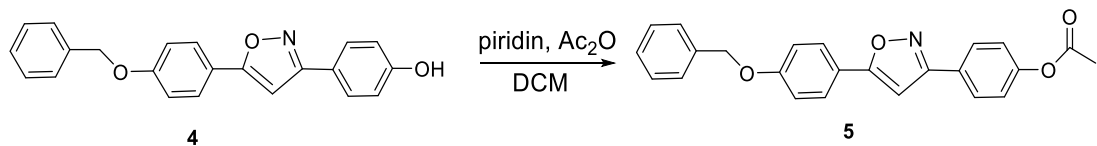
3.2.4. 4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)isoxazol-3-yl)phenol (**4**) sentezi



Şema 3.4. 4 nolu bileşiğin sentezi.

(1Z, 2E) -3- (4-(benzyloxy) phenyl) -1- (4-hydroxyphenyl) prop -2-en-1-one oxime (**3**) (0.5 g, 1.45 mmol) ve DDQ (2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) (0.66 g, 2.90 mmol) karışımı gece boyunca metanol (10 mL) içinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalıntı, DCM ile içerisine 2M NaOH ilave edilerek yıkandı. Organik faz kurutuldu (Na_2SO_4) ve çözücü uzaklaştırıldı. Silikada DCM ile süzme işlemi yapılarak saflaştırılarak krem rengi katı ürün 4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)isoxazol-3-yl)phenol (**4**) bileşiği % 42 (0.21 g) verimle sentezi gerçekleştirildi.

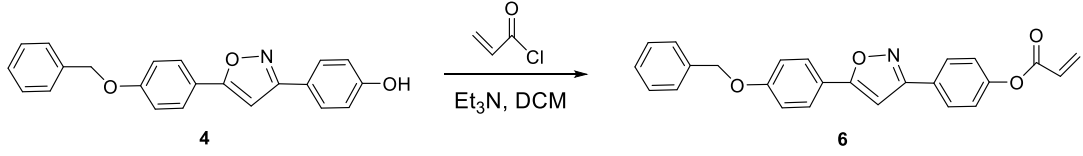
3.2.5. 4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)isoxazol-3-yl)phenyl acetate (**5**) sentezi



Şema 3.5. 5 nolu bileşiğin sentezi.

4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)isoxazol-3-yl)phenol (**4**) (0.5 g, 1.46 mmol) 1 mL piridinde çözünüp buz banyosunda üzerine Ac₂O (0.3 mL, 3.20 mmol) ilave edilip 1 gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 100 mL su üzerine ilave edilip NaHCO₃ ilave edilerek nötrleştirildi ve 3 kez 15 mL diklorometan ile ekstrakte edildi. Toplanan organik faz Na_2SO_4 ile kurutulup evaporatörde uzaklaştırıldı. 4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)isoxazol-3-yl)phenyl acetate (**5**) (0.48 g, % 85) beyaz katı madde olarak elde edildi.

3.2.6. 4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)isoxazol-3-yl)phenyl acrylate (6) sentezi

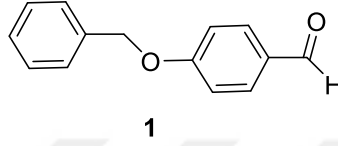


Şema 3.6. 6 nolu bileşiğin sentezi.

4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)isoxazol-3-yl)phenol (**4**) (0.5 g, 1.46 mmol) diklorometan (10 mL) içinde 0°C’de karıştırıldıktan sonra üzerine akroilklorür (0.13 g, 1.46 mmol) ve trietilamin (Et₃N) (0.18 g, 1.82 mmol) yavaş yavaş eklendi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı, sonra suyla (2 x 30 mL) yıkandı ve diklorometan (2 x 10 mL) ile work up yapıldı. Organik faz, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu. Çözücü, evaporatörde uzaklaştırılarak, 4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)isoxazol-3-yl)phenyl acrylate (**6**) bileşiği (0.42 g) % 72 verimle beyaz katı olarak elde edildi.

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

4.1. Deneysel Veriler



Şekil 4.1. 4-(benzyloxy)benzaldehyde.

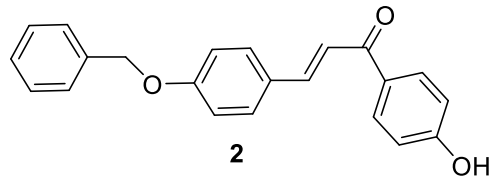
1,0 g 4-hidroksi benzaldehit (8,19 mmol) ve 1,13g K₂CO₃ (8,19 mmol) karışımına DMF de çözülmüş olan 1,0 g bezil klorür (8.19 mmol) eklenerek karıştırıldı. Gerekli saflaştırma işlemleri yapılarak % 87 verimle **1** nolu bileşik beyaz katı olarak elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla EK 1, EK 2 ve EK 3'de verilmiştir.

Mp: 69-71 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD: 5/1) δ ppm 9.86 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 6H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.12 (s, 3H).

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD: 5/1): 190.77, 163.62, 135.85, 131.93, 129.96, 128.65, 128.26, 127.44, 115.04, 70.13.

FT-IR max/cm⁻¹: 3362 cm⁻¹ (Ar-H); 2829 cm⁻¹ (aliphatic C-H); 1685 cm⁻¹ (C=O); 1598, 1572, 1508 cm⁻¹ (Ar-C=C); 1018 cm⁻¹ (C-O-C).



Şekil 4.2. (E)-3-(4-(benzyloxy)phenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one.

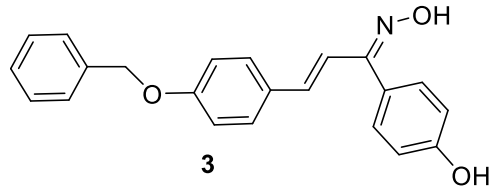
0.5 g (2.36 mmol) 4-(benziloksi) benzaldehid (**1**) ve 0,321 g (2.36 mmol) 4-hidroksiasetofenon karışımını ethanol de karıştırılarak damla damla 0.5 ml tiyonil klorür eklendi. Gerekli saflaştırma işlemleri yapılarak % 89 verimle ürün **2** nolu bileşik sarı katı olarak elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla EK 4, EK 5 ve EK 6'de verilmiştir.

Mp: 187-189 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD : 5/1): δ ppm 7.97 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 15.5 Hz, 0H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 9.9 Hz, 0H), 5.12 (s, 1H).

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD : 5/1): 189.48, 161.57, 160.68, 143.96, 136.38, 131.10, 130.20, 128.69, 128.20, 127.96, 127.54, 119.63, 115.44, 115.24, 70.11, 0.01.

FT-IR max/cm⁻¹: 3059 cm⁻¹ (OH); 3049 cm⁻¹ (Ar-H); 2849 cm⁻¹ (aliphatic C-H); 1641 cm⁻¹ (C=O); 1597, 1586 cm⁻¹ (Ar-C=C); 1037 (C-O-C).



Şekil 4.3. (1Z,2E)-3-(4-(benzyloxy)phenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one oxime.

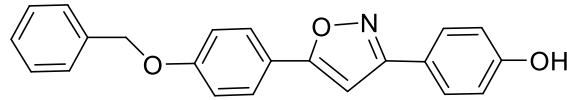
(E)-3-(4- (benziloksi) fenil)-1-(4-hidroksifenil) prop-2-en-1-on (**2**) (0.5 g, 1,51 mmol), hidroksilamin hidroklorür (0.16 g, 2,27 mmol) ve susuz sodyum sülfat (1,51 mmol), THF (10 mL) içinde karıştırılarak reflüks edildi. Gerekli saflaştırma işlemleri uygulandıktan sonra **3** nolu molekül % 76 verimle beyaz katı ürün olarak elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla EK 7, EK 8 ve EK 9’de verilmiştir.

Mp: 148-150 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm : 11.24 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.56 – 7.19 (m, 14H), 7.09 – 6.91 (m, 3H), 6.87 – 6.75 (m, 3H), 6.65 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H).

^{13}C NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 159.59, 158.58, 156.03, 137.51, 136.91, 130.71, 129.60, 129.33, 129.13, 128.56, 128.38, 126.83, 116.46, 115.83, 115.74, 69.89.

FT-IR max/ cm^{-1} : 3229, 3065, 1605, 1512, 1453, 1347, 1242, 1173, 1110, 1042, 964, 924, 831, 732, 695, 540.



4

Şekil 4.4. 4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)isoxazol-3-yl)phenol.

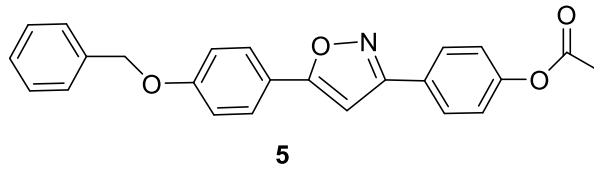
(1Z, 2E) -3- (4-(benzyloxy) phenyl) -1- (4-hydroxyphenyl) prop -2-en-1-one oxime (**3**) (0.5 g, 1.45 mmol) ve DDQ (0.66 g, 2.90 mmol) karışımı gece boyunca metanol (10 mL) içinde karıştırıldı. Gerekli saflaştırma işlemlerinden sonra elde edilen **4** molekülü % 42 verimle krem rengi katı ürün olarak elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla EK 10, EK 11 ve EK 12’de verilmiştir.

Mp: 170-172 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm : 7.76 (dd, $J = 32.5, 8.4$ Hz, 2H), 7.53 – 7.22 (m, 3H), 7.16 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 170.56, 162.67, 160.40, 160.15, 137.37, 129.16, 128.70, 128.48, 122.01, 118.79, 116.69, 116.52, 116.12, 115.96, 96.80, 69.98.

FT-IR max/ cm^{-1} : 3258, 1607, 1506, 1427, 1384, 1252, 1234, 1182, 1164, 1023, 882, 830, 737, 697, 567, 514.



Şekil 4.5. 4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)isoxazol-3-yl)phenyl acetate.

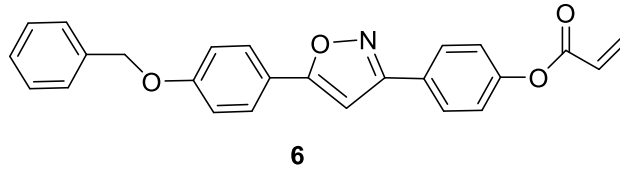
4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)isoxazol-3-yl)phenol (**4**) (0.5 g, 1.46 mmol) 1 mL piridinde çözünüp buz banyosunda üzerine Ac₂O (0.3 mL, 3.20 mmol) ilave edilip 1 gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Gerekli saflaştırma işlemlerinden sonra **5** nolu molekül % 85 verimle beyaz katı ürün olarak elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla EK 13, EK 14 ve EK 15’de verilmiştir.

Mp: 200-202 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm : 7.95 – 7.68 (m, 2H), 7.59 – 7.00 (m, 5H), 6.71 (d, J = 19.9 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 2.52 – 2.21 (m, 1H), 1.57 (s, 2H).

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): 170.71, 169.41, 162.37, 160.57, 152.12, 136.61, 128.91, 128.46, 128.41, 128.23, 127.70, 127.32, 122.36, 115.56, 97.54, 96.34, 70.37, 21.38.

FT-IR max/cm⁻¹: 2925,1744, 1612, 1505, 1435, 1403, 1252, 1201, 1169, 1149, 1085, 1026, 948, 834, 803, 728, 693, 523, 463.



Şekil 4.6. 4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)isoxazol-3-yl)phenyl acrylate.

4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)isoxazol-3-yl)phenol (**4**) (0.5 g, 1.46 mmol) DCM (10 mL) içinde 0°C'de karıştırıldıktan sonra üzerine akroilklorür (0.13 g, 1.46 mmol) ve trietilamin (Et₃N) (0.18 g, 1.82 mmol) yavaş yavaş eklendi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Gerekli saflaştırma işlemlerinden sonra **6** nolu molekül % 72 verimle beyaz katı ürün olarak elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR, ve IR spektrumları sırasıyla EK 16, EK 17 ve EK 18'de verilmiştir.

Mp: 148-150 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm : 7.92 – 7.55 (m, 3H), 7.46 – 7.15 (m, 6H), 7.09 – 6.94 (m, 2H), 6.74 – 6.47 (m, 2H), 6.27 (ddd, J = 17.3, 10.5, 0.7 Hz, 1H), 5.98 (ddd, J = 10.4, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H).

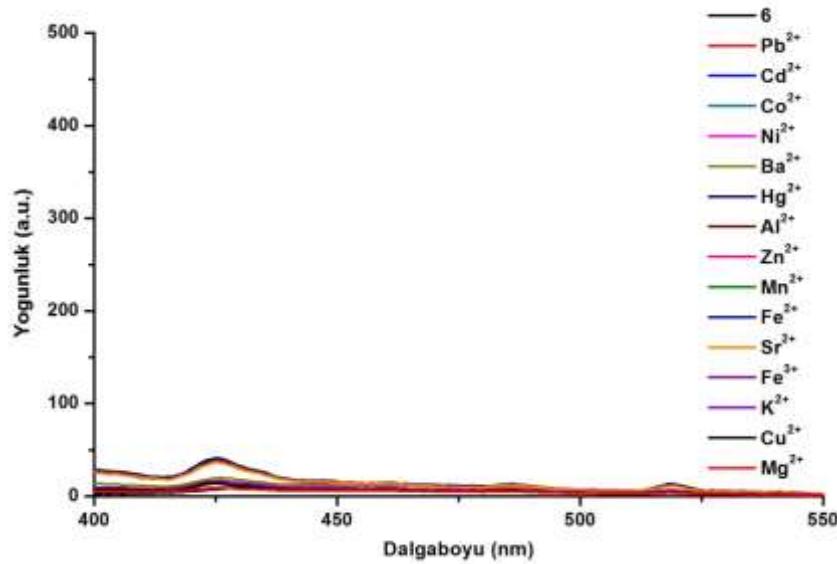
¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): 170.72, 169.55, 164.51, 162.38, 160.56, 152.04, 136.61, 133.25, 128.92, 128.47, 128.43, 128.25, 127.73, 122.34, 120.64, 115.55, 97.60, 96.37, 70.35.

FT-IR max/cm⁻¹: 3071, 2107, 1758, 1746, 1611, 1505, 1433, 1373, 1215, 1254, 1178, 1191, 1167, 1015, 913, 834, 802, 729, 587, 522, 463.

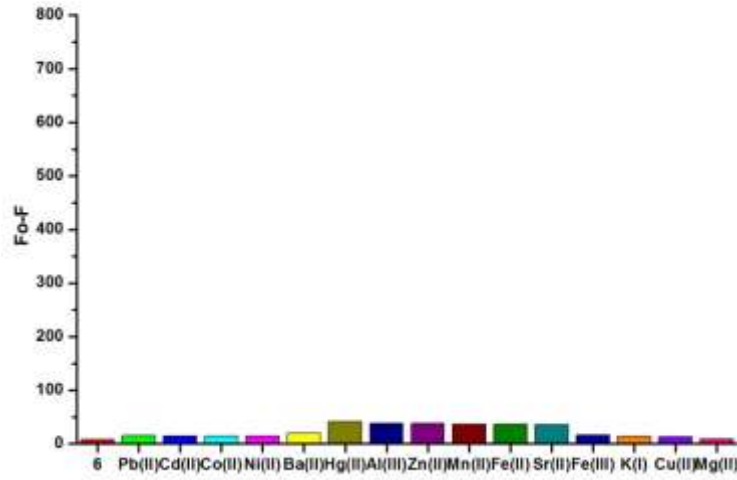
4.2. Spektroskopik Özellikler

4.2.1. 6 nolu molekülün floresans özelliğinin metallere karşı incelenmesi

Bir kemosensörün performansını değerlendirmek için yüksek seçicilik önemli bir parametredir. Bu yüzden, floresan spektrofotometrik titrasyonu asetonitril/su (v/v: 50/50) çözelti kullanılarak 6 nolu bileşiğin tanınması, Fe^{2+} , Hg^{2+} , K^+ , Co^{2+} , Ni^{2+} , Mg^{2+} , Cd^{2+} , Sr^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+} , Al^{3+} , Zn^{2+} , Ba^{2+} ve Pb^{2+} dahil olmak üzere farklı metal iyonları ile karıştırılarak elde edildi. Bu test edilen katyonlar arasında hiçbir metalin, bileşik 6'nın floresan spektrumunda bir değişiklik gözlenmedi (Şekil 4.7.). Ayrıca Şekil 4.8.'de, metal katyonları eklendiğinde bileşik 6'nın floresansını 426 nm'de yanmanın (*turn on*) gerçekleşmediği açıkça görülmektedir.

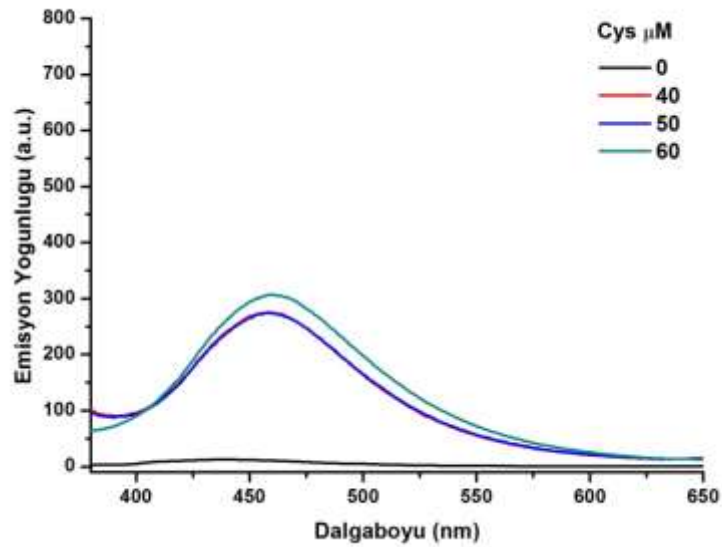


Şekil 4.7. Bileşik 6'nın floresan tepkileri (ACN/H₂O içinde 10 μM (v/v = 50/50)) ve 5.0 eşdeğ. farklı metal iyonlarının (Fe^{2+} , Hg^{2+} , K^+ , Co^{2+} , Ni^{2+} , Mg^{2+} , Cd^{2+} , Sr^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+} , Al^{3+} , Zn^{2+} , Ba^{2+} ve Pb^{2+}) ($\lambda_{\text{ex}} = 360 \text{ nm}$, slit: 5–5).



Şekil 4.8. 426 nm'de farklı metal iyonlarının eklenmesi üzerine bileşik 6'nın grafiği.

“Turn off” olan moleküle (6) floresans cihazı kullanılarak artan sistein konsantrasyonu sonucunda “turn on” olması sağlandı (Şekil 4.9.). Yapılan incelemeden ise birazda olsa molekülün “turn on” olduğu gözlenmiştir.

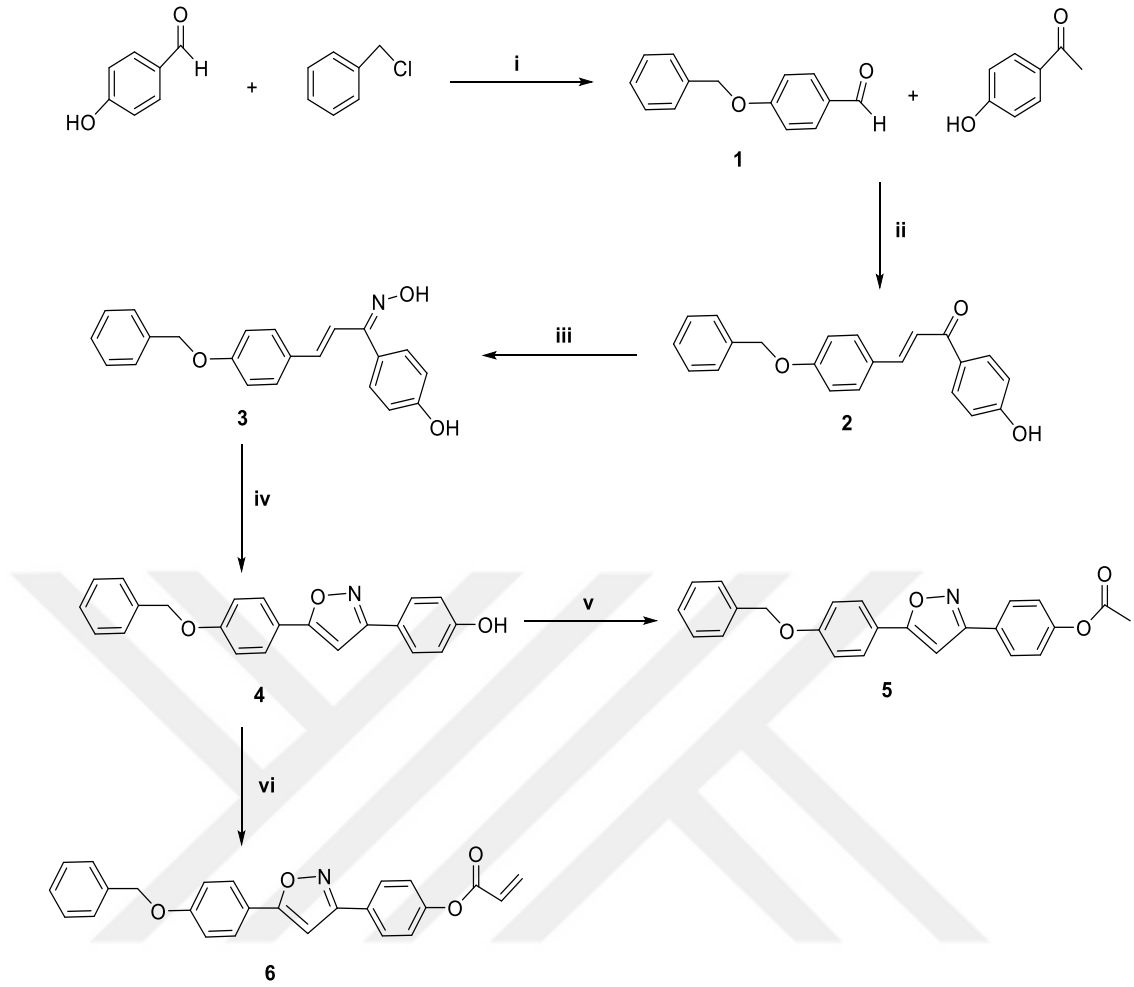


Şekil 4.9. Artan Cys konsantrasyonlarının (λ_{ex} = 360 nm) eklenmesi üzerine 6 (10 µM) emisyon spektrasi.

BÖLÜM 5. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında ticari olarak temin edilen 4-hidroksibenzaldehit ile benzil klorür bileşikleri ile 4-(benzyloxy)benzaldehyde (**1**) nolu molekül % 87 verimle elde edildi. Oluşan molekül etanol varlığında SOCl_2 reaktifi ve 4-hidroksifenon ile muamele edilerek % 89 verimle **2** nolu molekül sentezlendi. Sentezlenen **2** nolu moleküle $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ve Na_2SO_4 ilave edilerek THF içerisinde reflüks edilmesiyle **3** nolu molekül % 76 verimle, ardından sentez moleküle DDQ ve MeOH ile muamele edilerek **4** nolu molekül % 42 verimle ve oluşan molekülün asetatlanması ile de **5** nolu molekül % 85 verimle sentezlendi. Son olarak **4** nolu molekül DCM çözücüsü varlığında katılma reaksiyonu gerçekleştirilerek 4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)isoxazol-3-yl)phenyl acrylate (**6**) nolu molekül % 72 verimle elde edilerek sensör özellikleri incelendi. Hedeflenen moleküllerin sentez yöntemleri Şema 5.1.'de gösterilmiştir.

Elde edilen tüm ara ve son ürünün NMR değerleri bunlara ek olarak son ürünün sensör özelliklerinin değerlendirmeleri deneysel bulgular bölümünde verilirken NMR spektrumları ekler bölümünde verilmiştir.



(i). K_2CO_3 , DMF, refluks (ii) SOCl_2 , EtOH (iii) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, Na_2SO_4 , THF, refluks (iv) DDQ, MeOH, DCM (v) Ac_2O , piridin (vi) Et_3N , akrilolil klorür, DCM.

Şema 5.1. Hedeflenen moleküllerin sentez yöntemi.

BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Tamamlanan bu tez çalışmasında yeni izoksazol türevli bileşik sentezlemek ve elde edilen son ürünün sensör özelliklerini incelemektir. Tezde elde edilen ürünlerin yapı aydınlatılmasında **1** nolu molekülün $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 5 ppm civarındaki piklerin $-\text{CH}_2\text{-O}-$ proton etkileşimi varlığını göstermektedir. Yapıdaki aromatik protonlarının 7-8 civarında, aldehit protonunun ise 10 ppm görülmesi yapının elde edildiğinin kanıtıdır. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 190 ppm'deki spesifik pikin aldehitteki karbonil karbonuna ait olduğu görülmüştür. IR spektrumunda aldehit pikinin $2900\text{-}2700\text{ cm}^{-1}$ civarında görülmesi ile de yapı tayini doğrulanmıştır. **2** nolu molekülün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde **1** nolu moleküldeki spesifik aldehit pikinin (10 ppm) olmaması istenilen yapının oluştuğunun göstergesidir. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumundaki yine spesifik pikin 189 ppm'deki karbonile (R-CO-R) ve 143 ppm'de ise $-\text{C}=\text{C}-$ ait olduğu görülmüştür. IR spektrumunda ise 3059 cm^{-1} hidroksi grubunun, 1600 cm^{-1} civarında karbonil pikinin bulunması **2** nolu molekülün elde edildiğini doğrulamaktadır. **3** nolu molekülde iki $-\text{OH}$ grubunun varlığı $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 9-12 ppm civarındaki piklerin varlığı ile anlaşılmaktadır. Yapının karbon sayısında değişiklik gözlenmediği için karbon NMR sonucunda spesifik pik bulunmamaktadır. IR sonucunda ise $3000\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ civarında Ar-OH , $1675\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$ civarında $-\text{C}=\text{N}-$ varlığını göstermektedir. **4** nolu molekül bir $-\text{OH}$ grubuna sahip olduğu için $^1\text{H-NMR}$ spektrumundan anlaşılmaktadır. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda halka kapanmasında bulunan karbonların 60 ppm civarında geldiği görülmüştür. Ayrıca IR spektrumunda 3258 cm^{-1} $-\text{O-H}$ bağı arasındaki etkileşim yapıyı aydınlatmada yardımcı olmuştur. **5** nolu molekülün $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 2-2,5 ppm civarında karbonildeki metil grubuna ait protonların varlığını göstermektedir. IR spektrumunda ise 1744 cm^{-1} karbonil bağı arasındaki titreşimleri göstermektedir. Son olarak **6** nolu molekülün $^1\text{H-NMR}$ sonucu incelendiğinde akriloile ait çift bağ protonlarının ($-\text{CH}=\text{CH}_2$) spesifik pikinin 6-6,5 ppm'de geldiği gözlenmiştir. $^{13}\text{C-}$

NMR spektrumuna bakıldığında yine akriloile ait çift bağ karbonlarının 136 ppm'de geldiği gözlenirken IR spektrumunda ise 1611 cm^{-1} civarında çift bağların arasındaki titreşim gözlenmektedir.

Elde edilen yeni izoksazol türevli bileşik **6** nolu molekül için tüm metallere karşı sensör özellik bakıldı. Bu metal iyonu tanıma özelliği sonucunda hiçbir metal iyonuna karşı optik değişiklik gözlenmemiştir (Şekil 4.7. ve 4.8.). “*Turn off*” olan moleküle (**6**) floresans cihazı kullanılarak amino asitle (sistein) muamele edilmesi sonucunda “*turn on*” olması sağlandı (Şekil 4.9.). Yapılan incelemeden ise birazda olsa molekülün “*turn on*” olduğu gözlenmiştir.



KAYNAKLAR

- [1] Pengsuparp, T., Cai, L., Constant, H., Fong, H. H., Lin, L. Z., Kinghorn, A. D., Mechanistic evaluation of new plant-derived compounds that inhibit HIV-1 reverse transcriptase. *J. Nat. Prod.*, 58(7), 1024-1031, 1995.
- [2] Sharma, V., Kumar, V., Kumar, P., Heterocyclic chalcone analogues as potential anticancer agents. *Anticancer Agents Med Chem.*, 13(3), 422-432, 2013.
- [3] Watanabe, H., Miyaji, C., Makino, M., Abo, T., Therapeutic effects of glycyrrhizin in mice infected with LP-BM5 murine retrovirus and mechanisms involved in the prevention of disease progression. *Biotherapy*, 9(4), 209–220, 1996.
- [4] Critchfield, J. W., Butera, S. T., Folks, T. M., Inhibition of HIV activation in latently infected cells by flavonoid compounds. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 12(1), 39–46, 1996.
- [5] Cowan, M. M., Plant products as antimicrobial agents. *Clin. Microbiol. Rev.*, 12(4), 564–582, 1999.
- [6] Barnard, D. L., Huffman, J. H., Meyerson, L. R., Sidwell, R.W., Mode of inhibition of respiratory syncytial virus by a plant flavonoid, SP-303. *Chemotherapy*, 39(3), 212–217, 1993.
- [7] Monroe, B., Smothers, W. K., Keys, E. D., Krebs, R. R., Mickish, J. D., Harrington, F. A., Schicker, S. R., Armstrong, K. M., Chan D. M. T., Weathers, I. C., Improved photopolymers for holographic recording. I, Imaging properties. *J. Imaging Sci.*, 35(1), 19-25, 1991.
- [8] Ullah, A., Ansari, F. L., Ihsan-ul-Haq, Nazir, S., Mirza, B., Combinatorial synthesis, lead identification, and antitumor study of a chalcone-based positional-scanning library. *Chem. Biodiversity*, 4(2), 203–214, 2007.
- [9] Ono, M., Ikeoka, R., Watanabe, H., Kimura, H., Fuchigami, T., Haratake, M., Saji, H., Nakayama, M., Synthesis and evaluation of novel chalcone derivatives with (99m)Tc/Re complexes as potential probes for detection of beta-amyloid plaques. *ACS Chem. Neurosci.*, 1(9), 598–607, 2010.

- [10] Niu, C. G., Guan, A. L., Zeng, G. M., Liu, Y. G., Li, Z. W., Fluorescence water sensor based on covalent immobilization of chalcone derivative. *Anal. Chim. Acta*, 577(2), 264–270, 2006.
- [11] Solomons, T. W. G., Fryhle, C. B., *Organik Kimya. 7. Baskıdan Çeviri, Literatür Yayınları*, 783-785, 2002.
- [12] Zhou, B., Xing, C., Diverse molecular targets for chalcones with varied bioactivities. *Med. Chem.*, 5(8), 388–404, 2015.
- [13] Batovska, D. I., Todorova, I. T., Trends in utilization of the pharmacological potential of chalcones. *Curr. Clin. Pharmacol.*, 5(1), 1–29, 2010.
- [14] Sahu, N. K., Balbhadra, S. S., Choudhary, J., Kohli, D. V., Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. *Curr. Med. Chem.*, 19(2), 209–225, 2012.
- [15] Singh, P., Anand, A., Kumar, V., Recent developments in biological activities of chalcones: a mini review. *Eur. J. Med. Chem.*, 85, 758–777, 2014.
- [16] Karthikeyan, C., Moorthy, N. S., Ramasamy, S., Vanam, U., Manivannan, E., Karunagaran, D., Trivedi, P., Advances in chalcones with anticancer activities. *Recent Pat. Anti-Cancer Drug Discovery*, 10(1), 97–115, 2015.
- [17] Sebti, S., Solhy, A., Smahi, A., Kossir, A., Oumimoun, H., Dramatic activity enhancement of natural phosphate catalyst by lithium nitrate. An efficient synthesis of chalcones. *Catal. Commun.*, 3(8), 335–339, 2002.
- [18] Sharma, V., Kumar, V., Kumar, P., Heterocyclic chalcone analogues as potential anticancer agents. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, 13(3), 422–432, 2013.
- [19] Boumendjel, A., Ronot, X., Boutonnat, J., Chalcones derivatives acting as cell cycle blockers: potential anti cancer drugs?. *Curr. Drug Targets*, 10(4), 363–371, 2009.
- [20] Dimmock, J. R., Elias, D. W., Beazely, M. A., Kandepu, N. M., Bioactivities of chalcones. *Curr. Med. Chem.*, 6, 1125–1149, 1999.
- [21] Go, M. L., Wu, X., Liu, X. L., Chalcones: an update on cytotoxic and chemoprotective properties. *Curr. Med. Chem.*, 12(4), 483–499, 2005.
- [22] Leon Gonzalez, A. J., Acero, N., Munoz Mingarro, D., Navarro, I., Martin Cordero, C., Chalcones as promising lead compounds on cancer therapy. *Curr. Med. Chem.*, 22(30), 3407–3425, 2015.

- [23] Li, R., Kenyon, G. L., Cohen, F. E., Chen, X., Gong, B., Dominguez, J. N., Davidson, E., Kurzban, G., Miller, R. E., Nuzum, E. O., Rosenthal, P. J., McKerrow, J. H., In vitro antimalarial activity of chalcones and their derivatives. *J. Med. Chem.*, 38(26), 5031-5037, 1995.
- [24] Ullah, A., Ansari, F. L., Ihsan-ul-Haq, Nazir, S., Mirza, B., Combinatorial synthesis, lead identification, and antitumor study of a chalcone-based positional-scanning library. *Chem. Biodiversity*, 4(2), 203–214, 2007.
- [25] Ono, M., Ikeoka, R., Watanabe, H., Kimura, H., Fuchigami, T., Haratake, M., Saji, H., Nakayama, M., Synthesis and evaluation of novel chalcone derivatives with (99m)Tc/Re complexes as potential probes for detection of beta-amyloid plaques. *ACS Chem. Neurosci.*, 1(9), 598–607, 2010.
- [26] Niu, C. G., Guan, A. L., Zeng, G. M., Liu, Y. G., Li, Z. W., Fluorescence water sensor based on covalent immobilization of chalcone derivative. *Anal. Chim. Acta*, 577(2), 264–270, 2006.
- [27] Rurack, K., Bricks, J. L., Reck, G., Radeaglia, R., Resch Genger, U., 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, 2000.
- [28] Fayed, T. A., Awad, M. K., Dual emission of chalcone-analogue dyes emitting in the red region. *Chem. Phys.*, 303(3), 317-326, 2004.
- [29] Eisenhart, J. M., Ellis, A. B., Perturbation of the excited-state properties of trans,trans-1,5-bis[4-(dimethylamino)phenyl]-1,4-pentadien-3-one through adduct formation and silica gel adsorption. *J. Org. Chem.*, 50(21), 4108-4113, 1985.
- [30] Doroshenko, A. O., Grigorovich, A. V., Posokhov, E. A., Pivovarenko, V. G., Demchenko, A. P., Bis-Azacrown derivative of di-Benzilidene-cyclopentanone as alkali earth ion chelating probe: Spectroscopic properties, proton accepting ability and complex formation with Mg²⁺ and Ba²⁺ ions. *Mol. Eng.*, 8, 199-215, 1998.
- [31] Monroe, B., Smothers, W. K., Keys, E. D., Krebs, R. R., Mickish, J. D., Harrington, F. A., Schicker, S. R., Armstrong, K. M., Chan, D. M. T., Weathers, I. C., Improved photopolymers for holographic recording. I, Imaging properties. *J. Imaging Sci.*, 35(1), 19-25, 1991.
- [32] Luo, J., Solimini, N. L., Elledge, S. J., Principles of cancer therapy: oncogene and non-oncogene addiction. *Cell*, 136(5), 823–837, 2009.
- [33] Poole, L. B., Nelson, K. J., Discovering mechanisms of signaling-mediated cysteine oxidation. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 12(1), 18–24, 2008.

- [34] Jung, K., S., Lee, M. H., Lim, D. Y., Kim, J. E., Singh, P., Lee, S. Y., Jeong, C. H., Lim, T. G., Chen, H., Chi, Y. I., Kundu, J. K., Lee, N. H., Lee, C. C., Cho, Y. Y., Bode, A. M., Lee, K. W., Dong, Z., Isoliquiritigenin induces apoptosis and inhibits xenograft tumor growth of human lung cancer cells by targeting both wild type and L858R/T790M mutant EGFR. *J. Bio. Chem.*, 289(52), 35839–35848, 2014.
- [35] Cuendet, M., Guo, J., Luo, Y., Chen, S., Oteham, C. P., Moon, R. C., van Breemen, R. B., Marler, L. E., Pezzuto, J. M., Cancer chemopreventive activity and metabolism of isoliquiritigenin, a compound found in licorice. *Cancer Prev. Res.*, 3(2), 221–232, 2010.
- [36] Hsu, Y. L., Kuo, P. L., Lin, C. C., Isoliquiritigenin induces apoptosis and cell cycle arrest through p53-dependent pathway in Hep G2 cells. *Life Sci.*, 77(3), 279–292, 2005.
- [37] Yuan, X., Zhang, B., Chen, N., Chen, X. Y., Liu, L. L., Zheng, Q. S., Wang, Z. P., Isoliquiritigenin treatment induces apoptosis by increasing intracellular ROS levels in HeLa cells. *J. Asian Nat. Prod. Res.*, 14(8), 789–798, 2012.
- [38] Zhang, X., Yeung, E. D., Wang, J., Panzhinskiy, E. E., Tong, C., Li, W., Li, J., Isoliquiritigenin, a natural anti-oxidant, selectively inhibits the proliferation of prostate cancer cells. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 37(8), 841–847, 2010.
- [39] Zhou, G. S., Song, L. J., Yang, B., Isoliquiritigenin inhibits proliferation and induces apoptosis of U87 human glioma cells in vitro. *Mol. Med. Rep.*, 7(2), 531–536, 2013.
- [40] In, J. J., Eunkyung, C., Mi Ra, S., Hyun-Kyung, S., Eun Ji, K., Soon Sung, L., Won-Yoon, C., Kwang-Kyun, P., Jung Han Yoon, P., Isoliquiritigenin (ISL) inhibits ErbB3 signaling in prostate cancer cells. *Biofactors*, 28(3), 159–168, 2006.
- [41] Jung, J. I., Lim, S. S., Choi, H. J., Cho, H. J., Shin, H. K., Kim, E. J., Chung, W. Y., Park, K. K., Park, J. H. Y., Isoliquiritigenin induces apoptosis by depolarizing mitochondrial membranes in prostate cancer cells. *J. Nutr. Biochem.*, 17, 689–696, 2006.
- [42] Sharma, V., Kumar, V., Kumar, P., Heterocyclic chalcone analogues as potential anticancer agents. *Anticancer Agents Med Chem.*, 13(3), 422–432, 2013.
- [43] Valdaveri, G., Guthier, C., Terrenx, R., Kachadourian, R., Day, B. J., Winnischofer, S. M. B., Rocha, M. E. M., Frachet, V., Ronot, X., Pietro, A. P., Boumendjel, A., Investigation of chalcones as selective inhibitors of the breast cancer resistance protein: critical role of methoxylation in both inhibition potency and cytotoxicity. *J. Med. Chem.*, 55(7), 3193–3200, 2012.

- [44] Yadav, V. R., Prasad, S., Sung, B., Aggarwal, B. B., The role of chalcones in suppression of NF- κ B-mediated inflammation and cancer. *Int. Immunopharmacol.*, 11(3), 295–309, 2011.
- [45] Miglichian, V., *Open-Chain Saturated Compounds*, Organic Synthesis, New York, Reinhold Pub. Corp., 703-707, 1957.
- [46] Kurtoğlu, M., İspir, E., Kurtoğlu, N., Serin, S., Novel vic-dioximes: Synthesis, complexation with transition metal ions, spectral studies and biological activity. *Dyes and Pigments*, 77(1), 75-80, 2008.
- [47] Mixich, G. V., Thiele, K., Ein Beitrag zur Stereospezifischen Synthese von Antimykotisch Wirksamen Imidazoloximathern, *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, 29(10), 1510-1513, 1979.
- [48] Cozzi, P., Giordani, A., Menichincheri, M., Pillan, A., Pinciroli, V., Rossi, A., Tonani, R., Volpi, D., Tamburin, M., Ferrario, R., Pesar, D., Salvati, P., Agents combining thromboxane receptor antagonism with thromboxane synthase inhibition: [[[2-(1H-Imidazol-1-yl)ethylidene] amino] oxy]alkanoic Acids, *J. Med. Chem.*, 37(21), 3588-3604, 1994.
- [49] Godefroi, E. F., Heeres, J., Cutsem, J. V., Janssen, P. A. J., Preparation and antimycotic properties of derivatives of 1-phenethylimidazole, *J. Med. Chem.*, 12(5), 784-791, 1969.
- [50] Mixich, G., Thiele, K., Fischer, Verfahren zur Herstellung von Imidazolymethylcarbonyl oximathern, *Swiss. Pat.*, 75(16), 768, 1975.
- [51] Balsamo, A., Macchia, B., Martinelli, A., Orlandini, E., Rossello, A., Macchia, F., Broccoli, G., Domiano, P., Synthesis and antimicrobial properties of substituted 3-aminoxy-(E)-2-methoxyimino propionyl penicillins and cephalosporins. *Eur. J. Med Chem.*, 25(3), 227-233, 1990.
- [52] Ducki, S., Forrest, R., Hadfield, J. A., Kendall, A., Lawrence, N. J., McGown, A. T., Rennison, D., Potent antimitotic and cell growth inhibitory properties of substituted chalcones. *Bio. Med. Chem. Lett.*, 8(9), 1051-1056, 1998.
- [53] Xu, X. Y., Li, J. T., Du, C., Song, Y. L., Improved synthesis of 1,3-diaryl-2-propen-1-one oxime in the presence of anhydrous sodium sulfate. *Chinese Journal of Chemistry*, 29(12), 2781-2784, 2011.
- [54] Luo, Y., Song, R., Li, Y., Zhang, S., Liu, Z. J., Fu, J., Zhu, H. L., Design, synthesis, and biological evaluation of chalcone oxime derivatives as potential immunosuppressive agents. *Bio. Med. Chem. Lett.*, 22(9), 3039-3043, 2012.
- [55] Lee, Y. T., Fong, T. H., Chen, H. M., Chang, C. Y., Wang, Y. H., Chern, C. Y., Chen, Y. H., Toxicity assessments of chalcone and some synthetic chalcone analogues in a zebrafish model, *Molecules*, 19(1), 641-650, 2014.

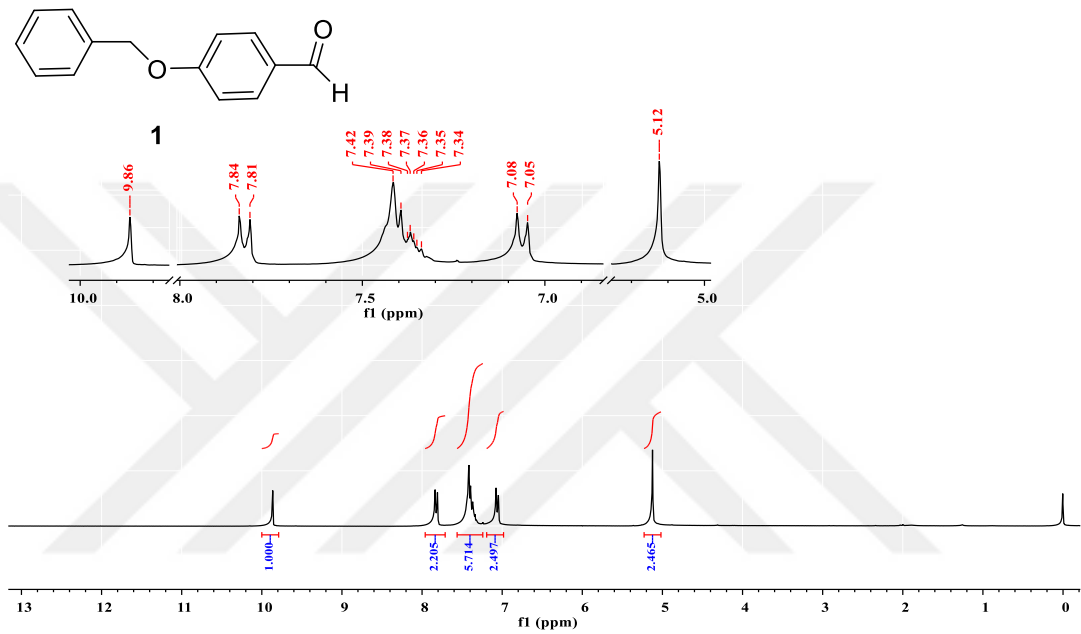
- [56] Nerya, O., Musa, R., Khatib, S., Tamir, S., Vaya, J., Chalcones as potent tyrosinase inhibitors: the effect of hydroxyl positions and numbers. *Phytochemistry*, 65(10), 1389-1395, 2004.
- [57] Liu, J., Chen, C., Wu, F., Zhao, L., Microwave- assisted synthesis and tyrosinase inhibitory activity of chalcone derivatives. *Chem. Biol. Drug. Des.*, 82(1), 39-47, 2013.
- [58] Levine, S., Sowinski, R., Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by 6-hydroxyphthalaldehydic acid, o-(p-chlorobenzyl)oxime (EN3638). *J. Immunol.*, 120(2), 602-606, 1978.
- [59] Smith, R. F., Shay, D. E., Doorenbos, N. J., Antimicrobial action of Nitrogen containing steroids. *J. Bacteriol*, 85(6), 1295–1299, 1963.
- [60] Hirschmann, R., Buchschacher, P., Steinberg, N. G., Fried, J. H., Ellis, R., Kent, G. J., Tishler, M., Synthesis and structure of steroidal pregn-4-eno- and 5-pregnano[3,2- c]pyrazoles: a novel class of potent anti-inflammatory steroids. *J Am. Chem. Soc.*, 86(8), 1520–1527, 1964.
- [61] Gupta, R., Pathak, D., Jindal, D. P., Synthesis and biological activity of azasteroidal[3,2-c]- and [17,16-c]pyrazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, 31(3), 241–247, 1996.
- [62] Manson, A. J., Stonner, F. W., Neumann, H. C., Christiansen, R. G., Clarke, R. L., Ackerman, J. H., Steroidal heterocycles VII androstane [2,3-d] isoxazoles and related compounds. *J. Med. Chem.*, 6(1), 1-9, 1963.
- [63] Wang, S., Xie, F., Song, K., Synthesis of protein assimilating hormone 17-hydroxy17-methylandrostane[3,2-c]pyrazole. *Chem. Abstr.*, 119, 203–669, 1993.
- [64] Hirschmann, R., Steinber, N. G., Buschacher, P., Fried, J. H., Kent, G. J., Tishler, M., Synthesis and structure of steroidal 4-pregneno[3,2-c]pyrazoles: a novel class of potent anti-inflammatory steroids. *J. Am. Chem. Soc.*, 85(1), 120–122, 1963.
- [65] Zhang, H. Z., Gan, L. L., Wang, H., Zhou, C. H., New progress in azole compounds as antimicrobial agents. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 17(2), 122–166, 2017.
- [66] Peng, X. M., Cai, G. X., Zhou, C. H., Recent developments in azole compounds as antibacterial and antifungal agents, *Curr. Top. Med. Chem.*, 13(16), 1963–2010, 2013.
- [67] Dominguez, E., Ibeus, E., Matrinez de margorta, E., Palacios, J. K., San Marka. *E. Joy. Chem.*, 61, 5435, 1996.

- [68] Kang, Y. K., Shin, K. J., Yoo, K. H., Seo, K. J., Hong, C. Y., Lee, C. S., Park, S. Y., Kim, D. J., Park, S. W., Synthesis and antibacterial activity of new carbapenems containing isoxazole moiety. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10(2), 95-99, 2000.
- [69] Lee, Y. S., Kim, B. H., Heterocyclic nucleoside analogues: design and synthesis of antiviral, modified nucleosides containing isoxazole heterocycles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12(10), 1395-1397, 2002.
- [70] Neckers, L., Hsp90 inhibitors as novel cancer chemotherapeutic agents. *Trends Mol. Med.*, 8(4), S55-S61, 2002.
- [71] Fox, R. I., Herrmann, M. L., Frangou, C. G., Wahl, G. M., Morris, R. E., Strand, V., Kirschbaum, B. J., Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin. Immunol.*, 93(3), 198-208, 1999.
- [72] Zhao, H. Y., Liu, G., Xin, Z. L., Serby, M. D., Pei, Z. H., Szczepankiewicz, B. G., Hajduk, P. J., Abad Zapatero, C., Hutchins, C. W., Lubben, T. H., Ballaron, S. J., Haasch, D. L., Kaszubska, W., Rondinone, C. M., Trevillyan, J. M., Jirousek, M. R., Isoxazole carboxylic acids as protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 5543-5546, 2004.
- [73] Ball, S., Boothroyd, B., Lees, K. A., Smith, E. L., Preparation and properties of an antibiotic complex E219. *Biochem. J.*, 68(3), 24, 1958.
- [74] Banerjee, A., Yadav, P. S., Bajpai, M., Sangana, R. R., Gullapli, S., Gudi, G. S., Gharat, L. A., Isothiazole and isoxazole fused pyrimidones as PDE7 inhibitors: SAR and pharmacokinetic evaluation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22(9), 3223-3228, 2012.
- [75] Beebe, J. S., Jani, J. P., Knauth, E., Goodwin, P., Higdon, C., Rossi, A. M., Emerson, E., Finkelstein, M., Floyd, E., Harriman, S., Atherton, J., Hillerman, S., Soderstrom, C., Kou, K., Gant, T., Noe, M. C., Foster, B., Rastinejad, F., Marx, M. A., Schaeffer, T., Pharmacological characterization of CP-547,632, a novel vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase inhibitor for cancer therapy. *Cancer Res.*, 63(21), 7301, 2003.
- [76] Beccalli, E. M., Clerici, F., Gelmi, M. L., Isothiazoles Part IX. An efficient synthetic route to 5-substituted-3-amino-4-arylisothiazole-1,1-dioxides and their 4,5-dihydro derivatives. *Tetrahedron*, 55(7), 2001-2002, 1999.
- [77] Bo Liang, D., Zhao, Y., Hartman, T. L., Watson, K., Buckheit, R. W., Pannecouque, C., De Clercq, E., Cushman, M., Synthesis of alkenyldiarylmethanes (ADAMs) containing benzo[d]isoxazole and oxazolidin-2-one rings, a new series of potent non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 44(3), 1210-1214, 2009.

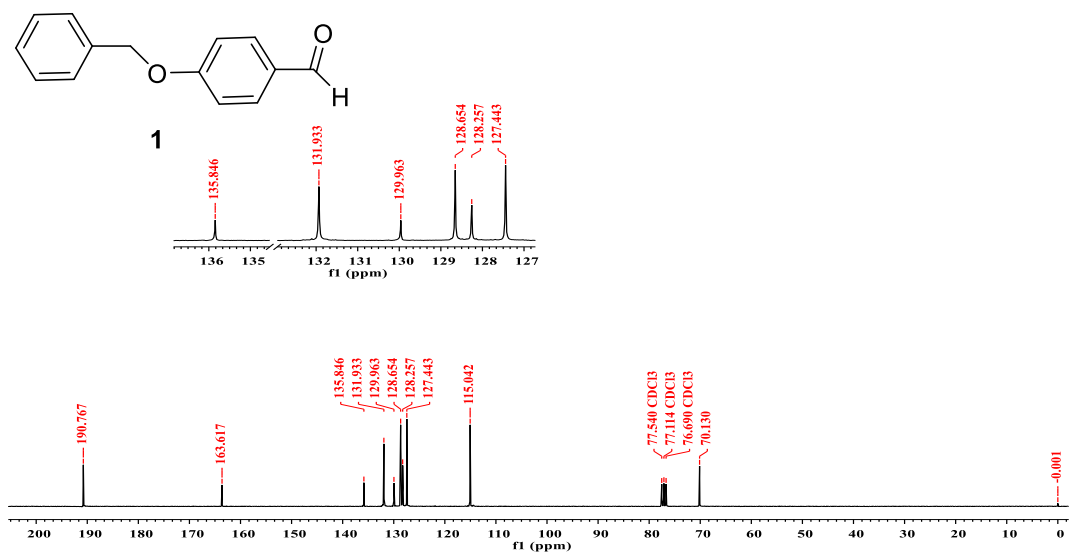
- [78] Czarnik, A. W., Chemical Communication in water using fluorescent chemosensors. *Acc. Chem. Res.*, 27(10), 302–308, 1994.
- [79] Czarnik, A. W., Fluorescent chemosensors for ion and molecule recognition. *Instrumentation Science Technology*, 22(4), 405–406, 1994.
- [80] De Silva, A. P., Gunaratne, H. Q. N., Gunnlaugsson, T., Huxley, A. J. M., McCoy, C. P., Rademacher, J. T., Rice, T. E., Signaling recognition events with fluorescent sensors and switches. *Chem. Rev.*, 97(5), 1515–1566, 1997.
- [81] Daly, B., Ling, J., De Silva, A. P., Current developments in fluorescent PET (photoinduced electron transfer) sensors and switches. *Chem. Soc. Rev.*, 44(13), 4203–4211, 2015.
- [82] Kwok, R. T. K., Leung, C. W. T., Lam, J. W. Y., Tang, B. Z., Biosensing by luminogens with aggregation-induced emission characteristics. *Chem. Soc. Rev.*, 44(13), 4228–4238, 2015.
- [83] Maher, N. J., Diao, H., O’Sullivan, J., Fadda, E., Heaney, F., McGinley, J., Lower rim isoxazole-calix[4]arene derivatives as fluorescence sensors for copper(II) ions. *Tetrahedron*, 71(49), 9223–9233, 2015.
- [84] Mashraqui, S. H., Khan, T., Sundaram, S., Ghadigaonkar, S., Phenothiazine-pyridyl chalcone: an easily accessible colorimetric and fluorimetric ‘on–off’ dual sensing probe for Cu^{2+} , *Tetrahedron Lett.*, 49(23), 3739–3743, 2008.
- [85] Yang, Z., Zhang, K., Gong, F., Li, S., Chen, J., Ma, J. S., Sobenina, L. N., Mikhaleva, A. I., Yang, G., Trofimov, B. A., A new fluorescent chemosensor for fluoride anion based on a pyrrole–isoxazole derivative. *Beilstein J. Org. Chem.*, 7, 46–52, 2011.
- [86] Velmurugan, K., Suresh, S., Santhoshkumar, S., Saranya, M., Nandhakumara, R., A simple Chalcone-based ratiometric chemosensor for silver ion. *Luminescence*, 31(3), 722–727, 2016.
- [87] Shaily, Kumar, A., Ahmed, N., A coumarin–chalcone hybrid used as a selective and sensitive colorimetric and turn-on fluorometric sensor for Cd^{2+} detection. *New J. Chem.*, 41, 14746–14753, 2017.

EKLER

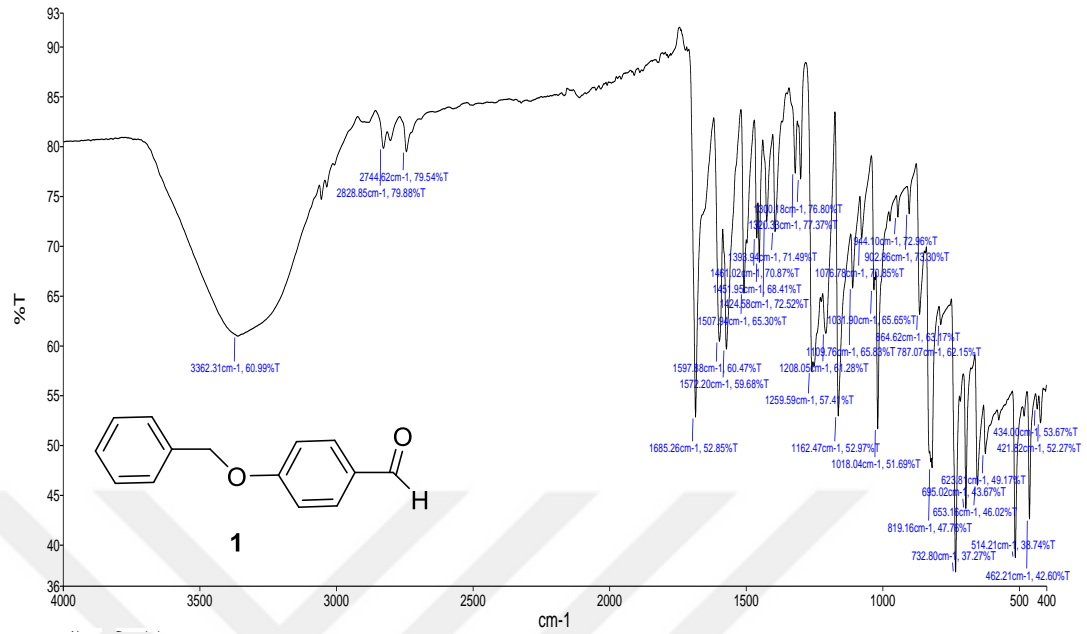
EK 1. 1 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: 5/1)



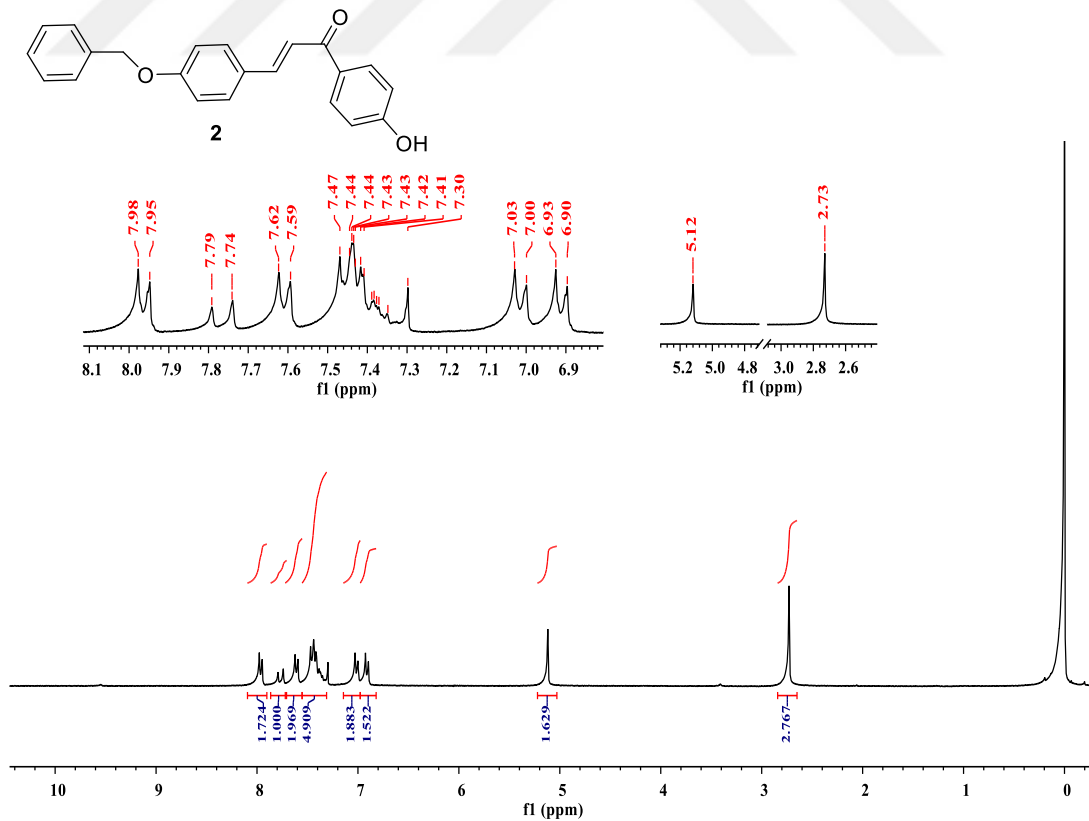
EK 2. 1 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: 5/1)

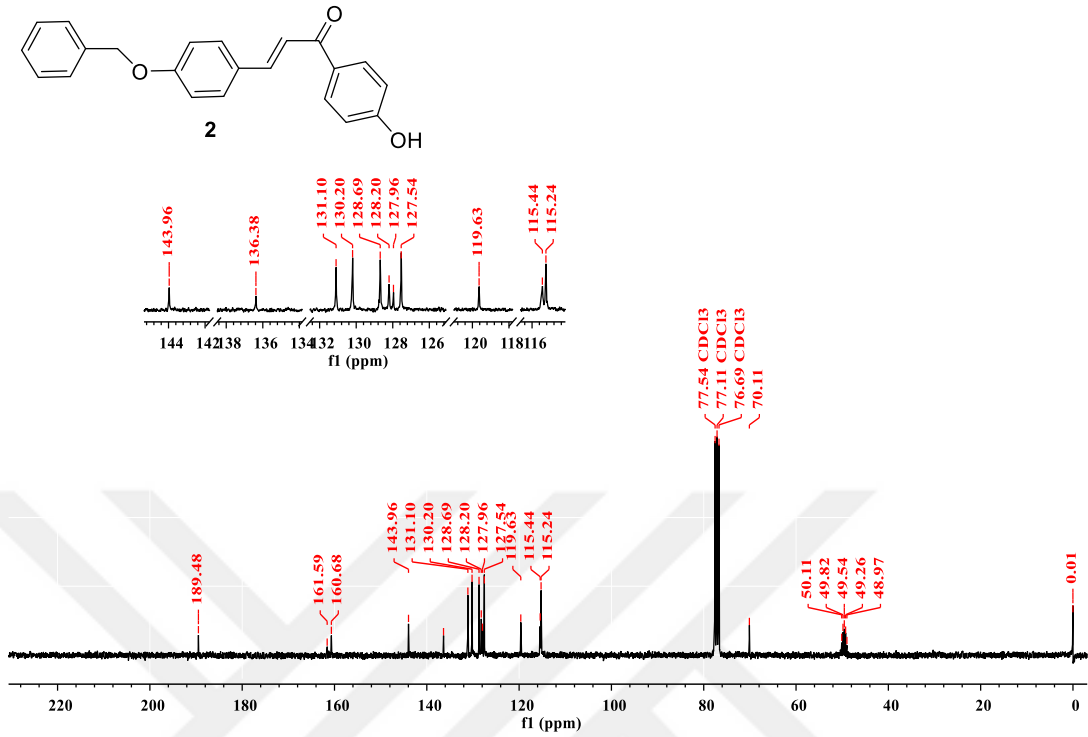


EK 3. 1 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

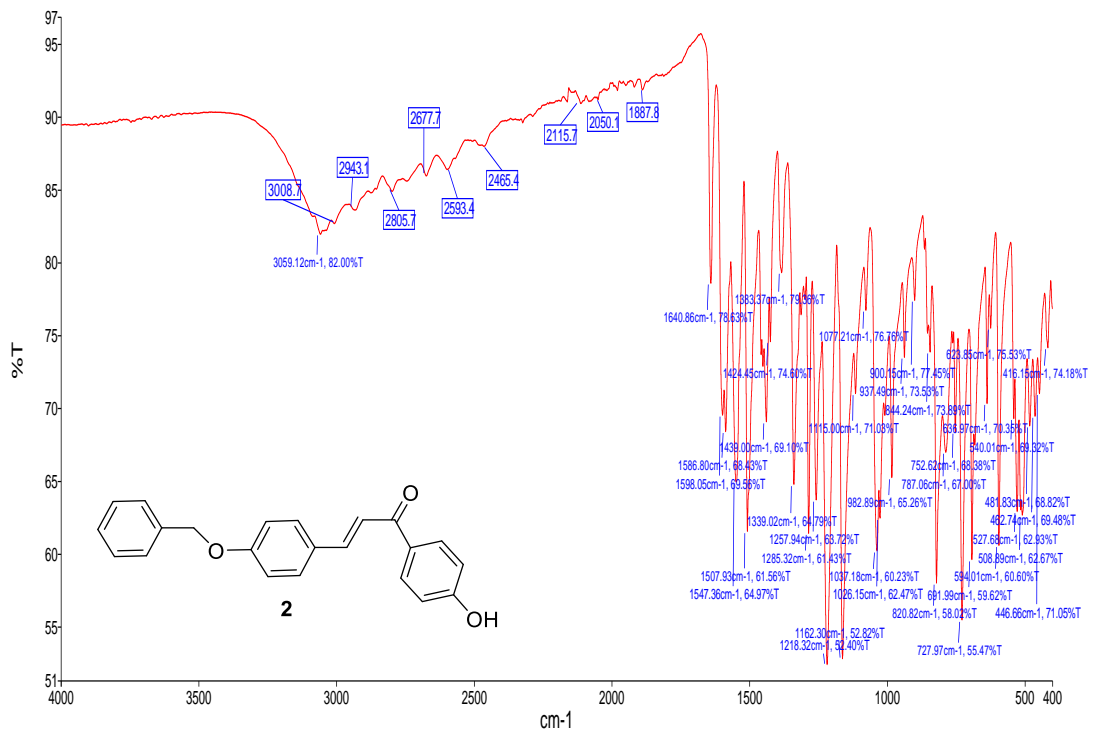


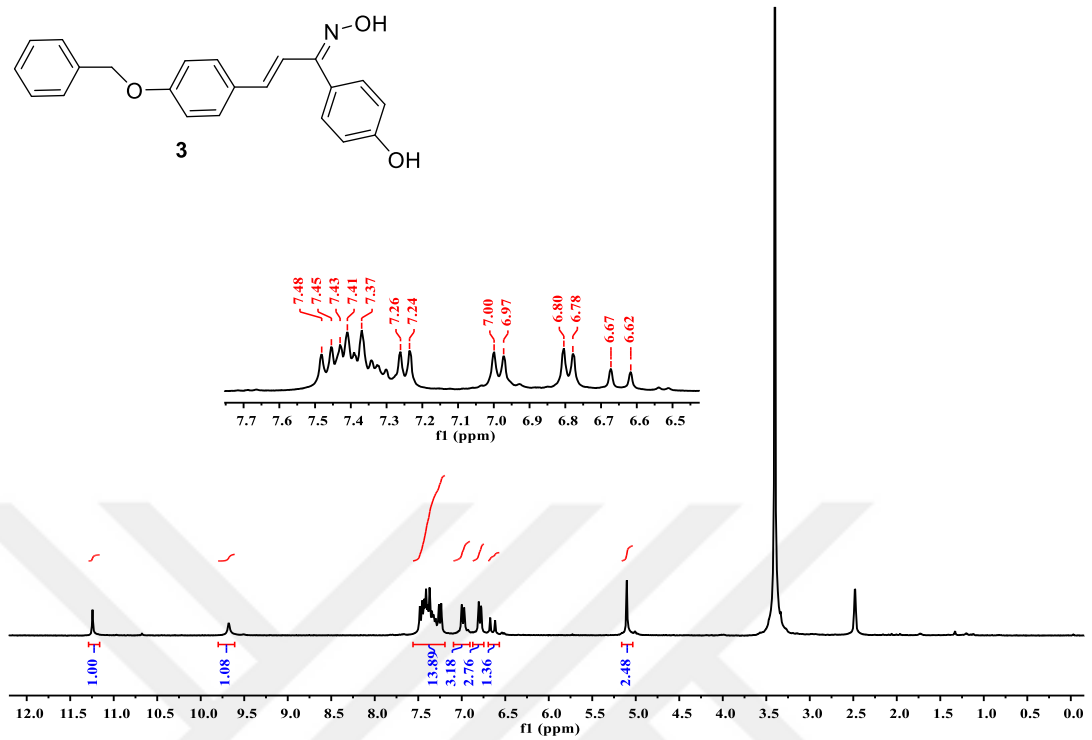
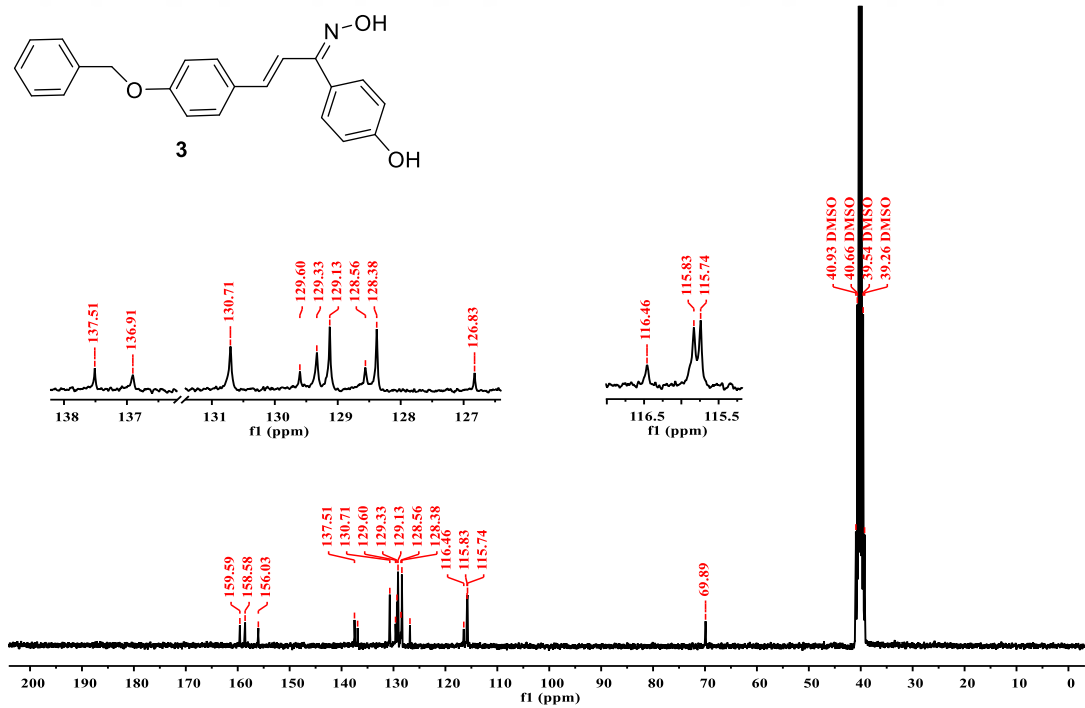
EK 4. 2 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: 5/1)



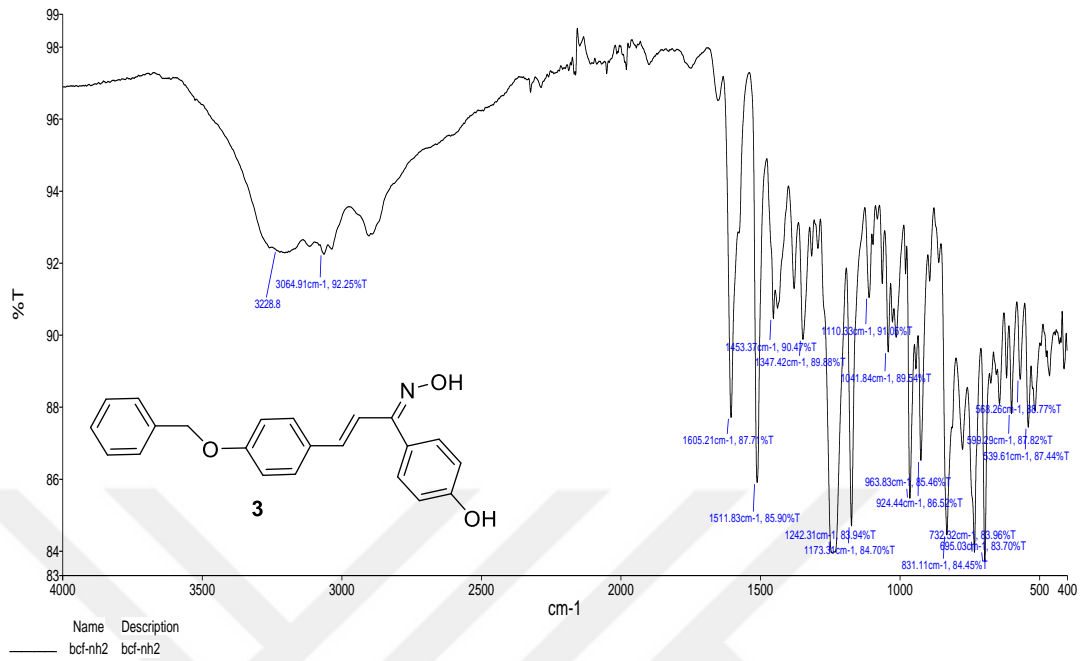
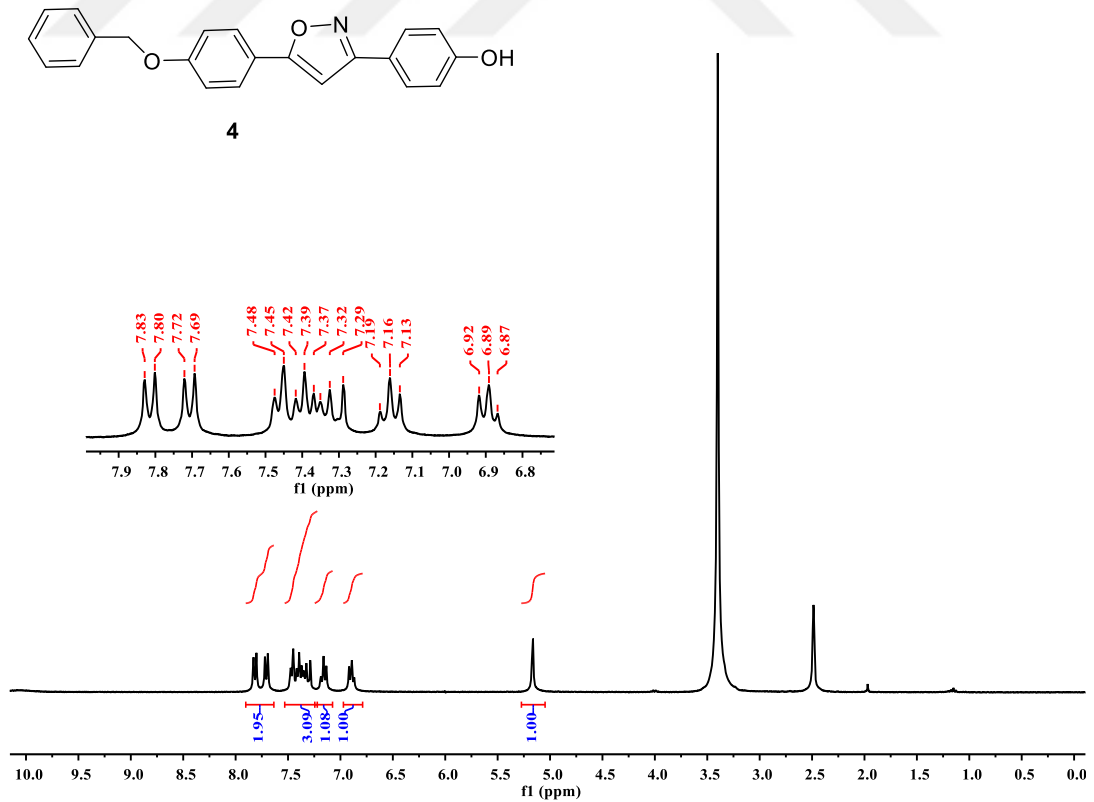
EK 5. 2 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} : 5/1$)

EK 6. 2 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

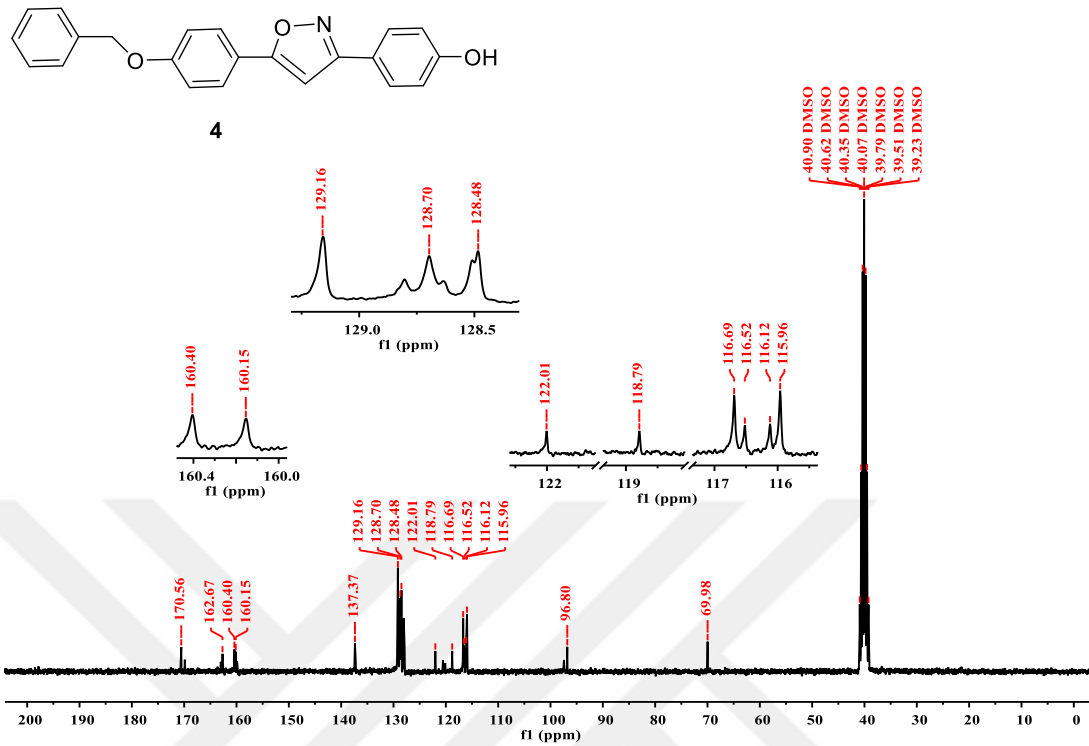


EK 7. 3 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)EK 8. 3 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

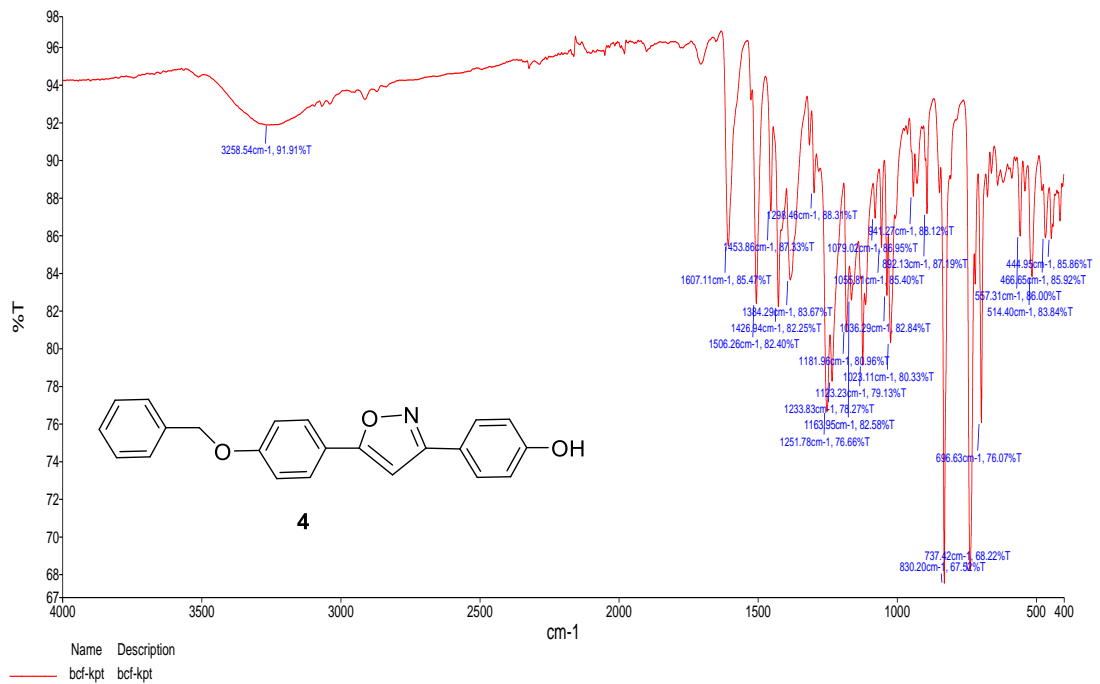
EK 9. 3 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

EK 10. 4 nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)

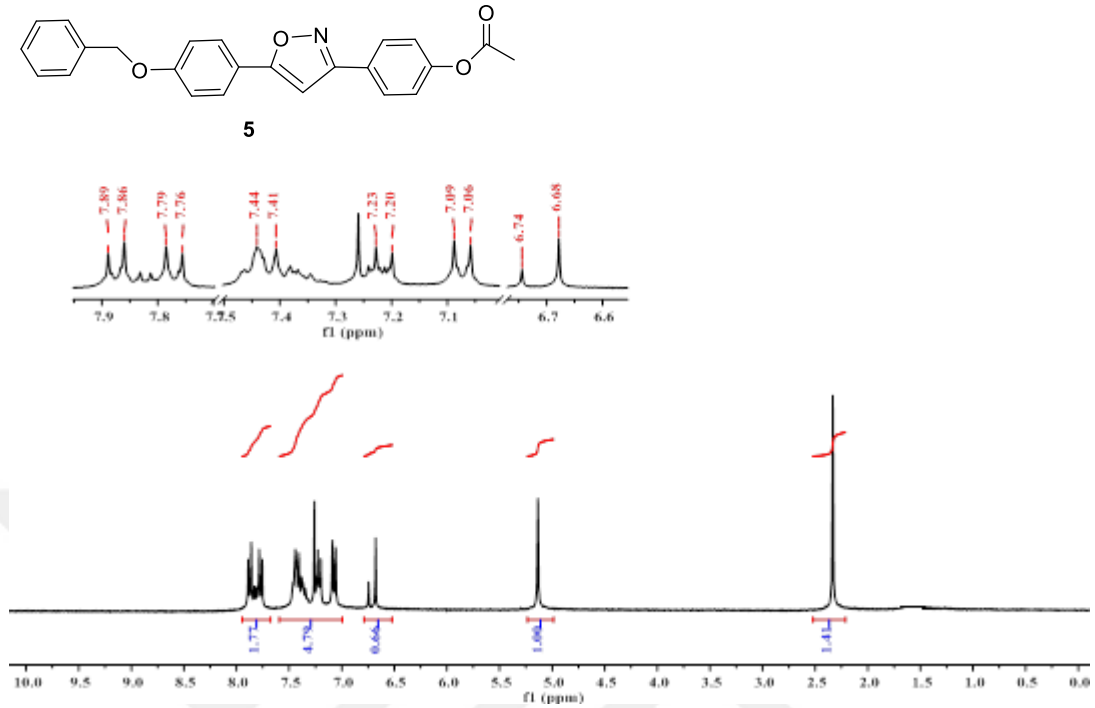
EK 11. 4 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



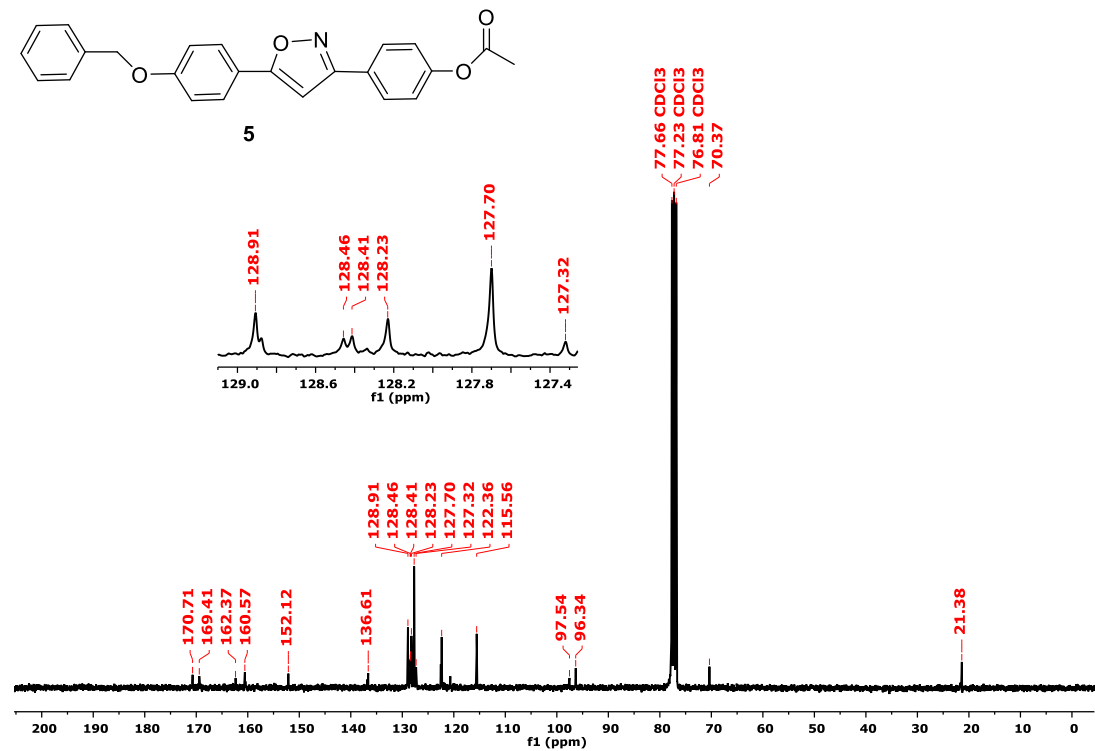
EK 12. 4 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



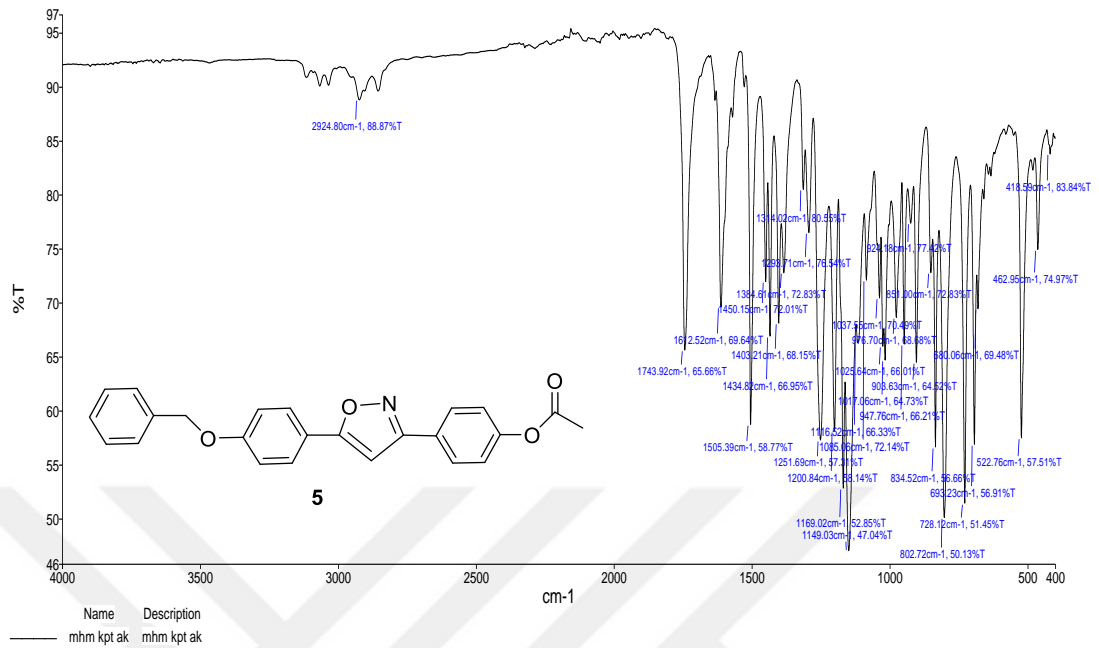
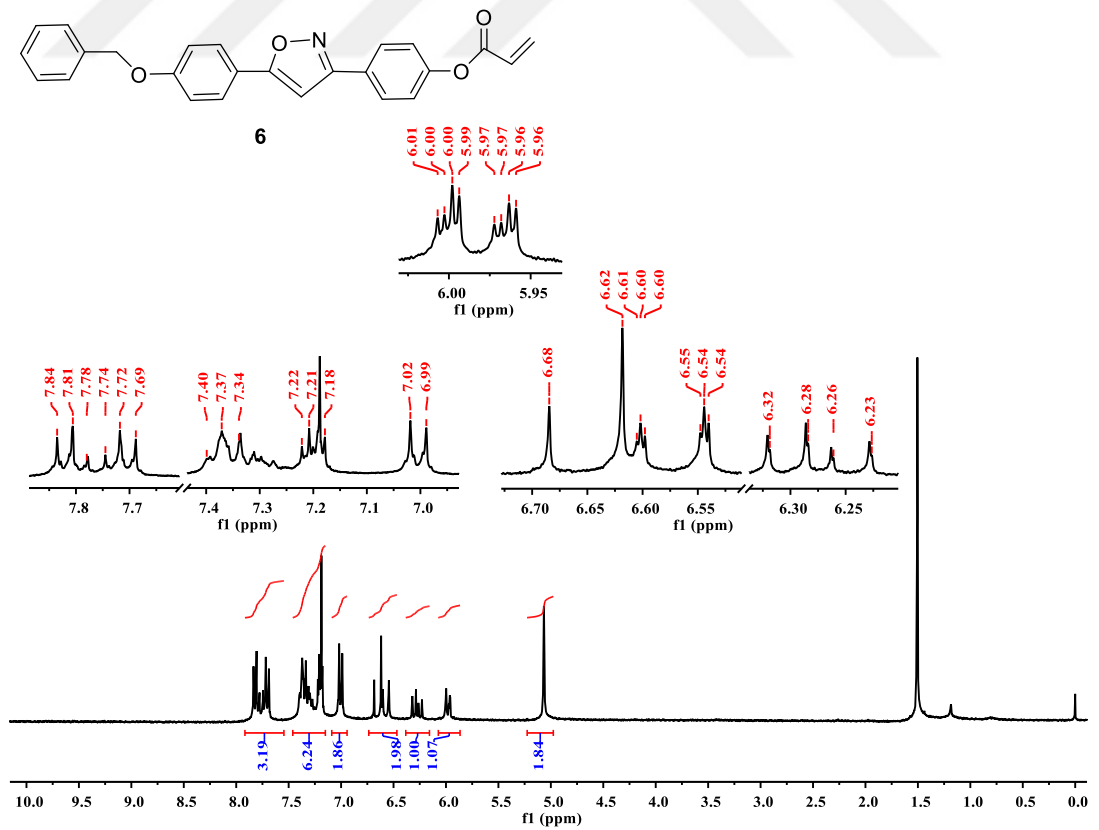
EK 13. 5 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



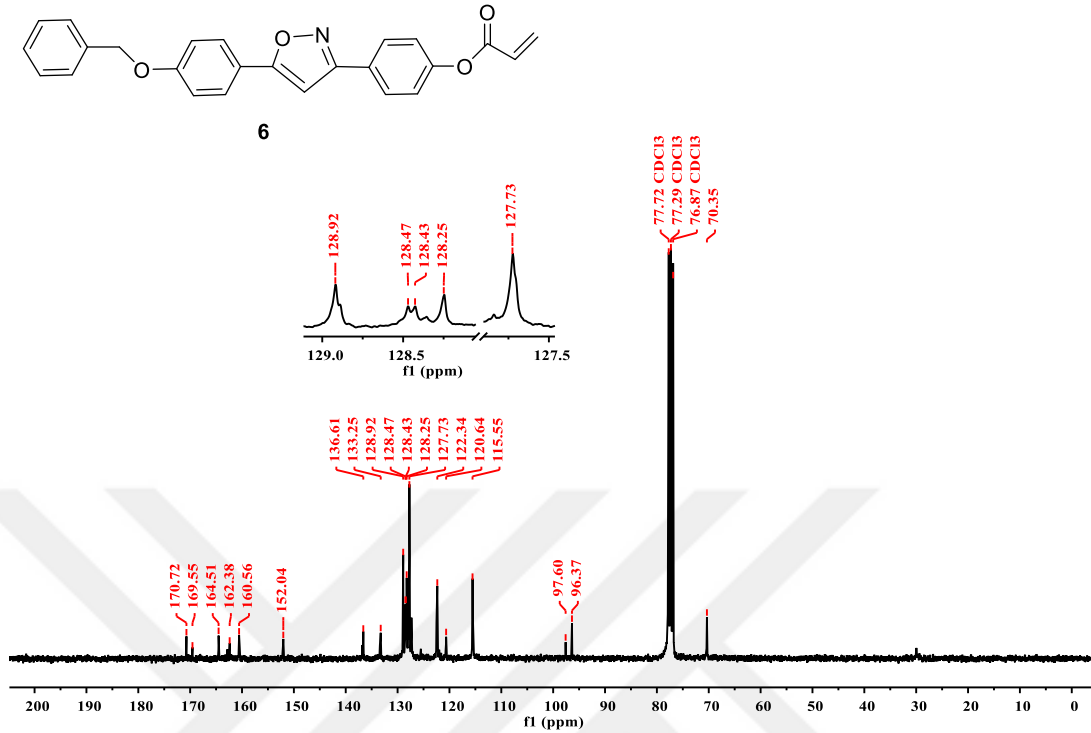
EK 14. 5 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



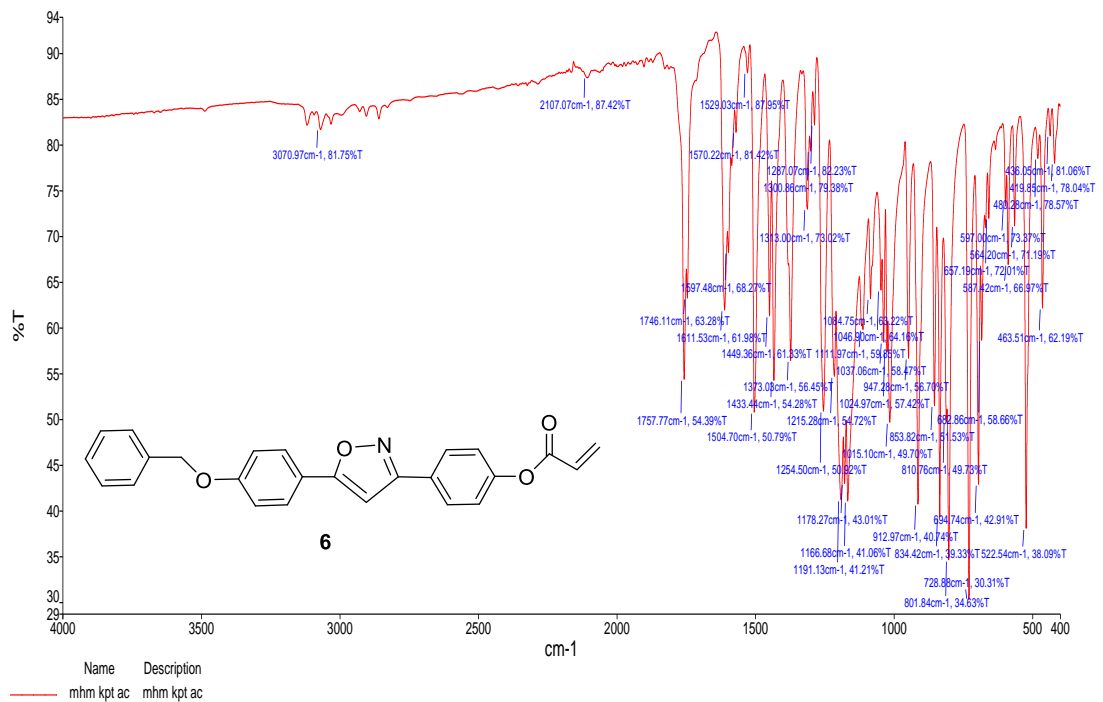
EK 15. 5 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

EK 16. 6 nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

EK 17. 6 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



EK 18. 6 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

Omar Khalid Abdulghafoor ABDULGHAFOOR, 02.12.1992 tarihinde Bağdat'ta doğdu. İlköğretimden liseye kadar eğitimini Bağdat'ta tamamladı. 2009'de başladığı Ministry of Higher Education and Scientific Research University of BAGHDAD College of Education for Pure Science /Ibn Al-Haitham Registration 2013'de tamamladı. 2017 yılında Sakarya Üniversitesinde TÖMER eğitimini aldı. Ardından 2018 yılında Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim dalı/ Organik Kimya Bilim dalında yüksek lisansa başladı. Şu anda yüksek lisans programında öğrenciliği devam etmektedir.