

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İZOKSAZOL VE TRIAZOL İÇEREN YENİ
HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mehmet KINALI

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

Temmuz 2021

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İZOKSAZOL VE TRİAZOL İÇEREN YENİ
HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mehmet KINALI

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 28.07.2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği / oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

**Prof. Dr.
Arif BARAN
Jüri Başkanı**

**Prof. Dr.
Mehmet NEBİOĞLU
Üye**

**Prof. Dr.
Servet TURAL
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 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.

Mehmet KINALI

28.07.2021

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 şükranlarımı sunarım.

Tez alışmaları ve tez yazım aşaması sırasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Gökay AYDIN hocama, doktora öğrencileri Emel KARAKILIÇ ve Sümeyye ÇOL'a, laboratuvar çalışmaları sırasında yardımda bulunan yüksek lisans arkadaşlarımdan Rümeysa CAN, Omar Khalid Abdulghafoor ABDULGHAFOOR 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 ve kardeşime çok teşekkür ederim. Bu çalışmaya destek sağlayan SAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna teşekkür ederim. (LUTEP Yüksek Lisans: 2021-7-24-57).

Ayrıca tez çalışmasının yapılmasında maddi destek sağlayan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'na (Proje No: 217Z043) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
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 antitümör aktiviteleri	4
2.1.2. Şalkonların antikanser aktiviteleri	4
2.2. Oksimler	5
2.2.1. Oksimlerin özellikleri	6
2.2.2. Oksimlerin biyolojik aktiviteleri	6
2.3. Oksazoller	6
2.4. İzoksazoller	7
2.4.1. İzoksazoller biyolojik aktiviteleri	8
2.5. Tiyazoller	9
2.5.1. Tiyazollerin biyolojik aktiviteleri	9
2.6. Kumarinler	10
2.6.1. Kumarinlerin biyolojik aktiviteleri	10

BÖLÜM 3.

MATERYAL VE YÖNTEM	12
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar	12
3.2. Deneysel Çalışmalar	12
3.2.1. 1-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)etan-1-on (1) sentezi	14
3.2.2. (E)-3-(4-hidroksifenil)-1-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)prop-2-en-1-on (2) sentezi	14
3.2.3. 4-(benziloksi)benzaldehit (3) sentezi	15
3.2.4. (E)-4-(benziloksi)benzaldehit oksim (4) sentezi	15
3.2.5. (Z)-4(benziloksi)-N-hidroksilbenzimidoyl klorid (5) sentezi	16
3.2.6. (E) -1-(4-(3-(4-(benziloksi)fenil)izoksazol-5-il)metoksi)fenil)-3-(4 hidroksifenil)prop-2-en-1-on (6) sentezi	17
3.2.7. (E) -1-(4-(3-(4-(benziloksi)fenil)izoksazol-5-il)metoksi)fenil)-3-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)prop-2-en-1-on (7) sentezi	17
3.2.8. 3-asetil-2H-chromen-2-on (8) sentezi	18
3.2.9. 3-(2-bromoasetil)-2H-chromen-2-on (9) sentezi	19
3.2.10. 3-(2-aminotiyazol-5-yl)-2H-chromen-2-on (10) sentezi	19
3.2.11. 3-(2-azidotiyazol-5-il)-2H-chromen-2-on (11) sentezi	20
3.2.12. (E) -3-(2-(4-(4-(3-(4-(benziloksi) fenil) izoksazol-5-il)metoksi) fenil) -3-oksoprop-1-en-1-il) fenoksi) metil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tiyazol-5-il) -2H-chromen-2-on (12) sentezi	20
3.2.13. 4-azidofenol (13) sentezi	21
3.2.14. (E)-3-(4-(3-(4-(benziloksi) fenil) izoksazol-5-il) metoksi)fenil)-1-(4-(1-(4-hidroksifenil) -1H-1, 2, 3-triazol-4-il) metoksi)fenil)prop-2-en-1-on (14) sentezi	22

BÖLÜM 4.

DENEYSEL BULGULAR	24
4.1. Deneysel Veriler	24

BÖLÜM 5.

SONUÇLAR 34

BÖLÜM 6.

TARTIŞMA VE ÖNERİLER 38

KAYNAKLAR 41

EKLER 49

ÖZGEÇMİŞ 70

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

°C	: Santigrad derece
cm ³	: Santimetre küp
¹³ C-NMR	: Karbon-13 nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
COX-2	: İnsanlarda PTGS2 geni tarafından kodlanan enzim
CuSO ₄ .5H ₂ O	: Bakır sülfat pentahidrat
DCM	: Dikloro metan
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetilsülfoksit
FT-IR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
g	: Gram
¹ H NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
H ₂ O	: Su
HCl	: Hidroklorik asit
HIV	: İnsanı bağışıklık sistemini enfekte eden virüs
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
NaAsc	: Sodyum askorbat
NaN ₃	: Sodyum azid
NaNO ₂	: Sodyum nitrit
nm	: Nanometre
PIC	: Piren izoksazol-kaliks [4] aren

R.T : Oda sıcaklığı
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. Ana iskelet yapısı oksazol olan yapılar	7
Şekil 2.5. Bazı farmakolojik özellik gösteren izoksazol yapıları	8
Şekil 2.6. Anti-HIV etki gösteren izoksazol yapısı içeren bileşik	8
Şekil 2.7. Antitümör aktivite gösteren izoksazol yapısı içeren bileşik	9
Şekil 2.8. Bazı farmakolojik aktivite gösteren kumarin yapıları	10
Şekil 2.9. Aktivite gösteren bazı heterosiklik kumarin molekülleri	11
Şekil 4.1. 1-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)etan-1-on.....	24
Şekil 4.2. (E)-3-(4-hidroksifenil)etan-1-on	24
Şekil 4.3. 4-(benziloksi)benzaldehit	25
Şekil 4.4. 4-(benziloksi)benzaldehit oksim	26
Şekil 4.5. (Z)-4-(benziloksi)-N-hidroksibenzimidazol klorür	26
Şekil 4.6. (E)-1-(4-(3-(4-(benziloksi)fenil)izoksazol-5-il)metoksi)fenil)3-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)prop-2-en-1-on	27
Şekil 4.7. (E)-1-(4-(3-(4-(benziloksi)fenil)izoksazol-5-il)metoksi)fenil)3-(4-hidroksifenil)prop-2-en-1-on	28
Şekil 4.8. 3-asetil-2H-chromen-2-on	28
Şekil 4.9. 3-(2-bromoasetil)-2H-chromen-2-on	29
Şekil 4.10. 3-(2-aminotiyazol-5-il)-2H-chromen-2-on	30
Şekil 4.11. 3-(2-azidotiyazol-5-il)-2H-chromen-2-on	30
Şekil 4.12. (E)-3-(2-(4-((4-(3-(4-(benziloksi)fenil)izoksazol-5-il)metoksi)fenil)-3-oksoprop-1-en-1-il)fenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiyazol-5-il)-2H-chromen-2-on	31
Şekil 4.13. 4-azidofenol	32

Şekil 4.14. (E)-3-(4-((3-(4-(benziloksi)fenil)izoksazol-5-il)metoksi)fenil) 1-(4-((1-(4-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)fenil)prop-2-en-1- on
..... 32

ŞEMALAR LİSTESİ

Şema 2.1. Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile şalkon sentez yöntemi	3
Şema 3.1. 1 nolu bileşiğin sentezi	14
Şema 3.2. 2 nolu bileşiğin sentezi	14
Şema 3.3. 3 nolu bileşiğin sentezi	15
Şema 3.4. 4 nolu bileşiğin sentezi	16
Şema 3.5. 5 nolu bileşiğin sentezi	16
Şema 3.6. 6 nolu bileşiğin sentezi	17
Şema 3.7. 7 nolu bileşiğin sentezi	18
Şema 3.8. 8 nolu bileşiğin sentezi	18
Şema 3.9. 9 nolu bileşiğin sentezi	19
Şema 3.10. 10 nolu bileşiğin sentezi	19
Şema 3.11. 11 nolu bileşiğin sentezi	20
Şema 3.12. 12 nolu bileşiğin sentezi	21
Şema 3.13. 13 nolu bileşiğin sentezi	22
Şema 3.14. 14 nolu bileşiğin sentezi	22
Şema 5.1. Hedeflenen moleküllerin sentez yöntemi	37

ÖZET

Anahtar kelimeler: Tiyazol, triazol, kumarin, izoksazol, sitotoksisite testi

Tiyazol gruplarının vitaminlerin, antibiyotiklerin ve klinik olarak kabul edilen çeşitli ilaçların önemli bir bileşeni olmasının yanı sıra son yıllarda kumarin ve türevlerinin de antikanser, antioksidasyon, antiinflamasyon, antimikrobiyum, antivirüs ve enzimatik inhibisyon aktiviteleri gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle değerli yapı taşları olarak literatürde birçok örneği bulunan önemli bileşikler olduğu bilinmektedir. Kumarinin C3 pozisyonuna bağlı tiyazoller ve benzimidazolo tiyazoller, güçlü antimikrobiyal ve anti enflamatuar aktivitelere sahip bileşikler oluşturmaktadır. Tasarlanan bu çalışmanın ilk kısmında öncelikle bilinen literatüre göre sentezlenen **2** nolu bileşikten yola çıkılarak nükleofilik yer değiştirme (SN₂), dipolar siklo katılma, click reaksiyonu, ayırma ve saflaştırma gibi işlemler uygulanarak çalışmanın ana iskelet yapısını oluşturan **7** nolu bileşik sentezlendi. Daha sonra Şema 3.4.'de verilen kumarin türevli bileşiklerinin (**8**, **9**, **10**) sentez aşamasının son bileşiğini oluşturan azidotiyazol kumarin (**11**) bileşiği elde edilerek literatüre yeni kumarin türevli bileşik kazandırıldı. İkinci kısımda ise Şema 5.1.'de sentez yolu verilen **11** ve **7** nolu bileşiklerin 2+3 siklo katılması (klik reaksiyonu) ile farmakofor molekülü olan **12** nolu bileşik elde edildi.

Bu bileşiklerin ayırma/saflaştırma işlemleri için TLC (ince tabaka kromatografisi), flash kombi spektrometresi ve silika jel kolon kromatografisi tekniklerinden yararlandı ve ayrıca yapı tayinleri için ¹H ve ¹³C-NMR (Nükleer Manyetik Rezonans), FT-IR (Kızılötesi) yöntemleri kullanılarak karakterizasyonları yapıldı.

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW HETEROCYCLIC COMPOUNDS CONTAINING ISOXAZOLE AND TRIAZOLE

SUMMARY

Keywords: Thiazole, triazole, coumarin, isoxazole, cytotoxicity test

In addition to the fact that thiazole groups are an important component of vitamins, antibiotics and various clinically accepted drugs, coumarin and its derivatives have also been valuable building blocks in the literature due to their various biological activities such as anticancer, antioxidation, antiinflammation, antimicrobial, antiviral and enzymatic inhibition activities. In the first part of this designed study, firstly, compound **7**, which forms the main skeleton structure of the study, synthesized by applying processes such as nucleophilic substitution (S_N2), dipolar cycloaddition, click reaction, separation and purification, starting from the compound **2**, which synthesized according to the known literature. Later, the azidothiazole coumarin (**11**) compound, which forms the final compound of the coumarin-derived compounds (**8**, **9**, **10**) synthesis step given in Scheme 3.4., obtained and a new coumarin-derived compound added to the literature. In the second part, it is aimed to obtain compound **12**, which is a pharmacophore molecule, by 2+3 cyclo addition (click reaction) of the compounds **7** and **11**, which synthesized in Scheme 3.5.

For the separation/purification of these compounds, TLC (thin layer chromatography), flash combi spectrometer and silica gel column chromatography techniques will be used and also ¹H and ¹³C-NMR (Nuclear Magnetic Resonance), FT-IR (Infrared) and ESI-MS for structure determinations. (Electrospray Ionization Mass Spectrometry) will be characterized by using spectroscopy methods.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Şalkonlar iki ucunda aromatik halka bulunan doymamış ketonlardan oluşur [1]. Şalkonlar (flavonoidler, kalkonlar); faydalı antioksidan etki gösteren, fizyolojik düzenleyiciler ve hücre döngüsü inhibitörleri gibi etki gösteren aromatik pigment yapılar olarak literatürde yer bulurlar [2]. Yapılmış araştırmalarda görülüyor ki, bazı şalkon yapılarının, birden fazla hastalık için terapötik potansiyele sahip olabilen birçok sitoprotektif ve modülatör fonksiyonlara sahip olduğu bilinmektedir. Bu tip yapıların fizikokimyasal özellikleri, biyolojik aktivite seviyesini belirlemekte önemli olduğu bilinmektedir [3].

Pek çok biyolojik aktivite gösteren oksazol ve izoksazoller, denizdeki canlılar ve mikro organizmalar da dâhil doğada çeşitli yaşam alanlarında bulunurlar. Son 20 yılda yapılan araştırmalarda bu tür doğal bileşikler ve bunların bitür doğal bileşikler ve bunların biyolojik aktiviteleri çok kapsamlı bir şekilde bulunmaktadır [3].

Geçtiğimiz 50 yıl içinde kumarin ve türevindeki yapılar antikanser [4,5], antioksidant [6,7], anti-inflamasyon [8], antimikrobiyum [9], antiviral [10], ve enzimatik inhibitör aktiviteleri [11] ile büyük ilgi odağı olmuştur. Kumarinler ayrıca bazı yiyeceklerde (alkosüz içecekler, yoğurt, kekler gibi) tatlandırıcı olarak anahtar bileşik olarak bulunmaktadır [12]. Buna ek olarak da, azidlerin alkin yapılarıyla reaksiyonu sonucu oluşan triazol yapıları tikanser [13], antioksidant [14], HIV ve Alzheimer hastalıklarının tedavilerinde kullanılan enzimatik inhibitör aktiviteleri [15] gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir.

Tiyazol içeren kumarin bileşikleri çeşitli biyolojik aktivitelere ve yüksek tıbbi değere sahiptir. Ayrıca tiyazol bakteriyel hastalıkların tedavisinde kullanılan penisilinin vazgeçilmez parçasıdır. Bunların yanında çok çeşitli mikrobiyal hastalıkların tedavisinde yapıtaş olarak kullanılmıştır [16-18]. Tiyazol, çeşitli kükürt ilaçları,

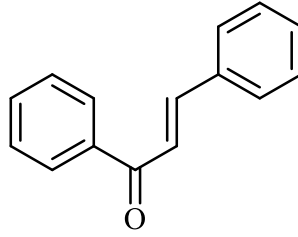
biyositler, mantar öldürücüler de dâhil kimyasal bileşikler, boyalar ve kimyasal reaksiyon hızlandırıcılar gibi yapıların ana materyalidir. Buna ek olarak, 2-amino tiyazol yapıları önemli biyolojik faaliyetler ve yaygın olarak ilaç yapılarında kullanılmıştır. Kumarin tiyazol bileşiklerinin antikanser ve anti-mikrobiyal potansiyele sahip olduğu literatürde belirtilmiştir [19].

Tüm bu bilgiler doğrultusunda çalışmada şalkon, izoksazol, kumarin, triazol ve tiyazol türevli, biyolojik aktivite ve floresans özellik gösterebilecek bileşik sentezlenmektedir. Ve bu bileşiğin 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

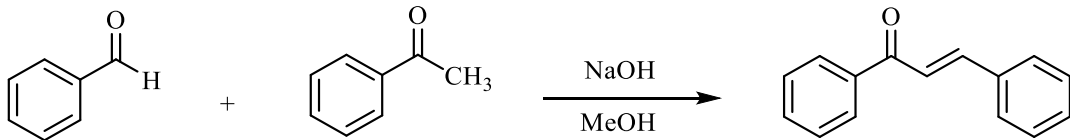
2.1. Şalkonların Özellikleri

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.) [20]. Bu reaksiyon geleneksel metoda göre genellikle NaOH, KOH gibi bazik ortamda gerçekleştirilmenin 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 [21-25]. Şalkon kelimesi çoğu doğal kalkonun reni olan yunanca bronz anlamına gelen “chalcos” kelimesinden türetilmiştir [23,26]. 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 [22,23]. Şalkonlar birçok yayında geniş çaplı olarak ele alınmıştır. Ancak bunun yanında şalkonların biyolojik aktivitelerinin etki mekanizmaları tam olarak anlaşılammıştır [27-31]. Yapılan başka çalışmada şalkon yapısının bir türünün antimalaryal aktivitesi gösterdiği tespit edilmiştir [32].

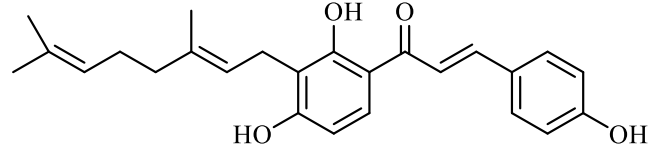
2.1.1. Şalkonların antitümör aktiviteleri

Kötü huylu mutasyon, genlerin işlev kaybıyla birlikte genlerin kötü yönde mutasyonu ile birlikte, hücresel stresin artmasıyla meydana gelir [33]. Yapılan çalışmalarda bu tip moleküllerin hasta hücreleri yok edip, sağlıklı hücreleri tahrip etmediği gözlemlenmiştir [34]. Bunun yanında dünyada en çok görülen kanser tipi akciğer kanserinin bir çeşidi olan küçük hücreli olmayan akciğer kanseri üzerinde de çalışmalar yapılmıştır [35]. Yapılan bu çalışmalarda kullanılan moleküllerin bir kısmı doğal bitkilerde de bulunmakta ve çeşitli hastalıkların tedavilerinde de kullanılmaktadır [36-40]. Buna ek olarak insanlarda görülen prostat kanseri de dâhil birçok kanser çeşidi üzerinde, şalkon yapıları ile deneyler yapılmış ve bu kanser hücrelerinin çoğalmasını yavaşlattığı hatta durdurduğu gözlemlenmiştir [41-42].

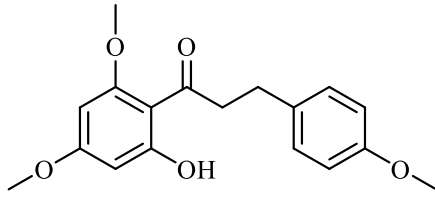
2.1.2. Şalkonların antikanser aktiviteleri

Şalkonların belirli türevleri birçok kanser türü bakımından sitoprotektif, biyolojik ve antikanser aktivite göstermiştir. Şalkonlar, yapısındaki doymamış karbonil sistemler ve hidroksil gruplar sayesinde yüksek biyolojik aktiviteye sahiptir [43]. Şalkonlar bunlara ek olarak antikanser ajanı olarak dirençli olan kanserli hücre hatlarında dâhil

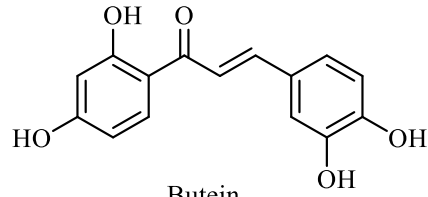
etkili olduğu yapılan araştırmalarda kanıtlanmıştır [43,44]. En etkili biyolojik aktivite içeren doğal şalkon türlerinden bazıları aşağıda verilmiştir.



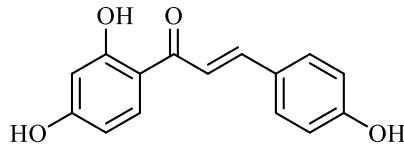
Xanthoangelol



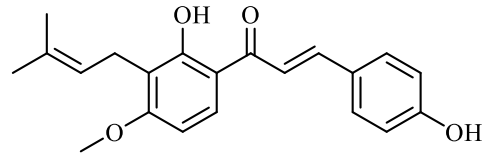
Flavokawin A



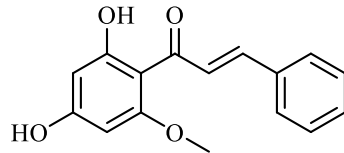
Butein



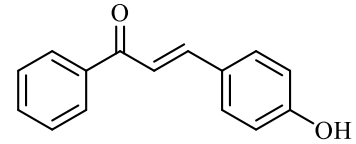
Isoliquiritigenin



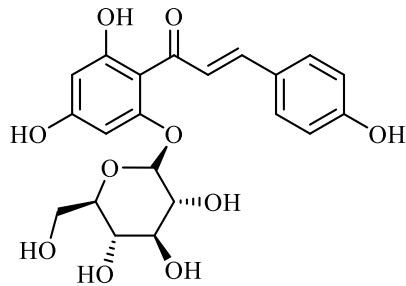
4-Hydroxyderricin



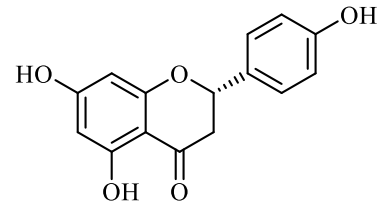
Cardamonin



4-Hydroxychalcone



Isosalipurposide



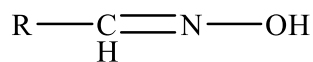
Naringenin

şekil 2.2. Biyolojik aktivite içeren doğal şalkon türleri [45].

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 sayısına göre (mono, di ve tri oksim) adlandırılmaktadır. Oksimler genellikle yapılarında bulunan N ve O yapılarından dolayı çok yönlü ligandlar da oluşturabilirler [46].



Şekil 2.3. Oksimlerin genel yapısı.

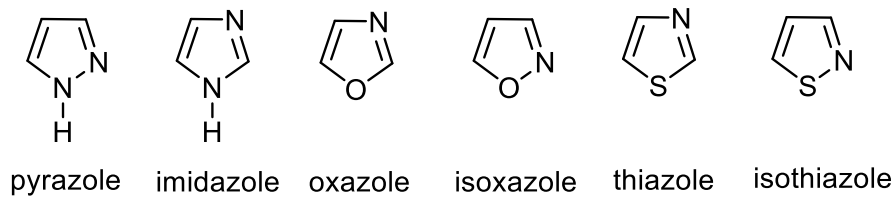
Oksimler genellikle renksiz ve oda sıcaklığında bekletildiklerinde bozulan bileşiklerdir. Oksim bileşikleri şelat oluşturma, biyolojik olarak parçalanabilme, oksijen tutma özelliklerinin yanı sıra biyolojik ve fotokimyasal reaksiyonlardaki değişken etkinlikleriyle tanınmaktadır. Son yıllarda oksimler boyar maddelerde ara ürünler, yakıtlarda oktan miktarının artırılması, manyetik teyp bantlarının yapısı, değerli metallerin geri kazandırılması, tatlandırıcılarda, parfümlerde ve kozmetik nemlendiricilerde kullanılmaktadır [47].

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 [48-51]. Oksimlerin *Aspergillus flavus* ve *Fusarium solani*ye karşı antifungal etkileri kanıtlanmıştır. Bunun yanı sıra birkaç bilim insanı [52] penisilin ve türevleri üzerinde çalışmış fakat antibakteriyel etkileri zayıf olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu gözlemlerin sonucunda oksimlerin daha çok E konfigürasyonunda olduğunu fakat piyasadaki ürünlerin de Z konfigürasyonuna sahip olduğu, bu nedenle moleküllerinin zayıf biyolojik aktivite gösterdiğini açıklamışlardır.

2.3. Oksazoller

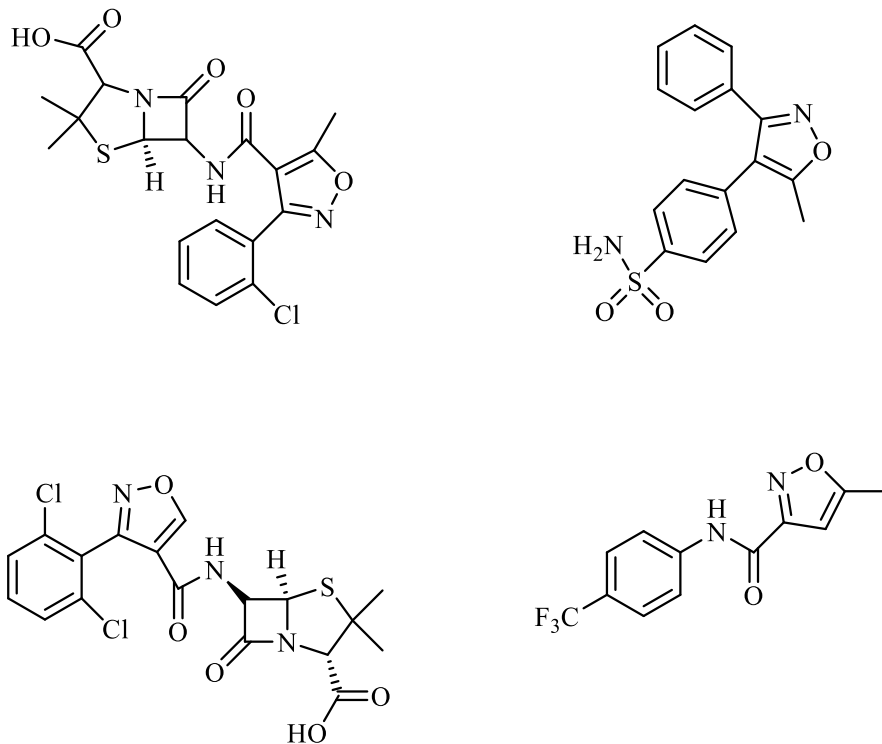
Molekülünde azot ve oksijen atomu bulunduran geniş bir sınıfın ana iskelet yapısıdır. Bu oksazollerin eşsiz yapısı, hidrojen gibi çeşitli zayıf etkileşimlerle sağlanır. Yapısındaki koordinasyon bağları, iyon-dipol, p-p tipi istifleme, hidrofobik etki, Van der Waals kuvveti vb. etkileşimlerle ilaç sektöründe kendine geniş bir alan bulmuştur [53]. Oksazoller, biyolojik sistemlerde çeşitli enzimler ve reseptörler ile etkileşim halindedir ve ayrıca antibakteriyel, antifungal, antiviral, antitüberküloz, antikanser, antiinflamatuvar vb. gibi çok çeşitli biyolojik aktiviteler de göstermektedirler. Günümüzde pekçok oksazol bazlı tıbbi ilaçlar ortaya çıkmıştır [54]. Ana iskelet yapısı oksazol olan pek çok türevi vardır (Şekil 2.4.) (izoksazol, izoksazolin, imidazol, triazol, vb. gibi).



Şekil 2.4. Ana iskelet yapısı oksazol olan yapılar.

2.4. İzoksazoller

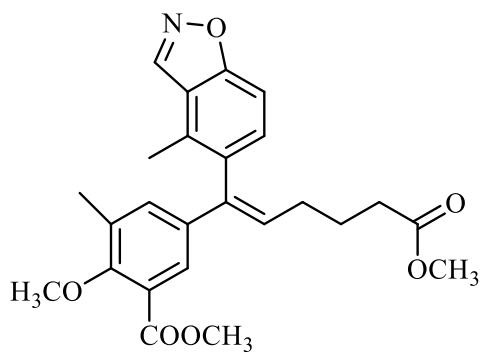
İzoksazoller, oksazol ailesinden olup, oksazollerin izomerleridir. İzoksazoller doğal heterosiklik yapıların sentezinde ara ürün olarak çok sık karşımıza çıkmaktadır [55]. İzoksazoller gösterdikleri çok çeşitli biyolojik aktiviteler ile bilinirler, örneğin antikanser, antitümör, antibakteriyel, antimikrobiyal, antiviral, antidiyabet vb. biyolojik aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir [56-60]. Şekil 2.5.'te açık yapıları verilen izoksazol içeren bileşikler yukarıdaki özellikleri taşıdığı literatürde bilinmektedir [61-64].



Şekil 2.5. Bazı farmakolojik özellik gösteren izoksazol yapıları.

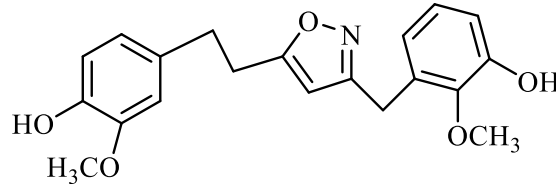
2.4.1. İzoksazollerin biyolojik aktiviteleri

Biyolojik özellikleriyle bilinen izoksazol ve türevleri laboratuvarlarda çokça sentezlenmekte ve uygulamaları yapılmaktadır. Anti-HIV çalışmalar yapan bazı bilim insanları izoksazol yapısı içeren bir bileşiğin (Şekil 2.6.) yüksek aktivite gösterdiğini kaydetmişlerdir [65].



Şekil 2.6. Anti-HIV etki gösteren izoksazol yapısı içeren bileşik.

Yapılmış bir başka çalışmada, izoksazol yapısı içeren bir bileşiğin (Şekil 2.7.) göğüs kanseri tedavisinde, hücreler üzerindeki aktivitesini teapit etmişlerdir. Buna ilave olarak ilaç direncine karşı koyan tümör hücreleri üzerinde etki göstermişlerdir. Ayrıca izoksazol halkası içeren ve COX inhibitörü olarak bilinen moleküller de tümör hücrelerine karşı aktivite gösterdiği belirlenmiştir.



Şekil 2.7. Anti tümör aktivite gösteren izoksazol yapısı içeren bileşik.

2.5. Tiyazoller

Tiyazol, bir azot ve bir kükürt atomu bulunduran beşli halka yapısına sahip heterosiklik bileşiklerin ortak adıdır. Bu bileşiklerin en basit üyesi C_3H_3NS kapalı formülüne sahip bileşiktir.

Birçok tiyazol, antimikrobiyal, antihistaminik, antiparazitik, antihelminitik, antipiretik, ve antiviral farmakolojik etki gösterir. Sülfatitiazol, ftalilsülfatitiazol, ve benzer bileşikler içeren ilaçlar medikal uygulamalarda sıklıkla kullanılır. Tiyazol halkası B1 vitamini, penisilin, ve karboksilaz gibi doğal bileşiklerin yapısal bileşenidir. Tiyazol türevleri antioksidan olarak, petrokimyasal ürünlerde, vulkanizasyon hızlandırıcılarda ve fotokromik uygulamalarda sıklıkla kullanılır [66].

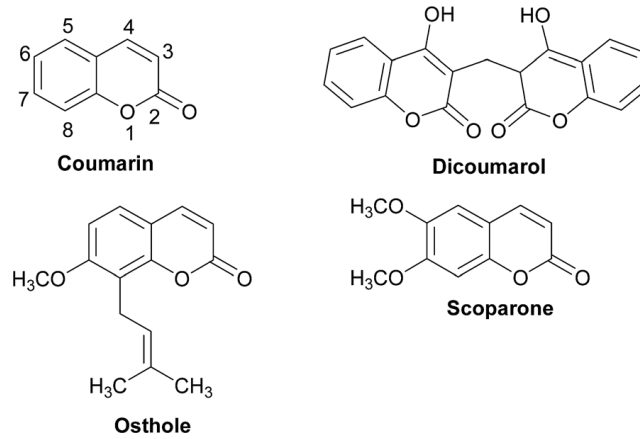
2.5.1. Tiyazollerin biyolojik aktiviteleri

Tiyazol yapısı karbonhidrat metabolizmasında hareket eden dekarboksilasyon işlemi için çok önemli olan B1 vitamininde koenzim olarak bulunur [67]. İkame edilmiş tiyoürelere ve bunların türevlerinde çok sayıda uygulaması vardır. Tiyazoller, organik kimyada ve tıbbi kimyada başlangıç malzemesi olarak tarımsal alanda bitki büyüme düzenleyicileri ve tarımsal herbisitler olarak kullanılırlar ve ayrıca anti-kanser, anti-

bakteriyel, anti-fungal, antitüberküloz ve HIV-1 proteaz inhibitörleri olarak da kullanılır [68].

2.6. Kumarinler

Doğal ve sentetik kökenli kumarinler, benzo-a-pironlu heterosiklik bileşikler ailesinin bir parçasıdır. Kumarinler bitkilerde yaygın olarak bulunur; Örneğin, en çok bilinen kumarin molekülü, başlangıçta tonka fasulyesinde (*Dipteryx odorata* Wild) bulunur ve bu bileşik hem biyokimyasal hem de farmasötik alanda kapsamlı olarak incelenmiştir [69]. Küflü, ıslak ve tatlı yonca otu olan dikumarol bir pıhtılaşma önleyicidir [70]. Son dönemde geniş farmakolojik aktivite yelpazesi nedeniyle büyük ilgi gören Ostol, [71] *Cnidium monnieri* bitkisinde bulundu (Şekil 2.8.).

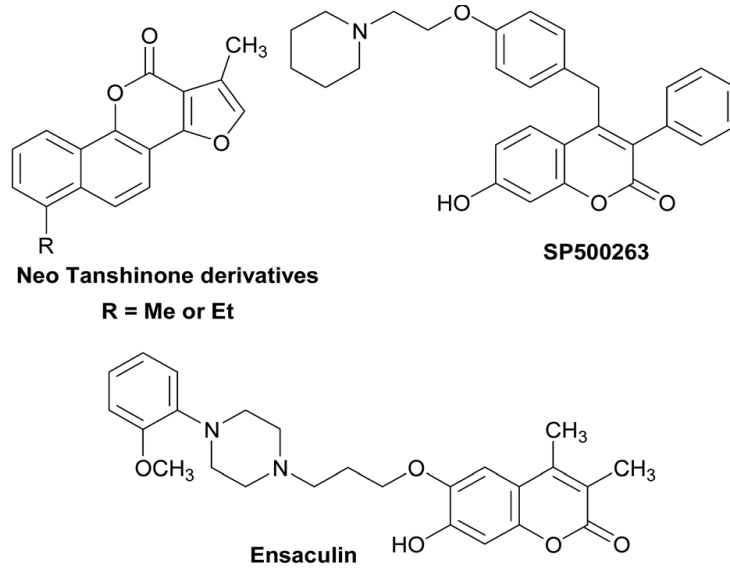


Şekil 2.8. Bazı farmakolojik aktivite gösteren kumarin türevleri.

2.6.1. Kumarinlerin biyolojik aktiviteleri

Geçtiğimiz yıllarda kumarinler, antidepresanlar [72], antimikrobiyaller [73], anti-oksidanlar [74], anti inflammatuarlar [75], antinosiseptifler [76], anti-tümör ajanlar, antiastmatikler [77], antiviraller (anti-HIV dâhil) [78] ve anti-pıhtılaştırıcılar [79] gibi pek çok özellikler göstermişlerdir. Zacharski ve grubu tarafından varfarin kullanılarak, kanser hastalarında uzun süreli tedaviyle hayatta kalma şanslarını artırıldığını göstermişlerdir [80]. Bunların türevlerinin de yeni lipit düşürücü olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında orta derecede trigliserit düşürücü aktiviteye sahip

olduğu görülmüştür [81]. Son zamanlarda yapılan bazı araştırmalarda, kumarin ve türevlerinin tıbbi alandaki özellikleri özetlenmiştir [82]. Kumarinler, geniş spektral özellikleri, yüksek kuantum verimi ve üstün fotostabilite gibi optik özellikler gösterdiği bilinmektedir. Bu bileşiklerin optik uygulamaları, örneğin lazer boyaları, doğrusal olmayan optik kromoforlar, floresan beyazlatıcılar, floresan probalar, polimerler, optik kayıt ve güneş enerjisi kolektörleri geniş çapta araştırmaları bilinmektedir [83]. Ayrıca bu heterosiklik motifli bileşikler yaygın olarak gıdalarda katkı maddesi olarak, kozmetik ürünlerde, farmasötik ajanlar olarak [84] ve ışıldayan malzemelerde bulunur [85].



Şekil 2.9. Aktivite gösteren bazı heterosiklik kumarin molekülleri.

BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

Deneysel çalışmalarda kullanılan 4-hidroksi asetofenon, 4-hidroksi benzaldehit, propargil bromür, benzil klorür, hidroksil amin hidroklorür ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$), tiyonil klorür (SOCl_2), N-kloro süksinimit, 2-hidroksi benzaldehit, etil asetoasetat, piridin, dietil amin, bromür, tiyo üre, sodyum askorbat, bakır sülfat pentahidrat ($\text{Cu}_2\text{SO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$), sodyum bikarbonat (NaHCO_3), potasyum karbonat (K_2CO_3), sodyum nitrit (NaNO_2), sodyum azit (NaN_3), dimetil formamit (DMF), tetrahidrofuran (THF), kloroform (CHCl_3), metanol (MeOH), etanol (EtOH), 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.

3.2. Deneysel Çalışmalar

Ticari olarak satın alınan 4-hidroksi asetofenon bileşiğinden yola çıkarak K_2CO_3 ve propargil bromür reaktifleri DMF varlığında oda sıcaklığında reaksiyona tabi tutularak 1-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)etan-1-on (**1**) elde edildi. Elde edilen bu bileşik (**1**) etanol içerisinde çözülerek 4-hidroksi benzaldehit ve 0°C ' de SOCl_2 eklenerek 1 gece oda sıcaklığında karıştırıldı, ardından gerekli saflaştırma işlemleri

yapılarak (E)-3-(4-hidroksifenil)-1-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)prop-2-en-1-on (**2**) sentezlendi. Daha sonra (E)-4-(benziloksi)-N-hidroksilbenzimidazol klorür (**5**) nolu bileşiğin sentezi gerçekleştirildi. Bu bileşiğin sentez aşamaları ticari olarak temin edilen 4-hidroksi benzaldehit ve benzil klorür DMF içerisinde çözülerek K₂CO₃ ilavesi ile oda sıcaklığında reaksiyona tabi tutularak 4-(benziloksi)benzaldehit (**3**) SN₂ (nükleofilik yer değiştirme) reaksiyonu sonucunda elde edildi. Elde edilen **3** nolu bileşiğe hidroksil amonyum hidroklorür ve sodyum bikarbonat reaktifleri eklenerek metanol içerisinde reflüks edilmesi ile de (Z)-4-(benziloksi)benzaldehit oksim (**4**) sentezlendi. Ardından saflaştırma ve ayırma işlemleri sonucunda elde edilen bu bileşik (**4**) DMF içerisinde çözülerek 0°C'de N-klorosüksinimid (NCS) ilave edilerek kloroksim (**5**) elde edildi. Elde edilecek olan **2** ve **5** nolu bileşiklere sodyum askorbat ve CuSO₄ reaktifleri ilave edilerek DMF/su:5/1 içerisinde çözülerek dipolar siklo katılma ile (E)-1-(4-((3-(4-(benziloksi)fenil)izoksazol-5-il)metoksi)fenil)-3-(4-hidroksifenil)prop-2-en-1-on (**6**) elde edildi. Gerçekleştirilecek klik reaksiyonundan sonra elde edilen bileşiğe (**6**) propargil bromür ve K₂CO₃ eklenerek DMF varlığında oda sıcaklığında karıştırılarak (E)-1-(4-((3-(4-(benziloksi)fenil)izoksazol-5-il)metoksi)fenil)-3-(4-(prop-2-in-1 iloksi)fenil)prop-2-en-1-on (**7**) sentezi gerçekleştirildi. Devamında hedeflenen kumarin türevli bileşiklerin (**8**, **9**, **10** ve **11**) sentez aşamasında elde edilecek olan azidotiyazol kumarin (**11**) bileşiği ile literatüre yeni kumarin türevli bileşik kazandırıldı. Bu moleküllerin sentez aşamasında ilk olarak 2-hidroksi benzaldehit ve etilasetoasetat 0°C'de karıştırılıp üzerine piridin ve dietilamin reaktifleri ilave edilerek 3 saatin sonunda reaksiyonun tamamlanması ve gerekli saflaştırma işlemlerinin yapılması ile 3-asetil-2H-chromen-2-on (**8**) elde edildi. Ardından **8** nolu bileşiğe bromlama reaksiyonu uygulanarak 3-(2-bromoasetil)-2H-chromen-2-on (**9**) sentezlendi. Bu bileşiğin (**9**) eldesinden sonra etanol içerisinde tiyöre ilave edilerek reflüks edilmesi sonucunda 3-(2-aminotiyazol-4-il)-2H-chromen-2-on (**10**) elde edildi. Elde edilen bileşiğe (**10**) %37 HCl ve 0°C'de NaNO₂ ve sodyum azid eklenerek reaksiyona tabi tutularak Şema 5.1.'deki 3-(2-azidotiyazol-4-il)-2H-chromen-2-on (**11**) kumarin türevli bileşiğin sentezi gerçekleştirildi. Sentezleri gerçekleştirilen **7** ve **11** bileşikleri DMF/su:5/1 içerisinde çözülerek üzerine sodyum askorbat ve CuSO₄ reaktiflerinin eklenmesi sonucunda 2+3 siklo katılma (klik reaksiyonu) ile (E)-3-(2- (1-((4-(3-(4-((3-(4-

(benziloksi) fenil) izoksazol- 5 -il) metoksi)fenil) – 3 – oksoprop – 1 – en - 1 il)fenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)tiyazol-4-il)-2H-chromen-2-on (**12**) elde edildi. Daha sonra 4-aminofenol %37 HCl ve 0°C’ de NaNO₂ ve sodyum azid eklenerek reaksiyona tabi tutularak 4-azidofenol (**13**) elde edilip bu molekül de **7** nolu molekül ile DMF/su:5/1 içerisinde çözülerek üzerine sodyum askorbat ve CuSO₄ reaktiflerinin eklenmesi sonucunda 2+3 siklo katılma (klik reaksiyonu) ile (E)-3-(4-((3-(4-(benziloksi)fenil)izoksazol-5-il)metoksi)fenil)-1-(4-((1-(4 hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)fenil)prop-2-en-1-on (**14**) elde edildi. Bu tezde sentezlenen farmakofor moleküllerin (**12**), (**14**), anti-mikrobiyal aktivitesi ve in vitro sitotoksosite testi, insan kanser hücre hatlarına karşı incelenmesi hedeflenmektedir. Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında, deneysel bulgular kısımda verilen IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR verileri kullanılmıştır.

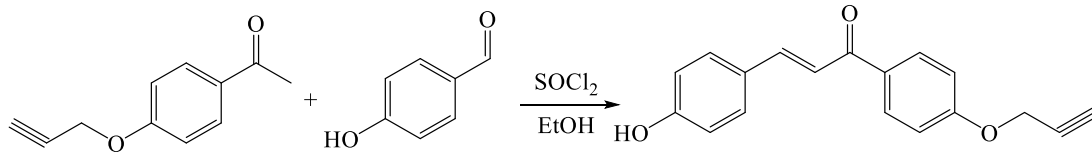
3.2.1. 1-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)etan-1-on (**1**) sentezi



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

100 ml’lik balona 4-hidroksi asetofenon (1.0 g, 7.34 mmol) DMF’de çözüldü, üzerine K₂CO₃ (2.03 g 14.69 mmol) ilave edip karıştırıldı. Daha sonra propargil bromür (873.75 mg 7.34 mmol) eklendi ve 3 saat boyunca karıştırıldı. Bu süre zarfında İTK ile reaksiyonun bitip bitmediği kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra maddeye buzlu suda çöktürme işlemi yapıldı. Çöken maddeyi DMF den arındırmak için bol su ile yıkandı. 1.20g beyaz katı madde elde edildi. %93 verimle beyaz katı olarak 1-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)etan-1-on (**1**) elde edildi.

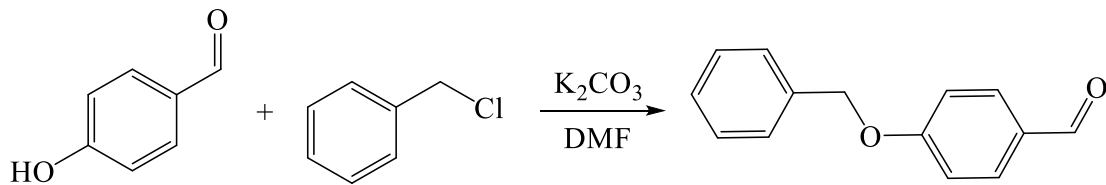
3.2.2. (E)-3-(4-hidroksifenil)-1-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)prop-2-en-1-on (2) sentezi



Şema3.2. 2 nolu bileşiğin sentezi.

1-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)etan-1-on (1) (1.0 g 5.74 mmol) etanolde çözülerek 4-hidroksi benzaldehit (701.05 mg 5.74 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Üzerine damla damla tiyonil klorür (0.5 mL) ilave edilerek 12 saat oda şartlarında karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra buzlu suda çöktürüldü. Bol miktarda su ile iyice yakanarak kurutuldu. Bileşik %82 verimle sarı katı olarak (E)-3-(4-hidroksifenil)-1-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)prop-2-en-1-on (2) elde edildi.

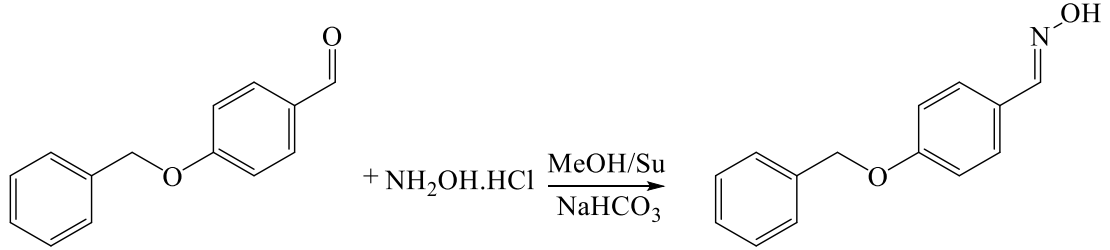
3.2.3. 4-(benziloksi)benzaldehit (3) sentezi



Şema 3.3. 3 nolu bileşiğin sentezi.

250 ml lik balona 4-hidroksi benzaldehit (2.0 g, 16.38 mmol) 100 ml DMF' de çözüldü, daha sonra K₂CO₃ (2.26 g, 16,38 mmol) eklenip bir süre oda koşullarında karıştırıldı. Sonra 50 mL içinde çözdüğümüz benzil klorür (2.08 g, 16,38 mmol) yavaşça ilave edildi. Oda sıcaklığında 10 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon balonundaki madde yavaşça buzlu suyun bulunduğu ortama dökülerek çöktürme işlemi yapıldı. Suda ile çöken maddenin yıkama işlemi bol miktarda su ile yapıldı. Daha sonra kurutulan madde etil alkolde kristallendirildi. 3.02 g kristal madde olarak 4-(benziloksi) benzaldehit (3) elde edildi.

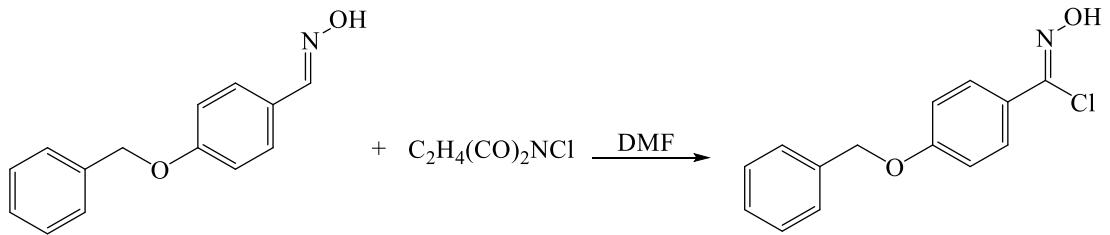
3.2.4. (E)-4-(benziloksi)benzaldehit oksim (4) sentezi



Şema 3.4. 4 nolu bileşiğin sentezi.

100 mL'lik balonda 4-(benziloksi) benzaldehit (**3**) (1.2 g, 5.65 mmol) 50 ml metanolde çözüldü. Daha sonra hidroksil amonyum hidroklorür (589.30 mg, 8.48 mmol) suda çözülüp reaksiyon ortamına yavaşça eklendi. Daha sonra reaksiyon 8 saat reflüks edildi. Reaksiyon tamamlandığında balon soğutuldu. Daha sonra çöken katı süzüldü ve su ile yıkandı. Kurutulan katı etanol/su karışımında kristallendirildi. 1.15 g kristal madde elde edildi. %89.5 verimle (E)-4-(benziloksi)benzaldehit oksim (**4**) edildi.

3.2.5. (Z)-4(benziloksi)-N-hidroksilbenzimidoyl klorid (5) sentezi

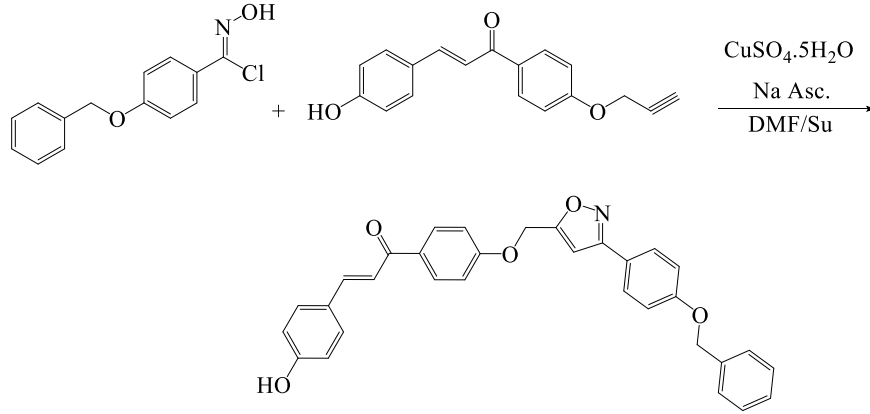


Şema 3.5. 5 nolu bileşiğin sentezi

50 mL'lik balonda (E)-4-(benziloksi)benzaldehit oksim (**4**) (0.5 g, 2.20 mmol) DMF de çözüldü. Reaksiyon ortamına N-kloro süksinimit (440 mg, 3.30 mmol)' in %20 lik kısmı eklendi. Daha sonra reaksiyon ortamı buzlu su ile soğutuldu. N-kloro süksinimit' in kalan kısmı eklendi. Reaksiyon iki saat oda koşullarında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra buzlu suda çöktürme işlemi yapıldı. Daha sonra çöken katı bol su ile DMF den arındırıldı. Temizlenen katı madde kurutuldu. 520 mg

beyaz katı madde elde edildi. %90 verimle (Z)-4(benziloksi)-N-hidroksilbenzimidoil klorid (**5**) elde edildi.

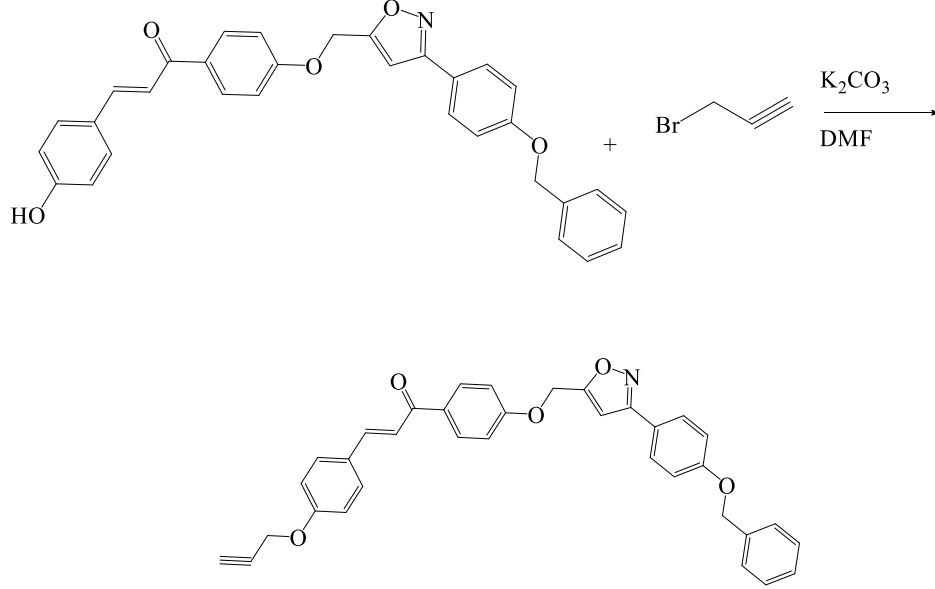
3.2.6.(E)-1-(4-((3-(4-(benziloksi)fenil)izoksazol-5-il)metoksi)fenil)-3-(4 hidroksi fenil)prop-2-en-1-on (**6**) sentezi



Şema 3.6. **6** nolu bileşiğin sentezi.

100 mL'lik balonda (Z)-4(benziloksi)-N-hidroksilbenzimidoil klorid (**5**) (1.00 g, 3.82 mmol) ve (E)-3-(4-hydroxyphenyl)-1-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)prop-2-en-1-on (**2**) (1.06 g, 3.82 mmol) DMF/su (5:1) içinde çözüldü. Daha sonra katalitik miktarda sodyum askorbat ve bakır sülfat pentahidrat suda çözülüp damla damla reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon 24 saat oda koşullarında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra madde 100 mL buzlu su karışımına aktarıldı. Buzlu suda çöken katı bol miktarda su ile yıkanıp kurutuldu. Daha sonra madde etanolde ve asetonda çöktürülüp temizlendi. 1,57 g kahverengi katı madde elde edildi. %81.6 verimle kahverengi katı (E)-1-(4-((3-(4-(benziloksi)fenil)izoksazol-5-il)metoksi)fenil)-3-(4-hidroksifenil)prop-2-en-1-on (**6**) elde edildi.

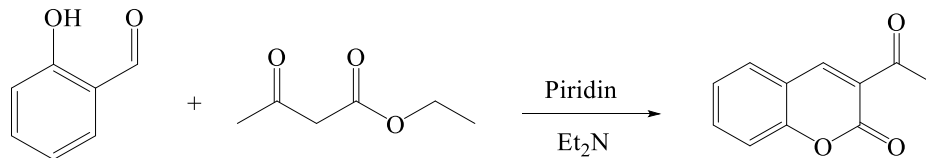
3.2.7. (E)-1-(4-((3-(4-(benziloksi)fenil)izoksazol-5-il)metoksi)fenil)-3-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)prop-2-en-1-on (7) sentezi



Şema 3.7. 7 nolu bileşiğin sentezi.

100 mL'lik balonda (E)-1-(4-((3-(4-(benziloksi)fenil)izoksazol-5-il)metoksi)fenil)-3-(4-(4-hidroksifenil)prop-2-en-1-on) (6) (1.00 g, 1,99 mmol) DMF içinde çözüldü. Daha sonra K_2CO_3 (548,92 mg, 3,97 mmol) eklendi. Daha sonra propargil bromür (236,24 mg, 1,99 mmol) eklendi. Reaksiyon 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu süre zarfında belirli aralıklarla İTK ile kontrol sağlandı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra buzlu suda çöktürme işlemi yapıldı. Çöken katı madde bol su ile yıkanarak DMF ve bazdan temizlendi ve kurutuldu. 1.00 g sarı katı elde edildi. %92 verimle beyaz katı (E)-1-(4-((3-(4-(benziloksi)fenil)izoksazol-5-il)metoksi)fenil)-3-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)prop-2-en-1-on (7) elde edildi.

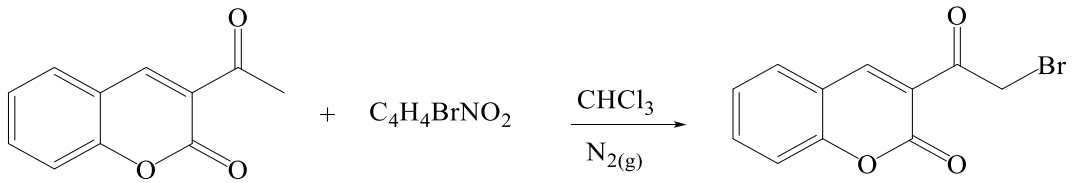
3.2.8. 3-asetil-2H-chromen-2-on (8) sentezi



Şema 3.8. 8 nolu bileşiğin sentezi.

100 mL'lik balona salisilik aldehit (1.00 g, 8.19mmol) ve etil asetoasetat (1.07 g, 8.19mmol) eklendi. Maddeler az miktarda piridinde çözüldü. Daha sonra dietil amin (0.5ml) eklendi. Reaksiyon 6 saat oda şartlarında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandığında piridin evaporatör yardımıyla uzaklaştırıldı. 1.35 g sarı katı elde edildi. %87 verimle sarı katı 3-asetil-2H-chromen-2-on (**8**) elde edildi.

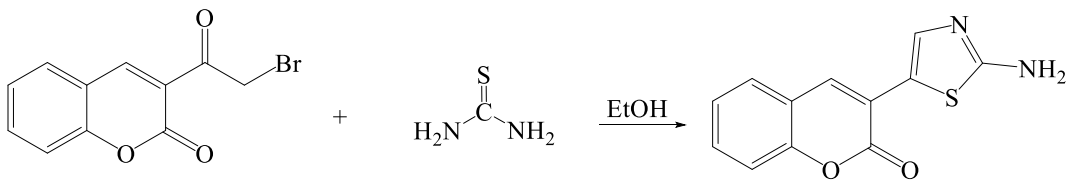
3.2.9. 3-(2-bromoasetil)-2H-chromen-2-on (**9**) sentezi



Şema 3.9. **9** nolu bileşiğin sentezi.

100 mL'lik balonda 3-asetil-2H-chromen-2-on (**8**) (1.00 g, 5.31 mmol) kloroform' da çözüldü. Daha sonra NBS (1.13 g, 6.38 mmol) eklendi. Reaksiyon 2 saat reflüks edildi. Reaksiyon tamamlandığında balon soğutulup kloroform uzaklaştırıldı. Madde metanolde çöktürüldü ve kurutuldu. 1.25 gr sarı katı elde edildi. %88 verimle sarı katı 3-(2-bromoasetil)-2H-chromen-2-on (**9**) elde edildi.

3.2.10. 3-(2-aminotiyazol-5-il)-2H-chromen-2-on (**10**) sentezi

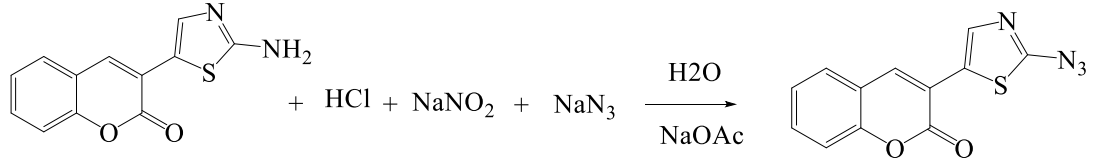


Şema 3.10. **10** nolu bileşiğin sentezi.

50 mL'lik balonda 3-(2-bromoasetil)-2H-chromen-2-on (**9**) (500 mg, 1,87 mmol) etanol' de çözüldü. Bundan sonra tiyo üre (171 mg, 2.25 mmol) kaynar etanolde çözülüp reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon 3 saat reflüks edildi. Reaksiyon İTK ile kontrol edilip tamamlandığında reaksiyon ortamı soğutulup etanol

uzaklaştırıldı. Madde asetonda çöktürüldü ve çöken katı süzgeç kağıdında süzülüp kurutuldu. 370 mg yeşil katı elde edildi. %88 verimle yeşil katı 3-(2-aminotiyazol-5-il)-2H-chromen-2-on (**10**) elde edildi.

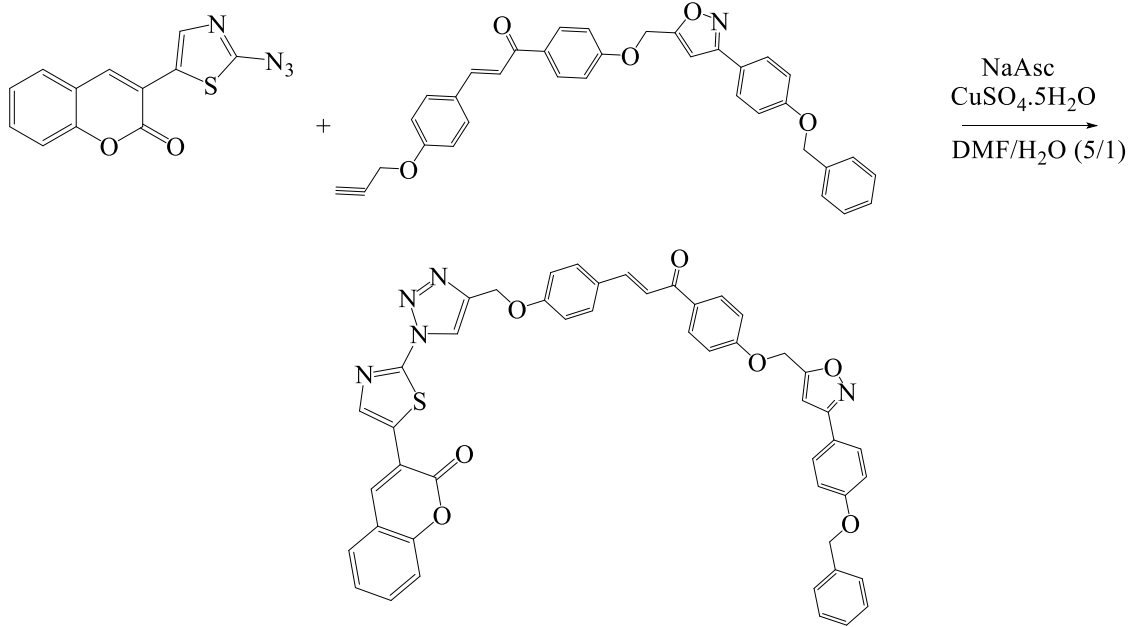
3.2.11. 3-(2-azidotiyazol-5-il)-2H-chromen-2-on (**11**) sentezi



Şema 3.11. **11** nolu bileşiğin sentezi.

100 mL'lik balonda 3-(2-aminotiyazol-5-il)-2H-chromen-2-on (**10**) (700 mg, 2,87 mmol) 'e 5 ml su ilave edildi. Daha sonra HCl (1,91 mL, 22,93 mmol) yavaşça reaksiyon ortamına eklendi ve 30 dakika karıştırıldı. Bundan sonra reaksiyon ortamı soğutuldu. Reaksiyon ortamı soğutulduktan sonra NaNO₂ (395,44 mg, 5,73 mmol) 5 ml suda çözülüp reaksiyon ortamına ilave edildi ve 2 saat 0°C'de karıştırıldı. Bundan sonra NaHCO₃ ile reaksiyon ortamının pH'ı 4'e getirildi. Daha sonra NaN₃ (558,91 mg, 8,60 mmol) porsiyonlar halinde ilave edildi. Reaksiyon 0°C'de 8 saat karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK ile kontrol edilip reaksiyon sonlandırıldı. Daha sonra etil asetat ile work-up yapıldı ve NaHCO₃ ile nötürleştirildi ve etil asetat fazı sodyum sülfat ile kurutuldu. Etil asetat uzaklaştırıldı ve madde etanolde çöktürüldü. Çöken katı kurutuldu. 314 mg açık kahverengi katı elde edildi. %40,54 verimle açık kahverengi katı 3-(2-azidotiyazol-5-il)-2H-chromen-2-on (**11**) elde edildi.

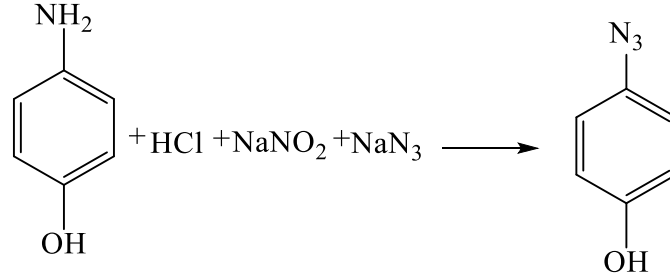
3.2.12. (E)-3-(2-(4-((4-(3-(4-(benziloksi)fenil)izoksazol-5-il)metoksi)fenil)-3-oksoprop-1-en-1-il)fenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tiyazol-5-il)-2H-chromen-2-on (12) sentezi



Şema 3.12. 12 nolu bileşiğin sentezi.

50 mL'lik balonda 3-(2-azidotiyazol-5-il)-2H-chromen-2-on (**11**) (300 mg, 1.11 mmol) ve (E)-1-(4-((3-(4-(benziloksi)fenil)izoksazol-5-il)metoksi)fenil)-3-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)prop-2-en-1-on (**7**) (546.54 mg, 1.01 mmol) DMF/H₂O karışımında çözüldü. Üzerine %10'luk NaAsc ve %5'lik CuSO₄.5H₂O eklendi. Reaksiyon 24 saat sonra tamamlandı. Reaksiyonun bittiği İTK ile kontrol edildi. Madde Buzlu suda çöktürüldü ve süzgeç kağıdında süzüldü. Daha sonra bol su ile yıkandı ve kurutuldu. Kurutulan madde sırası ile eter, aseton ve etanolde çöktürüldü. Çöktürülen temiz madde kurutuldu. 577 mg kirli gri madde elde edildi. %67,74 verimle kirli gri (E)-3-(2-(4-((4-(3-(4-(benziloksi)fenil)izoksazol-5-il)metoksi)fenil)-3-oksoprop-1-en-1-il)fenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiyazol-5-il)-2H-chromen-2-on (**12**) elde edildi.

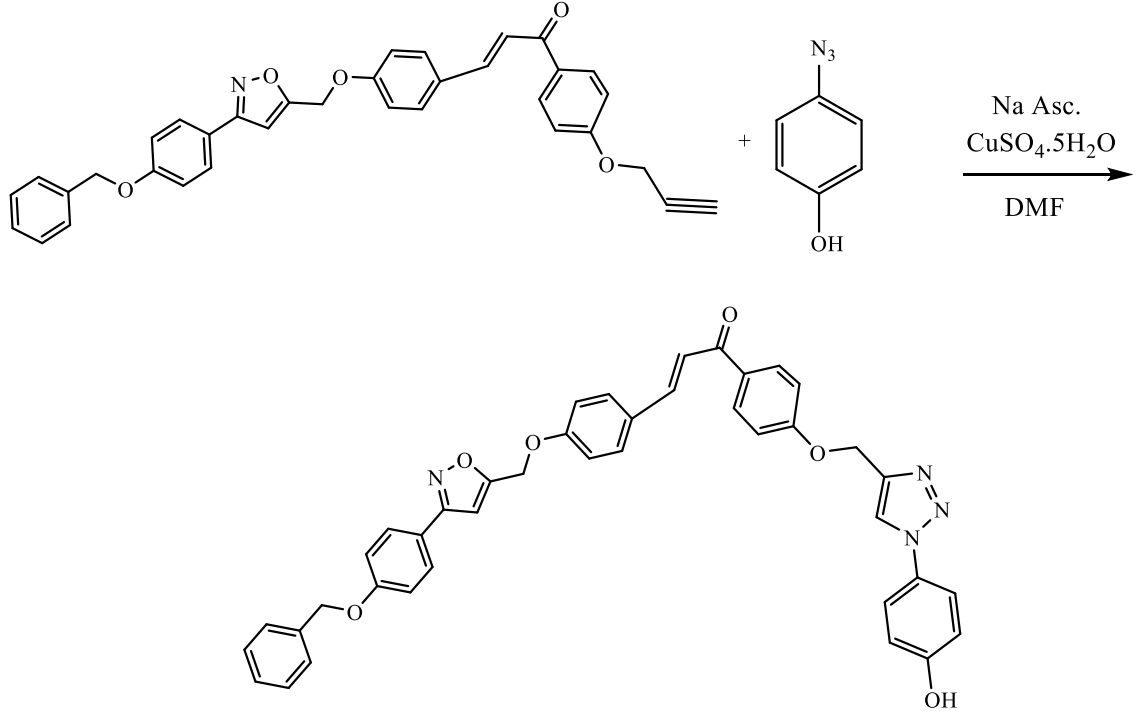
3.2.13. 4-azidofenol (**13**) sentezi



Şema 3.13. **13** nolu bileşğin sentezi.

50 mL'lik balonda 4-aminofenol (1.0g, 9.16 mmol) %37'lik HCl (4.59 ml, 54,98 mmol) ile 0°C'de çözüldü. 15 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine 5 mL suda çözülmüş NaNO₂ (948.36 mg, 13,75 mmol) eklendi ve 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra 20 mL suda çözülmüş NaN₃ (1.19 g, 18.33 mmol) yavaşça 0°C'de ilave edildi ve 1 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon bittiğinde 2 defa DCM ile work-up yapıldı ve 2 defa sodyum bikarbonatlı su ile yıkanıp DCM fazı Na₂SO₄ ile kurutuldu. Daha sonra kurutulan DCM fazı geri destile düzeneği ile destillenip 1.09 g bordo viskoz madde elde edildi. %88 verimle 1.09 g bordo viskoz 4-azidofenol (**13**) elde edildi.

3.2.14. (E)-3-(4-((3-(4-(benziloksi)fenil)izoksazol-5-il)metoksi)fenil)-1-(4-((1-(4-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)fenil)prop-2-en-1-on (14) sentezi

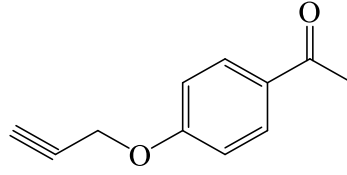


Şema 3.14. 14 nolu molekülün sentezi.

50 mL'lik balonda 4-azidofenol (**13**) (50 mg, 370,03 µmol) ve (E)-1-(4-((3-(4-(benziloksi)fenil)izoksazol-5-il) metoksi)fenil)-3-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)prop-2-en-1-on (**7**) (200.41 mg, 370,03 µmol) DMF/H₂O karışımında çözüldü. Üzerine %10'luk NaAsc ve %5'lik CuSO₄·5H₂O eklendi. Reaksiyon 24 saat sonra tamamlandı. Reaksiyonun bittiği İTK ile kontrol edildi. Madde Buzlu suda çöktürüldü ve süzgeç kağıdında süzüldü. Daha sonra bol su ile yıkandı ve kurutuldu. Kurutulan madde sırası ile eter, aseton ve etanolde çöktürüldü. Çöktürülen temiz madde kurutuldu. 150 mg siyah madde elde edildi. %59.90 verimle siyah (E)-3-(4-(3-(4-(benzyloxy) phenyl) isoxazol-5-yl) methoxy) phenyl) -1-(4-(1-(4-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)fenil)prop-2-en-1-on (**14**) elde edildi.

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

4.1. Deneysel Veriler

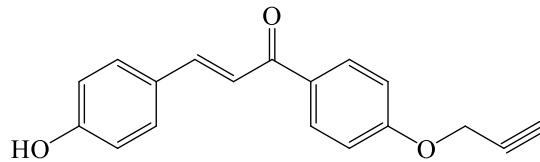


1

Şekil 4.1. 1-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)etan-1-on.

1.0 g 4-hidroksi asetofenon (7.34 mmol) DMF’de çözüldü, üzerine 2.03 g K_2CO_3 (14.69 mmol) ilave edip karıştırıldı. Daha sonra 873.75 mg propargil bromür (7.34 mmol) eklendi ve 3 saat boyunca karıştırıldı. Gerekli saflaştırma işlemleri yapıldıktan sonra %93 verimle **1** nolu bileşik beyaz katı madde olarak elde edildi. 1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla EK 1, EK 2 ve EK 3’de verilmiştir.

m.p:69-71°C. FT-IR max/ cm^{-1} : 3204, 2192 cm^{-1} ($C\equiv C-H$); 2834,2753 cm^{-1} (Ar-H); 1679 cm^{-1} (C=O); 1169 cm^{-1} (C-O-C). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.70 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 196.83, 161.44, 131.14, 130.68, 114.74, 78.06, 76.54, 56.01, 26.54.

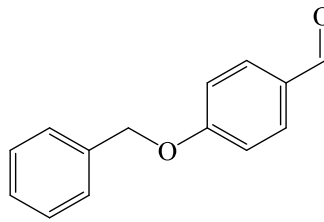


2

Şekil 4.2. (E)-3-(4-hidroksifenil)-1-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)prop-2-en-1-on.

1.0 g 1-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)etan-1-on (**1**) (5.74 mmol) etanolde çözülerek ve üzerine 4-hidroksi benzaldehit (701.05 mg 5.74 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Üzerine damla damla tiyonil klorür (0.5 ml) ilave edilerek 12 saat oda şartlarında karıştırıldı. Gerekli saflaştırmalar yapılarak %82 verimle **2** nolu ürün sarı katı olarak elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla EK 4, EK 5 ve EK 6'de verilmiştir.

m.p:187-189°C. FT-IR max/cm $^{-1}$ 3206 cm $^{-1}$ (Ar-OH); 2111 cm $^{-1}$ (C \equiv C-H); 1643 cm $^{-1}$ (C=C); 1578 cm $^{-1}$ (C=O); 1164 cm $^{-1}$ (C-O-C). ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 – 7.56 (m, 2H), 7.20 – 7.05 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 188.21, 161.47, 160.60, 144.61, 131.95, 131.59, 131.29, 126.50, 118.95, 116.53, 115.45, 79.39, 79.24, 56.28.



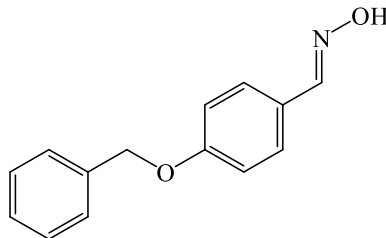
3

Şekil 4.3. 4-(benziloksi)benzaldehit.

2.0 g 4-hidroksi benzaldehit (16.38 mmol) DMF' de çözüldü, daha sonra 2.26 g, K_2CO_3 (16,38 mmol) eklenip bir süre oda koşullarında karıştırıldı. Sonra 2.08 g, benzil klorür (16,38 mmol) yavaşça ilave edildi. Oda sıcaklığında 10 saat karıştırıldı. Gerekli saflaştırmalar yapıldıktan sonra 3.02 g kristal olarak (**3**) nolu madde elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla EK 7, EK 8 ve EK 9'de verilmiştir.

m.p:69-71°C. FT-IR max/cm $^{-1}$: 2685 cm $^{-1}$ (C=O); 1572,1597 cm $^{-1}$ (Ar-C-H); 1161 cm $^{-1}$ (C-O-C). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.86 (s, 1H, CHO), 7.82 (quasi d, H_2 and H_6 , 2H, J = 9.0Hz), 7.15 (quasi d, H_3 and H_5 , 2H, J = 9.0Hz), 7.48–7.32 (m,

5H, Ph), 5.12 (s, 2H, PhCH₂O). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 190.77, 163.62, 135.85, 131.93, 129.96, 128.65, 128.26, 127.44, 115.04, 70.13.

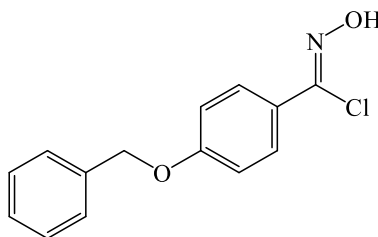


4

Şekil 4.4. (E)-4-(benziloksi)benzaldehit oksim.

1.2 g 4-(benziloksi) benzaldehit (**3**) (5.65 mmol) metanolde çözüldü. Daha sonra 589.30 mg, hidroksil amonyum hidroklorür (8.48 mmol) suda çözümlü reaksiyon ortamına yavaşça eklendi. Daha sonra reaksiyon 8 saat reflüks edildi. Gerekli saflaştırma işlemleri yapılarak %89.5 verimle kristal (**4**) nolu molekül edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla EK 10, EK 11 ve EK 12’de verilmiştir.

FT-IR max/cm⁻¹: 3288 cm⁻¹ (Ar-OH); 1605, 1512 cm⁻¹ (Ar-C-H); 1243 cm⁻¹ (C-O-C). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 8H), 6.99 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.09 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.46, 150.11, 136.73, 128.92, 128.79, 128.40, 127.75, 125.03, 115.38, 70.28.



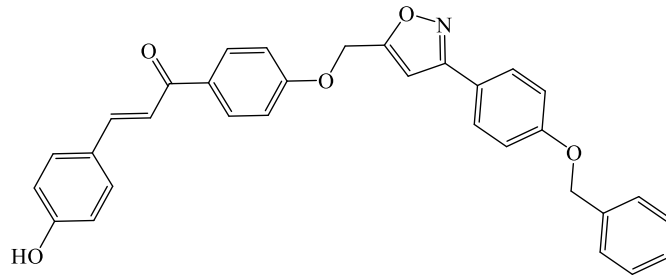
5

Şekil 4.5. (Z)-4-(benziloksi)-N-hidroksibenzimidoyl klorür.

0.5 g (E)-4-(benziloksi)benzaldehit oksim (**4**) (2.20 mmol) DMF de çözüldü. Reaksiyon ortamına 440 mg, N-kloro süksinimit (3.30 mmol)’ in %20 lik kısmı eklendi. Daha sonra reaksiyon ortamı buzlu su ile soğutuldu. N-kloro süksinimit’ in

kalan kısmı eklendi. Reaksiyon iki saat oda koşullarında karıştırıldı. Gerekli saflaştırmalar yapıldıktan sonra %90 verimle (**5**) nolu madde elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla EK 13, EK 14 ve EK 15’de verilmiştir.

FT-IR max/cm $^{-1}$: 3272 cm $^{-1}$ (Ar-OH) 1602, 1508 cm $^{-1}$ (Ar-C-H) 1242 cm $^{-1}$ (C-O-C). ^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.41 – 7.29 (m, 3H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl $_3$) δ 160.97, 140.08, 136.57, 129.03, 128.94, 128.46, 127.75, 125.33, 115.01, 70.35.

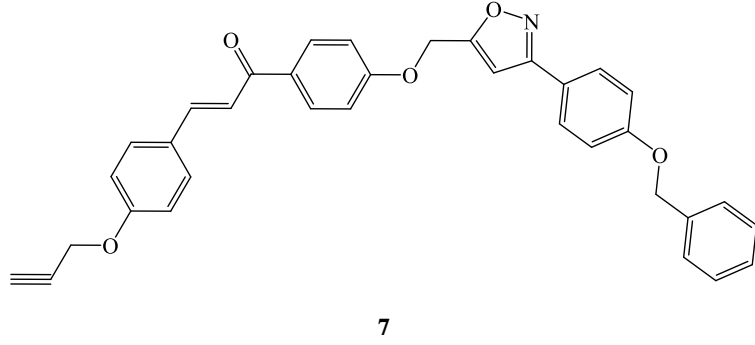


6

Şekil 4.6. (E)-1-(4-((3-(4-brnziloksi)fenil)izoksazol-5-il)metoksi)fenil)-3-(4-hidroksifenil)prop-2-en-1-on.

1.00 g (Z)-4(benziloksi)-N-hidroksilbenzimidoyl klorür (**5**) (3.82 mmol) ve 1.06 g, (E)-3-(4-hidroksi)-1-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)prop-2-en-1-on (**2**) (3.82 mmol) DMF/Su (5:1) içinde çözüldü. Daha sonra katalitik miktarda sodyum askorbat ve bakır sülfat pentahidrat suda çözülüp damla damla reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon 24 saat oda koşullarında karıştırıldı. Gerekli saflaştırmalar yapıldıktan sonra %81.6 verimle kahverengi katı (**6**) nolu madde elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR, ve IR spektrumları sırasıyla EK 16, EK 17 ve EK 18’de verilmiştir.

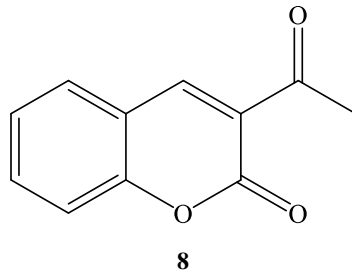
m.p: 220-222°C. FT-IR max/cm $^{-1}$: 3296 cm $^{-1}$ (Ar-OH); 1609 cm $^{-1}$ (C=C); 1600 cm $^{-1}$ (C=O); 1577,1508 cm $^{-1}$ (Ar-C-H); 1164 cm $^{-1}$ (C-O-C). ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.13 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 7.47 – 7.27 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.14 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 188.11, 168.38, 162.27, 161.82, 160.65, 160.56, 144.63, 137.32, 132.15, 131.63, 131.44, 129.19, 128.88, 128.67, 128.45, 126.53, 121.39, 118.96, 116.52, 116.08, 115.41, 103.12, 69.99, 61.15.



Şekil 4.7. (E)-1-(4-(3-(4-(benziloksi)fenil)izoksazol-5-il)metoksi)fenil)-3-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil) prop-2-en-1-on.

1.00 g (E)-1-(4-((3-(4-(benziloksi)fenil)izoksazol-5-il)metoksi)fenil)-3-(4-hidroksifenil)prop-2-en-1-on (**6**) (1,99 mmol) DMF içinde çözüldü. Daha sonra 548,92 mg, K_2CO_3 (3,97 mmol) eklendi. Daha sonra 236,24 mg, propargil bromür (1.99 mmol) eklendi. Reaksiyon 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Gerekli saflaştırma işlemlerinin yapılmasının ardından %92 verimle beyaz katı (**7**) nolu molekül elde edildi. 1H NMR, ^{13}C NMR, ve IR spektrumları sırasıyla EK 19, EK 20 ve EK 21’de verilmiştir.

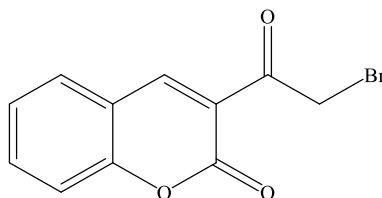
m.p: 170-172°C. FT-IR max/ cm^{-1} : 3270 cm^{-1} ($C\equiv C-H$); 2172 cm^{-1} ($C\equiv C$); 1578 cm^{-1} ($C=O$); 1508 cm^{-1} (Ar-C-H); 1168 cm^{-1} (C-O-C). 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 20.3, 7.8$ Hz, 6H), 7.42 (dd, $J = 16.4, 7.1$ Hz, 6H), 7.18 – 7.07 (m, 10H), 5.38 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 2.57 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 187.98, 168.59, 162.25, 161.63, 160.57, 160.08, 143.74, 137.37, 131.85, 131.45, 129.18, 128.98, 128.88, 128.66, 128.53, 128.49, 121.47, 120.62, 116.05, 115.84, 115.49, 103.02, 79.47, 79.43, 69.99, 61.16, 56.38, 40.94, 40.66, 40.39, 40.11, 39.83, 39.55, 39.27.



Şekil 4.8. 3-asetil-2H-chromen-2-on.

1.00 g salisilik aldehyt (8.19mmol) ve 1.07 g, etil asetoasetat (8.19mmol) az miktarda piridinde çözüldü. Daha sonra dietil amin (0.5ml) eklendi. Reaksiyon 6 saat oda şartlarında karıştırıldı. Gerekli pürüfikasyonlar yapıldıktan sonra %87 verimle sarı katı (**8**) nolu molekül elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR, ve IR spektrumları sırasıyla EK 22, EK 23 ve EK 24’de verilmiştir.

m.p: 118-120°C. FT-IR max/cm⁻¹: 3267 cm⁻¹ (Ar C-H); 3014 cm⁻¹ (Aliphatic C-H); 1713 cm⁻¹ (C=O); 1674 cm⁻¹ (C=C); 1645 cm⁻¹ (C=O, acetate); 1206 cm⁻¹ (C-O-C). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.66 (ddd, *J* = 7.4, 4.3, 2.6 Hz, 2H), 7.45 – 7.28 (m, 2H), 2.73 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 195.72, 159.46, 155.47, 147.77, 134.68, 130.49, 125.24, 124.61, 118.42, 116.88, 77.78, 77.35, 76.93, 30.87.

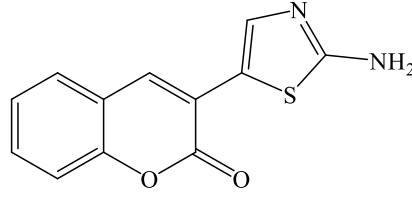


9

Şekil 4.9. 3-(2-bromoasetil)-2H-chromen-2-on.

1.00 g 3-asetil-2H-chromen-2-on (**8**) (5.31 mmol) kloroform’ da çözüldü. Daha sonra 1.13 g, NBS (6.38 mmol) eklendi. Reaksiyon 2 saat reflüks edildi. Gerekli saflaştırmalar yapıldıktan sonra %88 verimle sarı katı (**9**) nolu molekül elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR, ve IR spektrumları sırasıyla EK 25, EK 26 ve EK 27’de verilmiştir.

m.p: 168-170°C. FT-IR max/cm⁻¹: 3165 cm⁻¹ (Ar C-H); 2774 cm⁻¹ (Aliphatic C-H); 1718 cm⁻¹ (C=O acetate); 1626 cm⁻¹ (C=C); 1601 cm⁻¹ (C=O); 1266 cm⁻¹ (C-O-C). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 7.62 (td, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 183.88, 158.73, 155.63, 151.68, 135.95, 130.80, 125.80, 119.81, 118.41, 117.19, 77.79, 77.36, 76.94, 43.34.

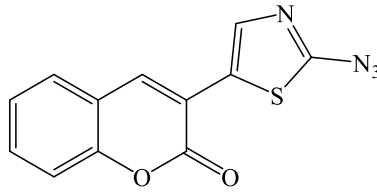


10

Şekil 4.10. 3-(2-aminotiyazol-5-il)-2H-chromen-2-on.

500 mg 3-(2-bromoasetil)-2H-chromen-2-on (**9**) (1,87 mmol) etanol' de çözüldü. Bundan sonra 171 mg, tiyo üre (2.25 mmol) kaynar etanolde çözümlenip reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon 3 saat reflüks edildi. Gerekli saflaştırma yapıldı ve %88 verimle yeşil katı (**10**) nolu molekül elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR, ve IR spektrumları sırasıyla EK 28, EK 29 ve EK 30'da verilmiştir.

m.p: 223-225°C. FT-IR max/cm $^{-1}$:3362 cm $^{-1}$ (C-NH $_2$); 3039 cm $^{-1}$ (C=CH); 1710 cm $^{-1}$ (C=O); 1607 cm $^{-1}$ (C=C); 1165 cm $^{-1}$ (C-O-C). ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.51 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 169.86, 158.83, 153.15, 140.48, 134.70, 133.42, 129.62, 125.83, 119.11, 116.86, 116.79, 109.52, 40.94, 40.66, 40.38, 40.10, 39.82, 39.54, 39.27.



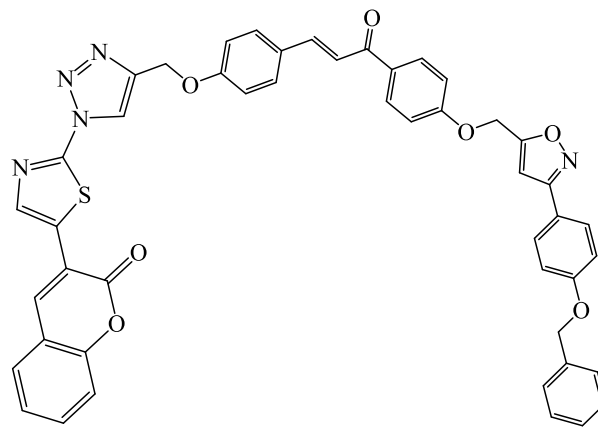
11

Şekil 4.11. 3-(2-azidotiyazol-5-il)-2H-chromen-2-on.

700 mg 3-(2-aminotiyazol-5-il)-2H-chromen-2-on (**10**) (2,87 mmol) 'e 5 ml su ilave edildi. Daha sonra 1,91 ml, HCl (22,93 mmol) yavaşça reaksiyon ortamına eklendi ve 30 dakika karıştırıldı. Bundan sonra reaksiyon ortamı soğutuldu. Reaksiyon ortamı soğutulduktan sonra 395,44 mg, NaNO $_2$ (5,73mmol) 5 ml suda çözümlenip reaksiyon ortamına ilave edildi ve 2 saat 0°C'de karıştırıldı. Bundan sonra NaHCO $_3$ ile reaksiyon ortamının pH'ı 4'e getirildi. Daha sonra 558,91 mg, NaN $_3$ (8,60 mmol) porsiyonlar halinde ilave edildi. Reaksiyon 0°C'de 8 saat karıştırıldı. Gerekli

saflaştırmalardan sonra %40,54 verimle açık kahverengi katı (**11**) nolu madde elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR, ve IR spektrumları sırasıyla EK 31, EK 32 ve EK 33' de verilmiştir.

m.p: 150-152 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.47 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 7.69 – 7.50 (m, 2H), 7.50 – 7.29 (m, 2H), 7.12 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 168.10, 159.47, 152.79, 143.92, 138.77, 132.15, 129.32, 125.37, 121.08, 119.92, 116.47, 109.43, 40.89, 40.61, 40.33, 40.06, 39.78, 39.50, 39.22.



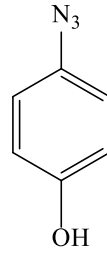
12

Şekil 4.12. (E)-3-(2-(4-((4-(3-(4-(benziloksi)fenil)izoksazol-5-il)metoksi)fenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tiyazol-5-il)-2H-chromen-2-on.

300 mg 3-(2-azidotiyazol-5-il)-2H-chromen-2-on (**11**) (1.11 mmol) ve 546.54 mg, (E)-1-(4-(3-(4-(benziloksi)fenil)isoksazol-5-il)metoksi)fenil)-3-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)prop-2-en-1-on (**7**) (1.01 mmol) DMF/H₂O karışımında çözüldü. Üzerine %10'luk NaAsc ve %5'lik CuSO₄.5H₂O eklendi. Reaksiyon 24 saat sonra tamamlandı. Gerekli saflaştırma işlemleri yapıldıktan sonra %67,74 verimle kirli gri (**12**) nolu madde elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR, ve IR spektrumları sırasıyla EK 34, EK 35 ve EK 36 de verilmiştir.

m.p: 185-187 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.17 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 18.6, 7.5$ Hz, 7H), 7.69 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 7.44 (dt, $J = 16.6, 8.1$ Hz, 7H), 7.26 (s, 1H), 7.19 – 7.04 (m, 3H), 5.45 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.16 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 198.85, 187.89, 163.64,

162.49, 161.04, 158.77, 143.91, 137.39, 131.68, 131.54, 130.95, 129.71, 129.19, 128.69, 128.47, 123.78, 123.68, 122.80, 120.25, 116.80, 116.49, 115.94, 115.43, 113.04, 104.05, 70.05, 62.07, 61.52.

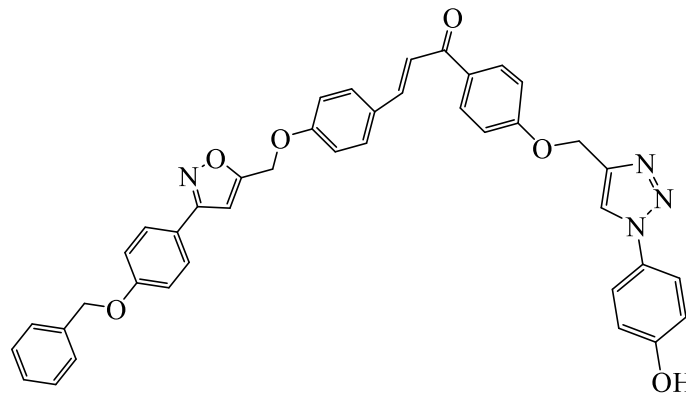


13

Şekil 4.13. 4-azidofenol.

4-aminofenol (1.0g, 9.16 mmol) %37'lik HCl (4.59 ml, 54,98 mmol) ile 0°C'de çözüldü. 15 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine 5 ml suda çözülmüş NaNO₂ (948.36 mg, 13,75 mmol) eklendi ve 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra 20 ml suda çözülmüş NaN₃ (1.19 g, 18.33 mmol) yavaşça 0°C'de ilave edildi ve 1 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon bittiğinde gerekli saflaştırmalar yapıldıktan sonra %88 verimle bordo viskoz (**13**) nolu madde elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR, ve IR spektrumları sırasıyla EK 37, EK 38 ve EK 39 da verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.89 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 6.84 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 152.98, 132.72, 120.45, 116.93, 77.76, 77.34, 76.91.



14

Şekil 4.14. (E)-3-(4-(3-(4-(benziloksi)fenil) izoksazol-5-il)metoksi)fenil)-1-(4-(1-(4-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)fenil)prop-2-en-1-on.

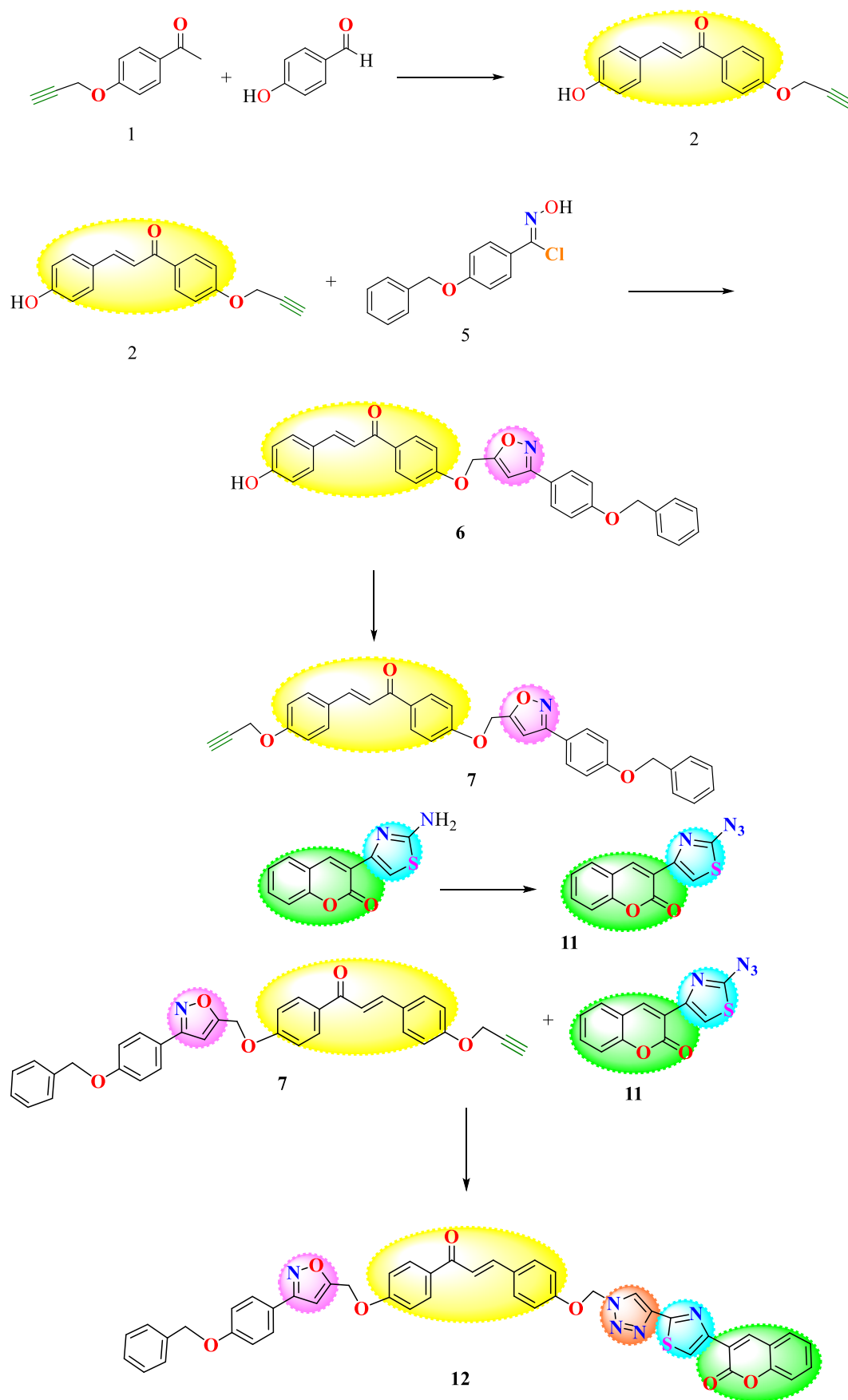
4-azidofenol (**13**) (50mg, 370,03µmol) ve (E)-1-(4-((3-(4-(benziloksi)fenil) izoksazol-5-il)metoksi)fenil)-3-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)prop-2-en-1-on (**7**) (200.41 mg, 370,03 µmol) DMF/H₂O karışımında çözüldü. Üzerine %10'luk NaAsc ve %5'lik CuSO₄.5H₂O eklendi. Reaksiyon 24 saat sonra tamamlandı. Reaksiyon bittiğinde gerekli saflaştırmalar yapıldıktan sonra %59.90 verimle (**14**) nolu madde elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR, ve IR spektrumları sırasıyla EK 40, EK 41 ve EK 42 de verilmiştir.

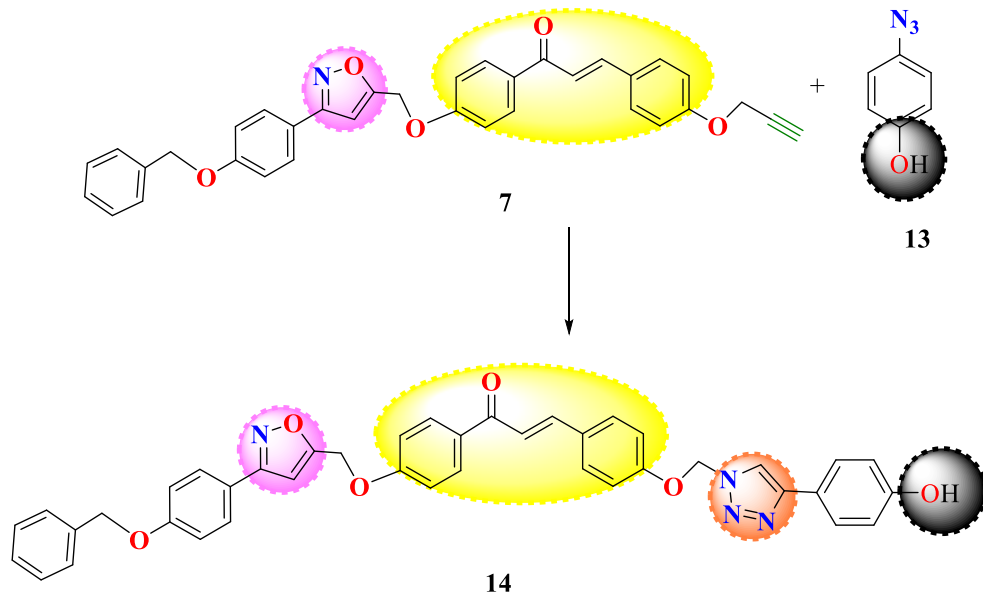
m.p: 195-197 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.00 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 18.0 Hz, 6H), 7.74 – 7.60 (m, 3H), 7.41 (d, *J* = 17.3 Hz, 5H), 7.19 (d, *J* = 23.8 Hz, 5H), 5.39 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.16 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 188.00, 168.62, 168.58, 162.49, 162.22, 160.60, 160.06, 158.47, 143.68, 137.36, 131.56, 131.46, 129.32, 129.17, 128.95, 128.87, 128.69, 128.63, 128.47, 123.67, 122.86, 122.78, 121.45, 120.72, 116.78, 116.03, 115.82, 115.41, 103.02, 69.97, 61.99, 61.12, 40.74, 40.44, 40.17, 39.89, 39.61.

BÖLÜM 5. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında ticari olarak satın alınan 4-hidroksi asetofenon bileşiğinden yola çıkarak K_2CO_3 ve propargil bromür reaktifleri ile oda sıcaklığında reaksiyona tabi tutularak **(1)** nolu molekül %93 verimle elde edildi. Oluşan molekül etanol varlığında $SOCl_2$ reaktifi ile oda sıcaklığında karıştırılarak %82 verimle **2** nolu ürün olarak elde edildi. Daha sonra 4-hidroksi benzaldehitin DMF varlığında benzil klorür ve K_2CO_3 reaktifleriyle oda sıcaklığında muamelesi sonucunda **3** nolu molekül elde edildi. Elde edilen bu molekül metanol su karışımında hidroksil amonyum hidroklorür reaktifi ile reflüks edilerek **4** nolu molekül oluşturuldu ve bu molekül DMF varlığında NKS reaktifi ile oda sıcaklığında muamelesi ile **5** nolu molekül elde edildi. Bu molekül **2** nolu molekül ile DMF ortamında sodyum askorbat ve $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ nun katalitik miktarda eklendikten sonra oda sıcaklığında karıştırılarak **6** nolu molekül oluşturuldu. Bu molekülün DMF varlığında K_2CO_3 ve propargil bromür reaktifleri ile oda sıcaklığında muamelesi sonucunda **7** nolu bileşik elde edildi. Bu işlemlerden sonra salisilik aldehit ve etil asetoasetat ve piridin varlığında 0.5 ml dietil amin reaktifi ile oda sıcaklığında muamele edilmesi sonucu **8** nolu molekül elde edildi ve bu molekülün kloroform varlığında NBS reaktifi ile reflüks edilmesi sonucunda **9** nolu molekül oluşturuldu. **9** nolu molekülün etanol varlığında tiyoüre reaktifi ile reflüks e tabi tutulması sonucu **10** nolu molekül elde edildi. Bu molekül sulu ortamda HCl, $NaNO_2$, NaOAc, NaN_3 reaktifleri ile oda sıcaklığında reaksiyona sokulmasıyla **11** nolu molekül elde edildi. Daha sonra **11** nolu molekül ile **7** nolu molekül DMF/Su karışımı eşliğinde NaAsc ve $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ katalizörleri varlığında oda sıcaklığında reaksiyonu sonucu **12** nolu hedeflenen molekül elde edildi. Daha sonra 4-aminofenol HCl ortamında $NaNO_2$ ve NaN_3 ile reaksiyonu sonucunda **13** nolu molekül elde edildi ve bu molekül **11** nolu molekül ile DMF ortamında NaAsc ve $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ ile reaksiyona tabii tutulduğunda bir diğer hedeflenen molekül olan **14** nolu molekülü elde edildi ve bu moleküllerin anti kanser ve sitotoksik etkilerinin inceleme çalışmaları devam etmektedir. Elde edilen tüm ara ve son ürünün NMR değerleri

bunlara ek olarak son ürünün anti kanser ve sitotoksosite etkilerinin değerlendirmeleri deneysel bulgular bölümünde verilirken NMR spektrumları ekler bölümünde verilmiştir.





Şema 5.1. Hedeflenen moleküllerin sentez yöntemi.

BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Tamamlanan bu yeni tez çalışmasında yeni kalkon, izoksazol, triazol, tiyazol ve kumarin içeren yeni bileşikler sentezlemek ve elde edilen son ürünlerin anti-kanser ve sitatoksiste aktivitelerini incelenmektedir. Tezde elde edilen ürünlerin yapı aydınlatılmasında **1** nolu molekülün $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 5 ppm civarlarındaki $-\text{CH}_2\text{-O-}$ proton etkileşimi ve 2.5 ppm civarlarındaki $-\text{CH-}$ etkileşimi varlığını göstermiştir. Yapıdaki aromatik protonlar 7-8 ppm civarlarında, aldehit protonu ise 10 ppm de görülmesi yapının elde edilmiş olduğunun kanıtıdır. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 190 ppm deki spesifik pikin aldehit e bağlı karbonil karbonuna ait olduğu gözlemlenmiştir. **2** nolu molekülün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde **1** nolu moleküldeki spesifik aldehit pikinin olmaması istenilen kalkon yapısının oluştuğunun kanıtıdır. **3** 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 ppmdeki spesifik pikin aldehitteki karbonil karbonuna ait olduğu görülmüştür. **4** nolu molekülde ise $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda aldehit pikinin gidip yerine 8 civarlarında $-\text{OH}$ pikini görmemiz değişiklik olduğunun kanıtıdır. Bunun yanında $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 190ppm civarındaki aldehite bağlı olan karbonil karbonu piki gidip yerine 160ppm civarlarında $-\text{N-OH-}$ yapısına bağlı olan karbonun pikini görmemiz de bir kanıttır. **5** nolu molekülde ise 7-8ppm civarı gelen aromatik protonlarda ve 8ppm civarlarında gelen $-\text{N-OH-}$ protonunda kaymalar olması yapıdaki değişikliği göstermektedir. Yine aynı şekilde $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumundaki değişiklikler yapının değiştiğini göstermektedir. **6** nolu moleküle gelindiğinde $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 7ppm civarlarında gelen singlet pik yapılmış olan katılmanın gerçekleşip izoksazol halkasındaki protonun varlığını göstermektedir. Aynı zamanda $-\text{CH-}$ protonunun kaybolması da katılma reaksiyonunun gerçekleştiğinin kanıtıdır. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumuna bakıldığı zaman 100 ppm civarlarında gelen izoksazole ait olan

karbonun varlığı ve yine-CH- karbonunun var olmaması yapının değiştiğinin ve reaksiyonun gerçekleştiğinin kanıtıdır. **7** nolu molekülde ise $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 5 ppm civarlarında-CH₂-O- protonunun varlığı ve 3.5 ppm civarlarındaki -CH- protonunun varlığı yapının değiştiğinin kanıtıdır. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise 70-80 ppm civarlarında gelen pikler sayesinde yapının değiştiği bir kez daha kanıtlanmaktadır. **8** nolu molekülde ise katılma reaksiyonun gerçekleştiği $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda aldehit pikinin olmaması ve diğer reaktiflerin olmamasının yanında yapıdaki -CH=C- protonun 8-9 ppm civarlarında bulunması istenilen molekülün elde edildiğinin kanıtıdır. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda da oluşan aromatik pikler ve 150-160 ppm civarlarındaki 2 karbon pikinin sayesinde kumarin yapısının elde edildiğini anlamaktayız. **9** nolu molekülün $^1\text{H-NMR}$ spektrumundaki 5 ppm civarındaki gelen pik ve **8** nolu moleküldeki 2.5-3 ppm civarlarında bulunan pikin var olmaması yapının değiştiğini kanıtlamaktadır. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise 30 ppm civarlarındaki pikin gidip yerine 45 ppm civarlarında pikin gelmesi ve diğer piklerdeki kaymalar yapının değiştiğini kesinleştirmektedir. **10** nolu molekülde $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna bakıldığında 5 ppm civarlarındaki singlet pikin kaybolması ve 7-7.5 ppm civarlarında yeni pik oluşması ve 4-5 ppm civarlarında gelen yayvan -NH₂ pikinin varlığı yapının değiştiğinin kanıtıdır. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumuna bakıldığında ise 45 ppm civarlarındaki pikin kaybolup yerine 90-100 ppm civarlarında pikin oluşması yapının değiştiğinin ve tiyazol grubunun oluştuğunu kanıtlamaktadır. **11** nolu molekülde $^1\text{H-NMR}$ spektrumundaki 7-9 ppm deki piklerde yaşanan kaymalar yapının değiştiğini kanıtlamaktadır. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumuna bakıldığında ise yine 110-130 ppm ve 150-160 ppm arasındaki piklerde yaşanan kaymalar yapının değiştiğini göstermektedir. **12** nolu molekülde ise yine **7** nolu molekülün $^1\text{H-NMR}$ spektumunda bulunan 3.5 ppm civarındaki pikin kaybolması, aromatik piklerin yoğunlaşması ve -CH₂-O- protonlarında yaşanan kaymalar yapının değiştiğini kanıtlamaktadır. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumuna bakıldığında da yine aynı nedenlerden kaynaklı yaşanan değişimler yapının oluştuğunu kanıtlar niteliktedir. **13** nolu molekülün $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna bakıldığında -NH₂ pikinin olmaması yapının değiştiğini göstermektedir.

IR spektrumu incelendiğinde ise 2100 cm^{-1} civarlarında görülen $-\text{C}-\text{N}_3$ piki yapının değişikliğinin kesin kanıtı olmuştur. **14** nolu moleküle gelindiğinde ise $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde yine **7** nolu molekülde bulunan 3.5 ppm civarlarında bulunan pikin kaybolması, 10 ppm civarı $-\text{OH}$ grubu pikinin varlığı, aromatik piklerin yoğunlaşması ve $-\text{CH}_2-\text{O}-$ protonlarının piklerindeki değişimler yapı değişimini aydınlatmıştır. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda da aynı sebeplerden dolayı var olan değişiklikler yapının değiştiğini kesinleştirmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] Aksöz, B. E., Ertan, R., Spectral properties of chalcones II. *Fabad J. Pharm. Sci.*, 37(4), 205-216, 2012.
- [2] 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.
- [3] Sharma, V., Kumar, V., Kumar, P., Heterocyclic chalcone analogues as potential anticancer agents. *Anticancer Agents Med Chem.*, 13(3), 422-432, 2013.
- [4] Belluti, F., Fontana, G., Bo, L., Carenini, N., Giommarelli, C., Zunino, F., Design, synthesis and anticancer activities of stilbene-coumarin hybrid compounds: Identification of novel proapoptotic agents. *Bioorganic medicinal chemistry.*, 18(10), 3543-3550, 2010.
- [5] Riveiro, M. E., Moglioni, A., Vazquez, R., Gomez, N., Facorro, G., Piehl, L., Davio, C., Structural insights into hydroxycoumarin-induced apoptosis in U-937 cells. *Bioorganic medicinal chemistry.*, 16(5), 2665-2675, 2008.
- [6] Roussaki, M., Kontogiorgis, C. A., Hadjipavlou-Litina, D., Hamilakis, S., Detsi, A., A novel synthesis of 3-aryl coumarins and evaluation of their antioxidant and lipoxygenase inhibitory activity. *Bioorganic medicinal chemistry letters*, 20(13), 3889-3892, 2010.
- [7] Tomohiro, N., Yasuko, K., Sei-Itsu, M., Inhibitory effect of esculetin on 5-lipoxygenase and leukotriene biosynthesis., *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*, 753(1), 130-132, 1983.
- [8] Fylaktakidou, K. C., Hadjipavlou-Litina, D. J., Litinas, K. E., Nicolaidis, D. N., Natural and synthetic coumarin derivatives with anti-inflammatory/antioxidant activities. *Current pharmaceutical design.*, 10(30), 3813-3833, 2004.
- [9] Chimenti, F., Bizzarri, B., Bolasco, A., Secci, D., Chimenti, P., Granese, A., Sisto, F., Synthesis, selective anti-*Helicobacter pylori* activity, and cytotoxicity of novel N-substituted-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxamides. *Bioorganic medicinal chemistry letters.*, 20(16), 4922-4926, 2010.
- [10] Kostova, I., Coumarins as inhibitors of HIV reverse transcriptase. *Current HIV research.*, 4(3), 347-363, 2006.

- [11] Chilin, A., Battistutta, R., Bortolato, A., Cozza, G., Zanatta, S., Poletto, G., Moro, S., Coumarin as attractive casein kinase 2 (CK2) inhibitor scaffold: an integrate approach to elucidate the putative binding motif and explain structure–activity relationships. *Journal of medicinal chemistry.*, 51(4), 752-759, 2008.
- [12] Peng, S., Wang, L., Guo, H., Sun, S., Wang, J., Facile synthesis of 4-substituted 3, 4-dihydrocoumarins via an organocatalytic double decarboxylation process. *Organic biomolecular chemistry.*, 10(13), 2537-2541, 2012.
- [13] Huang, Q., Zheng, M., Yang, S., Kuang, C., Yu, C., Yang, Q., Structure–activity relationship and enzyme kinetic studies on 4-aryl-1H-1, 2, 3-triazoles as indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) inhibitors. *European journal of medicinal chemistry.*, 46(11), 5680-5687, 2011.
- [14] Brik, A., Muldoon, J., Lin, Y. C., Elder, J. H., Goodsell, D. S., Olson, A. J., Wong, C. H., Rapid diversity-oriented synthesis in microtiter plates for in situ screening of HIV protease inhibitors. *ChemBioChem.*, 4(11), 1246-1248, 2003.
- [15] Lee, L. V., Mitchell, M. L., Huang, S. J., Fokin, V. V., Sharpless, K. B., Wong, C. H., A potent and highly selective inhibitor of human α -1, 3-fucosyltransferase via click chemistry. *Journal of the American Chemical Society.*, 125(32), 9588-9589, 2003.
- [16] Kashyap, S. J., Garg, V. K., Sharma, P. K., Kumar, N., Dudhe, R., Gupta, J. K., Thiazoles: having diverse biological activities. *Medicinal Chemistry Research.*, 21(8), 2123-2132, 2012.
- [17] Omar, K., Geronikaki, A., Zoumpoulakis, P., Camoutsis, C., Soković, M., Cirić, A., Glamčlija, J., Novel 4-thiazolidinone derivatives as potential antifungal and antibacterial drugs. *Bioorganic medicinal chemistry.*, 18(1), 426-432, 2010.
- [18] Bondock, S., Naser, T., Ammar, Y. A., Synthesis of some new 2-(3-pyridyl)-4, 5-disubstituted thiazoles as potent antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry.*, 62, 270-279, 2013.
- [19] Kamal, A., Adil, S. F., Tamboli, J. R., Siddardha, B., Murthy, U. S. N., Synthesis of coumarin linked naphthalimide conjugates as potential anticancer and antimicrobial agents. *Letters in Drug Design Discovery.*, 6(3), 201-209, 2009.
- [20] Solomons, T. W. G., Fryhle, C. B., *Organik Kimya. 7. Baskıdan Çeviri, Literatür Yayınları*, 783-785, 2002.
- [21] Zhou, B., Xing, C., Diverse molecular targets for chalcones with varied bioactivities. *Med. Chem.*, 5(8), 388–404, 2015.

- [22] Batovska, D. I., Todorova, I. T., Trends in utilization of the pharmacological potential of chalcones. *Curr. Clin. Pharmacol.*, 5(1), 1–29, 2010.
- [23] 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.
- [24] Singh, P., Anand, A., Kumar, V., Recent developments in biological activities of chalcones: a mini review. *Eur. J. Med. Chem.*, 85, 758–777, 2014.
- [25] Karthikeyan, C., Moorthy, N. S., Ramasamy, S., Vanam, U., Manivannan, E., Karunakaran, D., Trivedi, P., Advances in chalcones with anticancer activities. *Recent Pat. Anti-Cancer Drug Discovery.*, 10(1), 97–115, 2015.
- [26] 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.
- [27] Sharma, V., Kumar, V., Kumar, P., Heterocyclic chalcone analogues as potential anticancer agents. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, 13(3), 422–432, 2013.
- [28] 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.
- [29] Dimmock, J. R., Elias, D. W., Beazely, M. A., Kandepu, N. M., Bioactivities of chalcones. *Curr. Med. Chem.*, 6, 1125–1149, 1999.
- [30] Go, M. L., Wu, X., Liu, X. L., Chalcones: an update on cytotoxic and chemoprotective properties. *Curr. Med. Chem.*, 12(4), 483–499, 2005.
- [31] J Leon-Gonzalez, A., Acero, N., Muñoz-Mingarro, D., Navarro, I., Martín-Cordero, C., Chalcones as promising lead compounds on cancer therapy. *Current medicinal chemistry.*, 22(30), 3407-3425, 2015.
- [32] Li, R., Kenyon, G. L., Cohen, F. E., Chen, X., Gong, B., Dominguez, J. N., mMcKerrow, J. H., In vitro antimalarial activity of chalcones and their derivatives. *Journal of medicinal chemistry.*, 38(26), 5031-5037, 1995.
- [33] Luo, J., Solimini, N. L., Elledge, S. J., Principles of cancer therapy: oncogene and non-oncogene addiction. *Cell.*, 136(5), 823–837, 2009.
- [34] Poole, L. B., Nelson, K. J., Discovering mechanisms of signaling-mediated cysteine oxidation. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 12(1), 18–24, 2008.

- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] Sharma, V., Kumar, V., Kumar, P., Heterocyclic chalcone analogues as potential anticancer agents. *Anticancer Agents Med Chem.*, 13(3), 422–432, 2013.
- [44] 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.

- [45] 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.
- [46] Miglichian, V., *Open-Chain Saturated Compounds*, Organic Synthesis, New York, Reinhold Pub. Corp., 703-707, 1957.
- [47] 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.
- [48] Mixich, G. V., Thiele, K., Ein Beitrag zur Stereospezifischen Synthese von Antimykotisch Wirksamen Imidazolyloximathern, *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, 29(10), 1510-1513, 1979.
- [49] Cozzi, P., Giordani, A., Menichincheri, M., Pillan, A., Pinciroli, V., Rossi, A., Tonani, R., Volpi, D., Tamburin, M., Ferrario, R., Pular, 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.
- [50] 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.
- [51] Mixich, G. V., Thiele, K., Fischer, J., Verfahren zur Herstellung von Imidazolymethylcarbonyloximathern. *Swiss. Pat.*, 75(16), 768, 1975.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] Keshk, E. M., Benzofuranyl-pyran-2-ones, -pyridazines, and -pyridones from naturally occurring furochromones (visnagin and khellin). *Heteroatom Chemistry: An International Journal of Main Group Elements.*, 15(1), 85-91, 2004.

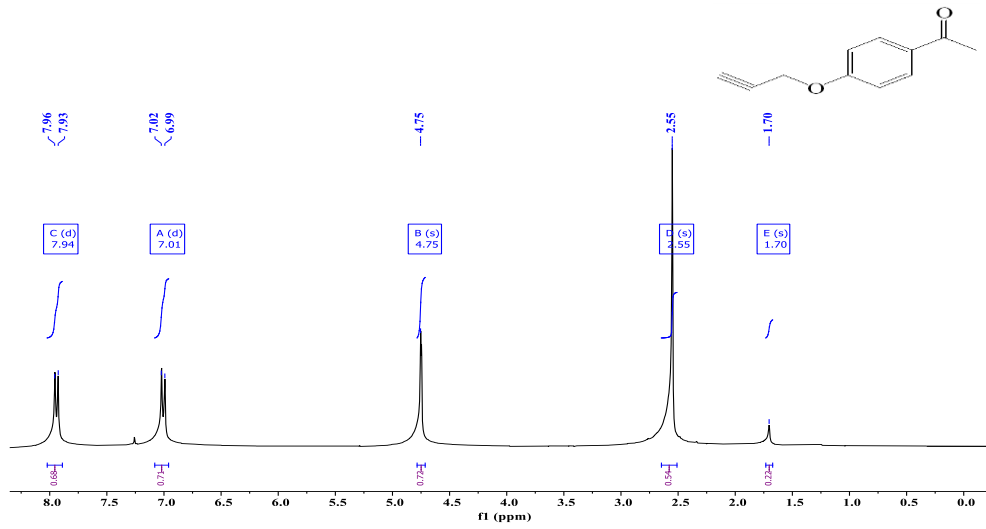
- [56] Kang, Y. K., Shin, K. J., Yoo, K. H., Seo, K. J., Hong, C. Y., Lee, C. S., Park, S. Y., Kim, D. J., Park, S. W., Synthesis and antibacterial activity of new carbapenems containing isoxazole moiety. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10(2), 95-99, 2000.
- [57] Lee, Y. S., Kim, B. H., Heterocyclic nucleoside analogues: design and synthesis of antiviral, modified nucleosides containing isoxazole heterocycles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12(10), 1395-1397, 2002.
- [58] Neckers, L., Hsp90 inhibitors as novel cancer chemotherapeutic agents. *Trends Mol. Med.*, 8(4), 55-61, 2002.
- [59] 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.
- [60] 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.
- [61] Ball, S., Boothroyd, B., Lees, K. A., Smith, E. L., Preparation and properties of an antibiotic complex E219. *Biochem. J.*, 68(3), 24, 1958.
- [62] Banerjee, A., Yadav, P. S., Bajpai, M., Sangana, R. R., Gullapalli, 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.
- [63] 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.
- [64] Beccalli, E. M., Clerici, F., Gelmi, M. L., Isothiazoles Part IX. An efficient synthetic route to 5-substituted-3-amino-4-arylthiothiazole-1,1-dioxides and their 4,5-dihydro derivatives. *Tetrahedron.*, 55(7), 2001-2002, 1999.
- [65] 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.

- [66] Söyleyici, H. C., Tiyazol türevlerinin ve komplekslerinin sentezi. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 2006.
- [67] Al-Omair, M. A., Sayed, A. R., Youssef, M. M., Synthesis and Biological Evaluation of Bisthiazoles and Polythiazoles. *Molecules.*, 23(5), 1133, 2018.
- [68] Begum, S., Choudhary, M. I., Khan, K. M., Synthesis, phytotoxic, cytotoxic, acetylcholinesterase and butrylcholinesterase activities of N, N'-diaryl unsymmetrically substituted thioureas. *Natural product research.*, 23(18), 1719-1730, 2009.
- [69] Lacy, A., O'Kennedy, R., Studies on coumarins and coumarin-related compounds to determine their therapeutic role in the treatment of cancer. *Current pharmaceutical design.*, 10(30), 3797-3811, 2004.
- [70] Kresge, N., Simoni, R. D., Hill, R. L., Hemorrhagic sweet clover disease, dicumarol, and warfarin: the work of Karl Paul Link. *Journal of Biological Chemistry.*, 280(8), e5-e5, 2005.
- [71] Shi, Y., Zhang, B., Chen, X. J., Xu, D. Q., Wang, Y. X., Dong, H. Y., Li, Z. C., Osthole protects lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by preventing down-regulation of angiotensin-converting enzyme 2. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.*, 48(4-5), 819-824, 2013.
- [72] De Almeida Barros, T. A., De Freitas, L. A., Filho, J. M., Nunes, X. P., Giuliatti, A. M., De Souza, G. E., Villarreal, C. F., Antinociceptive and anti-inflammatory properties of 7-hydroxycoumarin in experimental animal models: potential therapeutic for the control of inflammatory chronic pain. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.*, 62(2), 205-213, 2010.
- [73] Sashidhara, K. V., Kumar, A., Chatterjee, M., Rao, K. B., Singh, S., Verma, A. K., Palit, G., Discovery and synthesis of novel 3-phenylcoumarin derivatives as antidepressant agents. *Bioorganic medicinal chemistry letters.*, 21(7), 1937-1941, 2011.
- [74] Ostrov, D. A., Hernández Prada, J. A., Corsino, P. E., Finton, K. A., Le, N., Rowe, T. C., Discovery of novel DNA gyrase inhibitors by high-throughput virtual screening. *Antimicrobial agents and chemotherapy.*, 51(10), 3688-3698, 2007.
- [75] Kostova, I., Bhatia, S., Grigorov, P., Balkansky, S., S Parmar, V., K Prasad, A., Saso, L., Coumarins as antioxidants. *Current medicinal chemistry.*, 18(25), 3929-3951, 2011.
- [76] Bansal, Y., Sethi, P., Bansal, G., Coumarin: a potential nucleus for anti-inflammatory molecules. *Medicinal Chemistry Research.*, 22(7), 3049-3060, 2013.

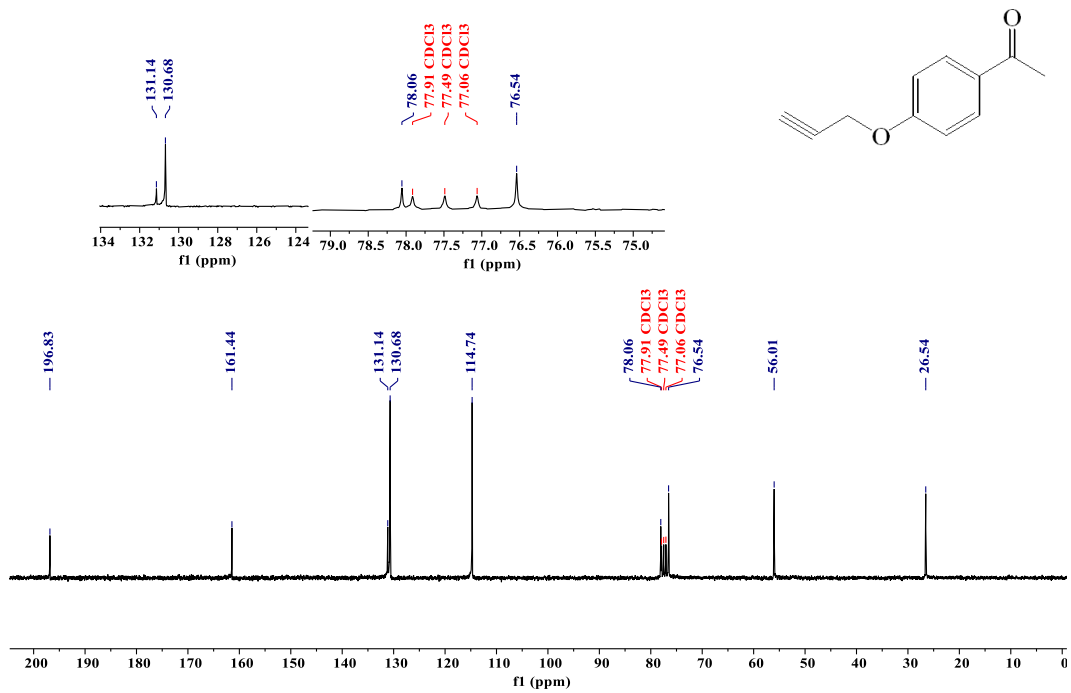
- [77] Sanchez-Recillas, A., Navarrete-Vázquez, G., Hidalgo-Figueroa, S., Rios, M. Y., Ibarra-Barajas, M., Estrada-Soto, S., Semisynthesis, ex vivo evaluation, and SAR studies of coumarin derivatives as potential antiasthmatic drugs. *European journal of medicinal chemistry.*, 77, 400-408, 2014.
- [78] Hwu, J. R., Lin, S. Y., Tsay, S. C., De Clercq, E., Leyssen, P., Neyts, J., Coumarin– Purine ribofuranoside conjugates as new agents against Hepatitis C Virus. *Journal of medicinal chemistry.*, 54(7), 2114-2126, 2011.
- [79] Peng, X. M., LV Damu, G., Zhou, H., Current developments of coumarin compounds in medicinal chemistry. *Current pharmaceutical design.*, 19(21), 3884-3930, 2013.
- [80] Zacharski, L. R., Henderson, W. G., Rickles, F. R., Forman, W. B., Cornell Jr, C. J., Forcier, A. J., Kwaan, H. C., Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate: Final report of VA Cooperative Study 75. *Cancer.*, 53(10), 2046-2052, 1984.
- [81] Madhavan, G. R., Balraju, V., Mallesham, B., Chakrabarti, R., Lohray, V. B., Novel coumarin derivatives of heterocyclic compounds as lipid-lowering agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters.*, 13(15), 2547-2551, 2003.
- [82] Riveiro, M. E., De Kimpe, N., Moglioni, A., Vazquez, R., Monczor, F., Shayo, C., Davio, C., Coumarins: old compounds with novel promising therapeutic perspectives. *Current medicinal chemistry.*, 17(13), 1325-1338, 2010.
- [83] Trenor, S. R., Shultz, A. R., Love, B. J., Long, T. E., Coumarins in polymers: from light harvesting to photo-cross-linkable tissue scaffolds. *Chemical reviews.*, 104(6), 3059-3078, 2004.
- [84] Lacy, A., O'Kennedy, R., Studies on coumarins and coumarin-related compounds to determine their therapeutic role in the treatment of cancer. *Current pharmaceutical design.*, 10(30), 3797-3811, 2004.
- [85] Bullock, S. J., Felton, C. E., Fennessy, R. V., Harding, L. P., Andrews, M., Pope, S. J., Riis-Johannessen, T., Coumarin-based luminescent ligand that forms helicates with dicationic metal ions. *Dalton Transactions.*, (47), 10570-10573, 2009.

EKLER

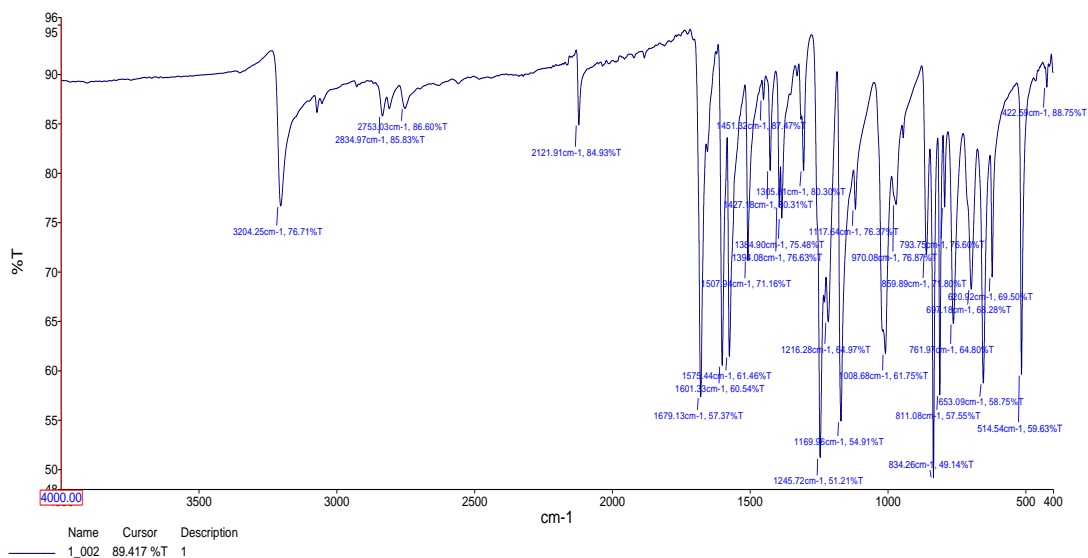
EK 1: 1 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



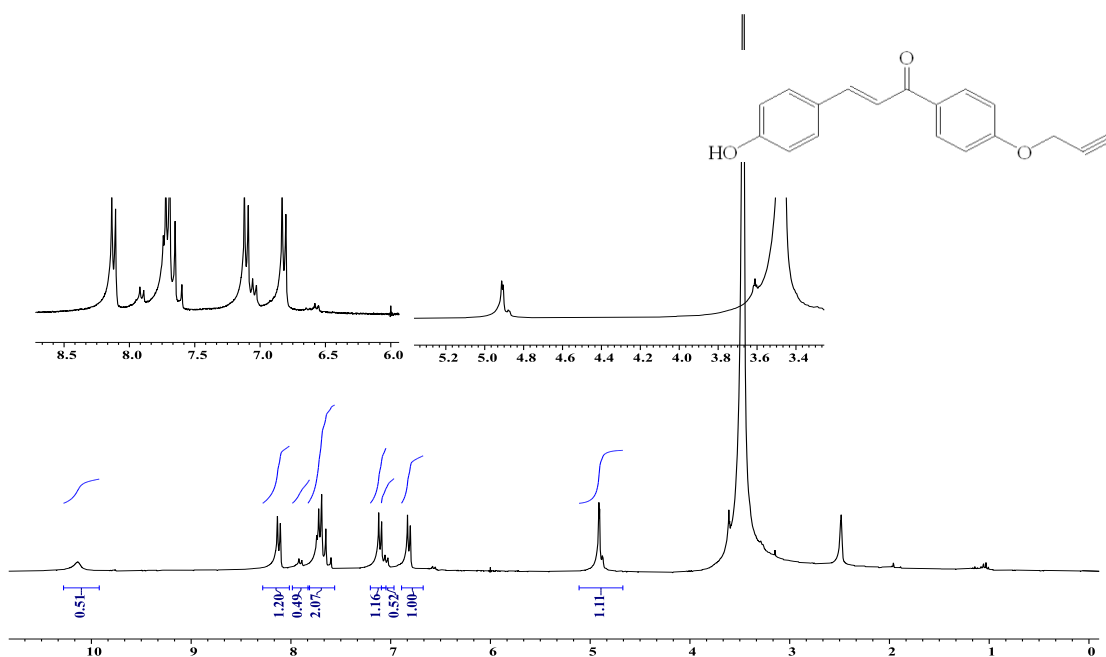
EK 2: 1 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



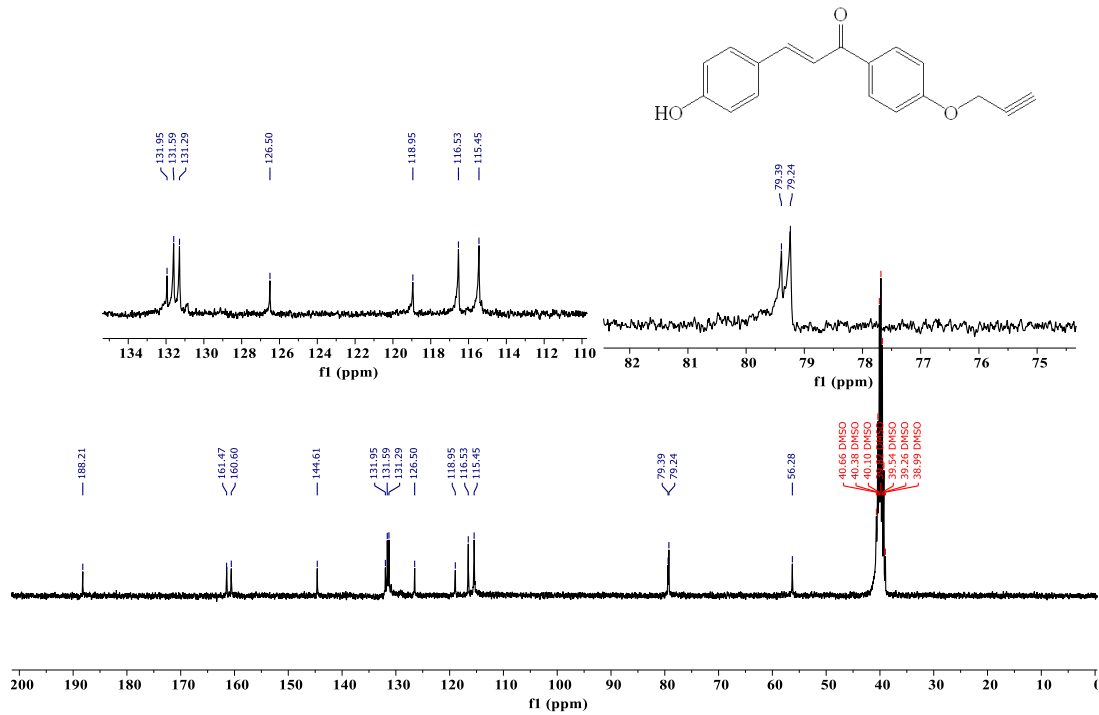
EK 3: 1 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



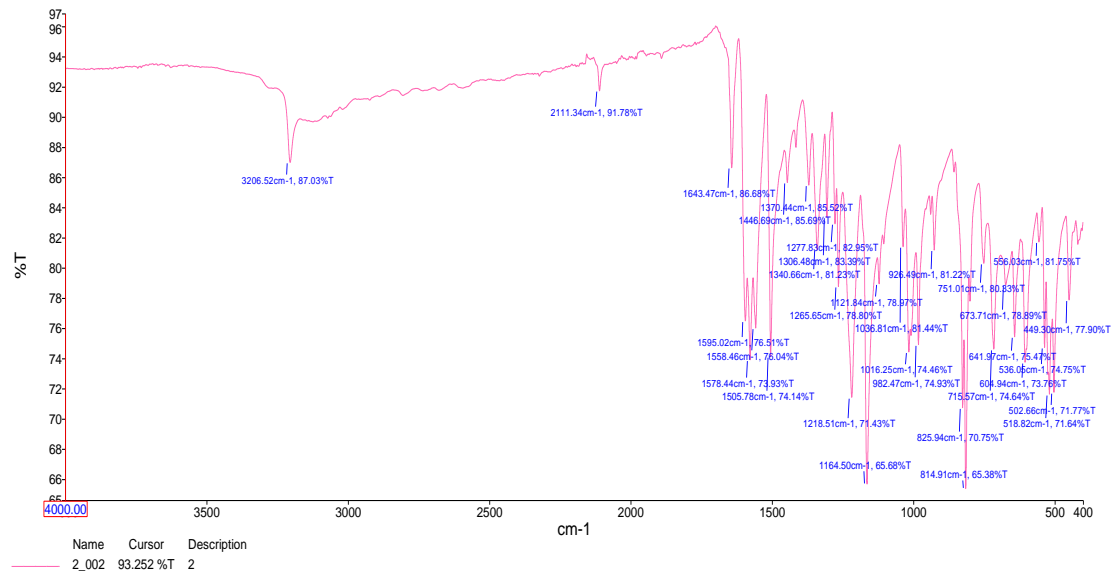
EK 4: 2 nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



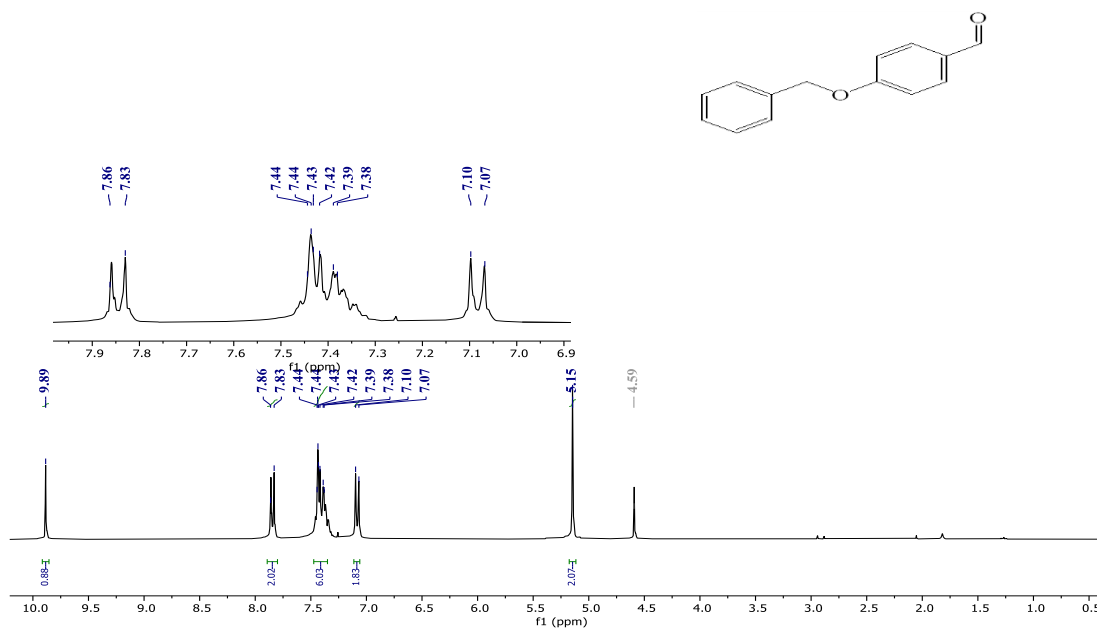
EK 5: 2 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)



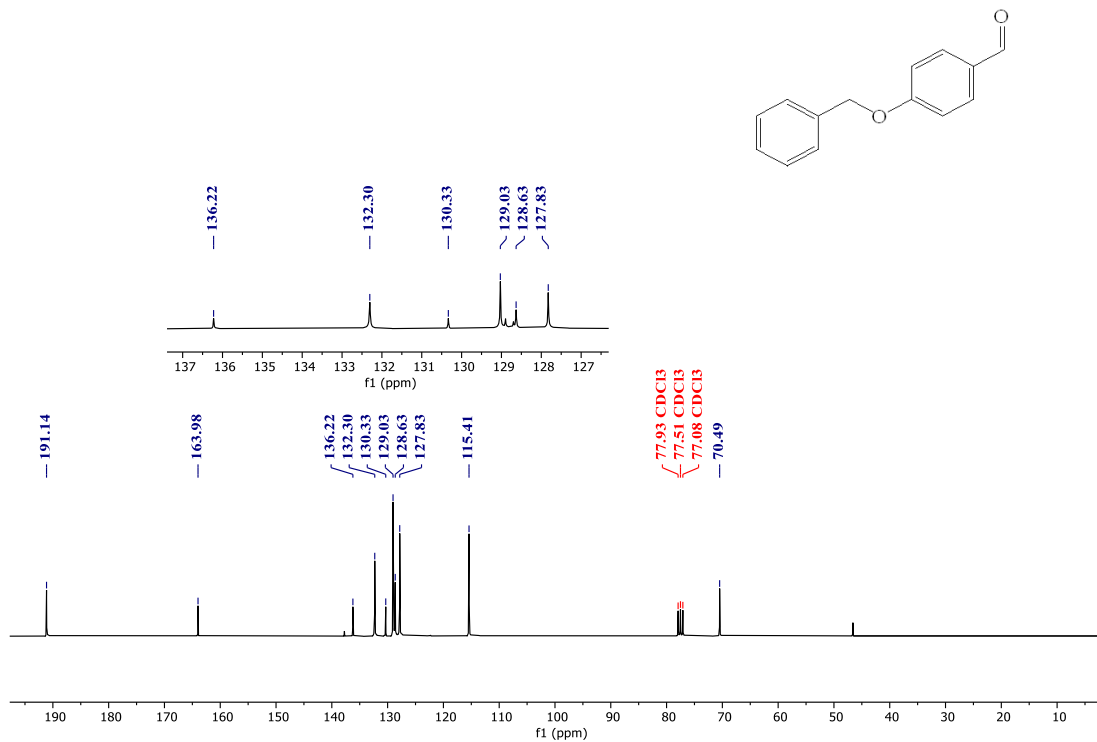
EK 6: 2 nolu bileşiğin FT-IR spektrum



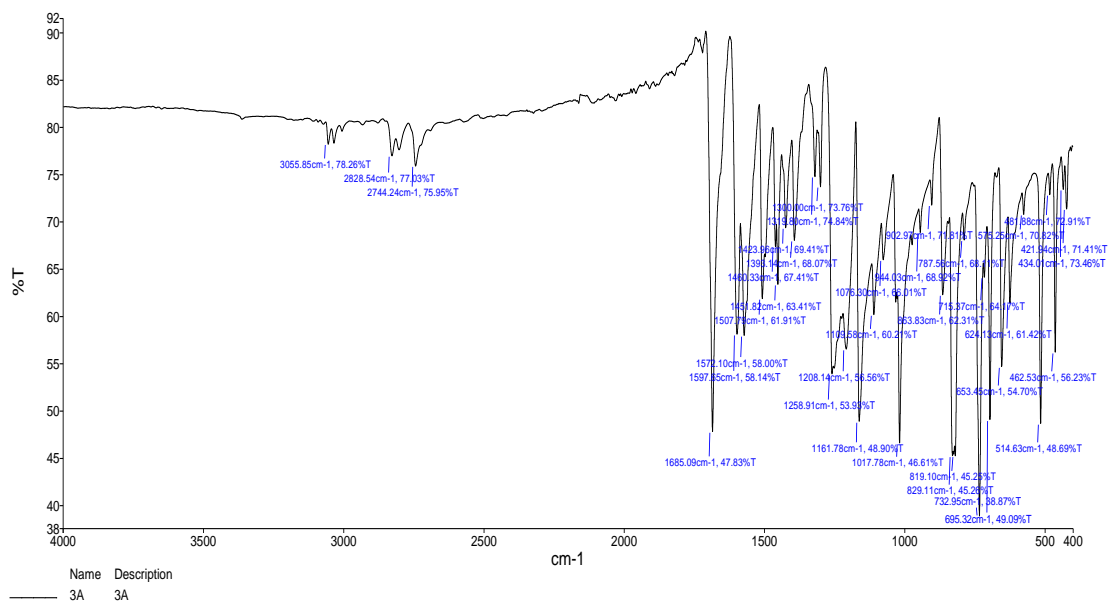
EK 7: 3 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



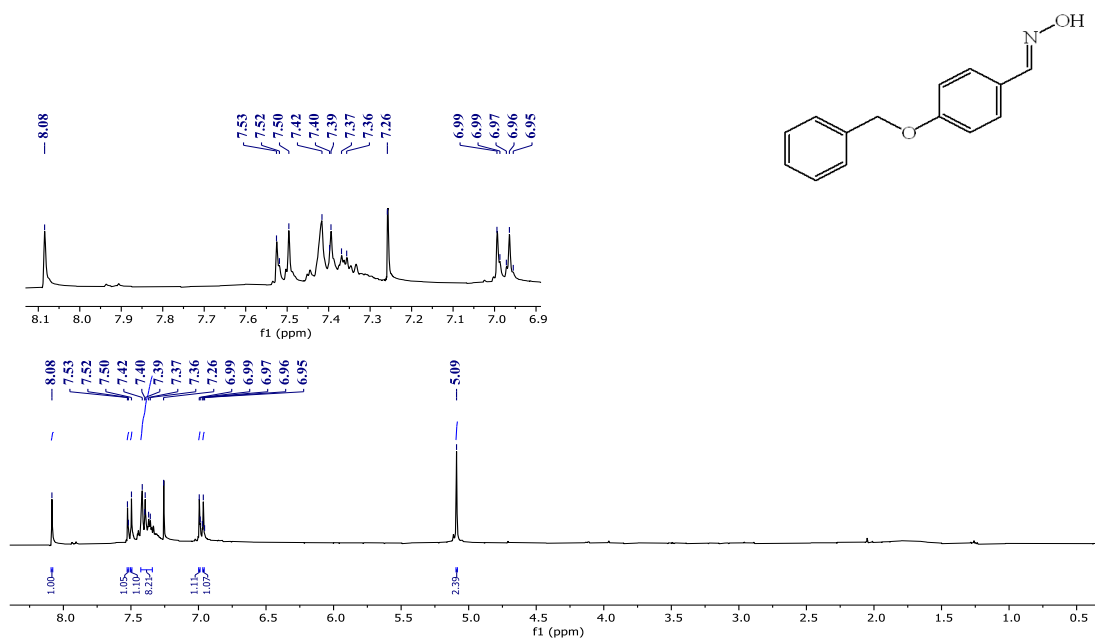
EK 8: 3 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



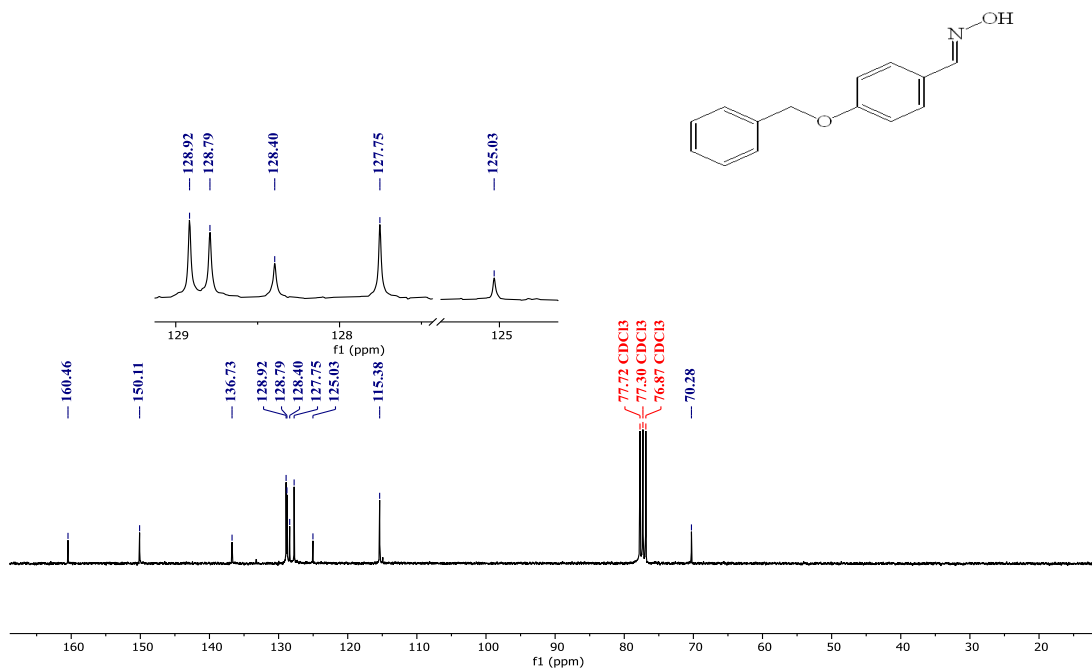
EK 9: 3 nolu bileşiğin FT-IR spektrum



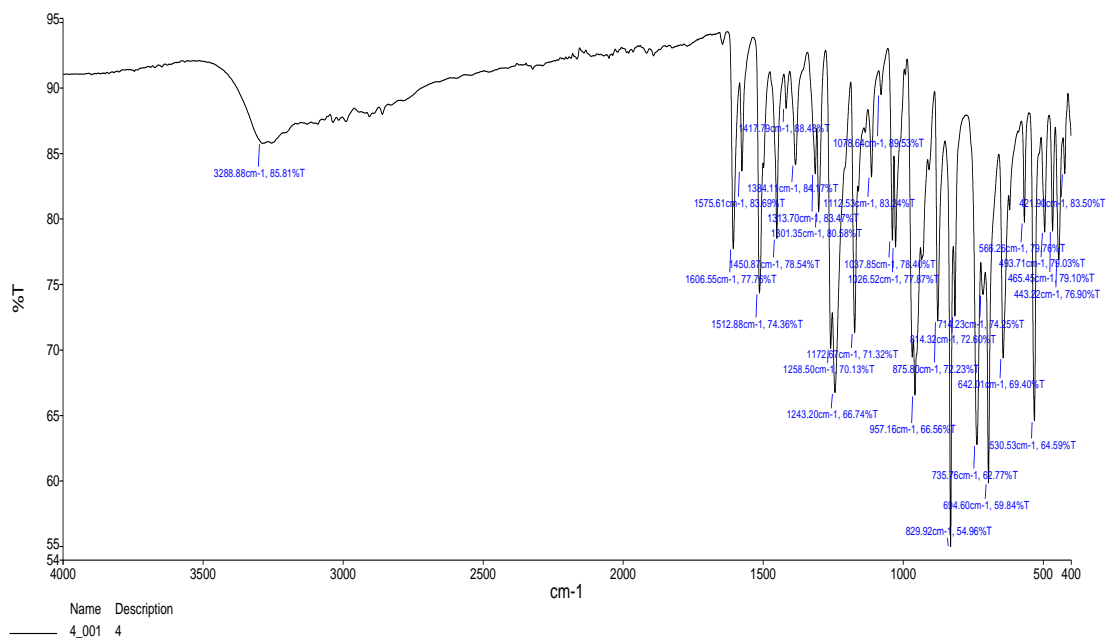
EK 10: 4 nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



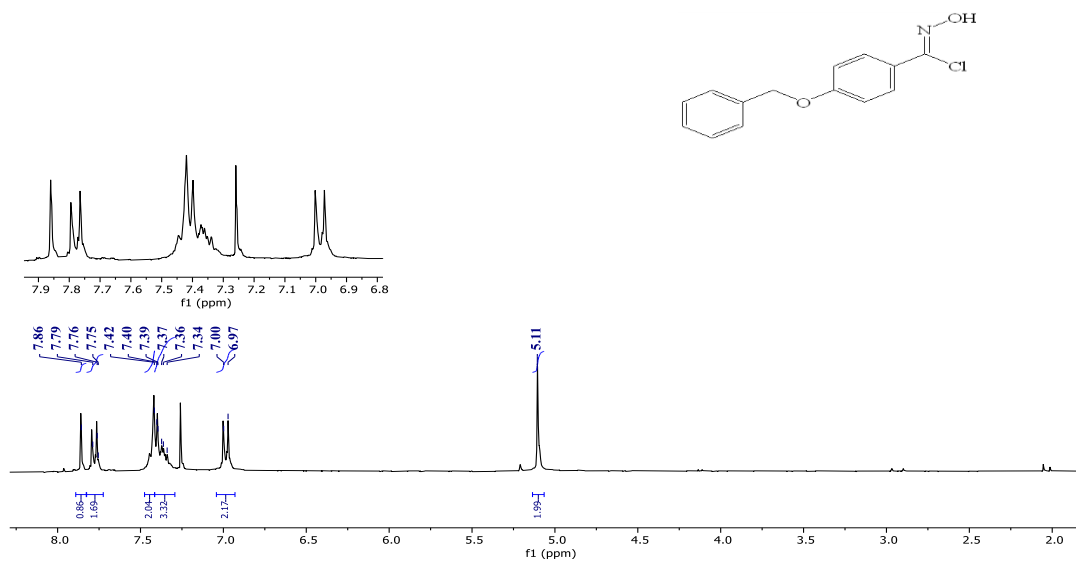
EK 11: 4 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



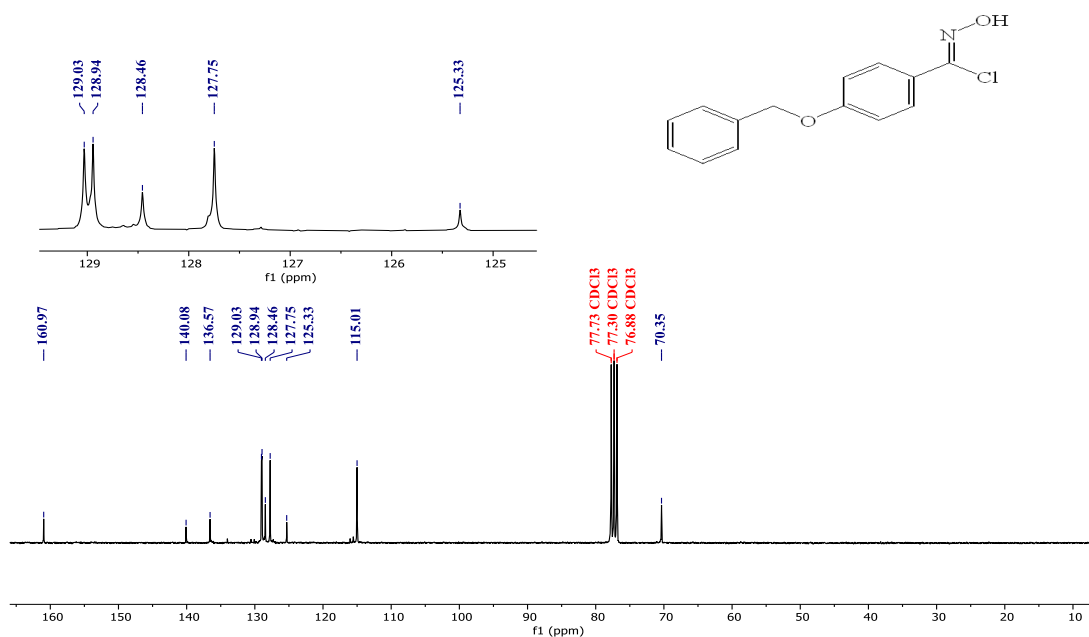
EK 12: 4 nolu bileşiğin FT-IR spektrum



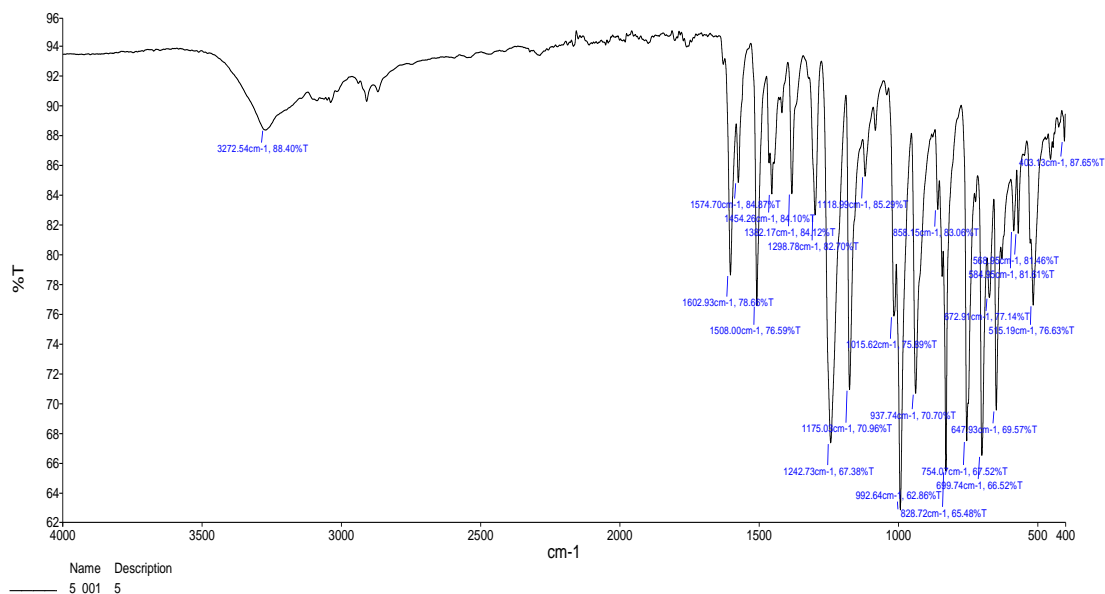
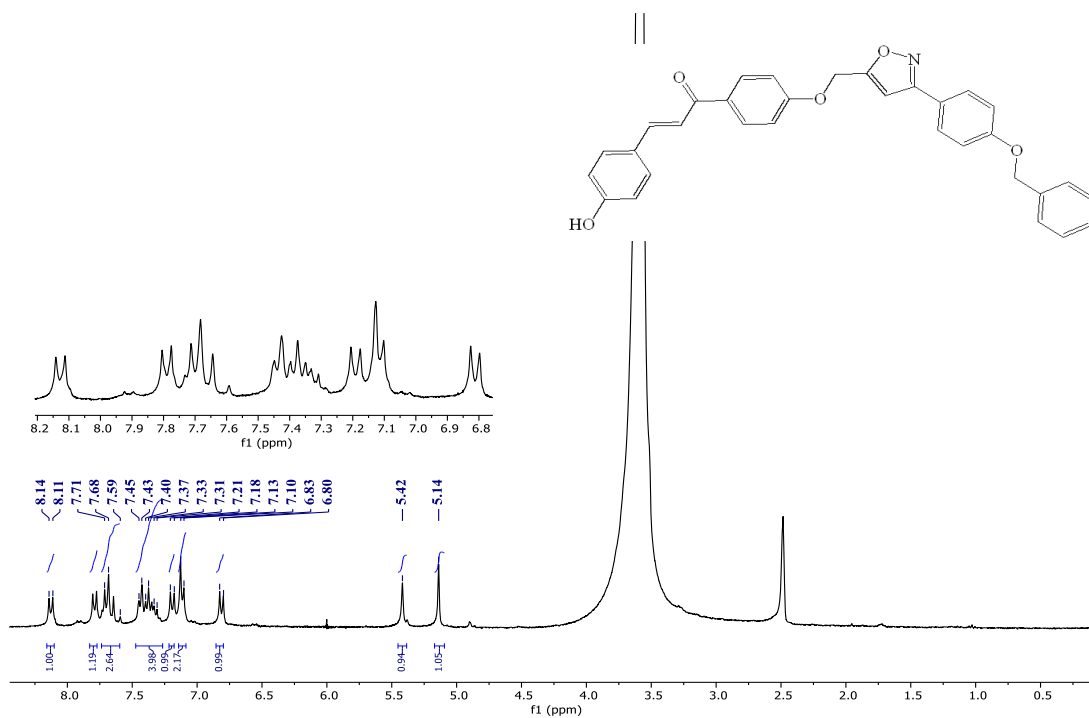
EK 13: 5 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



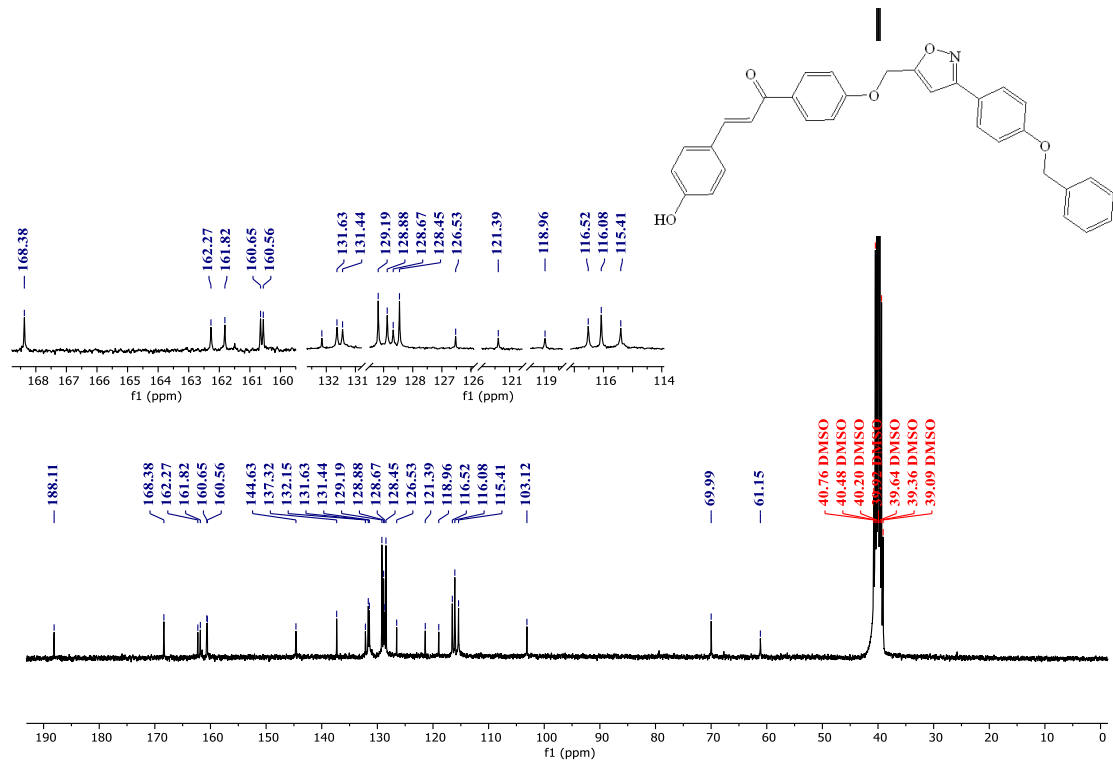
EK 14: 5 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



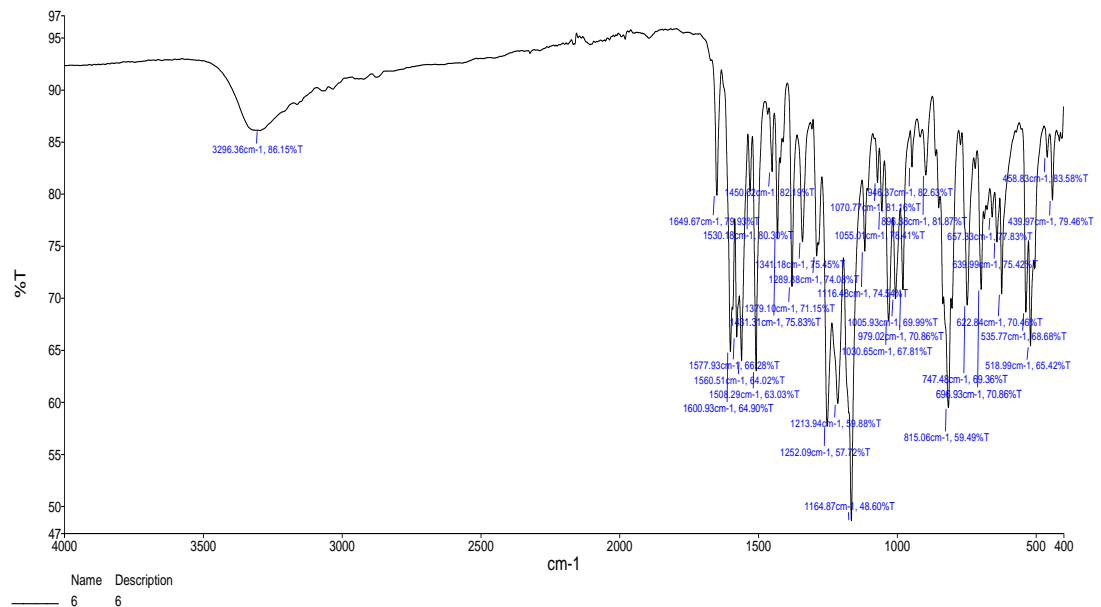
EK 15: 5 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

EK 16: 6 nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)

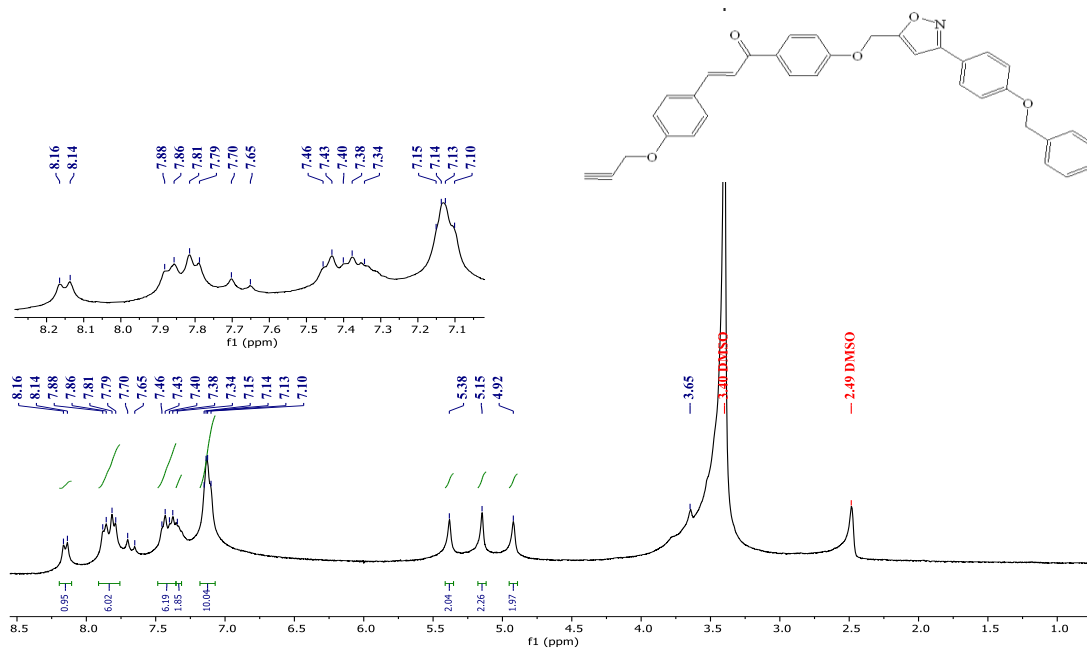
EK 17: 6 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)



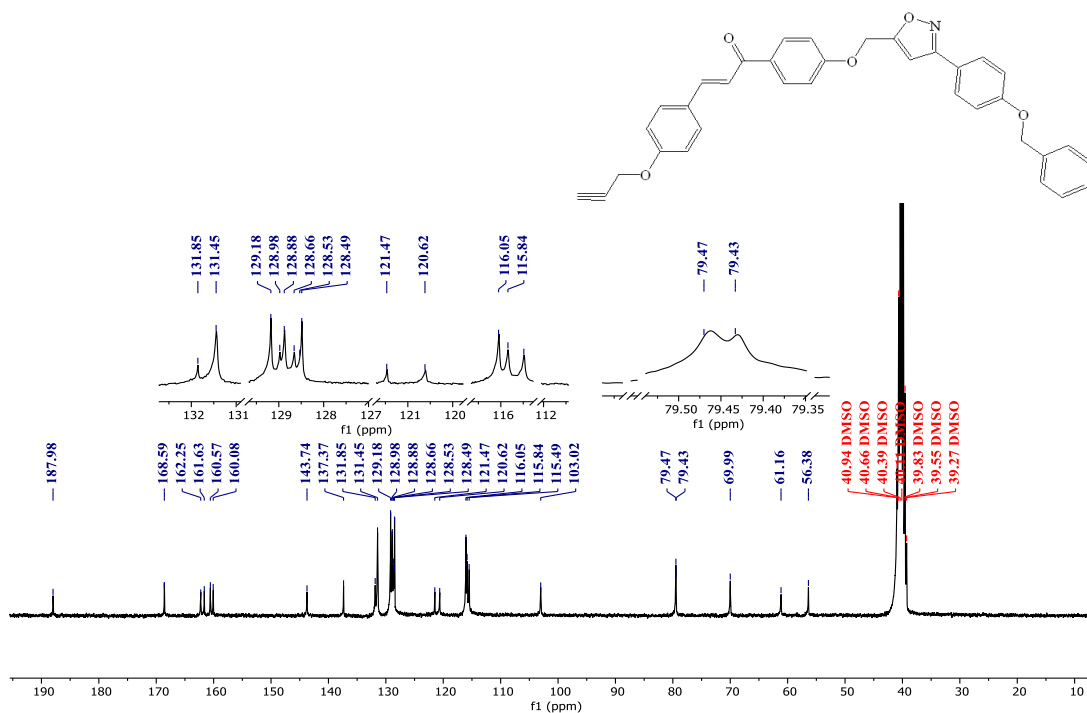
EK 18: 6 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



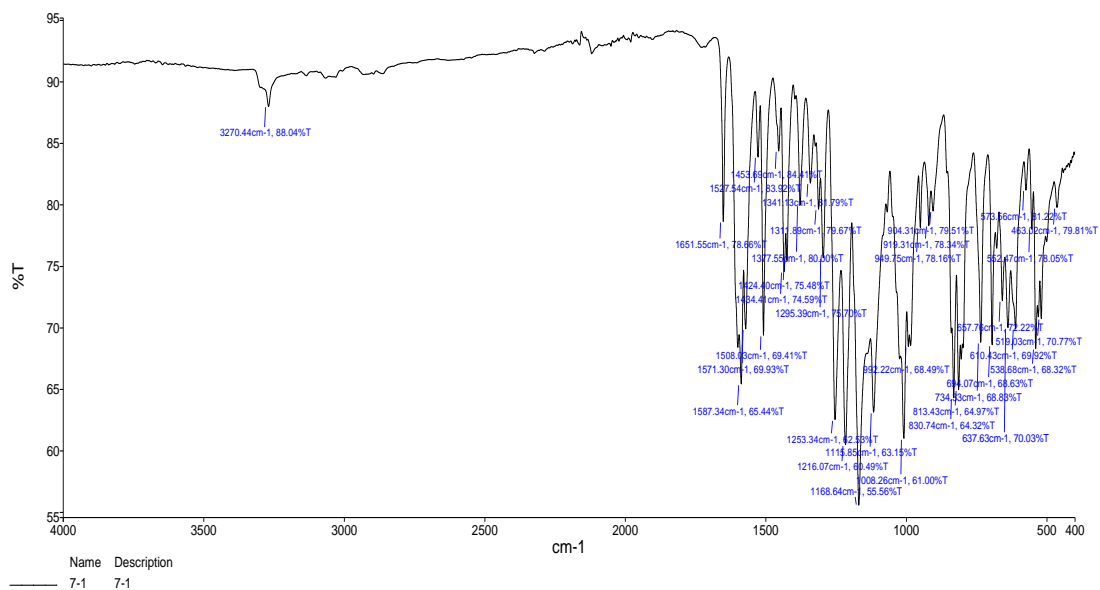
EK 19: 7 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



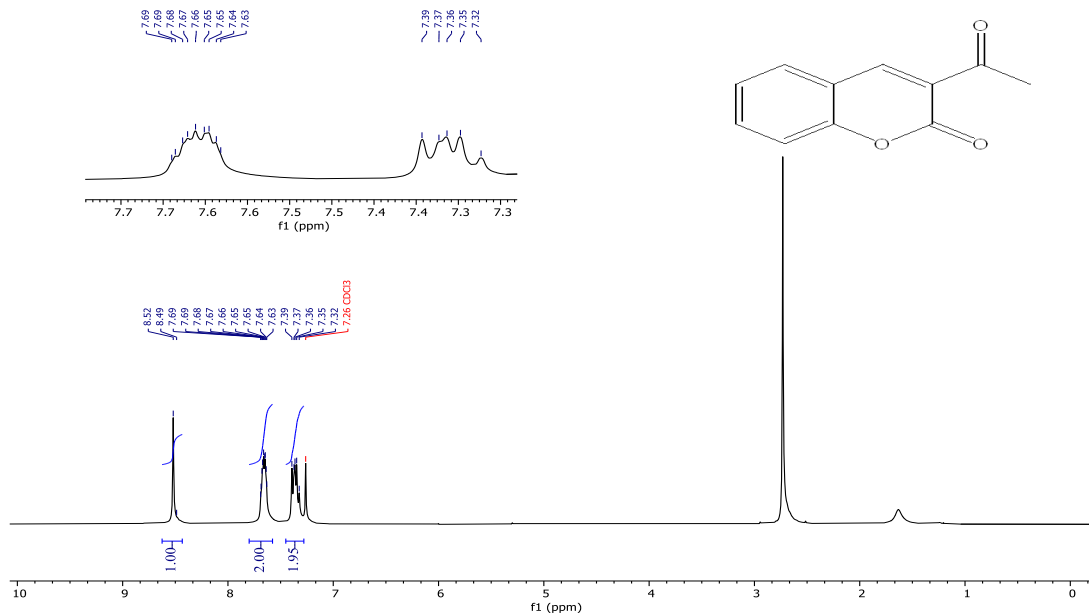
EK 20: 7 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



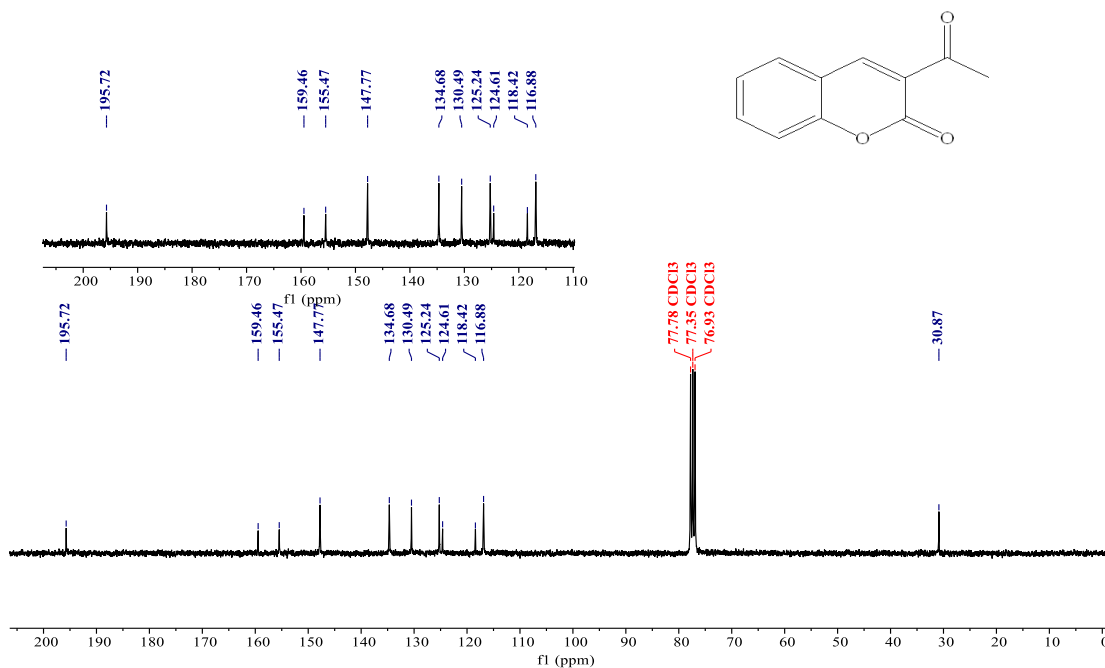
EK 21: 7 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



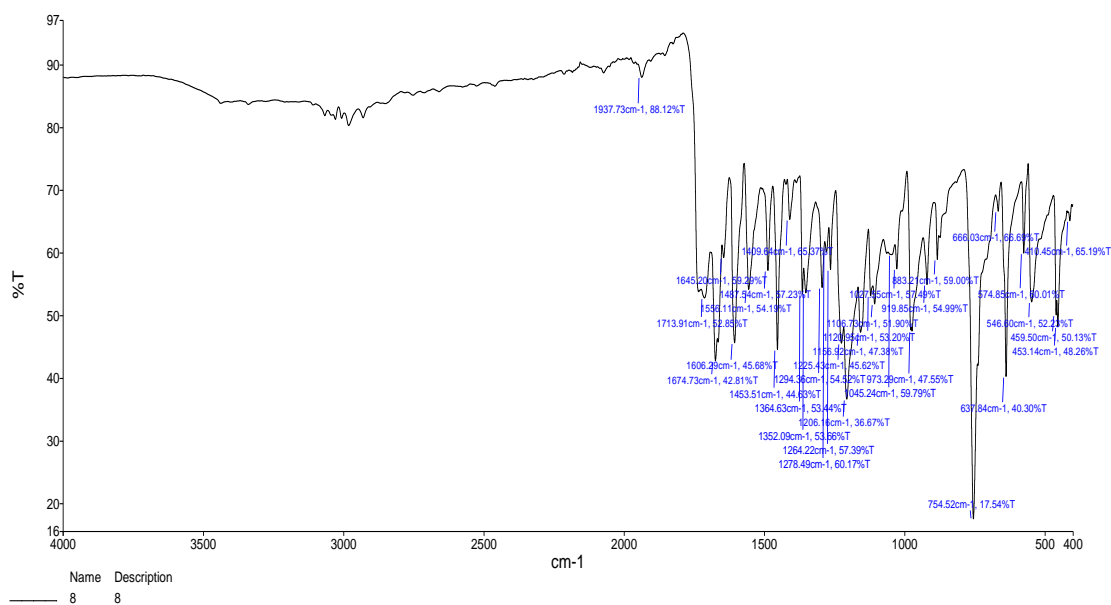
EK 22: 8 nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



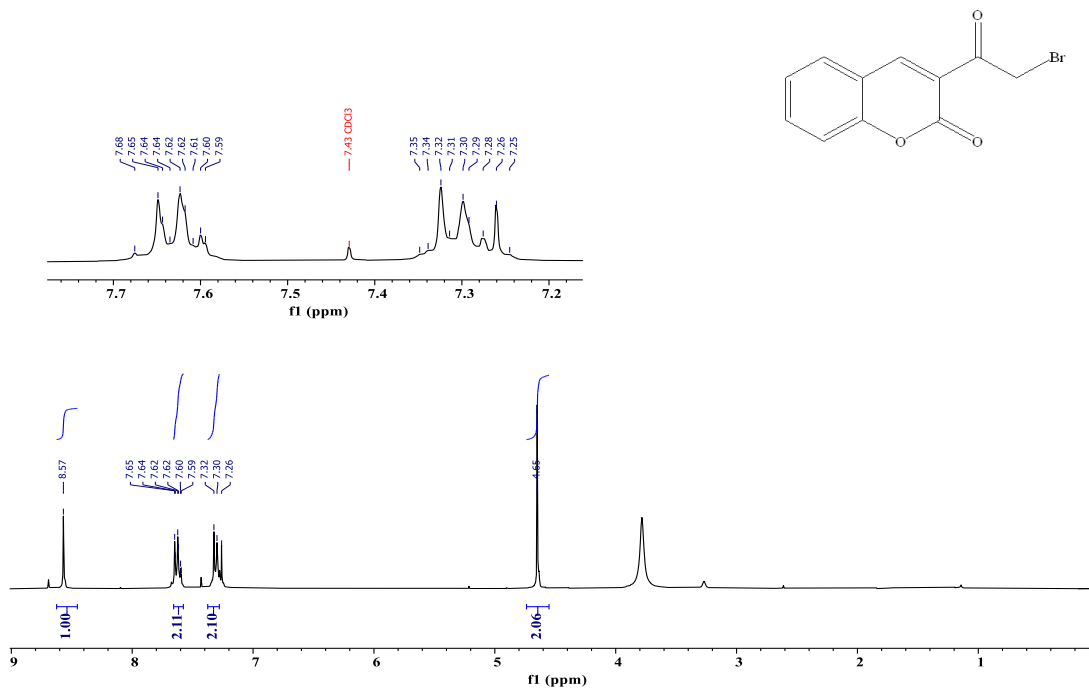
EK 23: 8 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



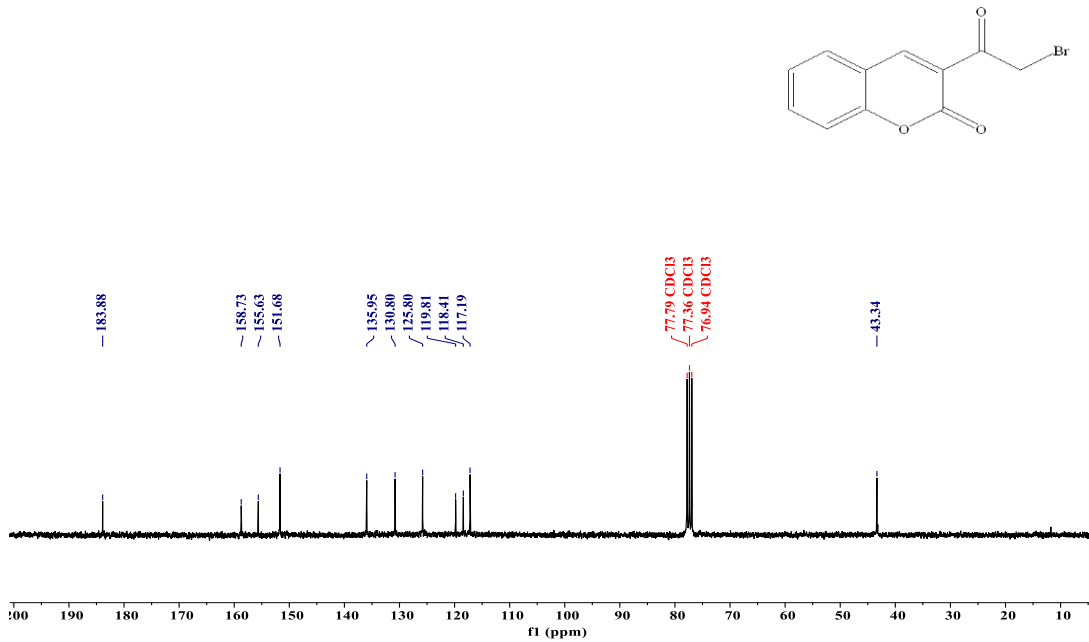
EK 24: 8 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



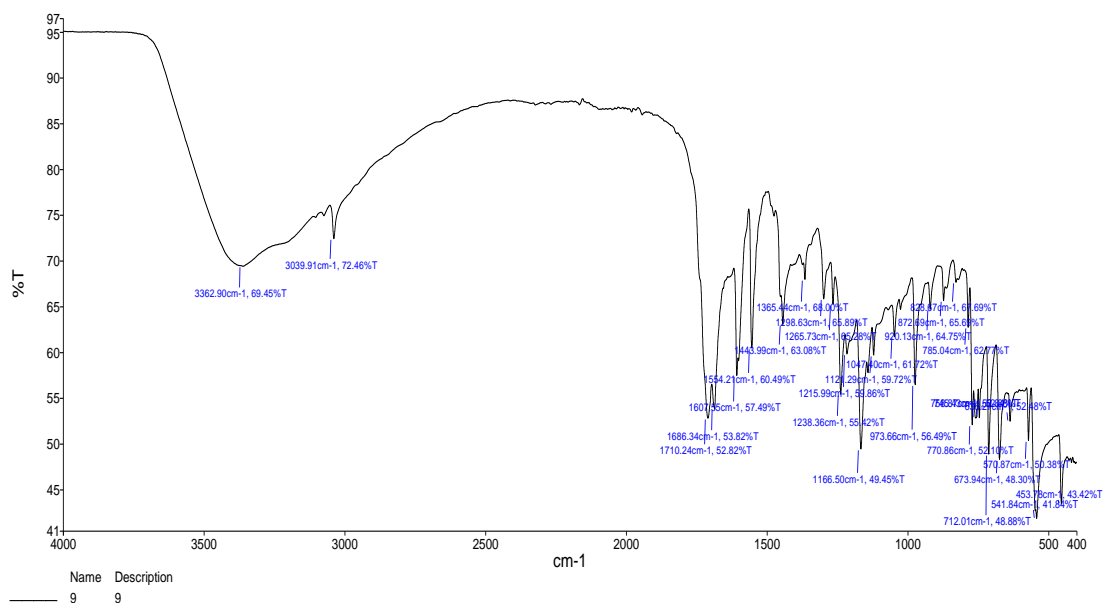
EK 25: 9 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



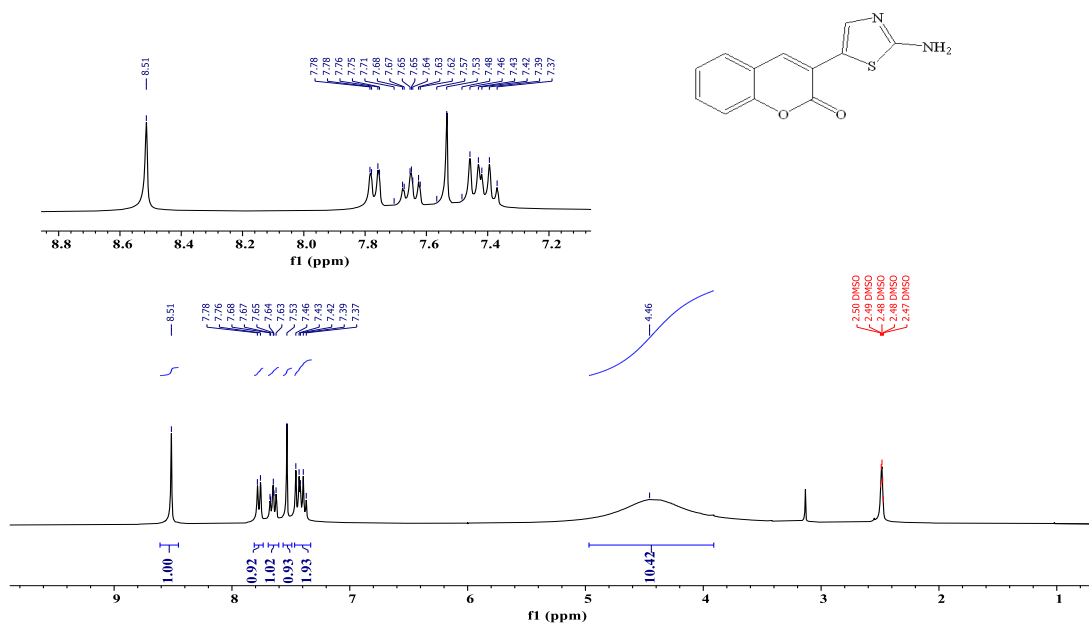
EK 26: 9 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



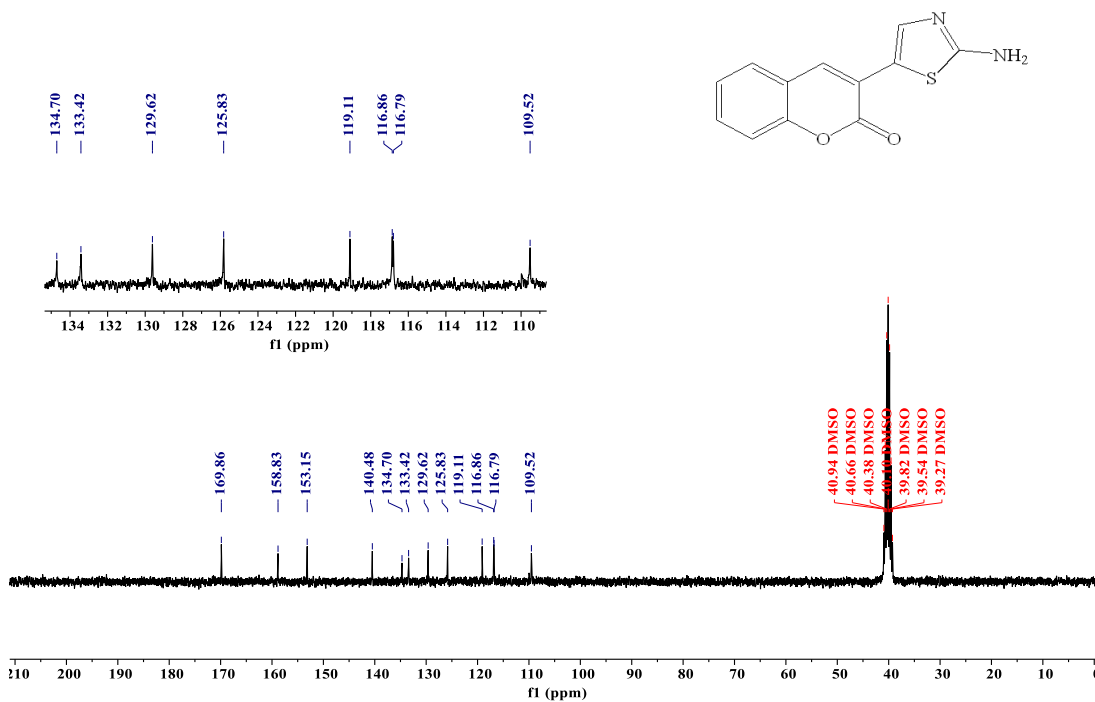
EK 27: 9 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



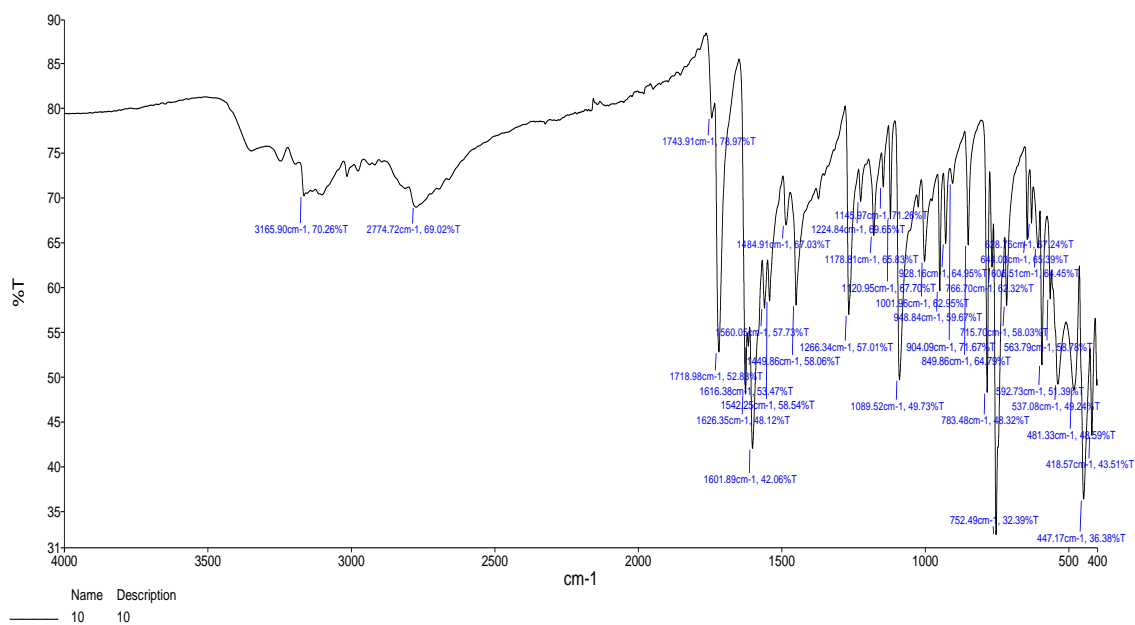
EK 28: 10 nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)

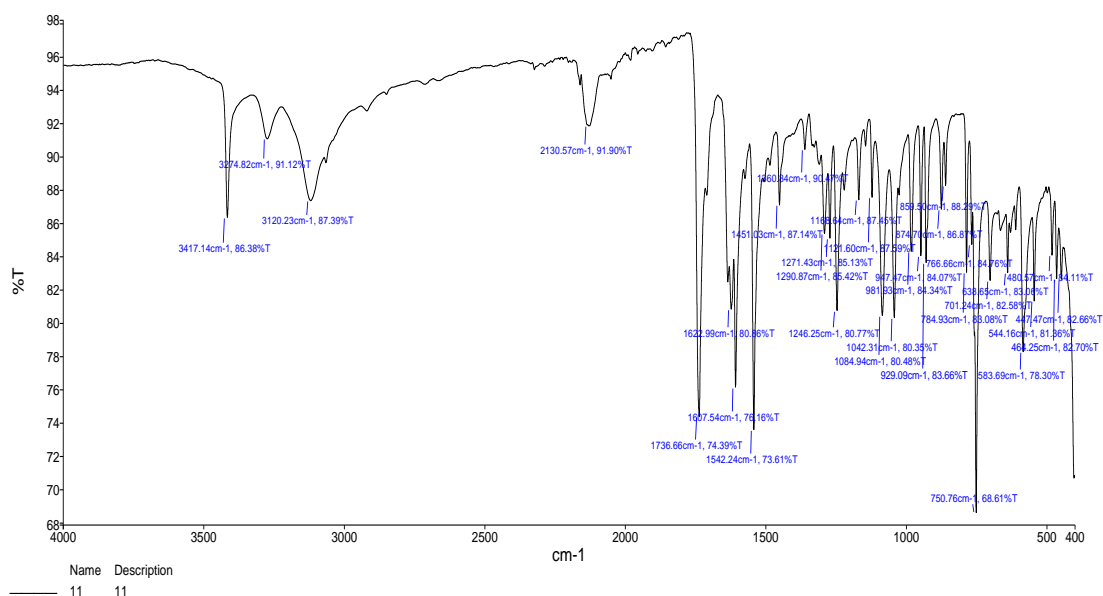
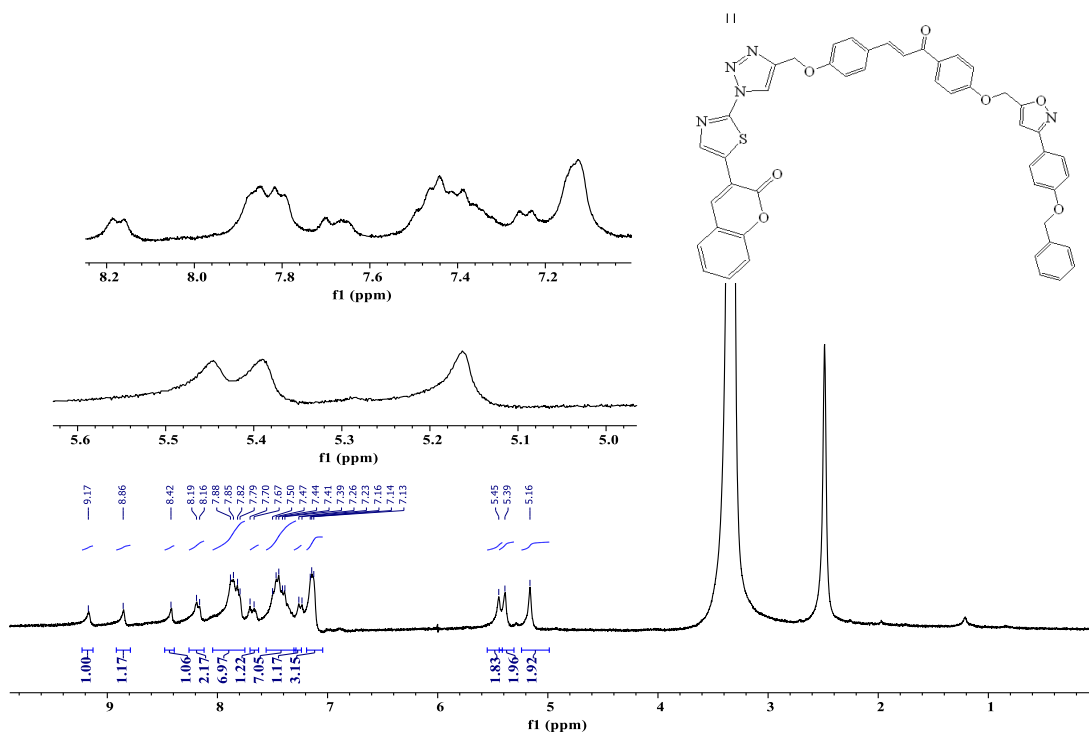


EK 29: 10 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

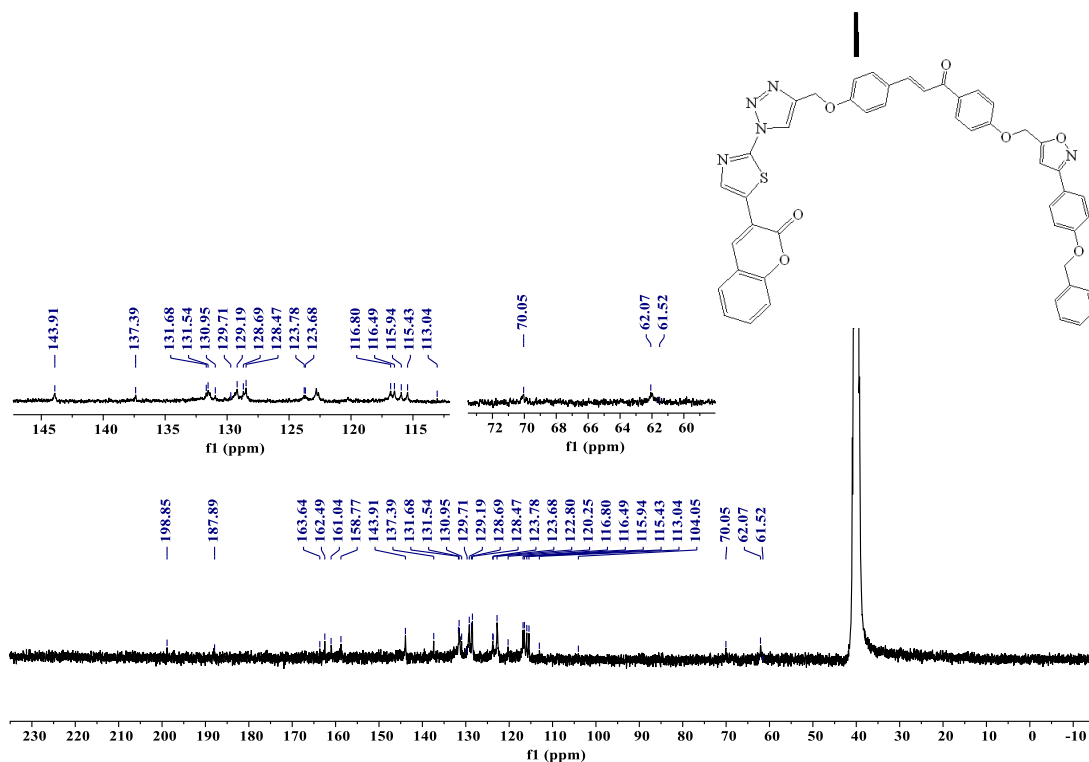


EK 30: 10 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

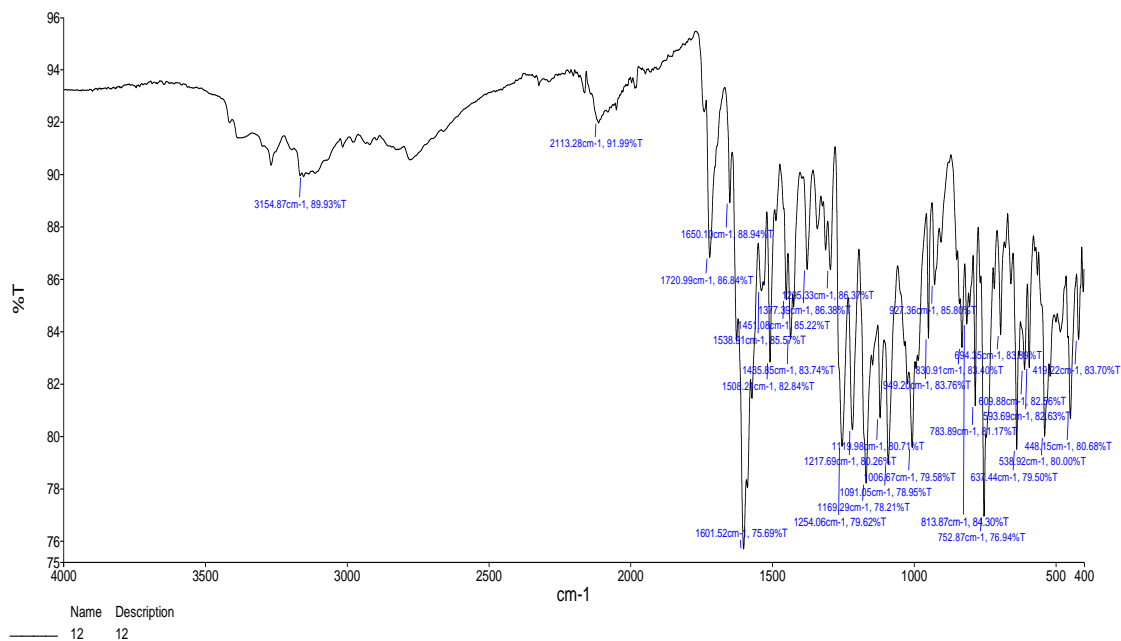


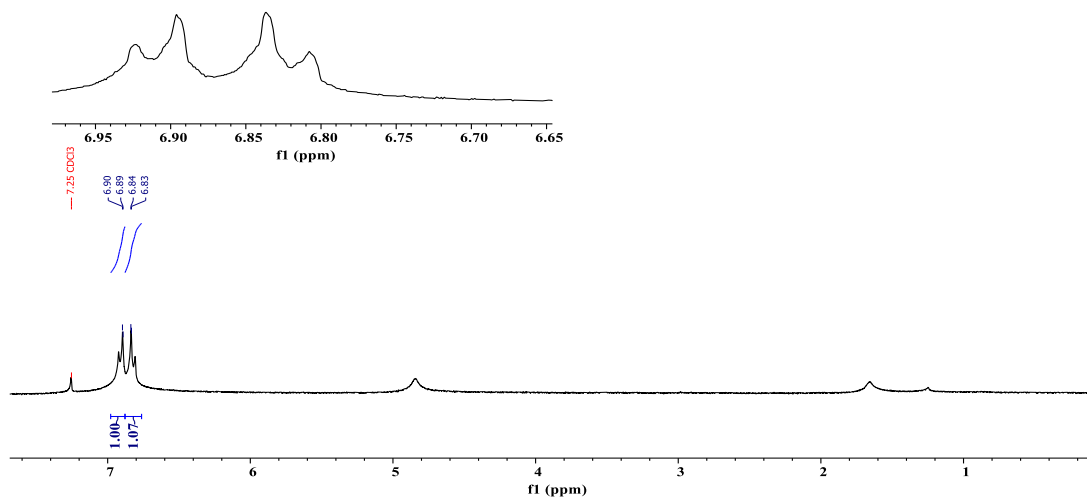
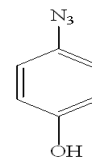
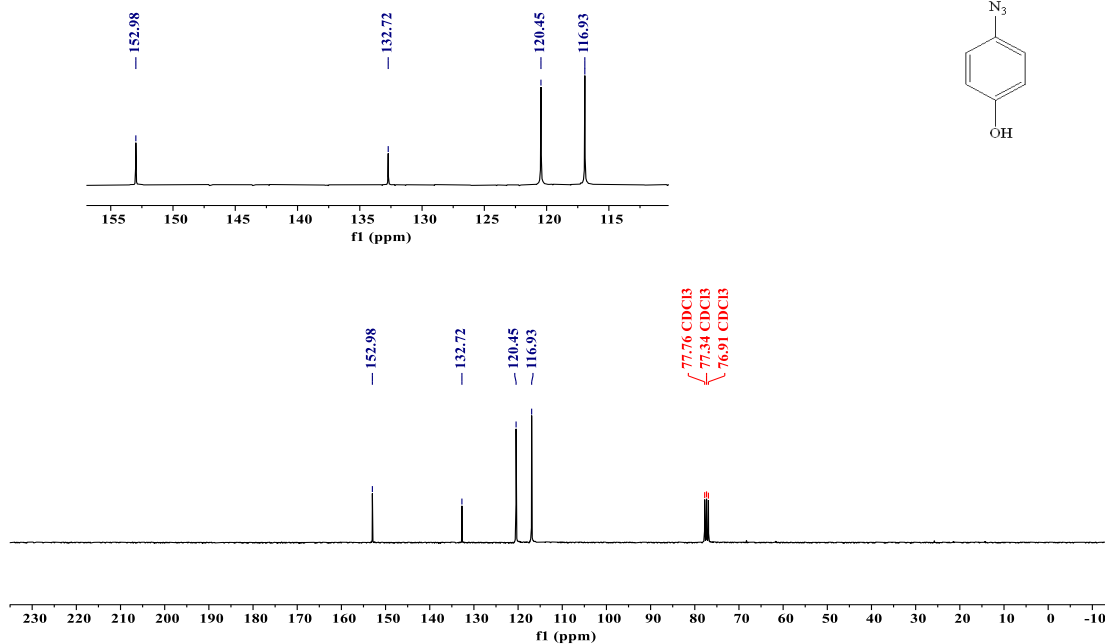
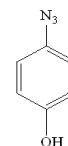
EK 33: 11 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

EK 34: 12 nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)


EK 35: 12 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

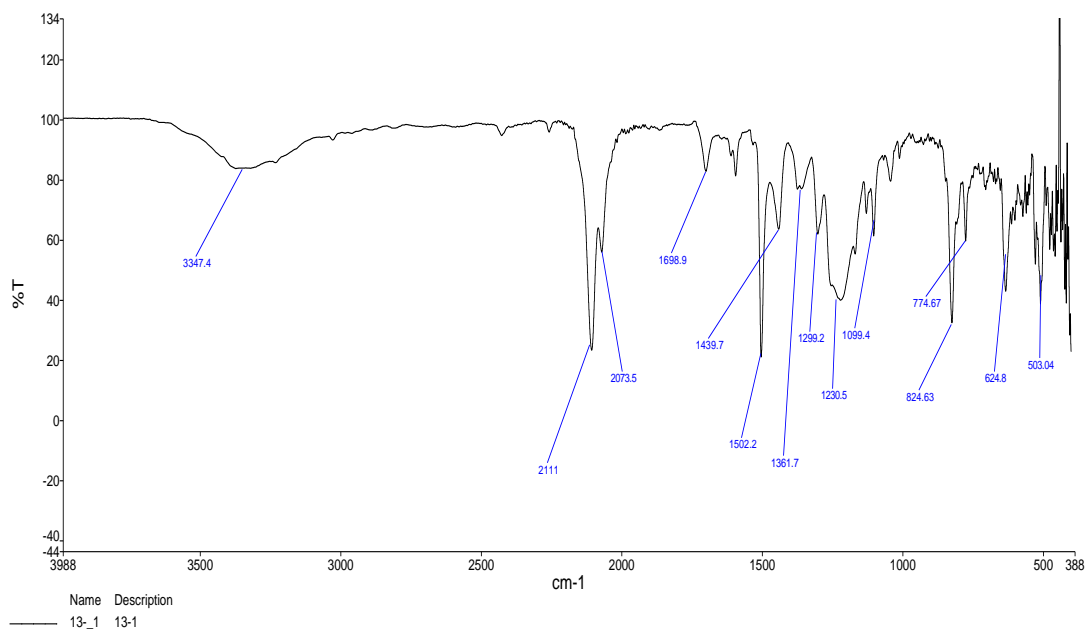


EK 36: 12 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



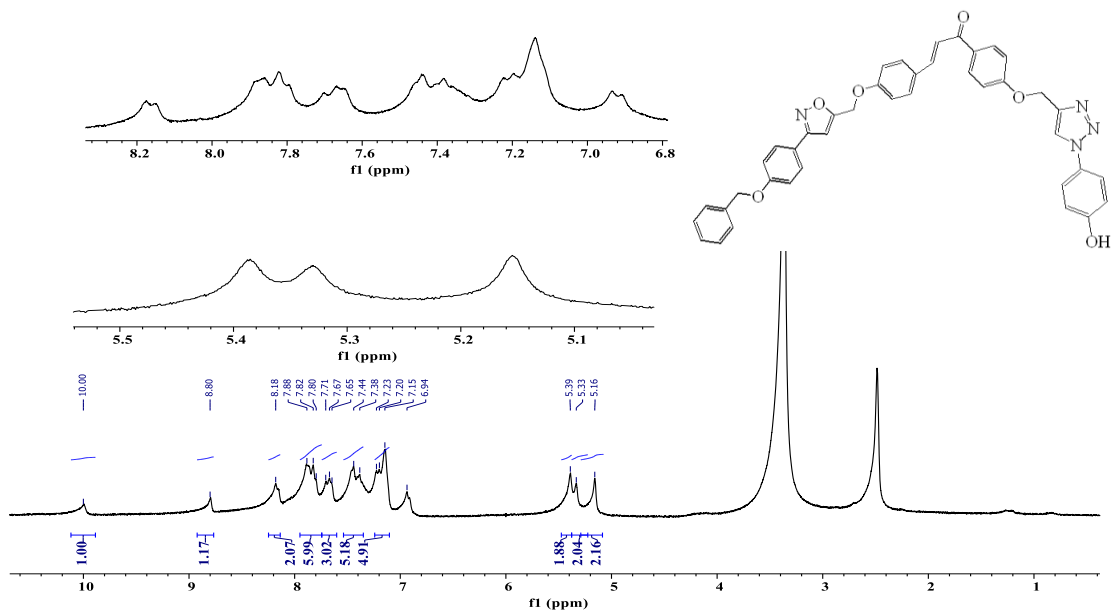
EK 37: 13 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)**EK 38: 13 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)**

EK 39: 13 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

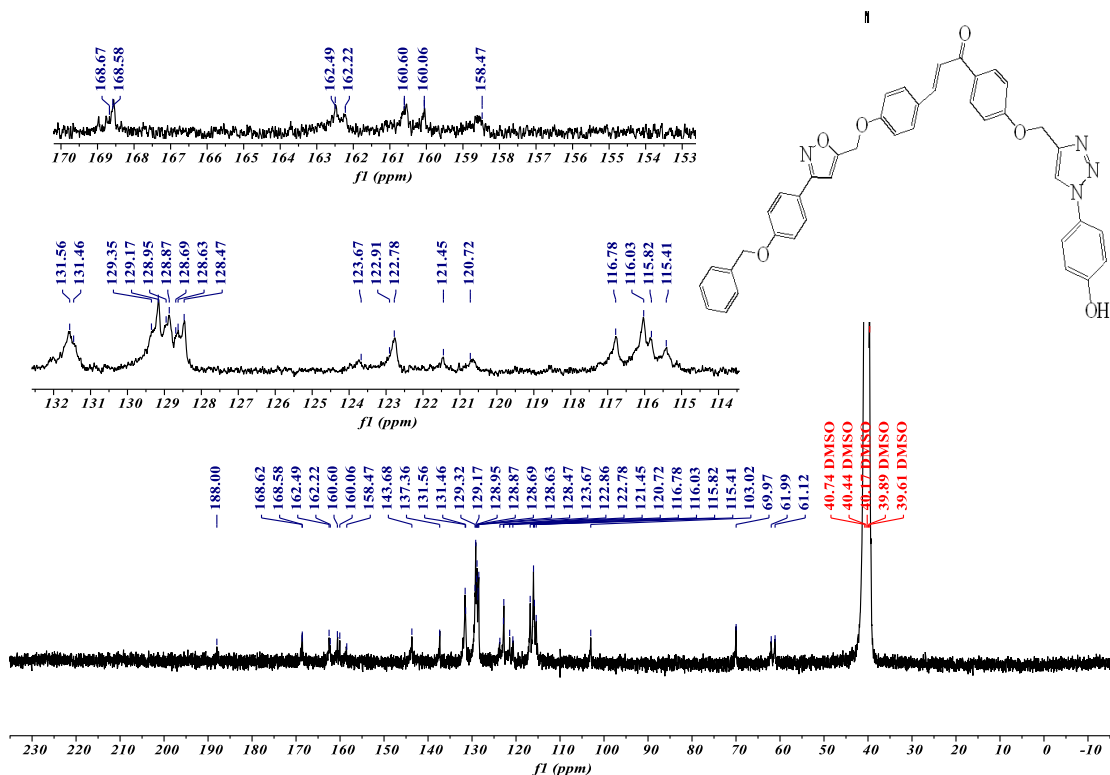


EK 40: 14 nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)

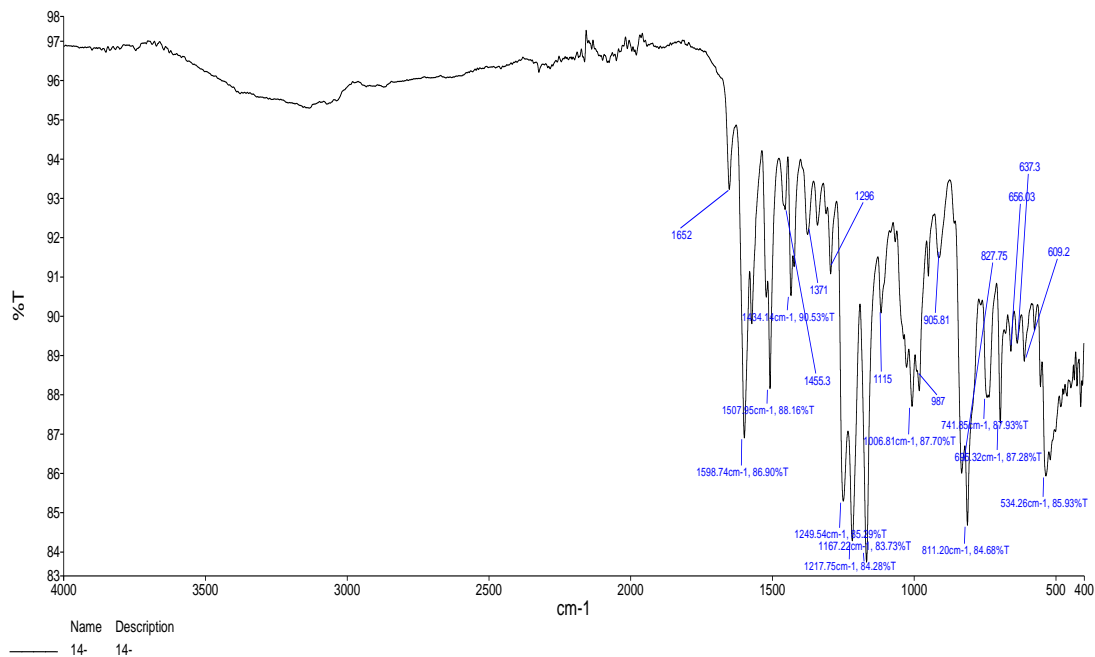
PROTON



EK 41: 14 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)



EK 42: 14 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mehmet KINALI

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Sakarya Üniversitesi / Fen Bilimleri Enstitüsü / Kimya Bölümü	Devam ediyor
Lisans	Sakarya Üniversitesi / Eğitim Fakültesi / Fen Bilimleri Öğretmenliği	2019
Lise	Sakarya Necmettin Erbakan Fen Lisesi	2014

YABANCI DİL

İngilizce

ESERLER (makale, bildiri, proje vb.)

1. TÜBİTAK 217Z043 nolu projede bursiyer.
2. “Synthesis of Pharmacophore Compound Containing Triazole and Isoxazole Group” USBIK 2021 Online International Congress on Natural Scinencess (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No: 6997618).