

KASIM 2017

DOKTORA - KİMYA

BEDRİYE SEDA KURŞUN AKTAR

T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**4-MORFOLİNOASETOFENONDAN TÜREYEN YENİ
KALKON VE HİDRAZON TÜREVLERİNİN SENTEZİ
VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

KİMYA

DOKTORA TEZİ

BEDRİYE SEDA KURŞUN AKTAR

KASIM 2017

**4-Morfolinoasetofenondan Türeyen Yeni Kalkon Ve
Hidrazon Türevlerinin Sentezi Ve Biyolojik Aktivite
Çalışmaları**

**Gaziantep Üniversitesi
Kimya
Doktora Tezi**

Danışmanlar

**Prof. Dr. Emine Elçin EMRE
Prof. Dr. İbrahim DEMİRTAŞ**

Bedriye Seda KURŞUN AKTAR

2017



© 2017 [Bedriye Seda KURŞUN AKTAR]

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI

Tezin Adı: 4-Morfolinoasetofenondan Türeyen Yeni Kalkon ve Hidrazon Türevlerinin
Sentezi ve Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Öğrencinin, Adı Soyadı : Bedriye Seda KURŞUN AKTAR

Tez Savunma Tarihi : 09/11/2017

Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı



Prof. Dr. Ahmet Necmeddin YAZICI
FBE Müdürü

Bu tezin Doktora tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.

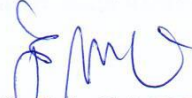


Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ
Enstitü ABD Başkanı

Bu tez tarafımızca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.



Prof. Dr. İbrahim DEMİRTAŞ
İkinci Tez Danışmanı



Prof. Dr. Emine Elçin EMRE
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından bir Doktora tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. Arif DAŞTAN

Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

Doç. Dr. Fatih ŞEN

Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN

Doç. Dr. İbrahim Halil KILIÇ

İmzası



İlgili tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek ilgili tezde yer aldığını beyan ederim.

Bedriye Seda KURŞUN AKTAR

ABSTRACT

THE SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY STUDIES OF NEW CHALCONES AND HYDRAZONES DERIVING FROM 4-MORPHOLINOACETOPHENONE

KURŞUN AKTAR, Bedriye Seda

Ph.D. in Chemistry Department

Supervisor: Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

Prof. Dr. İbrahim DEMİRTAŞ

2017

286 Pages

Cancer is one of the most important diseases of our age and according to the records of International World Research Fund, more than 14 million patients got cancer in 2012. Designing new medication is needed because resistance has been developed for the current drugs used in cancer treatment and the drugs have significant side-effects. For this purpose using 4'-morpholine acetophenone as the starting compound, chalcone derivatives (**1-13**) and hydrazone derivatives (**14-35**) were synthesized and their structures were identified with techniques such as elemental analysis (CHNS), IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR, HETCOR, HSQC, HMBC, COSY, TOF-MS and LC-MS. The anticancer activities of the synthesized compounds were tested C6 and HeLa cell cultures compared to the reference drug, 5-fluorouracile (5-FU). The results showed that compound **3** (IC_{50} 12.80 $\mu\text{g/mL}$) and compound **6** (IC_{50} 4.16 $\mu\text{g/mL}$) had cell selectivity for C6 cell. In addition, the carbonic anhydrase I (CAI), carbonic anhydrase II (CAII) and pyruvate kinase M2 (PKM2) enzyme activities of these new compounds were evaluated. Twenty compounds showed inhibition effect against CA I enzyme. The compound **16** had the highest inhibition effect with a value of 45 μM IC_{50} . Compound **8** activated PKM2 enzyme with a very low AC_{50} value of 2.20 μM .

Keywords: chalcone, hydrazone, anticancer activity, hCA I and II, PKM2

ÖZET

4-MORFOLİNOASETOFENONDAN TÜREYEN YENİ KALKON VE HİDRAZON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

KURŞUN AKTAR, Bedriye Seda

Doktora Tezi, Kimya Bölümü

Tez Yöneticileri: Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

Prof. Dr. İbrahim DEMİRTAŞ

2017

286 Sayfa

Çağımızın en önemli hastalıklarından biri olan kanserden dolayı 2012 yılında 14 milyondan fazla kişinin bu hastalığa yakalandığı Uluslararası Dünya Araştırma Fonu verilerinde kayıtlıdır. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı direnç gelişmesi, ilaçların yan etkisinin fazla olmasından dolayı yeni ilaçların tasarımına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla başlangıç maddesi 4'-morfolinoasetofenon kullanılarak; kalkon türevleri (**1-13**) ve hidrazon türevleri (**14-35**) sentezlenmiş ve yapıları elemental analiz (CHNS), IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹⁹F NMR, HETCOR, HSQC, HMBC, COSY, TOF-MS ve LC-MS gibi teknikleri ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin antikanser aktiviteleri, referans ilaç 5-Fluorourasile (5-Fu) ile karşılaştırıldığında C6 ve HeLa hücre kültürlerine karşı test edilmiştir. Sonuçlara göre bileşik **3** (IC₅₀ 12.80 µg/mL) ve bileşik **6** (IC₅₀ 4.16 µg/mL) C6 hücrelerine karşı hücre seçiciliği göstermişlerdir. Ayrıca bu yeni bileşiklerin karbonik anhidraz I (CAI), karbonik anhidraz II (CAII) ve piruvat kinaz M2 (PKM2) enzim aktiviteleri belirlenmiştir. CA I enzimine karşı yirmi molekül inhibisyon etkisi göstermiştir. En yüksek inhibisyon etkisine sahip molekül 45 µM IC₅₀ değeri ile **16** nolu bileşiktir. **8** nolu bileşik 2.20 µM gibi çok düşük bir AC₅₀ değeri ile PKM2 enzimini aktive etmiştir.

Anahtar Kelimeler: kalkon, hidrazon, antikanser aktivite, hCA I and II, PKM2.



CANIM ANNEM ve BABAM
Songül ve Mehmet KURŞUN'a

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımın her aşamasında bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, karşılaştığım güçlüklerin üstesinden gelmemde samimiyeti, hoşgörüsü ve pozitif enerjisiyle desteklerini esirgemeyen ve aynı zamanda da kendi ayaklarım üzerinde durmamı öğreten danışman hocam Prof. Dr. Emine Elçin EMRE'ye,

Lisans öğrencisiyken başlayan organik kimya yolculuğumda başından beri yanımda olan, Akademisyenliği büyük bir sevgi ve aşkla yapmayı öğreten; bir gün bile ilgisini esirgemedi bilgisi ve tecrübesini bana aktarmaktan çekinmeyen ve her türlü imkanı vererek deneysel anlamda gelişmemi sağlayan ikinci tez danışmanım Prof. Dr. İbrahim DEMİRTAŞ'a,

Sentezlenen bileşiklerin antikanser aktivitesini çalışan ve en önemlisi pozitif enerjisiyle hep yanımda olan Doç. Dr. Ayşe ŞAHİN YAĞLIOĞLU'na

Bilgi birikimlerinden yararlandığım hocalarım Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN, Yrd. Doç. Dr. Şevki ADEM ve Doç. Dr. İbrahim Halil KILIÇ'a

Çalışmalarım esnasında ne zaman yardıma ihtiyacım olsa her zaman yanımda olan değerli arkadaşlarım Esin EKMEKÇİ, Öğr. Gör. Dr. Yusuf SİCAK, Uzman Dr. Hüseyin AKŞİT'e, Uzman Fatih GÜL'e, Öğr.Gör.Mehmetali BİBERCİ'e

Tez jürisi hocalarım Prof. Dr. Arif DAŞTAN ve Doç. Dr.Fatih ŞEN'e

Sentezlenen bileşiklerin FTIR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Arş.Gör.Dr. Dilek BÜYÜKBEŞE'ye ve Uzman Ali Rıza TÜFEKÇİ'ye, LC-MS spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Arş.Gör.Dr. Nurcan KARAMAN'a ve NMR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Ömer TALAT'a,

*Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: **FEF.14.01***

Beni yetiştirip bu günlere gelmeme vesile olan, hiçbir fedakarlığı esirgemeyen ve dualarıyla hep yanımda olan annem ve babam başta olmak üzere, sevgili kız kardeşlerim Banu ve Gülnaz'a, KURŞUN ailesine, sevgili eşim İbrahim Halil AKTAR'a,

Tez yazımı boyunca anne karnından şuana kadar en büyük fedakarlığı gösteren, mutluluk kaynağım ve yaşam sebebim olan sevgili kızım Ezgi AKTAR'a

Teşekkürlerimi Sunarım..

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ABSTRACT	vi
ÖZET	vii
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar LİSTESİ	xviii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xviii
SEMALAR LİSTESİ	xxvii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xxviii
BÖLÜM 1	1
BÖLÜM 2	7
2.1. Kalkon Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri	7
2.1.1. Kalkon Türevi Bileşiklerin Sentez Yöntemleri	7
2.1.2. Kalkon Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri	10
2.1.3. Kalkon Türevi Bileşiklerin Antikanser Aktiviteleri	18
2.2. Hidrazon Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri	24
2.2.1. Hidrazon Türevi Bileşiklerin Sentez Yöntemleri	24
2.2.2. Hidrazon Türevi Bileşiklerin Aktiviteleri	27
2.2.3. Hidrazon Türevi Bileşiklerin Kanseri Aktiviteleri	31
BÖLÜM 3	37
3.1. Gereçler	37
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	37
3.1.2. Kromatografik ve Spektrel Analizler	38
3.2. Yöntemler	38
3.2.1. Kalkon Türevi Bileşiklerin Sentez Yöntemi (1-13)	38

3.2.2. Sübstitüefenil Benzoat Sentezi.....	39
3.2.3. Sübstitüebenzoik Asit Hidraziti Sentezi.....	39
3.2.4. Sübstitüebenzensülfonik Hidrazit Sentezi	39
3.2.5. <i>N'</i> -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden] sübstitüe Benzohidrazit (14-25) ve <i>N'</i> -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]sübstitüe Benzensülfonilhidrazit Sentezi (26-35)	39
3.3. Antikanser Aktivite Araştırması	40
3.3.1. Biyolojik Aktivite Çalışmalarına Kullanılan Kimyasallar ve Hücreler	40
3.3.2. Cihazlar	40
3.3.3. Biyolojik Aktivite Yöntemleri	40
3.3.3.1. HeLa ve C6 Hücrelerinin Hücre Kültürü.....	40
3.3.3.2. DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) Besiyerinin Hazırlanması	41
3.3.3.3. Stok Çözeltilerin Hazırlanması	41
3.3.3.4. <i>İn Vitro</i> Antiproliferasyon Deneyi	41
3.3.3.5. Sitotoksik Aktivite Testlerinin Yapılışı	42
3.4. Enzim Aktivite Çalışmaları	42
3.4.1. Biyolojik Aktivite Çalışmalarına Kullanılan Kimyasallar ve Hücreler	42
3.4.2. PKM2 İçin Kullanılan Çözelti Ve Kimyasalların Hazırlanışı .	43
3.4.3. Karbonik Anhidraz İçin Kullanılan Çözelti Ve Kimyasalların Hazırlanışı.....	43
3.4.4. Karbonik Anhidraz Enzimlerinin Aktivite Ölçümü:	44
3.4.6. Enzim Aktivitesi Üzerine Çalışılacak Bileşiklerin <i>İn Vitro</i> Etkilerinin Belirlenmesi	46
BÖLÜM 4	47
4.1. Sentezlenen Maddeler.....	47
4.1.1. (2E)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[2-floro-3-(triflorometil) fenil]prop-2-en-1-on (1)	47
4.1.2. (2E)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[2-floro4-(triflorometil) fenil]prop-2-en-1-on (2)	49
4.1.3. (2E)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[2-floro-(triflorometil)fenil] ..	50
prop-2-en-1-on (3)	50
4.1.4. (2E)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[4-floro-3-(triflorometil)fenil]	52
prop-2-en-1-on (4)	52
4.1.5. (2E)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[3,5 bis(triflorometil)fenil] ...	54
prop-2-en-1-on (5)	54
4.1.6. (2E)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[2-(triflorometoksi)fenil]	56
prop-2-en-1-on (6)	56
4.1.7. (2E)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[3-(triflorometoksi)fenil]	57
prop-2-en-1-on (7)	57
4.1.8. (E)-3-[4-(fenoksi)fenil]-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1- on (8)	59

4.1.9. (<i>E</i>)-3-[4-(4-klorofenoksi)fenil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (9)	61
4.1.10. (<i>E</i>)-3-[4-(4-florofenoksi)fenil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (10)	63
4.1.11. (<i>E</i>)-3-[4-(4-metoksifenoksi)fenil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on(11)	65
4.1.12. (<i>E</i>)-3-[4-(4-metilfenoksi)fenil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (12)	66
4.1.13. (<i>E</i>)-3-[4-(4-nitrofenoksi)fenil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (13)	68
4.1.14. <i>N'</i> -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]benzenbenzoilhidrazit (14).....	70
4.1.15. 4- kloro- <i>N'</i> -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden] benzohidrazit (15).....	71
4.1.16. 4- floro- <i>N'</i> -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]benzohidrazit (16).....	72
4.1.17. <i>N'</i> -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-4-nitrobenzohidrazit (17).....	73
4.1.18. <i>N'</i> -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-3-(triflorometil)benzo hidrazit (18).....	75
4.1.19. <i>N'</i> -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-4-(triflorometil)benzo hidrazit (19)	76
4.1.20. 2-floro- <i>N'</i> -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-4-(trifloro metil)benzohidrazit(20)	77
4.1.21. 2-floro- <i>N'</i> -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-5-(trifloro metil)benzohidrazit (21).....	79
4.1.22. <i>N'</i> -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-4-(triflorometoksi) benzo hidrazit (22).....	80
4.1.23. <i>N'</i> -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-4-((metil)tiyo)benzo hidrazit (23).....	82
4.1.24. <i>N'</i> -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-4-((triflorometil) tiyo)benzohidrazit (24).....	83
4.1.25. <i>N'</i> -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etilidien]-izoniyazithidrazit (25).....	85
4.1.26. <i>N'</i> -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etilidien]benzensülfonilhidrazit (26).....	86
4.1.27. <i>N'</i> -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etilidien]4-bromobenzen sülfonilhidrazit (27)	87
4.1.28. <i>N'</i> -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]4-klorobenzen sülfonilhidrazit (28)	88
4.1.29. <i>N'</i> -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]4-florobenzen sülfonil hidrazit (29)	90
4.1.30. <i>N'</i> -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]4-metoksibenzen sülfonilhidrazit (30).....	91
4.1.31. <i>N'</i> -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]4-metilbenzen sülfonil hidrazit (31)	92
4.1.32. <i>N'</i> -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]4-nitrobenzen sülfonil hidrazit (32).....	94
4.1.33. <i>N'</i> -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]2-trifluorometoksi.....	95

benzensülfonilhidrazit (33)	95
4.1.34. <i>N'</i> -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-3-triflorometoksi).....	96
benzensülfonilhidrazit (34).....	96
4.1.35. <i>N'</i> -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]4-trifluorometoksi).....	98
benzensülfonilhidrazit (35).....	98
4.2 Antiproliferatif Aktivite Bulguları	99
4.2.1. HeLa Hücrelerine Karşı Antiproliferatif Aktivite Sonuçları.....	99
4.2.2. C6 Hücrelerine Karşı Antiproliferatif Aktivite Sonuçları	105
4.2.3. Sitotoksik Aktivite Sonuçları.....	111
4.3.Enzim Aktivite Bulguları.....	112
4.3.1. Enzim Aktivite Sonuçları	112
BÖLÜM 5	114
5.1. Bileşiklerin Sentezi.....	114
5.1.1. Kalkon Bileşiklerinin Sentezi	114
5.1.2. Benzoil Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi	117
5.1.3. Sülfonil Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi	120
5.2. Sentezlenen Bileşiklerin Karakterizasyonu.....	122
5.2.1. Sentezlenen Bileşiklerin Fiziksel Özellikleri	122
5.2.2. Sentezlenen Bileşiklerin IR Spektrumlarının İncelenmesi .	125
5.2.3. Sentezlenen Bileşiklerin ¹ H, ¹³ C, ¹⁹ F, COSY, HETCOR, HSQC NMR Spektrumlarının İncelenmesi.....	129
5.2.3.1. Kalkon Türevi Bileşiklerin (1-13) ¹ H Spektrum Yorumları:	129
5.2.3.2. Kalkon Türevi Bileşiklerin (1-13) ¹³ C Spektrum Yorumları	134
5.2.3.3. Kalkon Türevi Bileşiklerin (1-13) ¹⁹ F Spektrum Yorumları:	138
5.2.3.4. Kalkon Türevi Bileşiklerin COSY Spektrum Yorumları	141
5.2.3.5. Kalkon Türevi Bileşiklerin HETCOR Ve HSQC Spektrum Yorumları:	143
5.2.3.6. Kalkon Türevi Bileşiklerin HMBC Spektrum Yorumları	146
5.2.3.7. Hidrazon Bileşiklerinin ¹ H NMR Spektrum Yorumları:	151
5.2.3.8. Hidrazon Bileşiklerinin ¹³ C NMR Spektrum Yorumları	159
5.2.3.9. Hidrazon Bileşiklerinin COSY NMR Spektrum Yorumları:	163
5.2.3.10. Hidrazon Bileşiklerinin HETCOR Ve HSQC Spektrum Yorumları:	165
5.2.3.11. Hidrazon Bileşiklerinin HMBC Spektrum Yorumları:	167
5.2.4. Sentezlenen Bileşiklerin Kütle Spektrumlarının Değerlendirilmesi	172
5.3. Sentezlenen Bileşiklerin Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi	177

5.3.1. Antikanser Sonuçlarının Değerlendirilmesi	177
5.3.2. Enzim Aktivitesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	181
SONUÇ	183
KAYNAKLAR.....	185
EKLER	198
ÖZGEÇMİŞ	283



TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3.1. Karbonik anhidraz enzimlerinin aktivite ölçümü tüp içeriği	45
Tablo 3.2. Piruvat kinaz M2 enzim aktivitesi için kuvvet içeriği.....	45
Tablo 4.1. Kalkon türevi bileşiklerin (1- 13) numaralı bileşiklerin HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif aktivite sonuçları	100
Tablo 4.2 Benzoil hidrazonların (14- 25) HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif aktivite sonuçları	102
Tablo 4.3 26- 35 numaralı bileşiklerin HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif aktivite sonuçları	104
Tablo 4.4 Bileşiklerin (1- 13) C6 hücrelerine karşı antiproliferatif aktivite sonuçları	106
Tablo 4.5 Benzoil hidrazonların (14- 25) C6 hücrelerine karşı antiproliferatif aktivite sonuçları	108
Tablo 4.6 Sülfonil hidrazon türevlerinin (26- 35) C6 hücrelerine karşı antiproliferatif aktivite sonuçları	110
Tablo 4.7 Bileşiklerin enzimler üzerindeki etkileri (aktive edenler için AC ₅₀ , inhibe edenler için IC ₅₀ değerleri verilmiştir) .	113
Tablo 5.1 Sentezlenen bileşiklerin (1-35) fiziksel özellikleri	122
Tablo 5.2 Bileşiklerin (1-35) elemental analiz sonuçları	124
Tablo 5.3 Bileşik 1-13'ün FT IR spektrum sonuçları	126
Tablo 5.4 Bileşik 14-35'in FT IR spektrumları sonuçları	128
Tablo 5.5 Kalkon türevi bileşiklerin literatürdeki ¹ H NMR değerleri	131

Tablo 5.6 Bileşik 1-7 için tespit edilen ^1H NMR verileri.....	132
Tablo 5.7 Bileşik 8-13 için tespit edilen ^1H NMR verileri	133
Tablo 5.8 Kalkon türevi bileşiklerin literatürdeki ^{13}C NMR değerleri	134
Tablo 5.9 Bileşik 1-13 için tespit edilen ^{13}C NMR verileri	136
Tablo 5.10 Kalkon türevi bileşiklerin literatürdeki ^{19}F NMR değerleri	139
Tablo 5.11 Bileşik 1-7 ve 10 için tespit edilen ^{19}F NMR verileri	140
Tablo 5.12 Bileşik 6 'nin kimyasal kayma değerleri (δ , ppm) ve etkileşme sabitleri (J , Hz)	149
Tablo 5.13 Bileşik 10 'nin kimyasal kayma değerleri (δ , ppm) ve etkileşme sabitleri (J , Hz)	150
Tablo 5.14 Hidrazon türevi bileşiklerin literatürdeki ^1H NMR değerleri	152
Tablo 5.15 Bileşik 14-25 için tespit edilen ^1H NMR veriler	154
Tablo 5.16 Bileşik 26-35 için tespit edilen ^1H NMR verileri	157
Tablo 5.17 Hidrazon türevi bileşiklerin literatürdeki ^{13}C NMR değerleri	160
Tablo 5.18 Bileşik 14-25 için tespit edilen ^{13}C NMR verileri	161
Tablo 5.19 Bileşik 26-35 için tespit edilen ^{13}C NMR verileri	162
Table 5.20 Bileşik 22 'nin kimyasal kayma değerleri (δ , ppm) ve etkileşme sabitleri (J , Hz)	170
Table 5.21 Bileşik 24 'nin kimyasal kayma değerleri (δ , ppm) ve etkileşme sabitleri (J , Hz)	171
Tablo 5.22 Antikanser aktivite sonuçları.....	179

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 4.1. Kalkon türevi bileşiklerin (1- 13) numaralı HeLa hücrelerine karşı 50-100 µM konsantrasyonlardaki antiproliferatif aktivite sonuçları.....	101
Şekil 4.2. Benzoil hidrazonların (14- 25) HeLa hücrelerine karşı 50-100 µM konsantrasyonlardaki antiproliferatif aktivite sonuçları.	103
Şekil 4.3. 26- 35 Numaralı bileşiklerin HeLa hücrelerine karşı 50-100 µM konsantrasyonlardaki antiproliferatif aktivite sonuçları.	105
Şekil 4.4. Kalkon türevi bileşiklerin (1- 13) C6 hücrelerine karşı 50-100 µM konsantrasyonlardaki antiproliferatif aktivite sonuçları.	107
Şekil 4.5. Benzoil hidrazonların (14- 25), C6 hücrelerine karşı 50-100 µM konsantrasyonlardaki antiproliferatif aktivite sonuçları.	109
Şekil 4.6. 26- 35 Numaralı bileşiklerin C6 hücrelerine karşı 50-100 µM konsantrasyonlardaki antiproliferatif aktivite sonuçları.	111
Şekil 4.7. 1-7 numaralı bileşiklerin C6 hücrelerine karşı 100 µM konsantrasyonlardaki sitotoksik aktivite sonuçları.....	112
Şekil 5.1 Kalkon türevlerinin sentez reaksiyonlarının mekanizması	116
Şekil 5.2 Benzoil hidrazon türevlerinin sentez reaksiyonlarının mekanizması	119
Şekil 5.3 Sülfonil hidrazon türevlerinin sentez reaksiyonlarının...	121
Şekil 5.4.A Çatı sistemi, Şekil 5.4.B. Bileşik 13. çatı sistemi.....	130

Şekil 5.5 Bileşik 6 'nın COSY spektrumu.....	142
Şekil 5.6 Bileşik 13 'ün COSY spektrumu.....	143
Şekil 5.7 Bileşik 6 'nın HETCOR spektrumu.....	144
Şekil 5.8 Bileşik 13 'ün HSQC spektrumu	145
Şekil 5.9 Bileşik 6 'nın HMBC spektrumu.....	147
Şekil 5.10 Bileşik 13 'ün HMBC spektrumu	148
Şekil 5.11 Bileşik 22 'nin COSY spektrumu.....	163
Şekil 5.12 Bileşik 24 'ün COSY spektrum.....	164
Şekil 5.13 Bileşik 22 'nin HSQC spektrumu	165
Şekil 5.14 Bileşik 24 'ün HSQC spektrumu	166
Şekil 5.15 Bileşik 22 'nin HMBC spektrumu	168
Şekil 5.16 Bileşik 24 'ün HMBC spektrumu	169
EK 1 Bileşik 1 'in IR spektrumu	198
EK 2 Bileşik 1 'in ¹ H NMR spektrumu	198
EK 3 Bileşik 1 'in ¹³ C NMR spektrumu	199
EK 4 Bileşik 1 'in COSY NMR spektrumu	199
EK 5 Bileşik 1 'in HETCOR NMR spektrumu	200
EK 6 Bileşik 1 'in HMBC NMR spektrumu.....	200
EK 7 Bileşik 1 'in ¹⁹ F NMR spektrumu	201
EK 8 Bileşik 1 'in kütle spektrumu	201
EK 9 Bileşik 2 'nin IR spektrumu	202

EK 10 Bileşik 2 'nin ^1H NMR spektrumu	202
EK 11 Bileşik 2 'nin ^{13}C NMR spektrumu	203
EK 12 Bileşik 2 'nin HETCOR NMR spektrumu	203
EK 13 Bileşik 2 'nin HMBC NMR spektrumu	204
EK 14 Bileşik 2 'nin ^{19}F NMR spektrumu	204
EK 15 Bileşik 2 'nin kütle spektrumu	205
EK 16 Bileşik 3 'ün IR spektrumu	205
EK 17 Bileşik 3 'ün ^1H NMR spektrumu	206
EK 18 Bileşik 3 'ün ^{13}C NMR spektrumu	206
EK 19 Bileşik 3 'ün COSY NMR spektrumu	207
EK 20 Bileşik 3 'ün HETCOR NMR spektrumu	207
EK 21 Bileşik 3 'ün HMBC NMR spektrumu	208
EK 22 Bileşik 3 'ün ^{19}F NMR spektrumu	208
EK 23 Bileşik 3 'ün kütle spektrumu	209
EK 24 Bileşik 4 'ün IR spektrumu	209
EK 25 Bileşik 4 'ün ^1H NMR spektrumu	210
EK 26 Bileşik 4 'ün ^{13}C NMR spektrumu	210
EK 27 Bileşik 4 'ün COSY NMR spektrumu	211
EK 28 Bileşik 4 'ün HETCOR NMR spektrumu	211
EK 29 Bileşik 4 'ün HMBC NMR spektrumu	212
EK 30 Bileşik 4 'ün ^{19}F NMR spektrumu	212
EK 31 Bileşik 4 'ün kütle spektrumu	213

EK 32 Bileşik 5 'in IR spektrumu	213
EK 33 Bileşik 5 'in ^1H NMR spektrumu	214
EK 34 Bileşik 5 'in ^{13}C NMR spektrumu	214
EK 35 Bileşik 5 'in COSY NMR spektrumu	215
EK 36 Bileşik 5 'in HETCOR NMR spektrumu	215
EK 37 Bileşik 5 'in HMBC NMR spektrumu	216
EK 38 Bileşik 5 'in ^{19}F NMR spektrumu	216
EK 39 Bileşik 5 'in kütle spektrumu	217
EK 40 Bileşik 6 'nın IR NMR spektrumu	217
EK 41 Bileşik 6 'nın ^1H NMR spektrumu.....	218
EK 42 Bileşik 6 'nın ^{13}C NMR spektrumu.....	218
EK 43 Bileşik 6 'nın COSY NMR spektrumu.....	219
EK 44 Bileşik 6 'nın HETCOR NMR spektrumu.....	219
EK 45 Bileşik 6 'nın HMBC NMR spektrumu.....	220
EK 46 Bileşik 6 'nın ^{19}F NMR spektrumu	220
EK 47 Bileşik 6 'nın kütle spektrumu	221
EK 48 Bileşik 7 'nin IR spektrumu.....	221
EK 49 Bileşik 7 'nin ^1H NMR spektrumu	222
EK 50 Bileşik 7 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	222
EK 51 Bileşik 7 'nin COSY NMR spektrumu.....	223
EK 52 Bileşik 7 'nin HETCOR NMR spektrumu.....	223
EK 53 Bileşik 7 'nin HMBC NMR spektrumu.....	224

EK 54 Bileşik 7 'nin ^{19}F NMR spektrumu	224
EK 55 Bileşik 7 'nin kütle spektrumu	225
EK 56 Bileşik 8 'in ^1H NMR spektrumu	225
EK 57 Bileşik 8 'in ^{13}C NMR spektrumu	226
EK 58 Bileşik 8 'in COSY NMR spektrumu	226
EK 59 Bileşik 8 'in HETCOR NMR spektrumu	227
EK 60 Bileşik 8 'in HMBC NMR spektrumu.....	227
EK 61 Bileşik 8 'in kütle spektrumu	228
EK 62 Bileşik 9 'un IR spektrumu.....	228
EK 63 Bileşik 9 'un ^1H NMR spektrumu.....	229
EK 64 Bileşik 9 'un ^{13}C NMR spektrumu.....	229
EK 65 Bileşik 9 'un COSY NMR spektrumu.....	230
EK 66 Bileşik 9 'un HETCOR NMR spektrumu.....	230
EK 67 Bileşik 9 'un HMBC NMR spektrumu	231
EK 68 Bileşik 9 'un kütle spektrumu	231
EK 69 Bileşik 10 'nun IR spektrumu.....	232
EK 70 Bileşik 10 'nun ^1H NMR spektrumu.....	232
EK 71 Bileşik 10 'nun ^{13}C NMR spektrumu.....	233
EK 72 Bileşik 10 'nun COSY NMR spektrumu.....	233
EK 73 Bileşik 10 'nun HSQC NMR spektrumu	234
EK 74 Bileşik 10 'nun HMBC NMR spektrumu	234
EK 75 Bileşik 10 'nun kütle spektrumu	235

EK 76 Bileşik 11 'in IR spektrumu	235
EK 77 Bileşik 11 'in ^1H NMR spektrumu.....	236
EK 78 Bileşik 11 'in ^{13}C NMR spektrumu.....	236
EK 79 Bileşik 11 'in COSY NMR spektrumu.....	237
EK 80 Bileşik 11 'in HETCOR NMR spektrumu	237
EK 81 Bileşik 11 'in HMBC NMR spektrumu.....	238
EK 82 Bileşik 11 'in kütle spektrumu	238
EK 83 Bileşik 12 'nin IR spektrumu.....	239
EK 84 Bileşik 12 'nin ^1H NMR spektrumu.....	239
EK 85 Bileşik 12 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	240
EK 86 Bileşik 12 'nin COSY NMR spektrumu.....	240
EK 87 Bileşik 12 'nin HSQC NMR spektrumu	241
EK 88 Bileşik 12 'nin HMBC NMR spektrumu.....	241
EK 89 Bileşik 12 'nin kütle spektrumu	242
EK 90 Bileşik 13 'ün IR spektrumu.....	242
EK 91 Bileşik 13 'ün ^1H NMR spektrumu.....	243
EK 92 Bileşik 13 'ün ^{13}C NMR spektrumu.....	243
EK 93 Bileşik 13 'ün kütle spektrumu	244
EK 94 Bileşik 14 'ün IR spektrumu.....	244
EK 95 Bileşik 14 'ün ^1H NMR spektrumu.....	245
EK 96 Bileşik 14 'ün ^{13}C NMR spektrumu.....	245
EK 97 Bileşik 14 'ün kütle spektrumu	246

EK 98 Bileşik 15 'in IR spektrumu.....	246
EK 99 Bileşik 15 'in ^1H NMR spektrumu	247
EK 100 Bileşik 15 'in ^{13}C NMR spektrumu.....	247
EK 101 Bileşik 16 'nın IR spektrumu.....	248
EK 102 Bileşik 16 'in ^1H NMR spektrumu.....	248
EK 103 Bileşik 16 'nın ^{13}C NMR spektrumu.....	249
EK 104 Bileşik 16 'nın kütle spektrumu	249
EK 105 Bileşik 17 'nin IR spektrumu.....	250
EK 106 Bileşik 17 'nin ^1H NMR spektrumu.....	250
EK 107 Bileşik 17 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	251
EK108 Bileşik 17 'nin kütle spektrumu	251
EK 109 Bileşik 18 'in IR spektrumu.....	252
EK 110 Bileşik 18 'in ^1H NMR spektrumu.....	252
EK 111 Bileşik 18 'in ^{13}C NMR spektrumu	253
EK 112 Bileşik 18 'in kütle spektrumu	253
EK 113 Bileşik 19 'un IR spektrumu.....	254
EK 114 Bileşik 20 'nin IR spektrumu.....	254
EK 115 Bileşik 20 'nin ^1H NMR spektrumu.....	255
EK 116 Bileşik 20 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	255
EK 117 Bileşik 20 'nin kütle spektrumu	256
EK 118 Bileşik 21 'in IR spektrumu.....	256
EK 119 Bileşik 21 'in ^1H NMR spektrumu	257

EK 120 Bileşik 21 'in ^{13}C NMR spektrumu.....	257
EK 121 Bileşik 21 'in kütle spektrumu	258
EK 122 Bileşik 22 'nin IR spektrumu.....	258
EK 123 Bileşik 22 'nin kütle spektrumu	259
EK 124 Bileşik 23 'nin IR spektrumu.....	259
EK 125 Bileşik 23 'ün ^1H NMR spektrumu.....	260
EK 126 Bileşik 23 'ün ^{13}C NMR spektrumu.....	260
EK 127 Bileşik 24 'ün IR spektrumu.....	261
EK 128 Bileşik 24 'ün kütle spektrumu	261
EK 129 Bileşik 25 'in IR spektrumu.....	262
EK 130 Bileşik 25 'in ^1H NMR spektrumu.....	262
EK 131 Bileşik 25 'in ^{13}C NMR spektrumu.....	263
EK 132 Bileşik 25 'in kütle spektrumu	263
EK 133 Bileşik 26 'nın IR spektrumu.....	264
EK 134 Bileşik 26 'nın ^1H NMR spektrumu.....	264
EK 135 Bileşik 26 'nın ^{13}C NMR spektrumu.....	265
EK 136 Bileşik 26 'nın kütle spektrumu	265
EK 137 Bileşik 27 'nin IR spektrumu.....	266
EK 138 Bileşik 27 'nin ^1H NMR spektrumu.....	266
EK 139 Bileşik 27 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	267
EK 140 Bileşik 27 'nin kütle spektrumu	267
EK 141 Bileşik 28 'in IR spektrumu.....	268

EK 142 Bileşik 28 'in ^1H NMR spektrumu.....	268
EK 143 Bileşik 28 'in ^{13}C NMR spektrumu.....	269
EK 144 Bileşik 28 'in kütle spektrumu	269
EK 145 Bileşik 29 'un IR spektrumu.....	270
EK 146 Bileşik 29 'un ^1H NMR spektrumu.....	270
EK 147 Bileşik 29 'un ^{13}C NMR spektrumu.....	271
EK 148 Bileşik 29 'un kütle spektrumu	271
EK 149 Bileşik 30 'un IR spektrumu.....	272
EK 150 Bileşik 30 'un ^1H NMR spektrumu	272
EK 151 Bileşik 30 'un ^{13}C NMR spektrumu.....	273
EK 152 Bileşik 30 'un kütle spektrumu	273
EK 153 Bileşik 31 'in IR spektrumu.....	274
EK 154 Bileşik 31 'in ^1H NMR spektrumu.....	274
EK 155 Bileşik 31 'in ^{13}C NMR spektrumu.....	275
EK 156 Bileşik 31 'in kütle spektrumu	275
EK 157 Bileşik 32 'nin IR spektrumu.....	276
EK 158 Bileşik 32 'nin ^1H NMR spektrumu.....	276
EK 159 Bileşik 32 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	277
EK 160 Bileşik 32 'nin kütle spektrumu	277
EK 161 Bileşik 33 'ün IR spektrumu.....	278
EK 162 Bileşik 33 'ün ^1H NMR spektrumu.....	278
EK 163 Bileşik 33 'ün ^{13}C NMR spektrumu.....	279

EK 164 Bileşik 33 'ün kütle spektrumu	279
EK 165 Bileşik 34 'ün IR spektrumu	280
EK 166 Bileşik 34 'ün ¹ H NMR spektrumu.....	280
EK 167 Bileşik 34 'ün ¹³ C NMR spektrumu.....	281
EK 168 Bileşik 34 'ün kütle spektrumu	281
EK 169 Bileşik 35 'ün ¹ H NMR spektrumu.....	282
EK 170 Bileşik 35 'in ¹³ C NMR spektrumu.....	282



ŞEMALAR LİSTESİ

Sayfa

Şema 5.1 Kalkon türevlerinin (1-13) sentez şeması.....	115
Şema 5.2 Benzoil hidrazon bileşiklerinin şeması.....	117
Şema 5.3 Sülfonil hidrazon bileşiklerinin şeması	120
Şema 5.4 Kalkon türevi bileşiklerin (1-7) parçalanma yolları.....	172
Şema 5.5 Bileşikler (8-13)'in parçalanma yolları	173
Şema 5.6 Bileşik 6'nin parçalanma yolları	173
Şema 5.7 Örnek bileşiğin parçalanma yolları	174
Şema 5.8 Hidrazon türevi bileşiklerinin 14-25 parçalanma yolları	175
Şema 5.9 Bileşik 18' in parçalanma yolları	176
Şema 5.10 Bileşik 26-35 parçalanma yolları.....	176
Şema 5.11 Bileşik 29'un parçalanma yolları	177

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

1. Simgeler

g	Gram
mmol	Milimol
mg	Miligram
mL	Mililitre
mg/kgpa	Miligram/kilogrampaskal
mM	Milimolar
K	Kelvin
°C	Santigrad derece
<i>J</i>	Etkileşme sabiti
δ	Kimyasal kayma

2. Kısaltmalar

^{13}C NMR	Karbon 13 nükleer manyetik rezonans
^1H NMR	Proton nükleer manyetik rezonans
^{19}F NMR	Floro nükleer manyetik rezonans
Ar	Aril
CDCl_3	Döterokloroform
dak.	Dakika
d	Dublet
dd	Duble dublet (çift dublet)

DCM	Diklorometan
DMF	Dimetilformamit
DMSO- d_6	Döterodimetilsülfoksit
e.n.	Erime noktası
Et	Etil
FT IR	Fourier transform infrared
Δ	1s1
Hz	Hertz
IC ₅₀	Yüzde elli inhibisyona neden olan konsantrasyon
AC ₅₀	Enzim aktivitesini %50 artıran aktivatör konsantrasyonu
<i>In vitro</i>	Laboratuvar ortamında, yapay koşul
<i>In vivo</i>	Canlı ortamda ya da yaşayan koşullarda
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
m	Multiplet
Me	Metil
MW	Mikrodalga ışını
ppm	Milyonda bir
R	Alkil
s	Singlet
t	Triplet
q	Kuvartet
THF	Tetrahidrofuran
TMS	Tetrametilsilan
COSY	Correlation spectroscopy
HETCOR	Heteronuclear correlation spectroscopy
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HSQC	Heteronuclear single-quantum correlation
MS	Mass (Kütle) Spektroskopisi
HPLC-TOF/MS	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi –uçuş zamanlı kütle spektroskopisi
ESR	Elektron spin rezonans

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Kanser çağımızın en önemli hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir. Uluslararası Dünya Araştırma Fonu verilerine göre (WCRF) 2012 yılında 14 milyondan fazla kanser vakası tespit edilirken bunların 7.4 milyonu erkek, 6.7 milyonu kadın hasta olduğu bildirilmiştir. 2035 yılında bu sayının 24 milyona ulaşması tahmin edilmektedir. Günümüze kadar kanseri tüm özellikleriyle tanımlayacak bir ifade bulunamamıştır. Günümüzde kanserin en yaygın tanımı olarak, İngiliz onkolog Willis tarafından tanımlanmış şekli kullanılmaktadır. Buna göre “Kanser anormal bir doku kitlesidir. Büyümesi normal hücrelerden hızlıdır ve onlarla eşgüdüm içinde değildir. Bu büyüme hızı onu başlatan uyarının ortadan kalkmasından sonra da aynı aşırı biçimde devam eder” (Ruacan vd., 2003). Kanser, genetik bir hastalıktır ve hücresel gelişimi kontrol eden genlerdeki bozukluklar sonucu kontrolsüz hücre büyümelerine neden olmaktadır (Karp vd., 2005). Kanser olgularının %1’inde, eşey-kök hücrelerinin çeşitli genlerinde meydana gelen mutasyonlar sonraki nesillere aktarılır ve bu değişim sonucu, yeni neslin kansere yatkınlığını oluşturur (Klug vd., 2002).

Kanserli dokular (tümörler) benign, premalign ve malign olmak üzere üç grup altında incelenir. Beniyn (iyi huylu) tümörler: herhangi bir dokudan oluşabilir, bölgesel olarak büyür, kenarları düzenlidir, genelde bir bağ dokusu kapsülü ile etrafındaki dokudan ayrılır, tek zararı büyüdüğü bölgede basınç oluşturmastır. İyi huylu tümörler etraflarındaki dokuları istila etmezler ve vücudun diğer bölümlerine metastaz yapmazlar. Bazı iyi huylu tümörler değişime uğrayıp malign

(kötü huylu) tümörlere dönüşme kapasitesine sahiptir. Bunlara da intermediyer (prealign) tümörler denir. Üçüncü grup kanser türü ise malign (kötü huylu) tümörlerdir. “Malign” kelimesinin anlamı hızlı şekilde çoğalan ve ölüme sebep olan demektir. Kötü huylu kanser türünün özellikleri; hücrelerin hızlı çoğalması, kan damarına veya lenfatik dolaşıma geçerek (invazyon) bulunduğu dokuda ikincil bir tümör oluşturması veya vücudun başka bir bölgesinde tümör oluşturması, yani metastaz yapmasıdır (Franks vd., 1996; Karp vd., 2005; Klug vd., 2002).

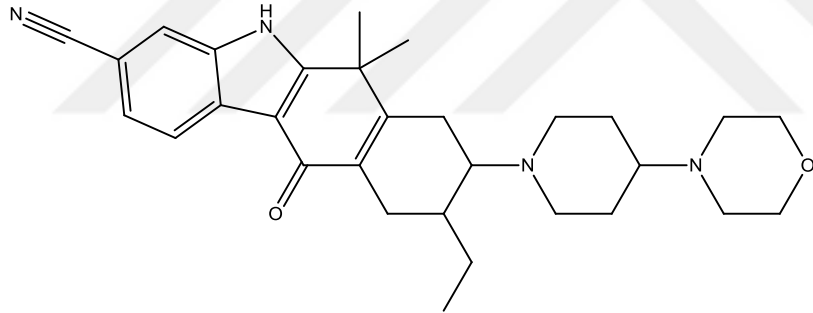
Kanser tedavisinde cerrahi, radyasyon ve kimyasal tedavi olmak üzere üç çeşit tedavi şekli vardır. Kimyasal tedavi, sitotoksik ilaçlarla az sayıdaki kanser türü için tercih edilen bir yöntemdir. Bu ilaçların etkinliği; kanserin tipine, hastanın biyolojik ve fizyolojik durumuna, tümörün büyümesi veya yayılıp yayılmadığına bağlıdır. Birçok kanser türünde cerrahi ve radyasyon tedavilerine yardımcı olarak kullanılır. Cerrahi öncesi tümörün kitlesini küçültmek için (neoadjuvan tedavi), cerrahi ve radyasyon tedavisi sonrası kalan hücreleri yok etmek için (adjuvan tedavi) kullanılır (Bozkurt vd., 2000; Calabresi vd., 2001; Larner vd., 2005).

Kemoterapidaki amaç, ilaçlarla tümörün büyümesini önleyecek sitotoksik etki sağlamaktır. Böylece hücre büyümesini sağlayan metabolik olayların engellenmesi sağlanır. Burada ki amaç bu ilaçların malign hücreler dışında hiçbir sağlıklı hücreye zarar vermemesidir. Günümüzde tedavide kullanılan ilaçlar, kanser hücrelerine özgü etki göstermemekte ve çoğalmakta olan tüm hücreleri etkilemektedir. Bundan dolayı daha etkili ve daha güvenli ilaç moleküllerinin tasarımına yoğunlaşılması gerekmektedir. Yapılan literatür çalışmasında antikanser özelliği yüksek olan fonksiyonel gruplar arasında, kalkonlar ve hidrazon yapılarının bulunması bu türevler üzerindeki ilgiyi arttırmıştır.

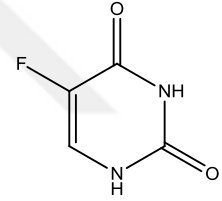
Kalkon türevleri [(1,3-disüstitüe)-2-propen-1-on] flavonoid ailesinin bir üyesidir. Kalkonlar biyolojik aktivite açısından çok zengin olup,

kolay sentezlenebildikleri için ilaç sanayisinde oldukça çok kullanılmaktadırlar. Sentetik ve doğal yollarla elde edilebilen kalkon türevlerinin karsinojenezin her düzeyinde etkili olduğu ve kanser hücrelerine karşı etkinlik arz ettiği literatürlerde kayıtlıdır.

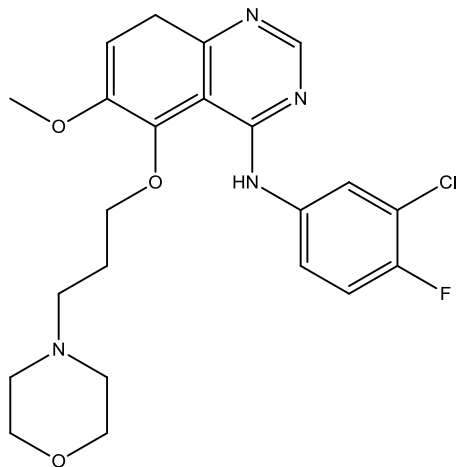
Morfolin halkası taşıyan kalkon türevlerinin antiproliferatif aktiviteleri üzerine daha önce yapmış olduğumuz çalışmalarda özellikle flor atomu taşıyan yapıların daha etkili olduğunu tespit etmiştik (Kürşun vd., 2011). Bu bağlamda, ayrıca yaptığımız literatür araştırmalarında, morfolin halkası içeren ve F atomu ve CF₃ grupları bulunduran bileşiklerin antikanser özelliklerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Halen kanser tedavisinde kullanılan morfolin halkası ve flor atomu taşıyan Alektinib, Gefitinip, Kanertinib, 5-Florourasil, Floksuridin ve Flutamid antikanser ilaçlardır.



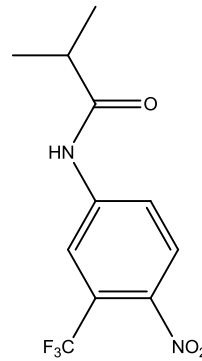
Alektinib



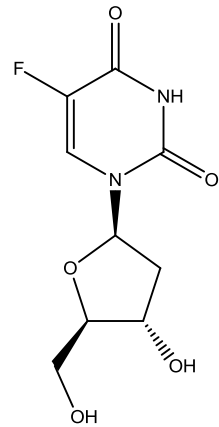
5-Florourasil



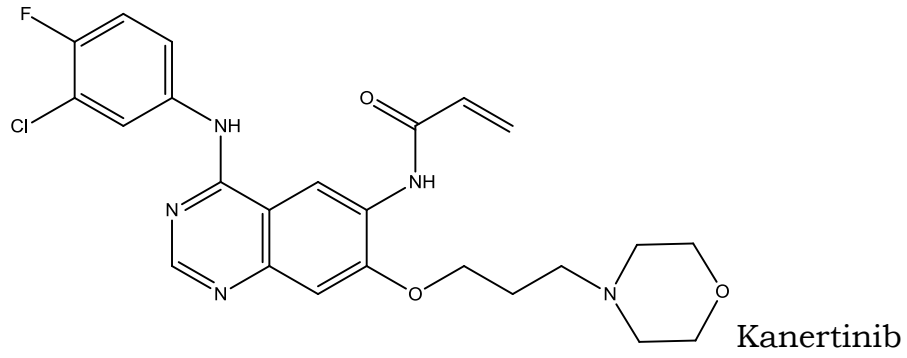
Gefinitib



Flutamid

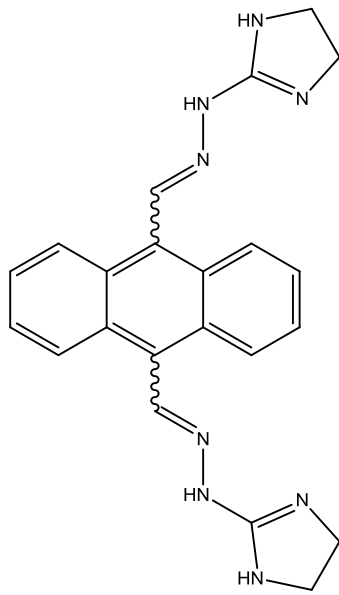


Floksuridin

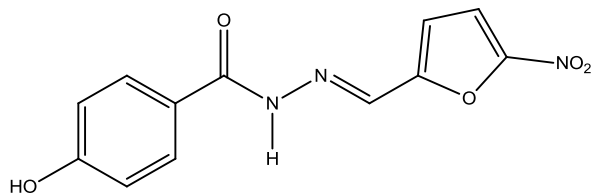


Ayrıca kalkon fonksiyonel grubu, benzoil veya sülfonil hidrazon grupları ile yer değiştirdiği zaman farmakolojik aktivitedeki değişiklikleri tespit etmek amacıyla başlangıç maddesi olan morfolin halkası içeren keton sabit tutularak hidrazon türevi bileşikler sentezlenmiştir.

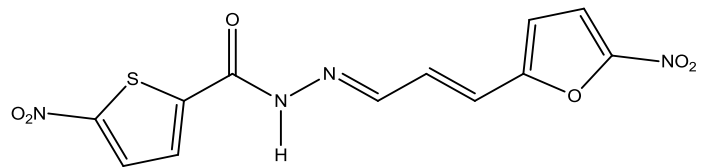
Hidrazonlar, azometin grubu içeren Schiff bazlarının özel bir üyesidir. Hidrazonlar da geniş bir farmakolojik aktiviteye sahip olup son yıllarda kanser aktivitesi üzerine birçok araştırma bulunmaktadır. Bisantren, Nifuroksazid, Nifurzid gibi ilaçlar tedavide kullanılan hidrazon türevi antikanser ajanlardır.



Bisantren



Nifuroksazid



Nifurzid

Buna ek olarak ilaçların dizayn edilmesinde en önemli faktörlerden birisi de enzim inhibisyonu çalışmalarıdır. Karbonik anhidraz (CA) bütün organizmalarda yaygın olarak bulunan ve aktif bölgesinde Zn^{+2} iyonu olan bir metaloenzimdir (karbonat hidroliz E.C.4.2.1.1). Bu enzimin birincil substrat olan bikarbonat, sodyumun taşınması, CO_2 'in taşınması, tampon olarak ve birçok biyokimyasal reaksiyonda bir metabolit olarak yer almaktadır. CA, karbondioksiti HCO_3^- iyonuna çevrilmesini dönüşümlü olarak katalizlemektedir. Bu reaksiyon solunumun düzenlenmesi ve gaz değişimi, asit baz dengesinin düzenlenmesi, görme, kemik gelişimi ve işlevselliği, kalsifikasyon, metabolizma, hafıza ve sinyal iletimi, tat alma, tükürük üretimi, pankreas sıvılarının üretimi, bağırsaklarda iyonların emilimi, kas fonksiyonları, sinir sistemi, üreme sıvılarının düzenlenmesi, hücrel strese uyum, tümör hücrelerinin çevresini asitleştirmesi ve değişik biyosentetik yollar (glukoneogenez, lipogenez ve üre sentezi) gibi değişik biyolojik proseslerde bulunmasından dolayı önemlidir (Supuran vd., 2008).

Karbonik anhidraz inhibitörleri 50 yıldır diüretik ve yaklaşık olarak 25 yıldır da antiglokagon ilaç olarak kullanılmakta ve bunların büyük bir kısmını sülfanilamid türevleri oluşturmaktadır. Ayrıca bu enzimin inhibitörleri antiepileptik, dağ hastalığı, mide ve onikiparmak bağırsağı ülseri, nörolojik bozukluklar ya da osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır (Supuran vd., 2004a; Wang vd., 2009; Gilmour vd., 2010). Son yıllarda karbonik anhidraz enzimlerinin kanser ve obezite gibi hastalıkların tedavisinde hedef enzim olabileceği belirtilmiştir (Supuran vd., 2004b). Bu enzimlerin çok yönlü kullanılmasının sebebi birçok hücre, dokuda ve organda 14 farklı izoenziminin bulunmasının yanı sıra önemli fizyolojik fonksiyonlarda bulunmasıdır. Bu enzimler birçok bakteri ve mantarlarda bulunmasından dolayı bu türlerin neden olduğu hastalıkların tedavisinde de hedef enzim olabileceği rapor edilmiştir. Bu nedenle CA enziminin inhibitörlerinin keşfi önemlidir. Karbonik anhidraz ve

onların inhibitörleri ile ilgili çalışmalar yıllardan beri dikkat çekicidir. Çünkü bu alanda yapılan çalışmalar; yeni ilaçlar ve hastalıkların teşhisi için yeni tanı araçları geliştirilmesinin yanı sıra yaşam bilimlerinde temel süreçlerinin anlaşılmasına da yardımcı olmaktadır. Bu çalışma kapsamında karbonik anhidraz I ve II enzimleri için spesifik inhibitörlerin tespit edilmeside hedeflenmiştir.

Kanserli hücreler normal hücrelere kıyasla yaklaşık olarak 10-15 kat daha fazla glikoz tüketmektedir. Alınan glikoz, hücrenin enerji kaynağı olarak kullanılmakla beraber aynı zamanda glikoliz metabolizmasının ara metabolitleri yoluyla biyomoleküllerin sentezi için karbon kaynağı olarak da kullanılmaktadır (Goel vd., 2003). Glikoliz metabolizmasındaki bu farklılık bu duruma uyum sağlaması için bazı enzimlerin izoenzimlerinin bu dokularda daha fazla sentezlenmesine yol açmıştır. Bu enzimler doku spesifik oldukları için kanserle mücadelede yeni hedefler olarak tanımlanmaktadırlar. Glikozun hücre içi kullanımında piruvat kinaz izoenzimi M2, PKM2 kritik bir role sahiptir (Gupta vd., 2010; Hamanaka vd., 2012). İlginç bir şekilde, literatürde bu enzimin hem inhibitörlerinin hem de aktivatörlerinin, kemoterepik amaçlı kullanılabileceği belirtilmiştir. Bu enzimim aktivatörleri kanser hücrelerinin normal hücreler gibi metabolik bir yapıya kavuşmasını sağlayarak hücrelerin çoğalma hızların düşüreceği belirtilmiştir. İnhibitörlerinin ise kanserli dokudaki glikolizi durdurarak hücrede enerji eksikliği oluşturarak hücre çoğalmasını durduracağı ifade edilmiştir (Harris vd., 2012).

Biz de çalışmamız da sentezlediğimiz bileşiklerin piruvat kinaz izoenzimi M2 (PKM2), (hCA I ve CA II), glokom ve epilepsi tedavisinde kullanılan inhibitor ve aktivatör etkileri incelendi.

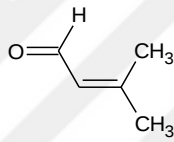
BÖLÜM 2

KAYNAK ÖZETLERİ

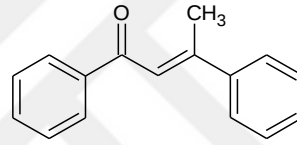
2.1. Kalkon Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri

2.1.1. Kalkon Türevi Bileşiklerin Sentez Yöntemleri

Kalkon türevi bileşikler; α , β -doymamış karbonil (-COCH=CH-) yapısı içeren bileşiklerdir. En basit alifatik kalkon 3-metilbüt-2-enal (**1**) ve aromatik kalkon türevi olarakta 1,3-difenillbüt-2-en-1-on (**2**) yapısında olan bileşiklerdir.



1



2

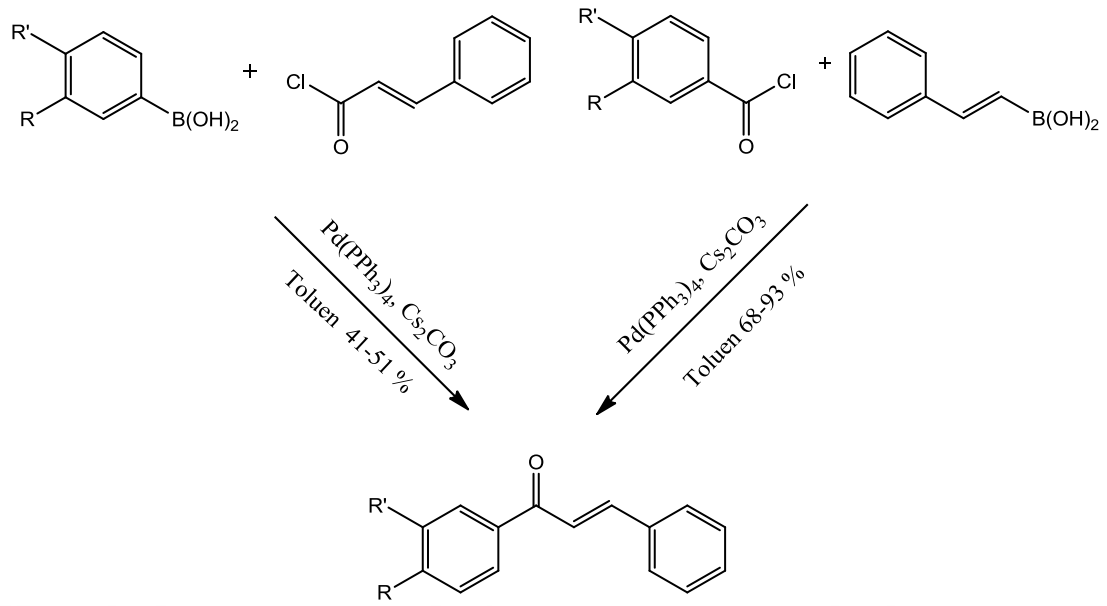
Kalkon türevleri aromatik/alifatik aldehit ve ketonlardan Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile kolayca sentezlenebilmektedir. Ayrıca sinamik asit ile fenollerin açılmesi (Nasir vd., 2013), aril vinil ketonlar ile aril iyodürlerin Heck eşleşmesiyle (Wu vd., 2010), aril halojen tuzları ile arilpropargil alkollerin paladyum katalizörü (Al-Masum vd., 2011) gibi farklı metotlar da kalkon eldesi mümkündür.

Kalkonların, sentezinde Claisen-Schmidt yöntemiyle keton ve benzaldehitlerin NaOH veya KOH kullanarak alkol içerisinde muamelesi sonucu elde edilebilirken, son yıllarda katalizör olarak HCl ve AlCl₃ kullanıldığında gerçekleştirilmektedirler (Singh vd., 2015). Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda, bu reaksiyon çözücüsüz

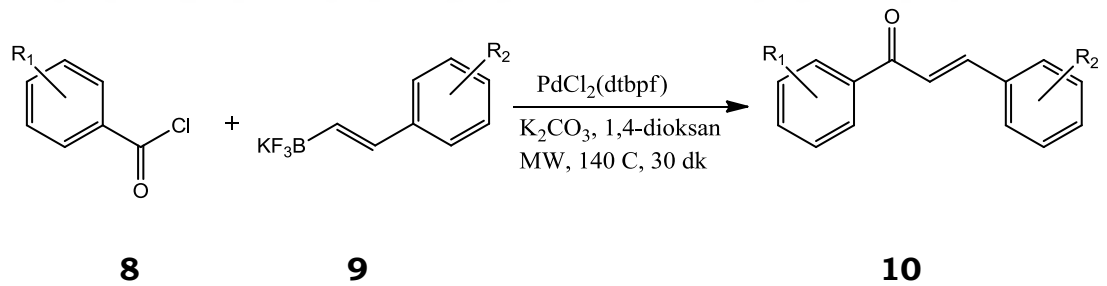
olarak da gerçekleştirilmektedir. Fringuelli vd. (2004), 1,5,7-triazabisiklo[4.4.0]dek-5-en bileşiğini organokatalizör olarak kullanmışlar ve asetofenon ve benzaldehiti 80°C'de 3 saat karıştırarak bir seri kalkon türevi elde etmişlerdir. Li vd. (2013) aynı yöntemle grafin asiti kullanarak 140°C'de 30 dak. elektromanyetik karıştırıcıda karıştırarak benziliden asetofenonu elde sentezlemişlerdir. Sebti vd. 2002 yılında Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile kalkon türevlerinin eldesi üzerine yaptıkları çalışmada, arilaldehitler ile sübstitüe asetofenonları oda sıcaklığında, sodyum nitrit ve hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) katalizörlüğünde reaksiyona sokmuşlar, ve verim ve zaman açısından değerlendirmişlerdir. Sentezledikleri kalkon türevi bileşikler 6-24 saat arasında % 58-98 oranında verim ile elde edilirken ortama katalitik miktarda benziltriethylamonyum klorür ilave edildiğinde verimde artma (% 81-98), zamanda kısalma (2-16 saat) meydana geldiğini tespit etmişlerdir.

Wu vd. (2010) bir dizi kalkonu aril halojenür ve stirenin Pd katalizörünü kullanarak CO içerisinde karbonil atif Heck eşleşmesi yöntemine göre sentezlemişlerdir.

Kalkon türevi bileşiklerin sentezinde bir başka yöntem de, Eddarir vd. tarafından 2003 yılında Suzuki Miyaura reaksiyonuna göre sentezlenmesidir. Bu yöntemde göre birincisinde, arilboronik asitler (**3**) ile sinamoil klorür (**4**) kullanılarak yapılır, ikincisinde ise fenilvinilboronik asit (**5**) ve benzoil klorür (**6**) ile gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen 1,3-diaril kalkon türevleri birinci yöntemde verim % 41-51 iken ikinci yöntemde % 68-93 olarak yükseldiği belirtilmiştir (Eddarir vd., 2003).



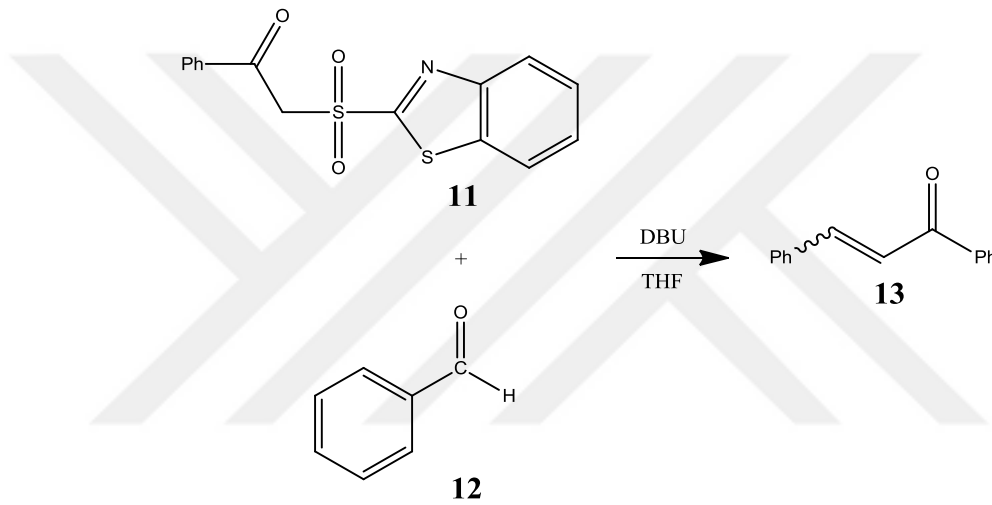
Al-Masum vd. (2011) benzoil klorür (**8**) ve potasyumstiriltrifloroborat (**9**) kullanarak Pd katalizörlüğünde çapraz eşler reaksiyonu mikrodalga ışıması ile bir seri kalkon (**10**) türevi bileşik sentezlemişlerdir.



Krishnakumar vd. (2011) etkili bir sentez metodu olarak sübstitüe aldehit ve asetofenonu kuru ortamda $\text{TiO}_2\text{-SO}_4$ katalizörüyle birlikte 420W'da 60 sn mikrodalgada ısınlıyarak çözücüsüz ortamda katı asit katalizörü aracılığıyla sentezlemişlerdir. Katı karışımdan katalizörü ayırmak için etil asetatla filtrasyon yapılarak elde ettikleri kalkon türevlerini yüksek verimle, ucuz, kısa zamanda sentezlediklerini bildirmişlerdir ve ayrıca reaksiyonda kullanılan katalizörü kolayca geri kazandıklarını rapor etmişlerdir.

Nasir vd. (2013), 2,4-dimetil-1,3,5-triolbenzen ve sinamoil klorürü, AlCl_3 ile farklı bir yöntem olan Friedel- Crafts açılmasıyla kalkon sentezi yapmışlardır.

Kumar vd. (2010), kalkonlarda diastereomer seçiciliği artırmak ve *E* formunda sentezlemek için 2-(benzo[d]tiyazol-2-il-sülfonil)-1-feniletanon (**11**) ve benzaldehiti (**12**) -78°C 'de DBU ve THF varlığında reaksiyonu gerçekleştirmişlerdir. Bu Julia-Kocienski olifinasyon yönteminde, sıcaklığın düşük olmasından dolayı verimin azaldığı saptanmıştır.

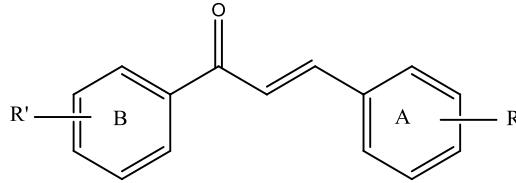


2.1.2. Kalkon Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri

Kalkonlar, antimalariyal (Motta vd., 2006, Awasthi vd., 2009, Cheng vd., 2000, Lim vd., 2007), antikanser (Achanta vd., 2006, Romagnoli vd., 2008, Echeverria vd., 2009, Szliszka vd., 2010, Ilonga vd., 2010), antiprotozoal (Lunardi vd., 2003, Awasthi vd., 2009, Begum vd., 2011), antiinflamatuvar (Yadav vd., 2011, Zhang vd., 2010), antibakteriyal ve antifungal (Hamdi vd., 2011, Bhatia vd., 2009), (Bag vd., 2009, Lahtchev vd., 2008), antikonvülsan (Kaushik vd., 2010), antioksidan (Vasil'ev vd., 2010, Sivakumar vd., 2011, Vogel vd., 2008), antimitotik (Romagnoli vd., 2008) gibi geniş farmakolojik aktivitelere sahiptir. Bunun yanı sıra özellikle memeli α -amilaz

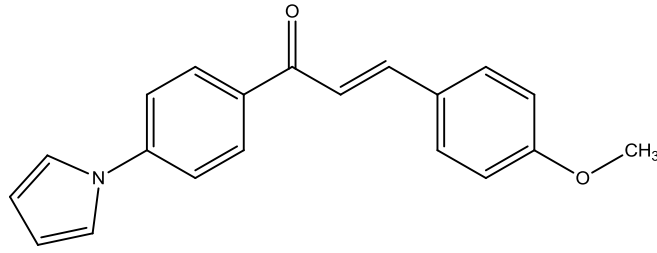
(Najafian vd., 2011) başta olmak üzere siklooksijenaz (COX) (Zarghi vd., 2006) ve monoamin oksidaz (MAO) (Chimenti vd., 2009) gibi enzim inhibisyonları da gösterdikleri literatürde kayıtlıdır.

Liu vd (2001) yapmış oldukları çalışmada, 2'3'4'-trimetoksi, 2'4'-dimetoksi, 4'-metoksi, 4-etoksi, 2'4'-dihidroksi ve 4-hidroksi asetofenon türevlerini sabit tutarak sentezledikleri 93 adet kalkon türevinin (**14**) *Plasmodium falciparum* karşı *in vitro* antimalaryal aktivitesini incelemişlerdir. B halkasında trimetoksi grubu, A halkasında 4-triflorometil grubu taşıyan bileşiğin IC₅₀ değeri 3 µM, A halkasında 3-kinolinil grubu taşıyan bileşiğin IC₅₀ değeri 2 µM; B halkası 2,4-dimetoksi grubu, A halkası 2,4-dimetoksi taşıyan türevi IC₅₀ değeri 21 µM, 4-etil grubu taşıyan türev IC₅₀ değeri 2.4 µM, 3 kinolinil grubu taşıyan türev IC₅₀ değeri 2.2 µM; B halkası 4-metoksi grubu ve A halkasında ise 3-kinolinil grubu taşıyan türevin IC₅₀ değeri 4.8 µM olarak bulunmuştur. Yapılan yapı-aktivite çalışmaları sonucunda A halkasında 3-kinolinil grubu taşıyan türevlerin sentezlenen tüm kalkonlardan daha etkili olduğu, hidroksi grubu taşıyan kalkonların ise zayıf aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir.



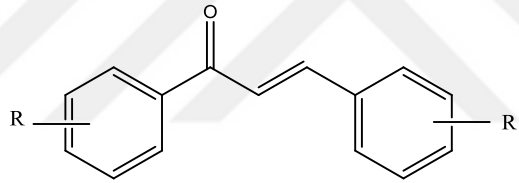
14

Bir başka çalışmada ise, Awasthi vd. (2009) onbir tane yeni kalkon analogu sentezlemiş ve bu bileşiklerin sıtma parazitine karşı inhibitör aktivitesini değerlendirmişlerdir. Bileşiklerin sıtma tedavisinde ilaç olarak kullanılan klorokin hassas *Plasmodium falciparum* suşuna karşı *in vitro* inhibitör aktiviteleri incelendiğinde 3-(4-metoksifenil)-1-(4-pirol-1-il-fenil)prop-2-en-1-on (**15**) bileşiğinin (IC₅₀ değeri 1.61 µg/mL) en aktif bileşik olduğunu tespit edilmiştir.



15

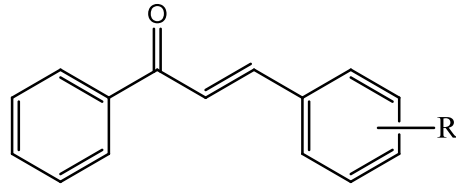
Lunardi vd. (2003), *Leishmania braziliensis* ve *Trypanosoma cruzi* parazitlerine karşı 10 tane yeni kalkon türevi bileşik (**16**) sentezlemişler ve bu bileşiklerin antiprotozoal aktivitesini incelemişlerdir. Sentezlenen bu bileşikler, referans ilaç olarak kullanılan benznidazol ve amfotersin B ile kıyaslandığında özellikle nonsüstitüe türevinin, klor ve brom atomları içeren türevlerin konsantrasyona bağlı olarak iyi inhibitör aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir.



16

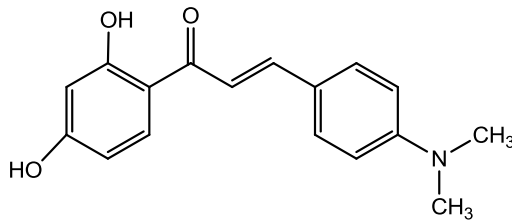
R:H, R₁:H; R:Cl, R₁:H; R:H, R₁:Cl; R:Br, R₁: Cl

1,3-diaril kalkon türevleri, yapılarındaki α,β -doymamış karbonil grubundan dolayı antienflamatuvar aktiviteleri yüksek çıkmaktadır. Yadav vd. (2011) sentezlemiş oldukları bir dizi kalkon serisini karragenon indüklenmiş (carrageenon-induced) sıçan arka pençe ödemi modeli kullanarak antienflamatuvar aktivite taramasına tabi tutmuşlardır. Sonuç olarak araştırmacılar, elektron çekici grupların etkisinden dolayı fenil halkasının 4 konumuna bağlı flor atomu taşıyan bileşiğin (**17**) % 67.69 ve fenil halkasının 4 konumuna bağlı klor atomu taşıyan bileşiğin (**18**) % 57,53 inhibisyon göstererek antienflamatuvar aktivitesinin en yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

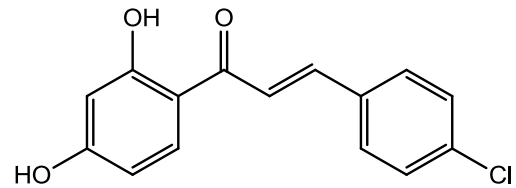


R= 4-F (**17**), 4-Cl (**18**)

Zhang vd. (2010) sentezledikleri kalkon bileşiklerini antienflamatuvar aktivitesini, indüklenmiş kulak ödemi üzerinde *in vivo* olarak incelenmiş ve ilaç olarak kullanılan ibuprofenin %53 inhibisyon gösterirken; (*E*)-1-(2,4-dihidroksifenil)-3-(4-dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin (**19**) % 62,55 inhibisyon ve (*E*) 3-(4-klorofenil)-1-(2,4-dihidroksifenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin (**20**) ise % 68,17 inhibisyon gösterdiğini tespit etmişlerdir.

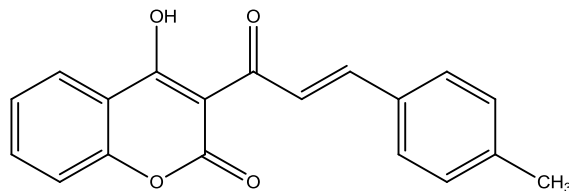


19



20

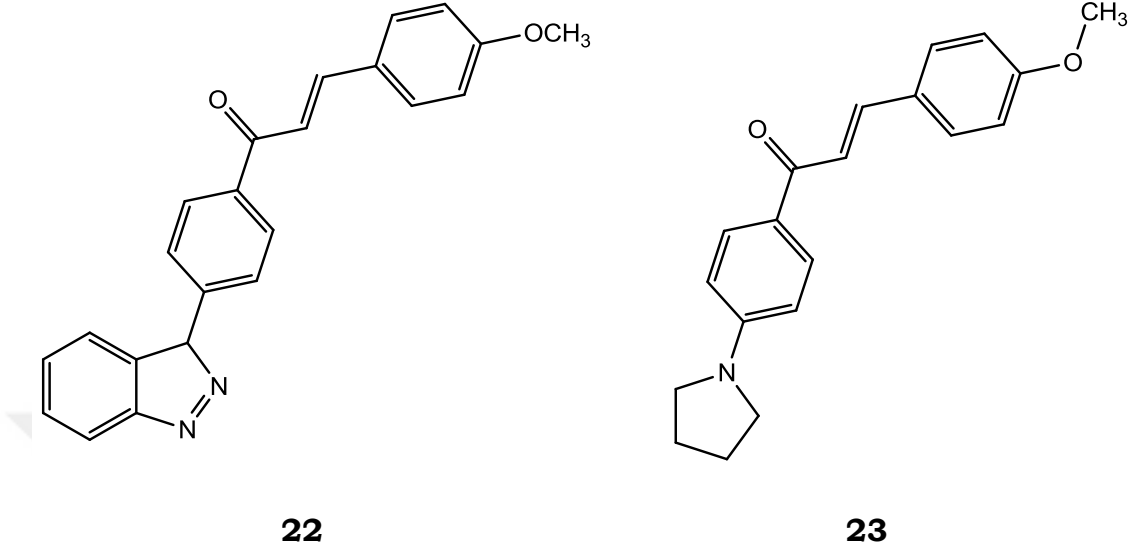
Hamdi vd. (2011) sentezledikleri bir dizi kumarin halkası taşıyan kalkon bileşikleri üzerinde antibakteriyal ve antioksidan aktiviteyi incelediklerinde, 3-((*E*)-3-(*p*-tolil)prop-2-enil)-4-hidroksi-2*H*-kromen-2-on bileşiğinin (**21**) 2.07 μ M IC₅₀ değerinde en etkili türev olduğunu saptamışlardır.



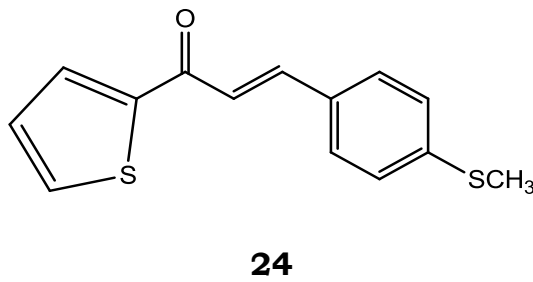
21

Avasthi vd. (2009) yaptıkları bir çalışmada kalkonlar üzerinde antifilariyal aktiviteyi incelemişler ve 1-(4-benzotriazol-1-il-fenil)-3-(4-

metoksifenil)prop-2-en-1-on (**22**) ve 3-(4-metoksifenil)-1-(4-prolidin-1-il-fenil)prop-2-en-1-on (**23**) bileşiklerinin etkili bileşikler olduğunu bildirmişlerdir.

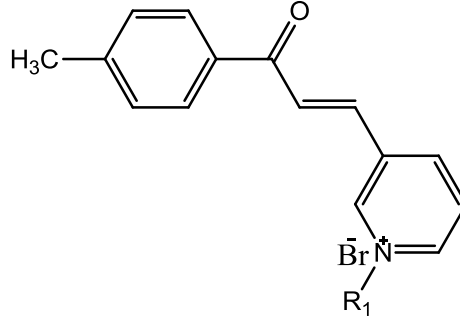


Bag vd. (2009), tiyofen gibi kükürt ve heteroaromatik halka içeren ve metiltiyo grubuna sahip olan bir seri kalkon sentezleyip bu bileşiklerin antifungal aktivitelerini *in vitro* olarak incelediklerinde, bu bileşiklerden **24** nolu bileşiğinin 5 µg/mL değeriyle *Candida albicans* ATCC 10231 (flukanozol seçici) ve *Candida albicans* NCIM 3446 (flukonazol dirençli) olduğunu ve antifungal aktivitesinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.



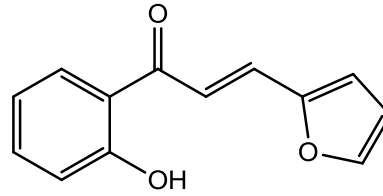
Yaylı vd. (2010), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus vulgaris* ve *Escherichia coli*’ ye karşı sentezledikleri 3- ve 4-azokalkon bileşiklerinin mikrodilasyon metoduyla antimikrobiyal aktivitesini incelemişlerdir. Sentezledikleri tüm bileşiklerin (**25**) Gram-pozitif bakterilere karşı minimum

inhibitör konsantrasyonunun (MİK) 4.7 µg/mL değerinden daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir.



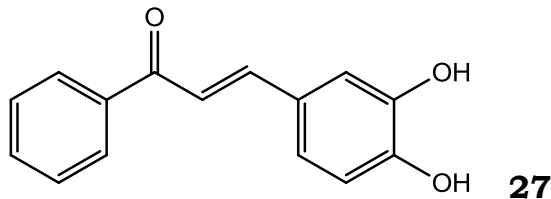
25

Begum vd. (2011) QSAR çalışması yaparak çeşitli elektronik ve fizikokimyasal parametreler kullanarak sentezledikleri bir dizi kalkon türevlerinden, (2*E*)-3-(1,3-benzodioksol-5-il)1-fenilprop-2-en-1-on ve (2*E*)-3-(4-klorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-on bileşiklerinin LC₅₀ değerini 5 µmol.dm⁻³ değerine sahipken 3-(furan-2-il)-1-(2-hidroksifenil)prop-2-en-1-on (**26**) bileşiğinin LC₅₀ değerinin 19 µmol dm⁻³ sivrisinek larvisid aktivitesine sahip olduğunu tespit etmişlerdir.



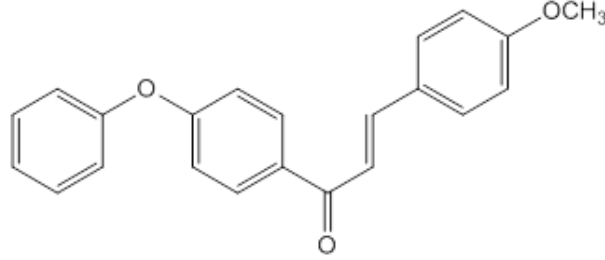
26

Vasil'ev vd. (2010) sentezledikleri bir seri kalkon türevinin antioksidan aktivitesini test etmişler ve kalkon bileşiklerinden fenil halkasının 3 ve 4 konumlarında hidroksi taşıyan türevinin (**27**) yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir.

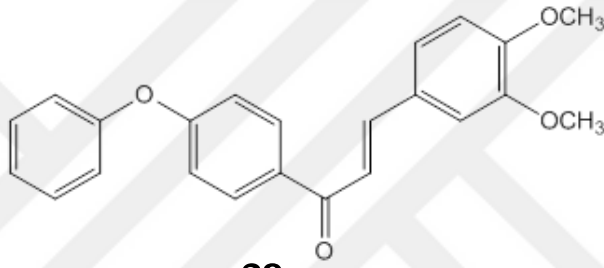


27

Kaushik vd. (2010) bazı fenoksi kalkonların maximal elektroşok (MES) metoduyla antikonvülsan aktivitesini incelenmişler, 4-metoksi (**28**) ve 3,4-dimetoksi (**29**) grupları taşıyan kalkonların antikonvülsan aktivite gösterdiğini gözlemlemişlerdir.

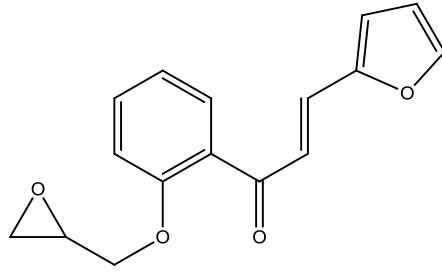


28

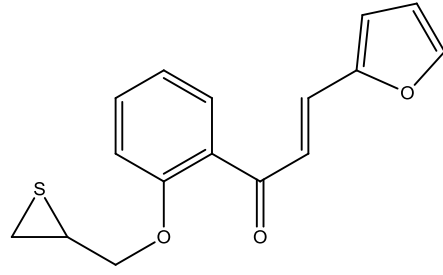


29

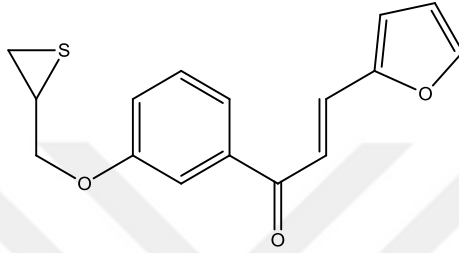
Jeon vd. (2016) heteroaromatik halkaya sahip kalkon türevi bileşiklerin epoksit ve tiyoepoksitle reaksiyonu sonucu 22 tane yeni kalkon türevi sentezlenmişlerdir. Araştırmacılar, bu bileşiklerin topoizomeraaz I, II aktivitelerini ve sitotoksik aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşik (**30**) 20 μM 'de %24.2 inhibisyon ile topoizomeraaz I aktivitesi gösterirken; bileşik (**31**) 20 μM 'de %30.6 inhibisyon, **32** 20 μM 'de %29.8 inhibisyon, **33** 20 μM 'de %24.7 inhibisyon ile bileşiklerinin topoizomeraaz aktivitesinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bileşik **31** T47D'de (insan göğüs) hücrelerinde (IC_{50} : $6.61 \pm 0.21 \mu\text{M}$), bileşik **33**'ün MDA-MB468 (Metastatik bölgede türetilmiş insan üçlü negatif meme adenokarsinoma) hücrelerinde (IC_{50} : $4.32 \pm 0.18 \mu\text{M}$) sitotoksik aktivitelerinin yüksek olduğu görülmüştür.



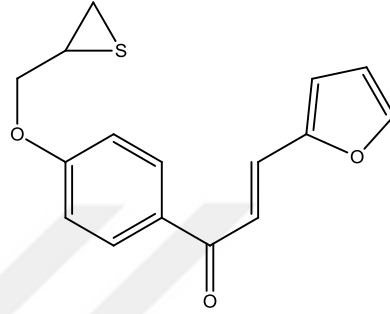
30



31

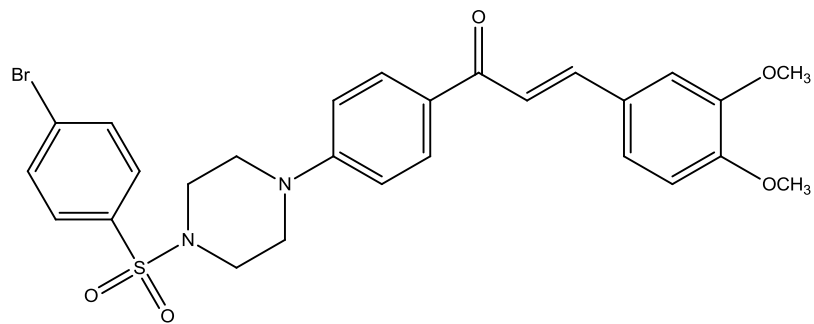


32



33

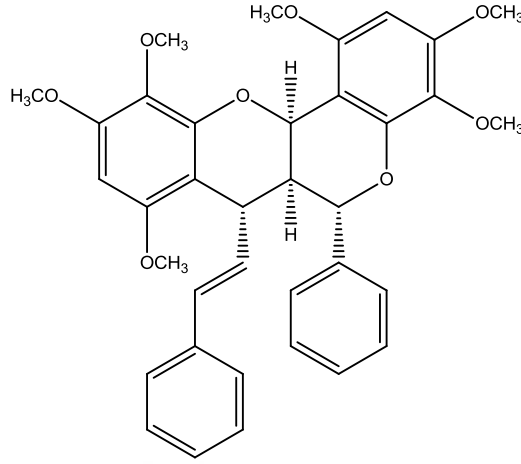
Li vd. (2017) sentezledikleri bir seri kalkon türevinin *in vivo* antienflamatuvar aktivitesini incelemişler ve modelleme çalışmasını yapmışlar, sonuç olarak bileşik **34**'ün en aktif bileşik olduğunu saptamışlardır.



34

Salae vd. (2017) *Uvaria siamensis* köklerinden izole ettikleri kalkon türevi olan 8'',9''-dihidrovelvitşin H, uvarin A-C; dependensin, velvitşin E ve flavonoid yapısındaki bileşiklerin antimalaryal, antimikrobiyal ve sitotoksik aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Bu

bileşiklerin içinden dependensinin (**35**) (IC_{50} : $4.21 \pm 0.328 \mu M$) en etkili yapı olduğunu tespit etmişlerdir.

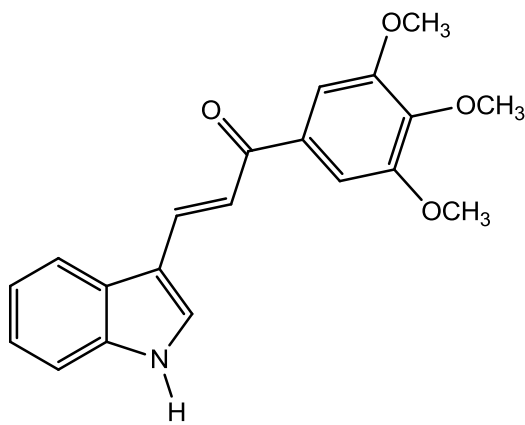


35

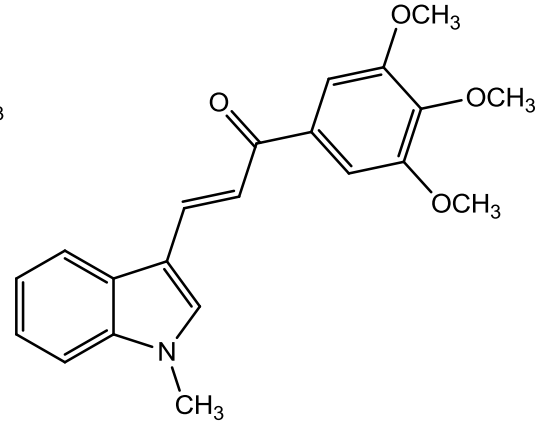
2.1.3. Kalkon Türevi Bileşiklerin Antikanser Aktiviteleri

α,β -Doymamış keton yapısına sahip olan kalkon türevi bileşiklerin birçok farmakolojik aktivitelerinin yanısıra antikanser aktivitesi araştırmacıların dikkatini çekmekte ve kalkon türevlerinin antikanser aktivite çalışmaları öncelik kazanmaktadır. Bu bağlamda son yıllarda bu alanda yapılan çalışmalardan bazıları tanesi aşağıda verilmiştir.

Kumar vd. (2010) sentezledikleri bir seri indol halkası taşıyan kalkonları 3 tane insan kanser hücresi olan A-549 (akciğer kanser hücresi), PaCa-2 (pankreas kanser hücresi), PC-3 (prostat kanser hücresi) hücre hatları üzerinde antikanser aktivitelerini incelemişler, **36** ve **37** numaralı bileşiklerinin 48 saat sonucunda sırasıyla 0.03 ve 0.09 μM IC_{50} değerleriyle pankreas kanser hücresine karşı seçici aktivitesinin olduğunu tespit etmişlerdir.

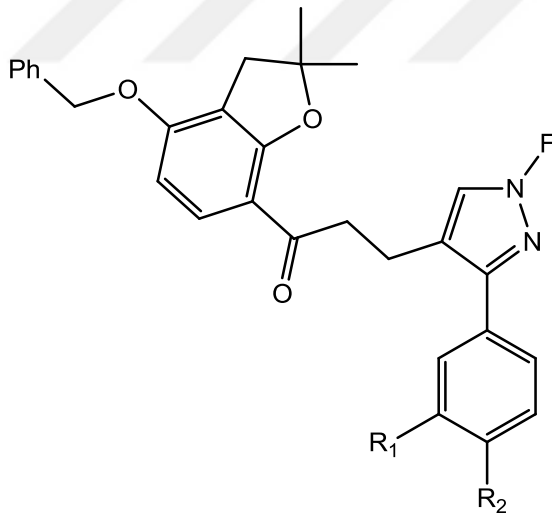


36



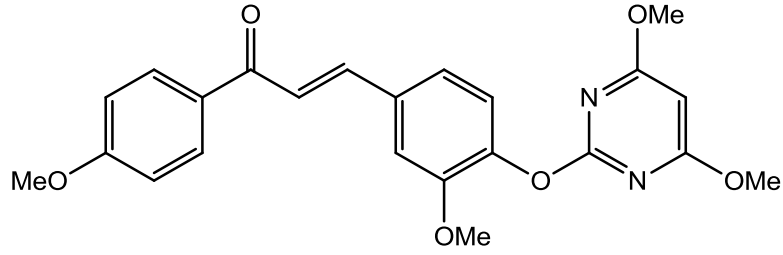
37

Nagaraju vd. (2012) yeni bir sınıf olan hibrit kalkonlarını sentezlemiş ve PC-3 (prostat kanseri), HT-29 (kolon kanseri), B-16 (fare makrofajlar) ve NCI-H460 (akciğer kanseri) hücrelerinde antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar bileşik **38**, **39** ve **40**'ın prostat kanserine karşı aktivitelerinin yüksek olduğunu ($IC_{50} = 8.4$, 7.9 ve $5.9 \mu M$) tespit etmişlerdir



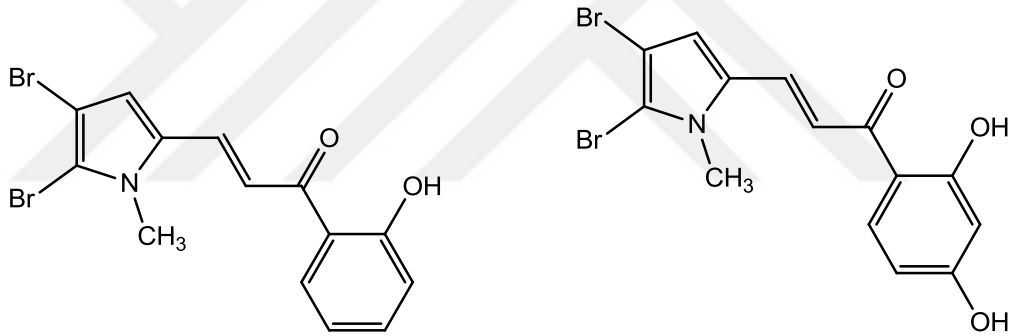
Bileşik	R ₁	R ₂
38	H	Cl
39	H	OCH ₃
40	NO ₂	H

Jin vd. (2013) bir seri kalkon türevlerinin antikanser aktivitesini incelemişler ve **41** numaralı bileşiğinin, MGC-803 (gastrik karsinom hücreleri) ve MCF-7 (insan göğüs kanseri hücrelerine) karşı sırasıyla IC_{50} 12.5 ve $15.9 \mu M$ değerleriyle, IC_{50} 9.68 ; $16.8 \mu M$ değerlerine sahip kurkumin referans standartından daha iyi aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



41

Rane vd. (2013) sentezledikleri yeni kalkon türevi bileşiklerin antikanser aktivitesini incelemişler ve yapısında hidroksi fenil halkası taşıyan **42** ve **43** numaralı bileşiklerin, inceledikleri bütün kanser hücre hatlarında MCF-7 (meme), PA1 (yumurtalık), Caco-2 (kolon), WRL68 (karaciğer), KB403 (ağız kanser hücrelerinde) değişen oranlarda aktivitelerinin yüksek olduğunu bulmuşlardır. Aşağıdaki tabloda **42** ve **43** numaralı bileşiklerin aktivite sonuçları verilmiştir.

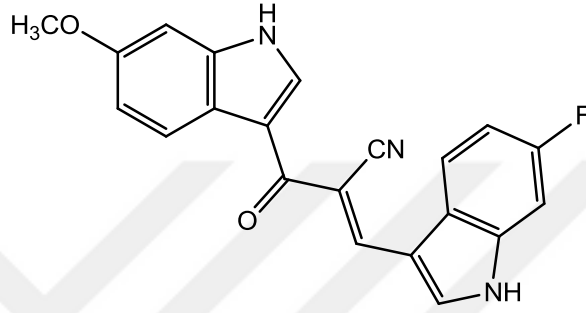


42

43

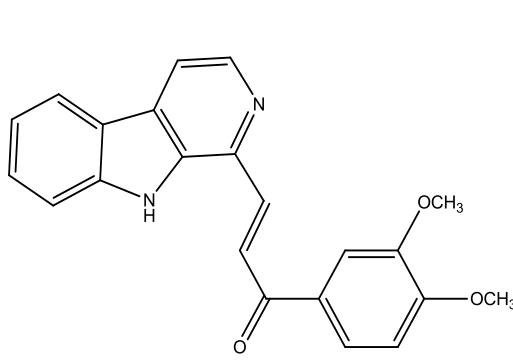
Bileşik	MCF-7 IC ₅₀ (μM)	PA1 IC ₅₀ (μM)	WRL68 IC ₅₀ (μM)	Caco-2 I C ₅₀ (μM)	KB ₄ O ₃ IC ₅₀ (μM)
42	2.51	1.25	0.33	3.16	8.32
43	1.61	0.83	0.18	3.53	12
Taxol (referans)	0.005	0.008	0.004	0.008	0.001

Kumar vd. (2014) yaptığı çalışmada, mikrodalga ışıması kullanarak sentezledikleri 23 tane α -siyano-bis(indol) kalkonları, üç tane insan kanser hücre hatlarında karşı *in vitro* antikanser aktivitesini incelemişler ve bu bileşiklerden **44**' ün A549 akciğer kanser hücresine karşı 0.8 μ M IC₅₀ değeriyle en yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.

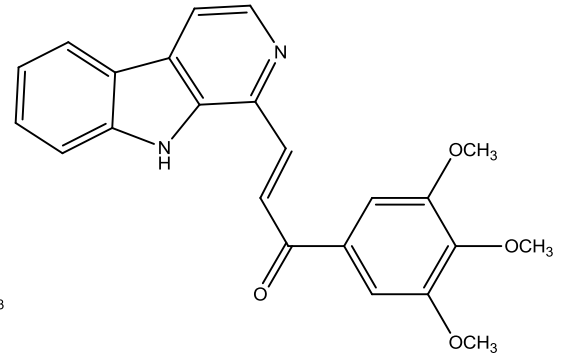


44

Chauhan vd. (2014) β -karbolin halkası taşıyan bir seri kalkon sentezlemişler ve bunların MiaPaCa-2 (pankreas), PLC/PRF/5 (karaciğer), SKOV-3 (yumurtalık), DU-145 (prostat), A-172 (beyin), A549 (akciğer), MCF-7 (meme), DLD-1 (kolon) hücrelerinde antiproliferatif aktivitelerine incelemişlerdir. Bunlardan 3,4-dimetoksi fenil türevi taşıyan (**45**) ve 4,5-trimetoksifenil türevi (**46**) bileşiklerinin sırasıyla 2.25 μ M ve 3.29 μ M IC₅₀ değerleriyle katı tümör dokulu meme kanser hücresine karşı en yüksek antiproliferatif aktivite gösterdiklerini bulmuşlardır. Bileşik **45**'in, aynı zamanda meme kanseri hücrelerinde, DNA bölünmesi ve apoptoza neden olduğu da belirtilmiştir.

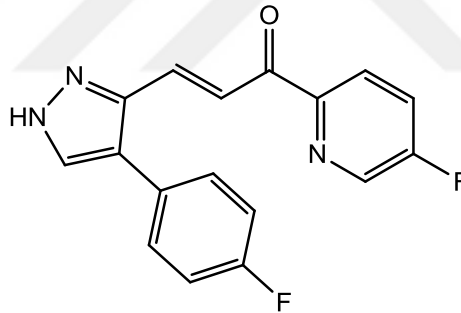


45



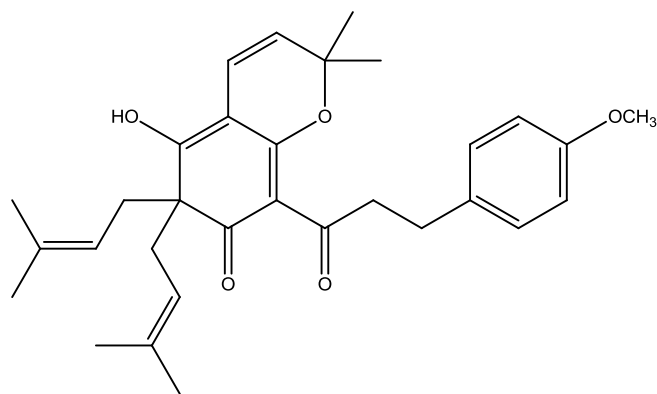
46

Sankappa vd. (2015) bir seri yeni pirazol halkası taşıyan kalkon türevleri sentezlemişler, MCF-7 (göğüs kanseri) ve HeLa (rahim ağzı kanseri) hücre hatlarında antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar sentezledikleri kalkon türevleri içinde **47** numaralı bileşiğinin, HeLa hücre hattında IC_{50} 0.018 μ M ve MCF-7 hücre hattında IC_{50} 0.047 μ M değerleriyle her iki hücrede de en yüksek aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.



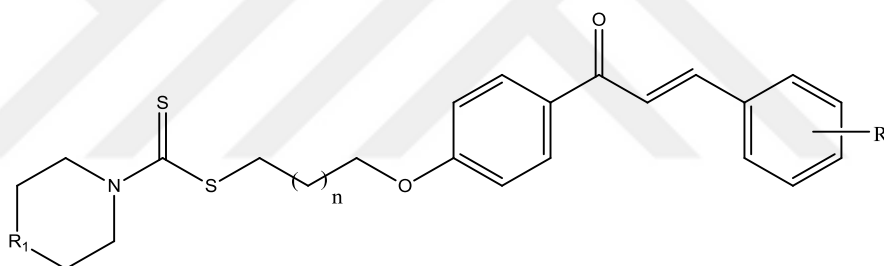
47

Kang vd. (2016) Afrika, Asya ve Avustralya'nın tropik bölgelerinde yetişen *Flemingia philippinensis* bitkisinin köklerinden izole ettikleri iki tane kalkon türevi bileşik olan flemifillipinon B ve C'nin PC-3 (insan prostat kanseri), Bel-7402 ve CaEs-17 hücre hatlarına karşı antikanser aktivitelerini incelediklerinde, bileşik **48**'in sırasıyla 14.12 μ M; 1.91 μ M; 2.58 μ M değerleriyle en yüksek aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir.



48

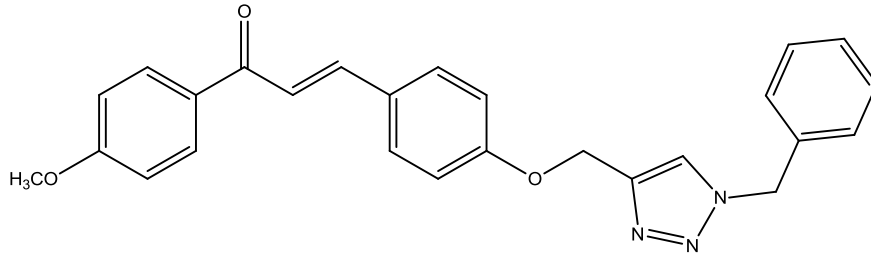
Fu vd. (2016) araştırmalarında ditiyokarbamat kalkon türevlerini sentezlemişler, EC-109, SK-N-SH, MGC-803 kanser hücreleri üzerinde araştırma yapmışlardır ve bunun sonucunda **49** ve **50** numaralı bileşiklerin SK-N-SH hücresinde aktivitesinin sırasıyla 2.03, 2.46 μ M olduğunu tespit etmişlerdir.



49 $n=1$, $R=3,4,5\text{-triOMe}$, $R^1=\text{CH}_3\text{N}$

50 $n=0$, $R=3,4,5\text{-triOMe}$, $R^1=\text{CH}_3\text{N}$

Yadav vd. (2017) sentezledikleri bir seri 1,2,3-triazol türevi kalkon bileşiklerinin MCF-7 (göğüs kanseri), MIA-Pa-Ca-2 (pankreas kanseri), A549 (akciğr kanseri) ve HepG2 (karaciğr kanseri) hücre hatlarında antikanser aktivitelerini incelemişler ve **51** numaralı bileşiminin bu hücre dizilerine karşı IC_{50} değrlerinin sırayla 5, 4, 11 ve 9 μ M olduğunu ve sentezledikleri bu seri içinde en aktif bileşik olduğunu tespit etmişlerdir.

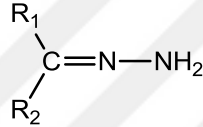


51

2.2. Hidrazon Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri

2.2.1. Hidrazon Türevi Bileşiklerin Sentez Yöntemleri

Hidrazon türevleri (52), azometin gurubuna sahip Schiff bazlarının özel bir üyesi olan önemli organik bileşik sınıfındandırılar.



52

Hidrazon türevlerinin sentez yöntemleri çeşitli literatürlerde verilmiştir. Yale vd. 1953 yılında aromatik ve heterosiklik karboksilik asit hidrazitleri çeşitli ketonlarla kondense ederek hidrazon türevlerini elde etmişlerdir. Daha sonraki yıllarda, izonikotinik asit ve siyanoasetik asit hidrazitleri çeşitli aldehit ve ketonlarla reaksiyona sokularak yeni hidrazon türevi bileşikler elde edilmiştir (Chakravarty vd., 1964). Araştırmacılar, süstitüe kinolin-2-karboksilik asit etil esterlerinin hidrazin ile reaksiyonu sonrası elde ettikleri hidrazit türevlerinin aldehit ve ketonlarla reaksiyonundan hidrazon türevlerini kazanmışlardır (Koruncev vd., 1975). *N*-[4-hidrazinokarbonil)fenil]-4-süstitüebenzensülfonamitlerle, aldehit ve ketonların reaksiyonu sonucu hidrazonlar elde edilmiştir (Husain vd., 1983). Başka bir çalışmada 7-Kloro-3-fenil-4(3*H*,4*H*)-kinazolinon-2-tiyon'un etil kloroasetat ile reaksiyonundan oluşan esterleri hidrazin hidratla reaksiyona sokarak elde ettikleri hidrazitleri çeşitli aldehit ve

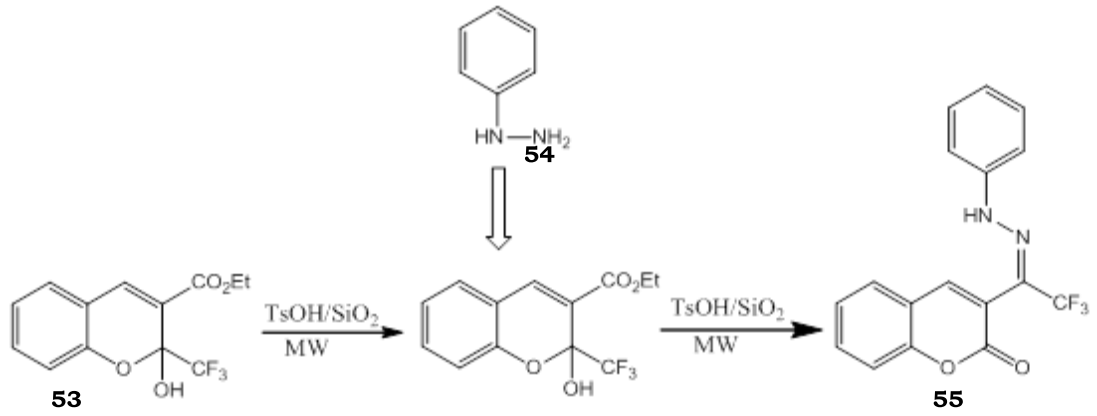
ketonlar ile kondense ederek hidrazon türevlerini elde etmişlerdir (Al-Ashmawi vd., 1993).

Hidrazitlerin sübstitüe aldehit ya da ketonlar ile kondenzasyonundan elde edilen hidrazon türevleri, reaksiyon koşullarına bağlı olarak etanol, metanol, kuru benzen, aseton, asetonitril, benzen, dioksan gibi çözücüler kullanılarak sentezlenebildiği gibi hem polar hem de nonpolar çözücüler kullanılabilir. Amal vd. (1957), 4-metilantipirilketon ve izoniyazidi etanollü ortamda güneş ışığına maruz bırakarak veya aynı bileşikleri bir havanda kuru kuruya karıştırmak suretiyle çözücüsüz ortamda 4-metilantipirilketon-izonikotilhidrazonu elde etmişlerdir. Rahman vd. (2005), 10-undekenoik asit hidrazit ile *m*-nitrobenzaldehydi kuru benzen kullanarak yağ banyosunda 5 saat ısıttıktan sonra *m*-nitrobenzaldehyt-10-undekenohidrazon bileşiğini elde etmişlerdir. Patel vd. (2010) aynı şekilde kuru benzenli ortamda; 1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-okso-7-kloro-3-[-*N*-(benzoilhidrazinil) karbonil] kinolin ve sübstitüe aromatik aldehit türevlerini 6-8 saat ısıtarak hidrazon birleşiklerini elde etmişlerdir. Bir başka çalışmada ise Melnyk vd. (2006), dimetilformamitte çözünmüş olan hidrazit yapısındaki bileşikleri, sübstitüe aromatik aldehitlerle oda sıcaklığında karıştırmak suretiyle hidrazon yapılı bileşikleri kazanmışlardır. Mickevičius vd. (2009), 5-oksopirolidin-3-karbohidraziti ve aldehitleri, 1,4-dioksanlı ortamda geri çeviren soğutucu altında 3 saat ısıttıktan sonra ortamı soğutarak, oluşan kristalleri süzmüşler ve 2-propanol ile yıkayarak hidrazon türevlerini saflaştırmışlardır. Özdemir vd. (2009) eşdeğer mol sayıda imidazo[1,2,*a*]pirazin-2-karboksilik asit hidrazit ile çeşitli aromatik aldehitleri bütanollü ortamda reaksiyona sokarak imidazo[1,2,*a*]pirazin-2-karboksilik asit ariliden-hidrazit bileşiklerini elde etmişlerdir. Joshi vd. (2008), asetonu reaksiyonda keton olarak kullanıp 4-pirol-1-il benzoik asit hidraziti ile reaksiyona sokarak 1 saat ısıtma sonucunda hidrazon bileşiklerini elde etmişlerdir.

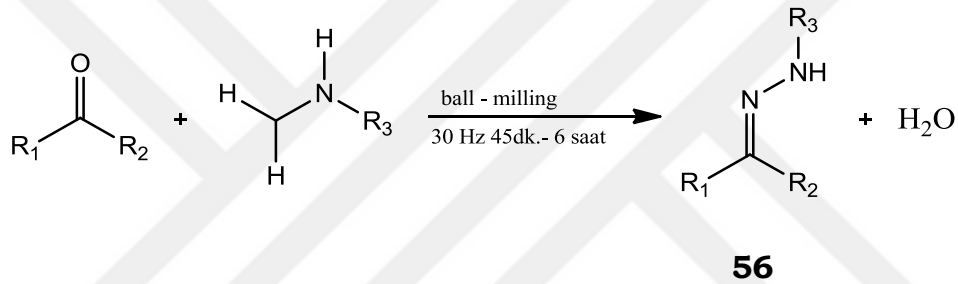
Hidrazon bileşiklerini sentezlerken asidik katalizör olarak glasiyal asetik asit, hidroklorik asit ve sülfürik asit ve bazik katalizör olarak da trietilamin, piridin gibi bileşikler kullanılmaktadır.

Pandeya vd. (2002), eşit mol sayıda alınan *N,N*-ftaloil GABA hidraziti, sübstitüe aldehit veya ketonlarla, glasiyal asetik asit katalizörü eşliğinde etanollü ortamda geri çeviren soğutucu altında 6-8 saat ısıtarak hidrazon bileşiklerini sentezlemişlerdir. Somani vd. (2010), yine katalizör olarak glasiyal asetik asit kullanarak, 2-(2-metil-1*H*-imidazol-il)asetohidraziti ve çeşitli aromatik aldehitleri etanollü ortamda mikrodalga yöntemi kullanarak muamele etmiş ve yeni hidrazit-hidrazon türevi bileşikleri elde etmişlerdir. Rando vd. (2002), hem asidik hem bazik katalizör kullanarak; sübstitüe benzhidrazitleri, 5-nitrotiyofen metandiol diasetatı etanol ve sulu ortamda asetik asit ve sülfürik asit varlığında ısıtılarak hidrazon türevi bileşiklerini sentezlemişlerdir. Başka bir çalışmada ise Loncle vd. (2004) trietilamin kullanarak kolestan-3-on-7β-ol'ün etanoldeki çözeltisine hidrazin hidrat ekleyip reaksiyon karışımını geri çeviren soğutucu altında 24 saat ısıtarak hidrazon türevi bileşiklerini sentezlemişlerdir. Son yıllarda ise hidrazonları sentezlerken hem katalizör hem de ultrasonik banyo kullanarak sentez yapılmaktadır. Coa vd. (2015) sulu ortamdaki kinolin-2-karbohidrazit ve eşdeğer mol aldehite damla damla katalizör olarak kullanılan asetik asidi ekleyerek 20-30 dak. ultrasonik banyoda karıştırmış hidrazon bileşiklerini elde etmişlerdir.

Yang vd. (2014) yaptığı bir çalışmada ise katalizör olarak TsOH/SiO₂ karışımını etil-2-hidroksi-2-(trifluoroasetil)kumarin (**53**) ile birlikte havanda iyice öğütüp daha sonra karışımı reaksiyon tüpüne yerleştirip 252W mikrodalgada ısıtarak reaksiyonu HPLC ile izlemişlerdir. Daha sonra karışıma fenil hidrazin (**54**) ekleyerek kumarin türevi hidrazonları (**55**) elde etmişler ve böylece çözücüsüz, mikrodalga destekli yeşil sentez yöntemi kullanarak hidrazon sentezini gerçekleştirmişlerdir.



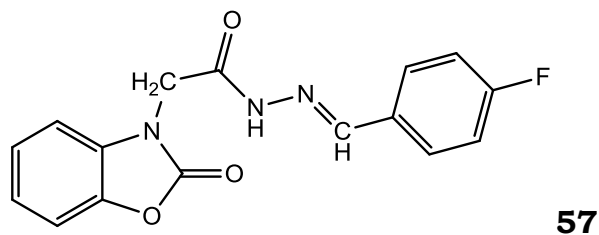
Nun vd. (2011), benzer bir çalışmada mekanik kimya yöntemi olarak bilinen Ball-Mill yöntemini kullanarak çözücüsüz olarak daha saf ve yüksek verimde hidrazon türevi bileşikler (**56**) elde etmişlerdir.



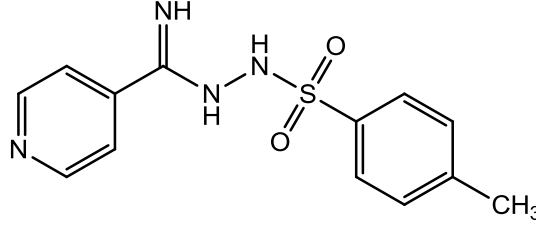
2.2.2. Hidrazon Türevi Bileşiklerin Aktiviteleri

Hidrazonlar, antioksidan, antiviral (El-Sabbagh vd., 2009), analjezik (Sondhi vd., 2006), antiepileptik (Sridhara vd., 2002), antienflamatuvar (Sham vd., 2006; Kumar vd., 2015), antimikrobiyal (Angelova vd., 2017) ve antikanser (Liu vd., 2009; Altıntop vd., 2012) gibi çok geniş farmakolojik aktiviteye sahiptirler.

Sridhar vd. (2002) sentezlemiş oldukları 15 tane hidrazon bileşiğinin scPTZ testiyle antiepileptik aktivitesi incelemişler ve para konumunda flor atomu taşıyan bileşiğin (**57**) %87 korumaya sahip olduğu tespit edilmiştir.

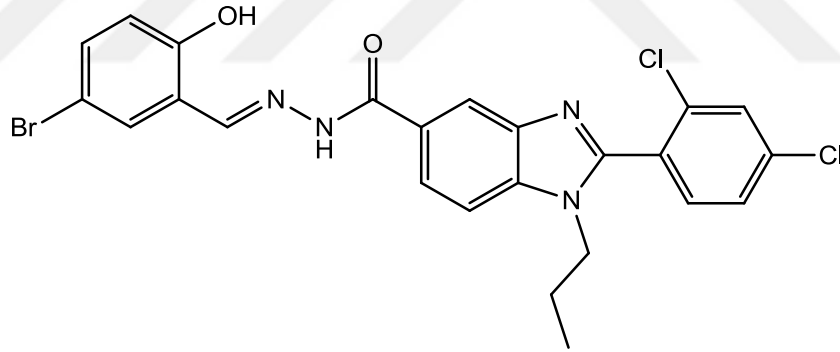


Sondhi vd. (2006) hidrazonların aktivitesi çok geniş olduğu için yaptıkları çalışmada hem analjezik hemde antienflamatuvar aktiviteyi incelemişler ve **58** numaralı bileşiğin hem antienflamatuvar aktivitesi (%52) 50 mg/kgPa hem de analjezik aktivitesinin (%50) 50 mg/kgPa yüksek olduğunu bulmuşlardır.



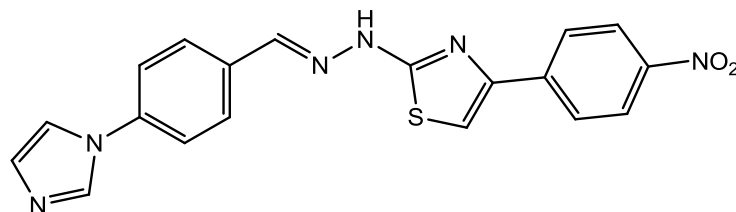
58

Kumar vd. (2015) sentezlemiş oldukları bir seri hidrazonun antienflamatuvar aktivitesini *in vivo* ve antibakteriyal aktivitesini *in vitro* düzeyde incelemiş, aşağıdaki bileşiğin (**59**) her iki aktivitede de en etkili bileşik olduğunu belirlemişlerdir.



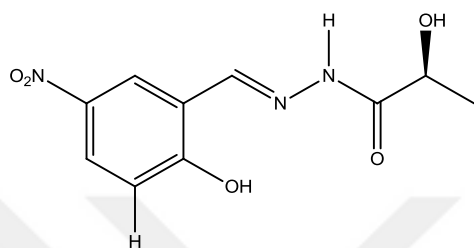
59

Ozadali vd. (2014) bazı tiyazolilhidrazon türevlerinin *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* suşuna karşı *in vitro* antimikobakteriyal aktivitelerini ve sitotoksik aktivitelerini incelemişler, 1-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benziliden)-2-(4-(4-nitrofenil)tiyazol-2-il)hidrazinin (**60**) en etkili bileşik olduğunu tespit etmişlerdir.

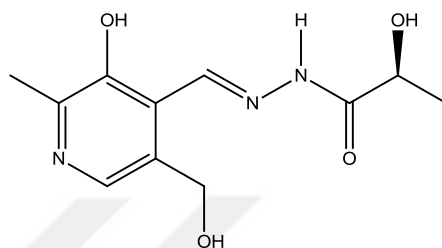


60

Noshiranzadeh vd. (2017) bir seri yeni kiral laktik hidrazon bileşiği sentezleyerek bunların üzerinde antibakteriyal aktiviteyi incelemişlerdir. (S,E)-2-hidroksi-N-(2-hidroksi-nitrobenziliden) propanhidrazit (**61**) bileşiğinin *Staphylococcus aureus* ve (S,E)-2-hidroksi-N-(3-hidroksi-5-(hidroksimetil)-2-metilpiridin-4-il)propan hidrazit (**62**) bileşiğinin *Escherichia coli*'ye MİK değerlerinin 64 µg/mL olduğu tespit etmişlerdir.

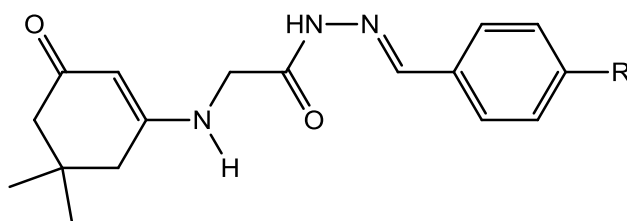


61



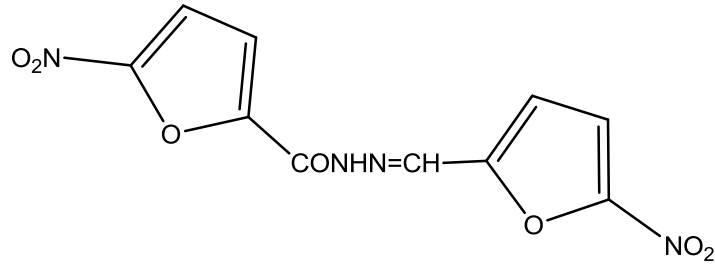
62

El-Sabbagh vd. (2009) sentezledikleri maddelerin, hepatit A virüsüne karşı antiviral aktiviteleri incelenmiş ve *p*-klorofenil halkası taşıyan **63** nolu bileşik 20 µg/mL'de %60.3'lük azalma gösterdiğini, referans ilaç olan amantidinden daha etkin olduğunu tespit etmişlerdir.



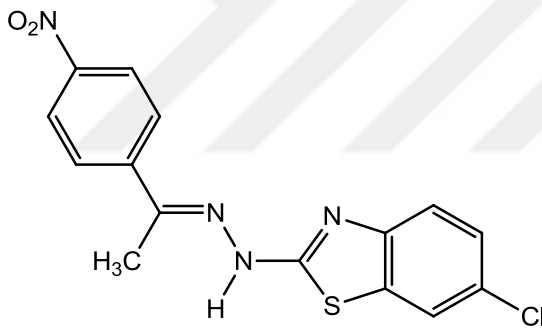
63

Sriram vd. (2010) bir çalışmada 5-nitro-2-furoik asit hidrazon türevlerini çalışmış ve *Mycobacterium tuberculosis*'in iki farklı türüne karşı 5-nitro-[(5-nitro-2-furil)metiliden]-2-furohidrazit bileşiğinin (**64**) 10.64 ve 2.65 µM değerleriyle antimikobakteriyal aktivitesinin yüksek olduğunu bulmuşlardır.

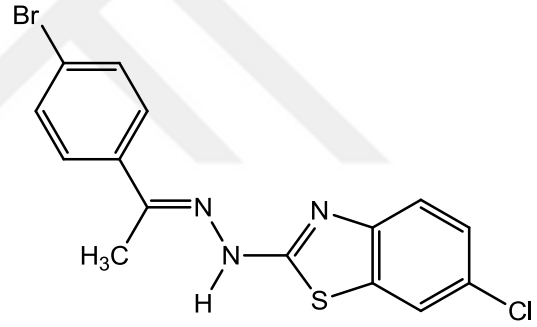


64

Asati vd. (2015) bir seri 1,3-benzotiyazol halkası taşıyan hidrazon türevlerinin *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas alkaligenes* gibi 4 farklı bakteri türünde antibakteriyel aktivitesini ve *Aspergillus niger*, *Rhizopus oryzae* and *Candida albicans* gibi 3 farklı mantar türüne karşı disk difüzyon yöntemiyle antifungal aktivitesini incelemiştir. **65** ve **66** numaralı bileşiklerin en etkili yapılar olduğunu saptamışlardır.

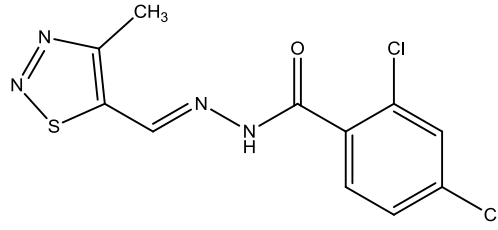


65



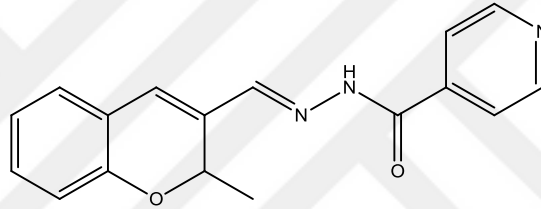
66

Zhang vd. (2017) yeni 4-metil-1,2,3-tiyadiazol-5-karboksialdehit benzoil hidrazon türevlerindeki mantar öldürücü aktiviteyi incelediklerinde *Valsa mali*, *Botrytis cinerea*, *Pythium aphanidermatum*, *Rhizoctonia solani*, *Fusarium moniliforme* ve *Alternaria solani*'de sırasıyla EC₅₀ değerleri 8.20, 24.42, 15.80, 40.53, 41.48, 34.16 µg/mL olan **67** numaralı bileşiğinin en aktif bileşik olduğunu bildirmişlerdir.

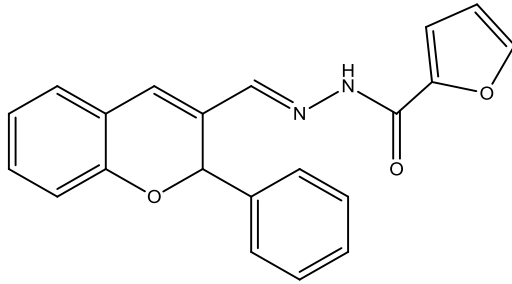


67

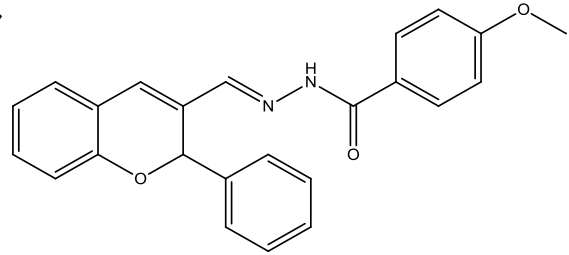
Angelova vd. (2017) 2*H*-kromen ve kumarin temelli açıl hidrazon türevi bileşik sentezlemişler ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. **68** (MIC 0.17 μ M), **69** (MIC 0.15 μ M) ve **70** (MIC 0.13 μ M) bileşiklerinin en aktif bileşikler olduğunu tespit etmişlerdir.



68



69

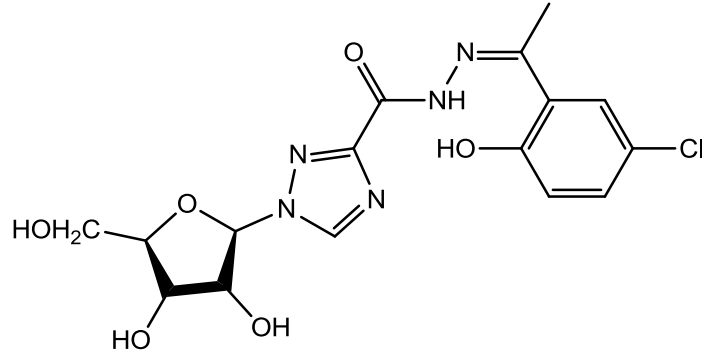


70

2.2.3. Hidrazon Türevi Bileşiklerin Kanser Aktiviteleri

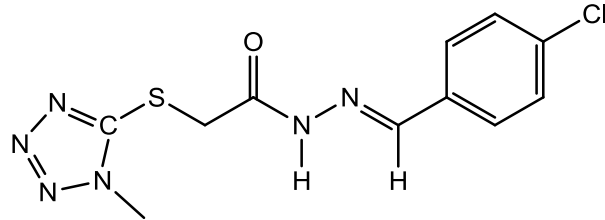
Hidrazon türevlerinin, antikanser aktivitesiyle ilgili çalışmalar literatür de son dönemlerde sıklıkla rastlanmaktadır. Liu vd. (2009) bir dizi yeni ribavirin hidrazon türevi sentezlenmiş ve bu bileşiklerin A549 akciğer kanser hücresi üzerinde aktivitelerini incelediklerinde,

bileşik **71**'in 20 µM konsantrasyonda hücrelerin büyümesini inhibe ettiğini belirlemişlerdir.



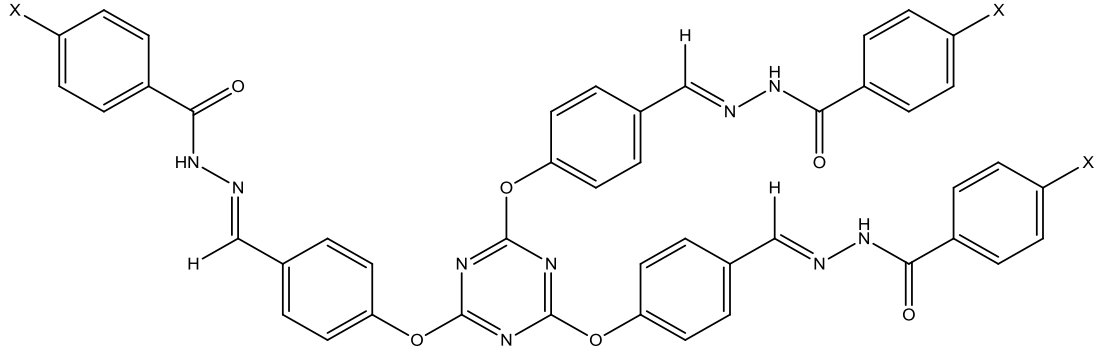
71

Altıntop vd. (2012) sentezlemiş oldukları tetrazol halkası içeren hidrazon türevi bileşiklerden (*E*)-*N'*-(4-klorobenziliden)-2-((1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)tiyo)asetohidrazit bileşiğinin (**72**) 2.1 mM IC₅₀ değeriyle NIH 3T3 (fare embriyosu) hücrelerine karşı düşük toksitesinin olduğunu ve 0.1 mM IC₅₀ değeriyle A549 akciğer kanser hücrelerine karşı da inhibe edici özelliği olduğundan dolayı gelecek vaat eden bir antikanser ajan olduğunu tespit etmişlerdir.



72

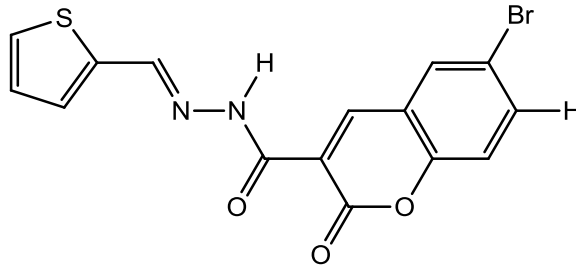
Machakanur, vd. (2012) sentezledikleri moleküllerde, insan karaciğer kanseri hücreleri (HepG₂) ve rahim ağzı kanseri hücrelerine karşı (HeLa) *in vitro* düzeyde antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. Sonuç olarak **73c** ve **73d** moleküllerinin HepG₂ kanserine, **73a** ve **73b** moleküllerinin de HeLa hücrelerine karşı aktif olduğunu bulmuşlardır. Araştırmacılar **73d** bileşiğinin HeLa hücrelerine karşı düşük aktivite gösterirken HepG₂ hücrelerine karşı yüksek aktivite gösterdiğini belirlemişlerdir.



73

X	a	b	c	d
	Cl	NH ₂	CH ₃	NO ₂
HeLa	28.36	23.35	21.39	8.36
% inhibisyon				
HepG2	6.41	30.77	52.34	58.91
% inhibisyon				

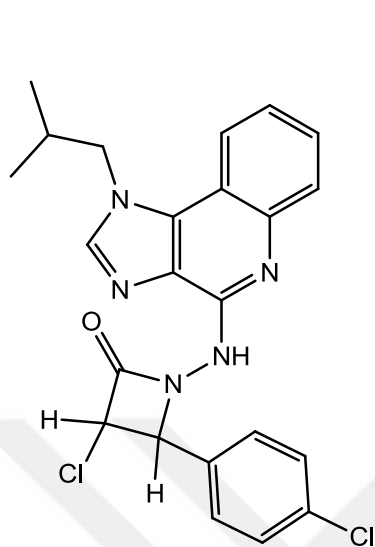
Nasr vd. (2014) ilaç direncinin, kanser tedavisi için önemli bir engel olduğu düşüncesiyle için on altı tane kumarin türevi hidrazon sentezlemiş ve bunların antitümör aktiviteleri incelemişlerdir. Hep-G2 hücrelerine karşı IC₅₀ değeri 3.60 μ M, Panc-1 hücrelerine karşı IC₅₀ değeri 6.50 μ M olan ve CCRF (insan kan hücresi) hücrelerine karşı IC₅₀ değeri olan 5.15 μ M bileşik **74**'ün klinik hastalar için ilaç direncini aşmış, güçlü bir antikanser ajan olabileceği kanısına varmışlardır.



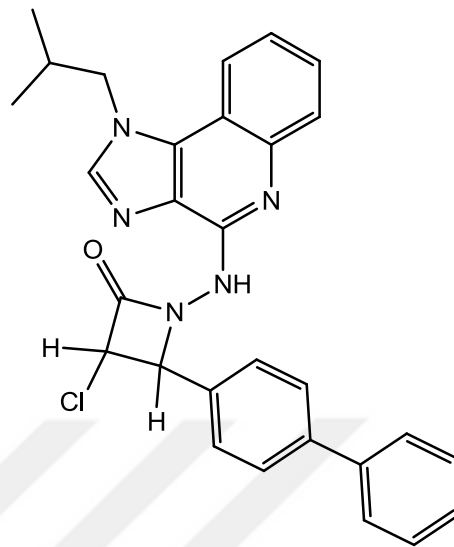
74

Kayarmar vd. (2014) sentezledikleri bir seri azetidinon halkası içeren hidrazon türevlerinin *in vitro* olarak antikanser aktivitesini

incelemişler ve **75** (IC_{50} : 11.47 μM) ve **76** (IC_{50} : 11.77 μM) bileşiklerinin rahim ağzı kanser hücrelerine (Hela) karşı en aktif bileşikler olduğunu saptamışlardır.

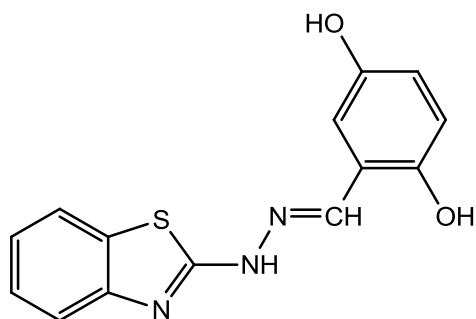


75

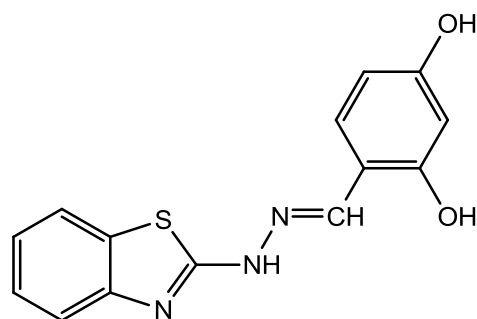


76

Lindgren vd. (2014) bir seri benzotiyazol hidrazon sentezlemiş ve bu bileşiklerin üç farklı insan kanser hücresi türlerine karşı *in vitro* antiproliferatif aktivitesini değerlendirmişlerdir. Bunlardan **77** ve **78** numaralı bileşiklerin sırasıyla IC_{50} değerleri 0.59 ve 1.89 μM HL-60 (lösemi), 6.27 ve 14.44 μM MDAMB-435 (göğüs) ve 11.18 ve 3.43 μM HCT-8 (kolon) kanser hücrelerinin üçü üzerinde de sitotoksitesi olduğunu ilaç tasarımı için umut verici bileşikler olabileceğini olduğunu bildirmişlerdir.

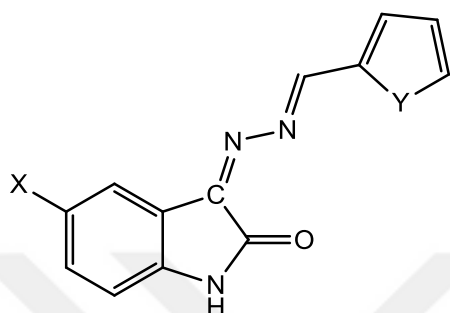


77



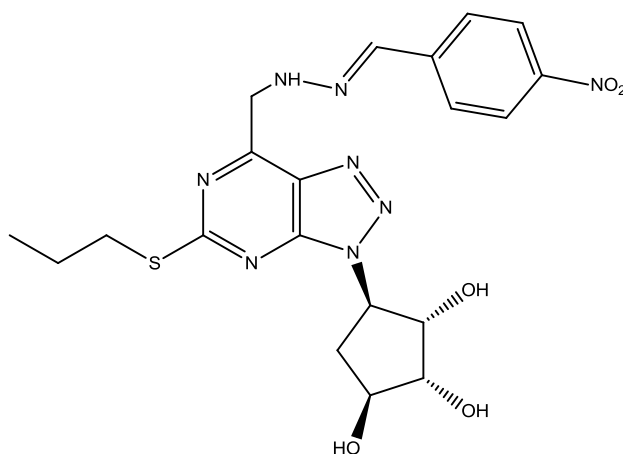
78

Dweedar vd. (2014) bir dizi hidrazon sentezleyerek, bu bileşiklerin insan göğüs kanseri (MCF-7) hücrelerine karşı aktivitesini incelenmiş ve **79a,b,c** bileşiklerinin yüksek aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir. Doksorubisin ile hemen hemen aynı aktiviteyi gösteren bu bileşiklerin IC₅₀ değerlerini sırasıyla 7.75, 6.75, 6.25 mM olarak bulmuşlardır.



Bileşik	X	Y
79 a	Cl	O
79 b	Me	S
79 c	H	NH

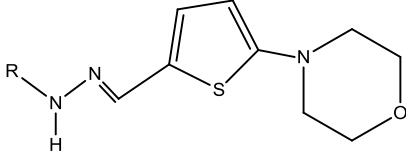
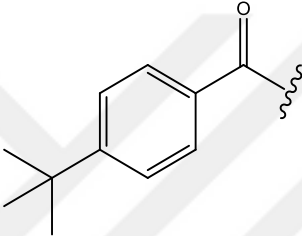
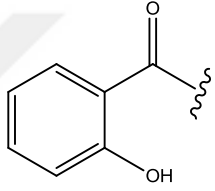
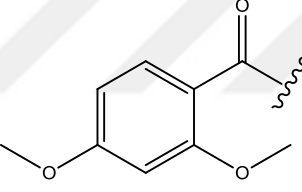
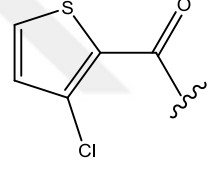
Wang vd. (2015) sentezledikleri yeni 8-azopurin karboksilik nükleozid serisinde Huh-7 (insan karaciğer kanseri) ve A549 (insan akciğer kanseri) hücre dizilerine karşı antikanser aktivitelerini incelemişlerdir ve IC₅₀ değeri 11.69 μ M olan **80** bileşiğinin en etkili bileşik olduğunu tespit etmişlerdir.



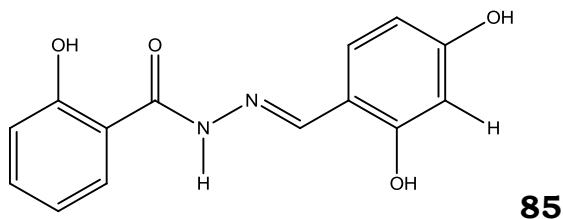
80

Taha vd. (2016), sentezledikleri morfolin hidrazon bileşiklerinin HepG2 hücresinde (insan hepatosellüler karaciğer karsinoması) ve MCF-7 (insan göğüs adenocarcinoma) hücresinde antikanser aktivitesini incelemişler ve fenil halkasının 4-konumunda tersiyer

bütil grubu taşıyan bileşiğin (**81**) HepG2 hücresinde IC_{50} 6.31 ± 1.03 $\mu\text{mol/L}$ (standart doksorubicinin IC_{50} 6.00 ± 0.80 $\mu\text{mol/L}$) iken, diğer aktif bileşikler **82**, **83**, **84** MCF-7 hücresinde sırasıyla IC_{50} 7.08 ± 0.42 $\mu\text{mol/L}$; IC_{50} 1.26 ± 0.34 $\mu\text{mol/L}$; IC_{50} 11.22 ± 0.22 $\mu\text{mol/L}$ (standart tamoksifen IC_{50} 11.00 ± 0.40 $\mu\text{mol/L}$) olduğunu tespit etmişlerdir.

			
Bileşik	R	Bileşik	R
81		82	
83		84	

Alam vd. (2017) sentezledikleri bir seri salisilhidrazon bileşiklerinden en aktif bileşik olan 2,4-dihidroksifenil türevinin (**85**) A549 (insan akciğer kanseri) hücre dizisine karşı IC_{50} değerini $2.46 \mu\text{M}$, SK-OV-3 (insan yumurtalık kanseri) hücre dizisine karşı IC_{50} değerini $1.43 \mu\text{M}$, HCT 15 (kolon kanseri) hücre dizisine karşı IC_{50} değerini $0.89 \mu\text{M}$ ve MIA-PaCa-2 (pankreas kanseri) hücre dizisine karşı IC_{50} değerini $0.48 \mu\text{M}$ olarak tespit etmişlerdir.



BÖLÜM 3

GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada kullanılan, 4'-morfolinoasetofenon, 2-floro-3-(triflorometil)benzaldehit, 2-floro 4-triflorometilbenzaldehit, 2-floro-6-triflorometil benzaldehit, 4-floro-3-triflorometilbenzaldehit, 3,5bis(triflorometil)benzaldehit, 2-(triflorometoksi)benzaldehit, 3-(triflorometoksi)benzaldehit, 4-(fenoksi)benzaldehit, 4-(4-klorofenoksi)benzaldehit, 4-(4-florofenoksi)benzaldehit, 4-(4-metoksifenoksi)benzaldehit, 4-(4-metilfenoksi)benzaldehit, 4-(4-nitrofenoksi)benzaldehit, benzoil klorür, 4-klorobenzoil klorür, 4-florobenzoil klorür, 4-nitrobenzoil klorür, 3-(triflorometil)benzoil klorür, 4-(triflorometil)benzoil klorür, 2-floro-4-(triflorometil)benzoil klorür, 2-floro-5-(triflorometil)benzoil klorür, 4-(triflorometoksi)benzoil klorür, 4-((triflorometil)tiyo)benzoil klorür, 4-((triflorometil)tiyo)benzoil klorür, izoniyazit benzoil klorür, benzensülfonil klorür, 4-bromobenzensülfonil klorür, 4-klorobenzensülfonil klorür, 4-florobenzensülfonil klorür, 4-metoksibenzensülfonil klorür, 4-metilbenzensülfonil klorür, 4-nitrobenzensülfonil klorür, 2-triflorometoksibenzensülfonil klorür, 3-triflorometoksibenzensülfonil klorür, 4-triflorometoksibenzensülfonil klorür, etanol, metanol, sodyum sülfat, sodyum hidroksit, petrol eteri, diklormetan, hekzan Sigma Aldrich firmasından temin edilmiştir.

3.1.2. Kromatografik ve Spektral Analizler

Tüm kimyasal reaksiyonlar Merck silikajel 60 F₂₅₄ plakaları kullanılarak, İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile kontrol edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin erime derecesi tayini, EZ-Melt MPA120 Automated Melting Point Apparatus marka (SRS) cihazı ile ISOLAB marka kapiler mikrotüpler içerisinde yapıldı ve sonuçlar düzeltilmeden verildi. Sentezlenen bileşiklerin Infrared (IR) analizleri, Perkin Elmer 1620 model FT-IR cihazı ile 4000-400 cm⁻¹ dalga boyu aralığında ATR'li sistemde alınmıştır. Sentezlenen bileşiklerin Elementel analizleri (CHNS), Thermo Scientific Flash 2000 cihazı kullanılarak tespit edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin Kütle (Mass) spektrumları, ABSciex 3200 QTrap MSMS spektrometresinde alınmıştır. Elde edilen bazı orijinal bileşiklerin ¹H, ¹³C, ¹⁹F, DEPT, COSY, HETCOR, HMBC NMR spektrumları, Çankırı Karatekin Üniversitesi'nde Agilent Technologies (600 MHz) Spektrometresinde ve bazı bileşiklerin ¹H, ¹³C NMR spektrumları ise Gaziosmanpaşa Üniversitesi'nde Bruker AVANC-DPX 400 MHz Spektrometresinde alınmıştır.

3.2. Yöntemler

3.2.1. Kalkon Türevi Bileşiklerin Sentez Yöntemi (1-13)

Eşdeğer mollerde alınan (0.01 mol) sübstitüe benzaldehit ve 4'-morfolinoasetofenon 25 mL metanolde çözülerek oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Karışmakta olan çözelti üzerine bileşiklerinin 3 ekivalenti kadar katı NaOH ilave edildi. Karıştırma işlemine 2 gün süreyle devam edildi. Reaksiyonun tamamlandığı İTK ile belirlendikten sonra diklorometan ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu ve MgSO₄ süzülerek uzaklaştırıldı. Organik faz içerisindeki çözücü evaporatörde uçuruldu ve elde edilen katı az miktarda DCM/n-hekzan karışımı ilave edilerek kristallendirilmeye bırakıldı. Elde edilen kristaller süzme işlemi esnasında dietileter ile yıkanarak saflaştırıldı

3.2.2. Sübstitüefenil Benzoat Sentezi

0.1 mol fenol % 10'luk NaOH'de (100 mL) çözülür, üzerine sübstitübenzoil klorür (0.1 mol) damla damla ilave edilir. Katı oluşumu görüldükten sonra karıştırmaya 1-2 saat daha devam edilir ve katı süzülür. Daha sonra bol suyla yıkanır ve etanolden kristallendirilir (Rollas S. vd. 2002, Oruç vd. 2004) .

3.2.3. Sübstitübenzoik Asit Hidraziti Sentezi

0.05 mol sübstitüefenil benzoat ile 0.1 mol %99'luk hidrazin hidrat 3 mL metanol ile karıştırılır, 30 dk. geri soğutucu altında kaynatılır, soğumaya bırakılır ve çöken katı süzülür ve bol suyla yıkanarak, etanolden kristallendirilir (Rollas S. vd. 2002, Oruç vd. 2004).

3.2.4. Sübstitübenzensülfonik Hidrazit Sentezi

$2.5 \cdot 10^{-3}$ mol sübstitüsülfonil klorür ile $12.5 \cdot 10^{-3}$ mol % 99'luk hidrazin hidrat 5 ml diklormetan ile karıştırılır ve 30 dk. geri soğutucu altında ve soğumaya bırakılır ve çöken katı süzülür. Bol suyla yıkanarak kaynatılır, etanolden kristallendirilir (Rollas S. vd. 2002, Oruç vd. 2004).

3.2.5. *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden) sübstitüe Benzohidrazit (14-25) ve *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden)sübstitüe Benzensülfonilhidrazit Sentezi (26-35)

1 mol 4-morfolinoasetofenon asetonitrilde çözülür üzerine, asetonitrilde çözülmüş sübstitübenzoik asit hidraziti/ sübstitübenzensülfonilhidrazit damla damla eklenir ve geri soğutucu altında 6 saat kaynatılır. Daha sonra reaksiyon İTK ile kontrol edilir ve reaksiyon bitmişse soğumaya bırakılır. Oluşan katı madde süzülür, kurutulur ve etanolle saflaştırılır (Rollas S. vd. 2002, Oruç vd. 2004).

3.3. Antikanser Aktivite Araştırması*

3.3.1. Biyolojik Aktivite Çalışmalarına Kullanılan Kimyasallar ve Hücreler

- ✓ Tripsin EDTA (%25) (Sigma)
- ✓ Penicilin streptomycin solüsyonu (Sigma)
- ✓ Fetal Bovine Serum (Heat inactivated) (Sigma)
- ✓ Dulbecco's Modified Eagle's Medium- High glucose (Sigma)
- ✓ Cell proliferation ELISA, BrdU kit (Roche, Germany)
- ✓ LDH Cell Cytotoxicity Assay (Roche, Germany)
- ✓ 5-florourasil (5-FU) (Sigma)
- ✓ HeLa (İnsan Rahim Kanseri Hücresi)
- ✓ C6 (Sıçan Beyin Tümör Hücresi)

3.3.2.Cihazlar

- ✓ ELİSA (Awareness Chromate, USA)
- ✓ Manyetik karıştırıcı (IKA)
- ✓ İnkubator CO₂ Water-Jacketed (Nuaire US Autoflow)
- ✓ Steril kabin (Esco class II type A2)
- ✓ Santrifüj (Hettich EBA20)

*Antikanser Aktivite Çalışmaları, Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Öğretim üyelerinden Doç. Dr. Ayşe ŞAHİN YAĞLIOĞLU tarafından yapılmıştır.

3.3.3. Biyolojik Aktivite Yöntemleri

3.3.3.1. HeLa ve C6 Hücrelerinin Hücre Kültürü

HeLa ve C6 hücrelerinin mevcut besi yerleri ortamdan uzaklaştırıldı ve hücreler tripsin-EDTA (10 mL) ile muamale edildi. Bu işlem neticesinde yüzeyden sökülen hücreler üzerine besi yeri DMEM (10 mL) eklenerek ortam nötralize edildi. Oluşan hücre süspansiyonu falkon tüpüne aktarıldı, santrifüj edilerek (600 rpm, 5 dk.) hücrelerin çökeltilmesi sağlandı. Süpernatant uzaklaştırılarak, hücreler besiyeri ile çözüldü. Oluşan hücre çözeltisi içinde DMEM 20 mL besiyeri

bulanan 75 cm² lik flasklara alındı ve inkübatöre yerleştirildi. Bu işlem (split) her 3-4 günde bir tekrarlandı.

3.3.3.2. DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) Besiyerinin Hazırlanması

DMEM (1L) 700- 800 mL deiyonize su bulunan bir behere eklendi ve manyetik karıştırıcıda çözünmesi sağlandı. Bu çözeltiye NaHCO₃ (2,2 g) ilave edildi ve pH 7.2 ayarlandı. Toplam hacim 1L'ye deiyonize su tamamlandı. 0,22 mikronluk steril filtrelerden süzüldü. DMEM çözeltisi içine Fetal Bovine Serum (FBS, %10) ve Penstrep (% 2) ilave edildi. Tüm işlemler steril kabinde, steril malzemeler kullanılarak gerçekleştirildi ve + 4 °C de saklandı.

3.3.3.3. Stok Çözeltilerin Hazırlanması

Örneklerin DMSO'daki çözeltileri 20 mg/mL olacak şekilde hazırlandı. Hazırlanan çözeltiler DMEM ile seyreltildi. Oluşan yeni çözeltiler 0.22 mikronluk steril filtreler kullanılarak süzüldü ve + 4 °C'de saklandı.

3.3.3.4. *In Vitro* Antiproliferasyon Deneyi

96-Kuyucuklu mikropelatelerin her bir kuyucuğuna hücreler (30.000 hücre/100 µL DMEM) ekildi. Hücreler üzerine çalışılan konsantrasyona (100-5 µM) bağlı olarak, stok örnek çözeltisinden (20-1 µL) eklendi. Hazırlanan mikroplate bir gece 37°C, %5 CO₂ inkübatörde inkübasyona bırakıldı. Bu süre sonunda üretici firmanın protokolüne göre BrdU cell ELİSA (Roche, Germany) yöntemiyle antiproliferatif aktivite belirlendi. Tüm testler üç kez yapılmıştır. Hücre proliferasyonunun yüzde inhibisyon değerleri aşağıda verilen formülle belirlendi:

$$[1-(A_{\text{Örnek}} / A_{\text{Kontrol}})] \times 100$$

Örneklerin IC₅₀ ve IC₇₅ değerleri ED50plus v1.0. programı ile hesaplandı. İstatistiksel analizler SPSS (version 11.5 for Windows 2000, SPSS Inc.) yazılımı kullanılarak yapıldı.

3.3.3.5. Sitotoksik Aktivite Testlerinin Yapılışı

Örneklerin sitotoksik aktivitesi LDH Cell Cytotoxicity Assay (Roche 04 744 926 001, Germany) kullanılarak üretici firmanın prosedürüne göre test edildi. Hücreler sayıldıktan sonra 96 kuyucuklu mikropate alınarak her bir kuyucuğa 5000 hücre eklendi. Yüksek kontrol kuyucuğuna 100 µL triton X 100, düşük kontrol kuyucuğuna 100 µL DMEM ve örnek kuyucuklarına ise 100 µL (son derişim 100 µM) örneklerden eklendi ve 24 saat CO₂ inkübatörde (37°C) inkübe edildi. Tüm işlemler steril kabinde gerçekleştirildi. Pozitif kontrol olarak 5-florourasil (5-FU) kullanıldı. 24 Saat inkübasyon sonunda LDH Cell Cytotoxicity Assay üretici firmanın protokolüne göre sitotoksik aktivite tespit edildi. Tüm testler üç tekrarlı ve iki kez yapılmıştır. Sonuçlar bir mikropate okuyucu (ChroMate, Microplate Reader P4300 Series, USA) kullanılarak 492 nm dalga boyunda okutuldu ve absorbans değerleri elde edildi. Aşağıdaki formül kullanılarak % sitotoksiteler hesaplandı.

Sitotoksitite (%) = (Deneyisel değer - Düşük Kontrol) / (Yüksek Kontrol- Düşük Kontrol) x 100

3.4. Enzim Aktivite Çalışmaları*

3.4.1. Biyolojik Aktivite Çalışmalarına Kullanılan Kimyasallar ve Hücreler

- β – nikotinamit adenin dinükleotit
- Adenozin 5 – difosfat sodyum
- Fosfoenol piruvat
- D – fruktoz 1,6 bifosfat trisodyum oktahidrat
- L – laktik dehidrogenaz
- Piruvat kinaz M2
- Potasyum klorür
- Magnezyum klorür
- Tris-HCl

3.4.2. PKM2 İçin Kullanılan özelti Ve Kimyasalların Hazırlanışı

1. Recombinant üretilmiş enzim 20 µg/mL olacak şekilde 10 mM tris tamponunda hazırlandı.
2. pH = 7.5, 250 µM tris tamponu: 1.96 g tris tartılıp 55 mL su içerisinde çözüldü ve pH ayarlandı.
3. ADP : 6.4 mg tartılır ve 1,25 mL tampon çözelti içerisinde çözüldü.
4. NADH : 3.55 mg tartıldı ve 1.25 mL tampon çözelti içerisinde çözüldü.
5. PEP : 3.92 mg tartılır ve 1.25 mL tampon çözelti içerisinde çözüldü.
6. Enzim çözeltisi ve Fruktoz 1.6 bisfosfat : 0.5 mg tartılır, 500 µL su içerisinde çözüldü. Daha sonra üzerine 125 µL piruvat kinaz M2 enzimi eklenir ve 1 mL hacime tamamlandı.
7. LDH: 50 µL LDH alınır ve toplam hacim 1.25 mL' ye tamamlandı.
8. KCl ve MgCl₂ : 0.745 gr KCl ve 0.095 gr MgCl tuzları tartıldı ve toplam hacim su ile 5 mL' ye tamamlandı.

3.4.3. Karbonik Anhidraz İçin Kullanılan özelti Ve Kimyasalların Hazırlanışı

1. Recombinant üretilmiş enzim enzim 100 µg/mL olacak şekilde 10 mM tris tamponunda hazırlandı.
2. 0.025 M Tris-HCl tamponu; 0.025 mol sodyum barbitalin 900 ml suda çözölüp pH=8.2'ye kadar 0.1 M HCl ile titrasyonundan sonra destile su ile 1 litreye tamamlandı.
3. CO₂ çözeltisi (CO₂-hidrataz aktivitesinde kullanılan çözelti): 0 °C'de yarım saat süreyle saf suyun içerisinde CO₂ gazı geçirilerek hazırlandı.
4. %0.04'lük brom timol mavisi çözeltisi (CO₂-hidrataz aktivitesinde indikatör olarak kullanılan çözelti): 0.1 g indikatörün 16 mL 0.01 N NaOH içerisinde çözüldükten sonra hacminin saf

suyla 250 mL'ye tamamlanmasıyla hazırlandı.

*Enzim Aktivite Çalışmaları, Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Fakültesi Öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Şevki ADEM tarafından yapılmıştır.

3.4.4. Karbonik Anhidraz Enzimlerinin Aktivite Ölçümü:

Karbonik anhidraz enzimleri üzerinde bileşiklerin etkisi hidrataz aktivitesi ölçümleri ile yapılmıştır. Bu yöntem Rickli ve arkadaşları tarafından modifiye edilen Wilbur-Anderson yöntemidir (Anderson vd. 1948). CO₂'nin hidrasyonu sonucu açığa çıkan H⁺ iyonundan ileri gelen pH değişiminin bromtimol mavisi indikatörü ile belirlenip, geçen sürenin ölçülmesi esasına dayanır. Bunun için kör olarak hazırlanan tüpe 1 mL veronal tamponu (pH:8,2), 0.1 mL %0.04'lük bromtimol mavisi, 0.6 mL saf su ve 2.5 mL CO₂ çözeltisi ilave edildi. Böylece aktivite ölçüm ortamında toplam hacim 4.2 mL oldu. Daha sonra kronometre yardımıyla CO₂ çözeltisi ilave edildiği andan itibaren indikatörün mavi renginin sarımsı yeşile dönüşmesi (pH:6.3) için geçen süre belirlendi (t₀). Numune tüpüne ise sudan 0.010 mL azaltarak bunun yerine enzim çözeltisi ilave edildi ve yine en son olarak CO₂ çözeltisi ilave edilir edilmez, indikatörün mavi renginin sarımsı yeşile dönüşmesi (pH:6.3) için geçen süre bir kronometre vasıtasıyla belirlendi (t_c). Bu yöntemle göre CA aktivitesi için bir enzim ünitesi (EÜ) enzimsiz olarak meydana gelen CO₂ hidratasyonu süresini yarıya indiren enzim miktarı olarak tanımlanmaktadır. Enzimin aktivitesi; enzimsiz CO₂ hidratasyon süresi (t₀) ile enzimli reaksiyon süresi (t_c) arasındaki farkın t_c'ye bölünmesi ile belirlendi.

$$EU = \frac{t_0 - t_c}{t_c}$$

Formülüne göre kullanılan enzim çözeltisi hacmi için enzim ünitesi hesaplandı (Maren vd. 1960).

Tablo 3.1. Karbonik anhidraz enzimlerinin aktivite ölçümü tüp içeriği

Kullanılan maddeler	Kontrol Tüpü (µL)	Numune Tüpü (µL)
0.025 M Tris HCl tamponu (pH=8.2)	1000	1000
% 0.04'lük brom timol mavisi	100	100
Saf su	600	550
Enzim çözeltisi	-	50
CO ₂ gazı ile doyurulmuş	2500	2500
Toplam hacim	4200	4200

3.4.5 PKM2 Enzim Aktivite Ölçümü:

Piruvat kinaz M2 aktivitesi, katalizlediği reaksiyon ürünlerinin ölçülmesi ile belirlenir. Oluşan laktat miktarı laktat dehidrogenaz (LDH) aktivitesine bağlı olarak beutler metoduna göre ölçülebilmektedir (Christofk vd. 2008).

Çalışmada enzimin aktivitesi, ortamdaki NADH miktarının aşırı laktat dehidrogenaz varlığında azalması ile hesaplandı. Aktivite ölçümleri oda sıcaklığında 340 nm'de spektrofotometrik olarak takip edildi. Aktivite ölçümleri 1 mL'lik küvetlerde yapıldı. Küvet içeriği Tablo 3.2'de verilmiştir. Absorbans düşüşü 3 dakika takip edildi ve bir dakikalık ortalama düşüş hesaplamada kullanıldı. Enzim ünitesi, enzim ünitesi/mL olarak hesaplanmıştır

Tablo 3.2. Piruvat kinaz M2 enzim aktivitesi için küvet içeriği;

Stok çözeltiler	Kontrol küveti (µL)	Numune küveti (µL)
200 mM Tris HCl (pH=7.5)	200	200
100 mM MgCl ₂ , 200 mM KCl, 40 mM PEP, 3.6 mM NADH, LDH (24 IU), 20 mM ADP, 20 mM Tris HCl (pH=7.5)	275	275
20 mM FBP	25	-
Su	500	500
2 dakika inkübasyon		
Enzim örneği (20 mM FBP)	-	25
Toplam	1000	1000

Piruvat kinaz M2 enzimi için enzim ünitesi hesaplamalarında aşağıdaki formül kullanılmıştır. Formülde yer alan simgeler aşağıda açıklanmıştır.

$$E\ddot{U}/ml = \frac{\Delta OD \times V_T}{6,22 \times V_E} \times S_F$$

$E\ddot{U}/mL$: 1 mL'deki enzim ünitesi

ΔOD : Bir dakikadaki absorbans değişimi

6,22 : Ekstinksiyon katsayısı

V_T : Ölçümün yapıldığı toplam küvet hacmi

V_E : Ölçümün yapıldığı küvete ilave edilen enzim numunesinin hacmi

S_F : Seyreltme faktörü (seyreltilen örnek için kullanılır)

3.4.6. Enzim Aktivitesi Üzerine Çalışılacak Bileşiklerin *In Vitro* Etkilerinin Belirlenmesi

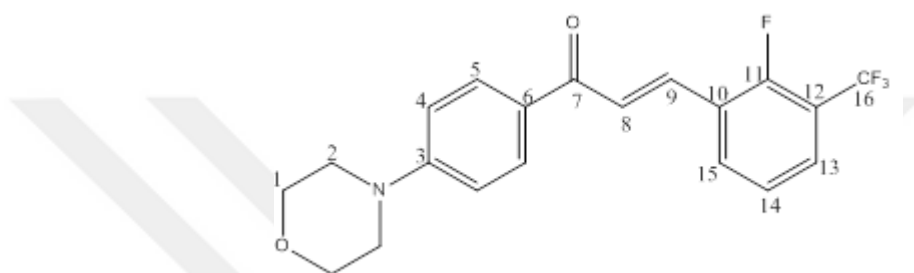
Bileşiklerin, enzim aktivitesi üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla küvet ortamına farklı konsantrasyonlarda inhibitörler katılarak aktivite değerleri okundu. Öncelikli olarak bileşikler 1 mg/mL olacak şekilde DMSO'da çözüldü. PKM2 için DMSO %3 oranının üstünde aktiviteye neden olduğu için çalışmalarda küvet içi miktarının bu oranı aşmamasına dikkat edildi. Ayrıca bileşiklerin sulu ortamda çözünme problemi nedeniyle düşük konsantrasyonlarda çalışıldı. İnhibisyon etkileri mümkün olan en yüksek konsantrasyonlarda ön denemelerle belirlendi. IC_{50} değerlerin belirlenmesi için % aktivite-[I] inhibitör konsantrasyonu grafiği çizmek amacıyla, 5 farklı inhibitör konsantrasyonunda aktivite ölçümleri yapıldı. Her bir ölçüm 3 kez tekrarlandı. Üç değerin ortalaması alınarak hesaplama yapıldı.

BÖLÜM 4

BULGULAR

4.1. Sentezlenen Maddeler

4.1.1. (2E)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[2-floro-3-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on (1)



0.200 g (1 mmol) 4'-morfolinoasetofenon ile 0.187 g (1 mmol) 2-floro-3-(triflorometil)benzaldehit, 0.120 g (3 mmol) NaOH, 25 mL metanol kullanılarak **3.2.1'** de verilen yöntemle göre muamele edilerek (2E)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[2-floro-3-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on (**1**) bileşiği elde edilmiştir. Verim %51. Sarı renkli kristal madde, e.n:123-125 °C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₂₀H₁₇F₄NO₂ (379.3481g/mol)

Hesaplanan : C, 63.32; H, 4.52; N, 3.69 %

Bulunan : C, 62.99; H, 4.50; N, 3.65 %

Spektral Bulgular

FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 3079, 3046 (aromatik C-H gerilme bandı); 2957, 2855 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandı), 1656 (C=O

gerilme bandı); 1591, 1552, 1520 (aromatik halka ve kalkon grubuna ait C=C gerilme bandı); 1384, 1331 (alifatik C-H eğilme bandı); 1218 (C-F gerilme bandı); 1193 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1113 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 821 (1,4-disübstitübenzen C-H eğilme bandı).

TOF/MS (m/z): 380.1262 [M+H]⁺.

MS: m/z: 379.83 (M⁺), 281.9, 217.0, 190.0, 162.1, 149.1, 131.9, 104.0, 99.1, 89.0, 77.1, 45.2.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 3.35 (s, 4H, H₂), 3.87 (s, 4H, H₁), 6.92 (d, 2H, J=8.4 Hz, H₄), 7.30 (t, 1H, J=7.8 Hz, H₁₄), 7.63 (d, 1H, J=7.8 Hz, H₁₅), 7.70 (d, 1H, J= 15.9 Hz, H₈), 7.81 (d, 1H, J=10.0 Hz, H₁₃), 7.84 (d, 1H, J=15.9 Hz, H₉), 8.0 (d, 2H, J=8.4 Hz, H₅).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 47.39, 66.52 (-NCH₂CH₂O-); 113.34 (C₄), 124.20 (C₁₄), 124.90 (C₁₀), 126.42 (C₈), 127.98 (C₁₅), 128.21 (C₆), 130.72 (C₁₆), 130.80 (C₅), 132.26 (C₁₂), 133.45 (C₁₃), 134.15 (C₉), 136.56 (C₁₁), 154.31 (C₃), 187.48 (C=O).

¹⁹F NMR (564 MHz, CDCl₃): δ -61.50 (d, 3F, J=13.2 Hz, CF₃), -115.79 (dd, 1F, J=19.7, J=13.1 Hz, F).

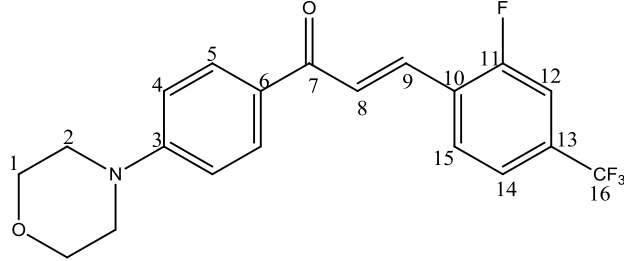
COSY (151 MHz, CDCl₃): H₁-H₂, H₄-H₅, H₈-H₉, H₁₃-H₁₄, H₁₄-H₁₅.

HSQC (151 MHz, CDCl₃): 3.35 ppm, 47.39 ppm (C₂-H₂); 3.87 ppm, 66.52 ppm (C₁-H₁); 6.92 ppm, 113.34 ppm (C₄-H₄); 7.30 ppm, 124.20 ppm (C₁₀-H₁₀); 7.63 ppm, 127.98 ppm (C₁₅-H₁₅); 7.70 ppm, 126.42 ppm (C₈-H₈); 7.81 ppm, 133.45 ppm (C₁₃-H₁₃); 7.84 ppm, 134.15 ppm (C₉-H₉); 8.0 ppm, 130.80 ppm (C₅-H₅) değerlerinde rezonans olmaktadır.

HMBC (151 MHz, CDCl₃): C₁ karbonu H₂ ile; C₂ karbonu H₁ ile; C₃ karbonu H₅ ile; C₄ karbonu H₅ ile; C₅ karbonu H₈ ile; C₆ karbonu H_{4,9} ile; C₇ karbonu H_{5,8}, H₉ ile; C₈ karbonu H₉ ile; C₉ karbonu H₈ ile; C₁₀ karbonu H_{8,14} ile; C₁₁ karbonu H₉ ile; C₁₂ karbonu H₁₃; C₁₃

karbonu H₁₅ ile; C₁₄ karbonu H₈ ile; C₁₅ karbonu H₉ ile korelasyon halinde olduğu belirlenmiştir.

4.1.2. (2E)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[2-floro4-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on (2)



0.200 g (1 mmol) 4'-morfolinoasetofenon ile 0.187 g (1 mmol) 2-floro 4-triflorometil benzaldehit, 0.120 g (3 mmol) NaOH, 25 mL metanol kullanılarak **3.2.1'** de verilen yönteme göre muamele edilerek (2E)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[2-floro4-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on (**2**) bileřiēi elde edilmiştir. Verim %76. Açık sarı renkli kristal madde, e.n:132-134  C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₂₀H₁₇F₄NO₂ (379.3481g/mol)

Hesaplanan : C, 63.32; H, 4.52; N, 3.69 %

Bulunan : C, 62.47; H, 5.17; N, 3.54 %

Spektral Bulgular

FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 3068, (aromatik C-H gerilme bandı); 2973, 2833 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandı); 1663 (C=O gerilme bandı); 1598, 1567, 1515 (aromatik halka ve kalkon grubuna ait C=C gerilme bandı); 1385, 1325 (alifatik C-H eēilme bandı); 1217 (C-F gerilme bandı); 1193 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1109 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 823 (1,4-disübstitüebenzen C-H eēilme bandı).

TOF/MS (m/z) : 380.1274 [M+H]⁺.

EI-MS (m/z): 380.95 [M]⁺, 216.9, 188.9, 168.9, 132.0.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 3.35 (s, 4H, H₂); 3.87 (s, 4H, H₁); 6.92 (d, 2H, J=7.8 Hz, H₄); 7.39 (d, 1H, J=10.2 Hz, H₁₂); 7.45 (d, 1H, J=8.4 Hz, H₁₄); 7.73 (d, 1H, J=15.0 Hz, H₈); 7.75 (d, 1H, J=7.8 Hz, H₁₅); 7.84 (d, 1H, J=15.0 Hz, H₉); 8.0 (d, 2H, J=7.8 Hz, H₅).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 47.59, 66.51(-NCH₂CH₂O-), 113.33 (C₄), 113.66 (C₁₂), 121.26 (C₁₄), 124.84 (C₁₆), 126.95 (C₈), 128.16 (C₆), 129.08 (C₁₃), 130.25 (C₁₅), 130.81 (C₅), 133.84 (C₉), 136.99 (C₁₀), 154.18 (C₃), 161.61 (C₁₁), 187.1 (C=O).

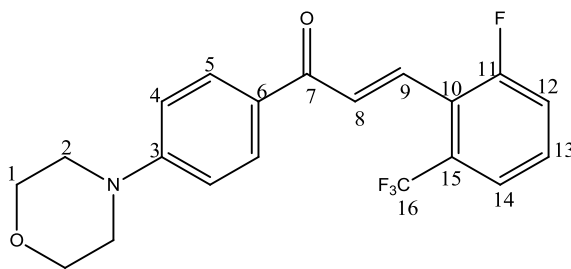
¹⁹F NMR (564 MHz, CDCl₃): δ -61.98 (s, 3F, CF₃), -111.59 (t, F).

COSY (151 MHz, CDCl₃): H₁-H₂, H₄-H₅, H₈-H₉, H₁₄-H₁₅.

HSQC (151 MHz, CDCl₃): 3.35 ppm, 47.59 ppm (C₂-H₂) ; 3.87 ppm, 66.51 ppm (C₁-H₁); 6.92 ppm, 113.19 ppm (C₄-H₄) ; 7.39 ppm, 113.66 ppm (C₁₂-H₁₂); 7.45 ppm, 121.26 ppm (C₁₄-H₁₄); 7.73 ppm, 126.95 ppm (C₈-H₈); 7.75 ppm, 130.25 ppm (C₁₅-H₁₅); 7.84 ppm, 133.84 ppm (C₉-H₉); 8.0 ppm, 130.81 ppm (C₅-H₅) değerlerinde rezonans olmaktadır.

HMBC (151 MHz, CDCl₃): C₁ karbonu H₂ ile; C₂ karbonu H₁ ile; C₃ karbonu H_{2,5} ile; C₄ karbonu H₅ ile; C₅ karbonu H₄ ile; C₆ karbonu H_{8,9} ile; C₇ karbonu H_{5,8,9} ile; C₈ karbonu H₉ ile; C₉ karbonu H₁₅ ile; C₁₂ karbonu H_{9,14}; C₁₃ karbonu H₁₁ ile; C₁₄ karbonu H₁₂ ile; C₁₅ karbonu H₉ ile korelasyon halinde olduğu belirlenmiştir.

**4.1.3. (2E)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[2-floro-(triflorometil)fenil]
prop-2-en-1-on (3)**



0.200 g (1 mmol) 4'-morfolinoasetofenon ile 0.187 g (1 mmol) 2-floro-6-triflorometil benzaldehit, 0.120 g (3 mmol) NaOH, 25 mL metanol kullanılarak **3.2.1'** de verilen yönteme göre muamele edilerek (2*E*)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[2-floro-6-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on bileşiği (**3**) elde edilmiştir. Verim % 53. Açık yeşil renkli kristal madde, e.n:126-128  C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₂₀H₁₇F₄NO₂ (379.3481g/mol)

Hesaplanan : C, 63.32; H, 4.52; N, 3.69 %

Bulunan : C, 63.49; H, 5.51; N, 3.52 %

Spektral Bulgular

FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 3054, 2962 (aromatik C-H gerilme bandı); 2897, 2861 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1654 (C=O gerilme bandı); 1590, 1552, 1519 (aromatik halka ve kalkon grubuna ait C=C gerilme bandı); 1384, 1354, 1333 (alifatik C-H eğilme bandı); 1221 (C-F gerilme bandı); 1189 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1112 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 824 (1,4-disübstitüebenzen C-H eğilme bandı).

TOF/MS (m/z): 380.1255 [M+H]⁺.

EI-MS (m/z): 379.81 [M+H]⁺, 281.9, 217.0, 190.0, 162.1, 149.1, 131.9, 104.0, 99.1, 89.0, 77.1, 45.2.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):   3.33 (t, 4H, *J*=4.8 Hz, H₂); 3.85 (t, 4H, *J*=4.8 Hz, H₁); 6.90 (d, 2H, *J*=9.0 Hz, H₄); 7.34 (t, 1H, *J*=6.0 Hz, H₁₂);

7.41 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, $J=8.4$ Hz, H₁₃); 7.54 (d, 1H, $J=7.8$ Hz, H₁₄); 7.69 (d, 1H, $J=16.2$ Hz, H₈); 7.83 (d, 1H, $J=15.6$ Hz, H₉); 7.99 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, H₅).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 47.28, 66.42 (-NCH₂CH₂O-), 113.20 (C₄), 119.92 (C₁₂), 122.17 (C₁₄), 128.13 (C₁₅), 129.51 (C₁₆), 129.96 (C₁₃), 130.37 (C₈), 130.71 (C₁₀), 130.83 (C₅), 131.36 (C₉), 134.48 (C₆), 154.33 (C₃), 162.22 (C₁₁), 187.18 (C=O).

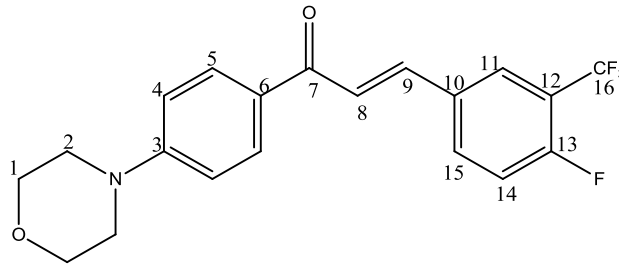
¹⁹F NMR (564 MHz, CDCl₃): δ - 58.67 (s, 3F, CF₃), -109.03 (t, F).

COSY (151 MHz, CDCl₃): H₁-H₂, H₄-H₅, H₈-H₉, H₁₂-H₁₃, H₁₃-H₁₄.

HSQC (151 MHz, CDCl₃): 3.33 ppm, 47.28 ppm (C₂-H₂) ; 3.85 ppm, 66.42 ppm (C₁-H₁); 6.90 ppm, 113.20 ppm (C₄-H₄); 7.34 ppm, 119.92 ppm (C₁₂-H₁₂); 7.41 ppm, 129.96 ppm (C₁₃-H₁₃); 7.54 ppm, 122.17 ppm (C₁₄-H₁₄); 7.69 ppm, 130.37 ppm (C₈-H₈); 7.83 ppm, 131.36 ppm (C₉-H₉); 7.99 ppm, 130.83 ppm (C₅-H₅) değerlerinde rezonans olmaktadır.

HMBC (151 MHz, CDCl₃): C₁ karbonu H₂ ile; C₂ karbonu H₁ ile; C₃ karbonu H_{2,5} ile; C₄ karbonu H₅ ile; C₅ karbonu H₄ ile; C₇ karbonu H₅, H₈, H₉ ile; C₈ karbonu H₉ ile; C₉ karbonu H₈ ile; C₁₁ karbonu H_{9,12,13} ile; C₁₅ karbonu H₁₅ ile korelasyon halinde olduğu belirlenmiştir.

4.1.4. (2E)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[4-floro-3-(triflorometil)fenil] prop-2-en-1-on (4)



0.200 g (1 mmol) 4'-morfolinoasetofenon ile 0.187 g (1 mmol) 4-floro-3-triflorometil benzaldehit, 0.120 g (3 mmol) NaOH, 25 mL metanol

kullanılarak **3.2.1'** de verilen yönteme göre muamele edilerek (2*E*)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[4-floro-3-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on bileŖiđi (**4**) elde edilmiŖtir. Verim % 57. Sarı renkli kristal madde, e.n: 168-169  C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₂₀H₁₇F₄NO₂ (379.3481g/mol)

Hesaplanan : C, 63.32; H, 4.52; N, 3.69 %

Bulunan : C, 63.49; H, 5.51; N, 3.52 %

Spektral Bulgular

FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 2964 (aromatik C-H gerilme bandı); 2848 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1651 (C=O gerilme bandı); 1591, 1551, 1521, 1504 (aromatik halka ve kalkon grubuna ait C=C gerilme bandı); 1384, 1329 (alifatik C-H eğilme bandı); 1220 (C-F gerilme bandı); 1183 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1112 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 807 (1,4-disübstitüebenzen C-H eğilme bandı).

TOF/MS (m/z): 380.1253 [M+H]⁺.

EI-MS (m/z): 380.96 [M+H]⁺, 218.0, 189.0, 169.0, 106.8.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):   3.34 (t, 4H, *J*=4.8 Hz, H₂); 3.87 (t, 4H, *J*=4.8 Hz, H₁); 6.92 (d, 2H, *J*=9.0 Hz, H₄); 7.03 (d, 1H, *J*=8.4 Hz, H₁₅); 7.47 (d, 1H, *J*=15.6 Hz, H₈); 7.74 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, H₁₄); 7.75 (d, 1H, *J*=15.6 Hz, H₉); 7.87 (s, 1H, H₁₁); 8.01 (d, 2H, *J*=9.0 Hz, H₅).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):   47.28, 66.42 (-NCH₂CH₂O-), 112.27 (C₁₅), 113.39 (C₄), 119.25 (C₁₂), 121.10 (C₈), 124.14 (C₁₆), 126.55 (C₁₁), 127.48 (C₆), 128.69 (C₁₀), 130.60 (C₅), 133.71 (C₁₄), 141.49 (C₉), 154.20 (C₃), 158.68 (C₁₃), 187.65 (C=O).

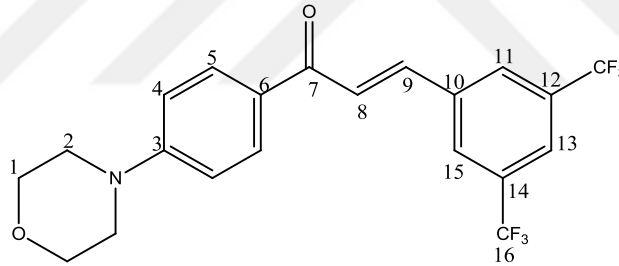
¹⁹F NMR (564 MHz, CDCl₃):   -62.93 (s, 3F, CF₃), -115.38 (t, F).

COSY (151 MHz, CDCl₃): H₁-H₂, H₄-H₅, H₈-H₉, H₁₄-H₁₅.

HSQC (151 MHz, CDCl₃): 3.34 ppm, 47.28 ppm (C₂-H₂) ; 3.87 ppm, 66.42 ppm (C₁-H₁); 6.92 ppm, 113.39 ppm (C₄-H₄) ; 7.03 ppm, 112.27 ppm (C₁₅-H₁₅); 7.47 ppm, 121.10 ppm (C₈-H₈) ; 7.74 ppm, 133.71 ppm (C₁₄-H₁₄); 7.75 ppm, 141.49 ppm (C₉-H₉); 7.87 ppm, 126.55 ppm (C₁₁-H₁₁); 8.01 ppm, 130.60 ppm (C₅-H₅) değerlerinde rezonans olmaktadır.

HMBC (151 MHz, CDCl₃): C₁ karbonu H₂ ile; C₂ karbonu H₁ ile; C₃ karbonu H_{2,5} ile; C₄ karbonu H₅ ile; C₅ karbonu H₄ ile; C₆ karbonu H_{8,9} ile; C₇ karbonu H_{5,H8}, H₉ ile; C₈ karbonu H₉ ile; C₉ karbonu H₈ ile; C₁₁ karbonu H₁₄ ile; C₁₃ karbonu H_{9,11} ile; C₁₄ karbonu H_{9,11} ile; C₁₆ karbonu H₁₁ ile korelasyon halinde olduğu belirlenmiştir.

4.1.5. (2E)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[3,5 bis(triflorometil)fenil] prop-2-en-1-on (5)



0.200 g (1 mmol) 4'-morfolinoasetofenon ile 0.186 g (1 mmol) 3,5-bis(triflorometil) benzaldehyt, 0.120 g (3 mmol) NaOH, 25 mL metanol kullanılarak **3.2.1'** de verilen yöntemle göre muamele ederek (2E)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[3,5-bis(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on bileşiği (**5**) elde edilmiştir. Verim % 21. Sarı renkli kristal madde, e.n: 159-161 °C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₂₁H₁₇F₆NO₂ (429.3556 g/mol)

Hesaplanan : C, 58.74; H, 3.99; N, 3.26 %

Bulunan : C, 60.58; H, 4.57; N, 3.33 %

Spektral Bulgular

FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3050(aromatik C-H gerilme bandı); 2957, 2859 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1659 (C=O gerilme bandı); 1592, 1552, 1522 (aromatik halka ve kalkon grubuna ait C=C gerilme bandı); 1378, 1308 (alifatik C-H eğilme bandı); 1220 (C-F gerilme bandı); 1189 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1108 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 813(1,4-disübstitübenzen C-H eğilme bandı).

TOF/MS (m/z): 430.1258 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EI-MS (m/z): 429.78 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 266.8, 238.8, 218.9, 199.0, 190.0, 169.0, 164.1, 104.0, 86.0, 77.0, 45.2.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): 3.36 (t, 4H, $J=4.8$ Hz, H_2); 3.87 (t, 4H, H_1); 6.93 (d, 2H, $J=9.0$ Hz, H_4); 7.66 (d, 2H, $J=15.6$ Hz, H_8); 7.79 (d, 2H, $J=15.6$ Hz, H_9); 7.88 (s, 1H, H_{13}); 8.02 (d, 4H, $J=7.2$ Hz, $\text{H}_{5,11,15}$).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 47.31, 66.50 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 113.32 (C_4), 123.04 (C_{13}), 125.36 (C_8), 127.75 (C_5), 127.92 (C_{16}), 130.85 (C_{11}), 132.27 (C_{12}), 132.49 (C_6), 137.46 (C_9), 139.34 (C_{10}), 154.48 (C_3), 186.80 ($\text{C}=\text{O}$).

^{19}F NMR (564 MHz, CDCl_3): δ -63.30 (s, 6F, CF_3).

COSY (151 MHz, CDCl_3): $\text{H}_1\text{-H}_2$, $\text{H}_4\text{-H}_5$, $\text{H}_8\text{-H}_9$.

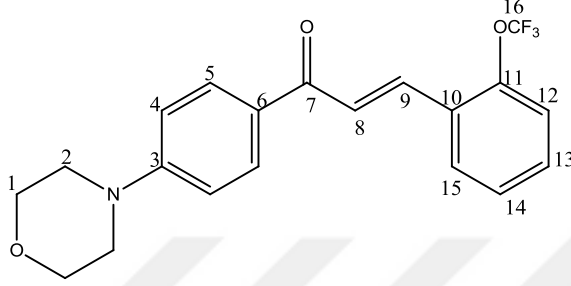
HSQC (151 MHz, CDCl_3): 3.36 ppm, 47.31 ppm ($\text{C}_2\text{-H}_2$); 3.87 ppm, 66.50 ppm ($\text{C}_1\text{-H}_1$); 6.93 ppm, 113.32 ppm ($\text{C}_4\text{-H}_4$); 7.66 ppm, 125.36 ppm ($\text{C}_8\text{-H}_8$); 7.79 ppm, 137.25 ppm ($\text{C}_9\text{-H}_9$); 7.88 ppm, 123.04 ppm ($\text{C}_{13}\text{-H}_{13}$); 8.02 ppm, 133.45 ppm ($\text{C}_5\text{-H}_5$); 8.02 ppm, 130.85 ppm ($\text{C}_{15}\text{-H}_{15}$) değerlerinde rezonans olmaktadır.

HMBC (151 MHz, CDCl_3): C_1 karbonu H_2 ile; C_2 karbonu H_1 ile; C_3 karbonu $\text{H}_{2,5}$ ile; C_4 karbonu H_5 ile; C_5 karbonu H_4 ile; C_6 karbonu $\text{H}_{5,8}$ ile; C_7 karbonu $\text{H}_5, \text{H}_8, \text{H}_9$ ile; C_8 karbonu H_9 ile; C_9 karbonu H_8 ile; C_{10} karbonu $\text{H}_{8,11,15}$ ile; C_{11} karbonu H_{13} ile; C_{12} karbonu H_{13} ; C_{13}

karbonu H₁₅ ile; C₁₄ karbonu H₁₃ ile; C₁₅ karbonu H₁₃ ile; C₁₅ karbonu H₁₃ ile korelasyon halinde olduğu belirlenmiştir.

4.1.6. (2E)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[2-(triflorometoksi)fenil]prop-2-en-1-on (6)

prop-2-en-1-on (6)



0.200 g (1 mmol) 4'-morfolinoasetofenon ile 0.185 g (1 mmol) 2-(triflorometoksi) benzaldehit, 0.120 g (3 mmol) NaOH, 25 mL metanol kullanılarak **3.2.1'** de verilen yöntemle göre muamele edilerek (2E)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[2-(triflorometoksi)fenil]prop-2-en-1-on bileşiği (**6**) elde edilmiştir. Verim % 68. Sarı renkli kristal madde, e.n: 120-122 °C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₂₀H₁₈F₃NO₃ (377.3570 g/mol)

Hesaplanan : C, 63.66; H, 4.81; N, 3.71 %

Bulunan : C, 62.07; H, 5.19; N, 3.53 %

Spektral Bulgular

FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 2965 (aromatik C-H gerilme bandı); 2851 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1655 (C=O gerilme bandı); 1588, 1549, 1520 (aromatik halka ve kalkon grubuna ait C=C gerilme bandı); 1382, 1348 (alifatik C-H eğilme bandı); 1214 (C-F gerilme bandı); 1186 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1110 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 818 (1,4-disübstitübenzen C-H eğilme bandı).

TOF/MS (*m/z*): 378.1287 [M+H]⁺.

EI-MS (*m/z*): 377.83 [M]⁺, 292.0, 218.1, 215.0, 190.0, 165.1, 149.0, 121.0, 101.1, 77.0, 75.1, 51.0, 45.0.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 3.34 (t, 4H, *J*=4.8 Hz, H₂); 3.86 (t, 4H, *J*=4.8 Hz, H₁); 6.91 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, H₄); 7.31 (d, 1H, *J*=7.8 Hz, H₁₂); 7.35 (t, 1H, *J*=7.8 Hz, H₁₄); 7.42 (t, 1H, *J*=7.8 Hz, H₁₃); 7.59 (d, 1H, *J*=15.6 Hz, H₈), 7.76 (d, 1H, *J*=7.8 Hz, H₁₅), 7.96 (d, 1H, *J*=15.6 Hz, H₉), 8.0 (d, 2H, *J*=9.0 Hz, H₅).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 47.36, 66.51(-NCH₂CH₂O-), 113.37 (C₄), 119.66 (C₁₆), 121.37 (C₁₂), 125.15 (C₈), 127.04 (C₁₄), 128.47 (C₆), 128.53 (C₁₅), 128.74 (C₁₀), 130.73 (C₅), 130.93 (C₁₃), 136.15 (C₉), 147.60 (C₁₁), 154.19 (C₃), 187.97 (C=O).

¹⁹F NMR (564 MHz, CDCl₃): δ -57.16 (s, 3F, OCF₃).

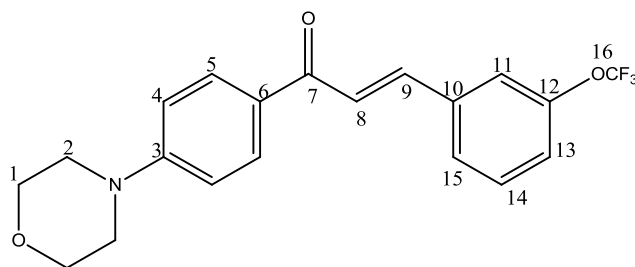
COSY (151 MHz, CDCl₃): H₁-H₂, H₄-H₅, H₈-H₉, H₁₂-H₁₃, H₁₃-H₁₄, H₁₄-H₁₅.

HSQC (151 MHz, CDCl₃): 3.34 ppm, 47.36 ppm (C₂-H₂); 3.86 ppm, 66.51 ppm (C₁-H₁); 6.91 ppm, 113.37 ppm (C₄-H₄); 7.31 ppm, 121.37 ppm (C₁₂-H₁₂); 7.35 ppm, 127.04 ppm (C₁₄-H₁₄); 7.42 ppm, 130.93 ppm (C₁₃-H₁₃); 7.59 ppm, 125.15 ppm (C₈-H₈); 7.76 ppm, 128.53 ppm (C₁₅-H₁₅); 7.96 ppm, 136.15 ppm (C₉-H₉); 8 ppm, 130.73 ppm (C₅-H₅); değerlerinde rezonans olmaktadır.

HMBC (151 MHz, CDCl₃): C₁ karbonu H₂ ile; C₂ karbonu H₁ ile; C₃ karbonu H_{2,4,5} ile; C₄ karbonu H₅ ile; C₅ karbonu H₄ ile; C₆ karbonu H₄ ile; C₇ karbonu H_{5,8,9} ile; C₈ karbonu H₉ ile; C₉ karbonu H_{8,15} ile; C₁₀ karbonu H₈ ile; C₁₁ karbonu H₁₂ ile; C₁₂ karbonu H₁₄; C₁₃ karbonu H₁₅ ile; C₁₄ karbonu H_{13,15} ile; C₁₅ karbonu H_{13,14} ile korelasyon halinde olduğu belirlenmiştir.

4.1.7. (2*E*)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[3-(triflorometoksi)fenil]

prop-2-en-1-on (7)



0.200 g (1 mmol) 4'-morfolinoasetofenon ile 0.185 g (1 mmol) 3-(triflorometoksi)benzaldehit, 0.120 g (3 mmol) NaOH, 25 mL metanol kullanılarak **3.2.1'** de verilen yönteme göre muamele edilerek (2*E*)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[3-(triflorometoksi)fenil]prop-2-en-1-on bileşiği **(7)** elde edilmiştir. Verim % 88. Kahverengi renkli katı madde, e.n: 80-82 C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₂₀H₁₈F₃NO₃ (377.3570 g/mol)

Hesaplanan : C, 63.66; H, 4.81; N, 3.71 %

Bulunan : C, 63.02; H, 4.92; N, 3.81 %

Spektral Bulgular

FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 3075, 2955 (aromatik C-H gerilme bandı); 2858 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1655 (C=O gerilme bandı); 1592, 1518, 1482, 1446 (aromatik halka ve kalkon grubuna ait C=C gerilme bandı); 1382, 1252 (alifatik C-H eğilme bandı); 1208 (C-F gerilme bandı); 1188 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1112 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 815 (1,4-disübstitüebenzen C-H eğilme bandı).

TOF/MS (m/z): 378.1251 [M+H]⁺.

EI-MS (m/z): 379.12 [M]⁺, 301.1, 262.1, 218.0, 188.1, 162.0, 158.0, 131.9, 77.0, 57.1.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):   3.34 (s, 4H, H₂); 3.86 (s, 4H, H₁); 6.92 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, H₄); 7.24 (d, 1H, *J*=7.8 Hz, H₁₃); 7.43 (t, 1H, *J*=7.8

Hz, H₁₄); 7.47 (s, 1H, H₁₁); 7.53 (d, 1H, *J*=7.8 Hz, H₁₅), 7.56 (d, 1H, *J*=15.6 Hz, H₈), 7.74 (d, 1H, *J*=15.6 Hz, H₉), 8.01 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, H₅).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 47.28, 66.44 (-NCH₂CH₂O-), 113.19 (C₄), 120.09 (C₁₁), 122.16 (C₁₃), 123.48 (C₈), 126.76 (C₁₅), 128.37 (C₆), 129.92 (C₁₆), 130.25 (C₁₄), 130.73 (C₅), 137.25 (C₁₀), 140.81 (C₉), 149.51 (C₁₂), 154.01 (C₃), 187.49 (C=O).

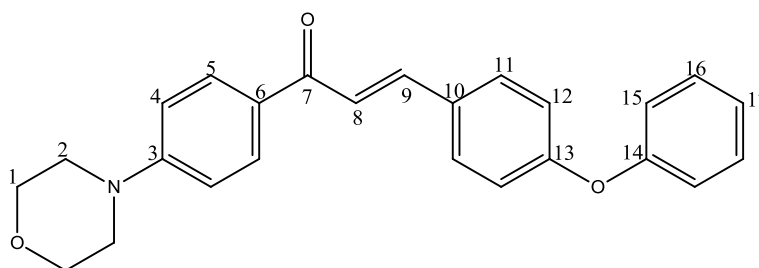
¹⁹F NMR (564 MHz, CDCl₃): δ -58 (s, 3F, OCF₃).

COSY (151 MHz, CDCl₃): H₁-H₂, H₄-H₅, H₈-H₉, H₁₃-H₁₄, H₁₄-H₁₅.

HSQC (151 MHz, CDCl₃): 3.34 ppm, 47.28 ppm (C₂-H₂) ; 3.86 ppm, 66.44 ppm (C₁-H₁); 6.92 ppm, 113.19 ppm (C₄-H₄); 7.24 ppm, 122.16 ppm (C₁₃-H₁₃); 7.43 ppm, 130.25 ppm (C₁₄-H₁₄); 7.47 ppm, 120.09 ppm (C₁₁-H₁₁); 7.53 ppm, 126.76 ppm (C₁₅-H₁₅); 7.56 ppm, 123.48 ppm (C₈-H₈); 7.74 ppm, 140.81 ppm (C₉-H₉); 8.01 ppm, 130.73 ppm (C₅-H₅); değerlerinde rezonans olmaktadır.

HMBC (151 MHz, CDCl₃): C₁ karbonu H₂ ile; C₂ karbonu H₁ ile; C₃ karbonu H₂, 5 ile; C₄ karbonu H₅ ile; C₅ karbonu H₄ ile; C₆ karbonu H₄ ile; C₇ karbonu H₅, H₈, H₉ ile; C₈ karbonu H₉ ile; C₉ karbonu H₈ ile; C₁₀ karbonu H_{8,9,11} ile; C₁₁ karbonu H_{8,9,13} ile; C₁₂ karbonu H_{11,13} ile; C₁₃ karbonu H_{13,15} ile; C₁₄ karbonu H₈ ile; C₁₅ karbonu H₉ ile korelasyon halinde olduğu belirlenmiştir.

4.1.8. (*E*)-3-[4-(fenoksi)fenil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (8)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.198 g (1 mmol) 4-(fenoksi)benzaldehit, 0.12 g (3 mmol) NaOH, 25 mL metanol kullanılarak **3.2.1'** de verilen yönteme göre muamele edilerek 3-[4-(fenoksi)fenil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on bileŖiđi (**8**) elde edilmiŖtir. Verim % 45. Açık sarı renkli kristal madde, e. n: 204-202 C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₂₅H₂₃NO₃ (385.4550 g/mol)

Hesaplanan: C, 77.90; H, 6.01; N, 3.63 %

Bulunan : C, 77.31; H, 5.94; N, 3.73 %

Spektral Bulgular

FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 3069 (aromatik C-H gerilme bandı); 2970, 2871 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1648(C=O gerilme bandı); 1381, 1250 (alifatik C-H eğilme bandı); 1584, 1548, 1502 (aromatik halka ve kalkon grubuna ait C=C gerilme bandı); 1193(morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1120 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı, 822 (1,4-disübstitüebenzen C-H eğilme bandı).

TOF/MS (m/z): 386.1834 [M+H]⁺.

EI-MS (m/z): 386.57, [M+H]⁺.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):   3.33 (s, 4H, H₂), 3.86 (s, 4H, H₁), 6.91 (d, 2H, J=7.2 Hz, H₄), 7.01(d, 2H, J=7.2 Hz, H₁₂), 7.06 (d, 2H, J=7.2 Hz, H₁₅), 7.16 (t, H, J=7.2 Hz, H₁₇), 7.38 (t, 2H, J=7.2 Hz, H₁₆), 7.48 (d, 1H, J=15.6 Hz, H₈), 7.61 (d, 2H, J=8.4 Hz, H₁₁), 7.77 (d, 1H, J=15.6 Hz, H₉), 8.01 (d, 2H, J=7.8 Hz, H₅).

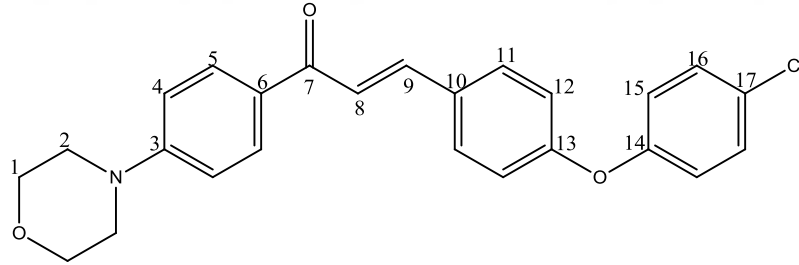
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃):   47.53, 66.57(-NCH₂CH₂O-),113.41 (C₄), 118.47 (C₁₂), 119.61(C₁₅), 120.70 (C₈), 124.04 (C₁₇), 128.93(C₆), 129.91 (C₁₆), 129.97 (C₁₁), 130.07 (C₁₀), 130.55 (C₅), 142.63 (C₉), 154.12 (C₃), 156.20 (C₁₄), 159.37 (C₁₃), 188.03 (C=O).

COSY (151 MHz, CDCl₃): H₁-H₂, H₄-H₅, H₈-H₉, H₁₁-H₁₂, H₁₅-H₁₆.

HSQC (151 MHz, CDCl₃): 3.33 ppm, 47.53 ppm (C₂-H₂); 3.86 ppm, 66.57 ppm (C₁-H₁); 6.91 ppm, 113.41 ppm (C₄-H₄); 7.01 ppm, 118.47 ppm (C₁₂-H₁₂); 7.06 ppm, 119.61 ppm (C₁₅-H₁₅); 7.16 ppm, 124.04 ppm (C₁₇-H₁₇); 7.38 ppm, 129.91 ppm (C₁₆-H₁₆); 7.48 ppm, 120.70 ppm (C₈-H₈); 7.61 ppm, 129.97 ppm (C₁₁-H₁₁); 7.77 ppm, 142.63 ppm (C₉-H₉); 8.01 ppm, 130.55 (C₅-H₅) ppm değerlerinde rezonans olmaktadır.

HMBC (151 MHz, CDCl₃): C₁ karbonu H₂ ile; C₂ karbonu H₁ ile; C₃ karbonu H₅ ile; C₄ karbonu H₅ ile; C₅ karbonu H₄ ile; C₇ karbonu H₅, H₈, H₉ ile; C₈ karbonu H₉ ile; C₉ karbonu H₁₁ ile; C₁₀ karbonu H₈ ile; C₁₁ karbonu H₉, H₁₂ ile; C₁₂ karbonu H₁₁ ile; C₁₃ karbonu H₁₂ ile; C₁₄ karbonu H₁₅, H₁₆ ile; C₁₆ karbonu H₅ ile; C₁₇ karbonu H₁₅ ile korelasyon halinde olduğu belirlenmiştir.

4.1.9. (*E*)-3-[4-(4-klorofenoksi)fenil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (9)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.227 g (1 mmol) 4-(4-klorofenoksi)benzaldehit, 0.12 g (3 mmol) NaOH, 25 mL metanol kullanılarak **3.2.1'** de verilen yöntemle göre muamele edilerek 3-[4-(4-klorofenoksi)fenil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on bileşiği (**9**) elde edilmiştir. Verim % 34. Açık sarı renkli kristal madde, e. n: 186-187°C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₂₅H₂₂ClNO₃ (419.9001 g/mol)

Hesaplanan: C, 71.51; H, 5.28; N, 3.34 %

Bulunan : C, 71.32; H, 5.22; N, 3.42 %

Spektral Bulgular

FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3069 (aromatik C-H gerilme bandı); 2970, 2891, 2849 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1648 (C=O gerilme bandı); 1584, 1548, 1502 (aromatik halka ve kalkon grubuna ait C=C gerilme bandı); 1377, 1352 (alifatik C-H eğilme bandı); 1193 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1120 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı, 1088 (C-Cl gerilme bandı); 809 (1,4-disüstitübenzen C-H eğilme bandı).

TOF/MS (m/z): 318.2958 $[M+H]^+$.

EI-MS (m/z): 421.18 $[M]^+$.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 3.34 (s, 4H, H_2), 3.87 (s, 4H, H_1), 6.92 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, H_4), 6.99 (t, 4H, $J=7.2$ Hz, $\text{H}_{12, 15}$), 7.33 (d, 2H, $J=7.8$ Hz, H_{16}), 7.48 (d, 1H, $J=15.6$ Hz, H_8), 7.62 (d, 2H, $J=7.8$ Hz, H_{11}), 7.77 (d, 1H, $J=15.6$ Hz, H_9), 8.01 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, H_5).

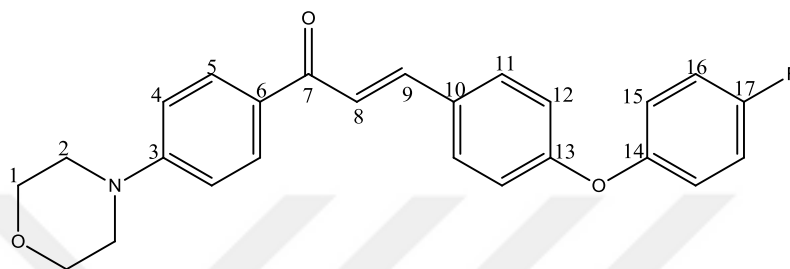
^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ 47.50, 66.55 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 113.40 (C_4), 118.57 (C_{12}), 120.75 (C_{15}), 120.76 (C_{16}), 120.98 (C_8), 127.87 (C_{10}), 128.85 (C_6), 129.91 (C_{11}), 130.03 (C_{17}), 130.56 (C_5), 142.39 (C_9), 154.16 (C_3), 154.92 (C_{14}), 158.85 (C_{13}), 187.95 ($\text{C}=\text{O}$).

COSY (151 MHz, CDCl_3): $\text{H}_1\text{-H}_2$, $\text{H}_4\text{-H}_5$, $\text{H}_8\text{-H}_9$, $\text{H}_{11}\text{-H}_{12}$, $\text{H}_{15}\text{-H}_{16}$.

HSQC (151 MHz, CDCl_3): 3.34 ppm, 47.50 ppm ($\text{C}_2\text{-H}_2$); 3.87 ppm, 66.55 ppm ($\text{C}_1\text{-H}_1$); 6.92 ppm, 113.40 ppm ($\text{C}_4\text{-H}_4$); 6.99 ppm, 118.57, 120.75 ppm ($\text{C}_{12}\text{-H}_{12}$), ($\text{C}_{15}\text{-H}_{15}$) ppm de; 7.33 ppm, 120.76 ppm ($\text{C}_{16}\text{-H}_{16}$); 7.48 ppm, 120.98 ppm ($\text{C}_8\text{-H}_8$); 7.62 ppm, 129.91 ppm ($\text{C}_{11}\text{-H}_{11}$); 7.77 ppm, 142.39 ppm ($\text{C}_9\text{-H}_9$); 8.01 ppm, 130.56 ppm ($\text{C}_5\text{-H}_5$) değerlerinde rezonans olmaktadır.

HMBC (151 MHz, CDCl₃): C₁ karbonu H₂ ile; C₂ karbonu H₁ ile; C₃ karbonu H₅ ile; C₄ karbonu H₅ ile; C₅ karbonu H_{4,9} ile; C₇ karbonu H_{5,8}, H₉ ile; C₈ karbonu H₉ ile; C₉ karbonu H₁₁ ile; C₁₀ karbonu H₁₂ ile; C₁₄ karbonu H_{11,16} ile; C₁₅ karbonu H₁₆ ile; C₁₆ karbonu H₁₅; C₁₇ karbonu H₁₅ ile korelasyon halinde olduğu belirlenmiştir.

4.1.10. (E)-3-[4-(4-florofenoksi)fenil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (10)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.211 g (1 mmol) 4-(4-florofenoksi)benzaldehit, 0.12 g (3 mmol) NaOH, 25 mL metanol kullanılarak **3.2.1'** de verilen yöntemle göre muamele edilerek 3-[4-(4-florofenoksi)fenil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on bileşiği (**10**) elde edilmiştir. Verim % 49. Açık sarı renkli kristal madde, e. n: 162-164°C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₂₅H₂₂FNO₃ (403.4455 g/mol)

Hesaplanan: C, 74.43; H, 5.50; N, 3.47 %

Bulunan : C, 74.30; H, 5.63; N, 3.46 %

Spektral Bulgular

FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 3062, 2973 (aromatik C-H gerilme bandı); 2895, 2857 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1647 (C=O gerilme bandı); 1585, 1492, 1446 (aromatik halka ve kalkon grubuna ait C=C gerilme bandı); 1378, 1355 (alifatik C-H eğilme bandı); 1220 (C-F gerilme bandı); 1185 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1120

(morfoline ait C-N-C gerilme bandı, 813 (1,4-disübstitübenzen C-H eğilme bandı).

TOF/MS (m/z): 404.1726 [M+H]⁺.

EI-MS (m/z): 403.83 [M]⁺.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 3.33 (t, 4H, J=4.8 Hz, H₂), 3.87 (s, 4H, H₁), 6.91 (d, 2H, J=7.8 Hz, H₄), 6.97 (d, 2H, J=7.8 Hz, H₁₂), 7.07 (m, 4H, H_{15, 16}), 7.47 (d, 1H, J=15.6 Hz, H₈), 7.60 (d, 2H, J=7.8 Hz, H₁₁), 7.77 (d, 1H, J=15.6 Hz, H₉), 8.0 (d, 2H, J=7.8 Hz, H₅).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 47.52, 66.56 (-NCH₂CH₂O-), 113.37 (C₄), 117.95 (C₁₂), 120.76 (C₈), 121.21 (C₁₅), 121.26 (C₁₆), 126.10 (C₆), 129.44 (C₁₁), 130.54 (C₅), 137.22 (C₁₀), 142.52 (C₉), 151.98 (C₁₄), 154.13 (C₃), 159.64 (C₁₃), 160.04 (C₁₇), 188.0 (C=O).

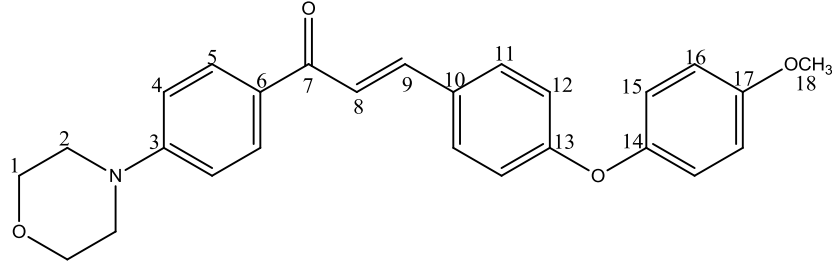
¹⁹F NMR (564 MHz, CDCl₃): δ -119.79 (t, F).

COSY (151 MHz, CDCl₃): H₁-H₂, H₄-H₅, H₈-H₉, H₁₁-H₁₂, H₁₅-H₁₆.

HSQC (151 MHz, CDCl₃): 3.33 ppm, 47.52 ppm (C₂-H₂); 3.87 ppm, 66.56 ppm (C₁-H₁); 6.91 ppm, 113.37 ppm (C₄-H₄); 6.97 ppm, 117.95 ppm (C₁₂-H₁₂); 7.07 ppm, 121.21, 121.26 ppm (C₁₅-H₁₅), (C₁₆-H₁₆); 7.47 ppm, 120.76 ppm (C₈-H₈); 7.60 ppm, 129.44 ppm (C₁₁-H₁₁); 7.77 ppm, 142.52 ppm (C₉-H₉); 8.0 ppm, 130.54 ppm (C₅-H₅) değerlerinde rezonans olmaktadır.

HMBC (151 MHz, CDCl₃): C₁ karbonu H₂ ile; C₂ karbonu H₁ ile; C₃ karbonu H_{2,5} ile; C₄ karbonu H₅ ile; C₅ karbonu H₄ ile; C₆ karbonu H₄ ile; C₇ karbonu, H₅, H₈, H₉ ile; C₉ karbonu H₁₁ ile; C₁₀ karbonu H₈ ile; C₁₂ karbonu H₁₁ ile; C₁₃ karbonu H₁₁ ile; C₁₄ karbonu H₁₅; C₁₇ karbonu H₁₆ ile korelasyon halinde olduğu belirlenmiştir.

4.1.11. (E)-3-[4-(4-metoksifenoksi)fenil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on(11)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.222 g (1 mmol) 4-(4-metoksifenoksi)benzaldehit, 0.12 g (3 mmol) NaOH, 25 mL metanol kullanılarak **3.2.1'** de verilen yöntemle göre muamele edilerek 3-[4-(4-metoksifenoksi)fenil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on bileşiği (**11**) elde edilmiştir. Verim % 33. Açık sarı renkli kristal madde, e. n: 174-176°C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₂₆H₂₅NO₄ (415.4810 g/mol)

Hesaplanan: C, 74.43; H, 5.50; N, 3.47 %

Bulunan : C, 75.07; H, 6.04; N, 3.49 %

Spektral Bulgular

FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 2961 (aromatik C-H gerilme bandı); 2887, 2851 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1648 (C=O gerilme bandı); 1588, 1571, 1496 (aromatik halka ve kalkon grubuna ait C=C gerilme bandı); 1381, 1349 (alifatik C-H eğilme bandı); 1192 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1122 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı, 811 (1,4-disübstitüebenzen C-H eğilme bandı).

TOF/MS (m/z): 416.1995 [M+H]⁺.

EI-MS (m/z): 415.57 [M]⁺.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 3.33 (s, 4H, H₂), 3.82 (s, 3H, H₁₈), 3.87 (s, 4H, H₁), 6.91 (d, 4H, J=8.4 Hz, H₄, H₁₆), 6.95 (d, 2H, J=8.4 Hz, H₁₂),

7.01 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, H₁₅), 7.45 (d, 1H, $J=15.6$ Hz, H₈), 7.58 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, H₁₁), 7.76 (d, 1H, $J=15.6$ Hz, H₉), 8.0 (d, 2H, $J=7.2$ Hz, H₅).

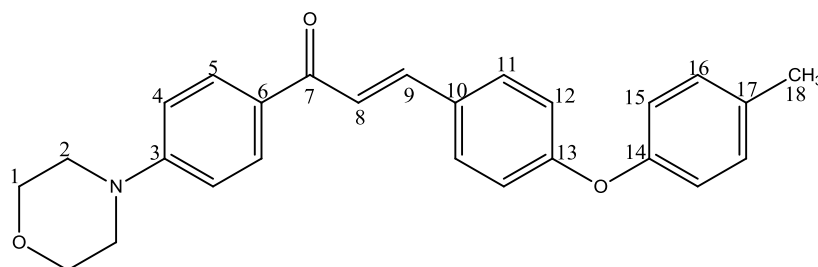
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 47.54, 66.57 (-NCH₂CH₂O-), 55.65 (C₁₈), 113.42 (C₄), 114.99 (C₁₆), 117.37 (C₁₂), 120.38 (C₈), 121.32 (C₁₅), 128.99 (C₆), 129.42 (C₁₀), 129.94 (C₁₁), 130.53 (C₅), 142.77 (C₉), 149.12 (C₁₄), 154.09 (C₃), 156.39 (C₁₇), 160.52 (C₁₃), 188.08 (C=O).

COSY (151 MHz, CDCl₃): H₁-H₂, H₄-H₅, H₈-H₉, H₁₁-H₁₂, H₁₅-H₁₆.

HSQC (151 MHz, CDCl₃): 3.33 ppm, 47.53 ppm (C₂-H₂); 3.82 ppm, 55.65 ppm (C₁-H₁); 3.87 ppm, 66.57 ppm de; 6.91 ppm, 113.42 ppm (C₄-H₄), 114.99 ppm de; 6.95 ppm, 117.37 ppm (C₁₂-H₁₂); 7.01 ppm, 121.32 ppm (C₁₅-H₁₅); 7.45 ppm, 120.38 ppm (C₈-H₈); 7.58 ppm, 129.94 ppm (C₁₁-H₁₁); 7.76 ppm, 142.77 ppm (C₉-H₉); 8.0 ppm, 130.53 ppm (C₅-H₅) değerlerinde rezonans olmaktadır.

HMBC (151 MHz, CDCl₃): C₁ karbonu H₂ ile; C₂ karbonu H₁ ile; C₃ karbonu H₅ ile; C₄ karbonu H₅ ile; C₅ karbonu H₄ ile; C₆ karbonu H₄ ile; C₇ karbonu H₅, H₈, H₉ ile; C₈ karbonu H₉ ile; C₉ karbonu H₁₁ ile; C₁₀ karbonu H₉ ile; C₁₂ karbonu H₁₁ ile; C₁₃ karbonu H₁₁ ile; C₁₄ karbonu H₁₅; C₁₅ karbonu H₁₆ ile; C₁₆ karbonu H₁₅ ile; C₁₇ karbonu H₁₅ ile korelasyon halinde olduğu belirlenmiştir.

4.1.12. (E)-3-[4-(4-metilfenoksi)fenil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (12)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.21 g (1 mmol) 4-(4-metilfenoksi)benzaldehit, 0.12 g (3 mmol) NaOH, 25 mL metanol kullanılarak **3.2.1'** de verilen yöntemle göre muamele edilerek 3-[4-(4-metilfenoksi)fenil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on bileşiği (12)

elde edilmiştir. Verim % 39. Açık sarı renkli kristal madde, e. n: 194-196°C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₂₆H₂₅NO₃ (399.4816 g/mol)

Hesaplanan: C, 78.17; H, 6.31; N, 3.51 %

Bulunan : C, 77.41; H, 6.23; N, 3.59 %

Spektral Bulgular

FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 2961 (aromatik C-H gerilme bandı); 2855, 2825 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1645 (C=O gerilme bandı); 1581, 1567, 1494 (aromatik halka ve kalkon grubuna ait C=C gerilme bandı); 1382, 1353 (alifatik C-H eğilme bandı); 1218 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1121 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 805 (1,4-disüstitübenzen C-H eğilme bandı).

TOF/MS (m/z): 400.1932 [M+H]⁺

EI-MS (m/z): 399.70 [M]⁺.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 2.36 (s, 3H, H₁₈), 3.32 (s, 4H, H₂), 3.86 (s, 4H, H₁), 6.91 (d, 2H, J=8.4 Hz, H₄), 6.96 (d, 2H, J=9.6 Hz, H₁₂), 6.98 (d, 2H, J=9.0 Hz, H₁₅), 7.17 (d, 2H, J=7.8 Hz, H₁₆), 7.46 (d, 1H, J=15.6 Hz, H₈), 7.59 (d, 2H, J=8.4 Hz, H₁₁), 7.77 (d, 1H, J=15.6 Hz, H₉), 8.0 (d, 2H, J=8.4 Hz, H₅).

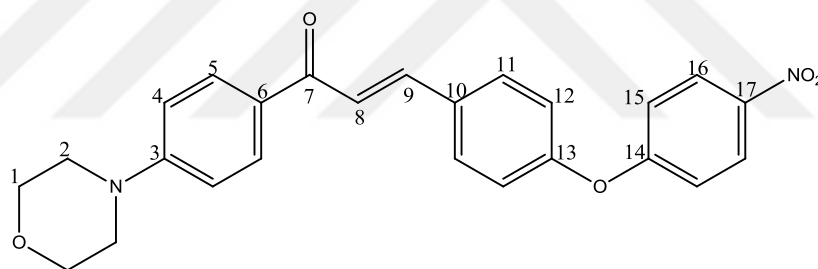
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 20.76 (C₁₈), 47.53, 66.57 (-NCH₂CH₂O-), 113.42 (C₄), 117.98 (C₁₅), 119.74 (C₁₁), 120.50 (C₈), 128.97 (C₆), 129.69 (C₁₂), 129.94 (C₁₀), 130.40 (C₅), 130.54 (C₁₆), 133.79 (C₁₇), 142.73 (C₉), 153.67 (C₁₄), 154.10 (C₃), 159.92 (C₁₃), 188.06 (C=O).

COSY (151 MHz, CDCl₃): H₁-H₂, H₄-H₅, H₈-H₉, H₁₁-H₁₂, H₁₅-H₁₆.

HSQC (151 MHz, CDCl₃): 3.32 ppm, 47.53 ppm (C₂-H₂); 3.86 ppm, 66.57 ppm (C₁-H₁); 6.91 ppm, 113.42 ppm (C₄-H₄); 6.96 ppm, 119.74 ppm (C₁₂-H₁₂); 6.98 ppm, 117.98 ppm (C₁₅-H₁₅); 7.17 ppm, 130.54 ppm (C₁₆-H₁₆); 7.46 ppm, 120.50 ppm (C₈-H₈); 7.59 ppm, 129.69 ppm (C₁₁-H₁₁); 7.77 ppm, 142.73 ppm (C₉-H₉); 8.0 ppm, 130.40 ppm değerlerinde (C₅-H₅) rezonans olmaktadır.

HMBC (151 MHz, CDCl₃): C₁ karbonu H₂ ile; C₂ karbonu H₁ ile; C₃ karbonu H₅ ile; C₄ karbonu H₅ ile; C₅ karbonu H₄ ile; C₇ karbonu H₅, H₈, H₉ ile; C₈ karbonu H₉ ile; C₉ karbonu H₁₁ ile; C₁₀ karbonu H₉, ₁₂ ile; C₁₃ karbonu H_{12,15} ile; C₁₄ karbonu H₁₆; C₁₇ karbonu H₁₅ ile; C₁₈ karbonu H₁₆ ile korelasyon halinde olduğu belirlenmiştir.

4.1.13. (*E*)-3-[4-(4-nitrofenoksi)fenil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (13)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.237 g (1 mmol) 4-(4-nitrofenoksi)benzaldehit, 0.12 g (3 mmol) NaOH, 25 mL metanol kullanılarak **3.2.1'** de verilen yöntemle göre muamele edilerek 3-[4-(4-nitrofenoksi)fenil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on bileşiği (**13**) elde edilmiştir. Verim % 62. Açık sarı renkli kristal madde, e. n: 180-182°C.

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)

Analiz : C₂₅H₂₂N₂O₅ (430.4526 g/mol)

Hesaplanan: C, 69.76; H, 5.15; N, 6.51 %

Bulunan : C, 69.30; H, 4.88; N, 6.61 %

Spektral Bulgular

FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3077, 2957 (aromatik C-H gerilme bandı); 2841 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1644 (C=O gerilme bandı); 1583, 1487 (aromatik halka ve kalkon grubuna ait C=C gerilme bandı); 1505 (NO_2 asimetrik gerilme bandı); 1379, 1338 (alifatik C-H eğilme bandı); 1193 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1110 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 816 (1,4-disübstitübenzen C-H eğilme bandı).

TOF/MS (m/z): 431.1747 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EI-MS (m/z): 430.77 $[\text{M}]^+$.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 3.31 (s, 4H, H_2), 3.73 (s, 4H, H_1), 7.01 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, H_4), 7.19 (d, 2H, $J=7.8$ Hz, H_{15}), 7.23 (d, 2H, $J=7.8$ Hz, H_{12}), 7.68 (d, 1H, $J=15.6$ Hz, H_8), 7.90 (d, 1H, $J=15.6$ Hz, H_9), 7.98 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, H_{11}), 8.06 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, H_5), 8.26 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, H_{16}).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ 47.45 (C_2), 66.54 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 113.38 (C_4), 117.72 (C_{15}), 120.51 (C_{12}), 121.97 (C_8), 126 (C_{16}), 128.63 (C_6), 130.26 (C_{11}), 130.62 (C_5), 132.39 (C_{10}), 141.82 (C_9), 143.09 (C_{17}), 154.23 (C_3), 156.35 (C_{13}), 162.49 (C_{14}), 187.75 ($\text{C}=\text{O}$).

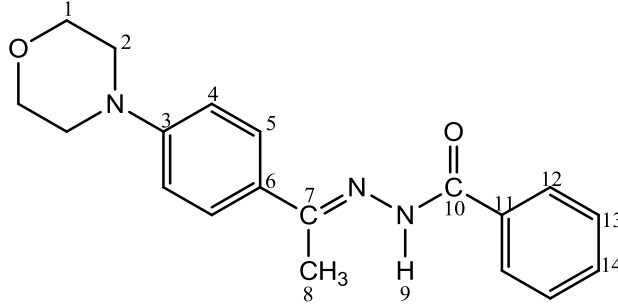
COSY (151 MHz, CDCl_3): H_1-H_2 , H_4-H_5 , H_8-H_9 , $\text{H}_{11}-\text{H}_{12}$, $\text{H}_{15}-\text{H}_{16}$.

HSQC (151 MHz, CDCl_3): 3.31 ppm, 47.45 ppm (C_2-H_2); 3.73 ppm, 66.54 ppm (C_1-H_1); 7.01 ppm, 113.38 ppm (C_4-H_4); 7.19 ppm, 117.72 ppm ($\text{C}_{15}-\text{H}_{15}$); 7.23 ppm, 120.51 ppm ($\text{C}_{12}-\text{H}_{12}$); 7.68 ppm, 121.97 ppm (C_8-H_8); 7.90 ppm, 141.82 ppm (C_9-H_9); 7.98 ppm, 130.26 ppm ($\text{C}_{11}-\text{H}_{11}$); 8.06 ppm, 130.62 ppm (C_5-H_5); 8.26 ppm, 126 ppm ($\text{C}_{16}-\text{H}_{16}$) değerlerinde rezonans olmaktadır.

HMBC (151 MHz, CDCl_3): C_1 karbonu H_2 ile; C_2 karbonu H_1 ile; C_5 karbonu H_4 ile; C_7 karbonu $\text{H}_5, \text{H}_8, \text{H}_9$ ile; C_9 karbonu H_{11} ile; C_{12}

karbonu H₁₁ ile; C₁₃ karbonu H₁₁, H₁₂ ile; C₁₄ karbonu H₁₆, H₁₅ ile; C₁₇ karbonu H₁₅, H₁₆ ile korelasyon halinde olduğu belirlenmiştir.

4.1.14. N'-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]benzenbenzoilhidrazit (14)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.133 g (1 mmol) benzenbenzoilhidrazit, 10 mL asetonitril kullanılarak **3.2.5'** de verilen yöntemle göre muamele edilerek N'-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]benzenbenzoilhidrazit bileşiği **(14)** elde edilmiştir. Verim % 49. Kahverengi renkli katı madde, e. n: 216-218°C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₁₉H₂₁N₃O₂ (323.3889 g/mol)

Hesaplanan : C, 70.57; H, 6.55; N, 12.99 %

Bulunan : C,70.60; H,6.57; N,12.95 %

Spektral Bulgular

FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 3204 (asimetrik ve simetrik N-H gerilme bandı); 3061, 3024 (aromatik C-H gerilme bandı); 2971, 2849 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1634(C=O); 1595 (C=N gerilme bandı); 1575, 1510, 1484, 1450 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1377, 1132 (alifatik C-H eğilme bandı); 1201 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1118 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 828 (1,4-disüstitübenzen C-H eğilme bandı).

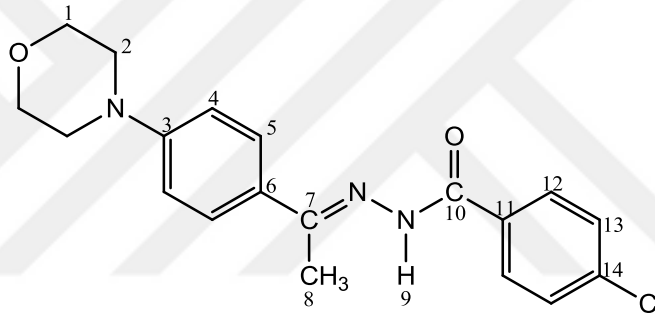
TOF/MS (m/z): 324.1803 [M+H]⁺.

EI-MS (*m/z*): 323.89 [M]⁺, 203.0, 188.0, 162.0, 143.0, 132.0, 131.0, 117.0, 91.0, 77.0, 65.0.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.28 (s, 3H, H₈), 3.27 (t, 4H, *J*=4.8 Hz, H₂), 3.71 (t, 4H, *J*=4.8 Hz, H₁), 6.96 (d, 2H, *J*=9.0 Hz, H₄), 7.49 (d, 2H, *J*=7.2 Hz, H₅), 7.54 (t, H, *J*=10.2 Hz, H₁₄), 7.74 (t, 2H, *J*=12 Hz, H₁₃), 7.85 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, H₁₂), 10.62 (s, 1H, H₉).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ 26.71 (CH₃), 47.92, 66.28 (-NCH₂CH₂O-), 113.43, 114.42, 127.47, 127.85, 128.62, 130.45, 131.58, 134.64 (Ar-C), 154.54 (C=N), 163.93 (C=O).

4.1.15. 4- kloro-*N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden) benzohidrazit (15)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.166 g (1 mmol) 4-klorobenzoilhidrazit, 10 mL asetonitril kullanılarak **3.2.5'** de verilen yöntemle göre muamele edilerek 4-kloro-*N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden) benzohidrazit bileşiği **(15)** elde edilmiştir. Verim % 41. Krem renkli kristal madde, e. n: 117-119°C.

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)

Analiz : C₁₉H₂₀ClN₃O₂ (357.8340 g/mol)

Hesaplanan : C, 63.77; H, 5.63; N, 11.74 %

Bulunan : C, 63.79; H, 5.66; N, 11.71 %

Spektral Bulgular

FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3303 (asimetrik ve simetrik N-H gerilme bandı); 2968 (aromatik C-H gerilme bandı); 2862, 2842 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1658 (aromatik halkaya ait C=O gerilme bandı); 1594 (C=N gerilme bandı); 1551, 1515, 1446, 1426 (C=C gerilme bandı); 1382, 1360 (alifatik C-H eğilme bandı); 1195 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1118 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 1071 (C-Cl gerilme bandı); 817 (1,4-disübstüübenzen C-H eğilme bandı).

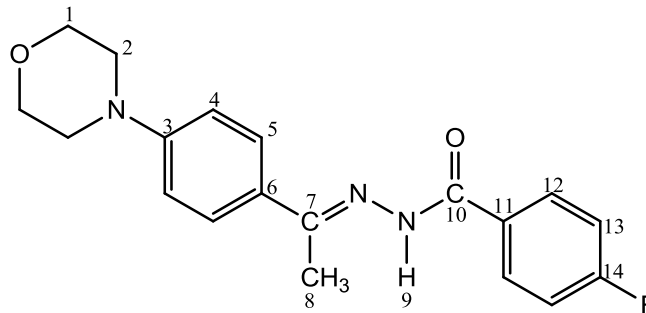
TOF/MS (m/z): 358.1449 $[M+H]^+$.

EI-MS (m/z): 357.83 $[M]^+$.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 2.44 (s, 3H, H₈), 3.26 (t, 4H, $J=4.8$ Hz, H₂), 3.71 (t, 4H, $J=4.8$ Hz, H₁), 6.96 (d, 2H, $J=9.0$ Hz, H₄), 7.50 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, H₁₃), 7.8 (d, 2H, $J=9.0$ Hz, H₅), 7.82 (d, 2H, $J=9.0$ Hz, H₁₂), 9.83 (s, 1H, H₉).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6): δ 26.54 (CH_3), 47.29, 66.28 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 113.43, 127.54, 128.83, 129.29, 130.44, 132.43, 132.49, 136.30 (Ar-C), 154.46 ($\text{C}=\text{N}$), 165.22 ($\text{C}=\text{O}$).

4.1.16. 4- floro- N' -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]benzohidrazit (16)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.150 g (1 mmol) 4-florobenzoilhidrazit, 10 mL asetonitril kullanılarak **3.2.5'** de verilen yöntemle göre muamele edilerek 4-floro- N' -(1-[4-(morfolin-4-

il)fenil]etiliden]benzohidrazit bileşigi (**16**) elde edilmiştir. Verim % 69. sarı renkli katı madde, e. n: 230-232°C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₁₉H₂₀FN₃O₂ (341.3794 g/mol)

Hesaplanan : C, 66.85; H, 5.91; N, 12.31 %

Bulunan : C, 66.86; H, 5.93; N, 12.29 %

Spektral Bulgular

FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 3182 (asimetrik ve simetrik N-H gerilme bandı); 2965 (aromatik C-H gerilme bandı); 2860, 2828 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1637 (C=O gerilme bandı); 1594 (C=N gerilme bandı); 1495, 1447 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1378, 1303 (alifatik C-H eğilme bandı); 1232 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1119 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 824 (1,4-disübstitübenzen C-H eğilme bandı).

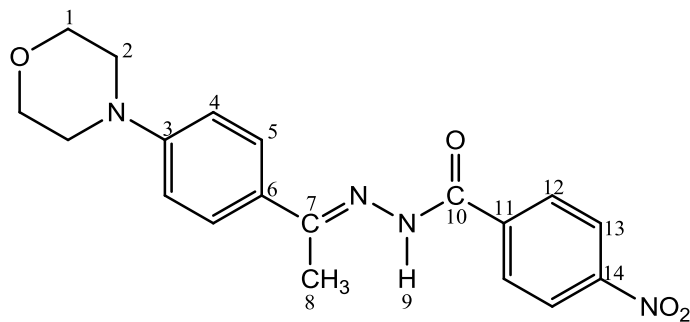
TOF/MS (m/z): 342.1684 [M+H]⁺.

EI-MS (m/z): 342.02 [M+H]⁺, 203.1, 188.0, 162.0, 117.1, 99.1, 77.1, 65.1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.28 (s, 3H, H₈), 3.20 (t, 4H, J=4.2 Hz, H₂), 3.75 (t, 4H, J=4.2 Hz, H₁), 6.98 (d, 2H, J=6.8 Hz, H₄), 7.34 (t, 2H, J=8.4 Hz, H₁₃), 7.8 (t, 2H, J=8.8 Hz, H₅), 7.96 (s, 2H, H₁₂), 10.66 (s, 1H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ 14.78 (CH₃), 48.16, 66.44(-NCH₂CH₂O-), 114.45, 115.80, 127.94, 128.60, 129.06, 130.86, 152.32, 162.96 (Ar-C), 156.83 (C=N), 165.62 (C=O).

4.1.17. N'-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-4-nitrobenzohidrazit (17)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.177 g (1 mmol) 4-nitrobenzoilhidrazit, 10 mL asetonitril kullanılarak **3.2.5'** de verilen yönteme göre muamele edilerek *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-4-nitrobenzohidrazit bileşiği (**17**) elde edilmiştir. Verim % 64. Kahverengi renkli kristal madde, e. n: 95-96 C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₁₉H₂₀N₄O₄ (368.3865 g/mol)

Hesaplanan : C, 61.95; H, 5.47; N, 15.21 %

Bulunan : C, 61.97; H, 5.48; N, 15.18 %

Spektral Bulgular

FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 3159 (asimetrik ve simetrik N-H gerilme bandı); 2968 (aromatik C-H gerilme bandı); 2864, 2840 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1649 (C=O gerilme bandı); 1605 (C=N gerilme bandı); 1539, 1513, 1445 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1513 (NO₂ asimetrik gerilme bandı); 1381, 1341 (alifatik C-H eğilme bandı); 1235 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1120 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 817 (1,4-disübstitüebenzen C-H eğilme bandı).

TOF/MS (m/z): 369.2869 [M+H]⁺.

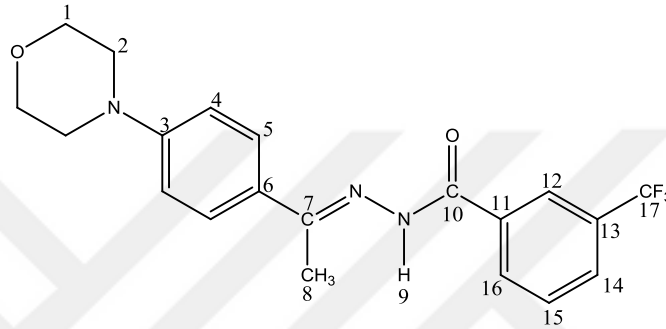
EI-MS (m/z): 368.97 [M]⁺, 203.0, 188.0, 162.0, 118.0, 91.0, 77.0.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆):   2.33 (s, 3H, H₈), 3.22 (s, 4H, H₂), 3.75 (t, 4H, H₁), 6.99 (d, 2H, J=8.4 Hz, H₄), 7.78 (d, 2H, J=8.4 Hz, H₅),

8.12 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, H_{12}), 8.35 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, H_{13}), 10.96 (s, 1H, H_9).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ 14.96 (CH_3), 48.03, 66.43(- $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -), 114.40, 123.92, 128.10, 128.27, 129.77, 140.51, 149.47, 152.47 (Ar- C), 157.98 ($\text{C}=\text{N}$), 162.46 ($\text{C}=\text{O}$).

4.1.18. N' -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-3-(triflorometil)benzo hidrazit (18)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.199 g (1 mmol) 3-(triflorometil)benzoilhidrazit, 10 mL asetonitril kullanılarak **3.2.5'** de verilen yönteme göre muamele edilerek N' -(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-3-(triflorometil)benzohidrazit bileŖiđi **(18)** elde edilmiŖtir. Verim % 44. Beyaz renkli katı madde, e. n: 263-265 C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ (391.3869 g/mol)

Hesaplanan : C, 61.38; H, 5.15; N, 10.74 %

Bulunan : C,61.40; H,5.18; N,10.72 %

Spektral Bulgular

FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3159 (asimetrik ve simetrik N-H gerilme bandı); 2973, 2925 (aromatik C-H gerilme bandı); 2859, 2839 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1637 ($\text{C}=\text{O}$ gerilme bandı); 1589 ($\text{C}=\text{N}$ gerilme bandı); 1610, 1540, 1513 (aromatik halkaya ait $\text{C}=\text{C}$ gerilme bandı); 1377, 1335 (alifatik C-H eğilme bandı); 1238

(morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1162 (C-F gerilme bandı); 1121 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 816 (1,4-disübstitüe benzen C-H eğilme bandı).

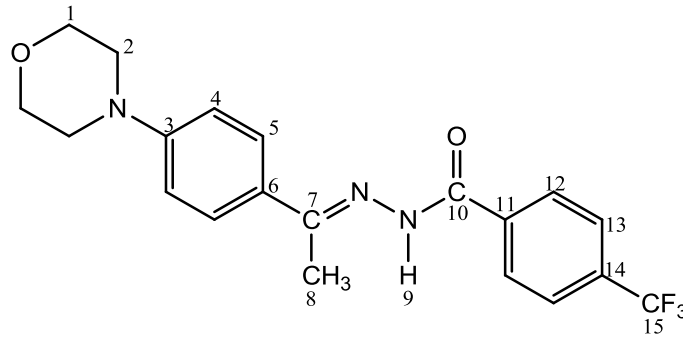
TOF/MS (*m/z*): 392.1716 [M+H]⁺.

EI-MS (*m/z*): 391.82 [M]⁺, 228.8, 218.2, 203.0, 188.0, 173.0, 162.1, 145.0, 131.0, 133.0, 117.0, 91.0, 77.1, 65.0, 67.3, 45.2.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.31 (s, 3H, H₈), 3.21 (s, 4H, H₂), 3.75 (s, 4H, H₁), 6.96 (d, 2H, *J*=7.8 Hz, H₄), 7.73 (d, 1H, *J*=8.4 Hz, H₁₅), 7.76 (d, 2H, *J*=7.8 Hz, H₅), 7.92 (d, 1H, *J*=7.2 Hz, H₁₄), 8.18 (s, 2H, H_{12,16}), 10.89 (s, 1H, H₉).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.92 (CH₃), 48.04, 66.41 (-NCH₂CH₂O-), 114.38, 124.79, 127.41, 128.02, 128.26, 128.39, 130.00, 132.30, 135.62, 152.39, (Ar-C), 157.67 (C=N), 162.61 (C=O).

4.1.19. *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden)-4-(triflorometil)benzo hidrazit (19)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.199 g (1 mmol) 4-(triflorometil)benzoilhidrazit, 10 mL asetonitril kullanılarak **3.2.5'** de verilen yöntemle göre muamele edilerek *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden)-4-(triflorometil)benzohidrazit bileşiği (**19**) elde edilmiştir. Verim % 60 Sarı renkli kristal madde, e. n: 231-234°C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₂₀H₂₀F₃N₃O₂ (391.3869 g/mol)

Hesaplanan : C, 61,38; H, 5,15; N, 10,74 %

Bulunan : C,61.40; H,5.16; N,10.71 %

Spektral Bulgular

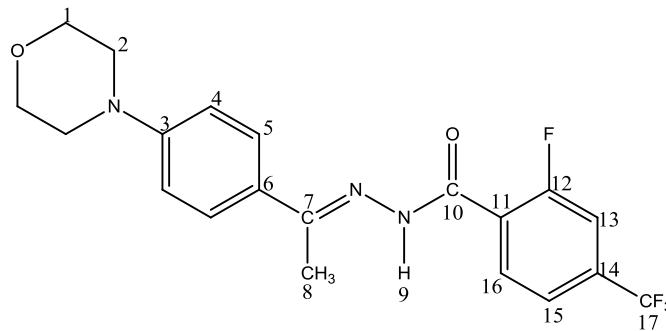
FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 3217 (asimetrik ve simetrik N-H gerilme bandı); 2977 (aromatik C-H gerilme bandı); 2899, 2853 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1635 (C=N gerilme bandı); 1595 (C=N gerilme bandı); 1528, 1501, 1450 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1377, 1320 (alifatik C-H eğilme bandı); 1231 (C-F gerilme bandı); 1163 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1122 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 828 (1,4-disüstitübenzen C-H eğilme bandı).

TOF/MS (m/z): 392.1672 [M+H]⁺.

EI-MS (m/z): 391.39 [M]⁺, 228.8, 218.2, 203.0, 188.0, 173.0, 162.1, 145.0, 131.0, 133.0, 117.0, 91, 77.1, 65.0, 67.3, 45.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.32 (s, 3H, H₈), 3.20 (s, 4H, H₂), 3.75 (s, 4H, H₁), 6.99 (d, 2H, J=8.0 Hz, H₄), 7.78 (d, 2H, J=7.6 Hz, H₅), 7.88 (d, 2H, J=7.6 Hz, H₁₂), 8.07 (d, 2H, J=7.6 Hz, H₁₃), 10.86 (s, 1H, H₉).

4.1.20. 2-floro-N'-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden)-4-(trifloro metil)benzohidrazit(20)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.216 g (1 mmol) 2-floro-4-(triflorometil)benzoilhidrazit, 10 mL asetonitril kullanılarak **3.2.5'** de verilen yönteme göre muamele edilerek 2-floro- *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-4-(triflorometil)benzohidrazit bileŖiŖi **(20)** elde edilmiŖtir. Verim % 45. Kahverengi renkli katı madde, e. n: 189-191 C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₂₀H₁₉F₄N₃O₂ (409.3774 g/mol)

Hesaplanan : C, 58.68; H, 4.68; N, 10.26 %

Bulunan : C, 58.70; H,4.71; N, 10.29 %

Spektral Bulgular

FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 3224 (asimetrik ve simetrik N-H gerilme bandı); 3048, 2972 (aromatik C-H gerilme bandı); 2896, 2860 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1649 (C=O gerilme bandı); 1610 (C=N gerilme bandı); 1599, 1540, 1514 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1378, 1333 (alifatik C-H eŖilme bandı); 1240 (C-F gerilme bandı); 1211 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1123 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 822 (1,4-disübstitüebenzen C-H eŖilme bandı).

TOF/MS (m/z): 410.1612 [M+H]⁺.

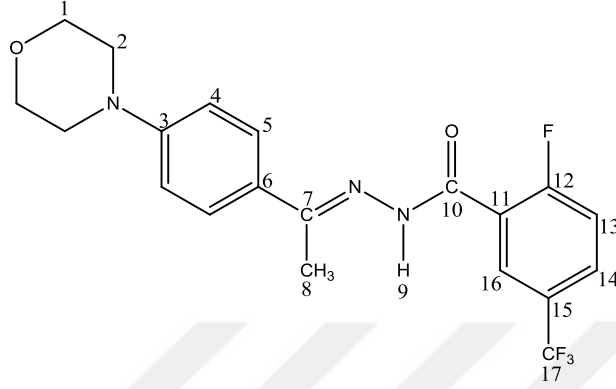
EI-MS (m/z): 409.38 [M]⁺, 162.8, 131.0, 104.8, 91.1, 77.2, 65.0.

¹H NMR (600 MHz, CDCL₃):   2.31 (s, 3H, H₈), 3.22 (t, 4H, *J*=4.8 Hz, H₂), 3.84 (t, 4H, *J*=4.8 Hz, H₁), 6.87 (d, 2H, *J*=9.0 Hz, H₄), 7.43 (d, H, *J*=8.4 Hz, H₁₃), 7.59 (d, H, *J*=7.8 Hz, H₁₆), 7.82 (d, 2H, *J*=9.0 Hz, H₅), 8.32 (t, 1H, H₁₅), 9.58 (s, 1H, H₉).

¹³C NMR (151 MHz, CDCL₃):   13.41 (CH₃), 47.99, 66.43(-NCH₂CH₂O-), 114.33, 114.44, 121.88, 127.26, 128.04, 130.78,

133.58, 149.24, 152.25, 153.98, 160.65, (Ar-C), 159.00 (C=N), 166.94 (C=O).

4.1.21. 2-floro-*N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-5-(trifloro metil)benzohidrazit (21)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.216 g (1 mmol) 2-floro-5-(triflorometil)benzoilhidrazit, 10 mL asetonitril kullanılarak **3.2.5'** de verilen yönteme göre muamele edilerek 2-floro- *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-5-(triflorometil)benzohidrazit bileŖiđi **(21)** elde edilmiŖtir. Verim % 39. Beyaz renkli kristal madde, e. n: 179-180 C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₂₀H₁₉F₄N₃O₂ (409.3774 g/mol)

Hesaplanan : C, 58.68; H, 4.68; N, 10.26 %

Bulunan : C, 58.69; H, 4.70; N, 10.28 %

Spektral Bulgular

FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 3159 (asimetrik ve simetrik N-H gerilme bandı); 2955 (aromatik C-H gerilme bandı); 2851, 2831 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1656 (C=O gerilme bandı); 1603 (C=N gerilme bandı); 1598, 1538, 1505 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1375, 1337(alifatik C-H eğilme bandı); 1231 (C-F gerilme bandı); 1190 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1108 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 824 (1,4-disübstitüebenzen C-H eğilme bandı).

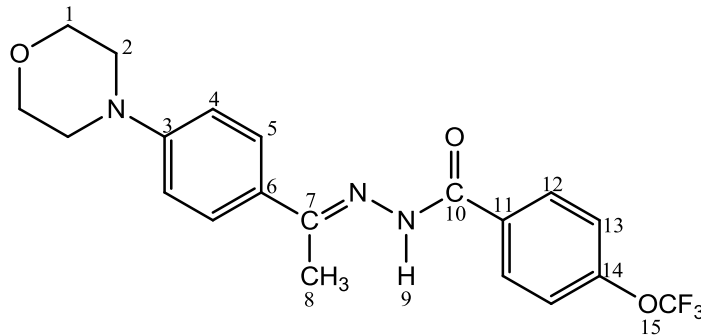
TOF/MS (*m/z*): 410.1624 [M+H]⁺.

EI-MS (*m/z*): 409.76 [M]⁺, 203.0, 187.9, 162.0, 131.0, 117.0, 104.0, 91.0, 77.0, 65.1.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.23 (s, 3H, H₈), 2.26 (s, 3H, H₈), 3.08 (t, 4H, *J*=4.8 Hz, H₂), 3.18 (t, 4H, *J*=4.8 Hz, H₂), 3.67 (t, 4H, *J*=4.8 Hz, H₁), 3.73 (t, 4H, *J*=4.8 Hz, H₁), 6.81 (d, 2H, *J*=9.0 Hz, H₄), 6.96 (d, 2H, *J*=9.0 Hz, H₄), 7.33 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, H₅), 7.53 (t, H, *J*=9.0 Hz, H₁₃), 7.58 (t, H, *J*=9.0 Hz, H₁₃), 7.74 (d, 2H, *J*=9.0 Hz, H₅), 7.88 (d, H, *J*=5.4 Hz, H₁₆), 7.92 (t, H, *J*=4.8 Hz, H₁₄), 7.95 (t, H, *J*=4.8 Hz, H₁₄), 8.02 (d, H, *J*=5.4 Hz, H₁₆), 10.87 (s, 1H, H₉), 11.25 (s, 1H, H₉).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.03 (CH₃), 14.64 (CH₃), 48.02, 48.05; 66.36, 66.41, (-NCH₂CH₂O-), 114.38, 114.41, 117.01, 117.17, 117.87, 118.03, 125.25, 125.37, 126.44, 127.24, 128.02, 128.23, 128.38, 149.88, 151.99, 152.37, 155.82, 159.54, 160.91, 161.57 (C=N), 162.59, 166.58 (C=O).

4.1.22. *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-4-(triflorometoksi)benzohidrazit (22)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.215 g (1 mmol) 4-(triflorometoksi)benzoilhidrazit, 10 mL asetonitril kullanılarak **3.2.5'** de verilen yönteme göre muamele edilerek *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-4-(triflorometoksi)benzohidrazit bileŖiđi (**22**) elde edilmiŖtir. Verim % 68. Beyaz renkli kristal madde, e. n: 208-210 C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₂₀H₂₀F₃N₃O₃ (407.3863 g/mol)

Hesaplanan : C, 58.96; H, 4.95; N, 10.31 %

Bulunan : C, 58.99; H, 4.97; N, 10.27 %

Spektral Bulgular

FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 3193 (asimetrik ve simetrik N-H gerilme bandı); 2975 (aromatik C-H gerilme bandı); 2860, 2835 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1638 (C=O gerilme bandı); 1607 (C=N gerilme bandı); 1541, 1500, 1460 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1378 (alifatik C-H eğilme bandı); 1261 (C-F gerilme bandı); 1164 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1115 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 817 (1,4-disübstütübenzen C-H eğilme bandı).

TOF/MS (m/z): 408.1629 [M+H]⁺.

EI-MS (m/z): 407.39 [M]⁺, 203.1, 188.1, 162.1, 132.1, 117, 91, 77.0.

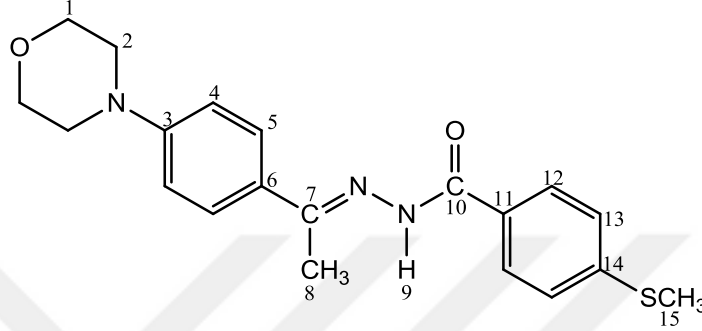
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 2.28 (s, 3H, H₈), 3.18 (t, 4H, J=4.8 Hz, H₂), 3.72 (t, 4H, J=4.8 Hz, H₁), 6.96 (d, 2H, J=6.0 Hz, H₄), 7.48 (d, 2H, J=6.0 Hz, H₁₃), 7.74 (d, 2H, J=6.0 Hz, H₅), 7.98 (d, 2H, J=5.4 Hz, H₁₂), 10.72 (s, 1H, H₉).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆): δ 14.84 (CH₃), 47.99, 66.18 (-NCH₂CH₂O-), 114.40 (C₄), 121.11 (C₁₃), 127.96 (C₅), 128.41 (C₆), 130.54 (C₁₂), 133.77 (C₁₄), 150.68 (C₁₁), 152.21 (C₃), 156.99 (C=N), 162.82 (C=O).

HSQC (151 MHz, CDCl₃): 2.28 ppm, 14.84 ppm (C₈-H₈); 3.18 ppm, 47.99 ppm (C₂-H₂); 3.72 ppm, 66.18 ppm (C₁-H₁); 6.96 ppm, 114.40 ppm (C₄-H₄); 7.48 ppm, 121.11 ppm (C₁₃-H₁₃); 7.74 ppm, 127.96 ppm (C₅-H₅); 7.98 ppm, 130.54 ppm (C₁₂-H₁₂) değerlerinde rezonans olmaktadır.

HMBC (151 MHz, CDCl₃): C₁ karbonu H₂ ile; C₂ karbonu H₁ ile; C₃ karbonu H₅ ile; C₆ karbonu H₄ ile; C₇ karbonu H₅,H₈ ile; C₁₀ karbonu H₉,H₁₂ ile; C₁₁ karbonu H₁₃ ile; C₁₄ karbonu H₁₂,H₁₃ ile korelasyon halinde olduğu belirlenmiştir.

4.1.23. N'-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-4-((metil)tiyo)benzo hidrazit (23)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.230 g (1 mmol) 4-((triflorometil)tiyo)benzoilhidrazit, 10 mL asetonitril kullanılarak **3.2.5'** de verilen yöntemle göre muamele edilerek N'-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-4-((triflorometil)tiyo)benzohidrazit bileşiği (**23**) elde edilmiştir. Verim % 15. Krem renkli katı madde, e. n: 191-193°C.

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)

Analiz : C₂₀H₂₃N₃O₂S (369.4805 g/mol)

Hesaplanan : C, 65,01; H, 6,27; N, 11,37; S, 8.68 %

Bulunan : C, 65.03; H, 6.30; N, 11.35; S, 8.66 %

Spektral Bulgular

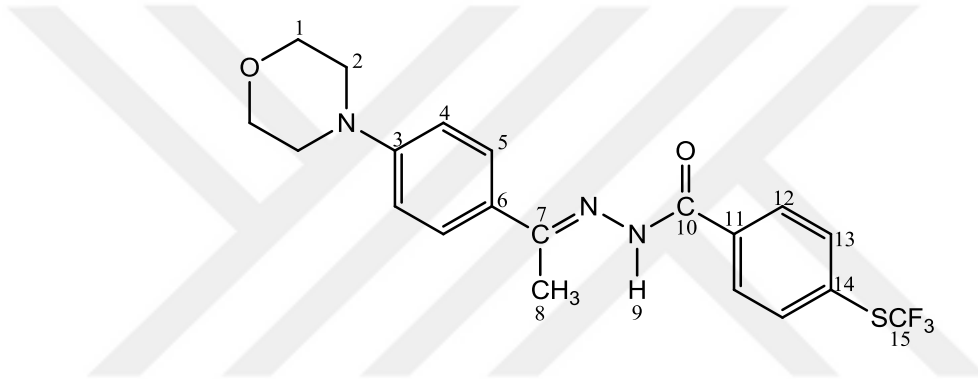
FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 3224 (asimetrik ve simetrik N-H gerilme bandı); 2969 (aromatik C-H gerilme bandı); 2883, 2847 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1630 (C=O gerilme bandı); 1594 (C=N gerilme bandı); 1554, 1512, 1480 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1376 (alifatik C-H eğilme bandı); 1232 (morfoline ait C-O-C

gerilme bandı); 1117 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 830 (1,4-disübstitüebenzen C-H eğilme bandı).

TOF/MS (*m/z*): 370.5102 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.30 (s, 3H, H₈), 2.55 (s, 3H, H₁₅), 3.20 (t, 4H, *J*=4.4 Hz, H₂), 3.75 (t, 4H, *J*=4.4 Hz, H₁), 6.98 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, H₄), 7.37 (d, 2H, *J*=8.0 Hz, H₁₃), 7.74 (s, 2H, H₅), 7.84 (d, 2H, *J*=8.0 Hz, H₁₂), 10.55 (s, 1H, H₉).

4.1.24. *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-4-((triflorometil)tiyo)benzohidrazit (24)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.230 g (1 mmol) 4-((triflorometil)tiyo)benzoilhidrazit, 10 mL asetonitril kullanılarak **3.2.5'** de verilen yönteme göre muamele edilerek *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-4-((triflorometil)tiyo)benzohidrazit bileşiği **(24)** elde edilmiştir. Verim % 73. Sarı renkli katı madde, e. n: 191-193°C.

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)

Analiz : C₂₀H₂₀F₃N₃O₂S (423.4519 g/mol)

Hesaplanan : C, 56,73; H, 4,76; N, 9,92; S, 7,57 %

Bulunan : C, 56.75; H, 4.79; N, 9.95; S, 7.54 %

Spektral Bulgular

FTIR (*v*_{max}, cm⁻¹): 3130 (asimetrik ve simetrik N-H gerilme bandı); 2963 (aromatik C-H gerilme bandı); 2888, 2849 (alifatik asimetrik ve

simetrik C-H gerilme bandı); 1642 (C=O gerilme bandı); 1597 (C=N gerilme bandı); 1541, 1515, 1484 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1380, 1325 (alifatik C-H eğilme bandı); 1239 (C-F gerilme bandı); 1199 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1114 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 819 (1,4-disübstitüebenzen C-H eğilme bandı).

TOF/MS (m/z): 424.1418 [M+H]⁺.

EI-MS (m/z): 423.76 [M]⁺, 218.9, 203.0, 188.0, 162.0, 132.1, 118.0, 104, 91, 77.1, 65.0.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 2.30 (s, 3H, H₈), 3.17 (s, 4H, H₂), 3.72 (s, 4H, H₁), 6.95 (d, 2H, J=8.4 Hz, H₄), 7.75 (d, 2H, J=8.4 Hz, H₅), 7.83 (d, 2H, J=7.8 Hz, H₁₃), 7.98 (d, 2H, J=7.8 Hz, H₁₂), 10.82 (s, 1H, H₉) .

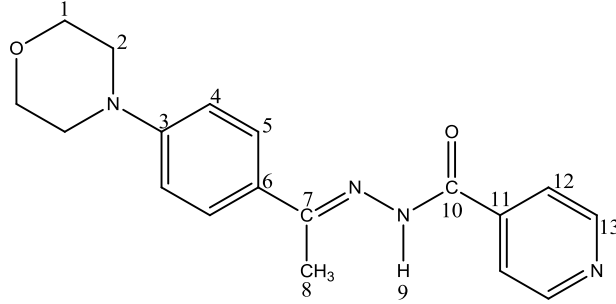
¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆): δ 14.79 (C_{H3}), 48.04, 66.10(-NCH₂CH₂O-), 114.38 (C₄), 126.62 (C₁₅), 127.09 (C₅), 128.41 (C₆), 129.63 (C₁₂), 130.98 (C₁₁), 136.23 (C₁₃), 137.42 (C₁₄), 152.35 (C₃), 157.21 (C=N), 163.05 (C=O).

HSQC (151 MHz, CDCl₃): 2.30 ppm, 14.79 ppm (C₈-H₈); 3.17 ppm, 48.04 ppm (C₂-H₂); 3.72 ppm, 66.10 ppm (C₁-H₁); 6.95 ppm, 114.38 ppm (C₄-H₄); 7.75 ppm, 127.09 ppm (C₅-H₅); 7.83 ppm, 136.23 ppm (C₁₃-H₁₃); 7.98 ppm, 129.63 ppm (C₁₂-H₁₂) değerlerinde rezonans olmaktadır.

HMBC (151 MHz, CDCl₃): C₁ karbonu H₂ ile; C₂ karbonu H₁ ile; C₃ karbonu H₅ ile; C₆ karbonu H_{4,5,8} ile; C₇ karbonu H_{5,8,9,H5} ile; C₁₀ karbonu H_{9,H12} ile; C₁₂ karbonu H₁₃ ile; C₁₄ karbonu H₁₂, H₁₃ ile korelasyon halinde olduğu belirlenmiştir.

4.1.25. *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etilidien]-izoniyazithidrazit

(25)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.134 g (1 mmol) izoniyazithidrazit, 10 mL asetonitril kullanılarak **3.2.5'** de verilen yönteme göre muamele edilerek *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etilidien]-izoniyazithidrazit bileŖiđi (**25**) elde edilmiŖtir. Verim % 48. Sarı renkli kristal madde, e. n: 227-229 C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₁₈H₂₀N₄O₂ (324.3770 g/mol)

Hesaplanan : C, 66.65; H, 6.21; N, 17.27 %

Bulunan : C, 66.68; H, 6.23; N, 17.23 %

Spektral Bulgular

FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 3174 (asimetrik ve simetrik N-H gerilme bandı); 2973 (aromatik C-H gerilme bandı); 2836 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1639 (C=O gerilme bandı); 1610 (C=N gerilme bandı); 1588, 1536, 1510 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1375 (alifatik C-H eğilme bandı); 1231 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1114 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 815 (1,4-disübstitüebenzen C-H eğilme bandı).

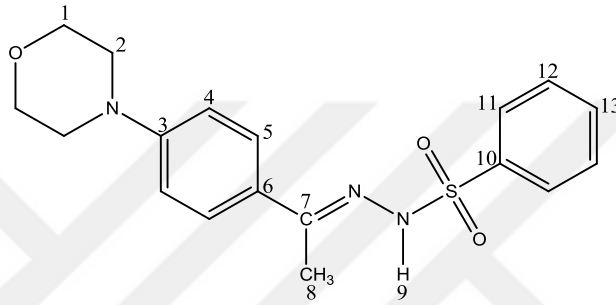
TOF/MS (m/z): 325.3772 [M+H]⁺.

EI-MS (m/z): 325.06 [M]⁺, 203.0, 162.0, 131.0, 123.0, 121.0, 105.1, 80.1.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.32 (s, 3H, H₈), 3.21 (s, 4H, H₂), 3.75 (s, 4H, H₁), 6.99 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, H₄), 7.79 (t, 4H, *J*=8.4 Hz, H_{5,12}), 8.76 (d, 2H, *J*=4.4 Hz, H₁₃), 10.90 (s, 1H, H₉).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.94 (CH₃), 48.03, 66.43(-NCH₂CH₂O-), 114.40, 121.46, 122.24, 128.11, 140.73, 141.76, 150.68, 152.49, 162.46 (Ar-C), 158.14 (C=N), 164.35 (C=O).

4.1.26. *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]benzensülfonilhidrazit (26)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.168 g (1 mmol) benzensülfonilhidrazit, 10 mL asetonitril kullanılarak **3.2.5'** de verilen yöntemle göre muamele edilerek *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]benzensülfonilhidrazit bileşiği **(26)** elde edilmiştir. Verim % 63. Krem renkli katı madde, e. n: 199-201°C.

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)

Analiz : C₁₈H₂₁N₃O₃S (359.4426 g/mol)

Hesaplanan : C, 60.15; H, 5.89; N, 11.69; S, 8.92 %

Bulunan : C, 60.17; H, 5.90; N, 11.65; S, 8.90 %

Spektral Bulgular

FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 3194 (asimetrik ve simetrik N-H gerilme bandı); 2953 (aromatik C-H gerilme bandı); 2868, 2845 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1602 (C=N gerilme bandı); 1521, 1446 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1343 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1306 (alifatik C-H eğilme bandı); 1236 (morfoline ait

C-O-C gerilme bandı); 1170 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 1109 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 814 (1,4-disübstitübenzen C-H eğilme bandı).

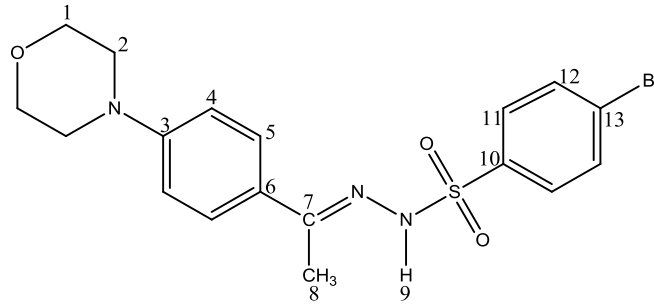
TOF/MS (*m/z*): 360.1205 [M+H]⁺.

EI-MS (*m/z*): 359.67 [M]⁺, 218.0, 204.0, 188.0, 173.8, 160.1, 131.1, 77.1, 65.2.

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS): δ 2.12 (s, 3H, H₈), 3.15 (t, 4H, *J*=4.2 Hz, H₂), 3.72 (t, 4H, *J*=4.2 Hz, H₁), 6.9 (d, 2H, *J*=8.0 Hz, H₄), 7.5 (d, 2H, *J*=7.6 Hz, H₅), 7.60-7.68 (m, 3H, H₁₂, H₁₃), 7.93 (d, 2H, *J*=8.0 Hz, H₁₁), 10.35 (s, 1H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS): δ 14.47 (CH₃), 48.07, 66.4 (-NCH₂CH₂O-), 114.47, 127.43, 128.03, 129.41, 133.33, 139.65, 141, 152.19 (Ar-C), 154.28 (C=N).

4.1.27. *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etilidien]4-bromobenzen sülfonilhidrazit (27)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.245 g (1 mmol) 4-brombenzensülfonilhidrazit, 10 mL asetonitril kullanılarak **3.2.5'** de verilen yönteme göre muamele edilerek *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]4-brombenzensülfonilhidrazit bileşiği (**27**) elde edilmiştir. Verim % 48. Kahverengi renkli kristal madde, e. n: 201-202°C.

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)

Analiz : C₁₈H₂₀BrN₃O₃S (438.3387 g/mol)

Hesaplanan : C, 49.32; H, 4.60; N, 9.59; S, 7.32 %

Bulunan : C, 49.36; H, 4.63; N, 9.55; S, 7.30 %

Spektral Bulgular

FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3211 (asimetrik ve simetrik N-H gerilme bandı); 2960 (aromatik C-H gerilme bandı); 2896, 2862 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1610 (C=N gerilme bandı); 1574, 1516, 1452 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1388 (alifatik C-H eğilme bandı); 1344 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1199 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1167 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 1123 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 821 (1,4-disübstitübenzen C-H eğilme bandı); 706 (C-Br gerilme bandı).

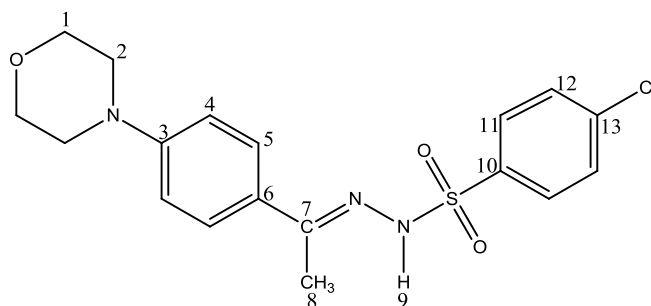
TOF/MS (m/z): 438.0242 [M]⁺.

EI-MS (m/z): 439.70 [M+H]⁺, 218.0, 204.0, 188.0, 173.2, 131.1, 104.1, 92.2, 91.0, 77.0, 65.0.

¹H NMR (600 MHz) (DMSO-d₆/TMS): δ 2.11 (s, 3H, H₈), 3.13 (t, 4H, H₂), 3.70 (t, 4H, H₁), 6.88 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, H₄), 7.49 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, H₅), 7.82 (s, 4H, H_{11,12}), 10.38 (s, 1H, H₉).

¹³C NMR (151 MHz) (DMSO-d₆/TMS): δ 14.53 (CH₃), 48.04, 66.4 (-NCH₂CH₂O-), 154.85 (C=N); 114.44, 127.26, 127.46, 127.84, 130.05, 132.50, 138.81, 152.23 (Ar-C).

4.1.28. *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]4-klorobenzen sülfonilhidrazit (28)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolin-asetofenon ile 0.2 g (1 mmol) 4-klorobenzensülfonilhidrazit, 10 mL asetonitril kullanılarak **3.2.5'** de verilen yönteme göre muamele edilerek *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]4-klorobenzensülfonilhidrazit bileşiği **(28)** elde edilmiştir. Verim % 10. Krem renkli katı madde, e. n: 191-193°C.

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)

Analiz : C₁₈H₂₀ClN₃O₃S (393.8877 g/mol)

Hesaplanan : C, 54.89; H, 5.12; N, 10.67; S, 8.14 %

Bulunan : C, 54.91; H, 5.15; N, 10.63; S, 8.10 %

Spektral Bulgular

FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 3215 (asimetrik ve simetrik N-H gerilme bandı); 3100 (aromatik C-H gerilme bandı); 2895, 2860 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1594 (C=N gerilme bandı); 1516, 1471, 1449 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1380 (alifatik C-H eğilme bandı); 1343 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1262 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1121 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 1086 (C-Cl gerilme bandı); 821 (1,4-disübstitübenzen C-H eğilme bandı).

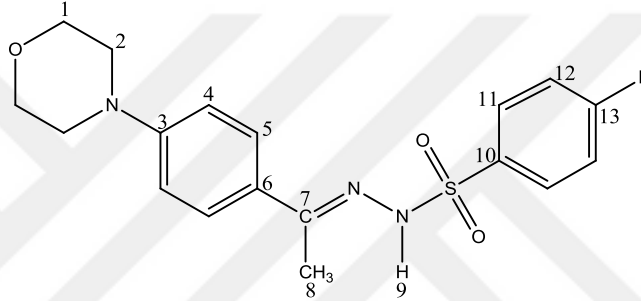
TOF/MS (m/z): 394.10 [M+H]⁺.

EI-MS (m/z): 394.06 [M+H]⁺, 218.0, 203.9, 188.0, 172.1, 131.1, 117.1, 104, 91, 77.1.

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS): δ 2.13 (s, 3H, H₈), 3.15 (t, 4H, H₂), 3.73 (t, 4H, H₁), 6.91 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, H₄), 7.51 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, H₁₂), 7.7 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, H₅), 7.93 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, H₁₁), 10.42 (s, 1H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-d₆/TMS): δ 14.53 (CH₃), 48.07, 66.39 (-NCH₂CH₂O-), 113.45, 127.49, 128.15, 129.90, 130.49, 138.38, 152.24, 154.50(Ar-C), 158,24 (C=N).

4.1.29. *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]4-florobenzensülfonil hidrazit (29)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.185 g (1 mmol) 4-florobenzensülfonilhidrazit, 10 mL asetonitril kullanılarak **3.2.5'** de verilen yöntemle göre muamele edilerek *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]4-florobenzensülfonilhidrazit bileşiği **(29)** elde edilmiştir. Verim % 10. Kahverengi renkli kristal madde, e. n: 176-178°C.

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)

Analiz : C₁₈H₂₀FN₃O₃S (377.4331 g/mol)

Hesaplanan : C, 57.28; H, 5.34; N, 11.13; S, 8.50 %

Bulunan : C, 57.31; H, 5.36; N, 11.10; S, 8.47 %

Spektral Bulgular

FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 3210 (asimetrik ve simetrik N-H gerilme bandı); 3064 (aromatik C-H gerilme bandı); 2955, 2888, 2849 (alifatik

asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1592 (C=N gerilme bandı); 1518, 1494, 1449 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1381 (alifatik C-H eğilme bandı); 1340 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1234 (C-F gerilme bandı); 1200 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1160 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 1120 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 817 (1,4-disübstitübenzen C-H eğilme bandı).

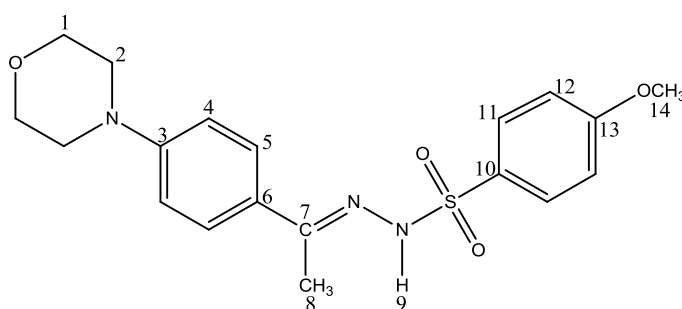
TOF/MS (*m/z*): 376.1099 [M+H]⁺.

EI-MS (*m/z*): 378.19 [M]⁺, 218.0, 203.9, 187.9, 174.0, 142.1, 133.0, 131.0, 118.1, 94.1, 88.6, 77.1, 65.1, 56.1.

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS): δ 2.13 (s, 3H, H₈), 3.15 (t, 4H, H₂), 3.71 (t, 4H, H₁), 6.90 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, H₄), 7.47 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, H₁₂), 7.51 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, H₅), 8.0 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, H₁₁), 10.38 (s, 1H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-d₆/TMS): δ 14.50 (CH₃), 48.06, 66.39 (-NCH₂CH₂O-), 114.48, 116.72, 127.48, 130.51, 131.16, 135.88, 152.24, 154.50 (Ar-C), 166.15 (C=N).

4.1.30. *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]4-metoksibenzen sülfonilhidrazit (30)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.197 g (1 mmol) 4-metoksibenzensülfonilhidrazit, 10 mL asetonitril kullanılarak **3.2.5'** de verilen yöntemle göre muamele edilerek *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]4-metoksibenzensülfonilhidrazit bileşiği (**30**) elde edilmiştir. Verim % 33. Sarı renkli kristal madde, e. n: 190-192°C.

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)

Analiz : C₁₉H₂₃N₃O₄S (389.4686 g/mol)

Hesaplanan : C, 58.59; H, 5.95; N, 10.79; S, 8.23 %

Bulunan : C, 58.63; H, 5.98; N, 10.75 ; S, 8.20 %

Spektral Bulgular

FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 3199 (asimetrik ve simetrik N-H gerilme bandı); 2953 (aromatik C-H gerilme bandı); 2833 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1593 (C=N gerilme bandı); 1517, 1494, 1449 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1378 (alifatik C-H eğilme bandı); 1335 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1234 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1155 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 1117 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 821 (1,4-disübstitüebenzen C-H eğilme bandı).

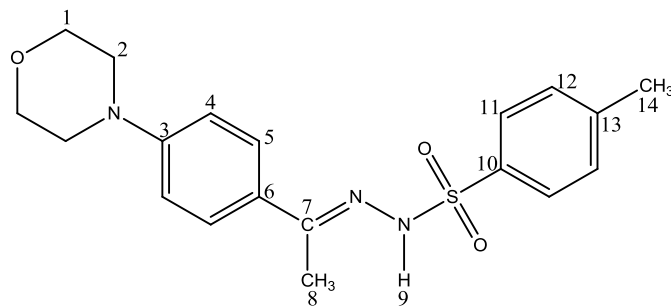
TOF/MS (m/z): 388.1255 [M-H]⁺.

EI-MS (m/z): 390.13 [M+H]⁺, 279.8, 250.7, 195.0, 184.6, 161.0, 147.0, 117.0, 105.2, 90.8, 57.2, 41.2.

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS): δ 2.12 (s, 3H, H₈), 3.83 (s, 3H, H₁₄), 3.15 (t, 4H, H₂), 3.73 (t, 4H, H₁), 6.91 (d, 2H, J=8.8 Hz, H₄), 7.13 (d, 2H, J=8.8 Hz, H₁₂), 7.52 (d, 2H, J=8.8 Hz, H₅), 7.85 (d, 2H, J=8.8 Hz, H₁₁), 10.17 (s, 1H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-d₆/TMS): δ 14.43 (CH₃), 56.10 (OCH₃); 48.11, 66.41 (-NCH₂CH₂O-), 114.48, 114.56, 127.40, 128.16, 130.22, 131.29, 152.15, 153.83 (Ar-C), 162.96 (C=N).

4.1.31. N'-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]4-metilbenzensülfonil hidrazit (31)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.182 g (1 mmol) 4-metilbenzensülfonilhidrazit, 10 mL asetonitril kullanılarak **3.2.5'** de verilen yöntemle göre muamele edilerek *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]4-metilsibenzensülfonilhidrazit bileşiği (**31**) elde edilmiştir. Verim % 13. Krem renkli katı madde, e. n: 205-206°C.

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)

Analiz : C₁₉H₂₃N₃O₃S (373.4692 g/mol)

Hesaplanan : C, 61.10; H, 6.21; N, 11.25; S, 8.59 %

Bulunan : C, 61.14; H, 6.23; N, 11.28; S, 8.58 %

Spektral Bulgular

FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 3213 (asimetrik ve simetrik N-H gerilme bandı); 2957 (aromatik C-H gerilme bandı); 2853 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1598 (C=N gerilme bandı); 1520, 1450 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1383 (alifatik C-H eğilme bandı); 1337 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1236 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1163 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 1120 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 818 (1,4-disüstitübenzen C-H eğilme bandı).

TOF/MS (m/z): 372.1278 [M-H]⁺.

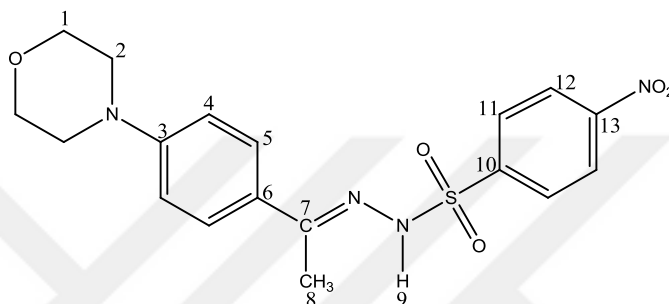
EI-MS (m/z): 373.82 [M]⁺, 296.0, 203.9, 188.1, 173.0, 160.0, 131.0, 118.1, 104.0, 91.1, 77.1, 65.1, 57.0.

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS): δ 2.12 (s, 3H, H₈), 2.37 (s, 3H, H₁₄), 3.15 (t, 4H, H₂), 3.73 (t, 4H, H₁), 6.91 (d, 2H, J=8.4 Hz, H₄), 7.41

(d, 2H, $J=8.4$ Hz, H₁₂), 7.51 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, H₅), 7.81 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, H₁₁), 10.24 (s, 1H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-d₆/TMS): δ 14.43 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 21.48 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 48.01, 66.41 (-N $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{O}$ -), 114.47, 127.39, 128.07, 129.83, 130.01, 136.78, 143.65, 151 (Ar- $\underline{\text{C}}$), 152.15 ($\underline{\text{C}}=\text{N}$).

4.1.32. *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]4-nitrobenzensülfonil hidrazit (32)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.212 g (1 mmol) 4-nitrobenzensülfonilhidrazit, 10 mL asetonitril kullanılarak **3.2.5'** de verilen yöntemle göre muamele edilerek *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]4-nitrobenzensülfonilhidrazit bileşiği (**32**) elde edilmiştir. Verim % 43. Kahverengi renkli katı madde, e. n: 185-187°C.

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)

Analiz : C₁₈H₂₀N₄O₅S (404.4402 g/mol)

Hesaplanan : C, 53.45; H, 4.98; N, 13.85; S, 7.93 %

Bulunan : C, 53.48; H, 4.99; N, 13.81; S, 7.91 %

Spektral Bulgular

FTIR (ν_{max} , cm⁻¹):

3214 (asimetrik ve simetrik N-H gerilme bandı); 3066 (aromatik C-H gerilme bandı); 2941, 2852 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1599 (C=N gerilme bandı); 1524, 1448 (aromatik halkaya ait

C=C gerilme bandı); 1380 (alifatik C-H eğilme bandı); 1345 (SO₂ gerilme bandı); 1199 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1172 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 1112 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 822 (1,4-disüstitübenzen C-H eğilme bandı).

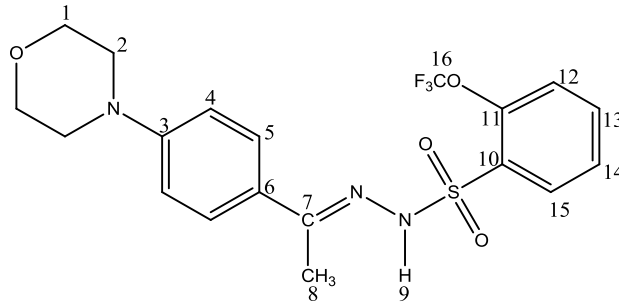
TOF/MS (*m/z*): 403.1092 [M-H]⁺.

EI-MS (*m/z*): 404.02 [M]⁺, 240.9, 218.0, 213.0, 204.2, 190.0, 188.1, 130.1, 117.1, 111.0, 104.0, 91.1, 83.0, 77.1, 65.1.

¹H NMR (600 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS): δ 2.13 (s, 3H, H₈), 3.12 (t, 4H, H₂), 3.7 (t, 4H, H₁), 6.88 (d, 2H, *J*=9.0 Hz, H₄), 7.51 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, H₅), 8.16 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, H₁₁), 8.42 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, H₁₂), 10.64 (s, 1H, H₉).

¹³C NMR (151 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS): δ 14.44 (CH₃), 48.01, 66.40 (-NCH₂CH₂O-), 114.22, 124.73, 127.56, 127.66, 129.65, 144.94, 150.32, 152.31 (Ar-C), 155.59 (C=N).

4.1.33. *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]2-trifluorometoksi benzensülfonilhidrazit (33)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.25 g (1 mmol) 2-trifluorometoksibenzensülfonilhidrazit, 10 mL asetonitril kullanılarak **3.2.5'** de verilen yönteme göre muamele edilerek *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]2-trifluorometoksibenzensülfonilhidrazit bileşiği (**33**) elde edilmiştir. Verim %50. Krem renkli katı madde, e. n: 176-177°C.

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)

Analiz : C₁₉H₂₀F₃N₃O₄S (443.4400 g/mol)

Hesaplanan : C, 51,46; H, 4,55; N, 9,48; S, 7,23 %

Bulunan : C, 51.50; H, 4.58; N, 9.49; S, 7.20 %

Spektral Bulgular

FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3167 (asimetrik ve simetrik N-H gerilme bandı); 2992 (aromatik C-H gerilme bandı); 2872, 2824 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1605 (C=N gerilme bandı); 1591, 1518, 1476 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1380 (alifatik C-H eğilme bandı); 1352 (SO₂ gerilme bandı); 1238 (C-F gerilme bandı); 1201 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1169 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 1117 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 822 (1,4-disübstitübenzen C-H eğilme bandı).

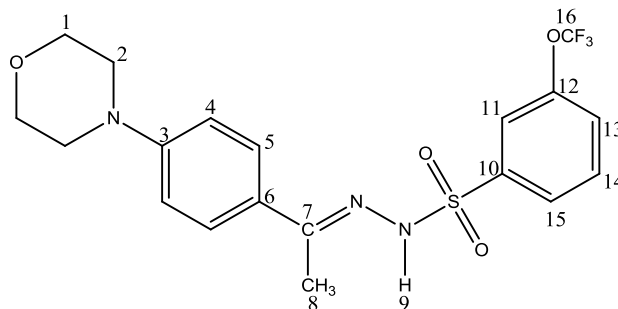
TOF/MS (m/z): 444.1303 [M+H]⁺.

EI-MS (m/z): 443.83 [M]⁺, 218.1, 203.9, 188.0, 174.0, 131.0, 104.1, 91.0, 77.1.

¹H NMR (600 MHz) (DMSO- d_6 /TMS): δ 2.16 (s, 3H, H₈), 3.11 (t, 4H, H₂), 3.69 (t, 4H, H₁), 6.85 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, H₄), 7.44 (d, 2H, $J=9.0$ Hz, H₅), 7.56 (d, H, $J=9.6$ Hz, H₁₂), 7.59 (d, H, $J=7.8$ Hz, H₁₄), 7.77 (t, H, H₁₃), 8.0 (d, H, $J=7.8$ Hz, H₁₅), 10.75 (s, 1H, H₉).

¹³C NMR (151 MHz) (DMSO- d_6 /TMS): δ 14.54 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 48.05, 66.36 (-N $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{O}$ -), 113.43, 114.37, 121.78, 127.42, 127.91, 130.45, 131.73, 132.18, 135.60, 145.67, 152.20 (Ar- $\underline{\text{C}}$), 154 ($\underline{\text{C}}=\text{N}$).

4.1.34. *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-3-triflorometoksi benzensülfonilhidrazit (34)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.25 g (1 mmol) 3-triflorometoksibenzensülfonilhidrazit, 10 mL asetonitril kullanılarak **3.2.5'** de verilen yönteme göre muamele edilerek *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]3-trifluorometoksibenzens lfonilhidrazit bile i i **(34)** elde edilmiştir. Verim %56. Sarı renkli katı madde, e. n: 152-154 C.

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)

Analiz : C₁₉H₂₀F₃N₃O₄S (443.4400 g/mol)

Hesaplanan : C, 51.46; H, 4.55; N, 9.48; S, 7.23 %

Bulunan : C, 51.49; H, 4.55; N, 9.43; S, 7.19 %

Spektral Bulgular

FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 3098 (asimetrik ve simetrik N-H gerilme bandı); 2976 (aromatik C-H gerilme bandı); 2848 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1600 (C=N gerilme bandı); 1518, 1471, 1449 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1381 (alifatik C-H eğilme bandı); 1349 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1225 (C-F gerilme bandı); 1201 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1162 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 1115 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 819 (1,4-disübstitüebenzen C-H eğilme bandı).

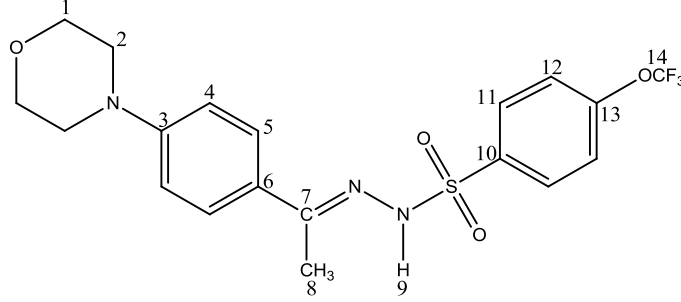
TOF/MS (m/z): 442.1134 [M-H]⁺.

EI-MS (m/z): 443.76 [M]⁺, 218.0, 204.0, 188.0, 173.0, 131.0, 104.0, 91.1, 77.0, 65.1.

¹H NMR (600 MHz) (DMSO-d₆/TMS):   2.13 (s, 3H, H₈), 3.13 (t, 4H, H₂), 3.7 (t, 4H, H₁), 6.87 (d, 2H, J=8.4 Hz, H₄), 7.49 (d, 2H, J=8.4 Hz, H₅), 7.69 (d, H, J=8.4 Hz, H₁₃), 7.76 (t, H, J=8.4 Hz, H₁₄), 7.82(s, 1H, H₁₁), 7.94 (d, H, J=7.2 Hz, H₁₅), 10.48 (s, 1H, H₉).

¹³C NMR (151 MHz) (DMSO-d₆/TMS):   14.53 (CH₃), 48.01, 66.37 (-NCH₂CH₂O-), 114.34, 120.32, 121.24, 126.09, 127.11, 127.44, 127.66, 131.95, 141.52, 148.47, 152.32 (Ar-C), 155.38 (C=N).

4.1.35. *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]4-trifluorometoksi benzensülfonilhidrazit (35)



0.2 g (1 mmol) 4-morfolinasetofenon ile 0.234 g (1 mmol) 4-trifluorometilbenzensülfonilhidrazit, 10 mL asetonitril kullanılarak **3.2.5'** de verilen yönteme göre muamele edilerek *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]4-trifluorometilbenzens lfonilhidrazit bileŖiđi (**35**) elde edilmiŖtir. Verim % 60. Krem renkli katı madde, e. n: 190-192 C.

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)

Analiz : C₁₉H₂₀F₃N₃O₃S (443.4400 g/mol)

Hesaplanan : C, 53.39; H, 4.72; N, 9.83; S, 7.50 %

Bulunan : C, 51.47; H, 4.59; N, 9.45; S, 7.20 %

Spektral Bulgular

FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 3230 (asimetrik ve simetrik N-H gerilme bandı); 3099, 2955 (aromatik C-H gerilme bandı); 2844 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1611 (C=N gerilme bandı); 1591, 1552, 1519 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1377 (alifatik C-H eğilme bandı); 1345 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1235 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1215 (C-F gerilme bandı); 1157 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 1119 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 824 (1,4-disübstitüebenzen C-H eğilme bandı).

TOF/MS (*m/z*): 442.1137 [M+H]⁺.

¹H NMR (600 MHz) (DMSO-d₆/TMS): δ 2.13 (s, 3H, H₈), 3.12 (t, 4H, H₂), 3.7 (t, 4H, H₁), 6.88 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, H₄), 7.5 (d, 2H, *J*=9.0 Hz, H₅), 7.56 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, H₁₂), 8.04 (d, 2H, *J*=9.0 Hz, H₁₁), 10.43 (s, 1H, H₉).

¹³C NMR (151 MHz) (DMSO-d₆/TMS): δ 14.54 (C_H3), 48.03, 66.37 (-NCH₂CH₂O-), 114.42, 121.15, 121.58, 127.48, 127.83, 130.67, 138.48, 151.56, 152.24 (Ar-C), 155 (C=N).

4.2 Antiproliferatif Aktivite Bulguları

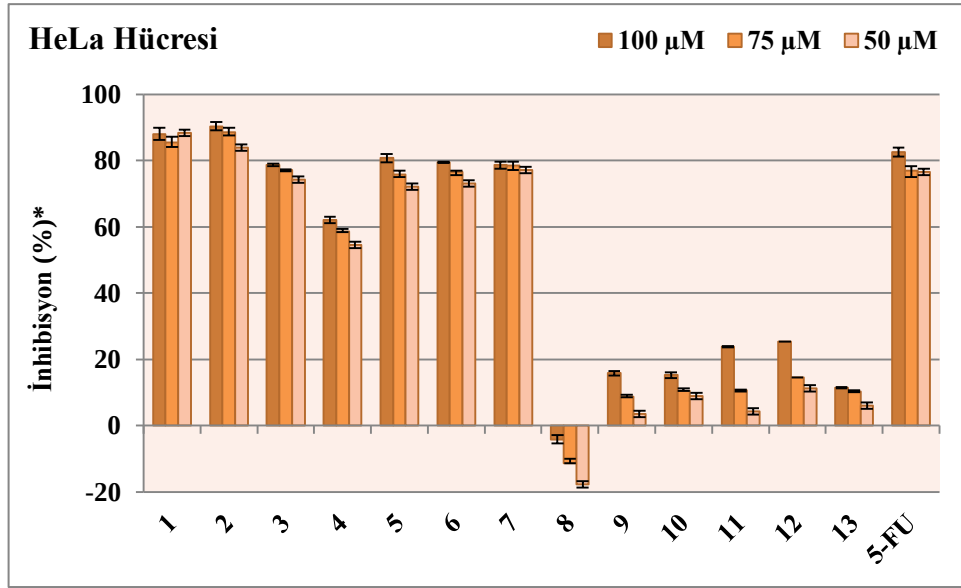
4.2.1. HeLa Hücrelerine Karşı Antiproliferatif Aktivite Sonuçları

Kalkon türevi bileşiklerin (**1-13**) HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif aktiviteleri sekiz konsantrasyonda (100-5 µM) incelenmiştir. **Tablo 4.1** incelendiğinde, **1-13** numaralı bileşiklerin HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitelerinin doz artışına bağlı olarak arttığı belirlenmiştir. Bileşik **1** ve **2**'nin yüksek konsantrasyonlarda (100-50 µM) standart olarak kullanılan 5-FU' den daha yüksek aktiviteye sahip oldukları gözlemlendi. Ayrıca, bileşik **3**, **5-7**'nin 5-FU ile kıyaslandığında neredeyse benzer aktiviteye sahip oldukları tespit edildi. Bileşik **4**'ün ise dikkate değer bir aktiviteye sahip olduğu tespit edildi. Bununla birlikte, **9-13** nolu bileşiklerde doz artışına bağlı olarak bir aktivite gözlenmesine karşın, standart bileşik ile karşılaştırıldığında aktivitenin çok zayıf olduğu tespit edildi (**Şekil 4.1**). 100 µM konsantrasyonda aktivite sırası: **2 > 1 > 5-FU > 5 > 6 > 7 ~ 3 > 4 > 12 > 11 > 9 ~ 10 > 13 > 8** olarak bulundu.

Tablo 4.1. Kalkon türevi bileşiklerin (1- 13) numaralı bileşiklerin HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif aktivite sonuçları

KOD	İnhibisyon (%)*							
	100 μ M	75 μ M	50 μ M	40 μ M	30 μ M	20 μ M	10 μ M	5 μ M
1	88,08 $\pm$ 1,88	85,45 $\pm$ 1,35	88,41 $\pm$ 0,82	77,95 $\pm$ 1,10	78,70 $\pm$ 1,13	60,08 $\pm$ 0,71	43,22 $\pm$ 1,00	33,51 $\pm$ 0,49
2	90,39 $\pm$ 1,28	88,61 $\pm$ 0,93	84,00 $\pm$ 0,84	65,72 $\pm$ 0,95	55,62 $\pm$ 0,71	36,95 $\pm$ 1,60	36,81 $\pm$ 0,17	22,23 $\pm$ 0,66
3	78,70 $\pm$ 0,37	77,10 $\pm$ 0,33	74,29 $\pm$ 1,05	67,32 $\pm$ 1,42	60,24 $\pm$ 0,39	51,35 $\pm$ 0,79	47,89 $\pm$ 0,19	43,40 $\pm$ 0,27
4	62,09 $\pm$ 0,91	58,55 $\pm$ 0,10	54,58 $\pm$ 0,80	41,68 $\pm$ 0,21	38,82 $\pm$ 1,50	37,71 $\pm$ 1,48	35,10 $\pm$ 0,66	22,69 $\pm$ 0,68
5	80,81 $\pm$ 1,22	75,85 $\pm$ 0,85	72,17 $\pm$ 0,32	59,71 $\pm$ 0,78	58,39 $\pm$ 1,04	58,52 $\pm$ 1,18	35,39 $\pm$ 0,22	27,05 $\pm$ 0,76
6	79,43 $\pm$ 0,20	76,70 $\pm$ 1,13	73,10 $\pm$ 1,62	65,07 $\pm$ 1,39	63,75 $\pm$ 1,49	66,02 $\pm$ 1,26	40,79 $\pm$ 1,78	23,93 $\pm$ 0,79
7	78,65 $\pm$ 1,10	78,64 $\pm$ 1,47	77,18 $\pm$ 1,18	57,90 $\pm$ 1,11	56,83 $\pm$ 0,89	30,88 $\pm$ 0,74	10,45 $\pm$ 0,50	2,95 $\pm$ 0,54
8	-4,15 $\pm$ 1,20	-11,28 $\pm$ 0,18	-17,79 $\pm$ 0,03	-18,24 $\pm$ 0,09	-24,79 $\pm$ 0,23	-26,65 $\pm$ 1,40	-31,18 $\pm$ 0,85	-31,71 $\pm$ 0,09
9	15,83 $\pm$ 0,69	8,70 $\pm$ 0,15	3,48 $\pm$ 0,37	-3,49 $\pm$ 0,15	-3,86 $\pm$ 0,01	-12,35 $\pm$ 0,28	-22,13 $\pm$ 0,62	-24,03 $\pm$ 0,09
10	15,24 $\pm$ 0,80	10,43 $\pm$ 0,04	8,99 $\pm$ 0,38	9,12 $\pm$ 0,02	2,81 $\pm$ 0,00	-2,40 $\pm$ 0,12	-3,83 $\pm$ 0,40	-14,17 $\pm$ 0,18
11	23,91 $\pm$ 0,21	10,64 $\pm$ 0,44	4,33 $\pm$ 0,10	1,49 $\pm$ 0,05	-4,51 $\pm$ 0,00	-7,73 $\pm$ 0,03	-11,38 $\pm$ 0,15	-16,02 $\pm$ 0,03
12	25,40 $\pm$ 0,03	14,49 $\pm$ 0,02	11,22 $\pm$ 0,08	10,58 $\pm$ 0,05	1,24 $\pm$ 0,31	0,25 $\pm$ 0,36	-1,14 $\pm$ 0,04	-2,51 $\pm$ 0,05
13	11,45 $\pm$ 0,26	10,36 $\pm$ 0,26	6,00 $\pm$ 0,26	-8,73 $\pm$ 0,00	-20,18 $\pm$ 0,26	-23,64 $\pm$ 0,00	-32,73 $\pm$ 0,00	-34,36 $\pm$ 0,26
5-FU	82,58 $\pm$ 1,39	76,91 $\pm$ 1,85	76,64 $\pm$ 0,33	75,09 $\pm$ 1,23	72,62 $\pm$ 1,44	68,80 $\pm$ 0,05	68,36 $\pm$ 0,00	46,67 $\pm$ 0,23

*Her madde hücre hatlarına karşı üç tekerrürlü ve iki kez test edildi. Veriler, iki ayrı deneyde elde edilen sonuçların ortalamasıdır (p <0.01). ** (-) değerler proliferasyon (çoğalma) olduğunu gösterir.



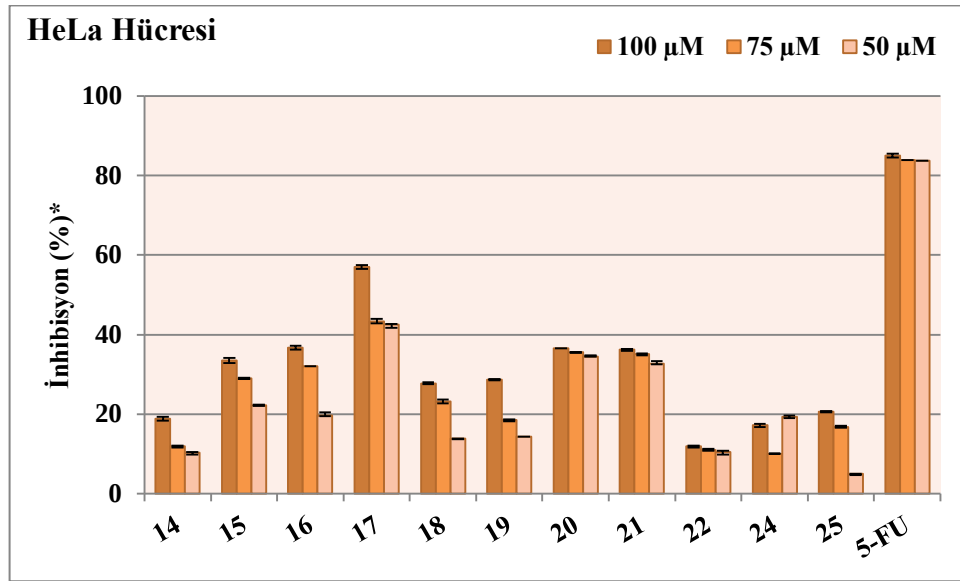
Şekil 4.1. Kalkon türevi bileşiklerin (1- 13) numaralı HeLa hücresine karşı 50-100 µM konsantrasyonlardaki antiproliferatif aktivite sonuçları.

Tablo 4.2. incelendiğinde benzoil hidrazonların (14-25) HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitelerinin doz artışına bağlı olarak arttığı belirlendi. Bileşik 17'nin yüksek konsantrasyonlarda (100-50 µM) standart olarak kullanılan 5-FU göre ılımlı aktiviteye sahip olduğu tespit edildi. Diğer bileşiklerde ise doz artışına bağlı olarak bir aktivite gözlenmesine karşın, standart bileşik ile karşılaştırıldığında aktivitenin çok zayıf olduğu tespit edildi (**Şekil 4.2**). 100 µM konsantrasyonda aktivite sırası: 5-FU> 17> 16> 20~ 21> 15 > 19> 18> 25> 14> 24> 22 şeklindedir.

Tablo 4.2 Benzoil hidrazonların (**14- 25**) HeLa hücresine karşı antiproliferatif aktivite sonuçları

KOD	İnhibisyon (%)*							
	100 µM	75 µM	50 µM	40 µM	30 µM	20 µM	10 µM	5 µM
14	18,81±0,45	11,84±0,20	10,28±0,51	7,63±0,91	5,72±0,50	3,24±0,09	0,74±0,01	-8,53±0,47
15	33,48±0,66	28,96±0,17	22,23±0,11	17,89±0,06	16,59±0,03	11,79±0,68	7,04±0,83	3,52±0,08
16	36,73±0,45	32,09±0,03	19,62±0,21	17,30±0,33	15,61±0,55	11,24±0,05	3,47±0,23	0,36±0,05
17	56,97±0,51	43,39±0,51	42,52±0,78	41,37±0,09	39,76±0,90	35,28±0,20	29,41±0,72	23,04±0,29
18	27,70±0,25	23,23±0,47	13,78±0,12	13,46±0,20	10,68±1,29	9,44±0,07	0,97±0,07	-6,56±0,17
19	28,65±0,23	18,44±0,19	14,32±0,02	12,84±0,08	9,36±1,01	6,37±1,05	4,89±0,01	-1,42±0,01
20	36,59±0,02	35,51±0,12	34,48±0,06	33,53±0,05	32,63±0,12	25,07±0,02	24,03±0,05	23,76±0,00
21	36,15±0,17	35,05±0,19	32,69±0,22	30,25±1,13	24,49±0,36	17,22±0,10	14,34±1,01	4,61±0,00
22	11,86±0,25	10,97±0,22	10,40±0,58	6,33±1,28	4,68±0,15	2,54±0,53	0,59±0,00	-3,44±0,12
24	17,17±0,38	10,05±0,03	19,40±0,43	17,45±1,93	8,99±0,86	6,95±0,17	6,14±0,22	2,58±0,57
25	20,58±0,2	16,78±0,2	5,00±0,28	3,95±0,15	0,65±0,13	0,26±0,15	-7,38±0,52	-
5-FU	85,04±0,48	83,82±0,00	83,73±0,03	83,55±0,00	80,27±0,01	80,00±0,00	77,05±0,00	68,84±0,11

*Her madde hücre hatlarına karşı üç tekerrürlü ve iki kez test edildi. Veriler, iki ayrı deneyde elde edilen sonuçların ortalamasıdır (p <0.01). ** (-) değerler proliferasyon (çoğalma) olduğunu gösterir.



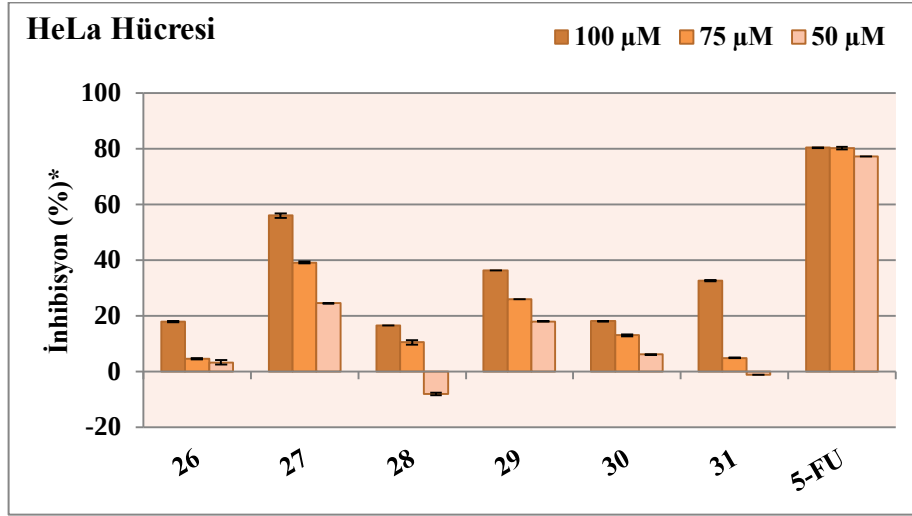
Şekil 4.2. Benzoil hidrazonların (14- 25) HeLa hücresine karşı 50-100 µM konsantrasyonlardaki antiproliferatif aktivite sonuçları.

Hidrazon bileşiklerinin (14-25) HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif aktiviteleri sekiz farklı konsantrasyonda (100-5 µM) incelendi ve sonuçlar **Tablo 4.3.**'de verildi. **Tablo 4.3.** incelendiğinde, sülfonil hidrazon türevi bileşiklerin (26-35) HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitelerinin doz artışına bağlı olarak arttığı belirlendi. Bileşik **27**'nin yüksek konsantrasyonlarda (100-75 µM) standart olarak kullanılan 5-FU ile kıyaslandığında ılımlı aktiviteye sahip olduğu tespit edildi. Bununla birlikte, diğer bileşiklerde de doz artışına bağlı olarak bir aktivite gözlenmesine karşın, standart bileşik ile karşılaştırıldığında aktivitenin çok zayıf olduğu tespit edildi (**Şekil 4.3.**). 100 µM konsantrasyonda aktivite sırası: 5-FU> **27**> **29**> **31**> **30**> **26**> **28** şeklindedir.

Tablo 4.3. 26- 35 numaralı bileşiklerin HeLa hücresine karşı antiproliferatif aktivite sonuçları

KOD	İnhibisyon(%)*							
	100 µM	75 µM	50 µM	40 µM	30 µM	20 µM	10 µM	5 µM
26	17,89±0,30	4,55±0,21	3,25±0,76	-1,42±0,79	-3,10±0,12	-15,86±0,00	-15,65±0,60	-16,12±0,06
27	55,99±0,79	39,09±0,36	24,46±0,15	23,17±0,15	11,25±1,01	5,16±0,02	3,92±0,42	0,56±0,19
28	16,49±0,03	10,45±0,76	-8,13±0,46	2,41±0,06	2,09±0,03	-7,91±0,15	-10,26±0,00	-14,24±0,03
29	36,31±0,03	25,82±0,00	17,93±0,06	15,71±0,03	8,06±0,00	6,92±0,53	4,27±0,25	-3,75±0,00
30	18,02±0,07	12,94±0,41	6,09±0,07	-0,71±0,04	-1,57±0,07	-3,64±0,68	-4,33±0,02	-8,33±0,12
31	32,51±0,23	4,86±0,12	-1,23±0,00	-1,53±0,17	-8,75±0,02	-10,84±0,05	-14,37±0,47	-15,93±0,05
32	28,28±0,02	19,74±0,05	19,46±0,02	16,86±0,30	13,23±0,05	11,44±0,07	4,62±0,16	3,63±0,41
33	40,02±0,03	14,89±0,08	13,59±0,56	12,83±0,0	11,84±0,03	8,15±0,08	-1,48±1	-2,82±0,01
34	45,72±0,021	19,72±0,09	14,14±0,09	10,53±0,86	5,72±0,01	5,28±0,60	2,86±0,21	-0,77±0,42
35	34,36±0,16	15,87±0,12	13,66±0,10	10,30±0,20	9,10±0,18	6,83±0,97	-0,016±0,09	-6,55±0,07
5-FU	80,34±0,04	80,12±0,48	77,26±0,03	66,56±0,07	69,14±0,18	74,48±0,36	66,91±0,04	64,75±0,01

*Her madde hücre hatlarına karşı üç tekerrürlü ve iki kez test edildi. Veriler, iki ayrı deneyde elde edilen sonuçların ortalamasıdır (p <0.01). ** (-) değerler proliferasyon (çoğalma) olduğunu gösterir.



Şekil 4.3. 26-35 numaralı bileşiklerin HeLa hücrelerine karşı 50-100 µM konsantrasyonlardaki antiproliferatif aktivite sonuçları.

4.2.2. C6 Hücrelerine Karşı Antiproliferatif Aktivite Sonuçları

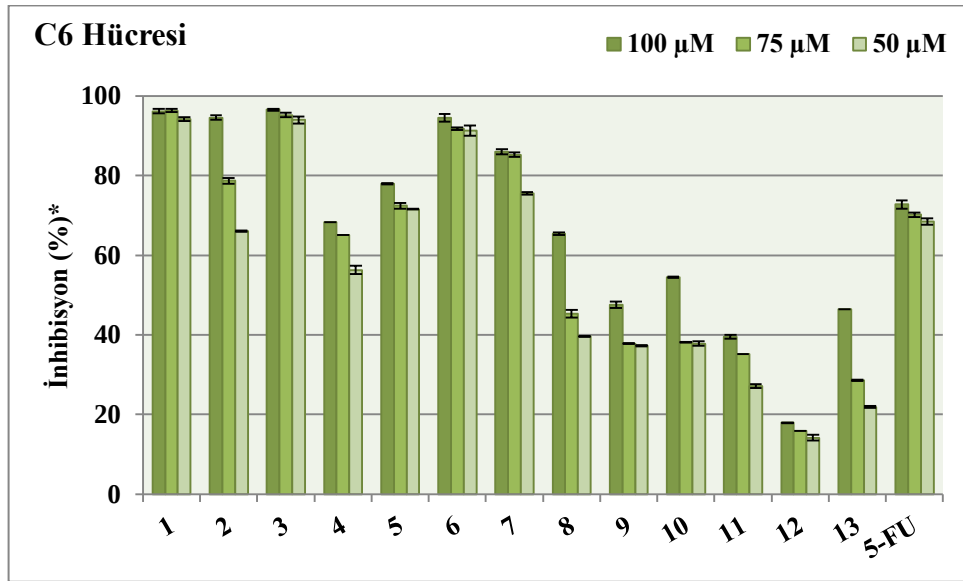
Bileşiklerin (1-13) C6 hücrelerine karşı antiproliferatif aktiviteleri sekiz farklı konsantrasyonda (100-5 µM) incelendi ve sonuçlar **Tablo 4.4**'de verildi.

Tablo 4.4 incelendiğinde, bileşiklerin (1-13), C6 hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitelerinin doz artışına bağlı olarak arttığı belirlendi. Bileşik 1 ve 2'nin yüksek konsantrasyonlarda (100-50 µM) standart olarak kullanılan 5-FU den daha yüksek aktiviteye sahip oldukları gözlemlendi. Bileşik 1-3 ve 6-7 nin 5-FU ile kıyaslandığında çok daha yüksek aktiviteye sahip oldukları tespit edildi. Bileşik 5'in ise neredeyse standart madde ile benzer bir aktiviteye sahip olduğu görüldü. Ek olarak, 4 ve 8 nolu bileşiklerin de ılımlı bir aktiviteye sahip olduğu belirlendi. Diğer bileşiklerde doz artışına bağlı olarak bir aktivite gözlenmesine karşın, standart bileşik ile karşılaştırıldığında aktivitenin düşük olduğu tespit edildi (**Şekil 4.4**). 100 µM konsantrasyonda aktivite sırası: **3~1>2~6>7>5>5-FU>4>8>10>9>13>11>12** şeklindedir.

Tablo 4.4. Bileşiklerin (1- 13) C6 hücrelerine karşı antiproliferatif aktivite sonuçları

KOD	İnhibisyon (%)*							
	100 µM	75 µM	50 µM	40 µM	30 µM	20 µM	10 µM	5 µM
1	96,20±0,52	96,37±0,37	94,22±0,41	64,53±0,43	56,92±0,13	51,20±0,74	19,56±1,22	16,62±0,92
2	94,58±0,59	78,72±0,68	66,09±0,11	27,37±1,67	25,12±0,46	13,49±0,13	6,49±1,01	2,73±0,72
3	96,55±0,20	95,25±0,50	94,00±0,91	86,22±1,22	86,57±0,88	73,94±0,73	29,36±1,16	4,60±0,15
4	68,32±0,02	65,10±0,04	56,28±1,06	49,81±0,40	49,80±0,63	48,22±0,90	16,60±0,71	-11,74±0,06
5	78,01±0,18	72,45±0,75	71,58±0,08	54,27±0,51	48,67±1,34	47,07±1,12	33,95±0,51	7,40±0,23
6	94,52±1,00	91,79±0,31	91,27±1,27	79,38±0,36	73,64±1,87	61,91±1,13	46,18±0,38	27,28±0,29
7	85,98±0,66	85,28±0,60	75,51±0,30	52,62±1,34	52,85±0,30	41,50±1,13	25,23±1,04	1,33±0,48
8	65,42±0,26	45,27±0,96	39,65±0,12	39,61±0,12	40,57±0,05	27,36±0,67	13,95±0,91	12,15±0,02
9	47,63±0,83	37,84±0,10	37,28±0,12	33,78±0,00	32,11±0,45	25,61±0,96	25,48±0,09	17,08±0,98
10	54,45±0,15	38,14±0,10	37,82±0,55	33,83±0,07	31,42±0,00	23,65±0,00	21,79±0,24	17,40±0,91
11	39,46±0,47	35,12±0,00	27,09±0,47	22,45±0,06	20,57±0,24	19,90±0,24	19,28±0,64	2,08±0,18
12	17,93±0,06	15,83±0,00	14,17±0,74	11,68±0,18	11,02±0,04	9,21±0,51	8,44±0,21	3,68±0,48
13	46,49±0,00	28,60±0,24	21,91±0,24	13,89±0,25	2,26±0,50	-3,31±0,05	-14,21±0,24	-22,24±0,24
5-FU	72,78±1,01	70,17±0,60	68,50±0,77	67,44±1,59	62,99±1,17	61,05±0,64	57,87±0,67	54,06±0,34

*Her madde hücre hatlarına karşı üç tekerrürlü ve iki kez test edildi. Veriler, iki ayrı deneyde elde edilen sonuçların ortalamasıdır (p <0.01). ** (-) değerler proliferasyon (çoğalma) olduğunu gösterir.



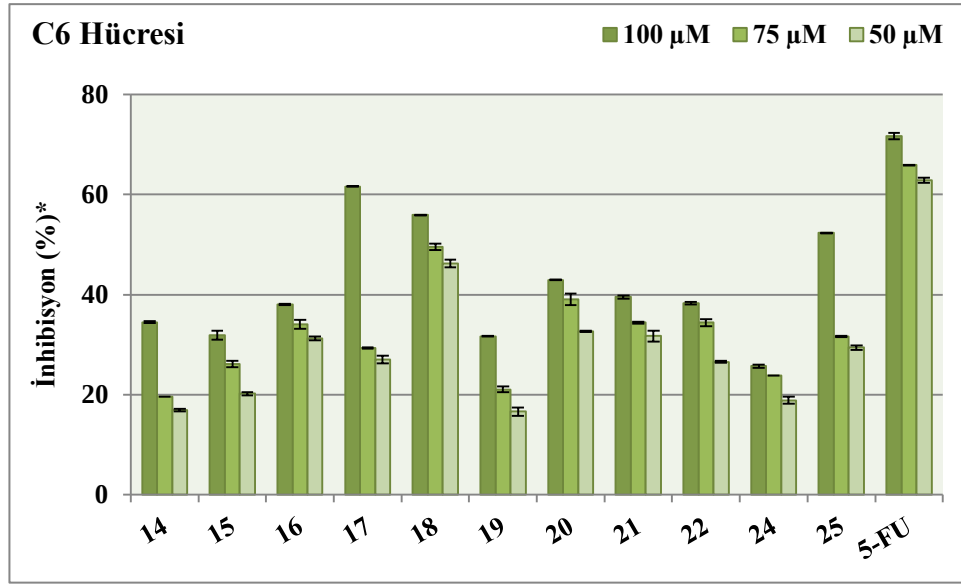
Şekil 4.4. Kalkon türevi bileşiklerin (1-13) C6 hücrelerine karşı 50-100 µM konsantrasyonlardaki antiproliferatif aktivite sonuçları.

Benzoil hidrazon türevlerinin (14-25), C6 hücrelerine karşı antiproliferatif aktiviteleri sekiz farklı konsantrasyonda (100-5 µM) incelendi. **Tablo 4.5** incelendiğinde bileşiklerin (14-25) C6 hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitelerinin doz artışına bağlı olarak arttığı belirlendi. Bileşik 17-18 ve 25 nin yüksek konsantrasyonlarda (100-50 µM) standart olarak kullanılan 5-FU ile kıyasla ılımlı bir aktivitenin varlığı dikkat çekti. Diğer bileşiklerde doz artışına bağlı olarak bir aktivite gözlenmesine karşın, standart bileşik ile karşılaştırıldığında aktivitenin düşük olduğu tespit edildi (**Şekil 4.5**). 100 µM konsantrasyonda aktivite sırası: 5-FU> 17> 18> 25> 20> 21> 22~16> 14>15~19> 24 şeklindedir.

Tablo 4.5. Benzoil hidrazonların (14- 25) C6 hücresine karşı antiproliferatif aktivite sonuçları

KOD	İnhibisyon (%)*							
	100 µM	75 µM	50 µM	40 µM	30 µM	20 µM	10 µM	5 µM
14	34,47±0,20	19,59±0,00	16,94±0,29	13,48±0,56	13,16±0,09	-0,69±0,40	-4,86±0,11	-23,16±0,14
15	31,94±0,89	26,12±0,58	20,20±0,29	18,09±0,39	17,55±0,00	16,04±0,17	11,24±0,32	4,98±0,29
16	38,02±0,09	34,10±0,89	31,29±0,39	29,29±0,43	26,98±0,06	18,16±0,87	17,06±0,69	1,59±0,06
17	61,61±0,03	29,29±0,14	27,07±0,77	26,41±0,40	16,46±0,76	8,73±0,35	6,61±0,12	3,80±0,98
18	55,88±0,09	49,51±0,62	46,21±0,80	26,15±1,50	25,30±1,57	14,57±0,11	10,28±0,02	8,70±0,39
19	31,66±0,09	21,06±0,62	16,61±0,80	12,66±1,50	7,76±1,57	6,31±0,11	4,47±0,02	-1,10±0,39
20	42,92±0,09	39,04±1,17	32,67±0,16	31,84±0,39	30,29±0,08	24,93±0,02	22,76±0,23	7,77±0,29
21	39,50±0,28	34,39±0,23	31,70±1,13	29,26±0,35	22,13±0,74	13,54±0,04	13,31±0,49	7,44±0,05
22	38,25±0,22	34,43±0,70	26,53±0,19	24,71±0,07	14,71±0,11	13,20±0,86	10,79±0,00	5,48±0,16
24	25,68±0,36	23,81±0,00	18,88±0,69	16,49±0,70	13,96±0,17	11,76±0,07	10,16±1,09	6,02±0,02
25	52,30±0,11	31,64±0,15	29,42±0,46	16,70±1,08	12,13±0,72	9,82±0,06	1,00±0,07	-0,65±0,02
5-FU	71,68±0,63	65,87±0,08	62,90±0,51	54,93±0,49	52,97±0,20	48,89±0,16	44,70±0,33	42,15±0,02

*Her madde hücre hatlarına karşı üç tekerrürlü ve iki kez test edildi. Veriler, iki ayrı deneyde elde edilen sonuçların ortalamasıdır (p <0.01). ** (-) değerler proliferasyon (çoğalma) olduğunu gösterir.



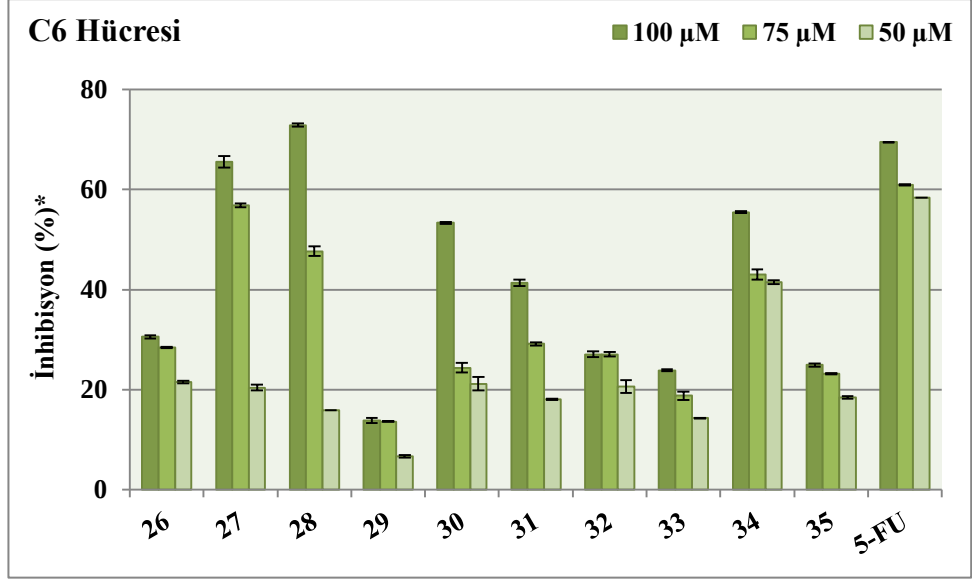
Şekil 4.5. Benzoil hidrazonların (14-25), C6 hücresine karşı 50-100 µM konsantrasyonlardaki antiproliferatif aktivite sonuçları.

Sülfonil hidrazon türevlerinin (26-35) C6 hücrelerine karşı antiproliferatif aktiviteleri sekiz konsantrasyonda (100-50 µM) incelendi. **Tablo 4.6.** incelendiğinde, sülfonil hidrazon türevlerinin (26-35) C6 hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitelerinin doz artışına bağlı olarak arttığı belirlendi. Ayrıca tüm bileşiklerin C6 hücresine karşı hücre seçici aktiviteye sahip oldukları belirlendi. Bileşik **28**'nin yüksek konsantrasyonda (100 µM) standart olarak kullanılan 5-FU den daha yüksek aktiviteye sahip olduğu tespit edildi. İlaveten **27**, **30** ve **34** numaralı moleküllerde 5-FU kıyasla ılımlı bir etkiye sahip olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte, diğer bileşiklerde doz artışına bağlı olarak bir aktivite gözlenmesine karşın, standart bileşik ile karşılaştırıldığında aktivitenin çok zayıf olduğu tespit edildi (**Şekil 4.6**). 100 µM konsantrasyonda aktivite sırası: **28** > 5-FU > **27** > **34** > **30** > **31** > **26** > **32** > **35** > **33** > **29**.

Tablo 4.6. Sülfonil hidrazon türevlerinin (26- 35) C6 hücresine karşı antiproliferatif aktivite sonuçları

KOD	İnhibisyon (%)*							
	100 µM	75 µM	50 µM	40 µM	30 µM	20 µM	10 µM	5 µM
26	30,54±0,32	28,43±0,08	21,49±2,24	18,33±0,32	10,34±0,16	4,48±0,06	0,05±0,06	-0,97±0,03
27	65,55±1,18	56,81±0,35	20,41±0,58	15,28±0,14	9,28±0,32	-6,61±0,25	-10,12±0,23	-14,48±0,64
28	72,90±0,32	47,67±0,92	15,84±0,00	12,81±0,19	-2,53±0,13	-19,39±0,03	-20,48±0,48	-21,09±0,06
29	13,88±0,50	13,62±0,06	6,67±0,22	5,11±0,19	-0,37±0,11	-2,29±0,29	-9,81±0,33	-14,46±0,16
30	53,33±0,23	24,39±1,00	21,17±1,34	11,45±0,11	10,75±0,31	10,07±0,50	5,84±0,36	-2,30±0,58
31	41,38±0,67	29,14±0,32	18,06±0,12	16,92±0,78	8,39±0,72	8,23±0,08	6,31±0,54	-0,51±0,25
32	27,06±0,58	27,06±0,42	20,63±1,31	17,84±0,00	14,43±0,10	13,83±0,11	9,91±0,24	5,10±0,14
33	23,85±0,18	18,79±0,87	14,32±0,04	4,48±0,03	4,64±0,30	-2,70±0,03	-7,25±0,26	-34,11±0,13
34	55,47±0,16	43,04±1,01	41,46±0,36	39,50±0,12	28,45±0,18	22,87±0,60	20,74±0,26	-6,51±0,00
35	24,91±0,37	23,19±0,10	18,40±0,27	17,61±0,57	13,45±0,71	11,86±0,33	9,65±0,49	8,79±0,99
5-FU	69,46±0,07	60,93±0,14	58,37±0,00	56,79±0,90	52,33±0,86	52,04±0,00	50,23±0,00	44,19±0,22

*Her madde hücre hatlarına karşı üç tekerrürlü ve iki kez test edildi. Veriler, iki ayrı deneyde elde edilen sonuçların ortalamasıdır (p <0.01). ** (-) değerler proliferasyon (çoğalma) olduğunu gösterir.

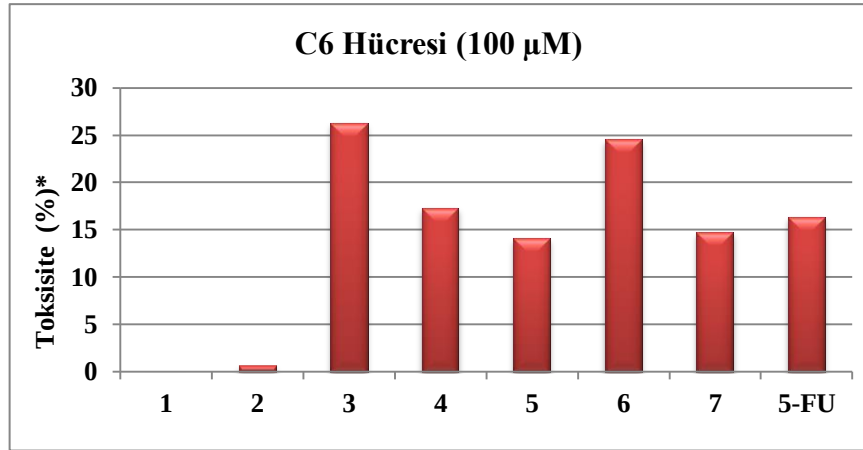


Şekil 4.6. 26-35 numaralı bileşiklerin C6 hücrelerine karşı 50-100 µM konsantrasyonlardaki antiproliferatif aktivite sonuçları.

4.2.3. Sitotoksik Aktivite Sonuçları

Antiproliferatif aktivite testleri sonucunda standart olarak kullanılan 5-FU ile mukayese edildiğinde yüksek aktiviteye sahip olduğu belirlenen **1-7** nolu bileşiklerin sitotoksisiteleri belirlendi.

Sitotoksik aktivitenin belirlenmesi amacıyla C6 hücreleri kullanıldı. Deney sırasında antiproliferatif aktivite testlerinde kullanılan en yüksek doz olan 100 µM konsantrasyonda çalışıldı. Pozitif kontrol olarak 5-florourasil (5-FU) kullanıldı. Test sonuçları **Şekil 4.7'** de verildi.



Şekil 4.7. 1-7 numaralı bileşiklerin C6 hücrelerine karşı 100 µM konsantrasyonlardaki sitotoksik aktivite sonuçları. *Her madde hücre hattına karşı üç tekerrürlü ve iki kez test edildi. Veriler, iki ayrı deneyde elde edilen sonuçların ortalamasıdır (p <0.01).

Şekil 4.7. incelendiğinde 100 µM konsantrasyon dahi **1** ve **2** nolu örneklerin % sitotoksikite değerleri, 5-FU ile kıyaslandığında oldukça düşük sitotoksikite değerlere sahiptir. **1** ve **2** nolu örneklerin hem yüksek antiproliferatif aktiviteye hem de düşük sitotoksikite değerlerine sahip olmaları, örneklerin ilaç olarak kullanımı açısından daha ileri çalışmaların yapılması noktasında teşvik edicidir.

4.3.Enzim Aktivite Bulguları

4.3.1. Enzim Aktivite Sonuçları

Tablo 4.7.'de görüldüğü gibi **1-3, 5- 7, 9, 13, 16, 19, 22-25, 27, 31, 32, 34** ve **35** nolu moleküller 45-1160 µM arasında IC₅₀ değerleri ile karbonik anhidraz I enzimine karşı inhibisyon etkisi göstermiştir. Bu moleküllerden dokuz tanesi 100 µM altında IC₅₀ değerine sahiptir. Karbonik anhidraz II enziminin aktivitesini 24 bileşik etkilemiştir. Bunlardan altı tanesi 30-125 µM arasında AC₅₀ değeri ile aktivasyon etkisi gösterirken, on sekiz tanesi 79,59-175,61 µM arasında IC₅₀ değerleri ile inhibisyon etkisi göstermiştir. Moleküllerin pürivat kinaz izoenzim M2 üzerindeki etkisi için yapılan çalışmada yedi molekül aktivasyon etkisi gösterirken iki molekülde inhibisyon etkisi

göstermiştir. 8 bileşik 2.2 μM AC_{50} değeri ile enzim üzerinde en etkili molekül olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4.7. Bileşiklerin enzimler üzerindeki etkileri (Aktive edenler için AC_{50} , inhibe edenler için IC_{50} değerleri verilmiştir)

No	CAI μM	Etkisi	CAII μM	Etkisi	PKM2 μM	Etkisi
1.	570	İnhibisyon			170	İnhibisyon
2.	750	İnhibisyon				
3.	650	İnhibisyon				
4.	-				26	İnhibisyon
5.	880	İnhibisyon				
6.	500	İnhibisyon				
7.	1160	İnhibisyon				
8.	84,08	İnhibisyon	95,50	Aktivasyon	2,2052	Aktivasyon
9.	165,38	İnhibisyon	108,11	İnhibisyon	14,2891	Aktivasyon
10.			112,52	İnhibisyon		
11.						
12.			85,53	Aktivasyon		
13.	134,44	İnhibisyon	125,84	Aktivasyon		
14.			157,61	İnhibisyon		
15.			126,86	İnhibisyon		
16.	45,21	İnhibisyon	167,97	İnhibisyon		
17.			175,61	İnhibisyon	162,8753	Aktivasyon
18.						
19.	82,80	İnhibisyon	130,23	İnhibisyon		
20.			158,02	İnhibisyon		
21.			105,05	Aktivasyon		
22.	118,01	İnhibisyon	88,62	İnhibisyon	147,2826	Aktivasyon
23.	87,71	İnhibisyon	122,86	İnhibisyon		
24.	136,66	İnhibisyon	107,20	İnhibisyon		
25.	214,09	İnhibisyon	124,78	İnhibisyon		
26.			30	Aktivasyon	166,9263	Aktivasyon
27.	73,93	İnhibisyon	82,36	İnhibisyon		
28.						
29.			151,92	İnhibisyon	52,9900	Aktivasyon
30.						
31.	54,69	İnhibisyon	153,54	İnhibisyon		
32.	98,12	İnhibisyon	79,59	İnhibisyon		
33.			81,41	İnhibisyon		
34.	89,49	İnhibisyon	81,41	İnhibisyon	51,8672	Aktivasyon
35.	73,08	İnhibisyon	34,77	Aktivasyon		
Acetazolamide	0,108	İnhibisyon	0,0053	İnhibisyon		
Myricetin					0,5	Aktivasyon

BÖLÜM 5

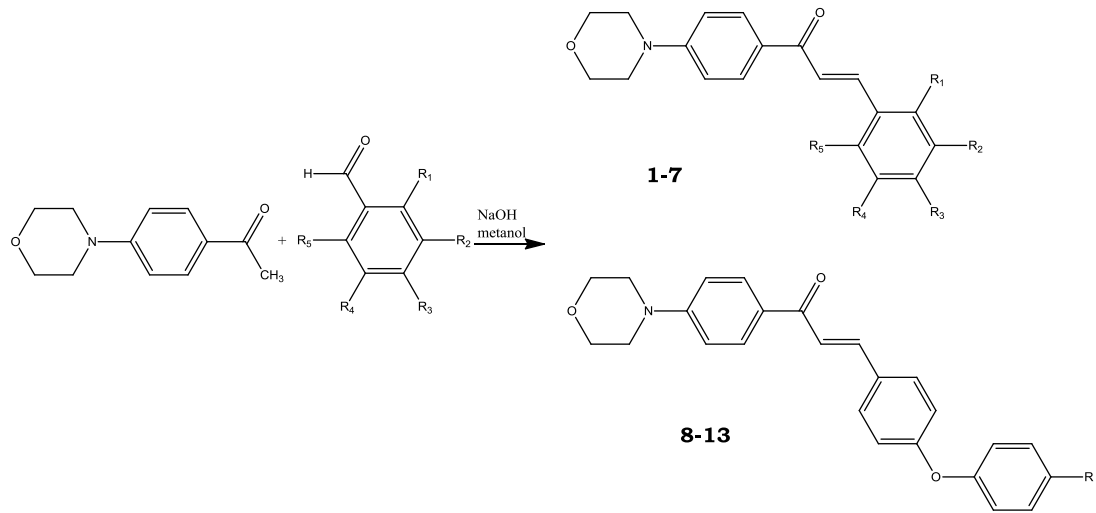
TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu araştırma kapsamında, başlangıç maddesi olan 4'-morfolinoasetofenon sabit tutularak 13 kalkon türevi (**1-13**) ve 22 hidrazon türevi (**14-35**) bileşik olmak üzere toplam 35 bileşik sentezlendi. Sentezlenen bu bileşiklerden 26 tanesi yeni sentez edilirken, 9 tanesi literatürde kayıtlıdır. Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları elemental analiz (CHNS), IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹⁹F NMR, HETCOR, HSQC, HMBC, COSY, TOF-MS ve LC-MS teknikleri ile aydınlatıldı. Sentezlenen maddelerin HeLa ve C6 antikanser aktiviteleri referans ilaç olan 5-florourasil'e (5-FU) karşı belirlendi. Ayrıca bu bileşiklerin karbonik anhidraz I (CAI), karbonik anhidraz II (CAII) ve Piruvat kinaz M2 (PKM2) enzimleri üzerinde inhibisyon/aktivasyon aktiviteleri belirlendi.

5.1. Bileşiklerin Sentezi

5.1.1. Kalkon Bileşiklerinin Sentezi

Bu çalışmada, daha önceki araştırmalarımızda F atomu taşıyan kalkon türevi bileşiklerin HeLa ve C6 hücre dizilerine karşı yüksek aktivite göstermesinden yola çıkarak,. F atomunun konum ve sayısını değiştirerek aktivite üzerindeki etkilerini değerlendirilmiştir. Ayrıca kalkon grubu olarak nitelendirilen α,β -doymamış keton grubunun yerine benzoil hidrazon ve sülfonil hidrazon grupları getirilerek antikanser aktivitedeki değişiklikler tespit edilmiştir.



1, R₁=F; R₂= CF₃

2, R₁=F; R₃= CF₃

3, R₁=F; R₅= CF₃

4, R₂= CF₃; R₃= F

5, R₂= CF₃; R₄= CF₃

6, R₁= OCF₃

7, R₂= OCF₃

8, R=H

9, R= Cl

10, R= F

11, R= OCH₃

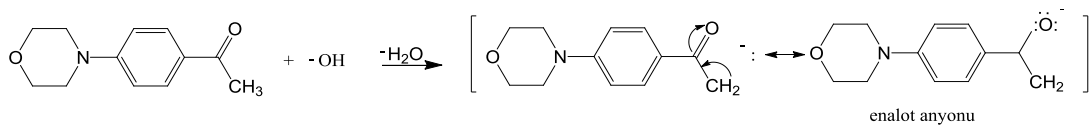
12, R= CH₃

13, R=NO₂

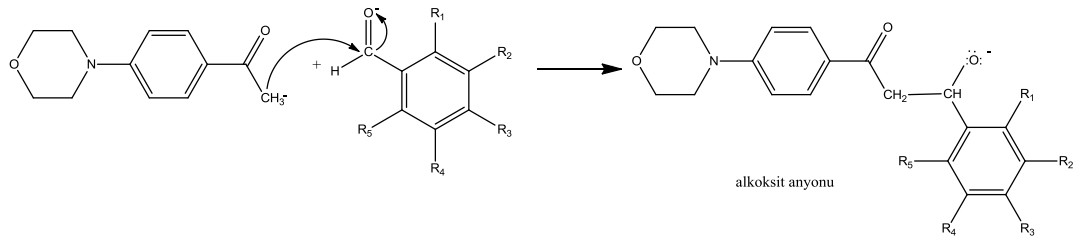
Şema 5.1 Kalkon türevlerinin (1-13) sentez şeması

Kalkon türevi bileşikler (**1-13**) sentezlenirken Claisen-Schmidt tepkimesine uygun olarak bazik ortamda % 21-88 verimle elde edilmiştir.

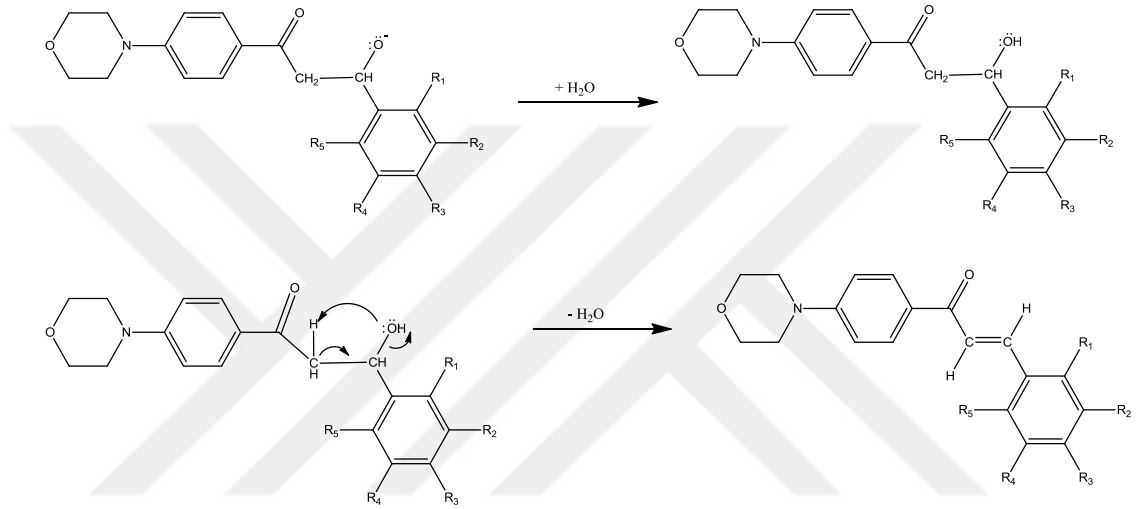
Bu bileşiklerin sentez reaksiyonunun mekanizması incelendiğinde, kondenzasyon başlangıcında baz keton molekülünün α-karbonundaki bir protonu kopararak enolat anyonunun oluşumunu sağlamaktadır.



Nükleofil gibi davranan enolat anyonu, aldehit molekülünün karbonil karbonuna atak yaparak bir alkoksit anyonunun oluşturmaktadır.

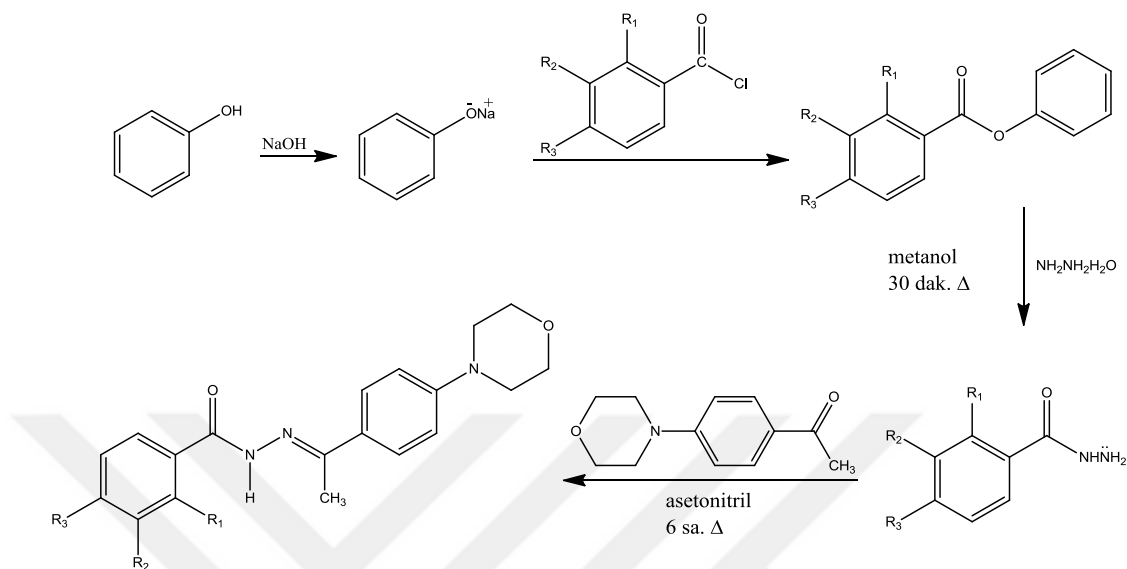


Alkoksit anyonu sudan bir proton almasıyla oluşan kararsız molekülden 1 mol su çıkarak molekülün yeniden düzenlenmesiyle, eliminasyon reaksiyonu gerçekleşmektedir.



Şekil 5.1 Kalkon Türevlerinin Sentez Reaksiyonlarının Mekanizması

5.1.2. Benzoil Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi



14, R₃ = H

17, R₃ = NO₂

20, R₁ = F; R₃ = CF₃

23, R₃ = SCH₃

15, R₃ = Cl

18, R₂ = CF₃

21, R₁ = F; R₄ = CF₃

24, R₃ = SCF₃

16, R₃ = F

19, R₃ = CF₃

22, R₃ = OCF₃

25, izoniyazit

Şema 5.2 Benzoil Hidrazon Bileşiklerinin Şeması

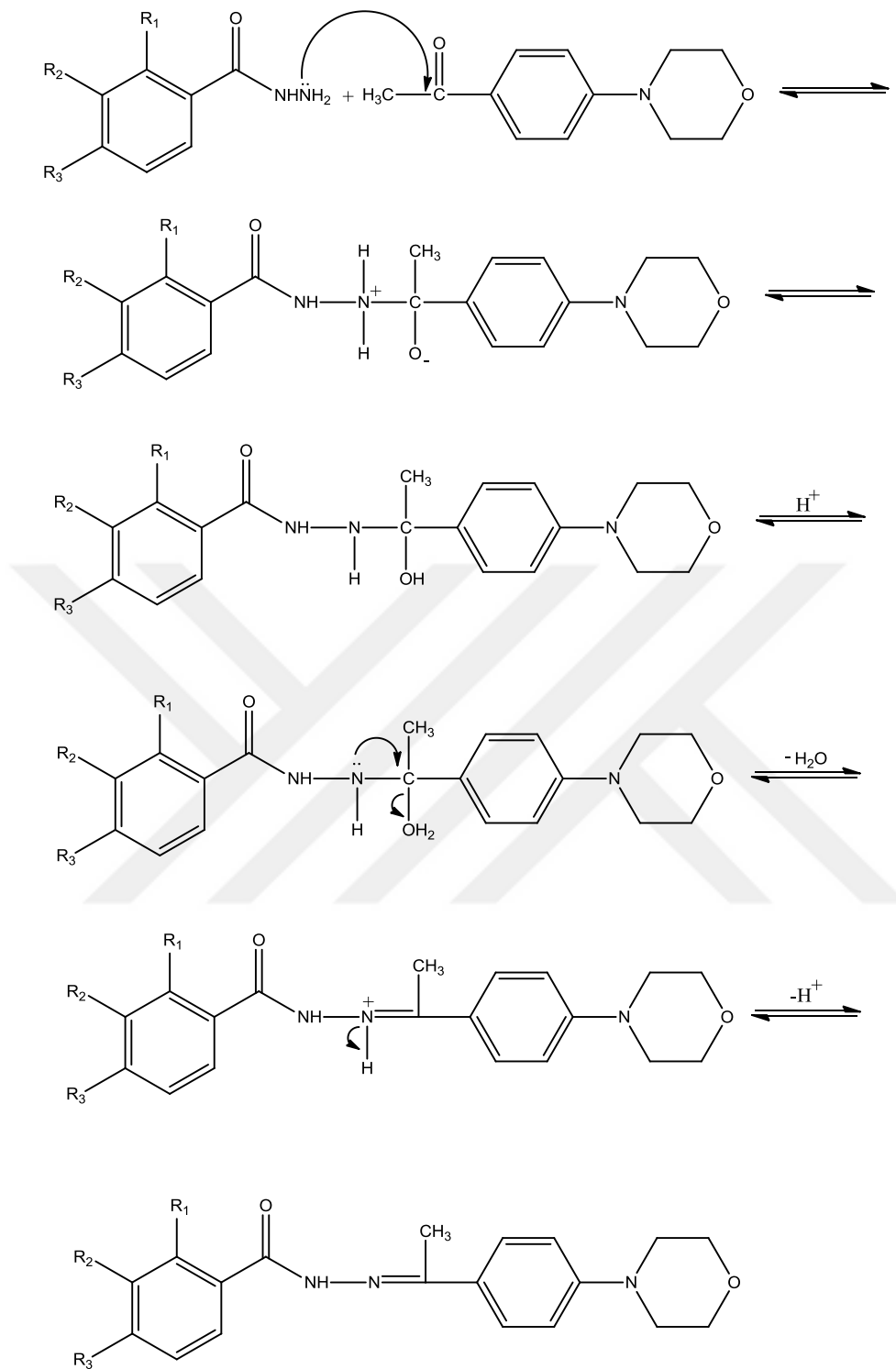
Süstitübenzoik Asit Hidraziti Sentezi

Benzoil hidrazitleri elde ederken reaksiyon verimini artırmak için sodyum hidroksitli ortamda fenol ile ilk önce ester yapısına dönüştürülerek hidrazin hidrat ile reaksiyonundan hidrazitler elde edilmiştir. Reaksiyonda hidrazin hidratın, esterin iki katı mol oranında kullanılmasının nedeni; bir molü nükleofil olarak atak yaparken diğer molü proton transferi sırasında baz olarak görev yapmaktadır.

Reaksiyon çözücüsüz ya da metanol, dimetilformamit gibi organik çözücüler içinde yürütülebilir. Bu çalışmada metanollü ortamda 30 dk. geri soğutucuda ısıtılarak elde edilmiştir.

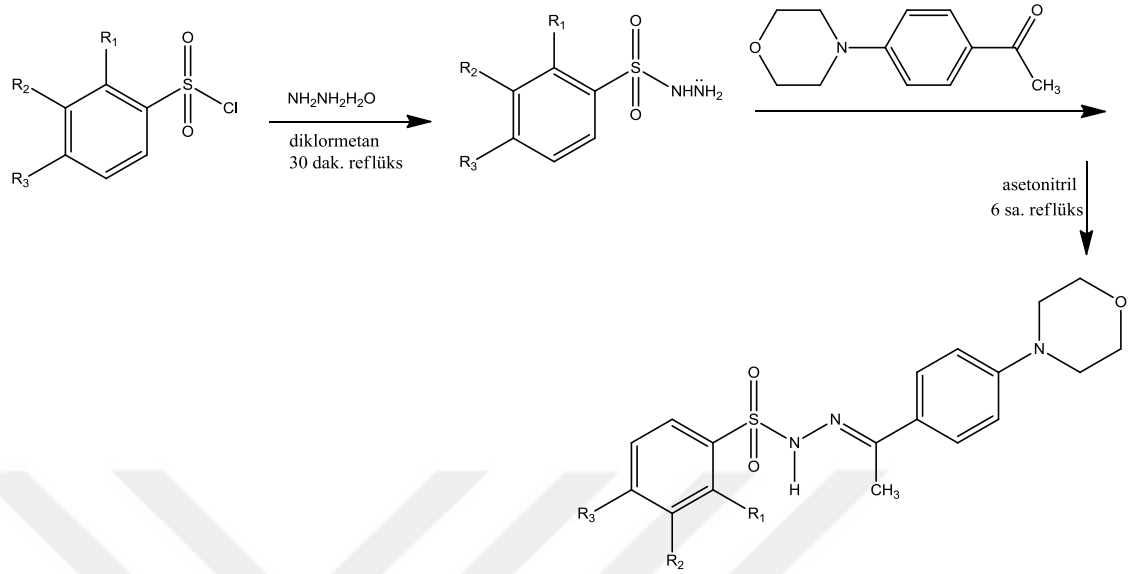
***N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]sübstitüebenzohidrazit Sentezi (14-25)**

Benzoil hidrazon bileşiklerini elde ederken; benzoilhidrazit ve 4'-morfolinoasetofenon arasındaki kondensasyon reaksiyonu, hidrazitin amin grubunun ortaklanmamış elektron çiftinin keton karboniline nükleofilik atak yapması ile başlar. Keton hidrazon yapısındaki *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden] sübstitüebenzohidrazitler **(14-25)** asetonitrilli ortamda geri soğutucu altında 6 saat ısıtılması sonucu % 15-73 verimle elde edilmişlerdir.



Şekil 5.2 Benzoil Hidrazon Türevlerinin Sentez Reaksiyonlarının Mekanizması

5.1.3. Sülfonil Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi



- 26**, R₃=H **28**, R₃=Cl **30**, R₃=OCH₃ **32**, R₃=NO₂ **34**, R₂= OCF₃
27, R₃=Br **29**, R₃=F **31**, R₃=CH₃ **33**, R₁=OCF₃ **35**, R₃= OCF₃

Şema 5.3 Sülfonil Hidrazon Bileşiklerinin Şeması

Süstitübenzensülfonik Hidrazit Sentezi

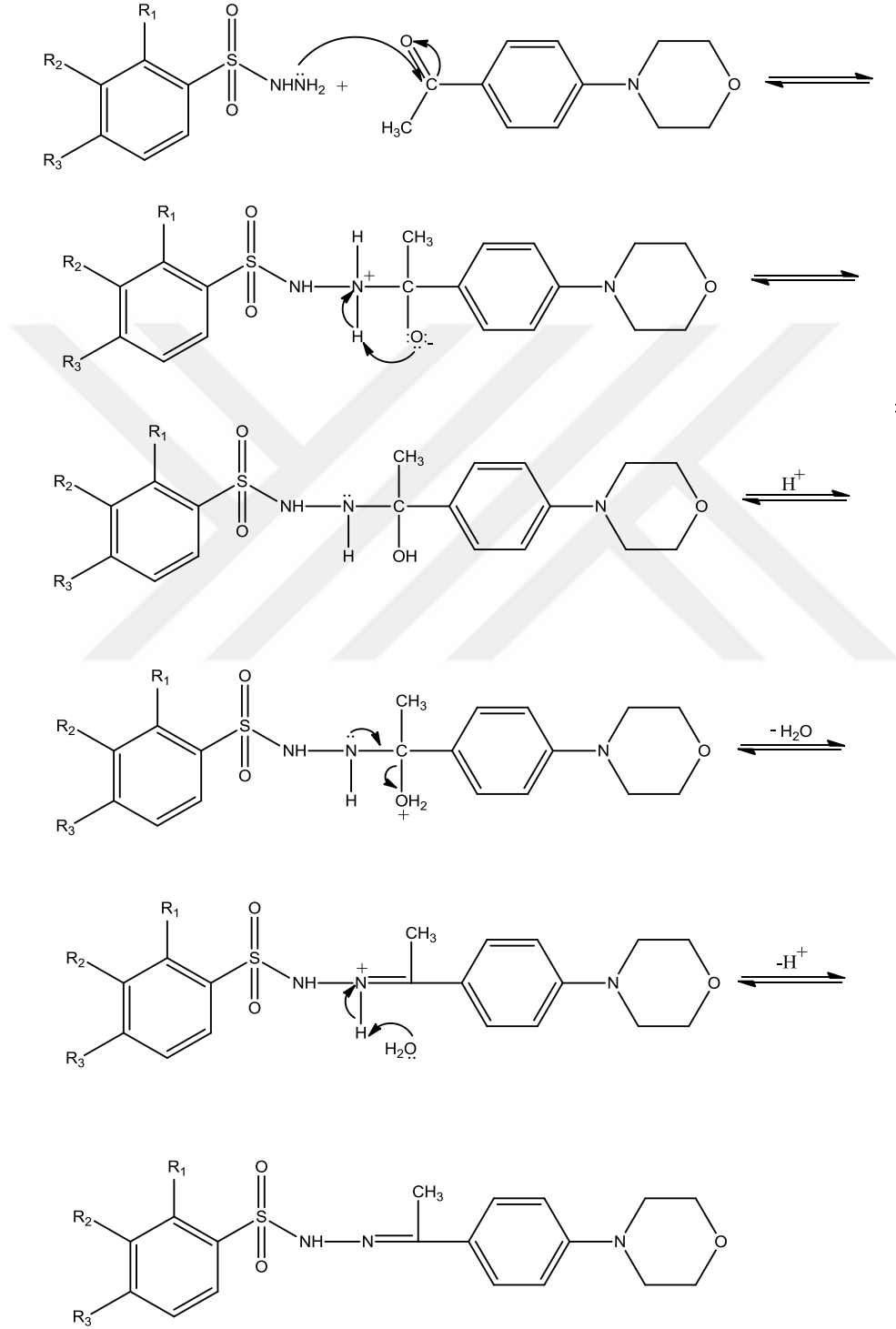
Sülfonil hidrazitleri elde ederken; 2.5 mmol süstitüsülfonil klorür ile 12.5 mmol hidrazin hidrat reaksiyona girmesi sonucu oluşmuştur.

Reaksiyon çözücüsüz ya da metanol, dimetilformamit ve diğer organik çözücüler içinde yürütülebilir. Bu çalışmada diklormetanlı ortamda 30 dk. geri soğutucu altında ısıtılarak elde edilmiştir.

N'-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden)süstitübenzensülfonilhidrazit Sentezi (26-35)

Sülfonil hidrazon bileşiklerini elde ederken; sülfonilhidrazit ve keton grupları arasındaki kondenzasyon reaksiyonunda hidrazitin NH₂ grubunun ortaklanmamış elektron çiftinin keton karboniline nükleofilik atak yapması ile başlar.

Keton hidrazon yapısındaki *N'*-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden] Sübstitübenzensülfonilhidrazit sentezi **(26-35)** asetonitrilli ortamda geri soğutucu altında 6 saat geri soğutucu altında kaynatılmak suretiyle %10-63 verimle elde edilmişlerdir.



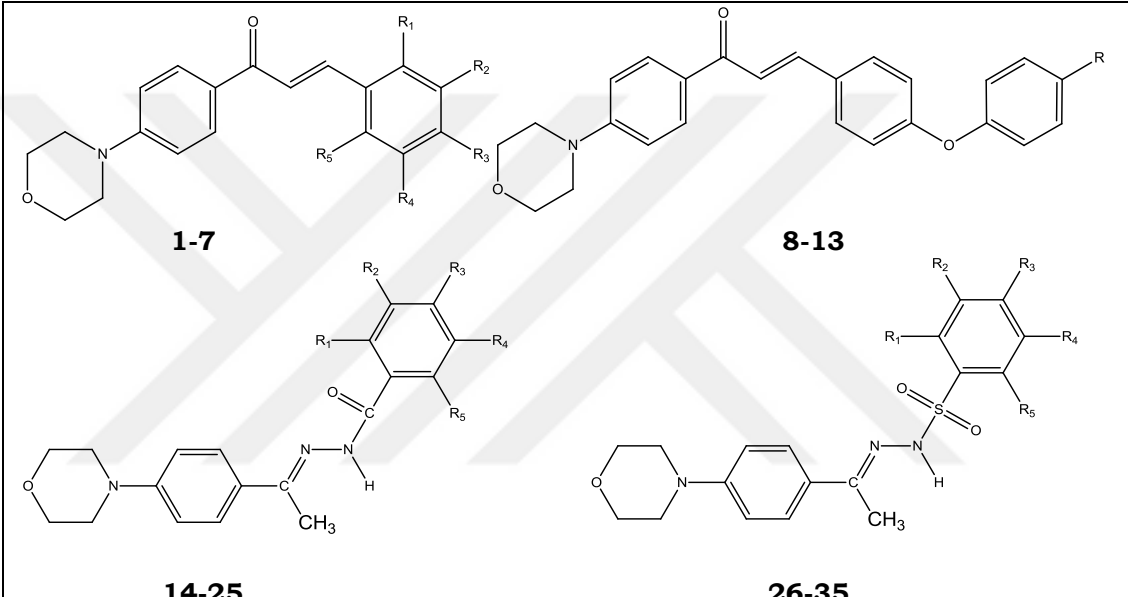
Şekil 5.3 Sülfonil Hidrazon Türevlerinin Sentez Reaksiyonlarının Mekanizması

5.2. Sentezlenen Bileşiklerin Karakterizasyonu

5.2.1. Sentezlenen Bileşiklerin Fiziksel Özellikleri

Tablo 5.1. ve Tablo 5.2.'de fiziksel özellikleri verilen bileşikler belirtilen yöntemlere göre sentezlenmiş, saflaştırılmış, saflıkları İTK ve erime noktası tayini ile kontrol edilmiştir. Maddelerin karakterizasyonu için elemental analizleri ile birlikte IR, NMR ve kütle spektrumları incelenmiştir.

Tablo 5.1 Sentezlenen bileşiklerin (1-35) fiziksel özellikleri

					
14-25			26-35		
Bileşik	R	Renk	Erime Noktası	Verim (%)	Literatür
1	2-F, 3-CF ₃	Sarı kristal	123-125 °C	51	Yeni
2	2-F, 4-CF ₃	Açık sarı kristal	132-134 °C	76	Yeni
3	2-F, 6-CF ₃	Açık yeşil kristal	126-128 °C	53	Yeni
4	3-CF ₃ , 4-F	Sarı kristal	168-169 °C	57	Yeni
5	3-CF ₃ , 5-CF ₃	Sarı kristal	159-161 °C	21	Yeni
6	2-OCF ₃	Sarı kristal	120-122 °C	68	Yeni
7	3-OCF ₃	Kahverengi toz	80-82°C	88	Yeni
8	4-H	Açık sarı kristal	204-202°C	45	*1
9	4-Cl	Açık sarı kristal	186-187°C	34	Yeni
10	4-F	Açık sarı kristal	162-164°C	49	Yeni
11	4-OCH ₃	Açık sarı kristal	174-176°C	33	Yeni
12	4-CH ₃	Açık sarı kristal	194-196°C	39	Yeni

13	4-NO ₂	Açık sarı kristal	180-182°C	62	Yeni
14	4-H	Kahverengi toz	216-218°C	49	*2
15	4-Cl	Krem kristal	117-119°C	41	*3
16	4-F	Sarı toz	230-232°C	69	*4
17	4-NO ₂	Kahverengi krsital	95-96°C	64	*5
18	3-CF ₃	Beyaz toz	263-265°C	44	Yeni
19	4-CF ₃	Sarı kristal	231-234°C	60	Yeni
20	2-F, 4-CF ₃	Kahverengi toz	189-191°C	45	Yeni
21	2-F, 5-CF ₃	Beyaz kristal	179-180°C	39	Yeni
22	4-OCF ₃	Beyaz kristal	208-210°C	68	Yeni
23	4-SCH ₃	Krem toz	191-193°C	15	Yeni
24	4-SCF ₃	Sarı toz	191-193°C	73	Yeni
25	izoniyazit	Sarı krsital	227-229°C	48	*6
26	4-H	Krem toz	199-201°C	63	*7
27	4-Br	Kahverengi toz	201-202°C	48	Yeni
28	4-Cl	Krem toz	191-193°C	10	Yeni
29	4-F	Kahverengi kristal	176-178°C	10	*8
30	4-OCH ₃	Sarı krsital	190-192°C	33	Yeni
31	4-CH ₃	Krem toz	205-206°C	13	Yeni
32	4-NO ₂	Kahverengi toz	185-187°C	43	Yeni
33	2-OCF ₃	Krem katı	176-177°C	50	Yeni
34	3-OCF ₃	Sarı toz	152-154°C	56	Yeni
35	4-OCF ₃	Krem toz	190-192°C	60	Yeni

*1= Enamine, *2= Scientific Exchange, Inc., *3= Ambinter, *4= Enamine, *5= Ambinter, *6, *7=ZINC (Shoichet Laboratory), *8= Princeton BioMolecular Research, Inc. bu firmalar tarafından sentezlenmektedir.

Bileşiklerin karakterizasyonu ilk önce elemental analiz sonuçları ile yapılmıştır. **Tablo 5.2**'de verildiği üzere elde edilen analiz sonuçları teorik değerlerle uyumlu bulunmuştur.

Tablo 5.2 Bileşiklerin (1-35) elemental analiz sonuçları

Bileşik	Kapalı Formül	Hesaplanan (%)	Bulunan (%)
1	C ₂₀ H ₁₇ F ₄ NO ₂	C 63.32; H 4.52; N 3.69	C 62.99; H 4.50; N 3.65
2	C ₂₀ H ₁₇ F ₄ NO ₂	C 63.32; H 4.52; N 3.69	C 62.47; H 5.17; N 3.54
3	C ₂₀ H ₁₇ F ₄ NO ₂	C 63.32; H 4.52; N 3.69	C 63.49; H 5.51; N 3.52
4	C ₂₀ H ₁₇ F ₄ NO ₂	C 63.32; H 4.52; N 3.69	C 63.49; H 5.51; N 3.52
5	C ₂₁ H ₁₇ F ₆ NO ₂	C 58.74; H 3.99; N 3.26	C 60.58; H 4.57; N 3.33
6	C ₂₀ H ₁₈ F ₃ NO ₃	C 63.66; H 4.81; N 3.71	C 62.07; H 5.19; N 3.53
7	C ₂₀ H ₁₈ F ₃ NO ₃	C 63.66; H 4.81; N 3.71	C 63.02; H 4.92; N 3.81
8	C ₂₅ H ₂₃ NO ₃	C 77.90; H 6.01; N 3.63	C 77.31; H 5.94; N 3.73
9	C ₂₅ H ₂₂ ClNO ₃	C 71.51; H 5.28; N 3.34	C 71.32; H 5.22; N 3.42
10	C ₂₅ H ₂₂ FNO ₃	C 74.43; H 5.50; N 3.47	C 74.30; H 5.63; N 3.46
11	C ₂₆ H ₂₅ NO ₄	C 74.43; H 5.50; N 3.47	C 75.07; H 6.04; N 3.49
12	C ₂₆ H ₂₅ NO ₃	C 78.17; H 6.31; N 3.51	C 77.41; H 6.23; N 3.59
13	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₅	C 69.76; H 5.15; N 6.51	C 69.30; H 4.88; N 6.61
14	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₂	C 70.57; H 6.55; N 12.99	C 70.60; H 6.57; N 12.95
15	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₃ O ₂	C 63.77; H 5.63; N 11.74	C 63.79; H 5.66; N 11.71
16	C ₁₉ H ₂₀ FN ₃ O ₂	C 66.85; H 5.91; N 12.31	C 66.86; H 5.93; N 12.29
17	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₄	C 61.95; H 5.47; N 15.21	C 61.97; H 5.48; N 15.18
18	C ₂₀ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₂	C 61.38; H 5.15; N 10.74	C 61.40; H 5.18; N 10.72
19	C ₂₀ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₂	C 61.38; H 5.15; N 10.74	C 61.40; H 5.16; N 10.71
20	C ₂₀ H ₁₉ F ₄ N ₃ O ₂	C 58.68; H 4.68; N 10.26	C 58.70; H 4.71; N 10.29
21	C ₂₀ H ₁₉ F ₄ N ₃ O ₂	C 58.68; H 4.68; N 10.26	C 58.69; H 4.70; N 10.28
22	C ₂₀ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₃	C 58.96; H 4.95; N 10.31	C 58.99; H 4.97; N 10.27
23	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	C 65,01; H 6,27; N 11,37; S 8.68	C 65.03; H 6.30; N 11.35; S 8.66
24	C ₂₀ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₂ S	C 56,73; H 4,76; N 9,92; S 7,57	C 56.75; H 4.79; N 9.95; S 7.54
25	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂	C 66.65; H 6.21; N 17.27	C 66.68; H 6.23; N 17.23
26	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	C 60.15; H 5.89; N 11.69; S 8.92	C 60.17; H 5.90; N 11.65; S 8.90
27	C ₁₈ H ₂₀ BrN ₃ O ₃ S	C 49.32; H 4.60; N 9.59; S 7.32	C 49.36; H 4.63; N 9.55; S 7.30
28	C ₁₈ H ₂₀ ClN ₃ O ₃ S	C 54.89; H 5.12; N 10.67; S 8.14	C 54.91; H 5.15; N 10.63; S 8.10
29	C ₁₈ H ₂₀ FN ₃ O ₃ S	C 57.28; H 5.34; N 11.13; S 8.50	C 57.31; H 5.36; N 11.10; S 8.47
30	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₄ S	C 58.59; H 5.95; N 10.79; S 8.23	C 58.63; H 5.98; N 10.75 ; S 8.20
31	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	C 61.10; H 6.21; N 11.25; S 8.59	C 61.14; H 6.23; N 11.28; S 8.58
32	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₅ S	C 53.45; H 4.98; N 13.85; S 7.93	C 53.48; H 4.99; N 13.81; S 7.91
33	C ₁₉ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₄ S	C 51,46; H 4,55; N 9,48; S 7,23	C 51.50; H 4.58; N 9.49; S 7.20
34	C ₁₉ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₄ S	C 51.46; H 4.55; N 9.48; S 7.23	C 51.49; H 4.55; N 9.43; S 7.19
35	C ₁₉ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₃ S	C 51.46; H 4.55; N 9.48; S 7.23	C 51.47; H 4.59; N 9.45; S 7.20

5.2.2. Sentezlenen Bileşiklerin IR Spektrumlarının İncelenmesi

Kalkon türevi bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde, en önemli iki gerilme bandı olan C=C ve C=O gerilme bandlarının literatürde 1602-1413 cm^{-1} ve 1660-1630 cm^{-1} 'de absorpsiyon yaptığı bildirilmiştir (Zhang vd. 2009).

Bileşikler (**1-13**) incelendiğinde C=C ve C=O gerilme bandlarının 1446-1598 ve 1644-1663 cm^{-1} aralığında; aromatik C-H gerilme bandlarının 2955-3079 cm^{-1} 'de; 1,4-disüstitübenzene ait C-H eğilme bandlarının 805-824 cm^{-1} 'de; alifatik C-H gerilme bandlarının 2973-2841 cm^{-1} 'de absorpsiyon yaptıkları belirlenmiştir.

Aromatik halkaya bağlı halojenlerin IR spekturumlarına bakıldığında bileşiklerde (C-Cl) gerilme bandlarının 1088 cm^{-1} 'de ve flor atomu taşıyan bileşiklerde (C-F) gerilme bandlarının 1208-1221 cm^{-1} aralığında olduğu belirlenmiştir. Kocabalkanlı vd. 1990 yılında sentezledikleri kalkon bileşiklerinde fenil halkasına bağlı F, Cl, Br atomlarının C-X gerilme bandlarını sırasıyla 1225, 1093, 692 cm^{-1} olarak bulmuştur. NO₂ asimetric ve simetric gerilme bandlarını ise 1510 ve 1339 cm^{-1} olarak belirtmiştir.

Morfolin halkasına ait C-O-C ve C-N-C bandları ise 1183-1218 ve 1108-1121 cm^{-1} aralıklarında olduğu belirlenmiştir.

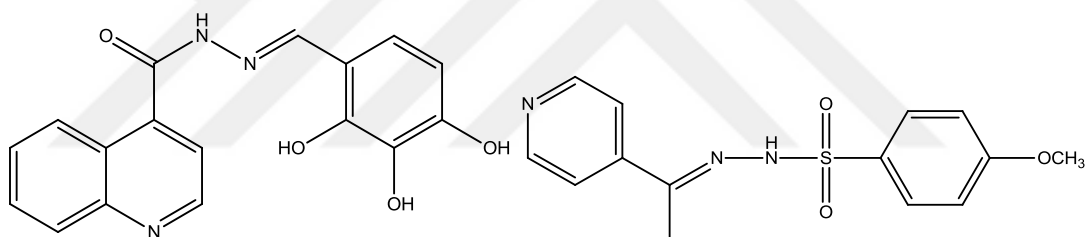
Tez kapsamında sentezlenen kalkon türevi bileşiklerin (**1-13**) **Tablo 5.5**'de verildiği gibi FT IR spekturumlarında yapılara ait absorpsiyon bandlarının literatürlerde belirtilen bölge aralıklarına uygun olduğu saptanmıştır (Kocabalkanlı 1990, Rollas vd. 2002, Yılmaz vd. 1997, Karakuş vd. 2001)

Tablo 5.3 Bileşik **1-13**'ün FTIR Spektrum Sonuçları

Madde	Aromatik C-H gerilme bandı	Alifatik C-H gerilme bandı	C=O Gerilme bandı	Aromatik halka ve kalkon grubuna ait C=C gerilme bandı	Morfoline ait C-O-C gerilme bandı	Alifatik C-H eğilme bandı	Morfoline ait C-N-C gerilme bandı
1	3079, 3046	2957, 2855	1656	1591, 1552, 1520	1193	1384, 1331	1113
2	3068	2973, 2833	1663	1598, 1567, 1515	1193	1385, 1325	1109
3	3054, 2962	2897, 2861	1654	1590, 1552, 1519	1189	1384, 1354	1112
4	2964	2848	1651	1591, 1551, 1521	1183	1384, 1329	1112
5	3050	2957, 2859	1659	1592, 1552, 1522	1189	1378, 1308	1108
6	2965	2851	1655	1588, 1549, 1520	1186	1382, 1348	1110
7	3075, 2955	2858	1655	1592, 1518, 1482	1188	1382, 1252	1112
8	3069	2970, 2871	1648	1584, 1548, 1502	1193	1381, 1250	1120
9	3069	2970, 2891, 2849	1648	1584, 1548, 1502	1193	1377, 1352	1120
10	3062, 2973	2895, 2857	1647	1585, 1492, 1446	1185	1378, 1355	1120
11	2961	2887, 2851	1648	1588, 1571, 1496	1192	1381, 1349	1122
12	2961	2855, 2825	1645	1581, 1567, 1494	1218	1382, 1353	1121
13	3077, 2957	2841	1644	1583, 1487	1193	1379, 1338	1110

Hidrazon yapısı için en belirleyici bandlardan biri olan C=N bağının 1610-1589 cm^{-1} aralığında gerilme bandı görülürken N-H bağı 3303-3098 cm^{-1} aralığında olduğu görülmektedir. Bileşiklerde (**14-24**) C=O gerilme bandları 1658-1630 cm^{-1} bölgesinde gözlenmektedir. Sülfonil yapısı taşıyan bileşiklerde (**25-36**) S=O asimetrik gerilme bandı ve simetrik gerilme bandı 1352-1335 cm^{-1} ve 1172-1155 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Aromatik =C-H gerilme bandları, **14-36** bileşiklerinde 3100-2925 cm^{-1} değerlerinde izlenirken; C=C gerilme bandları ise 1610-1426 cm^{-1} aralığında tespit edilmiştir.

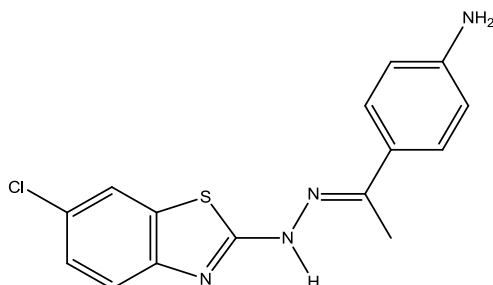
Tez kapsamında sentezlenen hidrazon bileşikleri (**14-35**) yukarıdaki **Tablo 5.4**'te görüldüğü gibi FTIR spekturumlarında yapılar ait absorpsiyon bandlarının literatürlerde belirtilen bölge aralıklarına uygun olduğu saptanmıştır (Juon Carlos 2015, Sondhi 2006, Asati 2015 Deng, 2006; Massah, 2008).



3496 cm^{-1} (Ar-OH)	1517 cm^{-1} (C=N)	3069 cm^{-1} (N-H) 1589 cm^{-1} (C=N)
3190 cm^{-1} (N-H)	1465 cm^{-1} (C=C _{AR})	1494 cm^{-1} (C=C)
1652 cm^{-1} (C=O)	797 cm^{-1} (C-H _{AR})	

(Juon Carlos vd. 2015)

(Sham vd. 2006)



3489, 3308 cm^{-1} (N-H)	3090 cm^{-1} (CH-Ar)	1064 cm^{-1} (C-Cl)
2962 cm^{-1} (CH-alifatik)	1558 cm^{-1} (C=N)	1294 cm^{-1} (C-N)

(Vivek Asati vd. 2015)

Tablo 5.4 Bileşik **14-35**'in FTIR Spektrumları Sonuçları

Madde	Asim. ve sim. N-H gerilme bandı cm^{-1}	C=N gerilme bandı cm^{-1}	C=O gerilme bandı cm^{-1}	Asim. ve sim. S=O gerilme bandı cm^{-1}	Aromatik C-H gerilme bandı cm^{-1}	Alifatik C-H gerilme bandı cm^{-1}	Morfolie ait C-O-C gerilme bandı cm^{-1}	Morfoline ait C-N-C gerilme bandı cm^{-1}
14	3204	1595	1634		3061, 3024	2971, 2849	1201	1118
15	3303	1594	1658		2968	2862, 2842	1195	1118
16	3182	1594	1637		2965	2860,2828	1232	1119
17	3159	1605	1649		2968	2864,2840	1235	1120
18	3159	1589	1637		2973, 2925	2859,2839	1238	1121
19	3217	1595	1635		2977	2899,2853	1163	1122
20	3224	1610	1649		3048, 2972	2896,2860	1211	1123
21	3159	1603	1656		2955	2851,2831	1190	1108
22	3193	1607	1638		2975	2860,2835	1164	1115
23	3224	1594	1630		2969	2883,2847	1232	1117
24	3130	1597	1642		2963	2888,2849	1199	1114
25	3174	1610	1639		2973	2836	1231	1114
26	3194	1602	-	1343, 1170	2953	2868,2845	1236	1109
27	3211	1610	-	1344, 1167	2960	2896,2862	1199	1123
28	3215	1594	-	1343	3100	2895,2860	1262	1121
29	3210	1592	-	1340, 1160	3064	2955,2888	1200	1120
30	3199	1593	-	1335, 1155	2953	2833	1234	1117
31	3213	1598	-	1337, 1163	2957	2853	1236	1120
32	3214	1599	-	1345, 1172	3066	2941,2852	1199	1112
33	3167	1605	-	1352, 1169	2992	2872,2824	1201	1117
34	3098	1600	-	1349, 1162	2976	2848	1201	1115
35	3230	1611	-	1345, 1157	3099, 2955	2844	1235	1119

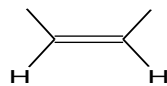
5.2.3. Sentezlenen Bileşiklerin ^1H , ^{13}C , ^{19}F , COSY, HETCOR, HSQC NMR Spektrumlarının İncelenmesi

Sentezlenen kalkon türevi bileşiklerin (**1-13**) NMR spektrumları 600 MHz ayırma gücüne sahip NMR cihazıyla, çözücü olarak CDCl_3 kullanılarak kaydedilmiştir. Tüm bileşiklerinin (**1-13**) NMR spektrumlarındaki hidrojen, karbon ve flor atomları uygun yarılmaya ve kimyasal kayma değerleri literatüre uygundur.

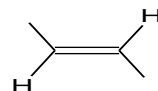
5.2.3.1. Kalkon Türevi Bileşiklerin (**1-13**) ^1H Spektrum Yorumları:

Tablo 5.5'de **1-13** nolu kalkon türevlerinin ^1H NMR spektrumunda verdiği kimyasal kayma değerleri, literatürdeki (Lahtchev vd. 2008, Awasthi vd. 2009, Jeon vd. 2016, Mphahlele vd. 2016, Ortega vd. 2017, Yadav vd. 2017, Vanangamudi vd. 2017) kalkon bileşiklerinin ^1H NMR değerleri karşılaştırılmıştır.

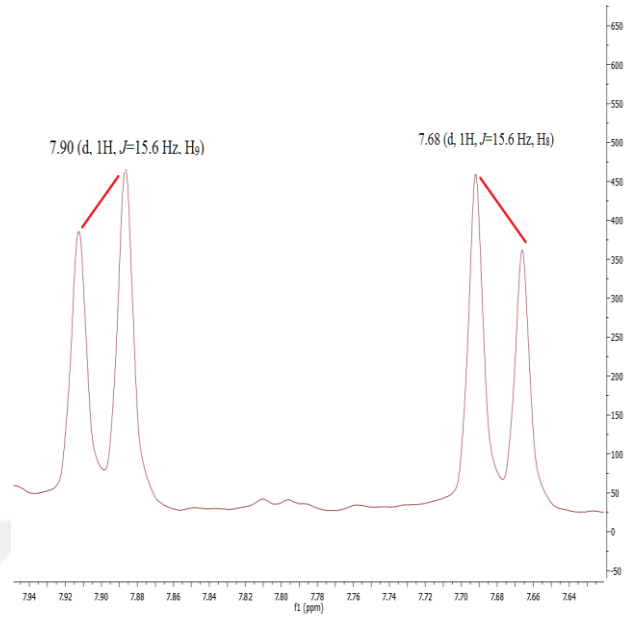
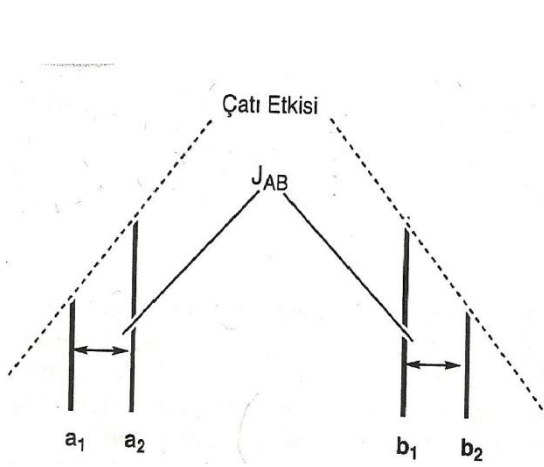
Kalkon bileşiklerinin **1-13** ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde; sentezlenen kalkon türevlerinin yapısının oluştuğuna dair en büyük kanıt $\text{CH}=\text{CH}$ protonlarının spektrumunda iki ayrı dublet olarak gözlenmesidir. α protonları 7.47-7.73 ppm'de ve $J=14.4$ -16.2 Hz; β protonları ise 7.74-7.96 ppm'de ve $J=15.6$ Hz gelmektedir. Bu olefinik $\text{CH}=\text{CH}$ yapısı, AB çatı sistemi olarak nitelendirilmektedir. AB çatı sistemine göre yapının *cis* veya *trans* olduğuna karar verilir. Olefinlerde etkileşme sabitinin ölçülmesi ile molekülün konfigürasyonu bulunmaktadır. Yapı *cis* ise $J_{\text{cis}} = 7.0$ -10.0 Hz aralığında, *trans* ise $J_{\text{trans}} = 12.0$ -18.0 Hz aralığındadır. AB çatı sisteminde ve J değerlerinin 15.2-16 Hz arasında gözlenmesinden yapının *trans* konumunda olduğu tespit edilmiştir.



$$J_{\text{cis}} = 7.0\text{-}10.0 \text{ Hz}$$



$$J_{\text{trans}} = 12.0\text{-}18.0 \text{ Hz}$$



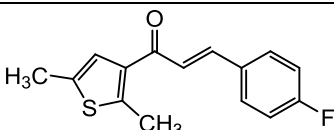
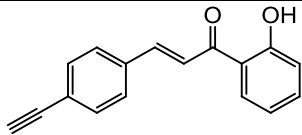
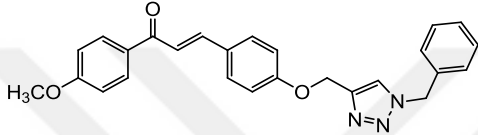
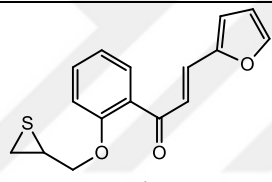
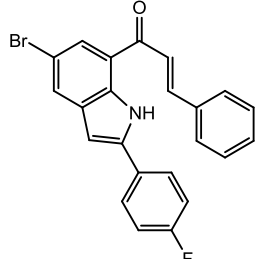
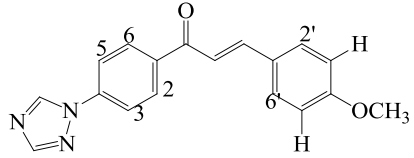
Şekil 5.4.a Çatı sistemi

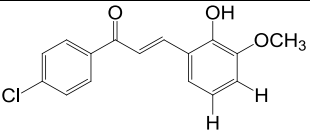
Şekil 5.4.b Bileşik **13**. çatı sistemi

1-7 kalkon bileşiklerinin H_1 ve H_2 protonları sırasıyla 3.85-3.87 ppm'de, 3.33-3.36 ppm aralıklarında triplet olarak rezonans olmuştur.

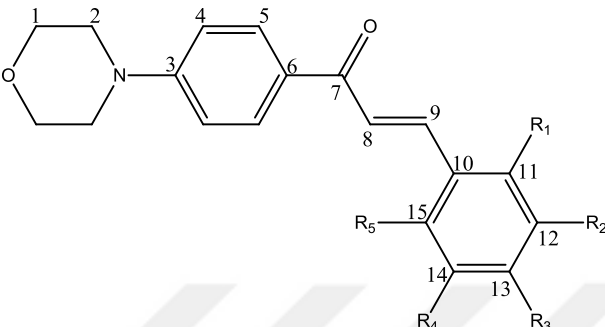
8-14 kalkon bileşiklerinin H_1 ve H_2 protonları sırasıyla 3.73-3.87 ppm'de, 3.31-3.34 ppm aralıklarında singlet olarak rezonans olmuştur. Bileşikleri para konumunda H olan **8** nolu bileşiğe göre kıyasladığımızda elektron veren gruplar olan metoksi ve metil gruplarının yukarı alana kaydırıldığını için; **11** bileşiğin H_{16} daki protonunun 6.91(d) ppm'de, **12** bileşiğin H_{16} daki protonunun 7.17 (d) ppm'de rezonans olduğu tespit edilmiştir. NO_2 gibi elektron çeken gruplar ise aşağı alana kaydırıldığı için **13** bileşiğin H_{16} daki protonunun 8.26 (d) ppm'de olduğu tespit edilmiştir. Aromatik pikler incelendiğinde 6.91-8.26 ppm aralığında olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 5.5 Kalkon türevi bileşiklerin literatürdeki ^1H NMR değerleri

^1H NMR			
Bileşik	H_α	H_β	Aromatik bölge
 Vanangamudi vd. 2017	7.196 (1H, d, H_α)	7.613 (1H, d, H_β)	7.248-7.532 (5H, m)
 Ortega vd. 2017	7.84 (1H, d, $J=15.5$ Hz, H_α)	8.08 (1H, d, $J=15.5$ Hz, H_β)	7.02(2H, m) 7.59 (3H, m) 7.94 (2H, d, $J=8.2$ Hz) 8.26(1H, dd, $J=1.6$, $J=8.2$ Hz)
 Yadav vd. 2017	7.45 (1H, d, $J=15.6$ Hz, H_α)	7.78 (1H, d, $J_{\text{trans}}=15.6$ Hz, H_β)	7.28-7.31(m, 2H) 7.38-7.41(m, 4H) 7.60 (2H, d, $J=8.8$ Hz) 8.04-8.06 (m, 2H)
 Jeon vd. 2016	7.39 (1H, d, $J=15.6$ Hz, H_α)	7.44 (1H, d, $J=15.6$ Hz, H_β)	
 Mphahlele vd. 2016	7.69 (1H, d, $J_{\text{trans}}=15.0$ Hz, H_α)	7.89 (1H, d, $J_{\text{trans}}=15.5$ Hz, H_β)	7.17(2H, t, $J=8.5$ Hz, ArH) 7.40(1H, t, $J=7.5$ Hz, ArH) 7.50(2H, t, $J=7.5$ Hz, ArH) 7.71-7.77(4H, m, Ar)
 Awasthi vd. 2009	7.36 (d, 1H, H_α , $J=15.6$)	7.76 (d, 1H, H_β , $J=15.6$)	3.86 (s, 3H, $4'\text{OCH}_3$) 7.95 (d, 2H, $\text{H}_{2,6}$, $J=8.4$) 7.60 (d, 2H, $\text{H}_{3,5}$, $J=8.7$) 6.94 (d, 2H, $\text{H}_{3',5'}$, $J=8.7$) 7.46 (d, 2H, $\text{H}_{2',6'}$, $J=8.7$)

 Lahtchev vd. 2008	7.71 (d, 1H, H _a , J=15.8)	8.03 (d, 1H, H _β , J=15.8)	3.92 (s, 3H, OCH ₃)
--	---------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------

Tablo 5.6 Bileşik 1-7 için tespit edilen ¹H NMR verileri

							
Bileşik	1 R ₁ =F R ₂ =CF ₃	2 R ₁ =F R ₃ =CF ₃	3 R ₁ =F R ₅ =CF ₃	4 R ₂ =CF ₃ R ₃ =F	5 R ₂ =CF ₃ R ₄ =CF ₃	6 R ₁ =OCF ₃	7 R ₂ =OCF ₃
H ₁ (ppm)	3.87 (s, 4H)	3.87 (s, 4H)	3.85 (t, 4H J=4.8)	3.87 (t, 4H J=4.8)	3.87 (t, 4H J=4.8)	3.86 (t, 4H J=4.8)	3.86 (s, 4H)
H ₂ (ppm)	3.35 (s, 4H)	3.35 (s, 4H)	3.33 (t, 4H J=4.8)	3.34 (t, 4H J=4.8)	3.36 (t, 4H J=4.8)	3.34 (t, 4H J=4.8)	3.34 (s, 4H)
H ₄ (ppm)	6.92 (d , 2H) J=8.4	6.92 (d, 2H) J=7.8	6.90 (d, 2H) J=9.0	6.92 (d, 2H) J=9.0	6.93 (d, 2H) J=9.0	6.91 (d, 2H) J=8.4	6.92 (d, 2H) J=8.4
H ₅ (ppm)	8.0(d, 2 H) J=8.4	8.0 (d, 2H) J=7.8	7.99 (d, 2H) J=8.4	8.01 (d, 2H) J=9.0	8.02 (d, 4H) J=7.2	8.0 (d, 2H) J=9.0	8.01 (d, 2H) J=8.4
H ₈ (ppm)	7.70 (d, 1H) J=15.9	7.73 (d, 1H) J=15	7.69 (d, 1H) J=16.2	7.47 (d, 1H) J=15.6	7.66 (d, 1H) J=15.6	7.59 (d, 1H) J=15.6	7.56 (d, 1H) J=15.6
H ₉ (ppm)	7.84 (d, 1H) J=15.9	7.84 (d, 1H) J=15	7.83 (d, 1H) J=15.6	7.75 (d, 1H) J=15.6	7.79 (d, 1H) J=15.6	7.96 (d, 1H) J=15.6	7.74 (d, 1H) J=15.6
H ₁₁ (ppm)				7.87(s, 1H)	8.02 (d, 4H) J=7.2		7.47 (s, 1H)
H ₁₂ (ppm)		7.39 (d, 1H) J=10.2	7.34 (t, 1H) J=6.0			7.31 (d, 1H) J=7.8	
H ₁₃ (ppm)	7.81 (d, 1H) J=10.0		7.41(dd , 1H) J ₁ =7.8, J ₂ =8.4		7.88 (s, 1H)	7.42 (t, 1H) J=7.8	7.24 (d, 1H) J=7.8
H ₁₄ (ppm)	7.30 (t, 1H) J=7.8	7.45 (d, 1H) J=8.4	7.54 (d, 1H) J=7.8	7.74 (d, 1H) J=9.0		7.35 (t, 1H) J=7.8	7.43 (t, 1H) J=7.8
H ₁₅ (ppm)	7.63 (d, 1H) J=7.8	7.75 (d, 1H) J=7.8		7.03 (d, 1H) J=8.4	8.02 (d, 4H) J=7.2	7.76 (d, 1H) J=7.8	7.53 (d, 1H) J=7.8 J=4.8

Tablo 5.7 Bileşik **8-13** için tespit edilen ^1H NMR verileri

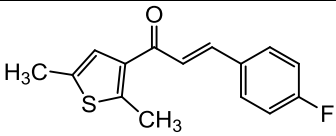
Bileşik	8 R=H	9 R=Cl	10 R=F	11 R=OCH ₃	12 R=CH ₃	13 R=NO ₂
H ₁ (ppm)	3.86 (s, 4H)	3.87 (s, 4H)	3.87 (s, 4H)	3.87 (s, 4H)	3.86 (s, 4H)	3.73 (s, 4H)
H ₂ (ppm)	3.33 (s, 4H)	3.34 (s, 4H)	3.33 (t, 4H) $J=4.8$	3.33 (s, 4H)	3.32 (s, 4H)	3.31 (s, 4H)
H ₄ (ppm)	6.91 (d, 2H $J=7.2$)	6.92 (d, 2H $J=8.4$)	6.91 (d, 2H $J=7.8$)	6.91 (d, 4H $J=8.4$)	6.91 (d, 2H $J=8.4$)	7.01 (d, 2H $J=8.4$)
H ₅ (ppm)	8.01 (d, 2H $J=7.8$)	8.01 (d, 2H $J=8.4$)	8.0 (d, 2H $J=7.8$)	8.0 (d, 2H $J=7.2$)	8.0 (d, 2H $J=8.4$)	8.06 (d, 2H $J=8.4$)
H ₈ (ppm)	7.48 (d, 1H $J=15.6$)	7.48 (d, 1H $J=15.6$)	7.47 (d, 1H $J=15.6$)	7.45 (d, 1H $J=15.6$)	7.46 (d, 1H $J=15.6$)	7.68 (d, 1H $J=15.6$)
H ₉ (ppm)	7.77 (d, 1H $J=15.6$)	7.77 (d, 1H $J=15.6$)	7.77 (d, 1H $J=15.6$)	7.76 (d, 1H $J=15.6$)	7.77 (d, 1H $J=15.6$)	7.90 (d, 1H $J=15.6$)
H ₁₁ (ppm)	7.61 (d, 2H $J=8.4$)	7.62 (d, 2H $J=7.8$)	7.60 (d, 2H $J=7.8$)	7.58 (d, 2H $J=8.4$)	7.59 (d, 2H $J=8.4$)	7.98 (d, 2H $J=8.4$)
H ₁₂ (ppm)	7.01 (d, 2H $J=7.2$)	6.99 (t, 4H) $J=7.2$	6.97 (d, 2H $J=7.8$)	6.95 (d, 2H $J=8.4$)	6.96 (d, 2H $J=9.6$)	7.23 (d, 2H $J=7.8$)
H ₁₅ (ppm)	7.06 (d, 2H $J=7.2$)	6.99(t, 4H) $J=7.2$	7.07 (m, 4H)	7.01 (d, 2H $J=8.4$)	6.98 (d, 2H $J=9.0$)	7.19 (d, 2H $J=7.8$)
H ₁₆ (ppm)	7.38 (t, 1H) $J=7.2$	7.33 (d, 2H $J=7.8$)	7.07 (m, 4H)	6.91 (d, 4H $J=8.4$)	7.17 (d, 2H $J=7.8$)	8.26 (d, 2H $J=8.4$)
H ₁₇ (ppm)	7.16 (t, 1H) $J=7.2$					
H ₁₈ (ppm)				3.82 (s, 3H)	2.36 (s, 3H)	

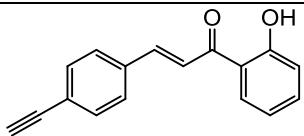
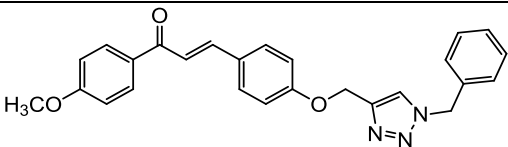
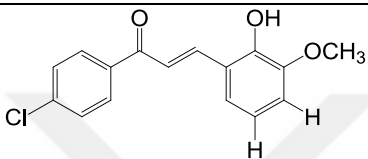
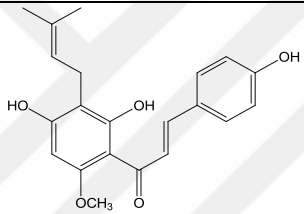
5.2.3.2. Kalkon Türevi Bileşiklerin (1-13) ¹³C Spektrum Yorumları

Kalkon bileşiklerinin ¹³C NMR spektrumlarını değerlendirmek için literatürde verilen moleküllerin ¹³C NMR değerleri ile karşılaştırılmıştır ve **Tablo 5.8**'de verilmiştir (Lahtchev vd. 2008, Vogel vd. 2008, Ortega vd. 2017, Yadav vd. 2017, Vanangamudi vd. 2017).

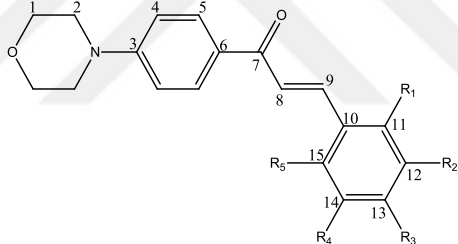
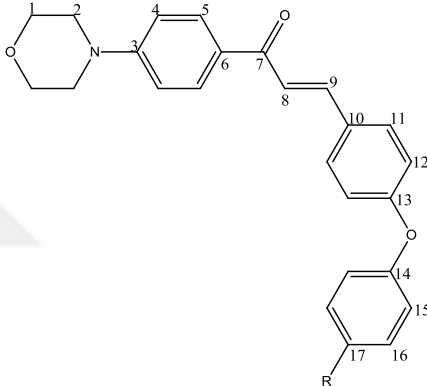
Kalkon bileşiklerinin (**1-13**) ise ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde; kalkon yapısının oluştuğunun en önemli kanıtı olan C α ve C β karbonları sırasıyla 120.38-130.37 ve 131.36-142.77 ppm değerlerinde rezonans olmuşlardır. C=O karbonu ise 186.80-188.08 ppm aralığında rezonans olmuştur. Kalkon bileşiklerine ait aromatik karbonların ise 113.19-162.49 ppm aralığında rezonans olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 5.8 Kalkon türevi bileşiklerin literatürdeki ¹³C NMR değerleri

¹³ C NMR			
Bileşik	C α	C β	C=O
	124.69	141.45	186.10

Vanangamudi vd. 2017			
 Ortega vd. 2017	119.6	143.8	193.8
 Yadav vd. 2017	119.95	144.13	188.72
 Lahtchev vd. 2008	122.9	140.7	189.85
 Vogel vd. 2008	125.5	143.2	193.3

Tablo 5.9 Bileşik **1-13** için tespit edilen ^{13}C NMR verileri

 1-7  8-13													
Bileşik	1 $\text{R}_1=\text{F}$ $\text{R}_2=\text{CF}_3$	2 $\text{R}_1=\text{F}$ $\text{R}_3=\text{CF}_3$	3 $\text{R}_1=\text{F}$ $\text{R}_5=\text{CF}_3$ 3	4 $\text{R}_2=\text{CF}_3$ $\text{R}_3=\text{F}$	5 $\text{R}_2=\text{CF}_3$ $\text{R}_4=\text{CF}_3$	6 $\text{R}_1=\text{OCF}_3$	7 $\text{R}_2=\text{OCF}_3$	8 4-H	9 4-Cl	10 4-F	11 4- OCH_3	12 4- CH_3	13 4- NO_2
C ₁	66.52	66.51	66.42	66.42	66.50	66.51	66.44	66.57	66.55	66.56	66.57	66.57	66.54
C ₂	47.39	47.59	47.28	47.28	47.31	47.36	47.28	47.53	47.50	47.52	47.54	47.53	47.45
C ₃	154.31	154.18	154.33	154.20	154.48	154.19	154.01	154.1 2	154.1 6	154.1 3	154.0 9	154.1 0	154.2 3
C ₄	113.34	113.33	113.20	113.39	113.32	113.37	113.19	113.4 1	113.4 0	113.3 7	113.4 2	113.4 2	113.3 8
C ₅	130.80	130.81	130.83	130.60	127.75	130.73	130.73	130.5 5	130.5 6	130.5 4	130.5 3	130.4 0	130.6 2
C ₆	128.21	128.16	134.48	127.48	132.49	128.47	128.37	128.9 3	128.8 5	126.1 0	128.9 9	128.9 7	128.6 3
C ₇	187.48	187.1	187.18	187.65	186.80	187.97	187.49	188.0 3	187.9 5	188	188.0 8	188.0 6	187.7 5
C ₈	126.42	126.95	130.37	121.10	125.36	125.15	123.48	120.7 0	120.9 8	120.7 6	120.3 8	120.5 0	121.9 7
C ₉	134.15	133.84	131.36	141.49	137.46	136.15	140.81	142.6 3	142.3 9	142.5 2	142.7 7	142.7 3	141.8 2
C ₁₀	124.90	136.99	130.71	128.69	139.34	128.74	137.25	130.0	127.8	137.2	129.4	129.9	132.3

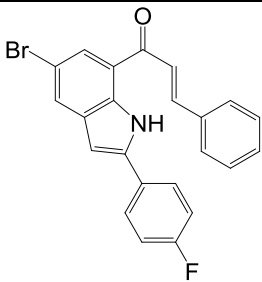
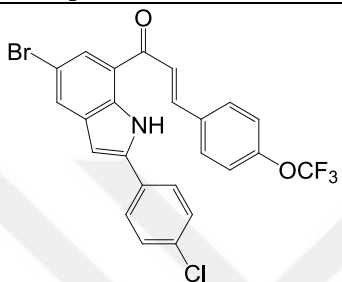
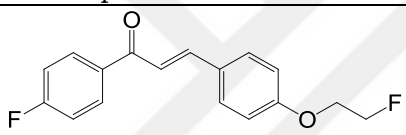
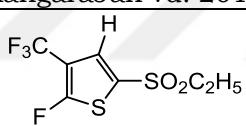
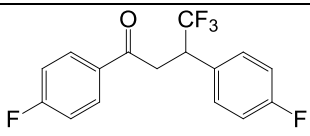
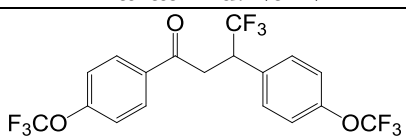
								7	7	2	2	4	9
C ₁₁	136.56	161.61	162.22	126.55	130.85	147.60	120.09	129.9 7	129.9 1	129.4 4	129.9 4	119.7 4	130.2 6
C ₁₂	132.26	113.66	119.92	119.25	132.27	121.37	149.51	118.4 7	118.5 7	117.9 5	117.3 7	129.6 9	120.5 1
C ₁₃	133.45	129.08	129.94	158.68	123.04	130.93	122.16	159.3 7	158.8 5	159.6 4	160.5 2	159.9 2	156.3 5
C ₁₄	124.20	121.26	122.17	133.71		127.04	130.25	156.2 0	154.9 2	151.9 8	149.1 2	153.6 7	162.4 9
C ₁₅	127.98	130.25	128.13	112.27		128.53	126.76	119.6 1	120.7 5	121.2 1	121.3 2	117.9 8	
C ₁₆	130.72	124.84	129.51	124.14	127.92	119.66	129.92	129.9 1	120.7 6	121.2 6	114.9 9	130.5 4	126
C ₁₇								124.0 4	130.0 3	160.0 4	156.3 9	133.7 9	143.0 9
C ₁₈											55.65	20.76	

5.2.3.3. Kalkon Türevi Bileşiklerin (1-13) ¹⁹F Spektrum Yorumları:

Bileşiklerin yapısında bulunan F, CF₃ ve OCF₃ gruplarındaki F atomları, bileşikte bulunan aromatik ve alifatik bağlanma durumlarına göre farklı yerlerde rezonans olmaktadır. Mphahlele vd. 2016 da yaptığı bir çalışmada fenil halkasına bağlı F atomunun -106.2 ppm'de yine fenil halkasına bağlı OCF₃ grubundaki F atomunun -58.2 ppm'de rezonans olduğunu tespit etmişlerdir. Rangarajan vd. 2016 yılında yaptığı bir başka çalışmada aromatik halkaya bağlı F atomunun -109.20 – 109.27 (m) ppm'de, alifatik halkaya bağlı F atomunun -223.55 – 223.95 (m) ppm'de rezonans olduğunu tespit etmişlerdir. Tiyofen halkasına bağlı F atomunun -111.07 (1F) ppm; CF₃ grubundaki F atomunun -58.71 (3F) ppm değerinde olduğunu kaydetmişlerdir (Petrov vd. 2015). Prakash vd. 2012 yılında yaptığı bir çalışmada fenil halkasına bağlı OCF₃ gruplarına ait F atomlarının -57.80(s) ve -58 (s) ppm'de fenil halkasına para konumunda bağlı F atomlarının -104.15 (m), -113.69 (m) olmasının nedenini C=O ve CF₃ gruplarının kimyasal kayma değerlerini etkilemesinden kaynaklandığını bildirmişlerdir.

Yapısında flor atomu bulunan bileşiklerin (**1-7, 10**) ¹⁹F spektrumları incelendiğinde; fenil halkasına bağlı kalkon türevlerinde (**1-4, 10**) F atomu (-109.03) – (-115.79) ppm aralığında rezonans olmuştur. Fenil halkasına CF₃ grubu bağlı olan bileşiklerde (**1-5**) F atomu (-58.67) – (-63.30) ppm aralığında rezonans olmuştur. Bileşik **6** ve **7**'de ise yapısındaki OCF₃ grubundaki F atomu ise (-51.16) – (-58) ppm aralığında rezonans olmuştur. Tüm F, CF₃, OCF₃ gruplarındaki F atomlarına ait değerler literatüre uygunluk göstermiştir.

Tablo 5.10 Kalkon türevi bileşiklerin literatürdeki ^{19}F NMR değerleri

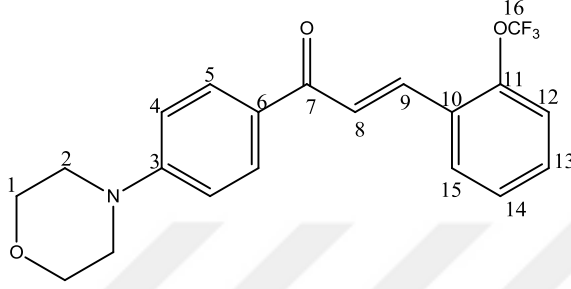
F NMR			
Bileşik	F	CF₃	OCF₃
 Mphahlele vd. 2016	-106.2		
 Mphahlele vd. 2016			-58.2
 RangaraJan vd. 2016	(-109.20)-(-109.27) m, 1F (aromatik F) (-223.55)-(-223.95) m, 1F (alifatik F)		
 Petrov vd. 2015	-111.07(1F, gd, 11.6; 3.8)	-58.71 (3F, d, 11.6)	
 Prakash vd. 2012	-104.15 (m) -113.69 (m)	-69.96 (dd, $J=9.5; 1.5$ Hz)(alifatik CF ₃)	
 Prakash vd. 2012		-69.83 (d, $^3J_{\text{H-F}}=9.5$; Hz)(alifatik CF ₃)	-57.80 (s) -58 (s)

Tablo 5.11 Bileşik **1-7** ve **10** için tespit edilen ^{19}F NMR verileri

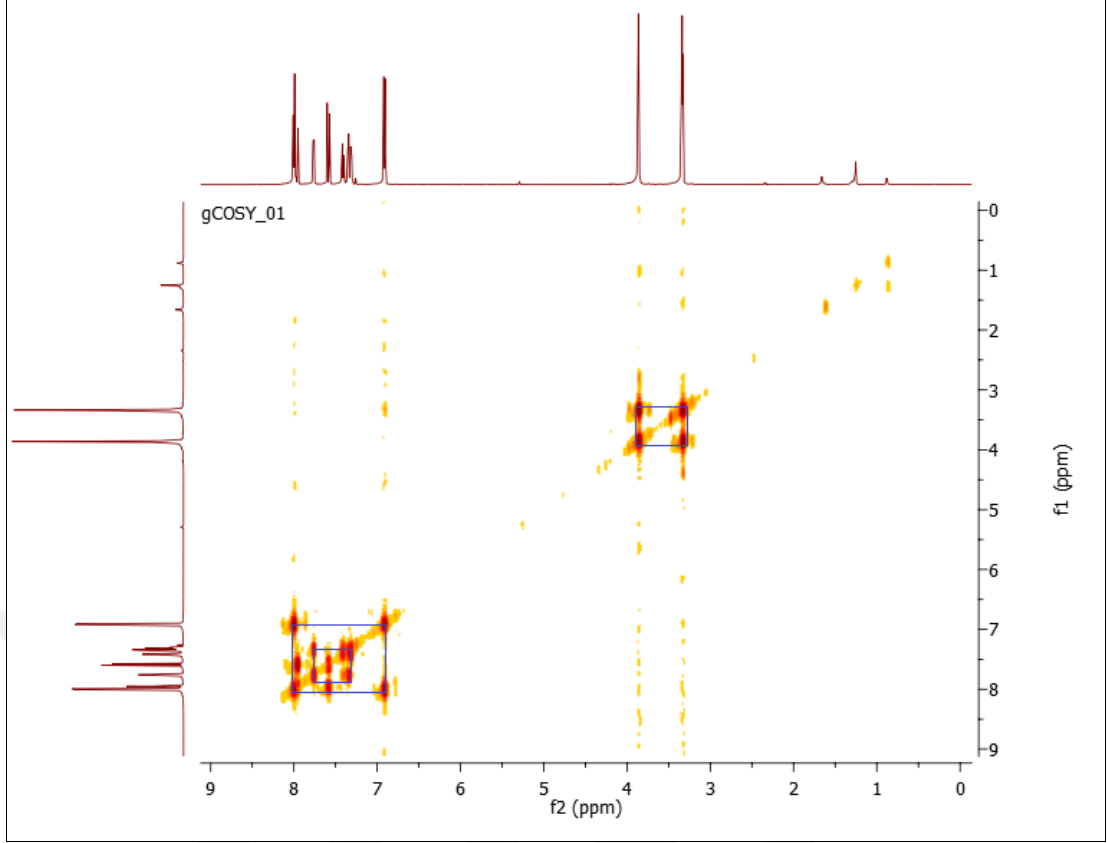
Bileşik	1 $\text{R}_1=\text{F}$ $\text{R}_2=\text{CF}_3$	2 $\text{R}_1=\text{F}$ $\text{R}_3=\text{CF}_3$	3 $\text{R}_1=\text{F}$ $\text{R}_5=\text{CF}_3$	4 $\text{R}_2=\text{CF}_3$ $\text{R}_3=\text{F}$	5 $\text{R}_2=\text{CF}_3$ $\text{R}_4=\text{CF}_3$	6 $\text{R}_1=\text{OCF}_3$	7 $\text{R}_2=\text{OCF}_3$	10 $\text{R}_3=4\text{F}$
$\underline{\text{F}}$	-115.79 (q, 1F)	-111.59 (q, 1F)	-109.03 (t, 1F)	-115.38 (t, 1F)				-119.79 (t, 1F)
$\underline{\text{CF}_3}$	-61.50 (d, 3F, $J=13.2$)	-61.98 (s, 3 F)	-58.67 (s, 3F)	-62.93 (s, 3F)	-63.30 (s, 6F)			
$\underline{\text{OCF}_3}$						-57.16(s, 3F)	-58(s, 3F)	

5.2.3.4. Kalkon Türevi Bileşiklerin COSY Spektrum Yorumları

COSY 2D-NMR tekniklerinden birisidir. COSY spektrumu moleküldeki protonlar arasındaki spin-spin etkileşimlerini incelemektedir. COSY spektrumlarında her iki ekseninde de proton spektrumu yer almaktadır. Sentezlenen kalkon türevlerinden iki tanesi seçilerek COSY spektrumları değerlendirilmiştir.

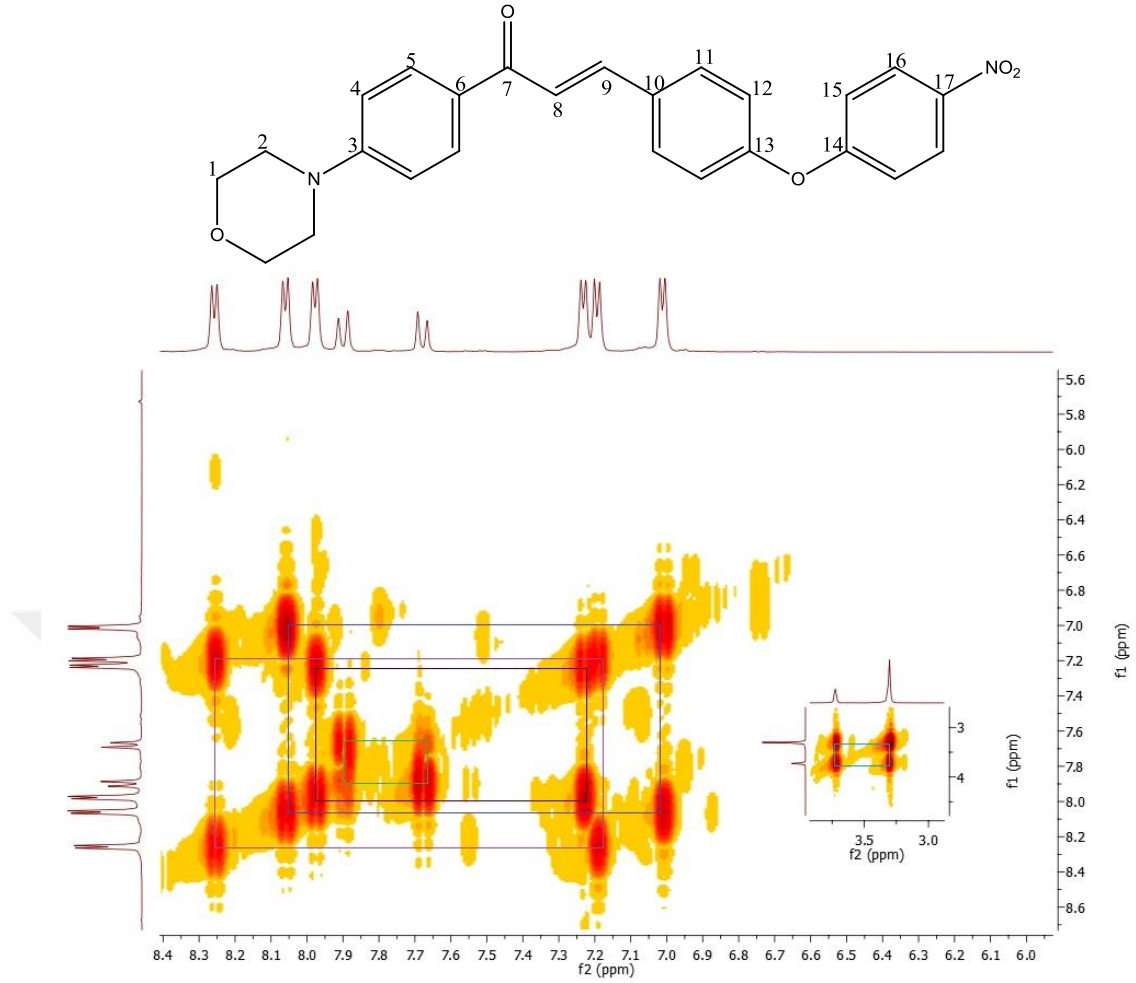


(2E)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[2-(triflorometoksi)fenil]prop-2-en-1-on (**6**) bileşiğinin COSY spektrumu incelendiğinde; 3.86 ppm değerindeki H₁ ile 3.34 ppm değerindeki H₂ protonu, 6.91 ppm değerindeki H₄ ile 8.00 ppm değerindeki H₅ protonu, 7.59 ppm değerindeki H₈ ile 7.96 ppm değerindeki H₉ protonu, 7.31 ppm değerindeki H₁₂ ile 7.42 ppm değerindeki H₁₃ protonu, 7.42 ppm değerindeki H₁₃ ile 7.35 ppm değerindeki H₁₄ protonu ve 7.35 ppm değerindeki H₁₄ ile 7.76 ppm değerindeki H₁₅ protonunun etkileştiğini göstermektedir.



Şekil. 5.5 Bileşik **6**'nın COSY spektrumu

3-[4-(4-nitrofenoksi)fenil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (**13**) bileşiğinin COSY spektrumu incelendiğinde; 3.73 ppm değerindeki H₁ ile 3.31 ppm değerindeki H₂ protonu, 7.01 ppm değerindeki H₄ ile 8.06 ppm değerindeki H₅ protonu, 7.68 ppm değerindeki H₈ ile 7.90 ppm değerindeki H₉ protonu, 7.98 ppm değerindeki H₁₁ ile 7.23 ppm değerindeki H₁₂ protonu ve 7.19 ppm değerindeki H₁₅ ile 8.26 ppm değerindeki H₁₆ protonu etkileşmektedir.

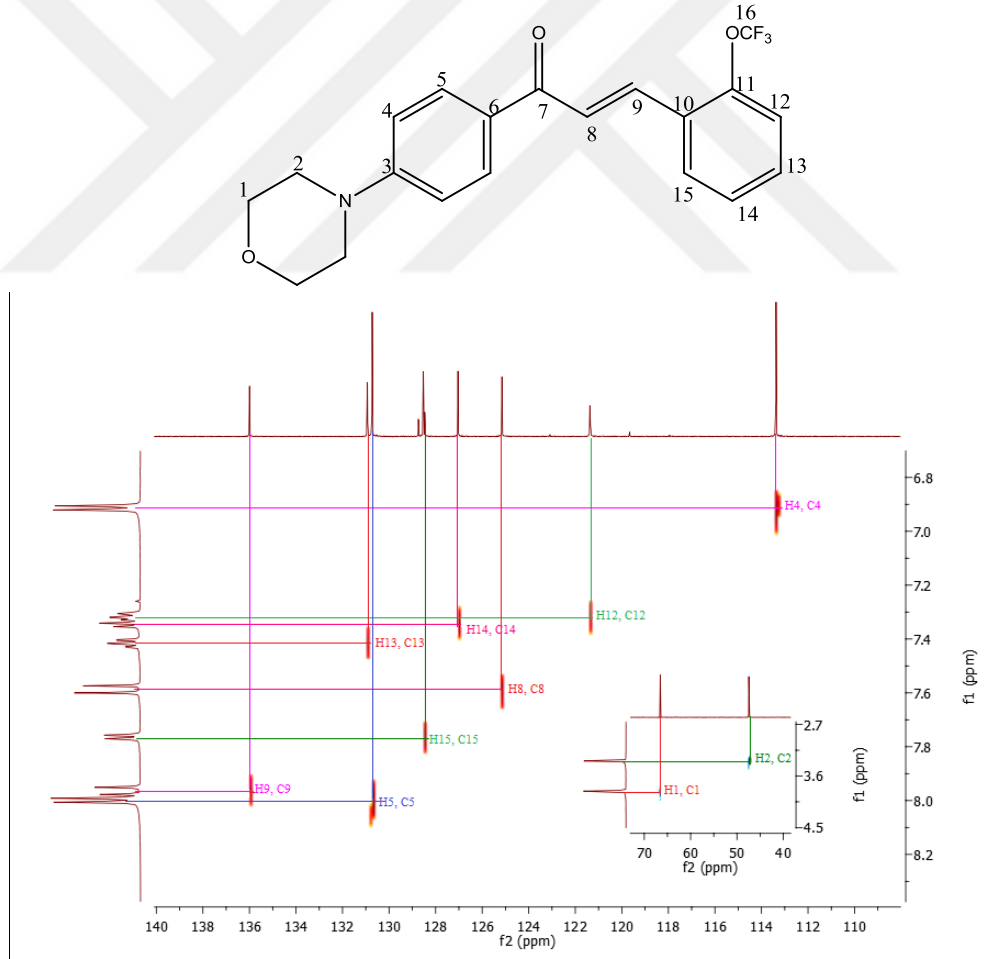


Şekil 5.6 Bileşik 13'ün COSY spektrumu

5.2.3.5. Kalkon Türevi Bileşiklerin HETCOR Ve HSQC Spektrum Yorumları:

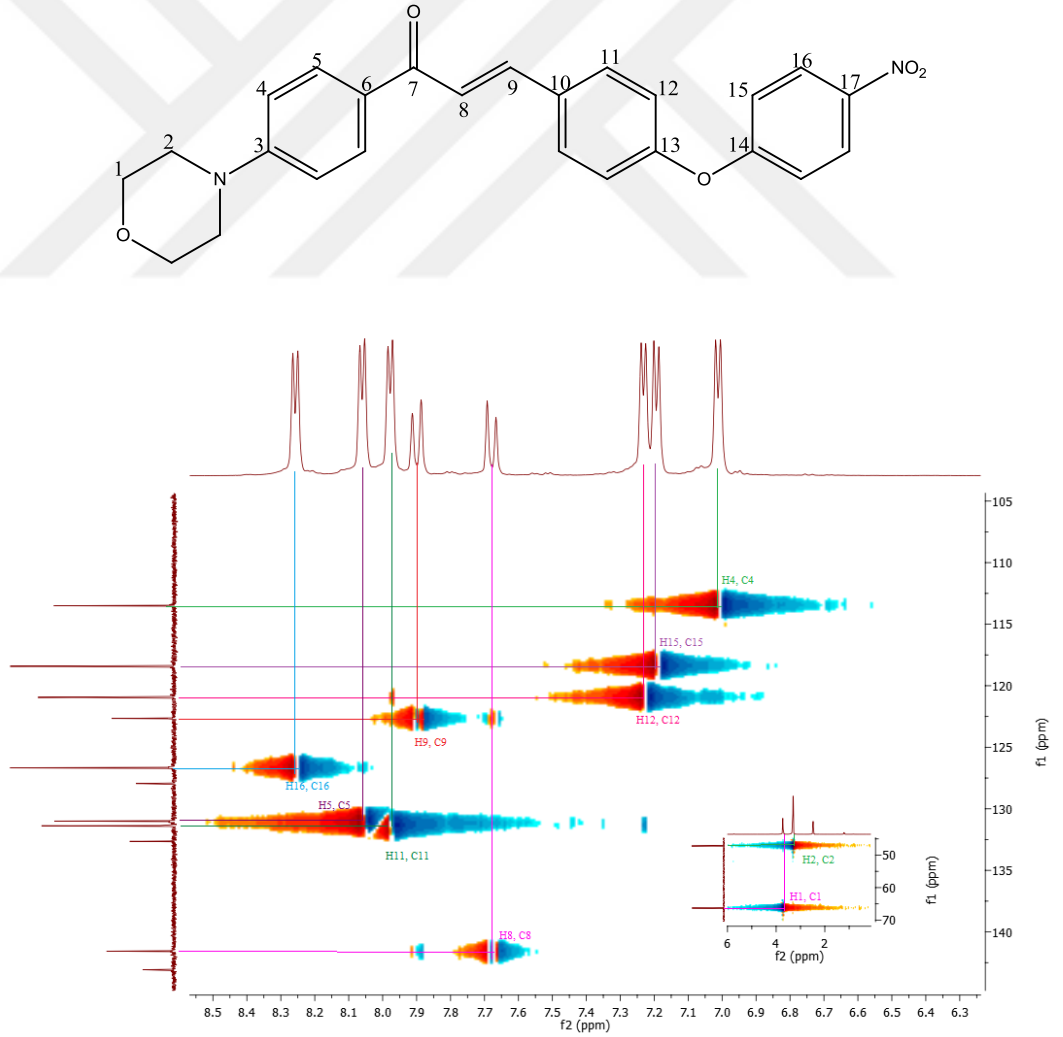
HETCOR ve HSQC teknikleri de her ikisi de 2D-NMR tekniğidir ve karbon atomuna doğrudan bağlı olan protonlar arasındaki etkileşmeyi ortaya koyarak, moleküldeki protonların hangi karbon atomuna bağlı olduğunu kesin olarak belirler. Her iki 2D-NMR tekniğinde de spektrumlar iki eksene sahiptir ve bunlardan birisi karbon diğeri de proton sinyallerinin yer aldığı eksenlerdir. Çapraz pikler ise bir bağ üzerinden etkileşen karbon-proton eşleşmesini gösterir.

(2*E*)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[2-(triflorometoksi)fenil]prop-2-en-1-on (6) bileşğinin HETCOR spektrumu incelendiğinde; 3.34 ppm'deki H₂ protonuyla, 47.36 ppm'deki C₂ karbonu; 3.86 ppm'deki H₁ protonuyla, 66.51 ppm'deki C₁ karbonu; 6.91 ppm'deki H₄ protonuyla, 113.37 ppm'deki C₄ karbonu; 7.31 ppm'deki H₁₂ protonuyla, 121.37 ppm'deki C₁₂ karbonu; 7.35 ppm'deki H₁₄ protonuyla, 127.04 ppm'deki C₁₄ karbonu; 7.42 ppm'deki H₁₃ protonuyla, 130.93 ppm'deki C₁₃ karbonu; 7.59 ppm'deki H₈ protonuyla, 125.15 ppm'deki C₈ karbonu; 7.76 ppm'deki H₁₅ protonuyla, 128.53 ppm'deki C₁₅ karbonu; 7.96 ppm'deki H₉ protonuyla, 136.15 ppm'deki C₉ karbonu; 8 ppm'deki H₅ protonuyla, 130.73 ppm'deki C₅ karbonunun etkileştiğı görölmektedir.



Şekil 5.7 Bileşik 6'nın HETCOR spektrumu

3-[4-(4-nitrofenoksi)fenil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (**13**) bileşığının HSQC spektrumu incelendiğinde; 3.31 ppm'deki H₂ protonuyla, 47.45 ppm'deki C₂ karbonu; 3.73 ppm'deki H₁ protonuyla, 66.54 ppm'deki C₁ karbonu; 7.01 ppm'deki H₄ protonuyla, 113.38 ppm'deki C₄ karbonu; 7.19 ppm'deki H₁₅ protonuyla, 117.72 ppm'deki C₁₅ karbonu; 7.23 ppm'deki H₁₂ protonuyla, 120.51 ppm'deki C₁₂ karbonu; 7.68 ppm'deki H₈ protonuyla, 121.97 ppm'deki C₈ karbonu; 7.90 ppm'deki H₉ protonuyla, 141.82 ppm'deki C₉ karbonu; 7.98 ppm'deki H₁₁ protonuyla, 130.26 ppm'deki C₁₁ karbonu; 8.06 ppm'deki H₅ protonuyla, 130.62 ppm'deki C₅ karbonu; 8.26 ppm'deki H₁₆ protonuyla, 126 ppm'deki C₁₆ karbonuyla etkileştiği tespit edilmiştir.

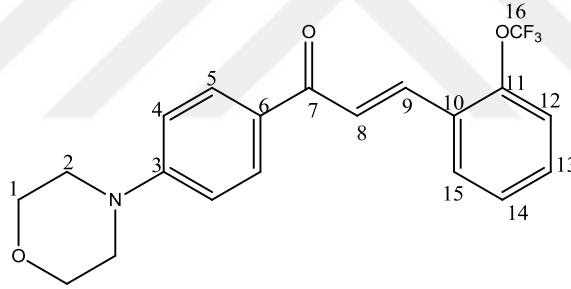


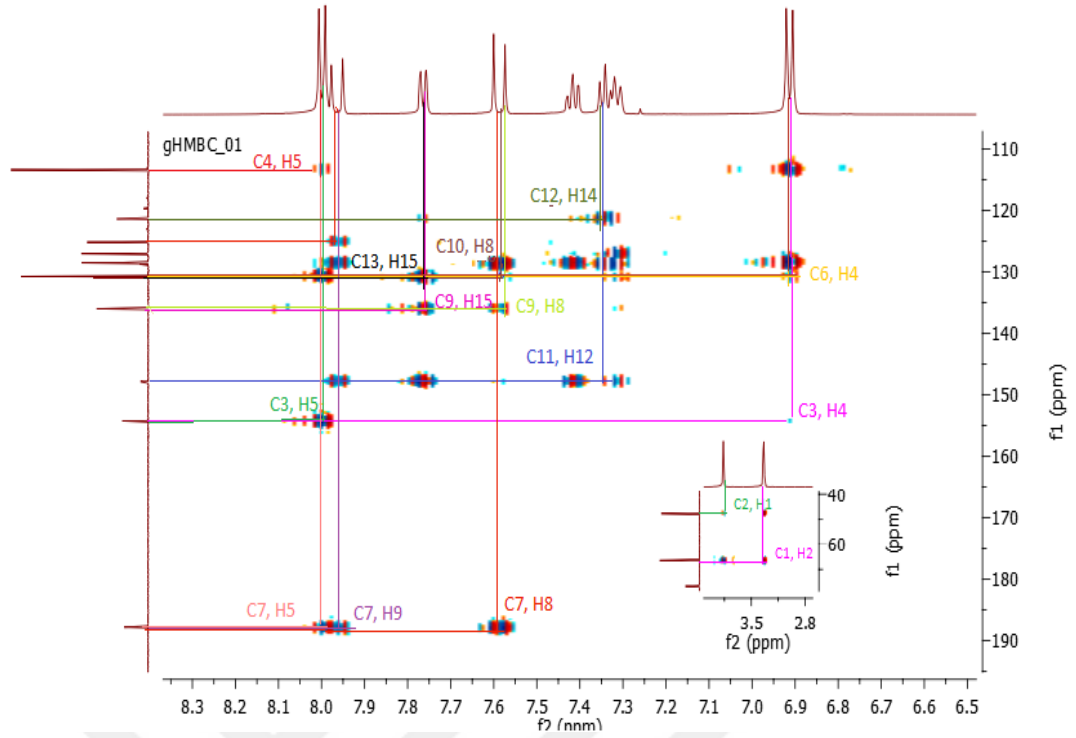
Şekil 5.8 Bileşik **13**'ün HSQC spektrumu

5.2.3.6. Kalkon Türevi Bileşiklerin HMBC Spektrum Yorumları

HETCOR ve HSQC ile protonu olan karbonların yeri belirlenirken proton taşımayan karbon atomlarının yeri belirlenemez, bu aşamada HMBC spektrumuna ihtiyaç duyulur. HMBC spektrumlarında iki ve üç bağ üzerinden bazen de dört bağ üzerinden korelasyonlar gözlenmektedir. Böylece hidrojene sahip olmayan karbon atomlarında yeri kolaylıkla belirlenmiş olur.

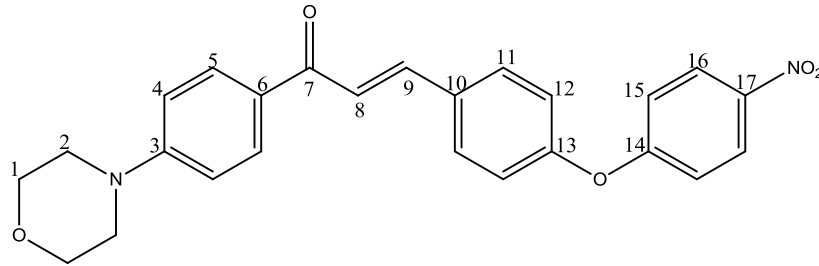
(2*E*)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[2-(triflorometoksi)fenil]prop-2-en-1-on (**6**) bileşiğinin HMBC spektrumu incelendiğinde; C₁ karbonu, H₂ ile; C₂ karbonu H₁ ile; C₃ karbonu H₄ ve H₅ ile; C₄ karbonu, H₅ ile ; C₆ karbonu, H₄ ile; C₇ karbonu, H₅, H₈, H₉ ile; C₉ karbonu, H₁₅, H₈ ile; C₁₀ karbonu, H₈ ile; C₁₁ karbonu, H₁₂ ile; C₁₂ karbonu, H₁₄ ile; C₁₃ karbonu, H₁₅ ile ; C₁₄ karbonu, H_{13,15} ile; C₁₅ karbonunun, H_{13,14} ile etkileştiği belirlenmiştir.

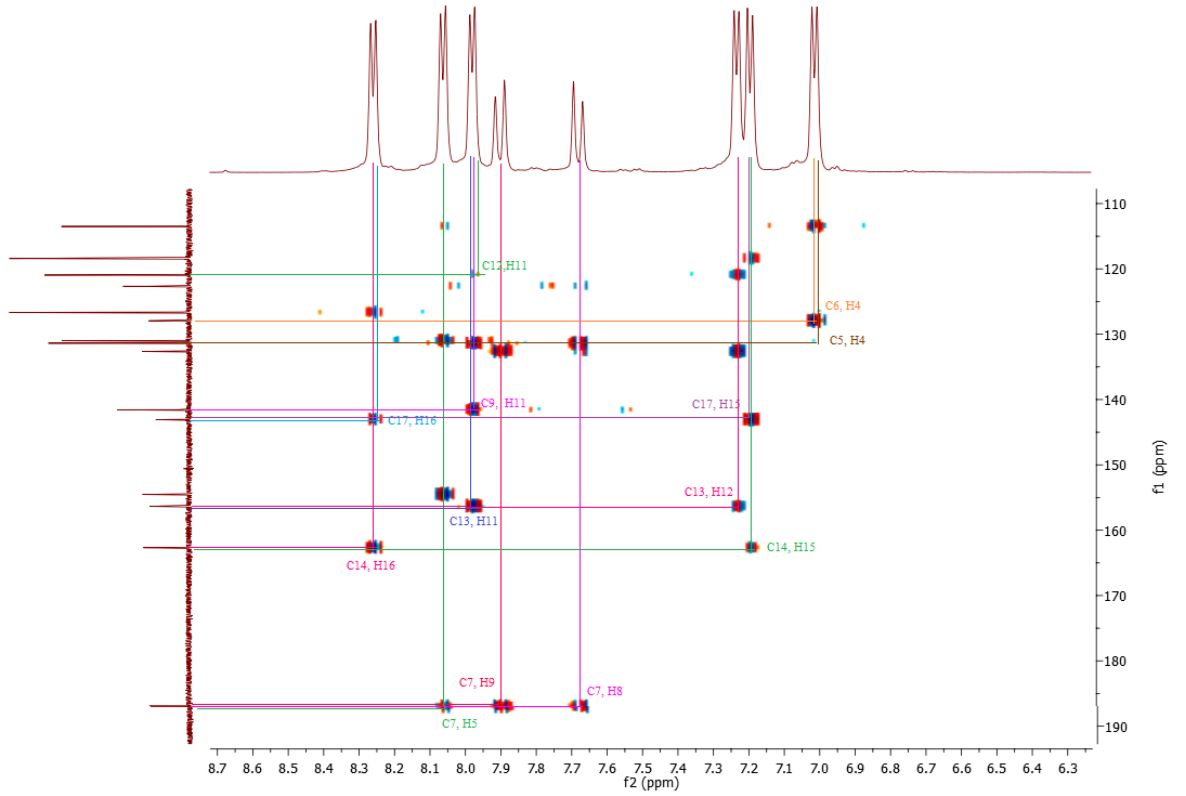




Şekil 5.9 Bileşik **6**'nın HMBC spektrumu

3-[4-(4-nitrofenoksi)fenil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (**13**) bileşiğinin HMBC spektrumu incelendiğinde; C₁ karbonu, H₂ ile; C₂ karbonu H₁ ile; C₅ karbonu, H₄ ile; C₇ karbonu, H₅, H₈, H₉ ile; C₉ karbonu, H₁₁ ile; C₁₂ karbonu, H₁₁ ile; C₁₃ karbonu, H₁₁, H₁₂ ile; C₁₄ karbonu, H₁₆, H₁₅ ile; C₁₇ karbonu, H₁₅, H₁₆ ile etkileşmektedir.

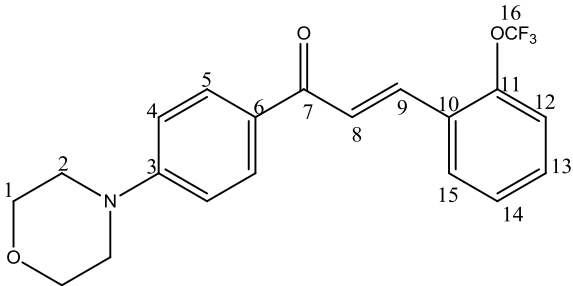




Şekil 5.10 Bileşik **13**'ün HMBC spektrumu

Bileşik **6** ve **13**'ün 2D NMR spektrumları incelendikten sonra eşleşmeler ve etkileşimler tespit edilerek; bu bileşiklerin yapı aydınlatılması tam olarak yapılmıştır (**Tablo 5.12**, **Tablo 5.13**). Buradan yola çıkarak bileşik **6-13**'ün tüm NMR spektrumları yorumlanmıştır.

Tablo 5.12 Bileşik **6**'nın kimyasal kayma değerleri (δ , ppm) ve etkileşme sabitleri (J , Hz)

					
Karbon Numarası	DEPT	Kimyasal Kayma (ppm)		HMBC	COSY
		δ^C	δ^H		
C ₁	CH ₂	66.51	3.86 (t, 4H, $J=4.8$ Hz)	H ₂	H ₁
C ₂	CH ₂	47.36	3.34 (t, 4H, $J=4.8$ Hz)	H ₁	H ₂
C ₃	C	154.19		H ₂ , H ₄ , H ₅	
C ₄	CH	113.37	6.91 (d, 2H,	H ₅	H ₄
C ₅	CH	130.73	8.0 (d, 2H, $J=9$ Hz)	H ₄	H ₅
C ₆	C	128.47		H ₄	
C ₇	C	187.97		H ₅ , H ₈ , H ₉	
C ₈	CH	125.15	7.59 (d, 2H, $J=15.6$ Hz)		H ₉
C ₉	CH	136.15	7.96 (d, 2H, $J=15.6$ Hz)	H ₈ , H ₁₅	H ₈
C ₁₀	C	128.74		H ₈	
C ₁₁	CH	147.60		H ₁₂	
C ₁₂	C	121.37	7.31 (d, 1H, $J=7.8$ Hz)	H ₁₄	H ₁₃
C ₁₃	C	130.93	7.42 (t, 1H, $J=7.8$ Hz)	H ₁₅	H ₁₂ , H ₁₄
C ₁₄	CH	127.04	7.34 (t, 1H, $J=7.8$ Hz)		H ₁₃ , H ₁₅
C ₁₅	CH	128.53	7.76 (d, 1H, $J=7.8$ Hz)		H ₁₄
C ₁₆	C	119.66			

Tablo 5.13 Bileşik **10**'nın kimyasal kayma değerleri (δ , ppm) ve etkileşme sabitleri (J , Hz)

Karbon Numarası	DEPT	Kimyasal Kayma (ppm)		HMBC	COSY
		C	H		
C1	CH ₂	66.54	3.73(s, 4H)	2	2
C2	CH ₂	47.45	3.31 (s, 4H)	1	1
C3	C	154.23		2, 5	
C4	CH	113.38	7.01(d, 2H, $J=8.4$ Hz)	5	5
C5	CH	130.62	8.06 (d, 2H, $J=8.4$ Hz)	4	4
C6	C	128.63		4	
C7	C	187.75		5, 8, 9	
C8	CH	121.97	7.68 (d, H, $J=15.6$ Hz)		9
C9	CH	141.82	7.90 (d, H, $J=15.6$ Hz)	11	8
C10	C	143.09		12	
C11	CH	126	7.98 (d, 2H, $J=8.4$ Hz)		12
C12	CH	117.72	7.23 (d, 2H, $J=7.8$ Hz)		11
C13	C	162.49			
C14	C	156.35		15, 16	
C15	CH	130.26	7.19 (d, 2H, $J=7.8$ Hz)		16
C16	CH	120.51	8.26 d, 2H, $J=8.4$ Hz)	15	15
C17	CH	132.39		16	

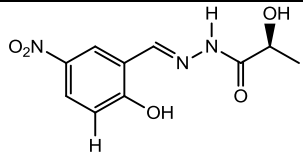
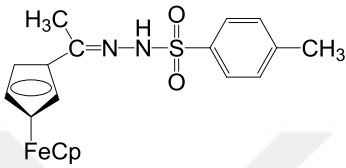
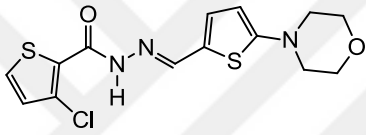
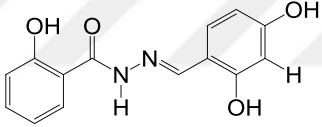
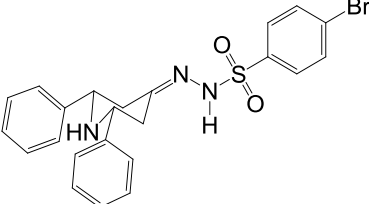
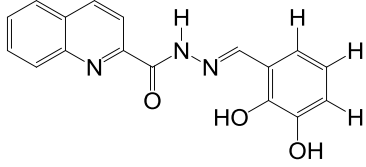
5.2.3.7. Hidrazon Bileşiklerinin ¹H NMR Spektrum Yorumları:

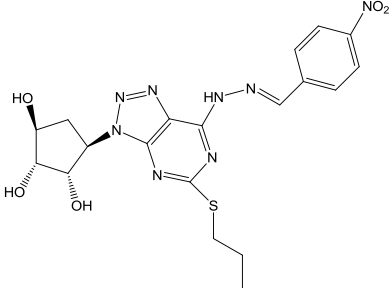
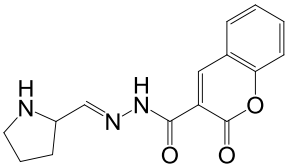
Hidrazon bileşiklerinin ¹H NMR spektrumlarının yorumlarını yapabilmek için **Tablo 5.14**'te daha önce sentezlenen moleküllerin ve literatürde yer alan moleküllerin ¹H NMR değerleri verilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde; sentezlenen hidrazitlerin amino grubuna (-NH₂) ait proton 4-5 ppm arasında tespit edilmiştir. Hidrazon türevi bileşiklerin (**14-35**) ¹H NMR spektrumlarında, 4-5 ppm arasında amino grubuna ait proton pikinin tespit edilememesi, NH (amido ve sülfonamido) C=N-NH-C=O ile C=N-NH-S=O₂ iskelet gruplarına ait protonların 9.58-10.96 ppm'de görülmesi ve sentezlenen moleküllerdeki diğer protonlara ait piklerin beklenen yerde olması hedef moleküllerin sentezlendiğinin kanıtıdır (Nasr vd. 2014, Carlos Coa vd. 2015, Wang vd. 2015, Karaman vd. 2016, Concha vd. 2017, Alam vd. 2017, Noshiranzadeh vd. 2017).

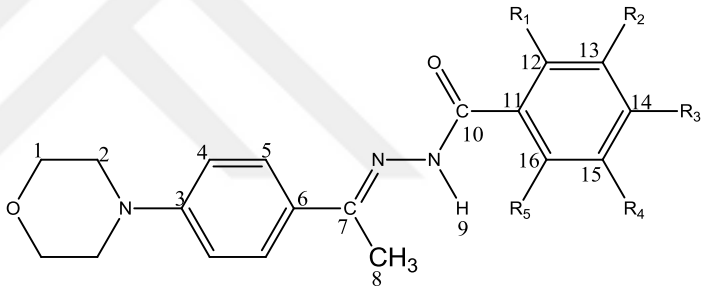
14-25 Nolu bileşiklerdeki CH₃ protonu 2.28-2.44 ppm aralığında tespit edilmiştir. Klor ve flor atomları elektron yoğunluklarını halkaya verdikleri için H₁₂ ve H₁₃ protonları diğer bileşiklerle karşılaştırıldıklarında daha yukarı alana kaydığı tespit edilmiştir (Koçyiğit vb. 2006). Bundan dolayı bileşik **15**; fenil halkasına *para* konumundan bağlı olan Cl atomundan dolayı H₁₂ protonu 7.82 (d) ppm'de , H₁₃ protonu 7.50 ppm'de ve bileşik **16**'da fenil halkasına *para* konumundan bağlı olan F atomundan dolayı H₁₂ protonu 7.96 (s), H₁₃ protonu 7.34'de (t) olarak rezonans olmuştur. Bileşik **16** fenil halkasına bağlı F atomundan dolayı H₁₃ protonu dublet olması gerekirken F atomunun ¹/2 spin sayısına sahip olmasından dolayı triplet olarak rezonans olmuştur. Bileşik **17** fenil halkasına bağlı elektron çeken grup olan NO₂ grubundan dolayı H₁₂ ve H₁₃ protonlarının üzerinde elektron yoğunluğunun azalmasıyla aşağı alana kayarak H₁₂=8.12 (d) ppm'de ve H₁₃=8.35 (d) ppm'de rezonans olmuştur. Bileşiklerin (**14-25**) aromatik halkadaki protonların 6.87-8.76 ppm'de rezonans olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 5.14 Hidrazon türevi bileşiklerin literatürdeki ^1H NMR değerleri

^1H NMR		
Bileşik	NH	Aromatik bölge
 Noshiranzadeh vd. 2017	11.69 (s, 1H, NH)	7.03-8.40 (ArH)
 Concha vd. 2017	8.91 (s, 1H, NH)	7.43-7.85 (ArH)
 Taha vd. 2017	11.44 (s, 1H, NH)	6.18-7.71 (ArH)
 Alam vd. 2017	11.37 (s, 1H, NH)	6.92-7.94 (ArH)
 Karaman vd. 2016	10.46 (s, 1H, NH)	7.23-7.84 (ArH)
 Carlos Coa vd. 2015	12.54 (s, 1H, NH)	6.77-8.23 (ArH)

 Wang vd. 2015	12.75 (s, 1H, NH)	8.11-8.34 (ArH)
 Nasr vd. 2014	10.03 (s, 1H, NH)	7.08-7.61 (m, 4H, ArH)

Tablo 5.15 Bileşik **14-25** için tespit edilen ^1H NMR veriler

												
Bileşik	14 R ₃ = H	15 R ₃ =Cl	16 R ₃ =F	17 R ₃ =NO ₂	18 R ₂ =CF ₃	19 R ₃ =CF ₃	20 R ₁ =F R ₃ =CF ₃	21 R ₁ =F R ₄ =CF ₃	22 R ₃ =OCF ₃	23 R ₃ =SCH ₃	24 R ₃ =SC F ₃	25 R ₃ =izoniyazit
H ₁ (ppm)	3.71 (t, 4H, J=4. 8)	3.71 (t, 4H, J=4.8)	3.75 (t, 4H, J=4.2)	3.75 (s, 4H)	3.75 (s, 4H)	3.75 (s, 4H)	3.84 (t, 4H, J=4.8)	3.67 , 3.73 (t, 4H, J=4.8)	3.72 (t, 4H, J=4.8)	3.75 (t, 4H, J=4.4)	3.72 (s, 4H)	3.75 (s, 4H)
H ₂ (ppm)	3.27 (t, 4H, J=4. 8)	3.26 (t, 4H, J=4.8)	3.20 (t, 4H, J=4.2)	3.21 (s, 4H)	3.21 (s, 4H)	3.20(s, 4H)	3.22 (t, 4H, J=4.8)	3.08, 3.18 (t, 4H, J=4.8)	3.18 (t, 4H, J=4.8)	3.20 (t, 4H, J=4.4))	3.17 (s, 4H)	3.21 (s, 4H)
H ₄ (ppm)	6.96 (d, 2H, J=9. 0)	6.96 (d, 2H, J=9.0)	6.98 (d, 2H, J=6.8)	6.99 (d, 2H, J=8.4)	6.96 (d, 2H, J=7.8)	6.99 (d, 2H, J=8)	6.87 (d, 2H, J=9)	6.81, 6.96 (d, 2H, J=9 Hz)	6.96 (d, 2H, J=6.0)	6.98 (d, 2H, J=8.8)	6.95 (d, 2H, J=8.4)	6.99 (d, 2H, J=8.8)
H ₅ (ppm)	7.49 (d, 2H, J=7. 2)	7.80 (d, 2H, J=9.0)	7.80 (t, 2H, J=8.8)	7.78 (d, 2H, J=8.4)	7.76 (d, 2H, J=7.8)	7.78 (d, 2H, J=7.6)	7.82 (d, 2H, J=9.0)	7.33, 7.74 (d, 2H, J=8.4 Hz)	7.74 (d, 2H, J=6.0)	7.74 (s, 2H)	7.75 (d, 2H, J=8.4)	7.79 (t, 4H, J=8.4)
H ₈	2.28	2.44	2.28	2.33 (s,	2.31 (s,	2.32 (s,	2.34 (s,	2.23, (s,	2.28 (s,	2.30 (s,	2.30 (s,	2.32 (s, 3H)

(ppm)	(s, 3H)	(s, 3H)	(s, 3H)	3H)	3H)	3H)	3H)	3H)	3H)	3H)	3H)	
H ₉ (ppm)	10.62 (s, 1H)	9.83 (s, 1H)	10.66 (s, 1H)	10.96 (s, 1H)	10.89 (s, 1H)	10.86 (s, 1H)	9.58 (s, 1H)	10.87, 11.25 (s, 1H)	10.72 (s, 1H)	10.55 (s, 1H)	10.82 (s, 1H)	10.90 (s, 1H)
H ₁₂ (ppm)	7.85 (d, 2H, J=8.4)	7.82 (d, 2H, J=9.0)	7.96 (s, 2H)	8.12 (d, 2H, J=8.0)	8.18 (s, 2H)	7.88 (d, 2H, J=7.6)			7.98 (d, 2H, J=5.4)	7.84 (d, 2H, J=8.0)	7.98 (d, 2H, J=7.8)	7.79 (t, 4H, J=8.4)
H ₁₃ (ppm)	7.74 (t, 2H, J=1.2)	7.50 (d, 2H, J=8.4)	7.34 (t, 2H, J=8.4)	8.35 (d, 2H, J=8.0)		8.07 (d, 2H, J=7.6)	7.43 (d, 1H, J=8.4)	7.53, 7.58 (t, 1H, J=9.0)	7.48 (d, 2H, J=6.0)	7.37 (d, 2H, J=8.0)	7.83 (d, 2H, J=7.8)	8.76 (d, 2H, J=4.4)
H ₁₄ (ppm)	7.54 (t, 1H)				7.92 (d, 1H, J=7.2)			7.92, 7.95 (t, 1H, J=4.8)				
H ₁₅ (ppm)					7.73 (d, 1H, J=8.4)		7.59 (d, 1H, J=7.8)			2.55 (s, 3H)		
H ₁₆ (ppm)					8.18 (s, 2H)		8.32 (t, 1H, J=7.8)	7.88, 8.02 (d, 1H, J=5.4 Hz)				

Bileşik **26-35**'de bulunan CH_3 grubuna ait protonlar 2.11-2.16 ppm aralığında tespit edilmiştir. **27** nolu bileşiğin fenil halkasına *para* konumundan bağlı olan Br atomundan dolayı H_{12} protonunun rezonansını aşağı alana kaydırarak 7.82 ppm'de çıktığı tespit edilmiştir. Metil ve metoksi grupları elektron veren gruplar olduğu için orto konumundaki protonları yukarı alana kaydırıldığından, **31** bileşiğin H_{12} protonunun 7.41 ppm'de; **30** bileşikteki H_{12} protonunun 7.13 ppm'de rezonans olduğu tespit edilmiştir. (Koçyiğit vd., 2006) **26-35** nolu bileşiklerin aromatik halkadaki protonları 6.85-8.42 ppm'de rezonans olmaktadır.



Tablo 5.16 Bileşik **26-35** için tespit edilen ^1H NMR verileri

Bileşik	26 R=4-H	27 R=4-Br	28 R=4-Cl	29 R=4-F	30 R=4-OCH ₃	31 R=4-CH ₃	32 R=4- NO ₂	33 R=2- OCF ₃	34 R=3- OCF ₃	35 R=4-OCF ₃	
H ₁ (ppm)	3.72 (t, 4H)	3.70 (t, 4H)	3.73 (t, 4H)	3.71 (t, 4H)	3.73 (t, 4H)	3.73 (t, 4H)	3.70 (t, 4H)	3.69 (t, 4H)	3.70 (t, 4H)	3.70 (t, 4H)	
H ₂ (ppm)	3.15 (t, 4H)	3.13 (t, 4H)	3.15 (t, 4H)	3.15 (t, 4H)	3.15 (t, 4H)	3.15(t, 4H)	3.12 (t, 4H)	3.11 (t, 4H)	3.13 (t, 4H)	3.12 (t, 4H)	
H ₄ (ppm)	6.90(d, 2H, J=8.0)	6.88 (d, 2H, J=8.4)	6.91 (d, 2H, J=8.8)	6.90 (d, 2H, J=8.4)	6.91 (d, 2H, J=8.8)	6.91 (d, 2H, J=8.4)	6.88 (d, 2H, J=9.0)	6.85 (d, 2H, J=8.4)	6.87 (d, 2H, J=8.4)	6.88 (d, 2H, J=8.4)	
H ₅ (ppm)	7.50(d, 2H, J=7.6)	7.49 (d, 2H, J=8.4)	7.70 (d, 2H, J=8.4)	7.51 (d, 2H, J=8.8)	7.52 (d, 2H, J=8.8)	7.51 (d, 2H, J=8.4)	7.51 (d, 2H, J=8.4)	7.44 (d, 2H, J=9.0)	7.49 (d, 2H, J=8.4)	7.50 (d, 2H, J=9.0)	
H ₈ (ppm)	2.12 (s, 3H)	2.11 (s, 3H)	2.13 (s, 3H)	2.13 (s, 3H)	2.12 (s, 3H)	2.12 (s, 3H)	2.13 (s, 3H)	2.16 (s, 3H)	2.13 (s, 3H)	2.13 (s, 3H)	
H ₉ (ppm)	10.35 (s, 1H)	10.38 (s, 1H)	10.42 (s, 1H)	10.38 (s, 1H)	10.17 (s, 1H)	10.24 (s, 1H)	10.64 (s, 1H)	10.75 (s, 1H)	10.48 (s, 1H)	10.43 (s, 1H)	
H ₁₁ (ppm)	7.93 (d, 2H, J=8.0)	7.82 (s, 4H)	7.93 (d, 2H, J=8.4)	8.0 (d, 2H, J=8.8)	7.85 (d, 2H, J=8.8)	7.81 (d, 2H, J=8.0)	8.16 (d, 2H, J=8.4)		7.82 (s, 1H)	8.04 (d, 2H, J=9.0)	

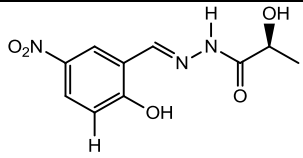
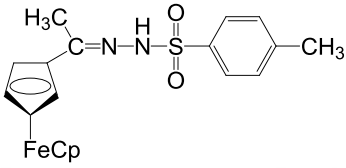
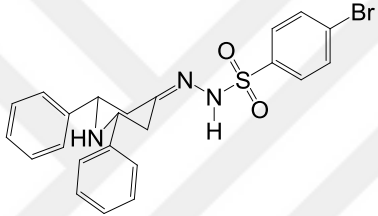
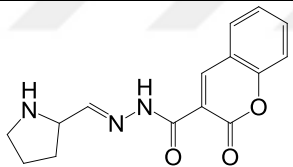
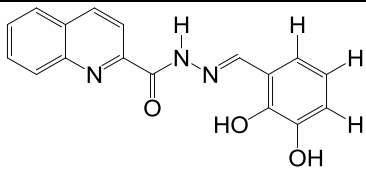
H ₁₂ (ppm)	7.60- 7.68(m, 3H)	7.82 (s, 4H)	7.51 (d, 2H, J=8.4)	7.47 (d, 2H, J=8.8)	7.13 (d, 2H, J=8.8)	7.41 (d, 2H, J=8.4)	8.42 (d, 2H, J=8.4)	7.56 (d, 1H, J=9.6)		7.56 (d, 2H, J=8.4)
H ₁₃ (ppm)	7.60- 7.68 (m, 3H)							7.77 (t, 1H, J=7.8)	7.69 (d, 1H, J=8.4)	
H ₁₄ (ppm)					3.83 (s, 3H)	2.37 (s, 3H)		7.59 (d, 1H, J=7.8)	7.76 (t, 1H, J=8.4)	
H ₁₅ (ppm)								8.0 (d, 1H, J=7.8)	7.94 (d, 1H, J=7.2)	

5.2.3.8. Hidrazon Bileşiklerinin ^{13}C NMR Spektrum Yorumları

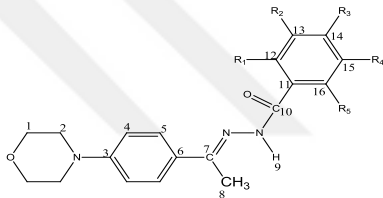
Hidrazon bileşiklerinin ^{13}C NMR spektrumlarını yorumlayabilmek için literatürde yer alan moleküllerin ^{13}C NMR değerleri ile kıyaslama yapılmıştır (**Tablo 5-17**).

Morfolin halkasındaki *N* atomuna komşu C_2 karbonları 47.29-48.16 ppm'de rezonans olurken morfolin halkasındaki *O* atomuna komşu C_1 karbonları 66.16-66.44 ppm'de rezonans olmuştur. Tüm hidrazon bileşiklerinin **14-35** ^{13}C NMR spektrumlarında en önemli pik olan azometin ($\text{C}=\text{N}$) karbonu 152.15-159.00 ppm aralığında rezonans olmaktadır. Bu pikin görülmesi hidrazon bileşiklerinin kesin oluştuğunun kanıtıdır. **14-25** nolu bileşiklerdeki $\text{C}=\text{O}$ grubuna ait *C* atomları 162.46-166.94 aralığında rezonans olmuştur. Sentezlenen tüm hidrazon bileşiklerinin metil gruplarına ait *C* pikleri 13.41-26.71 aralığında rezonans olmuştur. (**14-35**) nolu bileşiklerin aromatik karbonlarına ait pikler ise 113.43-162.96 ppm aralığında çıkmıştır ve aromatik halkaya bağlı elektron verici veya çekici grupların etkisiyle aşağı veya yukarı alana kaymıştır.

Tablo 5.17 Hidrazon türevi bileşiklerin literatürdeki ^{13}C NMR değerleri

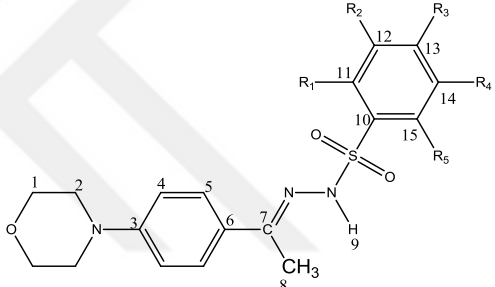
^{13}C NMR		
Bileşik	C=N	C=O
 Noshiranzadeh vd. 2017	163.01 C=N	171.69 C=O
 Concha vd. 2017	143.4 C=N	
 Karaman vd. 2016	160.2 C=N	
 Nasr vd. 2014	153.2 C=N	156; 157.7 C=O
 Carlos Coa vd. 2015	149.86 C=N	161.05 C=O

Tablo 5.18 Bileşik **14-25** için tespit edilen ^{13}C NMR verileri

 14-25												
Bileşik	14 R ₃ =H	15 R ₃ =Cl	16 R ₃ =F	17 R ₃ =NO 2	18 R ₂ =CF 3	19 R ₃ =CF 3	20 R ₁ =F R ₃ =CF ₃	21 R ₁ =F R ₄ =CF ₃	22 R ₃ =OCF ₃	23 R ₃ =SCH ₃	24 R ₃ =SCF ₃	25 R ₃ =izoniyazit
C ₁	66.28	66.28	66.44	66.43	66.41	*	66.43	66.36, 66.41	66.18	*	66.10	66.43
C ₂	47.92	47.29	48.16	48.03	48.04	*	47.99	48.02, 48.05	47.99	*	48.04	48.03
CH ₃	26.71	26.54	14.78	14.96	14.92	*	13.41	14.03, 14.64	14.84	*	14.79	14.94
C=O	163.93	165.22	165.62	162.46	162.61	*	166.94	162.59, 166.58	162.82	*	163.05	164.35
C=N	154.54	154.46	156.83	157.98	157.67	*	159	160.91, 161.57	156.99	*	157.21	158.14
Ar-C	113.43-134.64	113.43-136.30	114.45-162.96	114.40-152.47	114.38-152.39	*	114.33-160.65	114.38-159.54	114.40-152.21	*	114.38-152.35	114.40-162.46

(* = yeterli madde miktarı olmadığı için ^{13}C NMR çalışılmamıştır.)

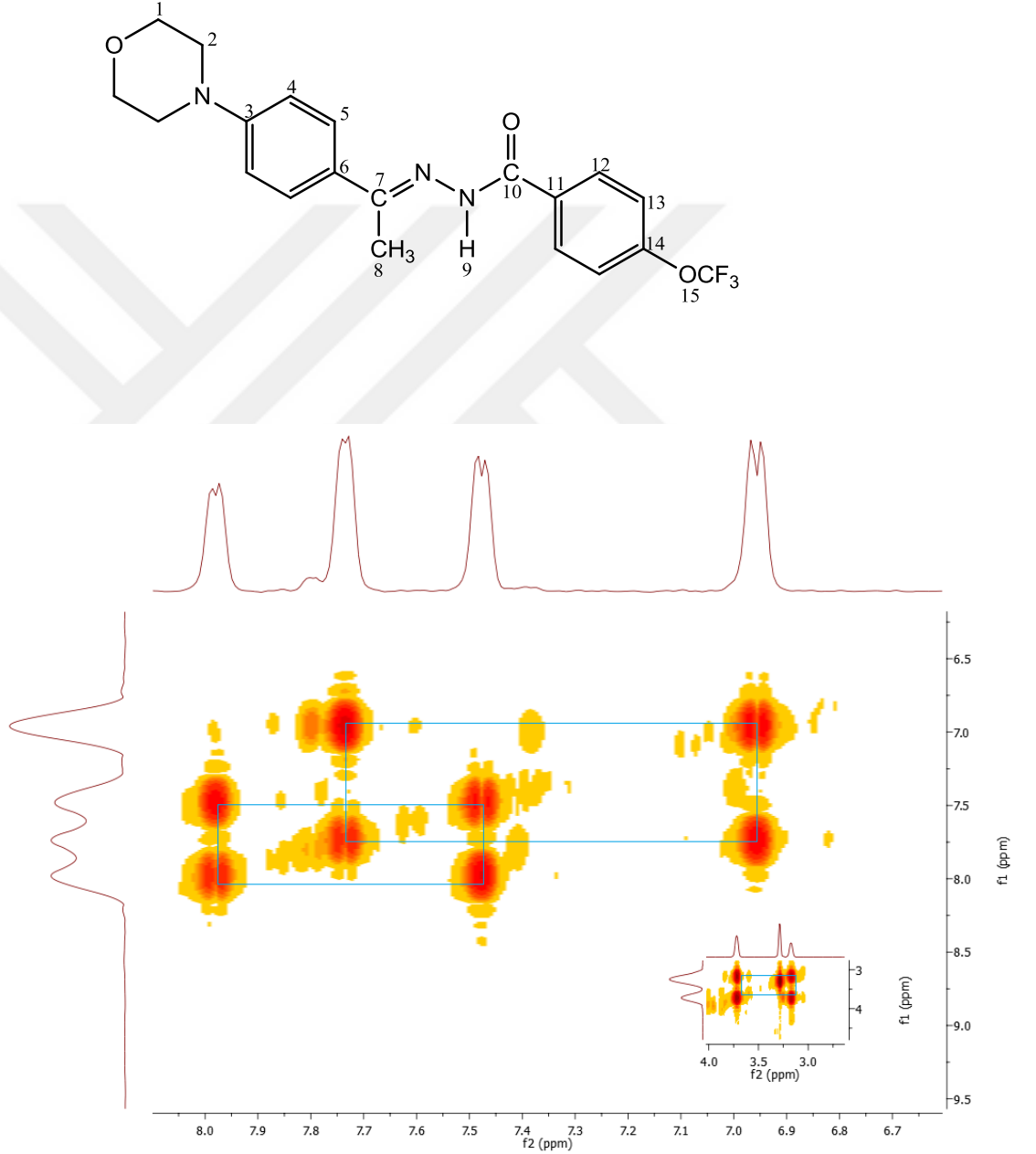
Tablo 5.19 Bileşik **26-35** için tespit edilen ^{13}C NMR verileri

										
Bileşik	26 R=4-H	27 R=4-Br	28 R=4-Cl	29 R=4-F	30 R=4- OCH ₃	31 R=4-CH ₃	32 R=4-NO ₂	33 R=2- OCF ₃	34 R=3- OCF ₃	35 R=4- OCF ₃
C ₁	66.4	66.4	66.39	66.39	66.41	66.41	66.40	66.36	66.37	66.37
C ₂	48.07	48.04	48.07	48.06	48.11	48.01	48.01	48.05	48.01	48.03
CH ₃	14.47	14.53	14.53	14.50	14.43	14.43	14.44	14.54	14.53	14.54
C=N	154.28	154.85	158.24	166.15	162.96	152.15	155.59	154	155.38	155
Ar-C	114.47- 152.19	114.44- 152.23	113.45- 154.50	114.48- 154.50	114.48- 153.83	114.47- 152.15	114.22- 152.31	113.43- 152.20	114.34- 152.32	114.42- 152.24

5.2.3.9. Hidrazon Bileşiklerinin COSY NMR Spektrum Yorumları:

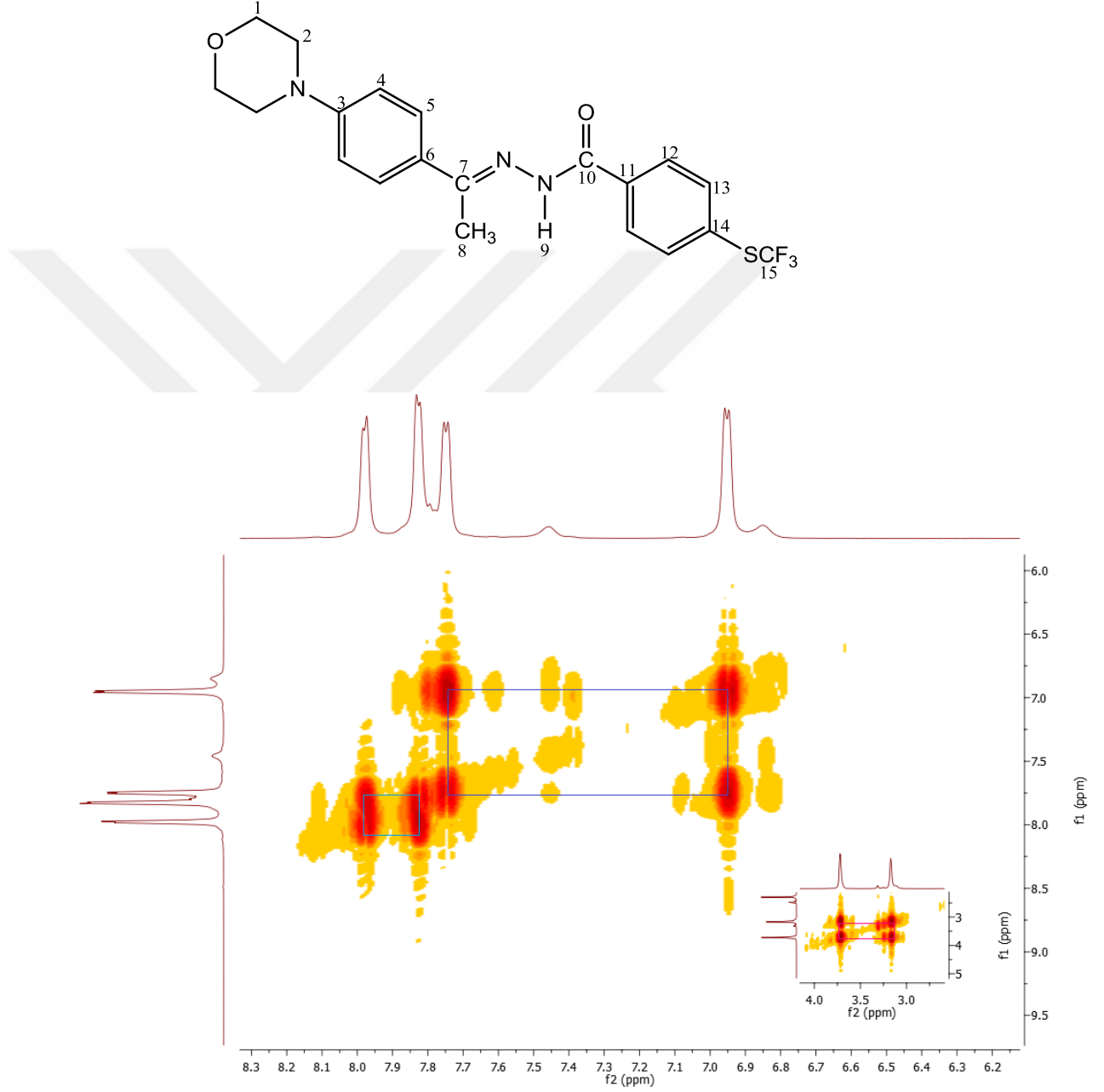
N'-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-4-(triflorometoksi)benzohidrazit

22 bileşiğinin COSY spektrumu incelendiğinde; 3.72 ppm değerindeki H₁ ile 3.18 ppm değerindeki H₂ protonu, 6.96 ppm değerindeki H₄ ile 7.74 ppm değerindeki H₅ protonu, 7.98 ppm değerindeki H₁₂ ile 7.48 ppm değerindeki H₁₃ ile etkileştiğini göstermektedir.



Şekil 5.11 Bileşik **22**'nin COSY spektrumu

N'-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden)-((triflorometil)tiyo)benzohidrazit **24** bileşiminin COSY spektrumu incelendiğinde; 3.72 ppm değerindeki H₁ ile 3.17 ppm değerindeki H₂ protonu, 6.95 ppm değerindeki H₄ ile 7.75 ppm değerindeki H₅ protonu, 7.98 ppm değerindeki H₁₂ ile 7.83 ppm değerindeki H₁₃ ile etkileştiğini göstermektedir.

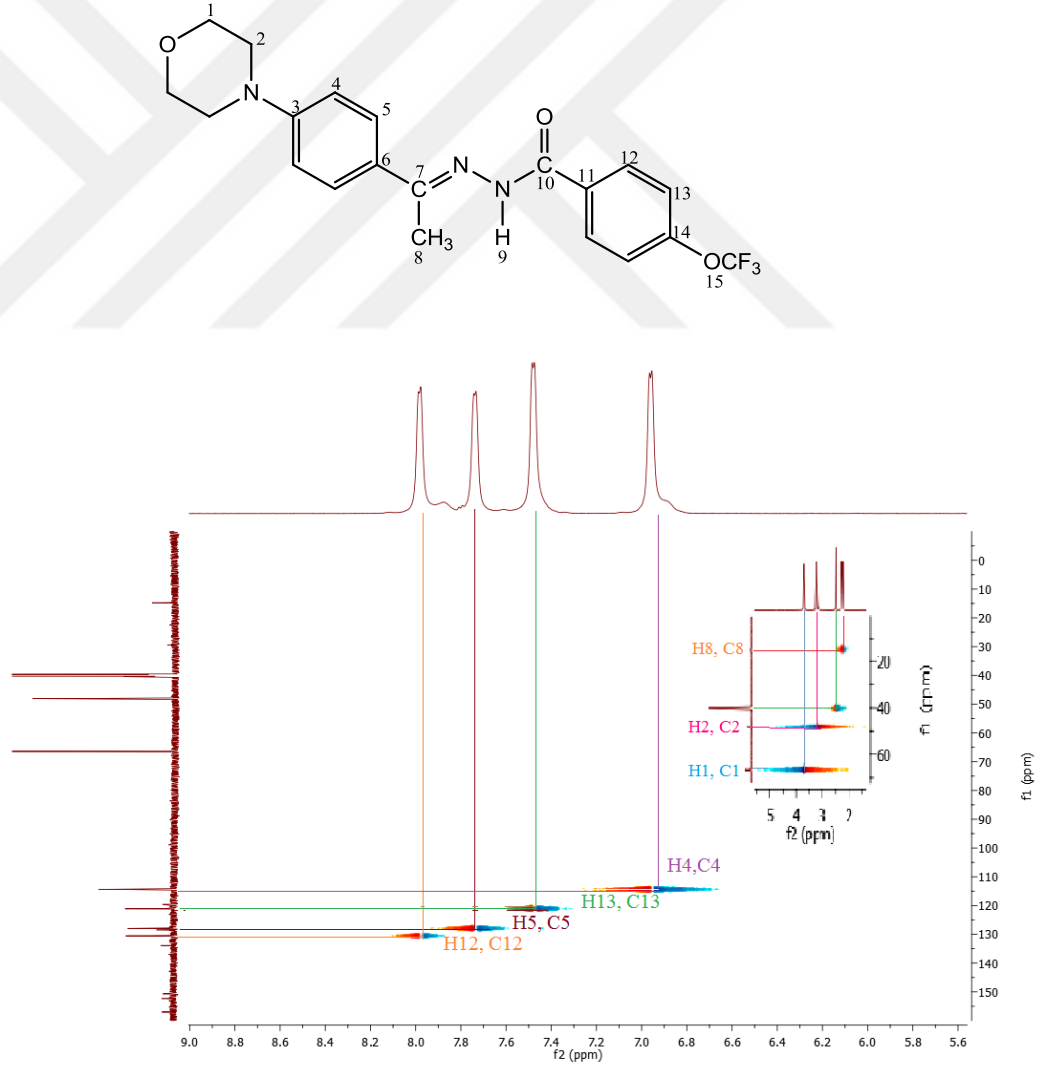


Şekil 5.12 Bileşik **24**'ün COSY spektrum

5.2.3.10. Hidrazon Bileşiklerinin HETCOR Ve HSQC Spektrum Yorumları:

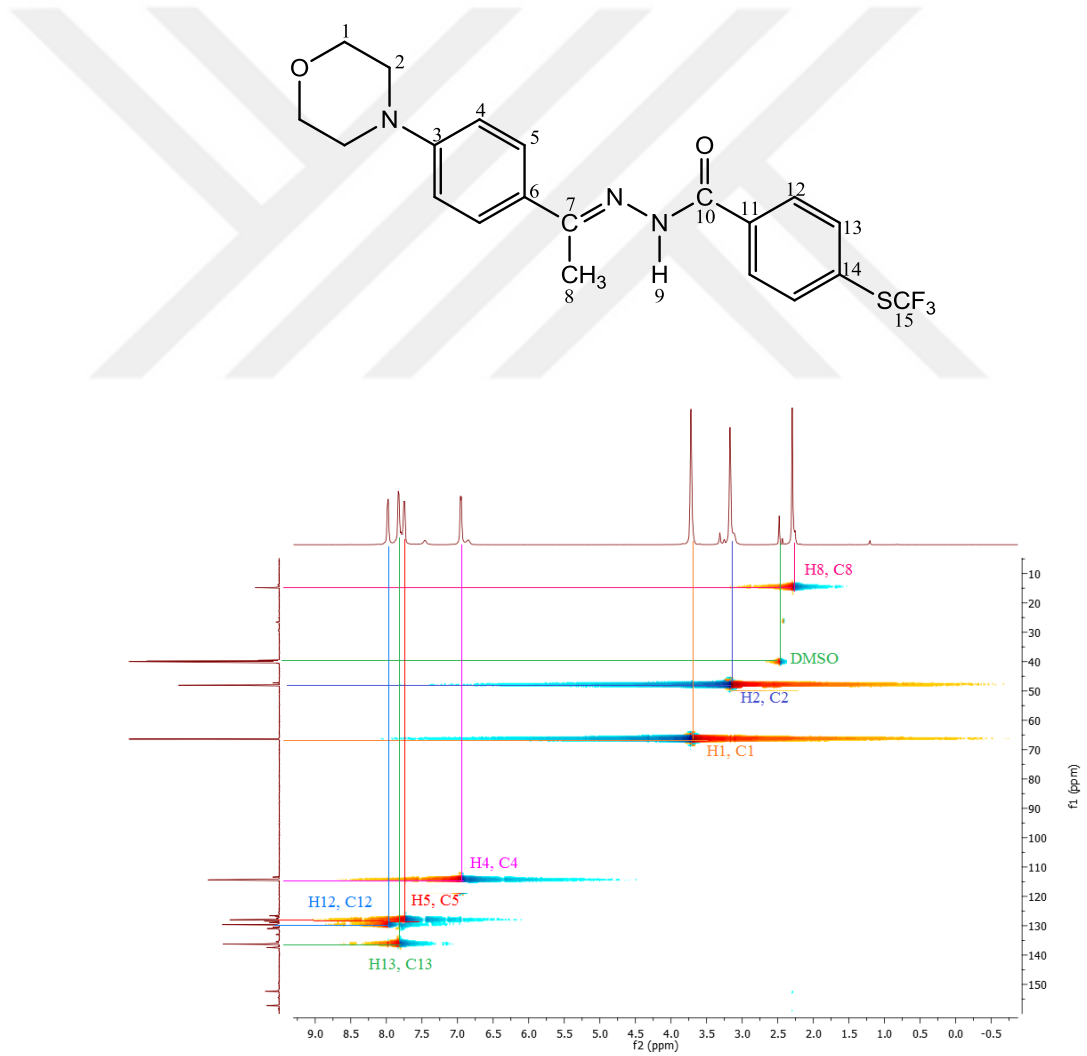
N'-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-4-(triflorometoksi)benzohidrazit

22 bileşiğinin HSQC spektrumu incelendiğinde; 2.28 ppm'deki H₈ protonuyla, 14.84 ppm'deki C₈ karbonu; 3.18 ppm'deki H₂ protonuyla, 47.99 ppm'deki C₂ karbonu; 3.72 ppm'deki H₁ protonuyla, 66.18 ppm'deki C₁ karbonu; 6.96 ppm'deki H₄ protonuyla, 114.40 ppm'deki C₄ karbonu; 7.48 ppm'deki H₁₃ protonuyla, 121.11 ppm'deki C₁₃ karbonu; 7.74 ppm'deki H₅ protonuyla, 127.96 ppm'deki C₅ karbonu; 7.98 ppm'deki H₁₂ protonuyla, 130.54 ppm'deki C₁₂ karbonuyla etkileşmektedir.



Şekil 5.13 Bileşik **22**'nin HSQC spektrumu

N'-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-4-((triflorometil)tiyo)benzohidrazit **24** bileşiğinin HSQC spektrumu incelendiğinde; 2.30 ppm'deki H₈ protonuyla, 14.79 ppm'deki C₈ karbonu; 3.17 ppm'deki H₂ protonuyla, 48.04 ppm'deki C₂ karbonu; 3.72 ppm'deki H₁ protonuyla, 66.10 ppm'deki C₁ karbonu; 6.95 ppm'deki H₄ protonuyla, 114.38 ppm'deki C₄ karbonu; 7.83 ppm'deki H₁₃ protonuyla, 136.23 ppm'deki C₁₃ karbonu; 7.75 ppm'deki H₅ protonuyla, 127.09 ppm'deki C₅ karbonu; 7.98 ppm'deki H₁₂ protonuyla, 129.63 ppm'deki C₁₂ karbonuyla etkileşmektedir.

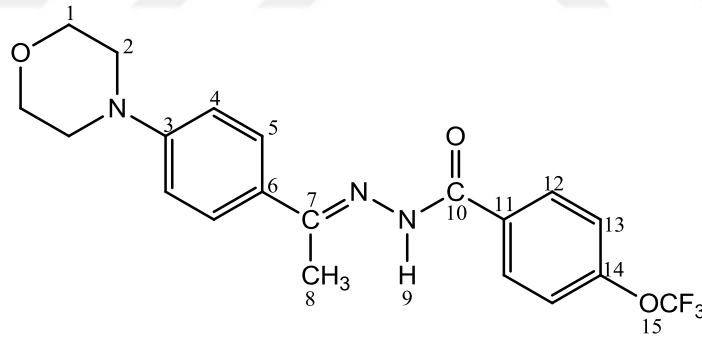


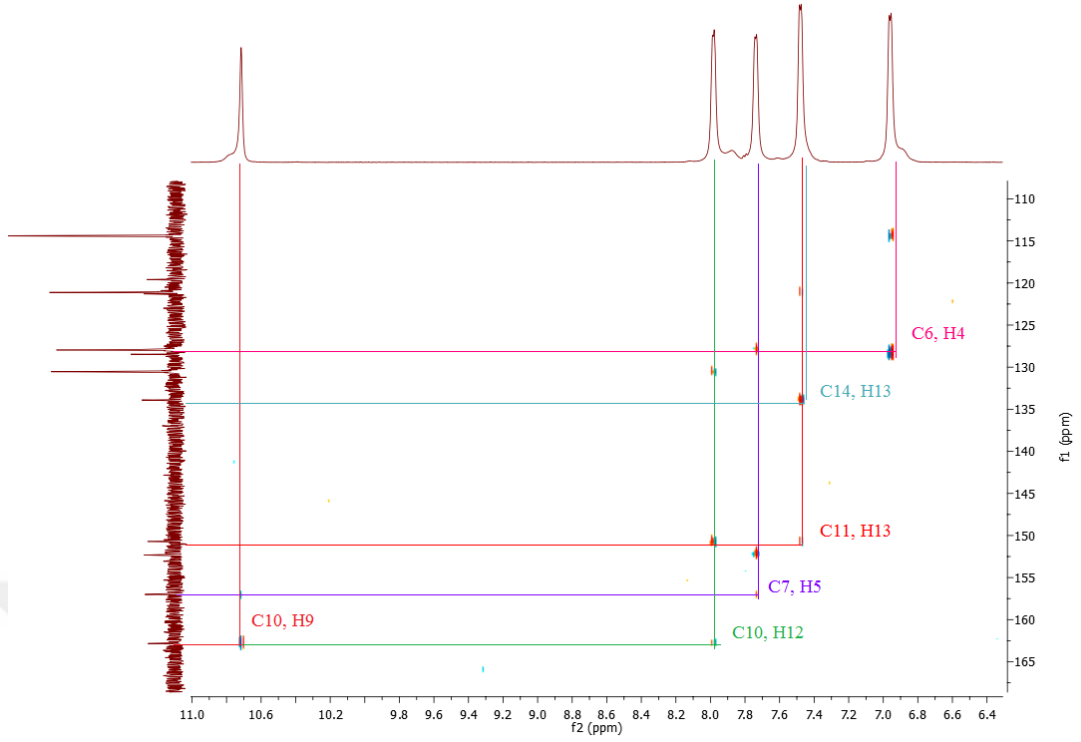
Şekil 5.14 Bileşik **24**'ün HSQC spektrumu

N'-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-4-((triflorometil)tiyo)benzohidrazit **24** bileşiğinin HSQC spektrumu incelendiğinde; 2.30 ppm'deki H₈ protonuyla, 14.79 ppm'deki C₈ karbonu; 3.17 ppm'deki H₂ protonuyla, 48.04 ppm'deki C₂ karbonu; 3.72 ppm'deki H₁ protonuyla, 66.10 ppm'deki C₁ karbonu; 6.95 ppm'deki H₄ protonuyla, 114.38 ppm'deki C₄ karbonu; 7.83 ppm'deki H₁₃ protonuyla, 136.23 ppm'deki C₁₃ karbonu; 7.75 ppm'deki H₅ protonuyla, 127.09 ppm'deki C₅ karbonu; 7.98 ppm'deki H₁₂ protonuyla, 129.63 ppm'deki C₁₂ karbonuyla etkileştiği görülmektedir.

5.2.3.11. Hidrazon Bileşiklerinin HMBC Spektrum Yorumları:

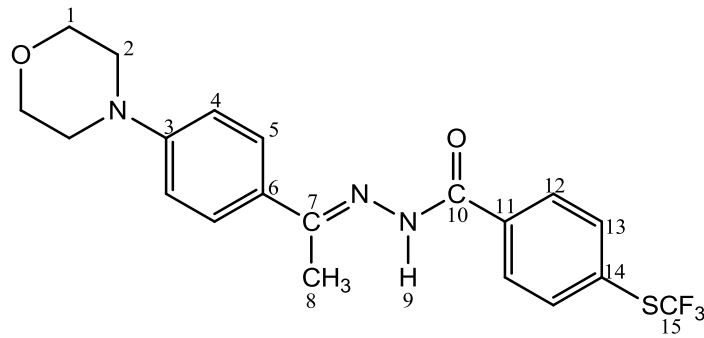
N'-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-4-(triflorometoksi)benzohidrazit **22** bileşiğinin HMBC spektrumu incelendiğinde; C₁ karbonu, H₂ ile; C₂ karbonu H₁ ile; C₃ karbonu H₅ ile; C₆ karbonu H₄ ile; C₇ karbonu H₅, H₈ ile; C₁₀ karbonu H₉, H₁₂ ile; C₁₁ karbonu H₁₃ ile; C₁₄ karbonu H₁₂, H₁₃ ile korelasyon halinde olduğu belirlenmiştir.

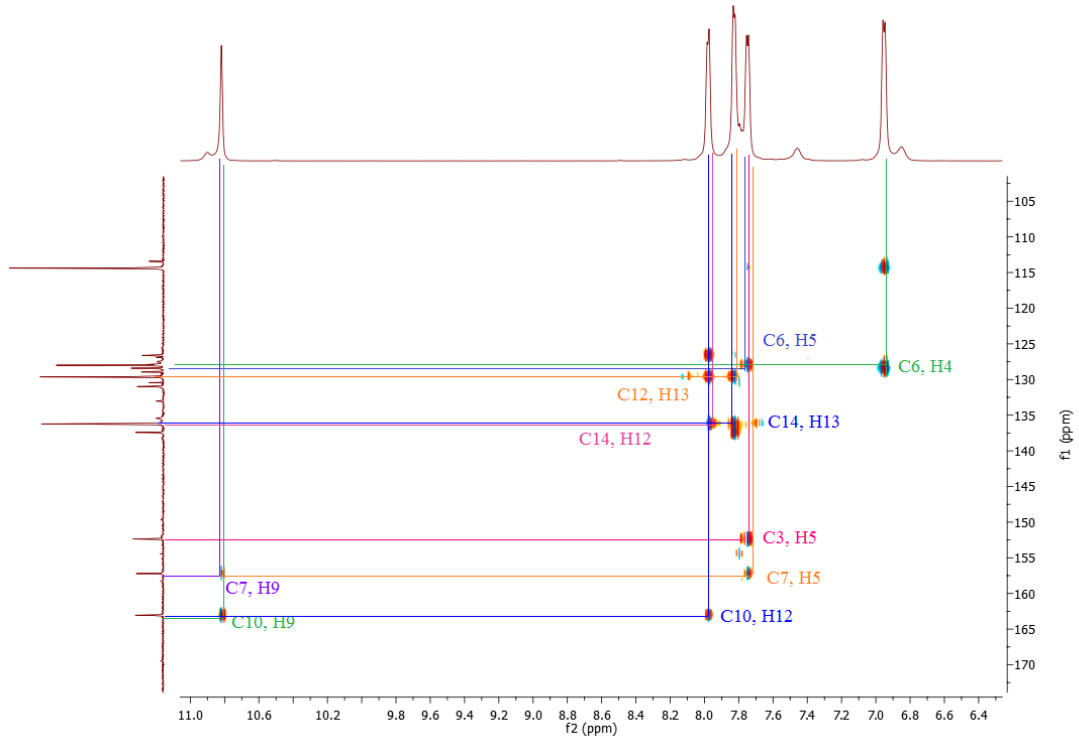




Şekil 5.15 Bileşik **22**'nin HMBC spektrumu

N'-(1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etiliden]-4-((triflorometil)tiyo)benzohidrazit **24** bileşiğinin HMBC spektrumu incelendiğinde; C₁ karbonu, H₂ ile; C₂ karbonu H₁ ile; C₃ karbonu H₅ ile; C₆ karbonu H₄, H₅, H₈ ile; C₇ karbonu H₅, H₈, H₉ ile; C₁₀ karbonu H₉, H₁₂ ile; C₁₂ karbonu H₁₃ ile; C₁₄ karbonu H₁₂, H₁₃ ile korelasyon halinde olduğu belirlenmiştir.





Şekil 5.16 Bileşik **24**'ün HMBC spektrumu

22 ve **24** bileşiklerin 2D NMR spektrumları incelendikten sonra eşleşmeler ve etkileşmeler tespit edilerek; bileşik **22** ve **24**'ün yapı aydınlatılması tam olarak yapılmıştır (**Table 5.20**, **Table 5.21**) Buradan yola çıkarak bileşik **14-35**'in tüm NMR spektrumları yorumlanmıştır.

Table 5.20 Bileşik **22**'nin kimyasal kayma değerleri (δ , ppm) ve etkileşme sabitleri (J , Hz)

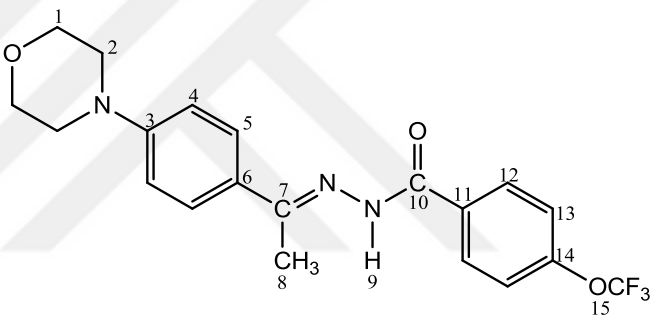
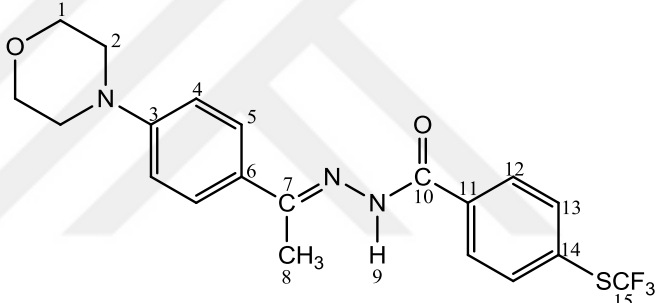
					
Karbon numarası	DEPT	Kimyasal kayma (ppm)		^1H - ^{13}C HMBC	^1H - ^1H COSY
		^{13}C	^1H		
C1	CH_2	66.18	3.72(s, 4H)	2	2
C2	CH_2	47.99	3.18 (s, 4H)	1	1
C3	C	152.21		5	
C4	CH	114.40	6.96 (d, 2H, $J=6$ Hz, H_4)		5
C5	CH	127.96	7.74 (d, 2H, $J=6$ Hz, H_5)		4
C6	C	128.41		4	
C7	$\text{C}(\text{C}=\text{N})$	156.99		5, 8	
C8	CH_3	14.84	2.28 (s, 3H)		
	NH		10.72(s, 1H)		
C10	$\text{C}(\text{C}=\text{O})$	162.82		9, 12	
C11	C	150.68		13	
C12	CH	130.54	7.98 (d, 2H, $J=5.4$ Hz, H_{12})		13
C13	CH	121.11	7.48 (d, 2H, $J=6$ Hz, H_{13})		12
C14	C	133.77		13	
C15	C				

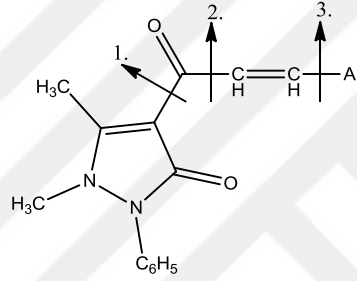
Table 5.21 Bileşik **24**'nin kimyasal kayma değerleri (δ , ppm) ve etkileşme sabitleri (J , Hz)

					
Karbon numarası	DEPT	Kimyasal kayma (ppm)		^1H - ^{13}C HMBC	^1H - ^1H COSY
		δC	δH		
C1	CH_2	66.10	3.72 (s, 4H, H_1)	H_2	2
C2	CH_2	48.04	3.17 (s, 4H, H_2)	H_1	1
C3	C	152.35		H_5	
C4	CH	114.38	6.95 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, H_4)		5
C5	CH	127.09	7.75 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, H_5)		4
C6	C	128.41		$\text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_8$	
C7	$\text{C}(\text{C}=\text{N})$	157.21		$\text{H}_5, \text{H}_8, \text{H}_9$	
C8	CH_3	14.79	2.30 (s, 3H, H_8)		
	NH		10.82 (s, 1H, H_9)		
C10	$\text{C}(\text{C}=\text{O})$	163.05		$\text{H}_9, \text{H}_{12}$	
C11	C	130.98			
C12	CH	129.63	7.98 (d, 2H, $J=7.8$ Hz, H_{12})	H_{13}	13
C13	CH	136.23	7.83 (d, 2H, $J=7.8$ Hz, H_{13})		12
C14	C	137.42		$\text{H}_{12}, \text{H}_{13}$	
C15	C	126.62			

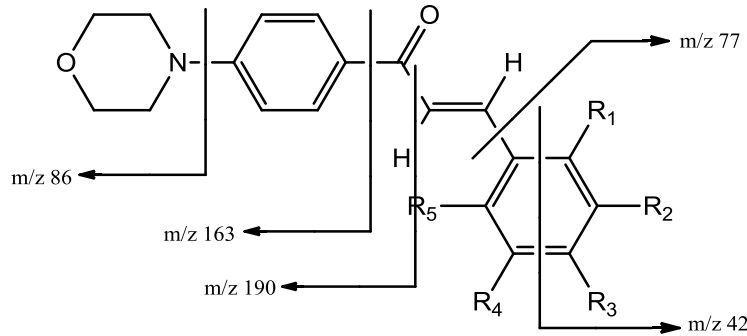
5.2.4. Sentezlenen Bileşiklerin Kütle Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Kalkon türevi bileşiklerin ilk kütle spekturumu incelemesi 1960 yılında Beynon yapmıştır. Van de Sande ve arkadaşları (1972), kalkonların; karbonil grubuna komşu iki α -bağı kopması ile gerçekleştiğini ve moleküler iyonndan hidrojen radikalının kolayca ayrıldığını bildirmişlerdir.

Kocabalkanlı 1990, kalkon bileşiklerinin kütle spektrumlarını incelediğinde aşağıdaki gibi 3 farklı yoldan parçalara ayrıldığını görmüştür.

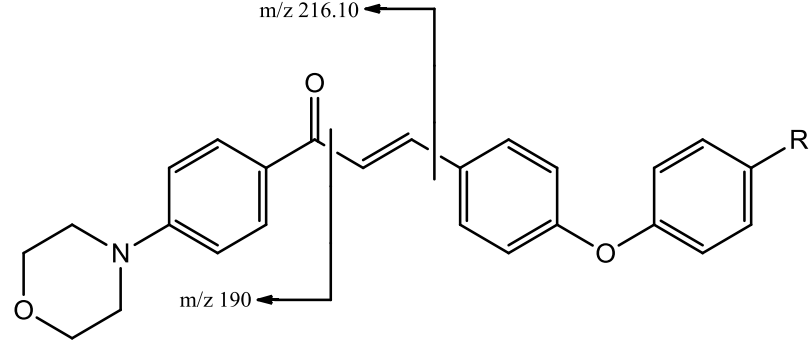


Tüm kalkonların **(1-13)** kütle spektrumu incelendiğinde molekül iyon piki görülmektedir. **1-7** nolu bileşiklerin kütle spektrumu incelendiğinde; bileşikler F, CF₃, OCF₃ gruplarını attıktan sonra m/z 292 olan radikal pikini vermektedir. Kalkon türevlerinin **(1-7)** parçalanma yolları **Şema 5.4'** te verilmiştir.

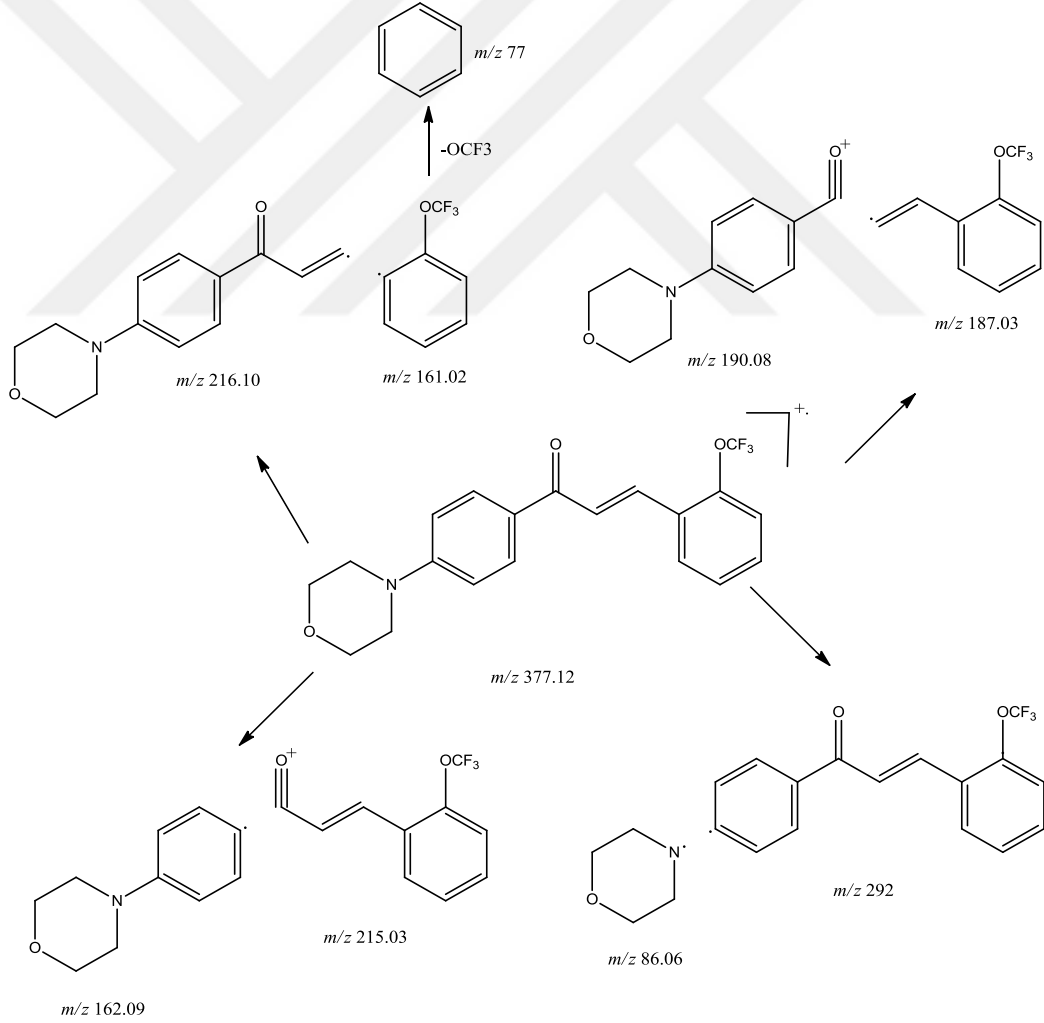


Şema 5.4 Kalkon türevi bileşiklerin **(1-7)** parçalanma yolları

Diğer kalkon türevlerinin **(8-13)** kütle spektrumu incelendiğinde; kalkon bileşiklerinin aldehitten gelen kısım atıldıktan sonra **Şema 5.5**' deki gibi parçalanmaktadır.



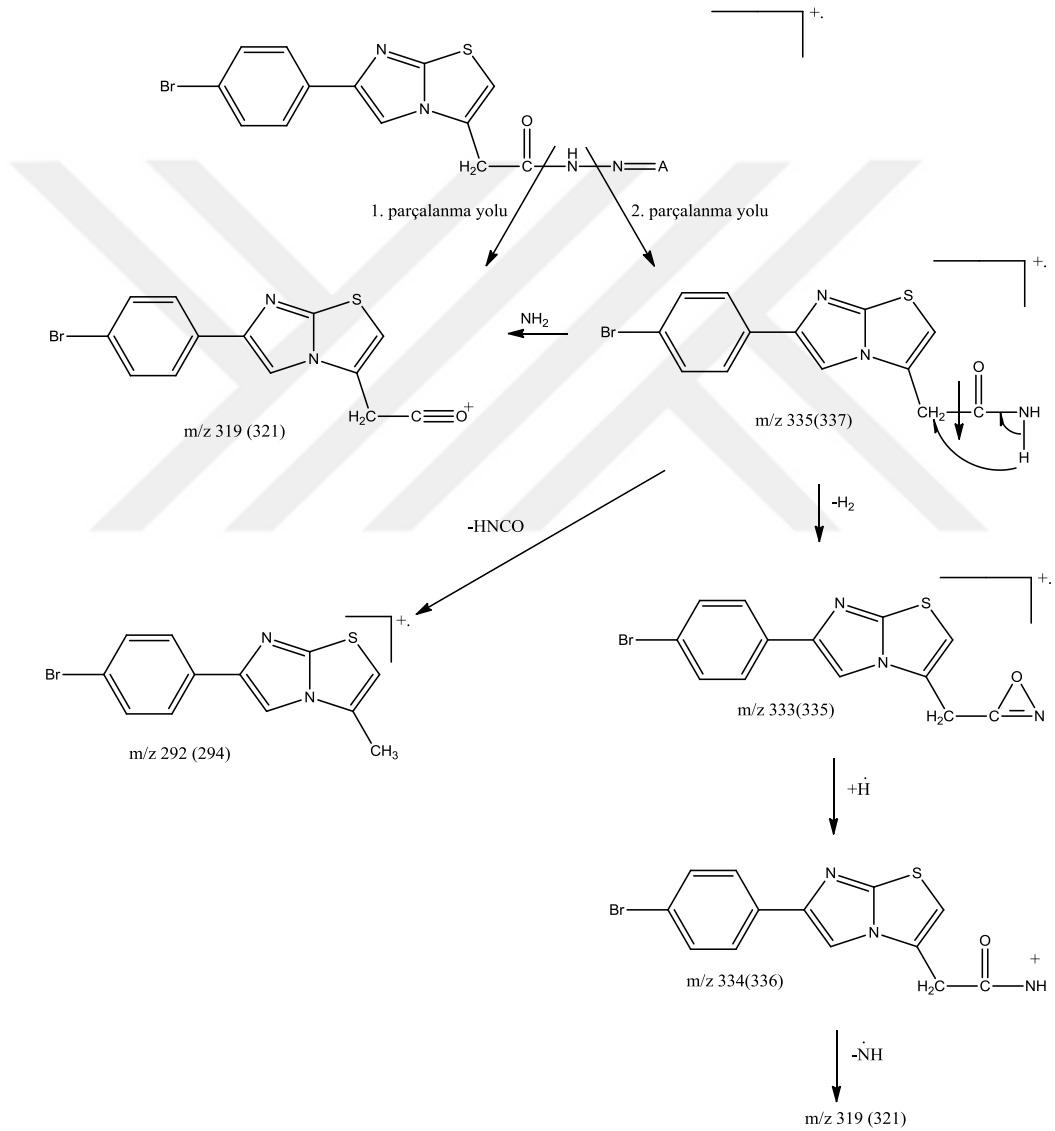
Şema 5.5 Bileşikler **(8-13)**'in parçalanma yolları



Şema 5.6 Bileşik **6**'nın parçalanma yolları

Hidrazon yapısı taşıyan bileşiklerin spektrumları incelendiğinde; parçalanma CO-NH bağı ve NH-N bağının kırılması şeklinde 2 yolla olmaktadır (Kemp 1987). Sülfonilli hidrazonlarda ise SO₂-NH ve NH-N bağının kırılması şeklinde 2 yolla olmaktadır.

Gürsoy 2012’de yaptığı çalışmada; yapısında Br atomu gibi izotopik katkısı bulunan grupların olduğu hidrazon bileşiklerinin aşağıdaki şekilde parçalandığını göstermiştir.

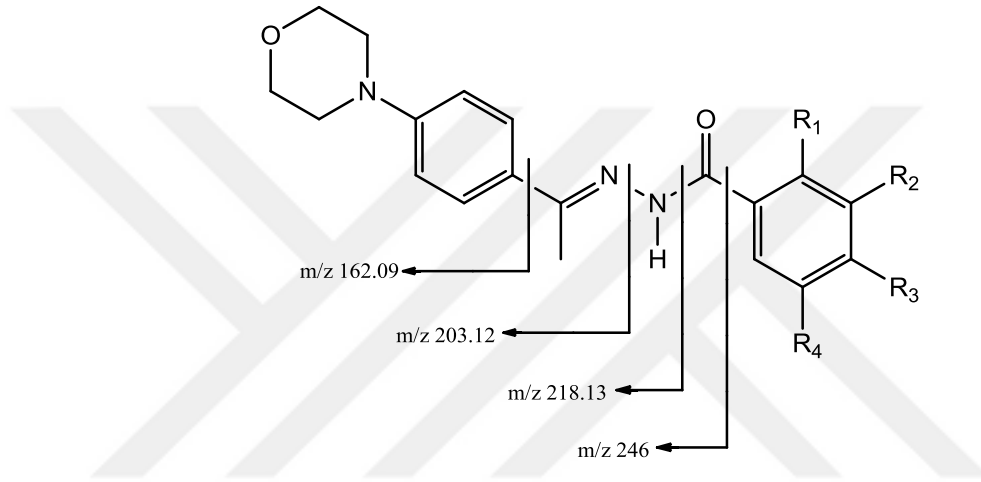


Şema 5.7 Örnek bileşiğin parçalanma yolları

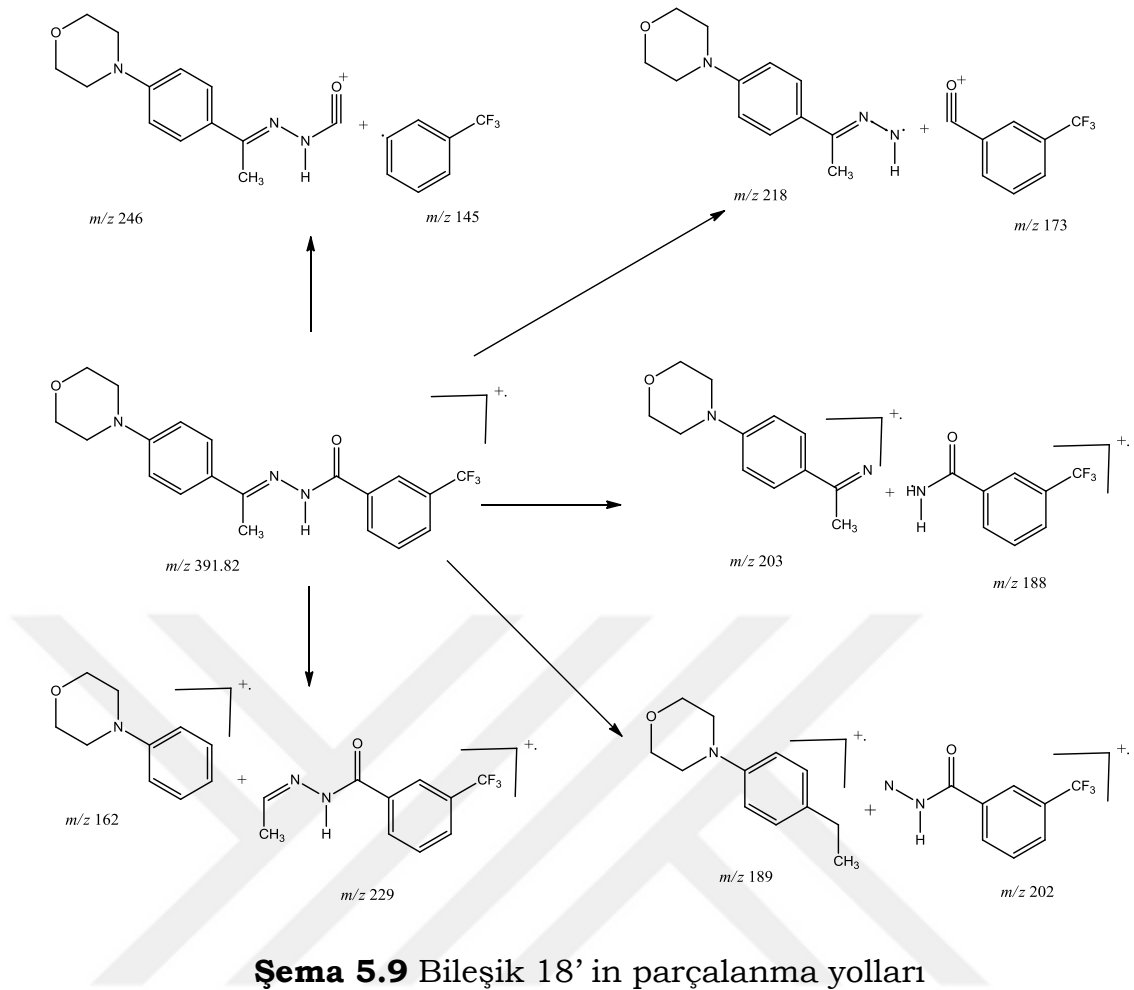
Tüm hidrazon bileşiklerinin kütle spektrumu incelendiğinde; bileşik **27**’in haricinde tüm bileşiklerin pozitif iyonlaşıp [M+1] moleküler iyon

piki tespit edilmiştir. **27** nolu bileşikte ise Br atomu gibi izotopik katkısı bulunan gruptan dolayı $[M+H+2]$ moleküler iyon piki tespit edilmiştir.

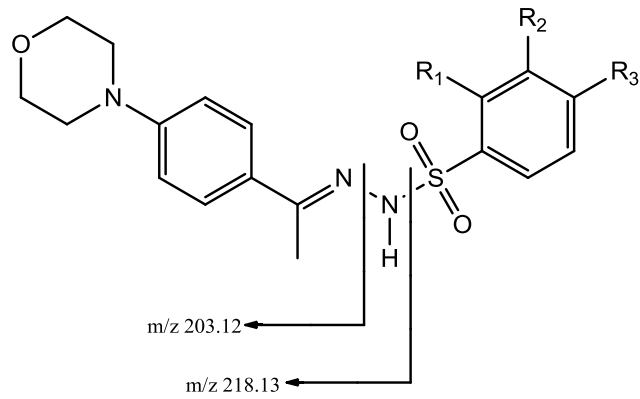
14-25 hidrazon bileşikleri incelendiğinde NH-N bağının kırılması sonucu bağıl bolluğu en fazla olan pik m/z 203 daha sonra CO-NH bağının kırılması sonucu ikinci bağıl bolluğu en fazla olan pikin m/z 218.13 olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra m/z 162.09, 246 pikleri de genellikle tespit edilmiştir.

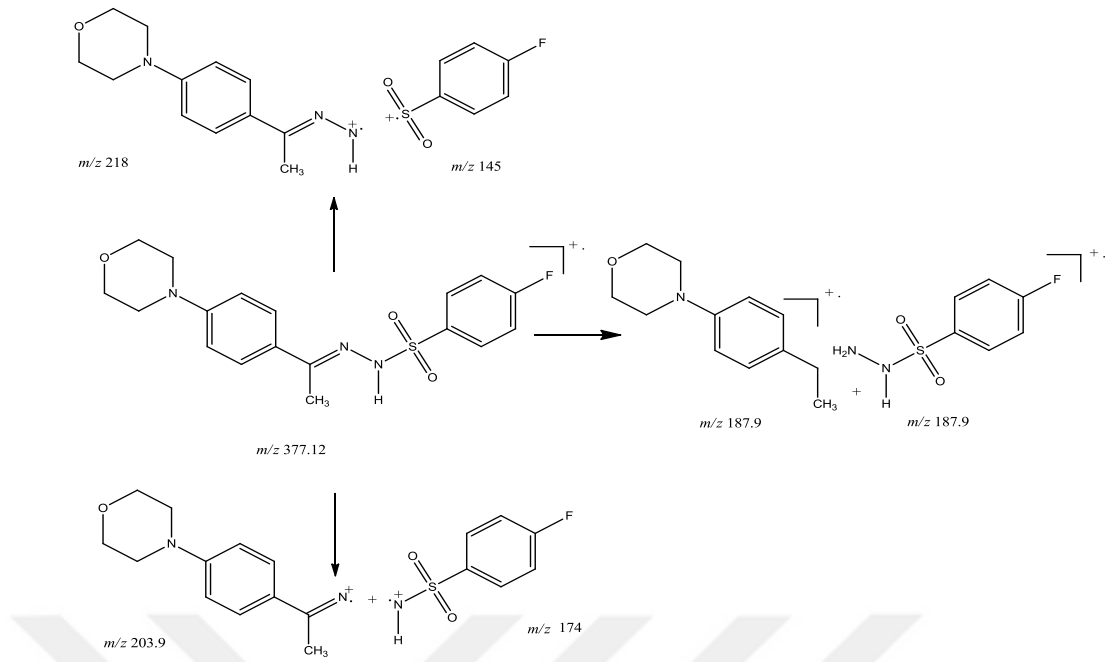


Şema 5.8 Hidrazon türevi bileşiklerinin **14-25** parçalanma yolları



Hidrazon bileşiklerinin kütle spektrumları (**26-35**) incelendiğinde $\text{SO}_2\text{-NH}$ bağının kırılması sonucu bağlı bolluğu en fazla olan pik m/z 218.13, daha sonra NH-N bağının kırılması sonucu ikinci bağlı bolluğu en fazla olan pikin m/z 203 olduğu tespit edilmiştir. Bileşik **27**'de Br atomu gibi izotopik katkısı bulunan gruptan dolayı $[\text{M}+\text{H}+2]$.





Şema 5.11 Bileşik 29'un parçalanma yolları

5.3. Sentezlenen Bileşiklerin Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

5.3.1. Antikanser Sonuçlarının Değerlendirilmesi

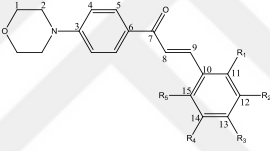
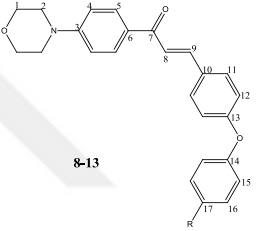
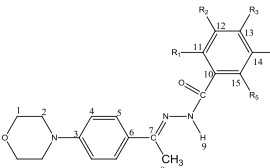
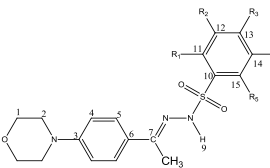
Tablo 5.22. incelendiğinde çalışılan moleküllerin tümünün HeLa hücresi ile mukayese edildiğinde C6 hücresine karşı daha yüksek aktiviteye sahip olduğu gözlemlenmiştir. 100 μ M konsantrasyonda C6 hücresine karşı, standart olarak kullanılan 5-FU ile mukayese edildiğinde **1**, **2**, **3**, **6** ve **7** nolu bileşiklerin aktiviteleri oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir. 100 μ M konsantrasyonda HeLa hücresine karşı, **1** ve **2** nolu bileşiklerin 5-FU den daha yüksek aktiviteye sahip olduğu gözlemlenmiştir.

6 nolu kalkon bileşiğinin ve **33** nolu hidrazon bileşiğinin her ikisinin de fenil halkasına bağlı $-2OCF_3$ grubu olmasına rağmen; kalkon bileşiğinin aktivitesinde, hidrazon bileşiğinin aktivitesinin yüksek olduğu görülmektedir. Bunun nedeni kalkon fonksiyonel grubunun hidrazon fonksiyonel grubundan daha aktif olmasıdır ve yapıya ne

kadar fenil halkası eklenirse o kadar aktivitenin düştüğü tespit edilmiştir. **1-13** kalkon bileşiklerini incelediğimizde **7-13** arası kalkon bileşiklerinin fenoksi grubunun varlığından ve fenil halkasına *para* konumunda bağlı substitüentlerden dolayı aktivitenin önemli oranda azaldığı görölmektedir.



Tablo 5.22. Antikanser aktivite sonuçları

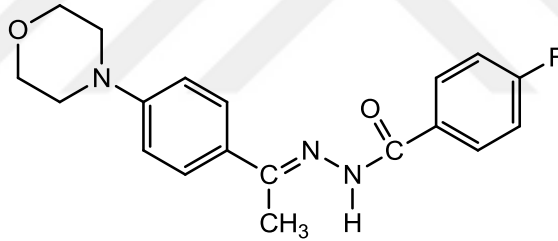
 1-7  8-13  14-25  26-35						
	100 µM	100 % inhibisyon	IC ₅₀		IC ₇₅	
Birleşik	C6	Hela	C6	Hela	C6	Hela
1 (-2F, -3CF ₃)	96,20±0,52	88,08 ± 1,88	25.77	*	52.85	35.38
2 (-2F, -4CF ₃)	94,58±0,59	90,39±1,28	48.86	21.22	71.46	51.71
3 (-2F, -6CF ₃)	96,55±0,20	78,70±0,37	12.80	*	43.27	32.29
4 (-4F, 3CF ₃)	68,32±0,02	62,09±0,91	28.12	7.74	54.06	48.20
5 (3,5 bis CF ₃)	78,01±0,18	80,81±1,22	20.97	6.10	52.18	45.37
6 (-2OCF ₃)	94,52±1,00	79,43±0,20	4.16	*	41.47	38.01
7 (3OCF ₃)	85,98±0,66	78,65±1,10	29.66	29.16	55.74	53.26
8 (-4H)	65,42±0,26	-4,15±1,20	35.65	**	68.48	**
9 (-4Cl)	47,63±0,83	15,83±0,69	10.60	71.73	54.63	81.27
10 (-4F)	54,45±0,15	15,24±0,80	26.54	57.90	65.89	72.49
11 (-4OCH ₃)	39,46±0,47	23,91±0,21	30.13	71.55	61.37	86.81
12 (-4CH ₃)	17,93±0,06	25,40±0,03	21.80	59.48	56.26	81.50
13 (-4NO ₂)	46,49±0,00	11,45±0,26	61.78	73.00	78.73	78.28
14 (4-H)	34,47±0,20	18,81±0,45	58.92	55.08	76.59	75.48
15 (-4Cl)	31,94±0,89	33,48±0,66	31.82	38.17	64.50	65.23
16 (-4F)	38,02±0,09	36,73±0,45	23.38	44.72	53.98	68.96

17 (-4NO ₂)	61,61±0,03	56,97±0,51	56.53	5.02	84.87	54.25
18 (-3CF ₃)	55,88±0,09	27,70±0,25	38.23	48.35	63.95	70.08
19 (-4CF ₃)	31,66±0,09	28,65±0,23	52.01	50.86	77.09	76.90
20 (-2F, -4CF ₃)	42,92±0,09	36,59±0,02	15.58	*	51.98	18.85
21 (-2F, -5CF ₃)	39,50±0,28	36,15±0,17	28.71	20.67	58.49	50.30
22 (-4OCF ₃)	38,25±0,22	11,86±0,25	35.83	44.11	63.26	63.55
23 (-4SCH ₃)	---	---	---	---	---	---
24 (-4SCF ₃)	25,68±0,36	17,17±0,38	26.29	30.34	58.24	68.36
25 (İzoniyazit)	52,30±0,11	20,58±0,20	54.56	62.33	79.05	77.21
26 (-4H)	30,54±0,32	17,89±0,30	44.51	75.70	65.50	88.28
27 (-4Br)	65,55±1,18	55,99±0,79	58.70	54.13	76.85	78.02
28 (-4Cl)	72,90±0,32	16,49±0,03	65.93	72.97	83.41	86.91
29 (-4F)	13,88±0,50	36,31±0,03	59.64	52.26	71.47	75.80
30 (-4OCH ₃)	53,33±0,23	18,02±0,07	61.30	65.51	88.52	81.82
31 (-4CH ₃)	41,38±0,67	32,51±0,23	52.66	81.27	77.78	99.18
32 (-4NO ₂)	27,06±0,58	28,28±0,02	26.04	50.14	55.85	68.51
33 (-2OCF ₃)	23,85±0,18	40,02±0,03	60.32	69.69	72.73	94.31
34 (-3OCF ₃)	55,47±0,16	45,72±0,021	35.51	61.67	62.97	88.80
35 (-4OCF ₃)	24,91±0,37	34,36±0,16	21.73	43.84	56.21	66.19
5-FU	69,46±0,07	80,34±0,04				

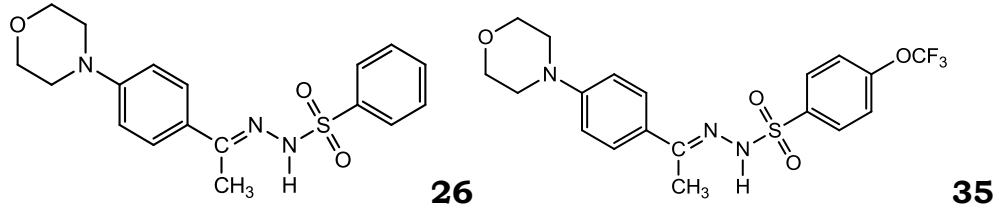
--- 23 nolu bileşik madde miktarı yetersiz olduğu için çalışılmamıştır.

5.3.2. Enzim Aktivitesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

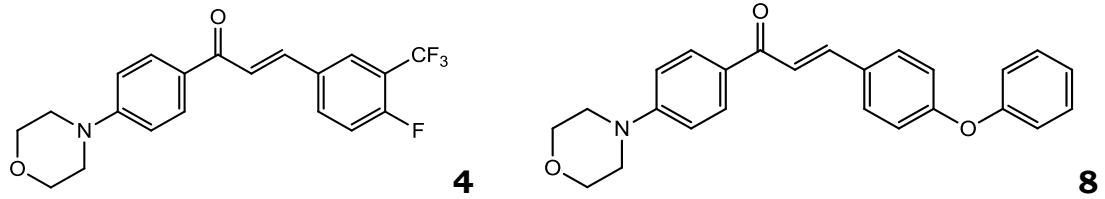
Enzimler biyolojik sistemlerdeki tüm reaksiyonları katalizleyen, kontrol eden ve hızlandıran doğal katalizörlerdir. Biyolojik sistemlerdeki reaksiyonların kontrolünde önemli oldukları için birçok hastalığın önlenmesinde hedef olarak seçilmişlerdir. İlaç olarak kullanılan maddelerin yaklaşık olarak yüzde 45'i enzim inhibitörü olarak görev yapmaktadır. Karbonik anhidraz inhibitörleri gibi hastalıkların tedavisinde kullanıldığı için bu enzimin inhibitörlerinin tespiti ve yeni inhibitörlerin araştırılması önemlidir (Supuran vd., 2007). Bu nedenle sentezlenen maddelerin karbonik anhidraz I (CAI) ve karbonik anhidraz II (CAII) üzerinde etkisini araştırılmıştır. CAI enzimine karşı yirmi molekül inhibisyon etkisi göstermiştir. En yüksek inhibisyon etkisine sahip molekül 45 μ M IC₅₀ değeri ile **16** nolu bileşiktir. Bu bileşik daha aktif moleküllerin sentezi için çıkış maddesi olarak kullanılabilir.



CA II enzimine karşı moleküller farklı etkiler göstermiştir. En göze çarpan etki enzim üzerinde **26** ve **35** nolu bileşiklerin sırayla 30 ve 34 μ M gibi düşük AC₅₀ değerlerinde aktivasyon etkisi göstermesidir. Enzimlerin inhibitörleri ilaç olarak kullanılabileceği gibi genetik eksiklik veya enzimin sentezlenmesinde problem olması durumunda, aktivatörleri enzimlerin miktar olarak eksikliğinden kaynaklanan problemleri enzimi daha aktif çalıştırarak telafi edebilirler. Bu açıdan güçlü aktivatörlerin tesbiti önemli olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca inhibitörler olarak tesbit edilen bileşikler daha aktif moleküllerin sentezinde kullanılabilir.



Piruvat kinaz M2 (PKM2) kanser, cenin gibi hızlı çoğalma eğiliminde olan dokulara spesifik sentezlenen glikoliz yolunun son enzimidir. Bu enzim glikozun hücre içi kullanımının kontrolünde önemli bir rol üstlenmektedir. Bu hücreler glikozu hem hücre içi ATP üretimi için hem de lipid, protein, DNA ve RNA gibi hücrenin yapı taşlarını oluşturan moleküllerin sentezlenmesinde kullanırlar (Mazurek vd., 2005). Glikozun enerji için mi yoksa biyomakromoleküllerin sentezi için mi kullanılacağı PKM2 enziminin aktivasyonu ve inhibisyonu ile kontrol edilir. Eğer hücrenin enerji ihtiyacı varsa enzim aktive edilir. Arametabolit ihtiyacı varsa bu enzim inhibe edilerek glikoliz hücrelerin çoğalması ve inşası için yönlendirilir (Cortes-Cros vd., 2013). Bu nedenle bu enzimin hem inhibitörlerinin hem de aktivatörlerinin ilaç olarak kullanılabileceği literatürde belirtilmiştir. Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin PKM 2 enzim aktivitesi değerlendirildiğinde, **8** nolu bileşik 2,20 μM gibi çok düşük bir AC_{50} değeri ile PKM2 enzimini aktive etmiştir. Bu bileşik bu enzim için aktivatör olarak tanımlanabilir. **4** nolu bileşik diğer enzimler üzerinde herhangi bir etki göstermezken bu enzim üzerinde 26 μM gibi düşük IC_{50} değeri ile inhibisyon etkisi göstermesi dikkat çekici bir sonuçtur. Bu bileşik seçici bir inhibitör olarak değerlendirilebilir.



SONUÇ

Bu tez çalışması kapsamında, başlangıç maddesi olan 4'-morfolinoasetofenon sabit tutularak 13 kalkon türevi (**1-13**) ve 22 hidrazon türevi (**14-35**) bileşik olmak üzere toplam 35 bileşik sentezlendi. Sentezlenen bu bileşiklerden 26 tanesi yeni sentez edilirken, 9 tanesi literatürde kayıtlıdır. Sentezlenen moleküllerin yapıları spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır. Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin C6 ve HeLa hücre hatları üzerinde antikanser aktiviteleri incelenmiş ve kalkon türevi bileşiklerin C6 hücresine karşı aktivitesi, Hela hücresine karşı aktivitesiyle karşılaştırdığımızda daha yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Kalkon türevi bileşiklerin, hidrazon bileşiklerinden daha aktif olduğu tespit edilmiştir. Bileşiklerin C6 hücresinde antikanser aktiviteleri incelendiğinde; bileşik **1** ve **2**'nin yüksek konsantrasyonlarda (100-50 μ M) standart olarak kullanılan 5-florourasilden daha yüksek aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Bileşik **17-18** ve **25**'in yüksek konsantrasyonlarda (100-50 μ M) standart olarak kullanılan 5-florourasil ile kıyaslandığında ılımlı bir aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Bileşik **28**'in yüksek konsantrasyonlarda (100 μ M) referans standarttan daha yüksek aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Bileşiklerin HeLa hücresine karşı antikanser aktiviteleri incelendiğinde; bileşik **1** ve **2**'nin yüksek konsantrasyonlarda (100-50 μ M) standart olarak kullanılan 5-florourasilden daha yüksek aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Bileşik **27**'nin ise, referans standartta kıyasla ılımlı bir aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Sentezlenen moleküllerin karbonik anhidraz I (CAI) ve karbonik anhidraz II (CAII) üzerinde etkisi araştırıldı. CA I enzimine karşı yirmi molekül inhibisyon etkisi göstermiştir. En yüksek inhibisyon

etkisine sahip molekül 45 μM IC_{50} değeri ile **16** nolu bileşiktir. Bu bileşik daha aktif moleküllerin sentezi için çıkış maddesi olarak kullanılabilir. Piruvat kinaz M2 (PKM2) enzimi üzerine aktivitesi incelendiğinde; **8** nolu bileşik 2,20 μM gibi çok düşük bir AC_{50} değeri ile Piruvat kinaz M2 (PKM2) enzimini aktive etmiştir. Bu bileşik bu enzim için aktivatör olarak tanımlanabilir.

Bundan sonraki aşamada antikanser ve enzim aktiviteleri sonucunda aktif olarak tespit edilen bileşikler üzerinde modifikasyonlar yaparak daha etkili bir molekül tasarlamayı amaçlamaktayız.



KAYNAKLAR

Achanta, G., Modzelewska, A., Feng, L., Khan, S.R., Huang, P., (2006). A boronic-chalcone derivative exhibits potent anticancer activity through inhibition of the proteasome. *Molecular Pharmacology*. **70**, 426-433.

Alam, M.S., Choi, S., Lee, D. (2017). Synthesis, anticancer, and docking studies of salicyl-hydrazone analogues: A novel series of small potent tropomyosin receptor kinase A inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **25**, 389-396.

Al-Ashmawi, M.L., Shabaan, M. A., Omar, R.H. (1993). Synthesis of certain substituted 7-chloro-4-quinazolones of pharmaceutical interest. *Zagazig Journal of Pharmaceutical Sciences*. **2**, 158-168.

Al-Masum, M., Eunice, N., Maya, C. W. (2011) Palladium-catalyzed direct cross-coupling of potassium styryltrifluoroborates and benzoyl chlorides—a one step method for chalcone synthesis. *Tetrahedron Letters*. **52**, 1008-1010.

Altıntop, M.D., Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Ilgın, S., Atlı, Ö., Can, G., Kaplancıklı, Z.A. (2012). Synthesis and biological evaluation of some hydrazone derivatives as new anticandidal and anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **58**, 299-307.

Amâl, H.; Ergenç, N., (1957). Some isonicoticoyl-hydrazones. *İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Mecmuası*, **22**, 390-392.

Anderson, K.M.W.a.N.G., (1948). Electrometric and colorimetric determination of carbonic anhydrase. *The Journal of Biological Chemistry*. **176**, 147-154.

Angelova, V.T., Valcheva, V., Vassilev, N., Buyukliev, R., Momekov, G., Dimitrov, I., Saso, L., DJukic, M., Shivachev, B. (2017). Antimycobacterial activity of novel hydrazide-hydrazone derivatives with 2H-chromene and coumarin scaffold. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **27**, 223-227.

Asati, V., Sahu, N.K., Rathore, A., Sahu, S., Kohli, D.V. (2015). Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of some 1,3-benzothiazole-2-ylhydrazone derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*. **8**, 495-499.

Awasthi, S.K., Mishra, N., Kumar, B., Sharma, M., Bhattacharya, A., Mishra, L.C., Bhasin, V.K., (2009). Potent antimalarial activity of newly synthesized substituted chalcone analogs *in vitro*. *Medicinal Chemistry Research*. **18**, 407-420.

Awasthi, S.K., Mishra, N., Dixit, S.K., Singh, A., Yadav, M., Yadav, S.S., Rathaur, S., (2009). Antifilarial activity of 1,3-diarylpropen-1-one: Effect on glutathione-S-transferase, a phase-II detoxification enzyme. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **80**, 764-768.

Bag, S., Ramar, S., Degani, M.S., (2009). Synthesis and biological evaluation of α,β -unsaturated ketone as potential antifungal agents. *Medicinal Chemistry Research*. **18**, 309-316.

Begum, N.A, Roy, N., Laskar, R.A., Roy, K., (2011). Mosquito larvicidal studies of some chalcone analogues and their derived products: structure-activity relationship analysis. *Medicinal Chemistry Research*. **20**, 184-191.

Beynon, J.H., (1960). "Mass Spectrometry and its applications to Organic Chemistry", Elsevier Publishing Company, Amsterdam, p.270.

Bozkurt, A., (2000). Antineoplastik ilaclar, Farmakoloji Ders Kitabı (icinde), T. A. Bokesoy, I. Cakıcı, M. Melli (Eds.). Gazi Kitabevi, Ankara, 625-640.

Bhatia, N.M., Mahadik, K.R., Bhatia, M.S., (2009). QSAR analysis of 1,3-diaryl-2-propen-1-ones and their indole analogs for designing potent antibacterial agents. *Chemical Papers*. **63**, 456-463.

Calabresi, P., Chabner, B. A., (2001). Chemotherapy of neoplastic diseases, Goodman-Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (icinde), J. G. Hardman, L.E. Limbird (Eds.), 10. Edition, McGraw-Hill, New York, 1386.

Chakravarty, D., Bose, A. (1964). Synthesis and antitubercular activity of isonicotinoyl and cyanoacetyl hydrazones. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **53**, 1036-1039.

Chauhan, S.S., Singh, A.K., Meena, S., Lohani, M., Singh, A., Arya, R. K., Srikanth, Cheruvu, H., Sarkar, J., Gayen, R.J., Datta, D., Chauhan, P.M.S., (2014). Synthesis of novel b-carboline based chalcones with high cytotoxic activity against breast cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **24**, 2820-2824.

Cheng, M.S., Shili, R., Kenyon, G., (2000). A solid phase synthesis of chalcones by Claisen-Schmidt condensations. *Chinese Chemical Letters*. **11**, 851-854.

Chimenti, F., Fioravanti, R., Bolasco, A., Chimenti, P., Secci, D., Rossi, F., Yanez, M., Francisco, O.F., Ortuso, F., Alcaro, S., (2009). Chalcones: A valid scaffold for monoamine oxidases inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*. **10**, 1-8.

Christofk, H.R., Vander Heiden, M.G., Wu, N., Asara, J.M., Cantley, L.C., (2008). Pyruvate kinase M2 is a phosphotyrosine-binding protein. *Nature*. **452**, 181-186.

Coa, J.C., Castrillon, W., Cardona, W., Carda, M., Ospina, V., Muñoz, J.A., Velez, I.D., Robledo, S.M. (2015) Synthesis, leishmanicidal, trypanocidal and cytotoxic activity of quinoline-hydrazone hybrids, *European Journal of Medicinal Chemistry*. **101**, 746-753.

Concha, C., Quintana, C., Klahn, A.H., Artigas, V., Fuentealba, M., Biot, C., Halloum, I., Kremer, L., López R., Romanos, J., Huentupil, Y., Arancibia, Rodrigo. (2017). Organometallic tosyl hydrazones: Synthesis, characterization, crystal structures and in vitro evaluation for anti-Mycobacterium tuberculosis and antiproliferative activities. *Polyhedron*. **131**, 40-45.

Dalip, K., N. Maruthi, K., Kanako, A., Eriko, K., Hiroshi, H., Takeo, I., (2010). Synthesis and biological evaluation of indolyl chalcones as antitumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **20**, 3916-3919.

Deng, X., Mani, N. S. (2006). A facile, environmentally benign sulfonamide synthesis in water. *The Royal Society of Chemistry*. S1-S51.

Dweedar, H.E., Mahrous, H., Ibrahim, H.S., Abdel-Aziz, H.A. (2014). Analogue-based design, synthesis and biological evaluation of 3-substituted-(methylenehydrazono)indolin-2-ones as anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **78**, 275-280.

Echeverria, C., Santibanez, J.F., Donoso-Tauda, O., Escobar, C.A., Tagle, R.R., (2009). Structural antitumoral activity relationships of synthetic chalcones. *International Journal of Molecular Sciences*. **10**, 221-231.

Eddarir, S., Cotellet, N., Bakkour, Y., Rolando, C. (2003). An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron Letters*. **44**, 5359-5363.

El-Sabbagh, O., Rady, H.M. (2009). Synthesis of new acridines and hydrazones derived from cyclic β -diketone for cytotoxic and antiviral evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **44**, 3680–3686.

Franks, L. M., Teich, N. M., (1996). Cellular and Molecular Biology of Cancer, 3. Edition, Oxford University Press, New York, USA. **2–4**, 21–25.

Fringuelli, F., Pizzo, F., Vittoriani, C., Vaccaro, L. (2004). Polystyryl-supported TBD as an efficient and reusable catalyst undersolvent-free conditions. *Chemical Communications*. **23**, 2756–2757.

Fu, D., Zhang, S., Liu, Y., Zhang, L., Liu, J., Song, J., Zhao, R., Li, F., Sun, H., Liu, H., Zhang, Y., (2016). Design, synthesis and antiproliferative activity studies of novel dithiocarbamate–chalcone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **26**, 3918–3922.

Gilmour, K.M (2010). Perspectives on carbonic anhydrase. *Comparative Biochemistry and Physiology - A Molecular and Integrative Physiology*. **157**, 193–197.

Goel, A., Mathupala, S.P., Pedersen, P.L.(2003). Glucose metabolism in cancer: Evidence that demethylation events play a role in activating type II hexokinase gene expression. *Journal of Biological Chemistry*. **278**, 15333–15340.

Gupta, V., Bamezai, R.N. (2010). Human pyruvate kinase M2: a multifunctional protein. *Protein science : A Publication of the Protein Society*. **19**, 2031–2044.

Gürsoy, E. (2012). İmidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi keton hidrazon ve spirotiyazolidinonlar üzerinde çalışmalar. İ.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul.

Hamanaka, R.B., Chandel, N.S. (2012). Targeting glucose metabolism for cancer therapy. *The Journal of Experimental Medicine*. **209**, 211–215.

Hamdi, N., Fischmeister, C., Puerta, M.C., Valerga, P., (2011). A rapid access to new coumarinyl chalcone and substituted chromeno[4,3-*c*]pyrazol-4(1*H*)-ones and their antibacterial and DPPH radical scavenging activities. *Medicinal Chemistry Research*. **19**, 1–16.

Harris, I., McCracken, S., Mak, T.W. (2012). PKM2: a gatekeeper between growth and survival. *Cell research*. **22**, 447–449.

Husain M.I., Srivastava V.P., Srivastava G.C., Srivastava R.C.(1984) Synthesis and hypoglycemic activity of some new N-p-

(hydrazonocarbonyl)phenyl 4-substituted-benzensulfonamides. *Journal of the Indian Chemical Society.* **60**, 578-579.

Ilango, K., Valentina, P., Saluja, G., (2010). Synthesis and *in-vitro* anticancer activity of some substituted chalcone derivatives. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* **1**, 354-359.

Jeon, K.H., Yu, H.B., Kwak, S.Y., Kwon. Y., Na, Y., (2016). Synthesis and topoisomerases inhibitory activity of heteroaromatic chalcones. *Bioorganic Medicinal Chemistry.* **24**, 5921-5928.

Jin, C., Liang, Y-J., He, H., Fu, L., (2013). Synthesis and antitumor activity of novel chalcone derivatives. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* **67**, 215-217.

Joshi, S. D., Vagdevi, H. M., Vaidya, V. P., Gadaginamath, G.S. (2008). Synthesis of new 4-pyrrol-1-yl benzoic acid hydrazide analogs and some derived oxadiazole, triazole and pyrrole ring systems: A novel class of potential antibacterial and antitubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry.* **43**, 1989-1996.

Kang, W., Li D., Han, T., Sun, L., Fu, Y., Sai, C., Li, Z., Hua, H. (2016). New chalcone and pterocarpoid derivatives from the roots of *Flemingia philippinensis* with antiproliferative activity and apoptosis-inducing property. *Fitoterapia.* **112**, 222-228.

Karakuş, S. (2001). 2-(4-Aminofenil)-5-sübstitüeamino-1,3,4-tiyadiazollerden türeyen bazı bileşiklerin sentezi ve spektral verileri. M.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, İstanbul

Karaman, Nurcan., Oruç-Emre, Emine Elçin., Sıcak, Yusuf., Çatıkkaş, Berna., Karaküçük-İyidoğan, Aysegül., Öztürk, Mehmet. (2016) Microwave-assisted synthesis of new sulfonyl hydrazones, screening of biological activities and investigation of structure-activity relationship. *Medicinal Chemistry Research.* **25**, 1590-1607.

Karp, G., Cell and Molecular Biology Concepts and Experiments, (2005). 4. Edition, John Wiley & Sons. USA, 669.

Kaushik, S., Kumar, N., Drabu S., (2010). Synthesis and anticonvulsant activities of phenoxychalcones. *The Pharma Research.* **3**, 257-262.

Kayarmar, R., Nagaraja, G.K., Naik, P., Manjunatha, H., Revanasiddappa, B.C., Arulmoli, T. (2014). Synthesis and characterization of novel imidazoquinoline based 2-azetidinones as

potent antimicrobial and anticancer agents. *Journal of Saudi Chemical Society*. 30.

Kaynak, FB., Öztürk, D., Özbey, S., Çapan, G. (2005). New *N'*-alkylidene/cycloalkylidene derivatives of 5-methyl-3-phenyl-1*H*-indole-2-carbohydrazide: synthesis, crystal structure, and quantum mechanical calculations. *J Mol Structure*. **740**, 213-221.

Kemp, W. Organic Spectroscopy (1987). 2nd ed. Macmillan Publishers Ltd. London s.162 .

Kingston, D.G., Tannenbaum, H.P., Buker, G.B., Dimmock, J.R., Taylor, W.G. Spectrometry of organic compounds. Part VI. Mass spectra of substituted aroylhydrazones. *J Chem Soc*. **1970**, 2574-2577.

Klug, S., Cummings, M. R., (2002). Genetik, 6. Baskı, Palme Yayıncılık, Ankara, 24, **28**, 635-651.

Kocabalkanlı, A., 1990. 4-Sinamoilantipirin Türevleri (Antipirin türevli kalkon analogları üzerinde çalışmalar). (Yüksek Lisans Tezi), İstanbul Üniversitesi, İSTANBUL.

Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B., Oruç, E., Unsalan, S., Kandemirli, F., Shvets, N., Rollas, S., Anatoly, D. (2006). Synthesis and characterization of novel hydrazide-hydrazones and the study of their structure-antituberculosis activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **41**, 1253-1261.

Koruncev, D., Babic, I., Cvetnic, S., Deljac, A. (1976). Antibacterial and antiviral effects in a series of hydrazides and hydrazones derived from quinoline-2-carboxylic acid. *Acta pharmaceutica Jugoslavica*. **25**, 241-246.

Krishnakumar, B., Velmurugan, R., Swaminathan, M. (2011). TiO₂-SO₄ 2- as a novel solid acid catalyst for highly efficient, solvent free and easy synthesis of chalcones under microwave irradiation. *Catalysis Communications*. **12**, 375-379.

Kumar , A., Siddharth, S., Vishwa, D. T., Suman, S. (2010). Synthesis of chalcones and flavanones using Julia-Kocienski olefination, *Tetrahedron*. **66**, 9445-9449.

Kumar, D., Kumar, N.M., Tantak, M.P., Ogura, M., Kusaka, E., Ito, T. (2014). Synthesis and identification of α -cyano bis(indolyl)chalcones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* as novel anticancer agents. **24**, 5170-5174.

Kumar, V., Basavarajaswamy, G., Rai, M.V., Poojary, B., Pai, V.R., Shruthi, N., Bhat, Mahima. (2015). B. Rapid 'one-pot' synthesis of a novel benzimidazole-5-carboxylate and its hydrazone derivatives as potential anti-inflammatory and antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **25**, 1420-1426.

Kursun BS *et al.* (2011). Antiproliferative activity of the substituted morpholine derivatives chalcone. Turkish Patent Institute, TPE 2011/05601.

Lahtchev, K.L., Batovska, D.I., Parushev, S.P., Ubiyvovk, V.M., Sibirny, A.A., (2008). Antifungal activity of chalcones: A mechanistic study using various yeast strains. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **43**, 2220-2228.

Larner, J. M., Grosh, W. W., (2005). Mechanisms of action of antineoplastic drugs, Broody's Human Pharmacology (icinde), K. P. Minneman, L. Wecker (Eds.), Elsevier Mosby. Pennsylvania, 523.

Li, J., Feng, J., Li, M., Wang, Q., Su, Y., Jia, Z. (2013) Studies of manufacturing controlled-release graphene acid and catalyzing synthesis of chalcone with ClaiseneSchmidt condensation reaction. *Solid State Sciences*. **21**,1-5.

Li, J., Li, D., Xu, Y., Guo, Z., Liu, X., Yang, H., Wu, L., Wang, L., (2017). Design, synthesis, biological evaluation, and molecular docking of chalcone derivatives as anti-inflammatory agents. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*. **27**, 602-606.

Lim, S.S., Kim, H.S., Lee, D.U., (2007). *In vitro* antimalarial activity of flavonoids and chalcones. *Bulletin of the Korean Chemical Society*. **28**, 2495-2497.

Lindgren, E.B., Brito, M., Vasconcelos, T.R.A., Moraes, M.O., Montenegro, R.C., Yoneda, J., Leal K. (2014). Synthesis and anticancer activity of (E)-2-benzothiazole hydrazones. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **86**, 12-16.

Liu, M., Wilairat, P., Go, M.L., (2001). Antimalarial Alkoxyated and Hydroxylated Chalcones: Structure-Activity Relationship Analysis. *Journal of Medicinal Chemistry*. **44**, 4443-4452.

Liu, W., Li, H., Zhao, B., Shin, D., Lian, S., Miao, J. (2009). Synthesis of novel ribavirin hydrazone derivatives and anti-proliferative activity against A549 lung cancer cells. *Carbohydrate Research*. **344** , 1270-1275.

Loncle, C., Brunel, J., Vidal, N., Dherbomez, M., Letourneux, Y. (2004). Synthesis and antifungal activity of cholesterol-hydrazone

derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **39**, 1067-1071.

Lunardi, F., Guzela, M., Rodrigues, A.T., Corre, R., Eger-Mangrich, I., Steindel, M., Grisard, E.C., Assreuy, J., Calixto, J.B., Santos, A.R.S. (2003). Trypanocidal and leishmanicidal properties of substitution-containing chalcones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **47**, 1449-1451.

Machakanur, S.S., Patil, B.R., Badiger, D. S., Bakale, R., Gudasi, K.B., Annie Bligh, S.W. (2012). Synthesis, characterization and anticancer evaluation of novel tri-arm star shaped 1,3,5-triazine hydrazones. *Journal of Molecular Structure*. **1011**, 121-127.

Maren, T.H. (1960). A simplified micromethod for the determination of carbonic anhydrase and its inhibitors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **130**, 26-29.

Massah, A. R., Azadi, D., Aliyan, H., Momeni, A. R., Naghash, H. J., Kazemi, F. (2008). An Efficient Method for the Synthesis of *N*-Acylsulfonamides: One-pot Sulfonylation and Acylation of Primary Arylamines under Solvent-Free Conditions. *Monatshefte für Chemie*. **139**, 233-240.

Melnyk, P.; Leorux, V.; Sergheraert, C.; Grellier, P., (2006). Desing, synthesis and *in vitro* antimalarial activity of an acylhydrazone library. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **16**, 31-35.

Mphahlele, J.M., Maluleka, M.M. (2016). Trifluoroacetylation of indole-chalcones derived from the 2-amino-3-(arylethynyl)-5-bromo-iodochalcones. *Journal of Fluorine Chemistry*. **189**, 88-95.

Motta, L.F., Gaudio, A.C., Takahata, Y. (2006). Quantitative structure-activity relationships of a series of chalcone derivatives (1,3-diphenyl-2-propen-1-one) as anti-*Plasmodium falciparum* agents (antimalaria agents). *Internet Electronic Journal of Molecular Design*. **5**, 555-569.

Nagaraju, M., Deepthi, G.E., Ashwini, C., Vishnuvardhan, M. V. P. S., Nayak, V. L., Rajesh, C., Ramakrishna, S., Gawali, B. B., (2012) Synthesis and selective cytotoxic activity of novel hybrid chalcones against prostate cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **22**, 4314-4317.

Najafian, M., Ebrahim-Habibi, A., Hezareh, N., Yaghmaei P., Parivar, K., Larijani, B., (2011). *Trans*-chalcone: a novel small molecule inhibitor of mammalian alpha-amylase. *Molecular Biology Reports*. **38**, 1617-1620.

Nasir, A. B. S., Jasamai, M., Jantan, I., Ahmad, W. (2013). Review of Methods and Various Catalysts Used for Chalcone Synthesis. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. **10**, 73-83.

Nasr, T., Bondock, S., Youns, M. (2014). Anticancer activity of new coumarin substituted hydrazide-hydrazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **76**, 539-548.

Noshiranzadeh, N., Heidari, A., Haghi, F., Bikas, R., Lis, T. (2017). Chiral lactic hydrazone derivatives as potential bioactive antibacterial agents: Synthesis, spectroscopic, structural and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*. **1128**, 391-399.

Nun, P., Martin, C., Martinez, Jean., Lamaty, F. (2011). Solvent-free synthesis of hydrazones and their subsequent N-alkylation in a Ball-mill. *Tetrahedron*. **67** (2011) 8187-8194

Ortega, I.S., Ocayo, F., Santos, J.C., Trujillo, A., Escobar, C. A. (2017). Synthesis, characterization and crystal structure of 40 - ethynylflavanone and its chalcone precursor. *Journal of Molecular Structure*. **1128**, 361-367.

Ozadali, K., Tan, O.U., Yogeeswari, P., Dharmajan, S., Balkan, A. (2014). Synthesis and antimycobacterial activities of some new thiazolyhydrazone derivatives. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*. **24**, 1695-1697.

Özdemir, A.; Turan-Zitouni, G.; Kaplancıklı, Z.A.; Tunalı, Y., (2009). Synthesis and biological activities of new hydrazide derivatives, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. **24**, 825-831.

Pandeya, S. N.; Raja, A. S.; Stables, J.P., (2002). Synthesis and anticonvulsant activities of *N*-substituted arylsemicarbazones. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. **5**, 266-271.

Patel, N. B.; Patel, S. D., (2010). Synthesis and antimicrobial study of fluoroquinolone-based 4-thiazolidinones. *Medicinal Chemistry Research*. **19**, 757- 770.

Petrov, V.A., Marshall, W. (2015). Chemo- and stereo-selectivity in oxidation of fluorinated cyclic sulfides by *m*-chloroperoxybenzoic acid. *Journal of Fluorine Chemistry*. **169**, 6-11.

Prakash, S.G.K., Paknia, F., Narayanan, A., Rasul, G., Mathew T., Olah, G.A. (2012). Efficient synthesis of trifluoromethylated dihydrochalcones, aryl vinyl ketones and indanones by superelectrophilic activation of 4,4,4-trifluoro/3-(trifluoromethyl)crotonic acids. *Journal of Fluorine Chemistry*. **143**,

Rahman, V.P.M.; Munkhtar, S.; Ansari, W.H.; Leminerei G., (2005). Synthesis, stereochemistry and biological activity of some novel long alkyl chain substituted thiazolidin-4-ones and thiazan-4-one from 10-undecenoic acid hydrazide. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **40**, 173-184.

Rane, R.A., Sahu, S.D.G., Shweta, D. G., Mahajan, A.A., Shah, C. P., Bangalore, P., (2013) Synthesis and evaluation of novel marine bromopyrrole alkaloidbased hybrids as anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **63**, 793-799.

Rangarajan, T. M., Devic, K., Verma, A.K., Singha, R.P., Singh, R. P. (2016). A general and efficient Pd-catalyzed rapid 2-fluoroethoxylation of bromo-chalcones. *Journal of Fluorine Chemistry*. **186**, 101-110.

Rando D., Sato, D.N., Siqueira, L., Malvezzi, A., Leite, C.Q.F., Amaral, A.T., Ferreira, E.I., Tavares, L.C. (2002). Potential tuberculostatic agents. Topliss application on benzoic acid [(5-Nitrothiophene-2-yl)methylene] hydrazide series. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **10**, 557-560.

Romagnoli, R., Baraldi, P.G., Carrion, M.D., Cara, C.L., Cruz-Lopez, O., Preti, D., (2008). Design, synthesis and biological evaluation of thiophene analogues of chalcones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **16**, 5367-5376.

Rollas, S., Gülerman, N., Erdeniz, H. (2002). Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-fluorobenzoic acid hydrazide and 3-acetyl-2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazolines. *II Farmaco*. **57**, 171-174.

Ruacan, S., Karsinogenez, (2003). Klinik Onkolojinin Biyolojik Temelleri, XV. Ulusal Kanser Kongresi, Nisan, **23**, Antalya, 5-11.

Salae, A.W., Chairerk, O., Sukkoet, P., Chairat, U.P., Tuntiwachwuttikul, P., Chalermglin, P., Ruchirawat, S. (2017). Antiplasmodial dimeric chalcone derivatives from the roots of *Uvaria siamensis*. *Phytochemistry*. **135**, 135-143.

Sankappa, R. U., Isloor, A.M., Shetty, P., Pai, K.S.R., Fun, H.K. (2015). Synthesis and in vitro biological evaluation of new pyrazole chalcones and heterocyclic diamides as potential anticancer agents. *Arabian Journal of Chemistry*. **8**, 317-321.

Sebti, S., Solhy A., Tahir, R., Smahi, A. (2002). Modified hydroxyapatite with sodium nitrate: an efficient new solid catalyst for

the Claisen–Schmidt condensation *Applied Catalysis A: General*. **235**, 273-281.

Singh, H., Sindhu, J., Khurana, J. M. (2015). Synthesis and photophysical properties of novel chloroquinoline based chalcone derivatives containing 1,2,3-triazole moiety. *Journal of Luminescence*. **158**, 340-350.

Sivakumar, P.M., Prabhakar, P.K., Doble, M. (2011). Synthesis, antioxidant evaluation and quantitative structureactivity relationship studies of chalcones. *Medicinal Chemistry Research*. **20**, 482-492.

Sridhara, S.K., Pandeyab, S.N., Stables, J.P., Ramesha, A. (2002). Anticonvulsant activity of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. **16**, 129-132.

Sriram, D., Yogeeswari, P., Kumar Vyas, D.R., Senthilkumar P., Bhat, P., Srividya, M. (2010) 5-Nitro-2-furoic acid hydrazones: Design, synthesis and in vitro antimycobacterial evaluation against log and starved phase cultures. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **20**, 4313-4316.

Sondhi, S. M., Dinodia, M., Kumar, A. (2006). Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity evaluation of some amidine and hydrazone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **14**, 4657-4663.

Somani, R., Pawar, S., Nikam, S., Shirodkar, P., Kadam, V. (2010). Microwave assisted synthesis and antimicrobial activity of some schiff's bases. *International Journal of ChemTech Research*. **2**, 860-864.

Supuran, C.T., Vullo, D., Manole, G., Casini, A., Scozzafava, A. (2004b). Designing of novel carbonic anhydrase inhibitors and activators. *Current Medicinal Chemistry: Cardiovascular and Hematological Agents*. **2**, 49-68.

Supuran, C.T. (2008). Carbonic anhydrases: Novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nature Reviews Drug Discovery*. **7**, 168-181.

Szliszka, E., Czuba, Z.P., Mazur, B., Sedek, L., Paradysz, A., Krol, W. (2010). Chalcones enhance TRAIL-induced apoptosis in prostate cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences*. **11**, 1-13.

Tahaa, M., Shaha, S.A.A., Afifa, M., Zulkefleec, M., Sultana, S., Wadoodd, A., Rahime, F., Ismail, N.H. (2016). Morpholine hydrazone

scaffold: Synthesis, anticancer activity and docking studies. *Chinese Chemical Letters*. **28**, 607-611.

Ur F. Yeni 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapı aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul 2001.

Van de Sande, C., Serum, J.W., Vandewalle, M. (1972). Studies in Organic Mass Spectrometry-XII: Mass Spectra of Chalcones and Flavanones. The Isomerisation of 2-Hydroxy-chalcones and flavanone. *Organic Mass Spectroscopy*. **6**, 1333.

Vanangamudi, G., Subramanian, M., Thirunarayanan, G. (2017). Synthesis, spectral linearity, antimicrobial, antioxidant and insect antifeedant activities of some 2,5-dimethyl-3-thienyl chalcones. *Arabian Journal of Chemistry*. **10**, 1254-1266.

Vasil'ev, R.F., Kancheva, V.D., Fedorova, G.F., Batovska, D.I., Trofimov, A.V., (2010). Antioxidant activity of chalcones: The chemiluminescence determination of the reactivity and the quantum chemical calculation of the energies and structures of reagents and intermediates. *Kinetics and Catalysis*. **51**, 533-541.

Vogel, S., Ohmayer, S., Brunner, G., Heilmann, J., (2008). Natural and non-natural prenylated chalcones: Synthesis, cytotoxicity and anti-oxidative activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **16**, 4286-4293.

Wang, B., Supuran, C.T., Winum, J.-Y. (2009). Drug design of zinc-enzyme inhibitors: functional, structural, and disease applications. John Wiley & Sons.

Wang, Y., Yan, H., Ma, C., Lu, D. (2015). Synthesis and anticancer activities of novel 8-azapurine carbocyclic nucleoside hydrazones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **25**, 4461-4463.

Wei, H., Zhang, X., Wu, G., Yang, X., Pan, S., Wang, Y. (2013). Chalcone derivatives from the fern *Cyclosorus parasiticus* and their anti-proliferative activity. *Food and Chemical Toxicology*. **60**, 147-152.

Wu, X., Neumann, H., Spannenberg, A., Schulz, T., Jiao, H., Beller, M. (2010). Development of a General Palladium-Catalyzed Carbonylative Heck Reaction of Aryl Halides. *Journal of American Chemical Society*. **132**, 14596-14602.

Yadav, H.L., Gupta, P., Pawar, P.S., Singour, P.K., Patil, U.K., (2011). Synthesis and biological evaluation of antiinflammatory activity of 1,3-diphenyl propenone derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, **20**, 461-465.

Yadav, P., Lal, K., Kumar, A., Guru, S.K., Jaglan, S., Bhushan S. (2017). Green synthesis and anticancer potential of chalcone linked-1,2,3-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **126**, 944-953.

Yale, H.L., Losee K., Martins J., Holsing M., Perry F. M., Bernstein J. (1953). Chemotherapy of experimental tuberculosis . VIII. The synthesis of acid hydrazides, their derivatives and related compounds. *Journal of the American Chemical Society*,. **75**, 1933-1942.

Yang, G., Yang, J., Wanga, C., Fan, S., Xie, P., Xu, C. (2014). Microwave-assisted TsOH/SiO₂-catalyzed one-pot synthesis of novel fluoro-substituted coumarin hydrazones under solvent-free conditions. *Journal of Fluorine Chemistry*. **168**, 1–8.

Yayli, N., Ucuncu, O., Yasar, A., Kucuk, M., Akyuz, E., Karaoglu, S.A., (2006). Synthesis and biological activities of *N*-alkyl derivatives of *o*-, *m*-, and *p*-nitro (*E*)-4-azachalcones and stereoselective photochemistry in solution with theoretical calculations. *Turkish Journal of Chemistry*. **30**, 505-514.

Yılmaz N. (1997). 4-Nitrobenzoik asit hidrazidinden türeyen 3,4,5-trisüstitüe-1,2,4-triazollerin , bazı metabolitlerinin sentezi ve spektral verileri. M.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, İstanbul.

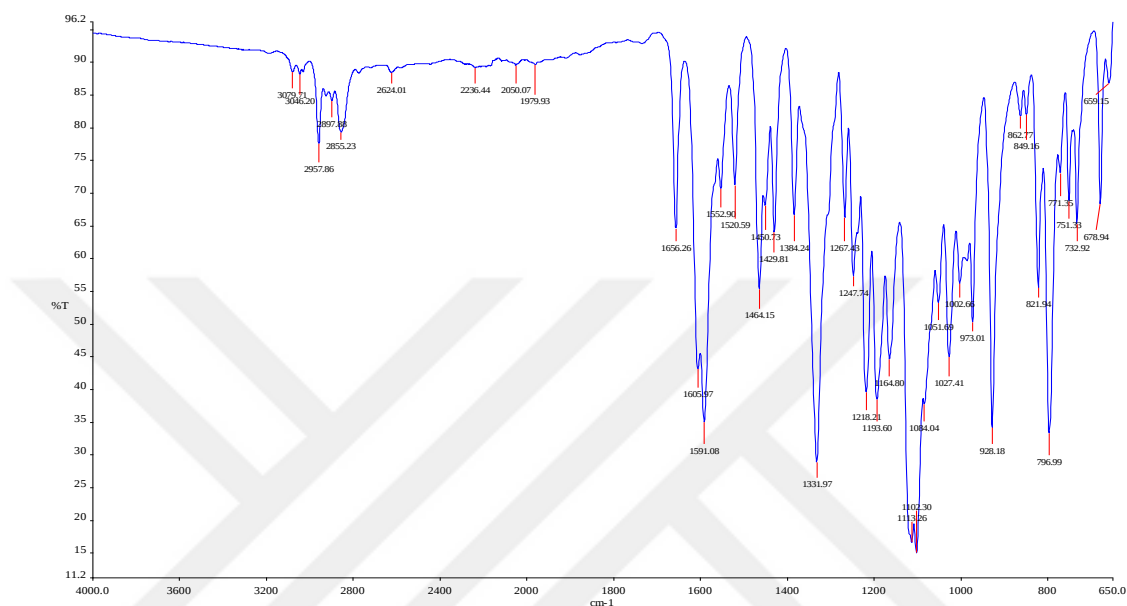
Zarghi, A., Zebardast, T., Hakimion, F., Shirazi, F.H., Rao, P.N.P., Knaus, E.E., (2006). Synthesis and biological evaluation of 1,3-diphenylprop-2-en-1-ones possessing a methanesulfonamido or an azido pharmacophore as cyclooxygenase- 1/-2 inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **14**, 7044-7050.

Zhang, L., Wang, X.J., Wang, J., Grinberg, N., Krishnamurthy, D. ve Senanayake, C.H., (2009). An improved method of amide synthesis using acyl chlorides. *Tetrahedron Letters*. **50**, 2964-2966.

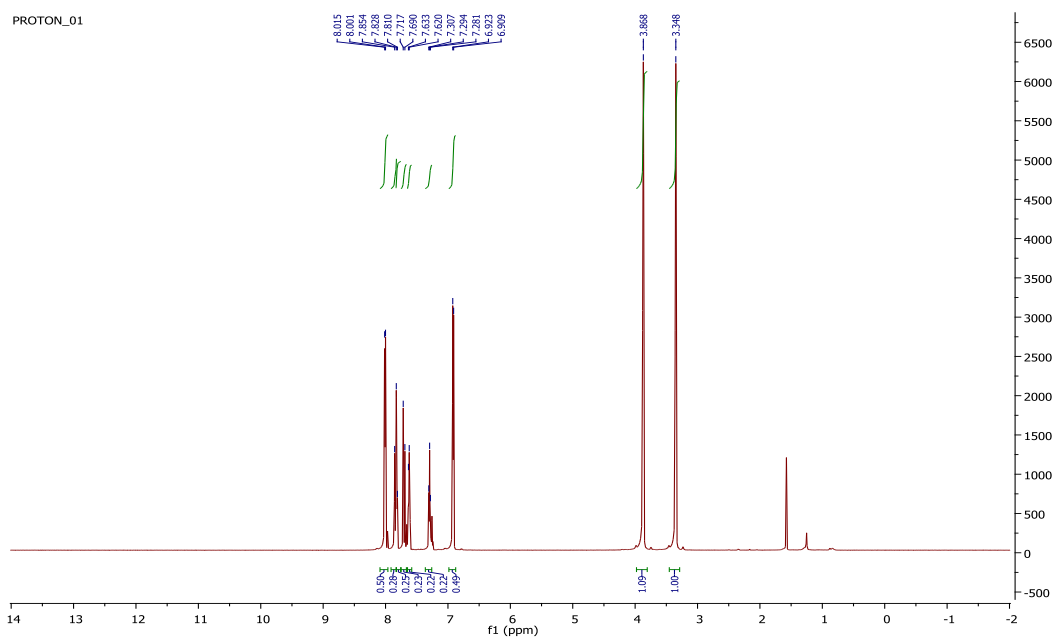
Zhang, X.W, Zhao, D.H., Quan, Y.C., Sun, L.P., Yin, X.M., Guan, L.P., (2010). Synthesis and evaluation of anti-inflammatory activity of substituted chalcone derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, **19**, 403-412.

Zhanga, J., Lib, X., Donga, Ya., Qina, Y., Lia, X., Songb, B., Yanga, X. (2017). Synthesis and biological evaluation of 4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxaldehydebenzoyl hydrazone derivatives. *Chinese Chemical Letters*. **28**, 1238-1242.

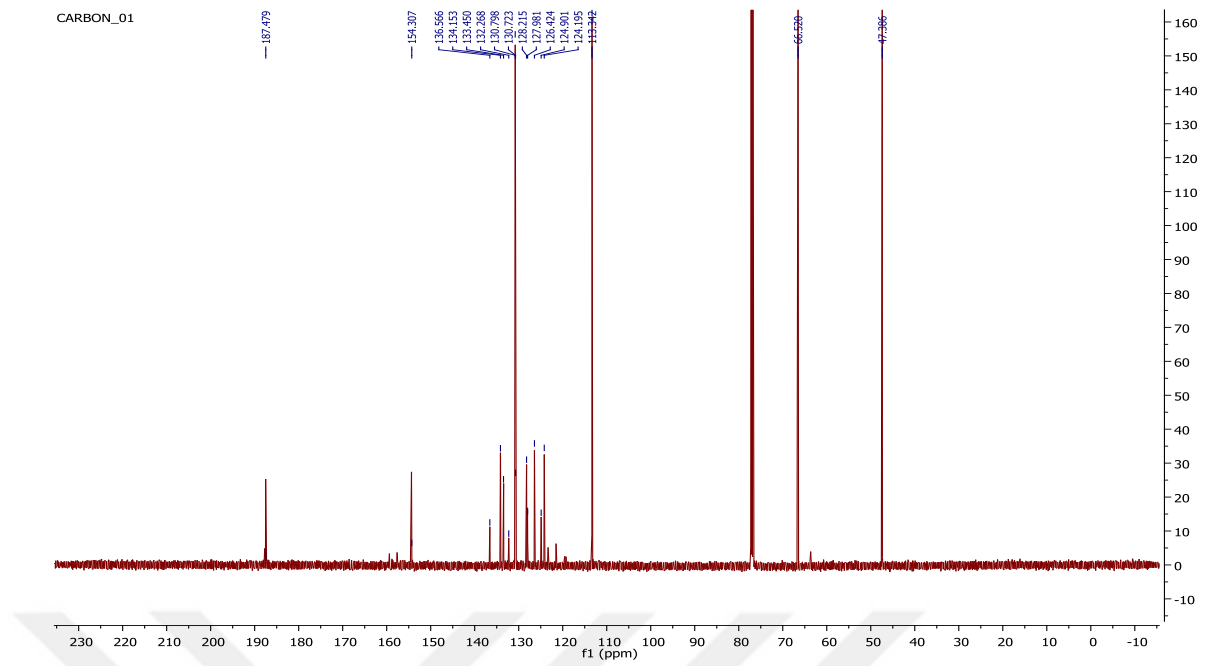
EKLER



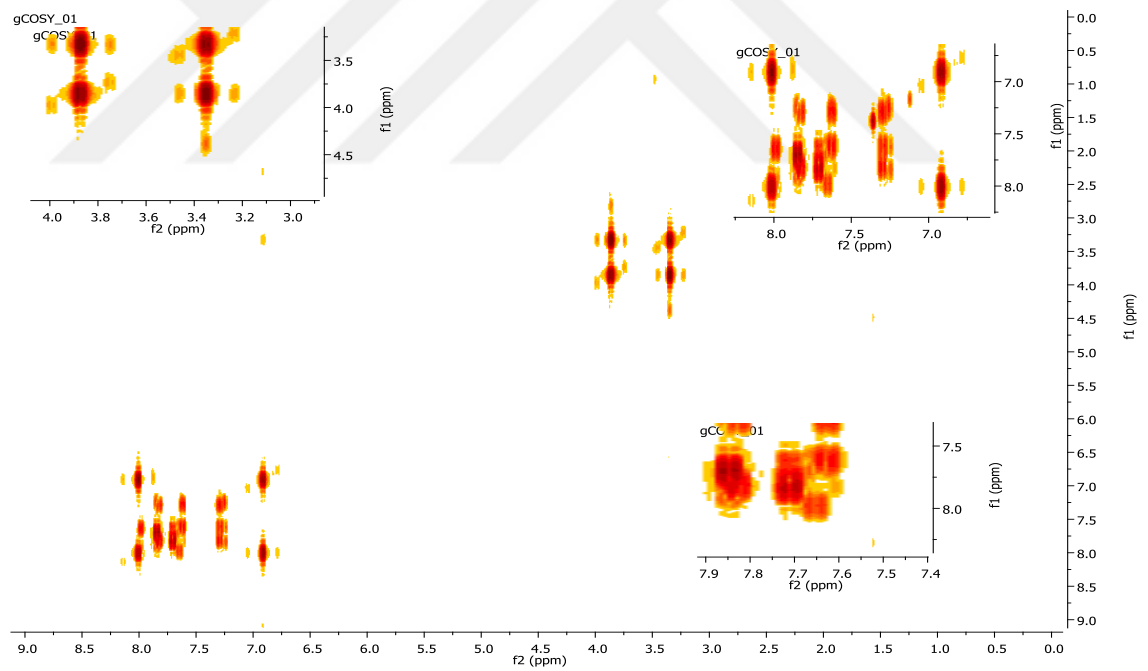
EK 1 Bileşik 1'in IR spektrumu



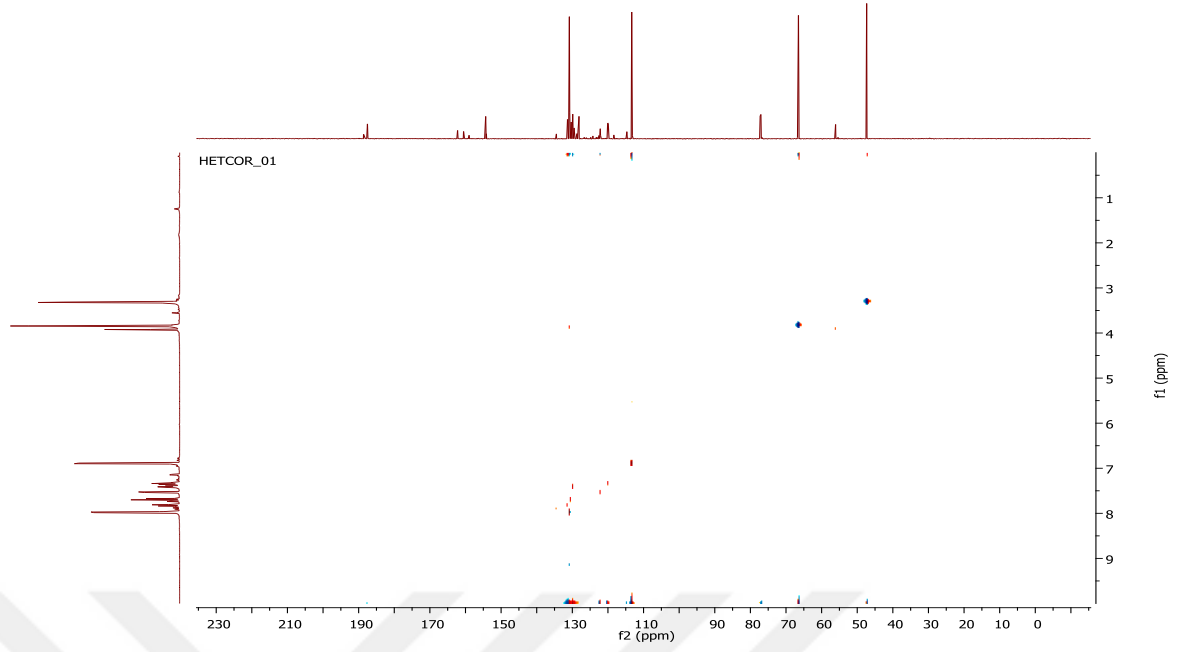
EK 2 Bileşik 1'in ¹H NMR spektrumu



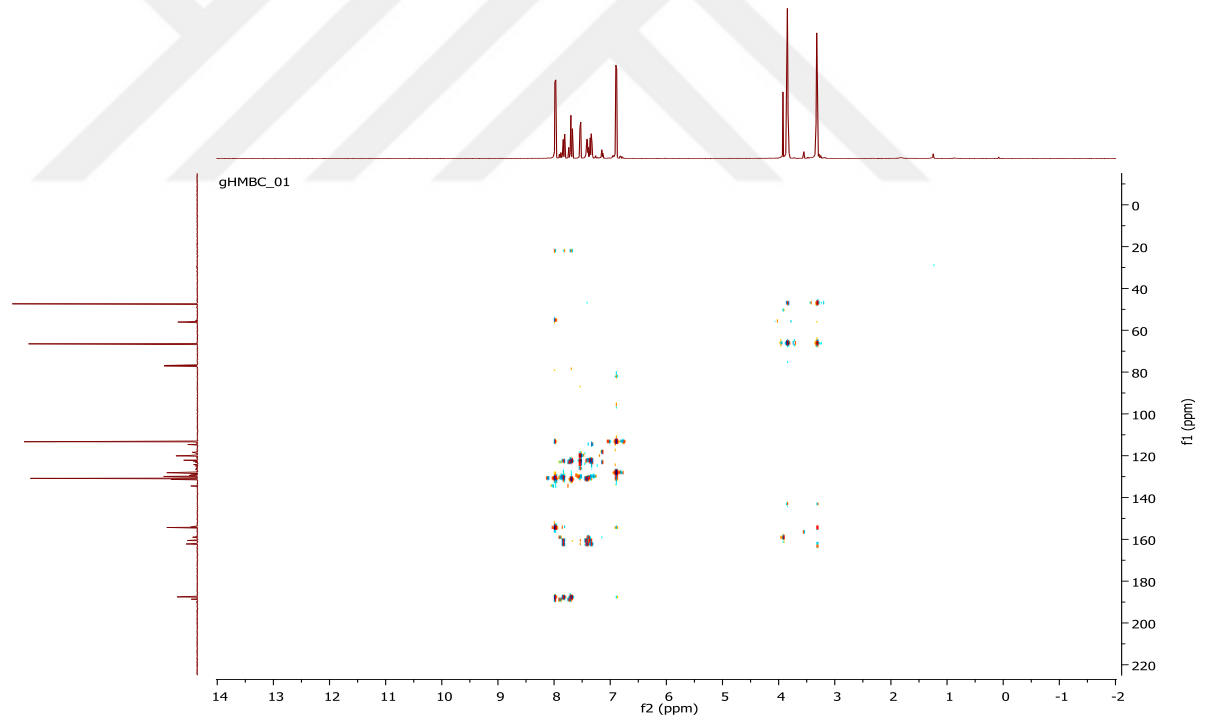
EK 3 Bileşik 1'in ^{13}C NMR spektrumu



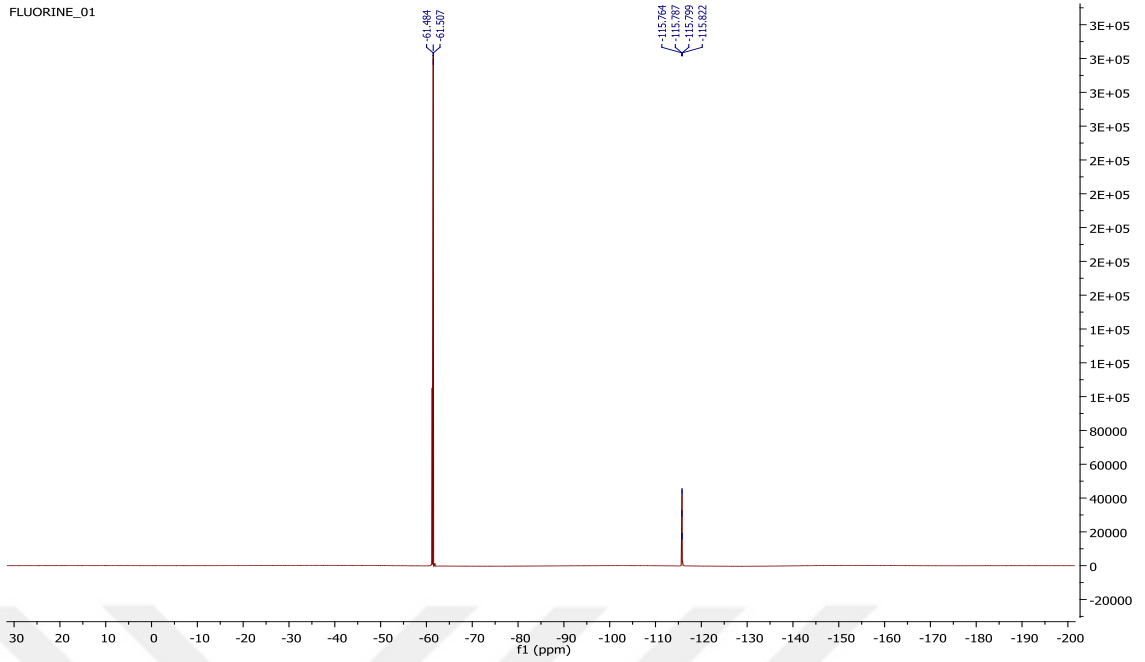
EK 4 Bileşik 1'in COSY NMR spektrumu



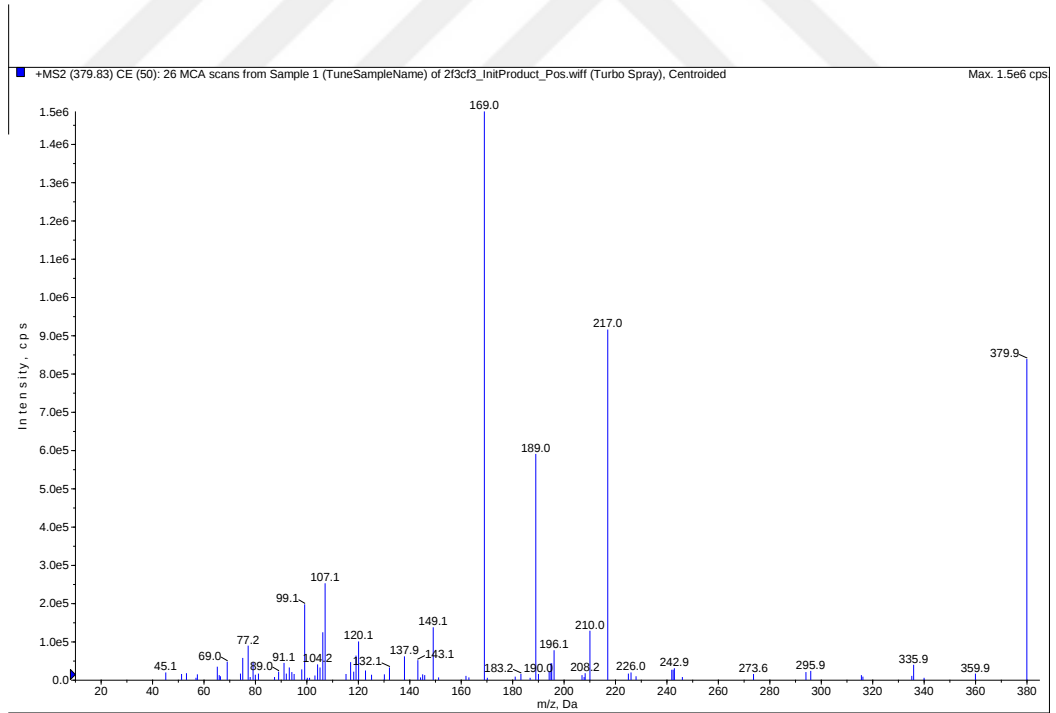
EK 5 Bileşik 1'in HETCOR NMR spektrumu



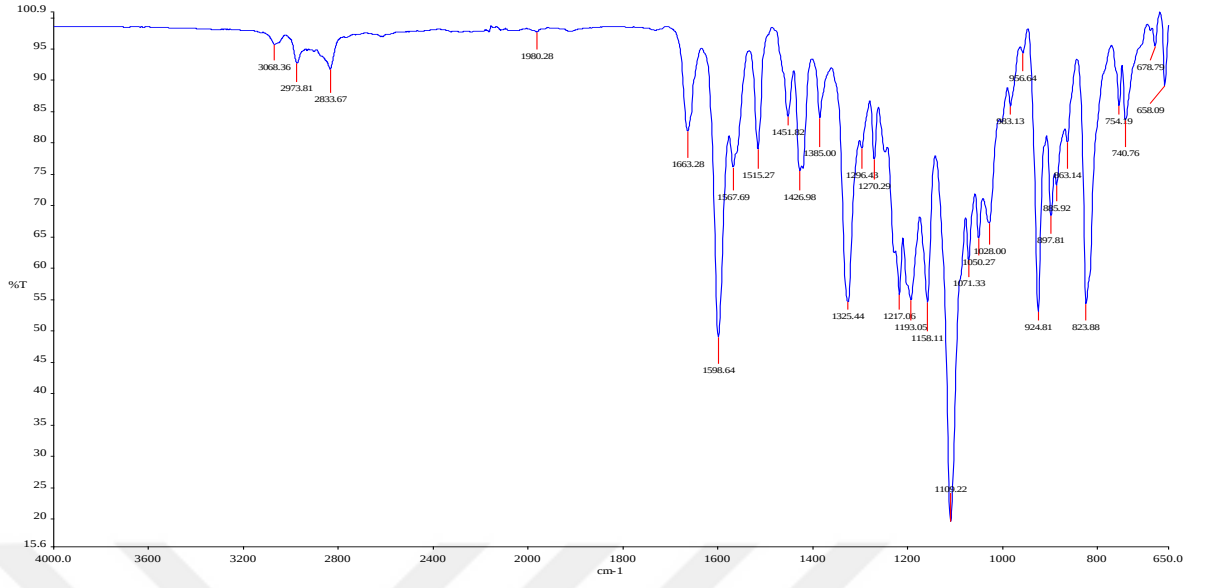
EK 6 Bileşik 1'in HMBC NMR spektrumu



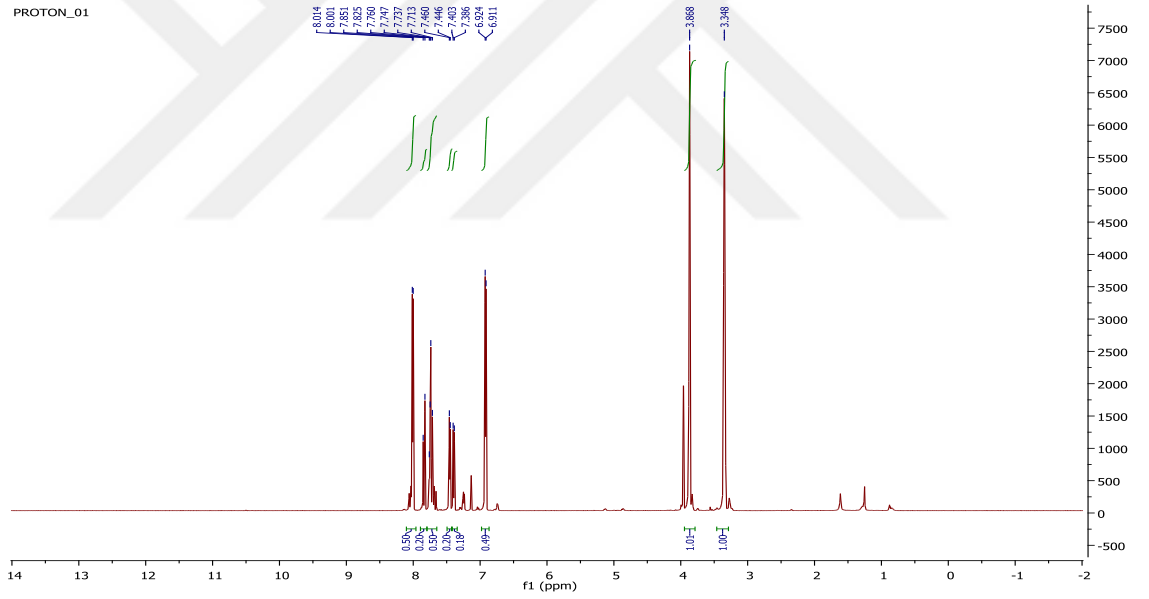
EK 7 Bileşik 1'in ^{19}F NMR spektrumu



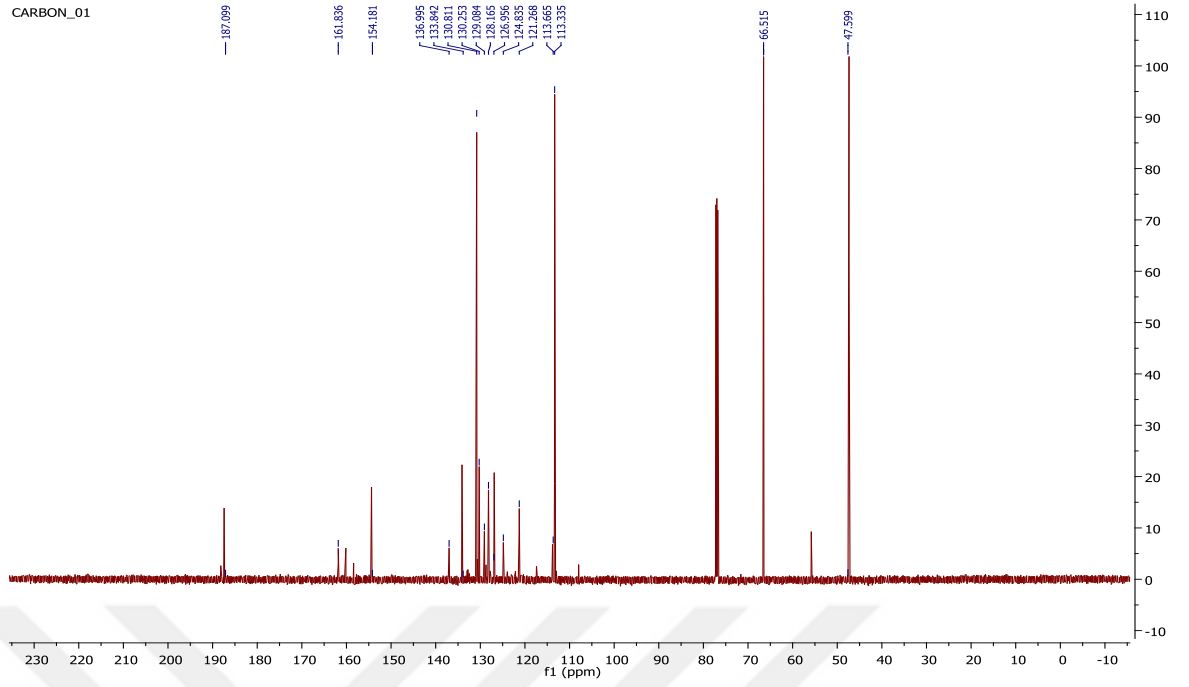
EK 8 Bileşik 1'in KÜTLE spektrumu



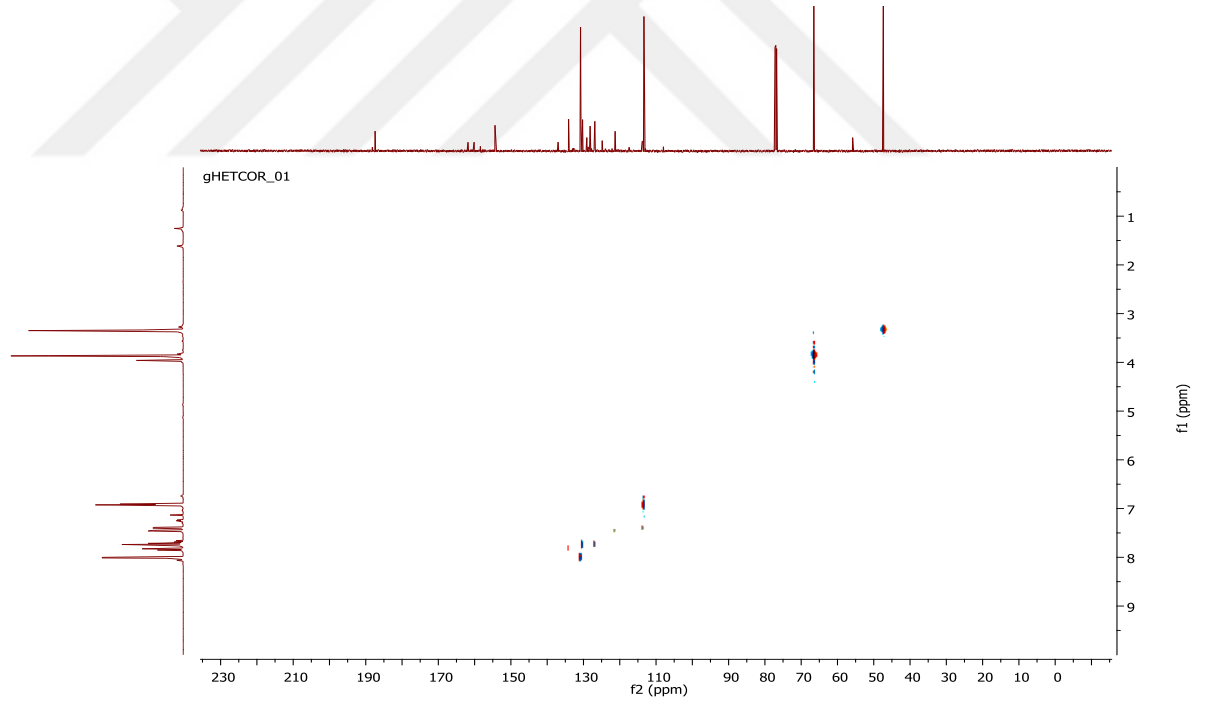
EK 9 Bileşik 2'nin IR spektrumu



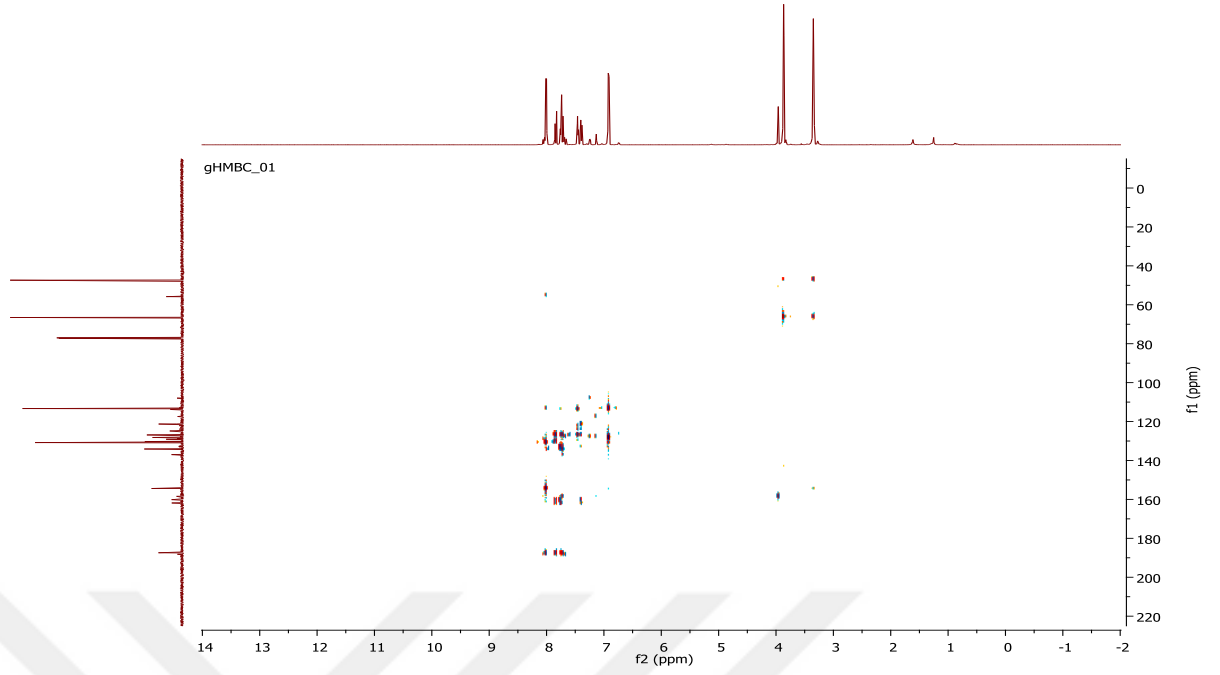
EK 10 Bileşik 2'nin ¹H NMR spektrumu



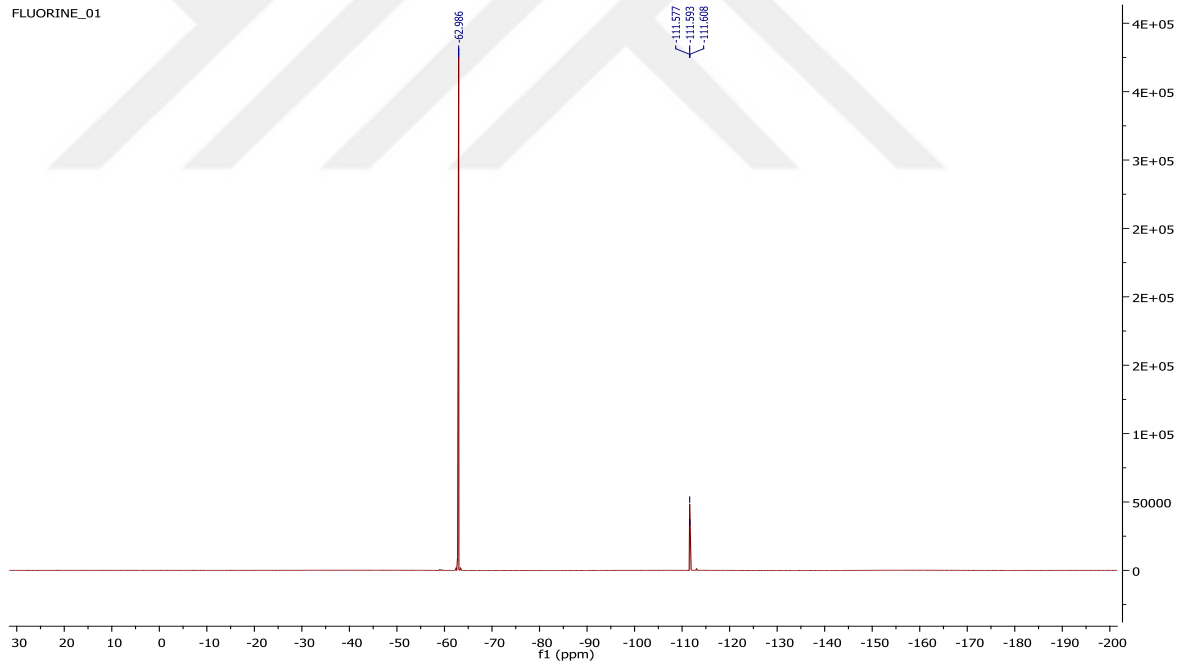
EK 11 Bileşik 2'nin ^{13}C NMR spektrumu



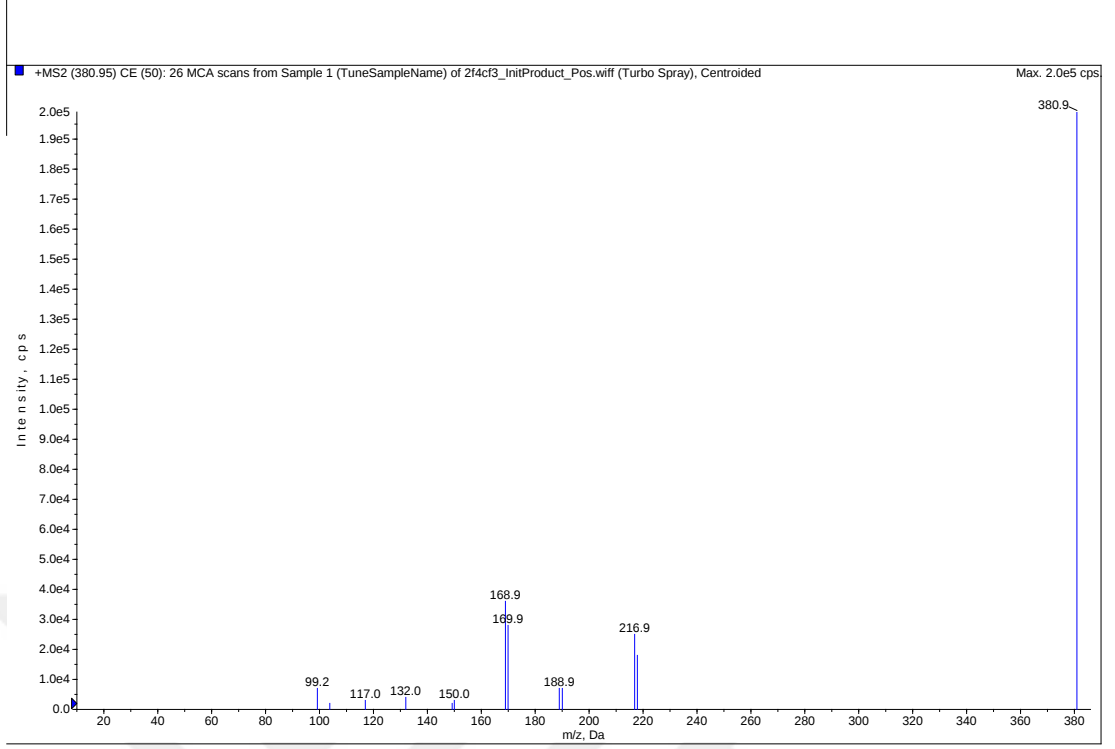
EK 12 Bileşik 2'nin HETCOR NMR spektrumu



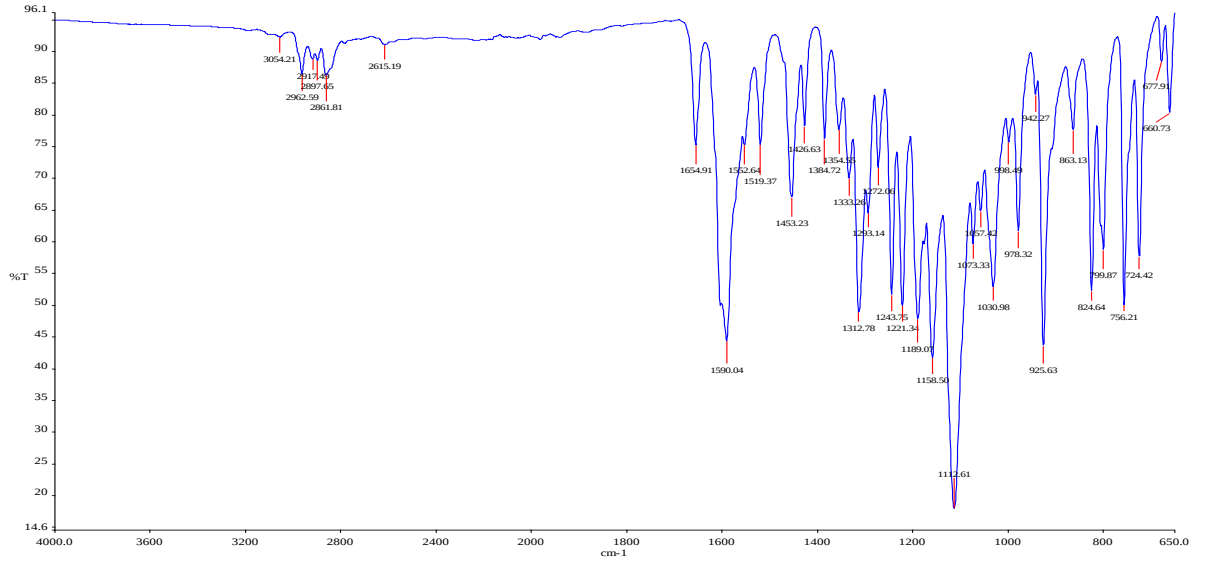
EK 13 Bileşik 2'nin HMBC NMR spektrumu



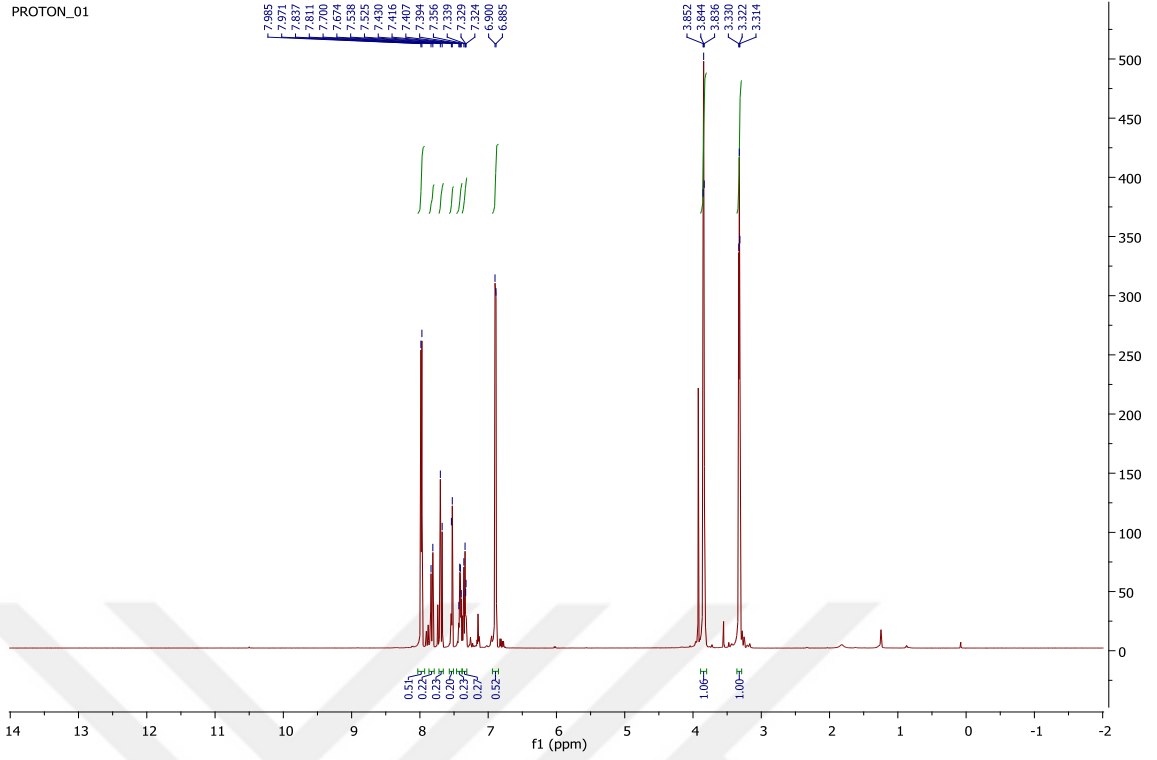
EK 14 Bileşik 2'nin ¹⁹F NMR spektrumu



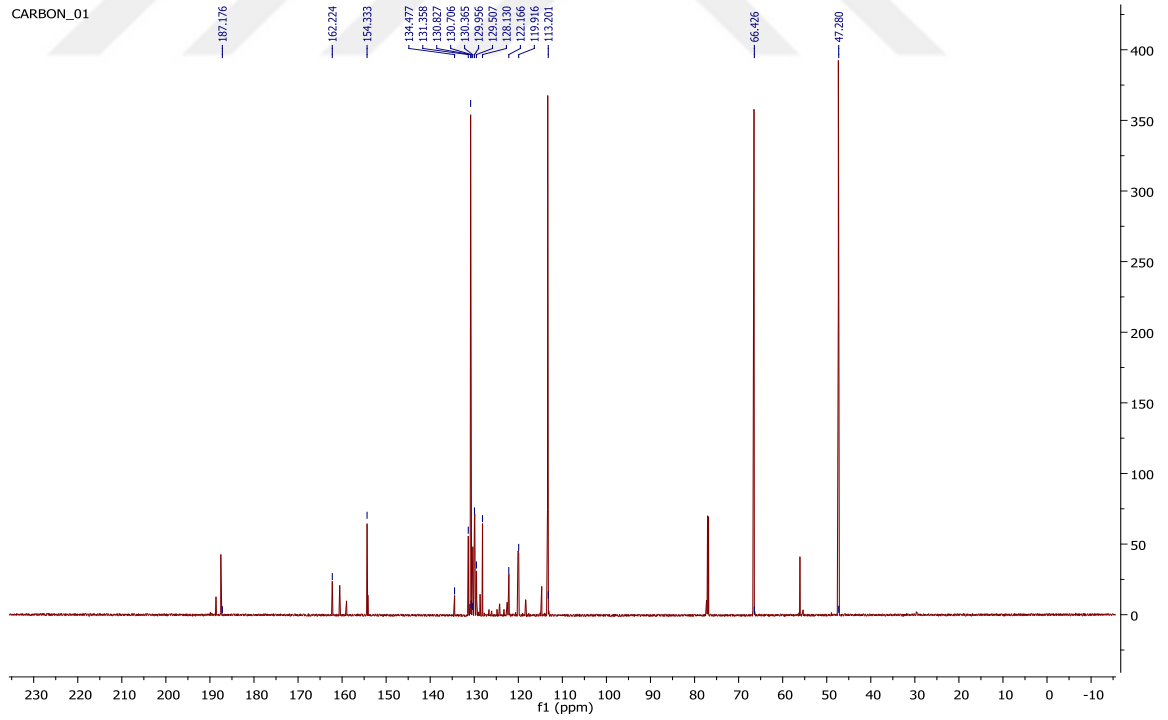
EK 15 Bileşik 2'nin KÜTLE spektrumu



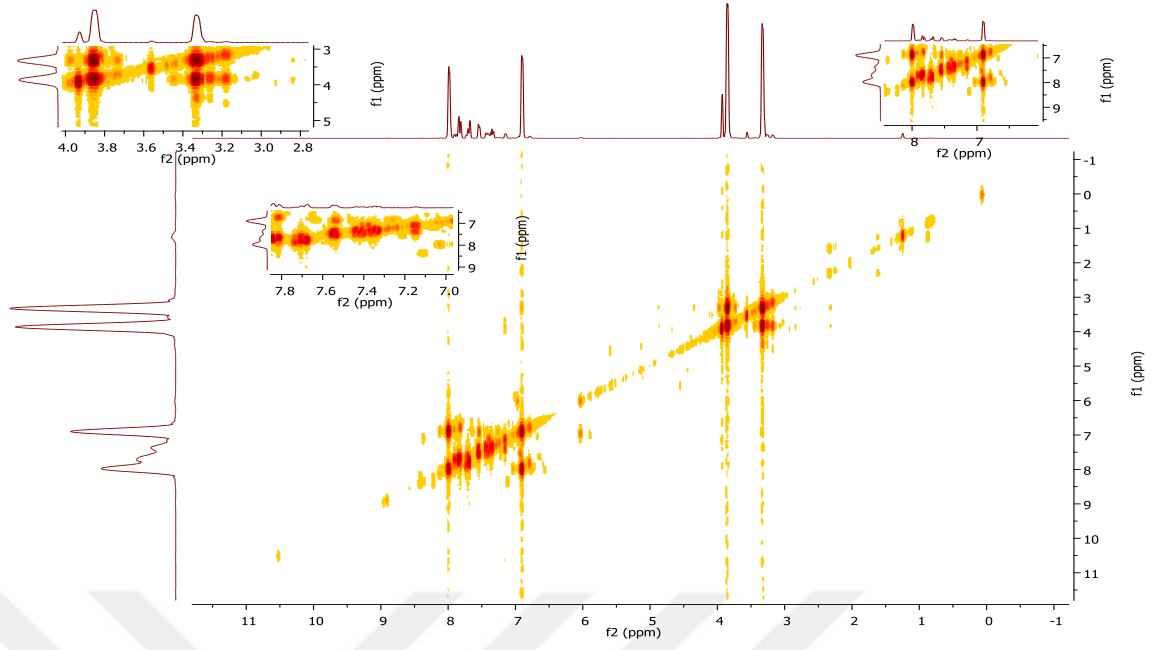
EK 16 Bileşik 3'ün IR spektrumu



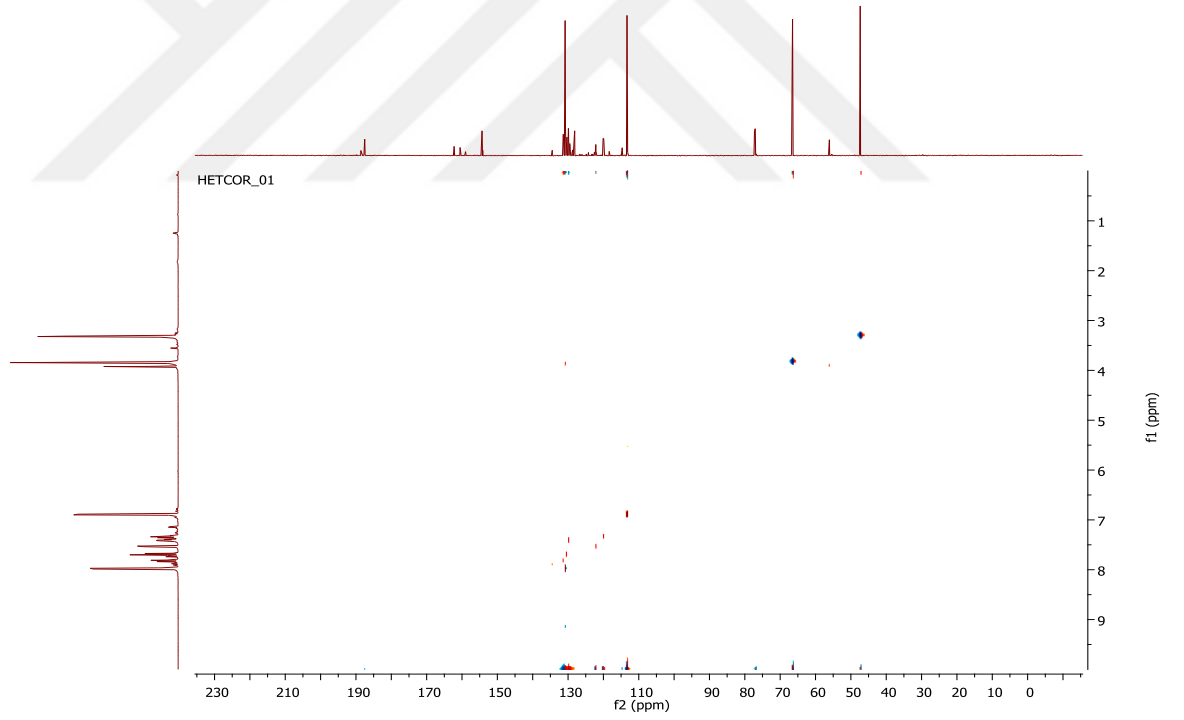
EK 17 Bileşik 3'ün ^1H NMR spektrumu



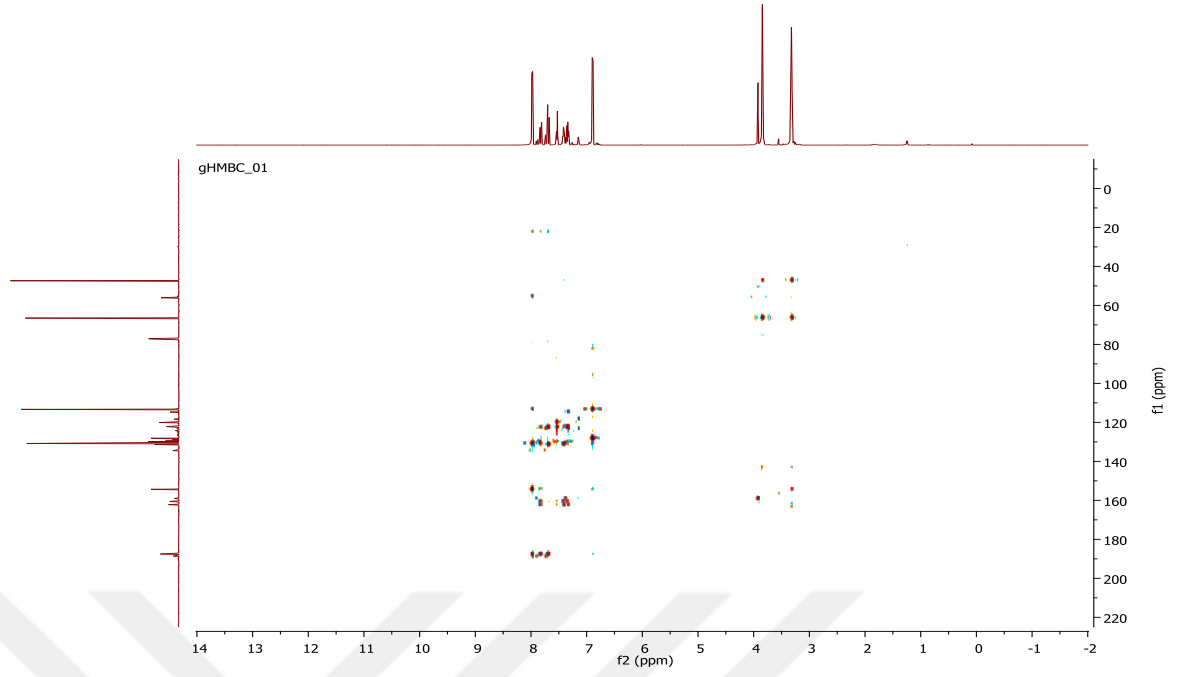
EK 18 Bileşik 3'ün ^{13}C NMR spektrumu



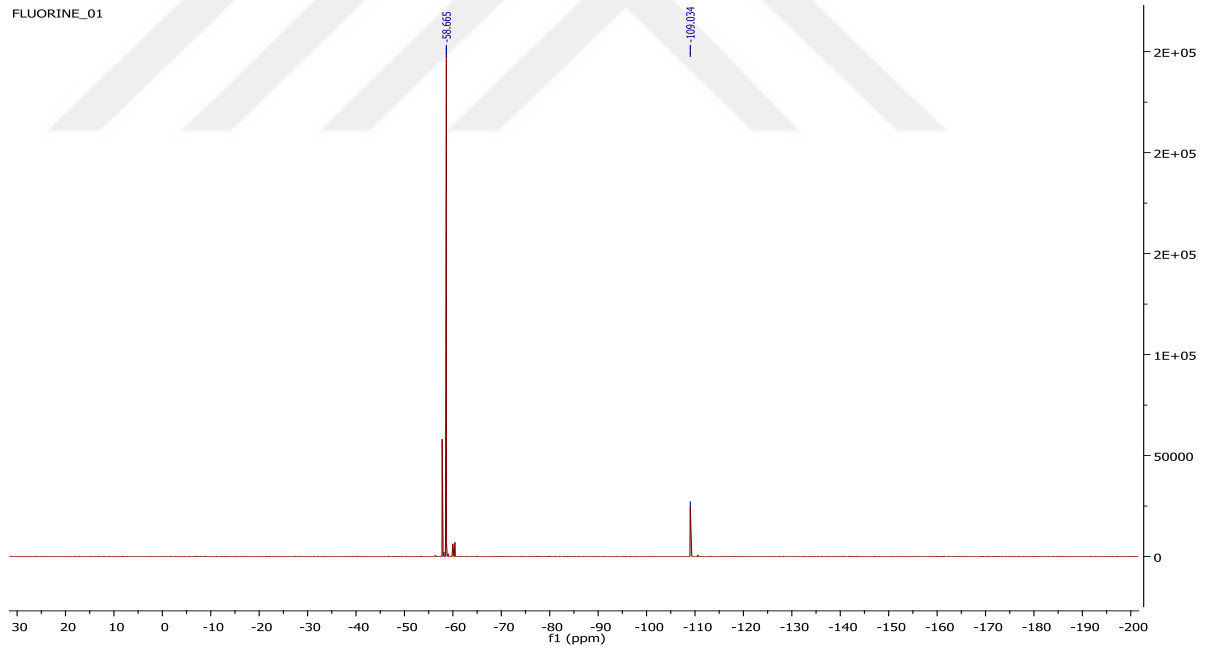
EK 19 Bileşik 3'ün COSY NMR spektrumu



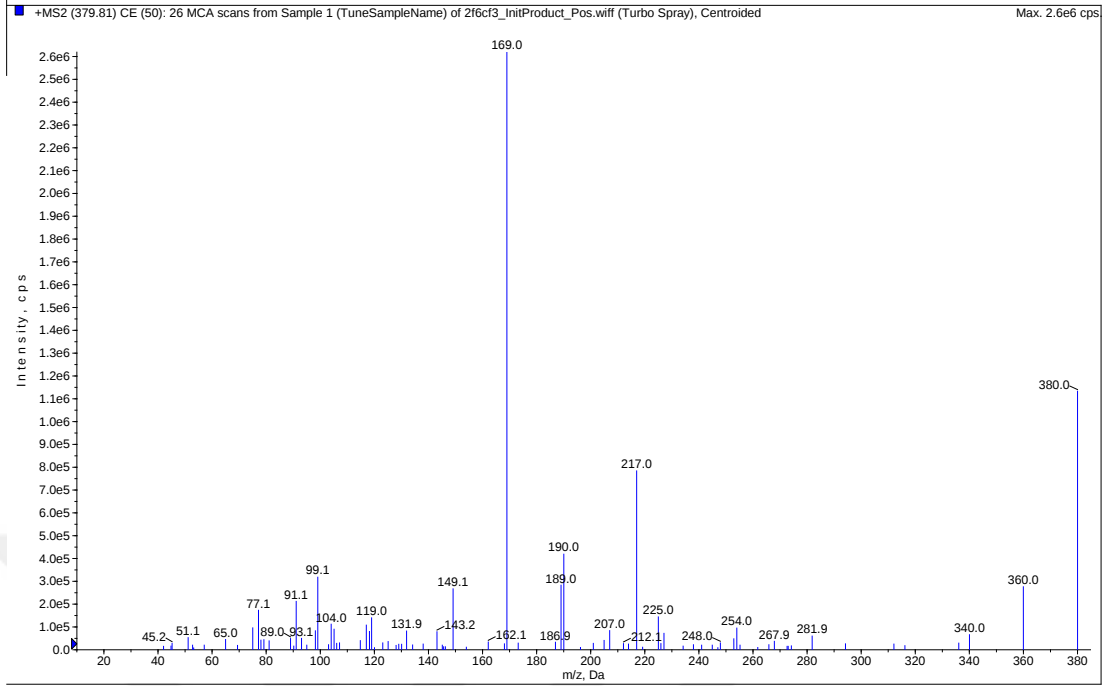
EK 20 Bileşik 3'ün HETCOR NMR spektrumu



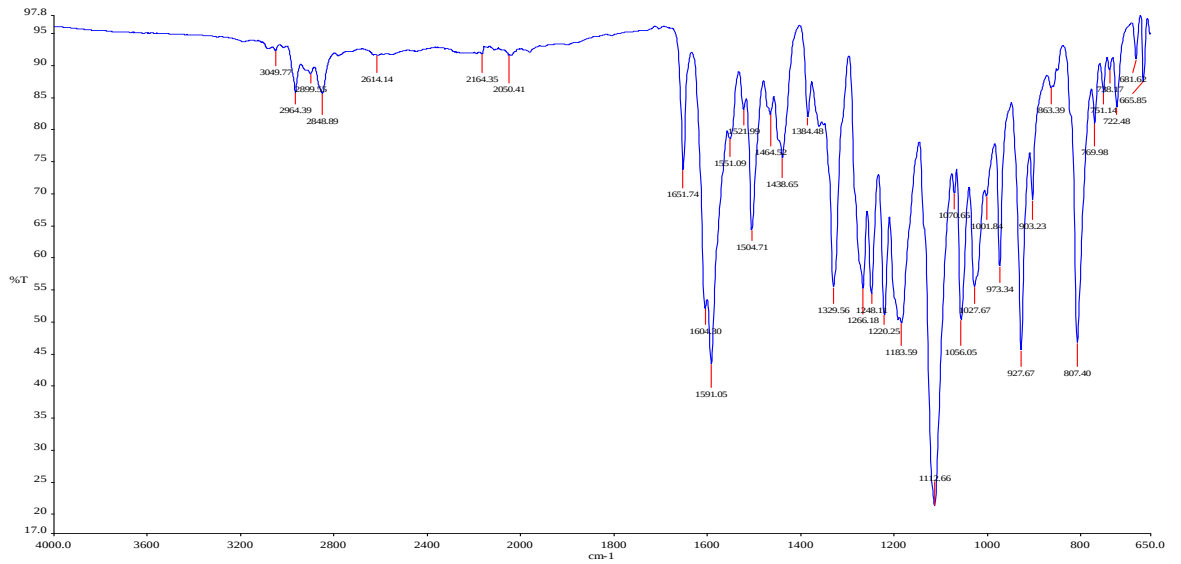
EK 21 Bileşik 3'ün HMBC NMR spektrumu



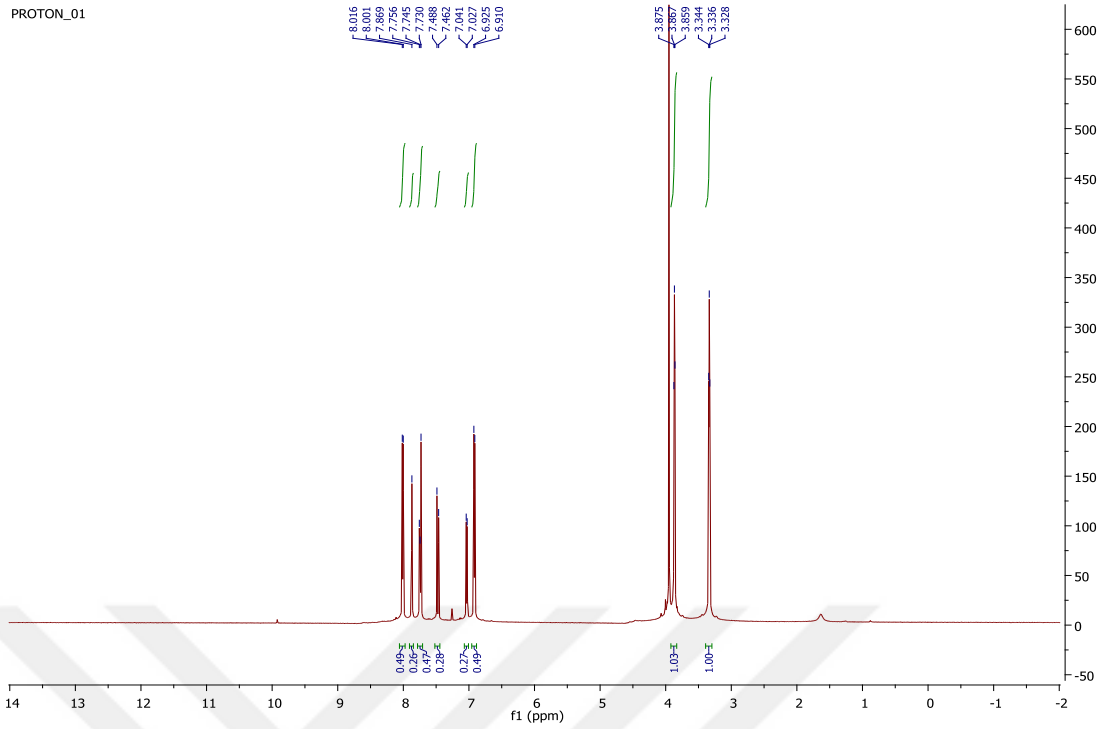
EK 22 Bileşik 3'ün ^{19}F NMR spektrumu



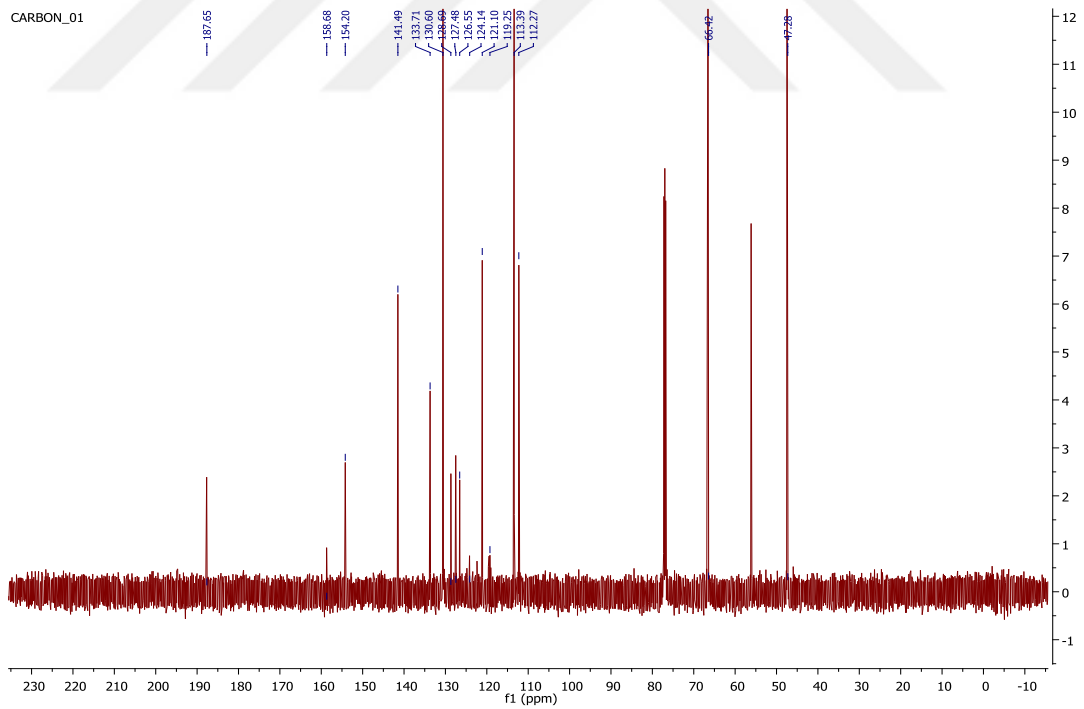
EK 23 Bileşik 3'ün Kütle spektrumu



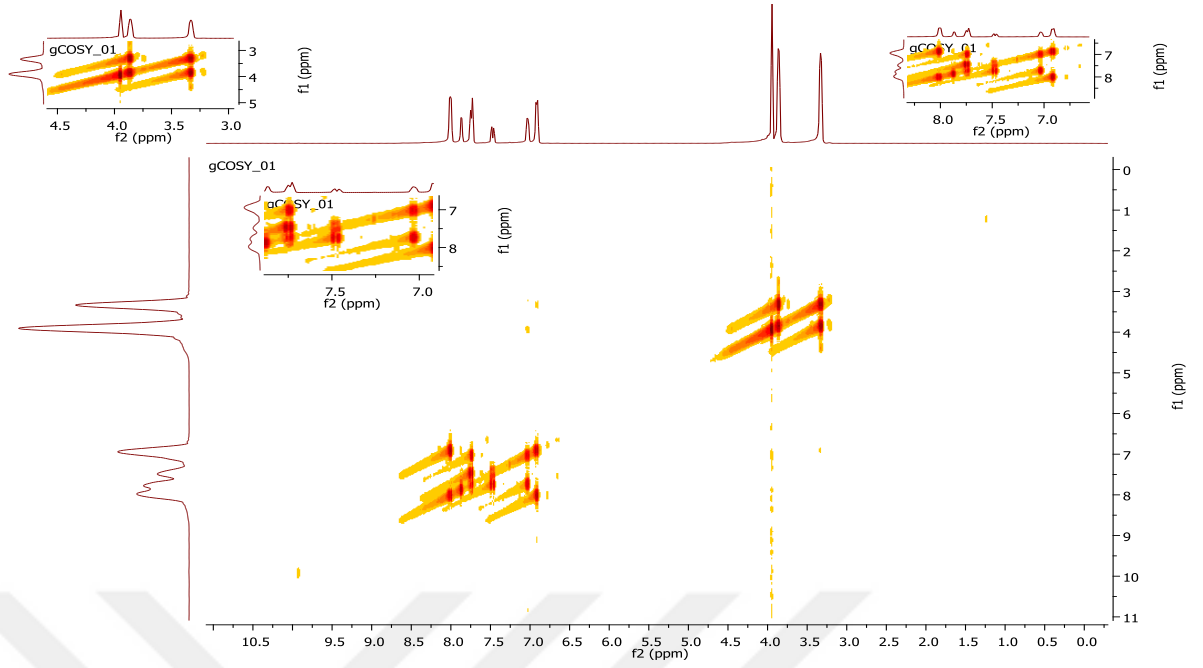
EK 24 Bileşik 4'ün IR spektrumu



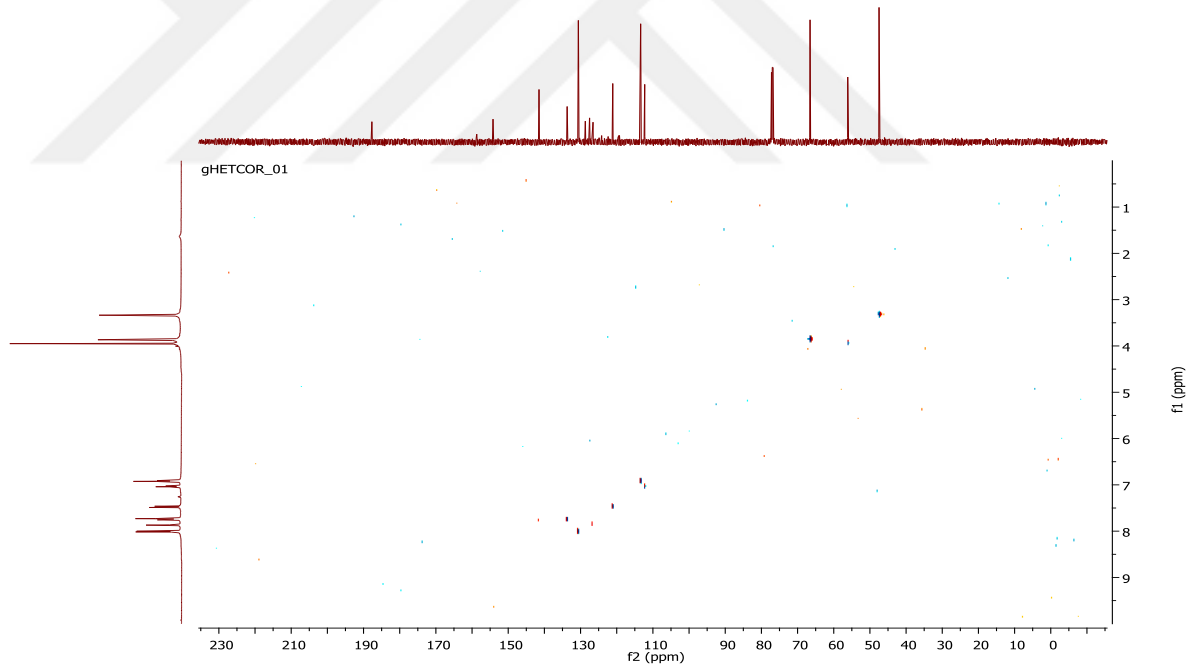
EK 25 Bileşik 4'ün ¹H NMR spektrumu



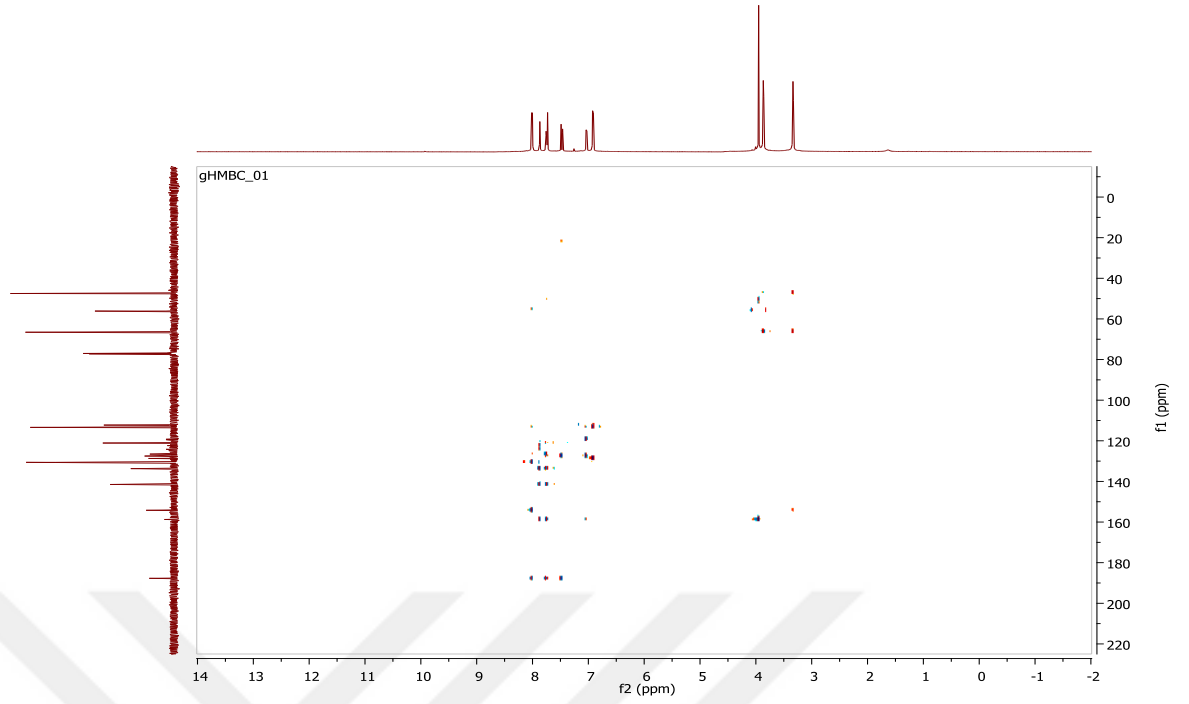
EK 26 Bileşik 4'ün ¹³C NMR spektrumu



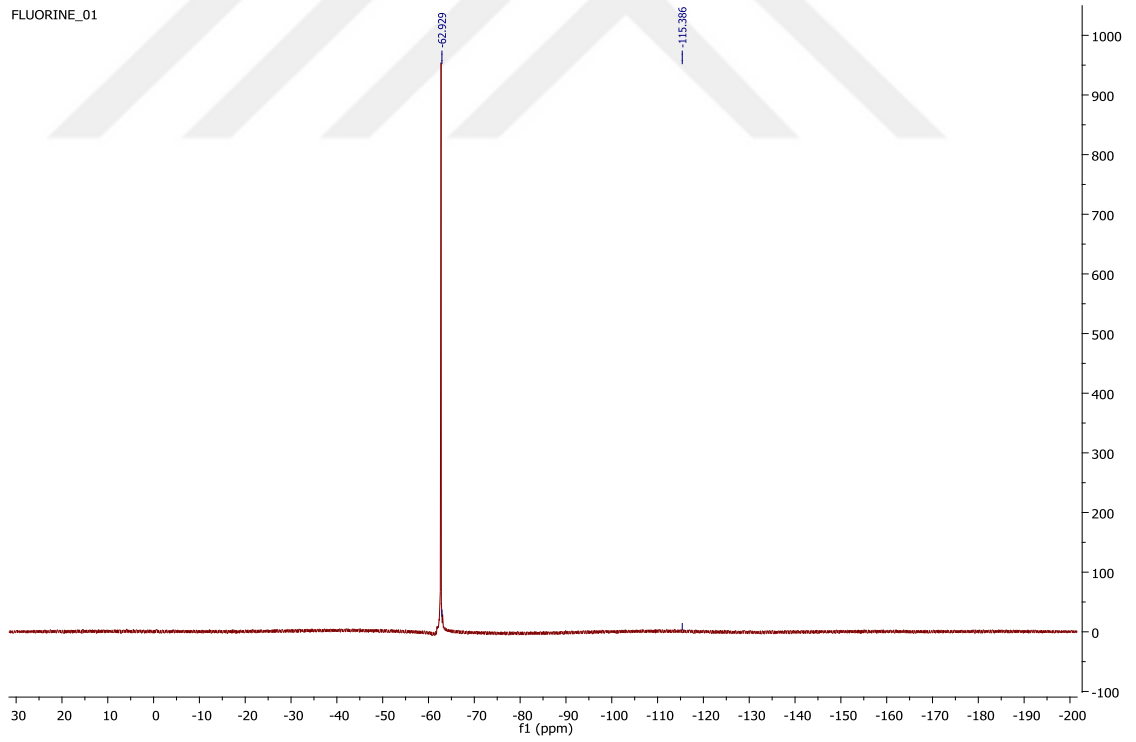
EK 27 Bileşik 4'ün COSY NMR spektrumu



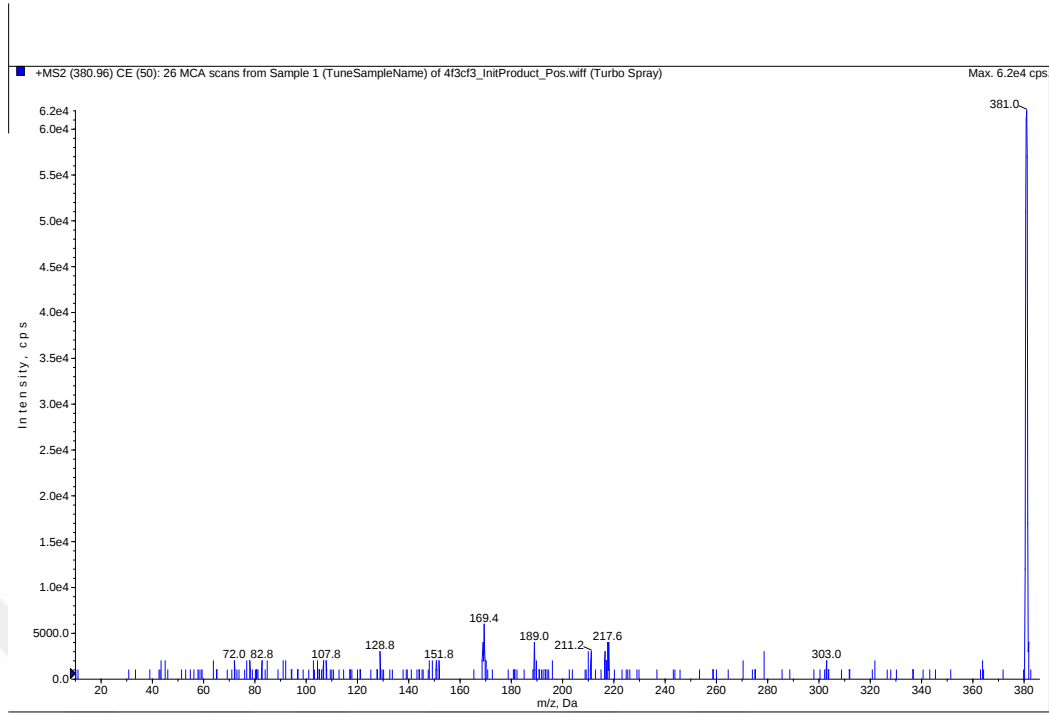
EK 28 Bileşik 4'ün HETCOR NMR spektrumu



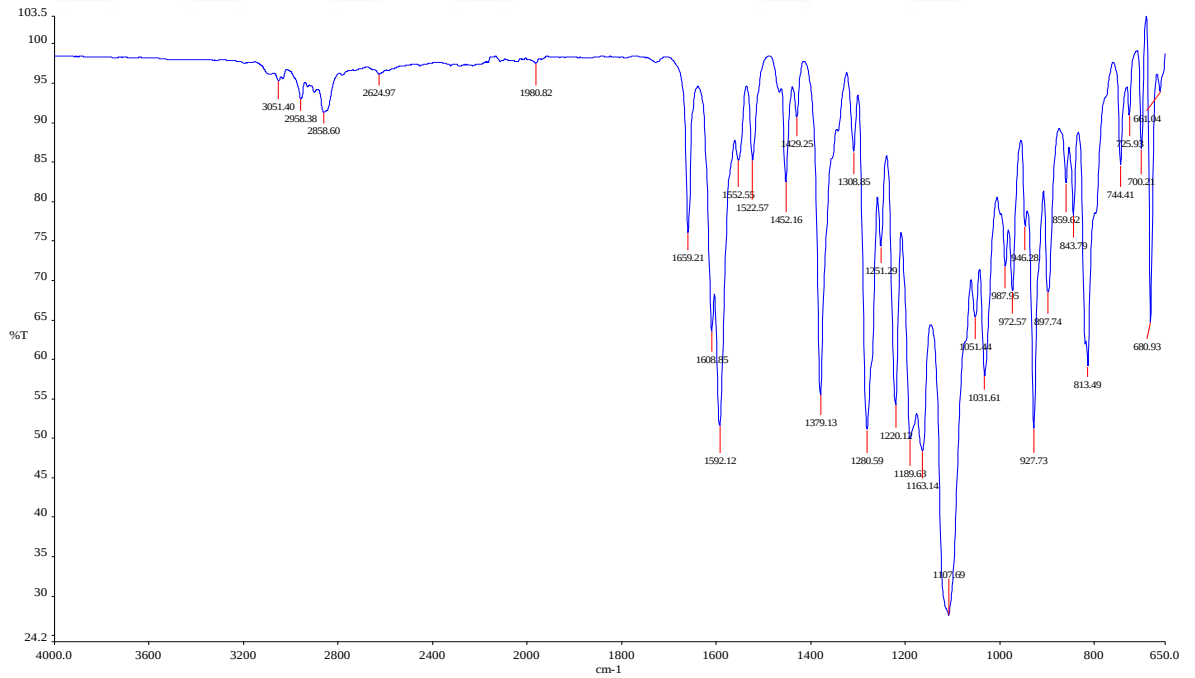
EK 29 Bileşik 4'ün HMBC NMR spektrumu



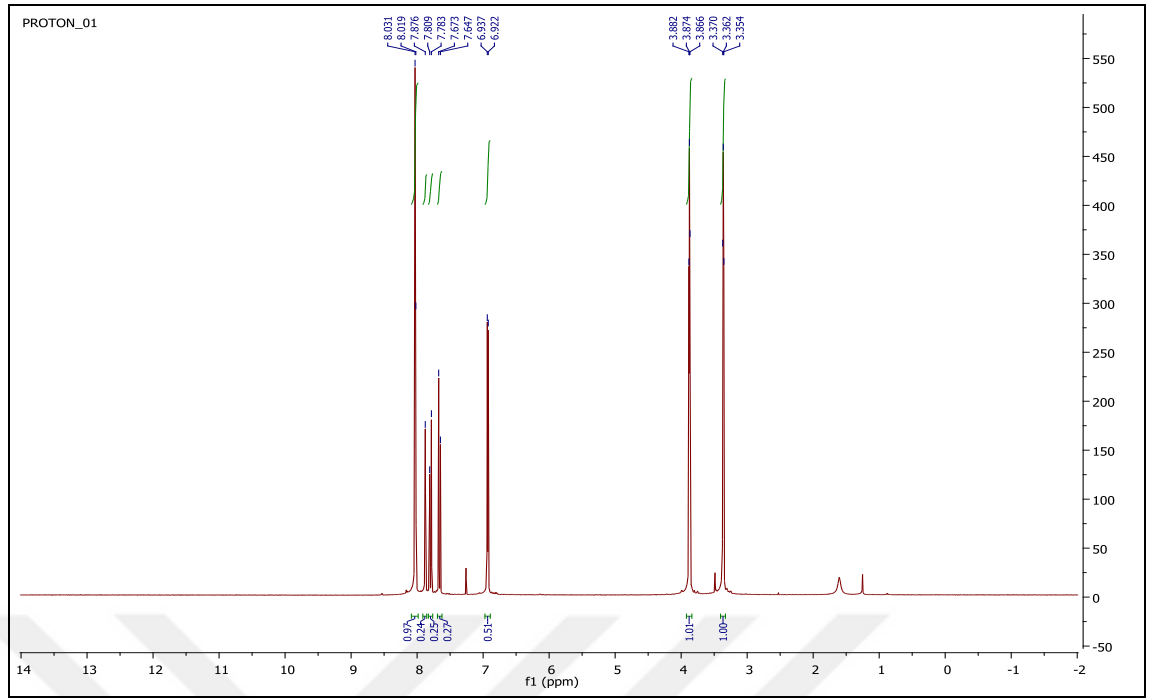
EK 30 Bileşik 4'ün ^{19}F NMR spektrumu



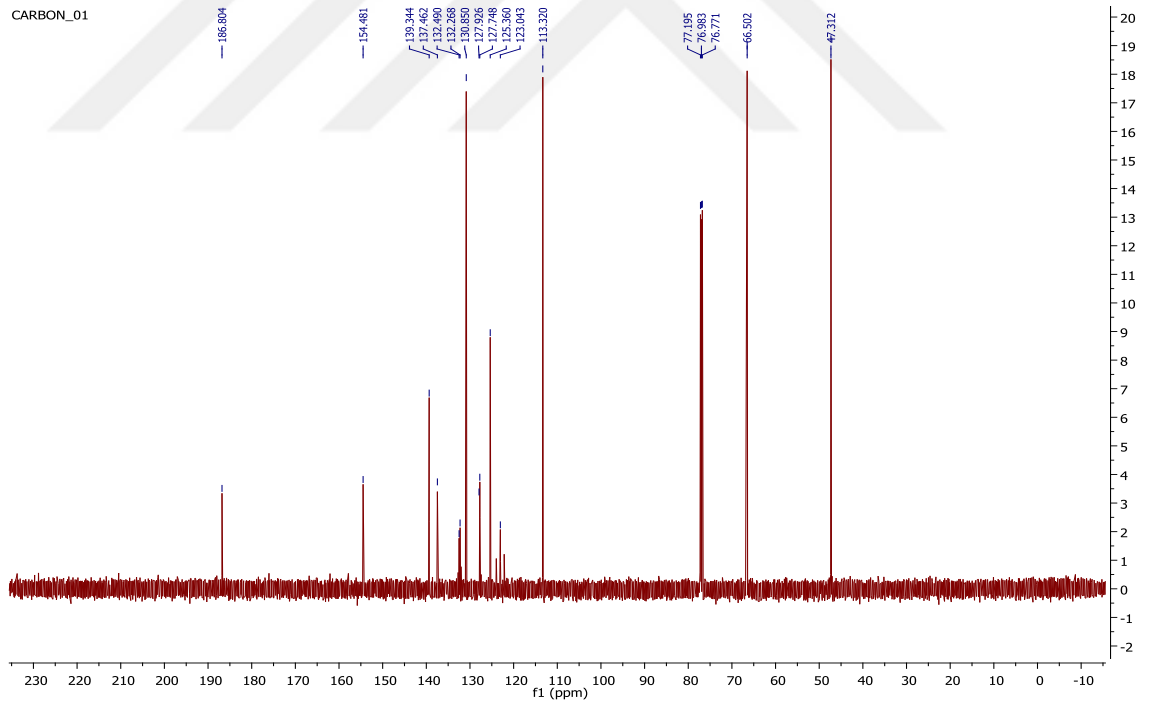
EK 31 Bileşik 4'ün Kütle spektrumu



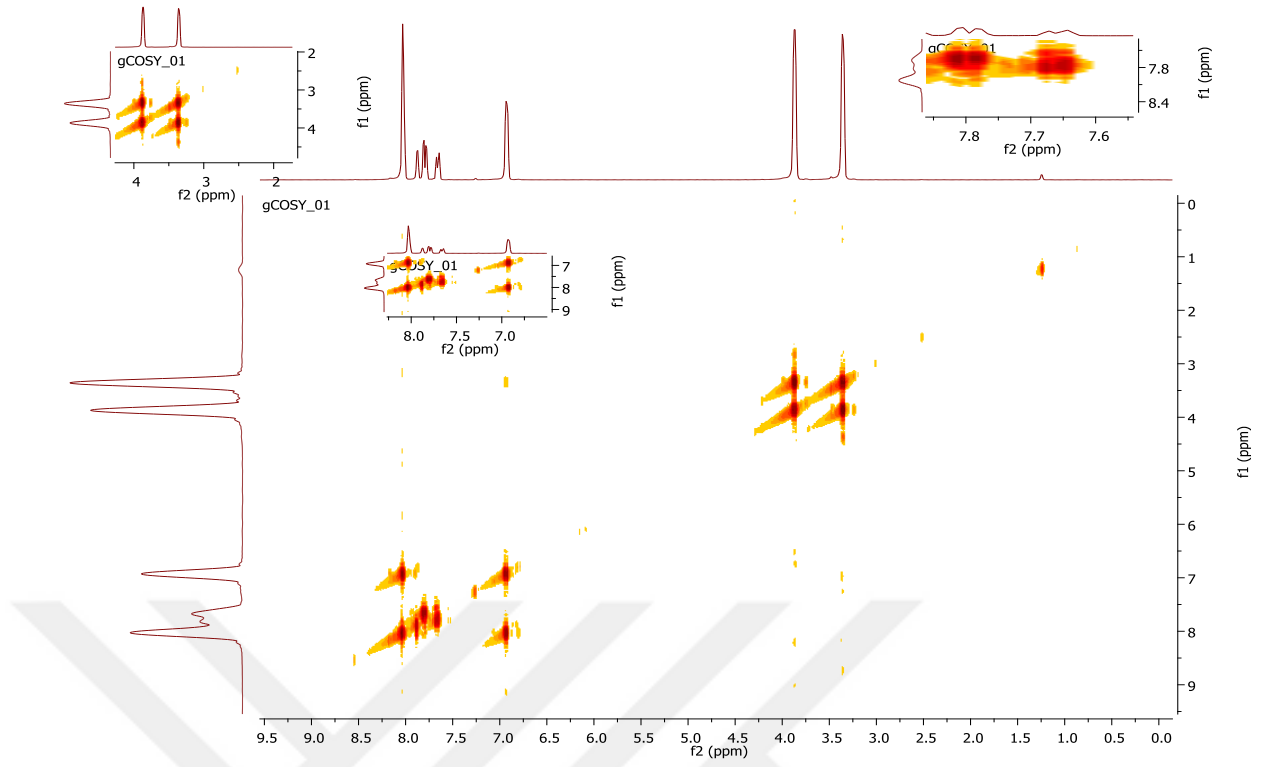
EK 32 Bileşik 5'in IR spektrumu



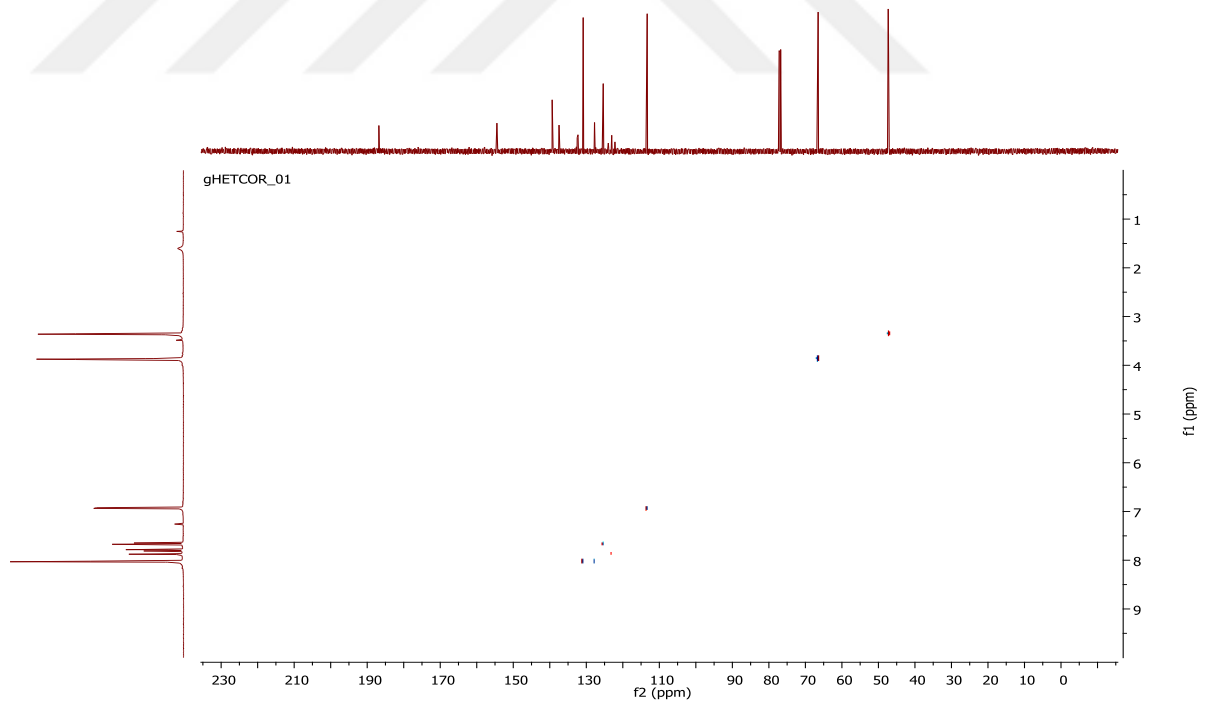
EK 33 Bileşik 5'in ¹H NMR spektrumu



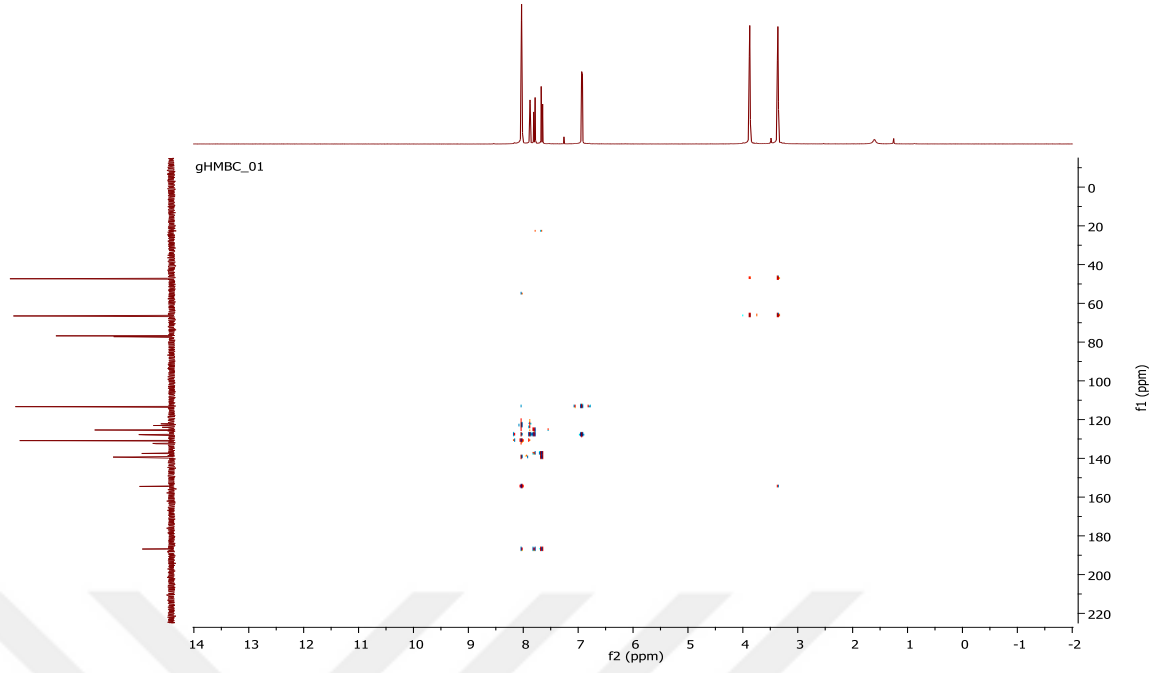
EK 34 Bileşik 5'in ¹³C NMR spektrumu



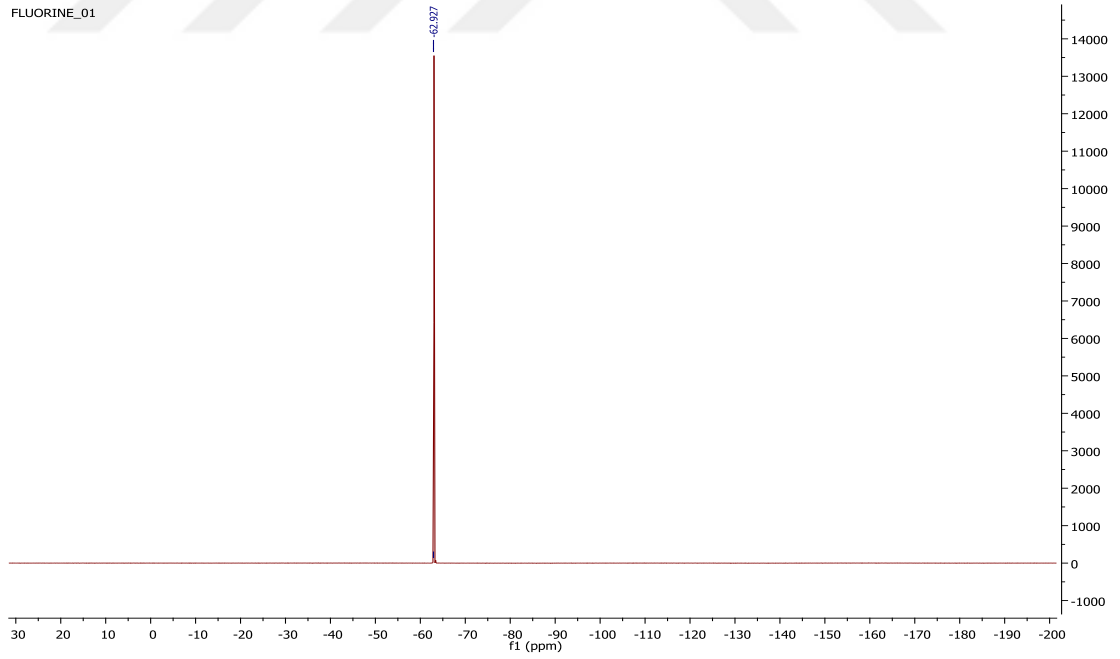
EK 35 Bileşik 5'in COSY NMR spektrumu



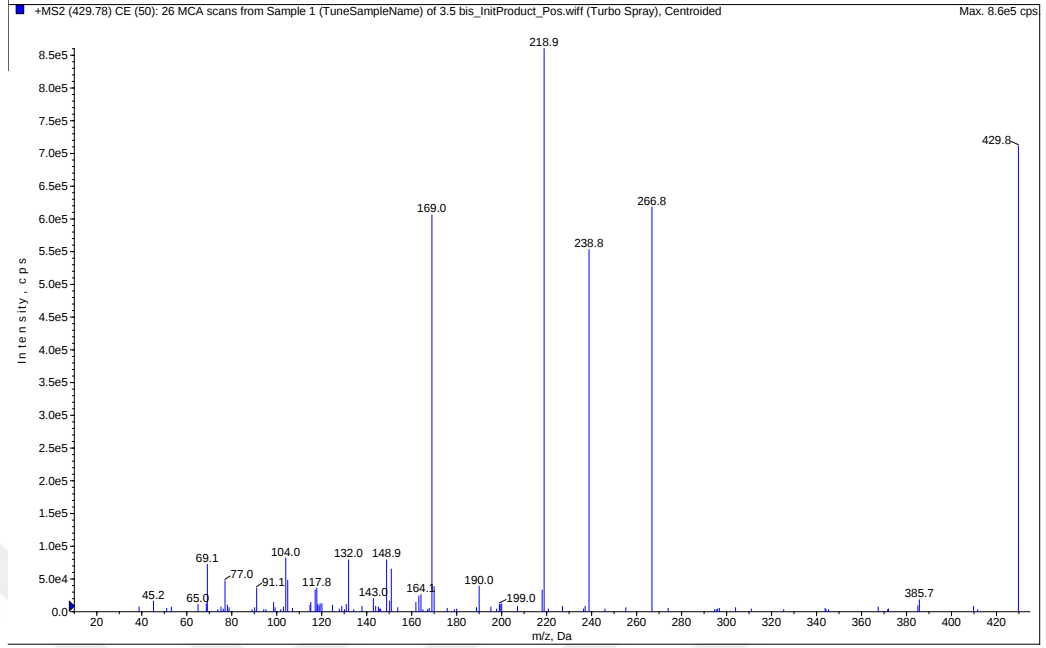
EK 36 Bileşik 5'in HETCOR NMR spektrumu



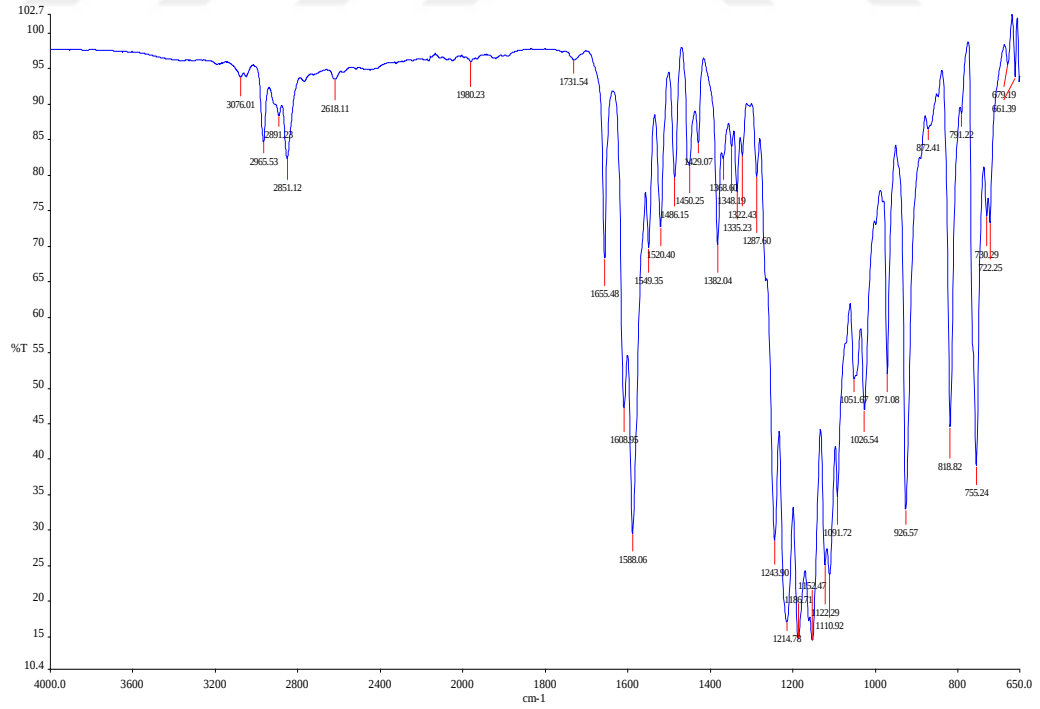
EK 37 Bileşik 5'in HMBC NMR spektrumu



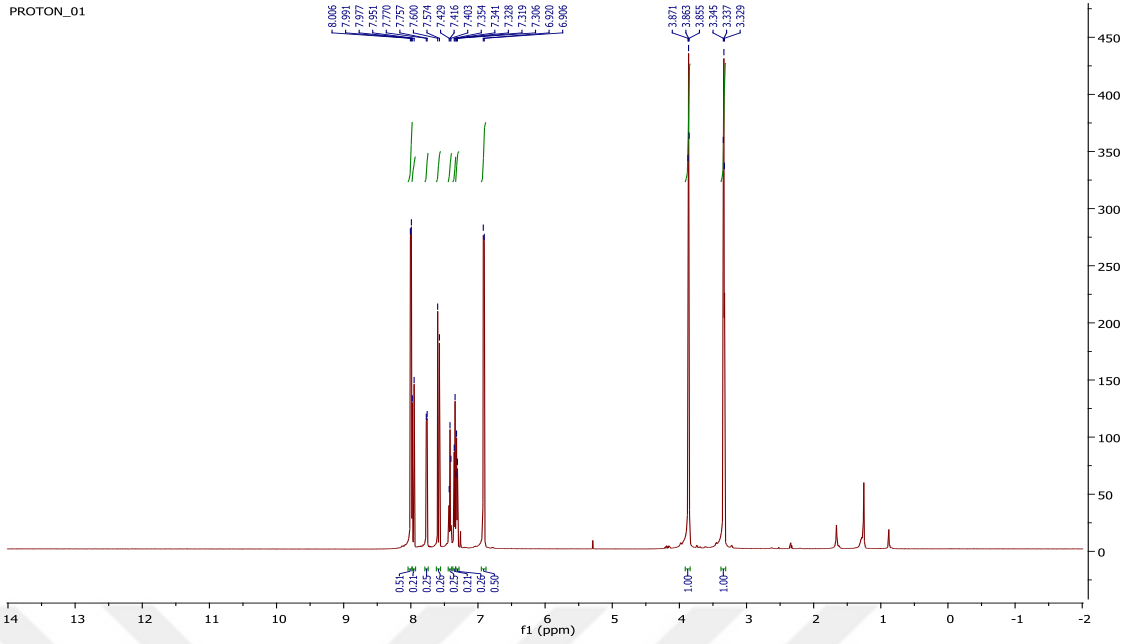
EK 38 Bileşik 5'in ¹⁹F NMR spektrumu



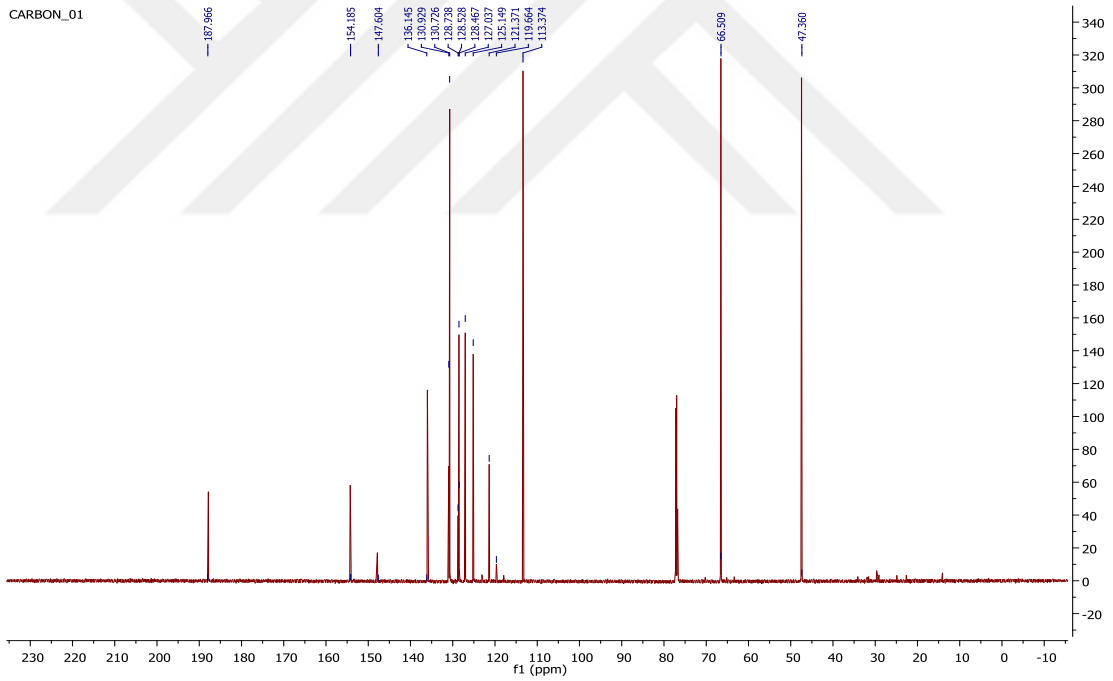
EK 39 Bileşik 5'in KÜTLE spektrumu



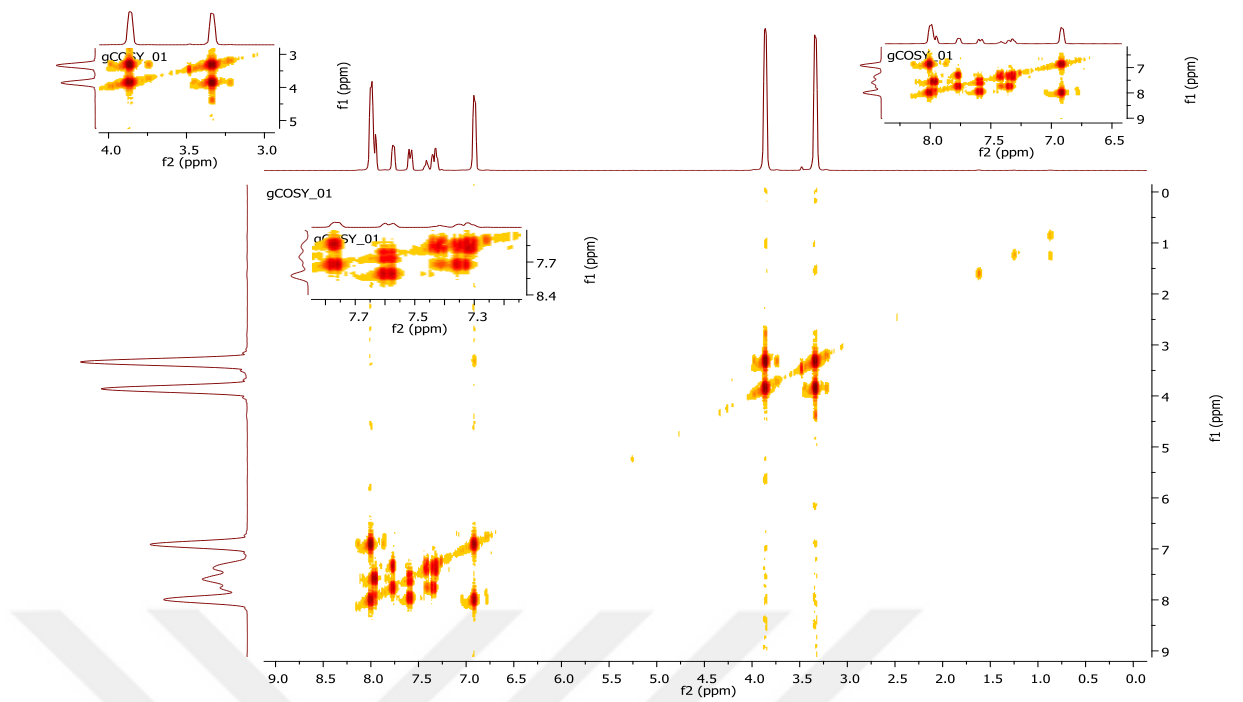
EK 40 Bileşik 6'nın IR NMR spektrumu



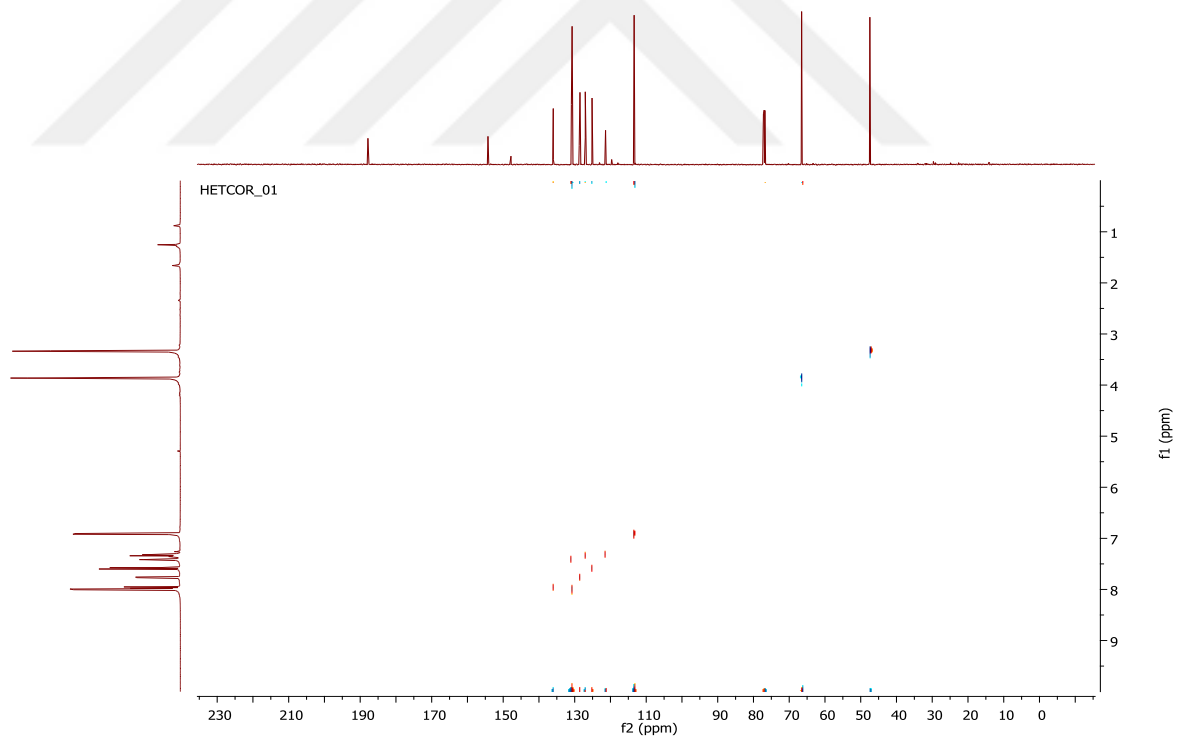
EK 41 Bileşik 6'nın ¹H NMR spektrumu



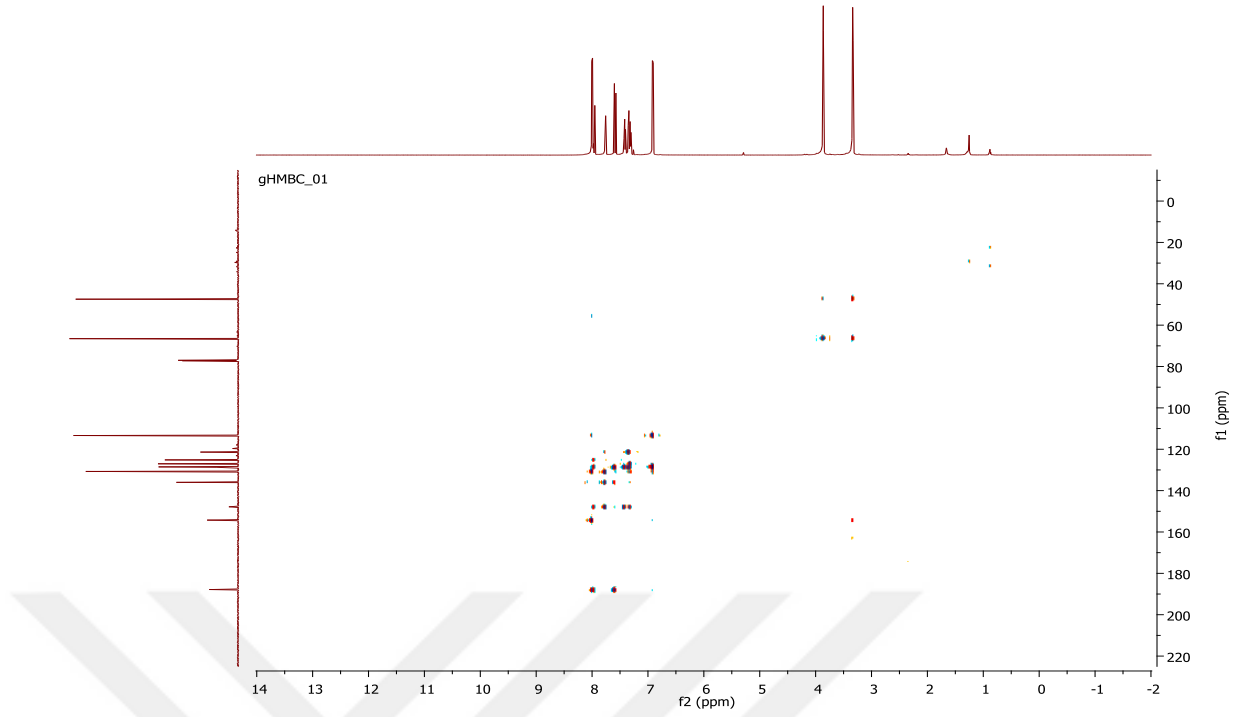
EK 42 Bileşik 6'nın ¹³C NMR spektrumu



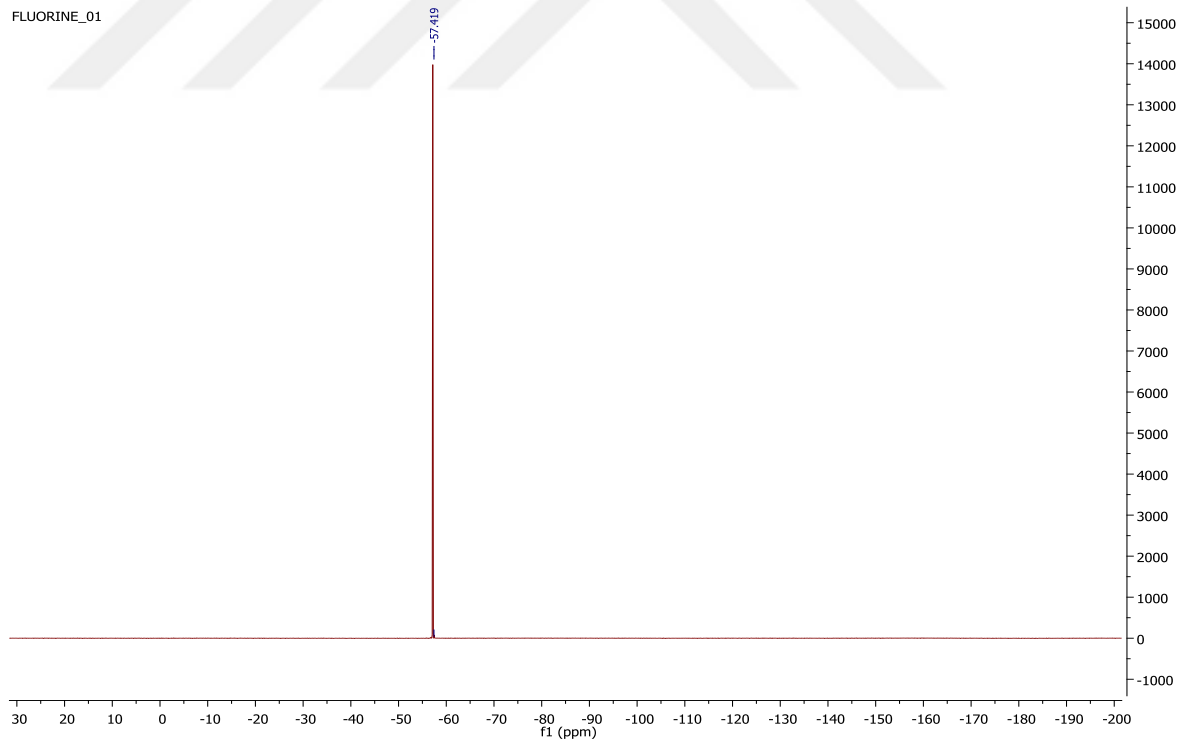
EK 43 Bileşik 6'nın COSY NMR spektrumu



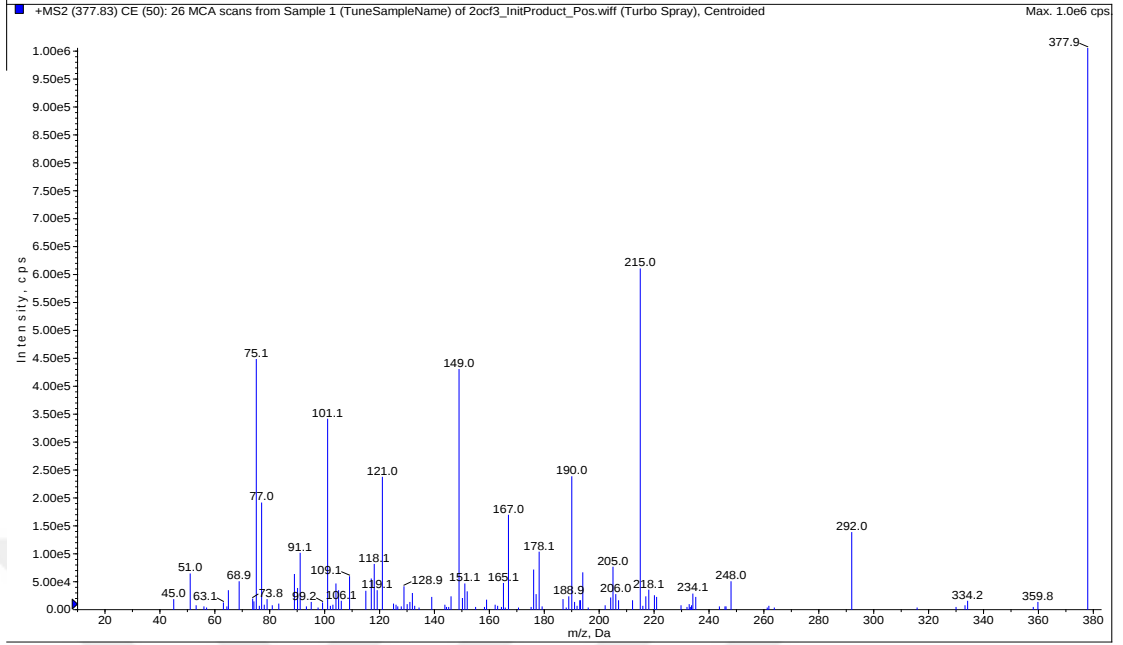
EK 44 Bileşik 6'nın HETCOR NMR spektrumu



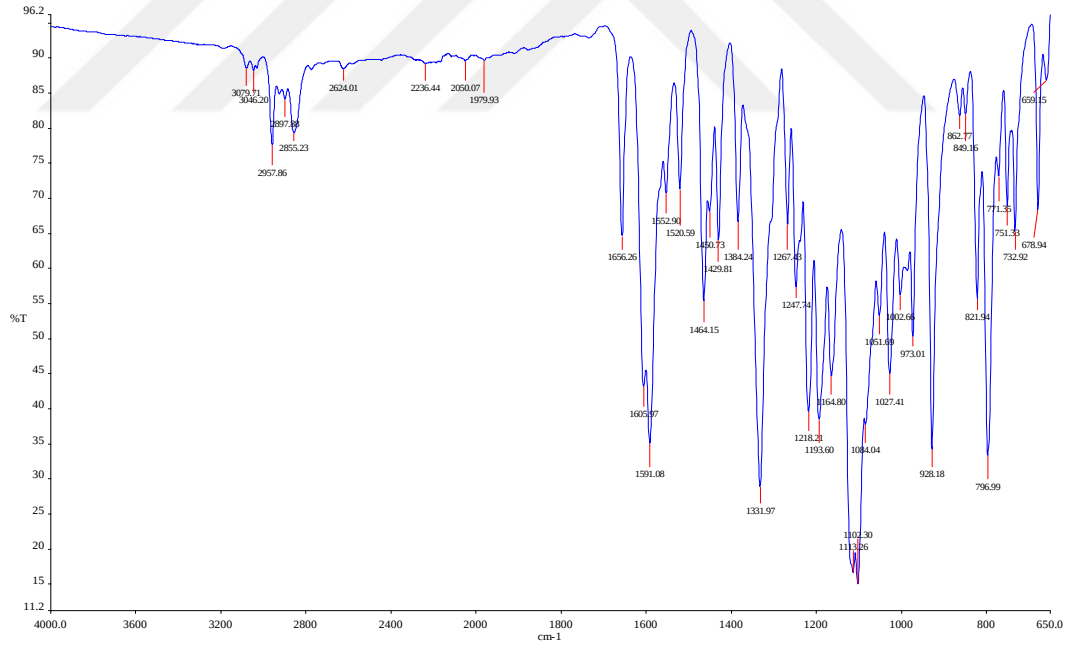
EK 45 Bileşik 6'nın HMBC NMR spektrumu



EK 46 Bileşik 6'nın ¹⁹F NMR spektrumu

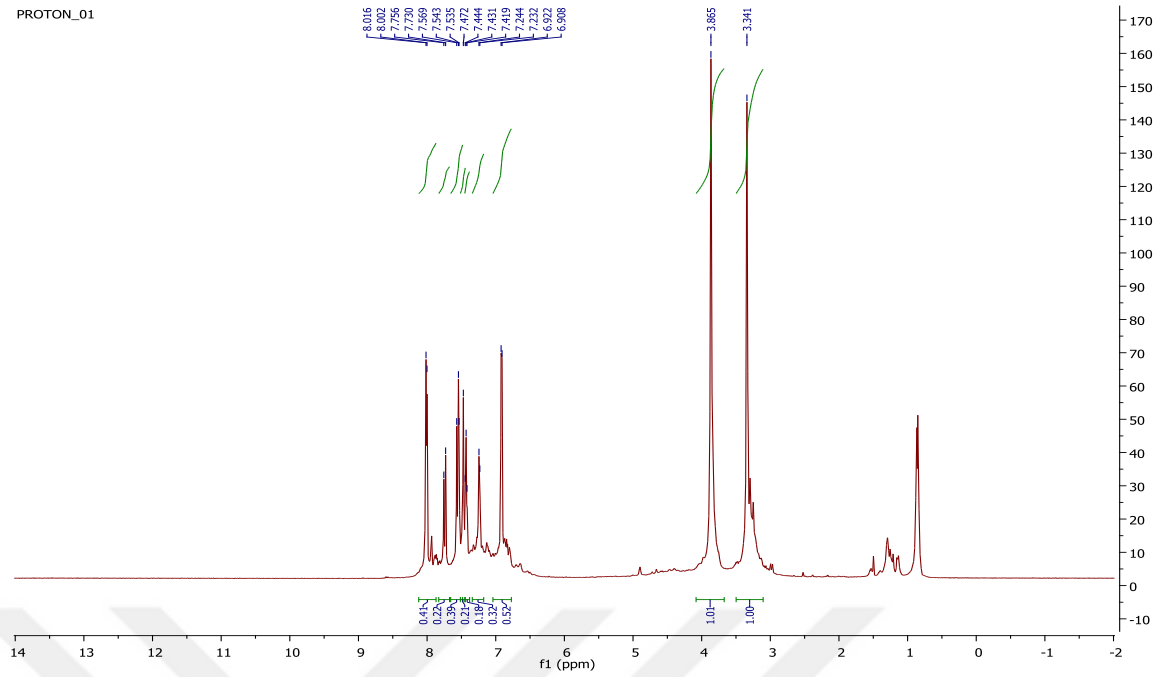


EK 47 Bileşik 6'nın KÜTLE spektrumu



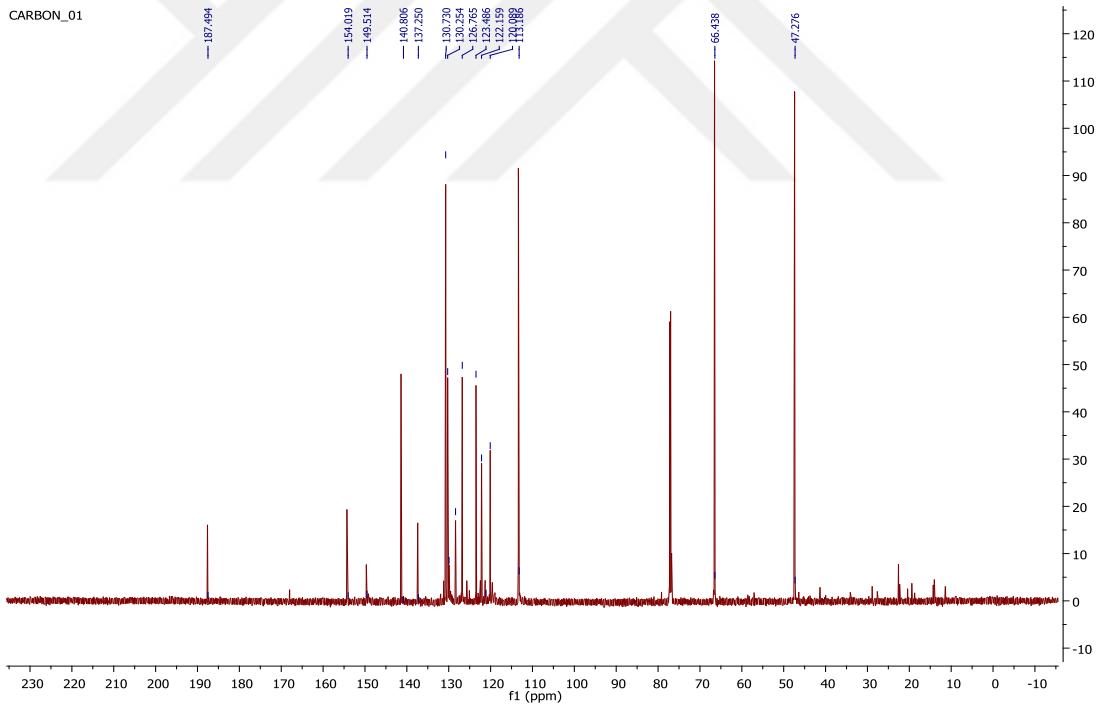
EK 48 Bileşik 7'nin IR spektrumu

PROTON_01

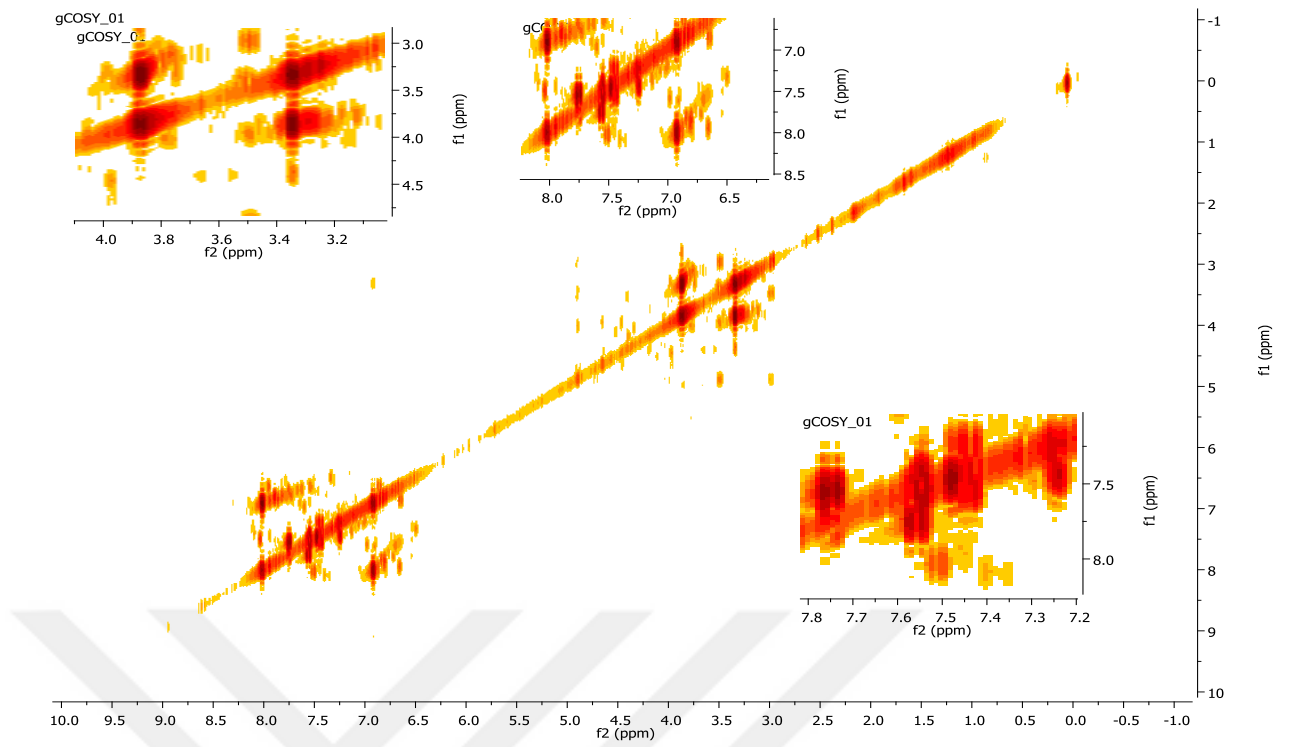


EK 49 Bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumu

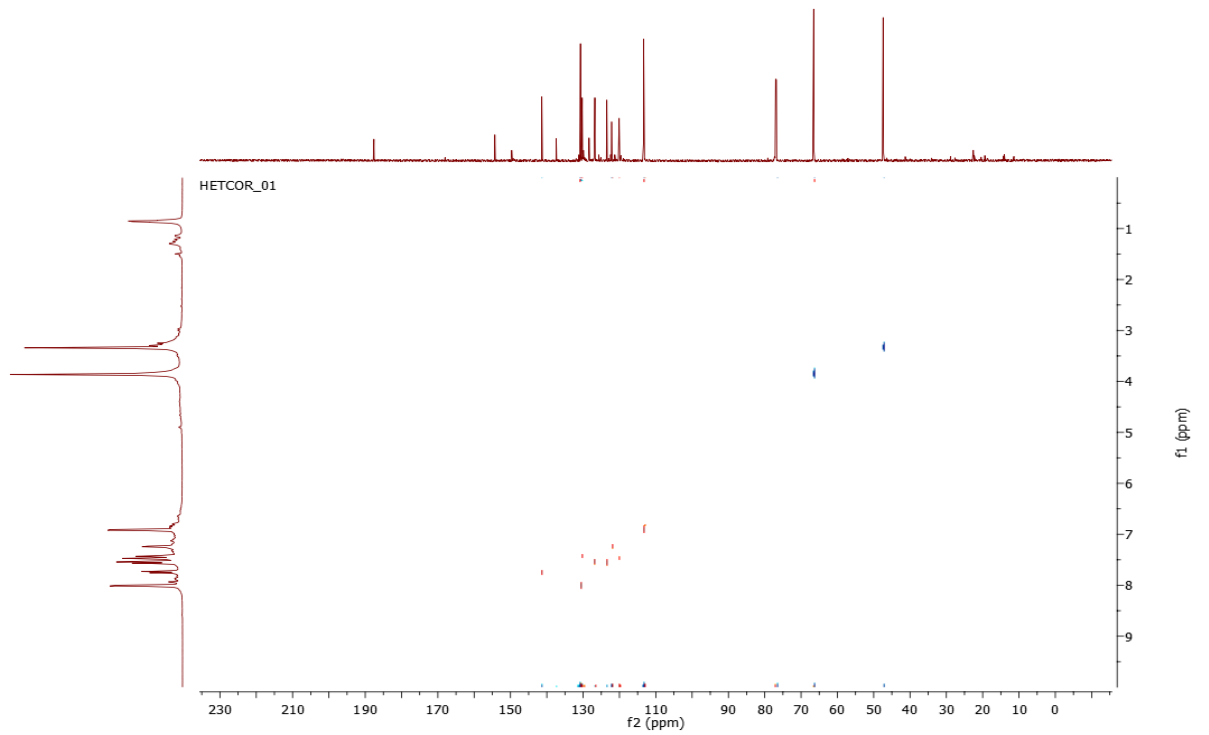
CARBON_01



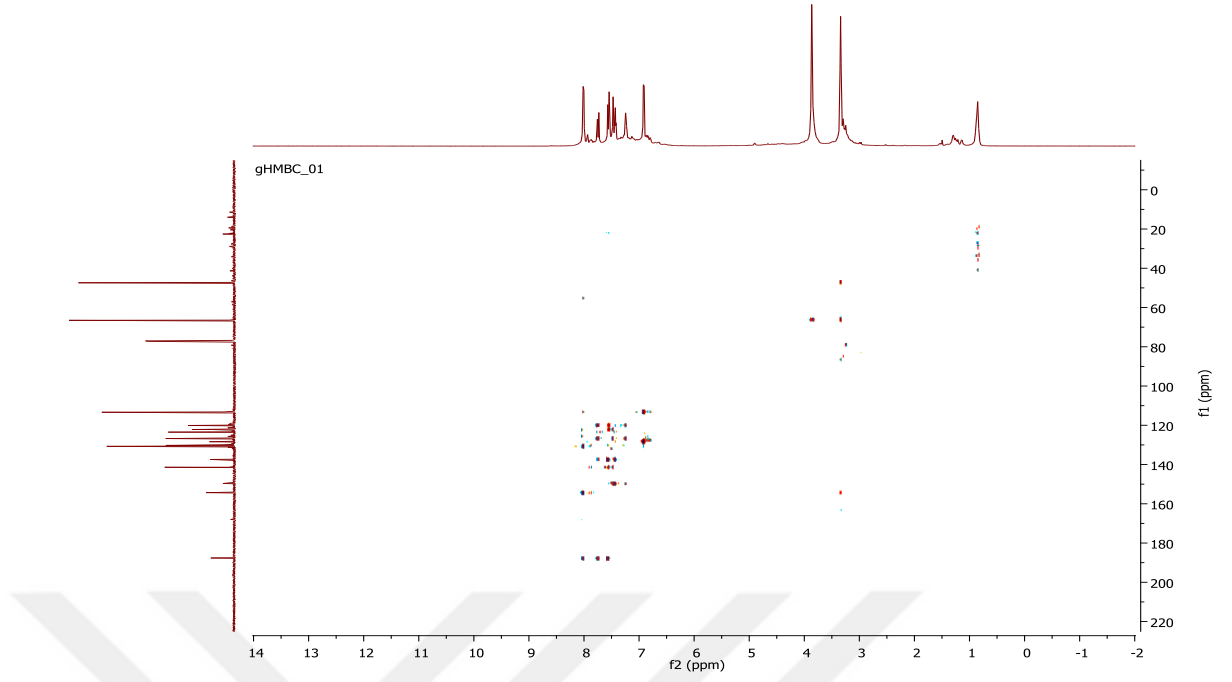
EK 50 Bileşik 7'nin ^{13}C NMR spektrumu



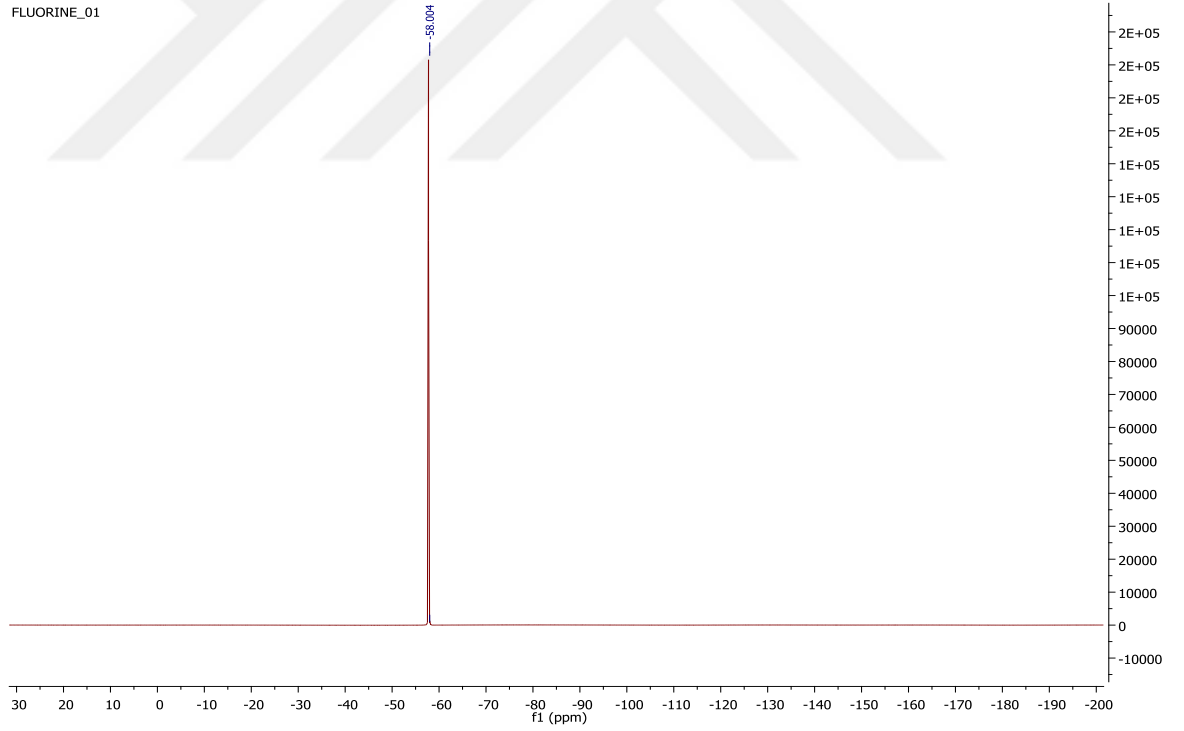
EK 51 Bileşik 7'nin COSY NMR spektrumu



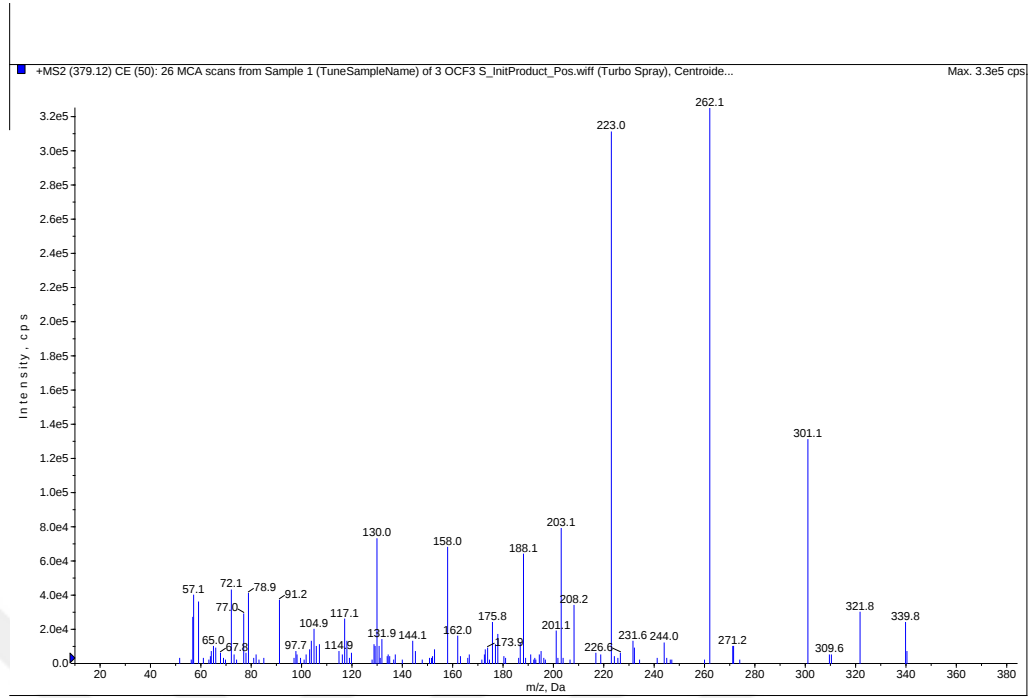
EK 52 Bileşik 7'nin HETCOR NMR spektrumu



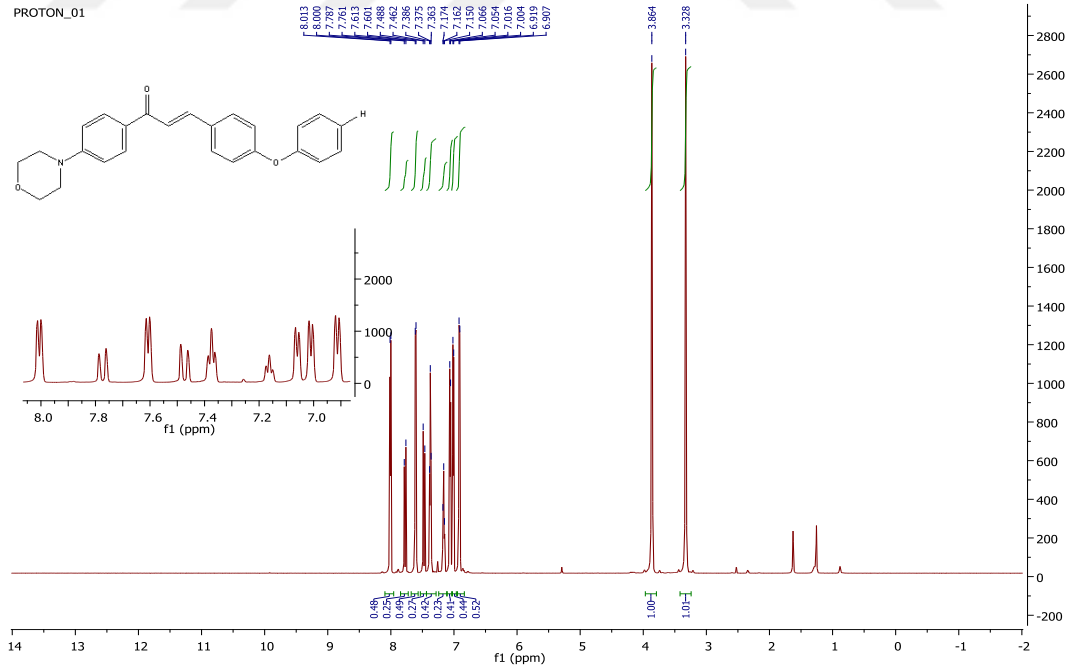
EK 53 Bileşik 7'nin HMBC NMR spektrumu



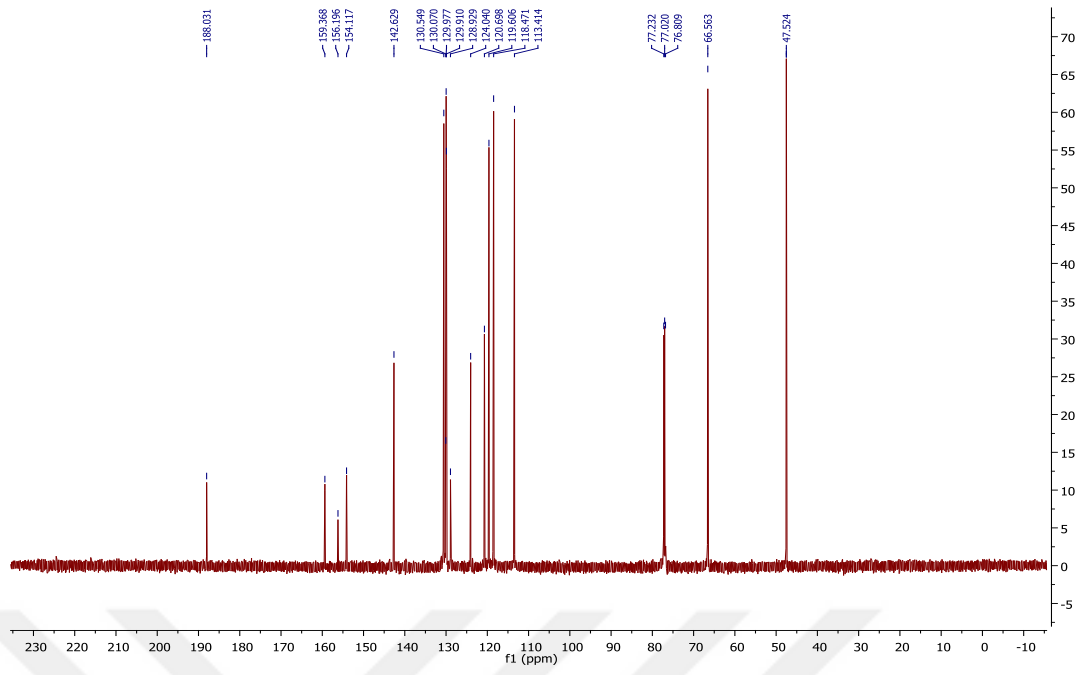
EK 54 Bileşik 7'nin ¹⁹F NMR spektrumu



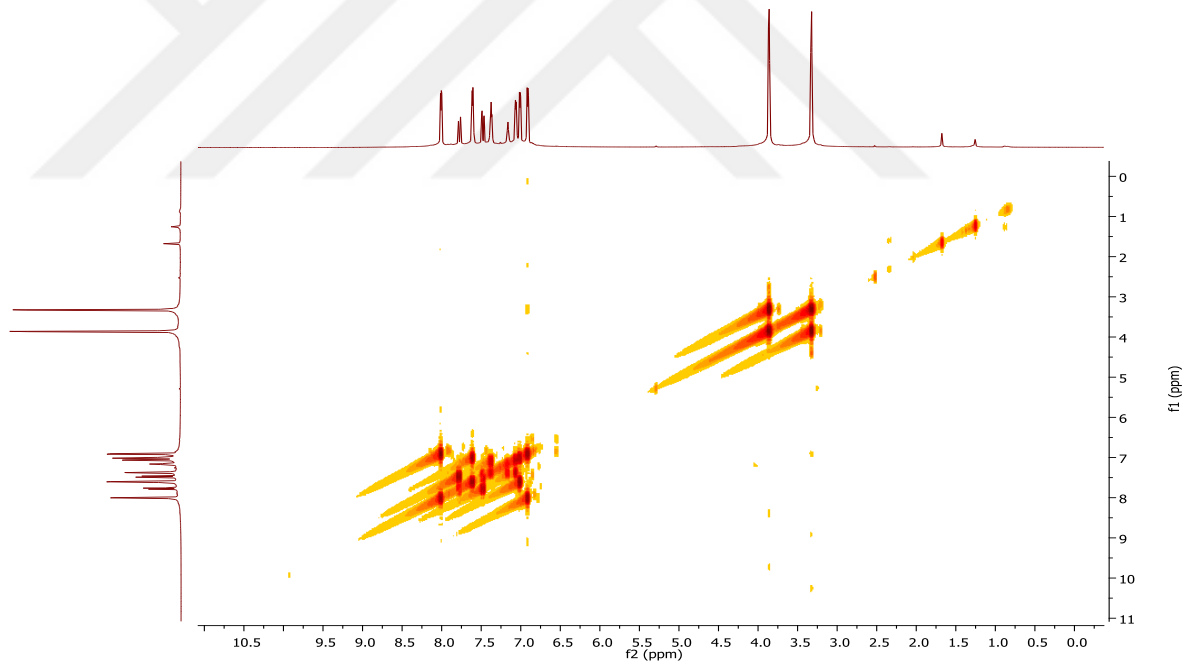
EK 55 Bileşik 7'nin Kütle spektrumu



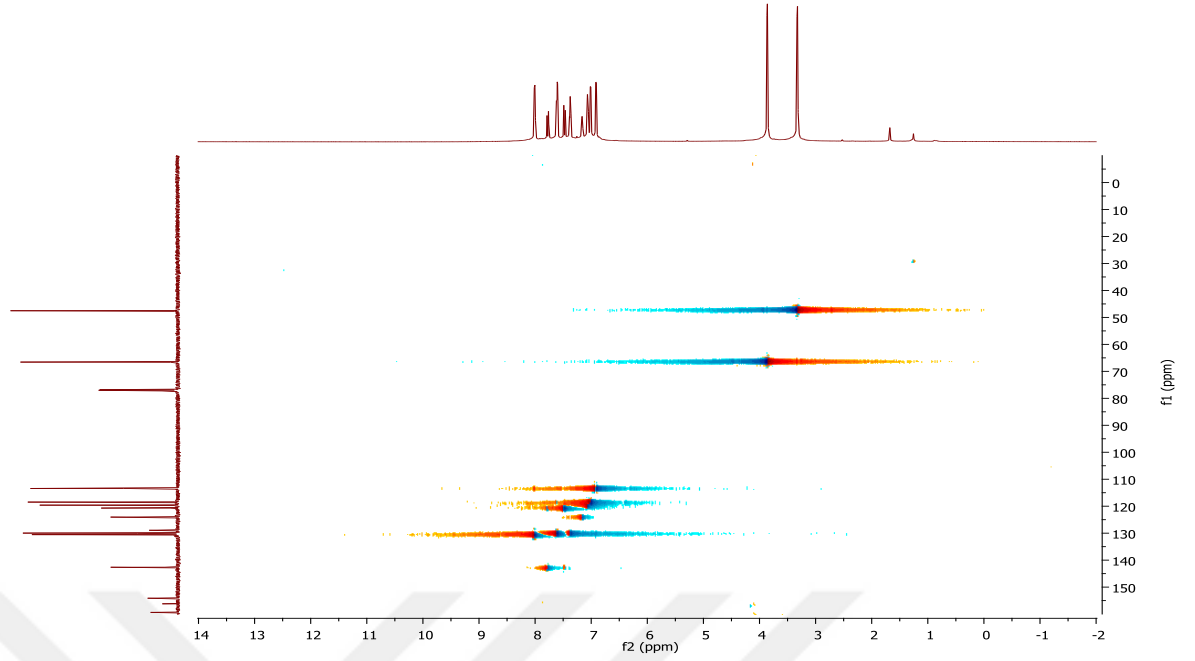
EK 56 Bileşik 8'in ¹H NMR spektrumu



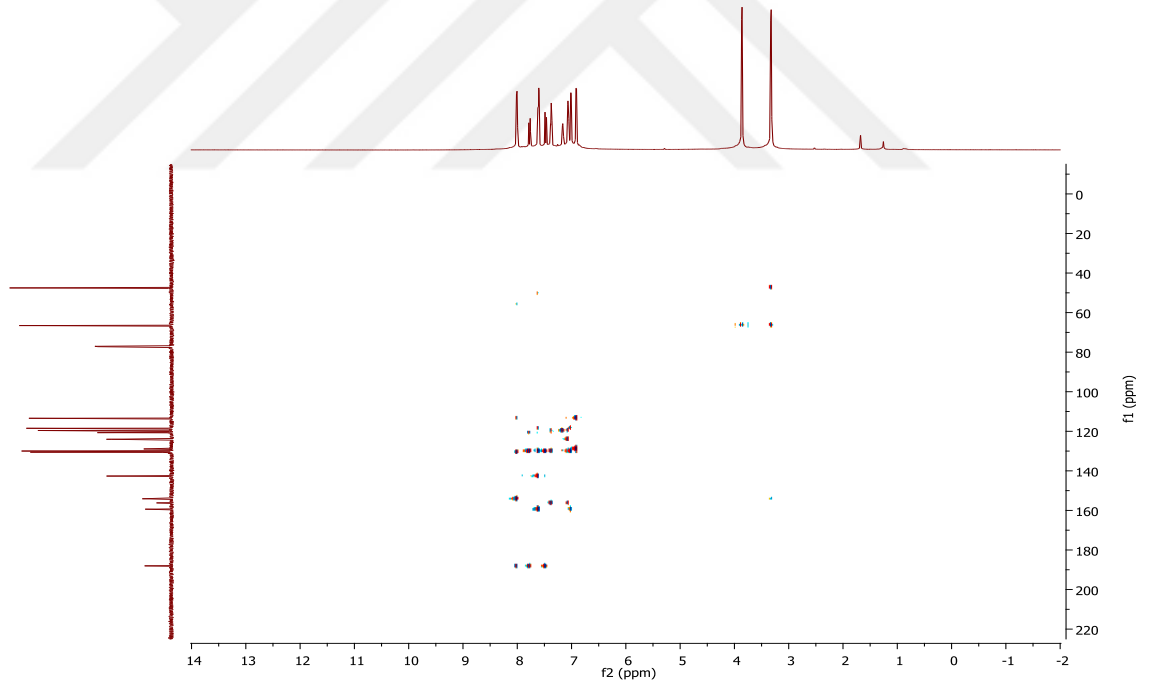
EK 57 Bileşik 8'in ^{13}C NMR spektrumu



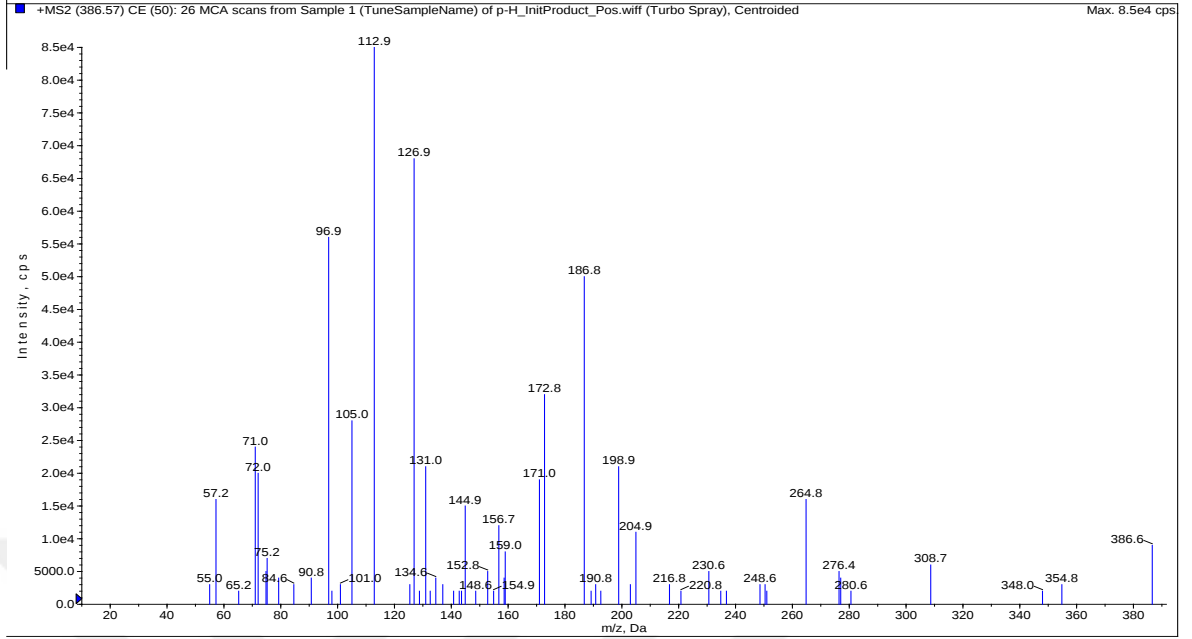
EK 58 Bileşik 8'in COSY NMR spektrumu



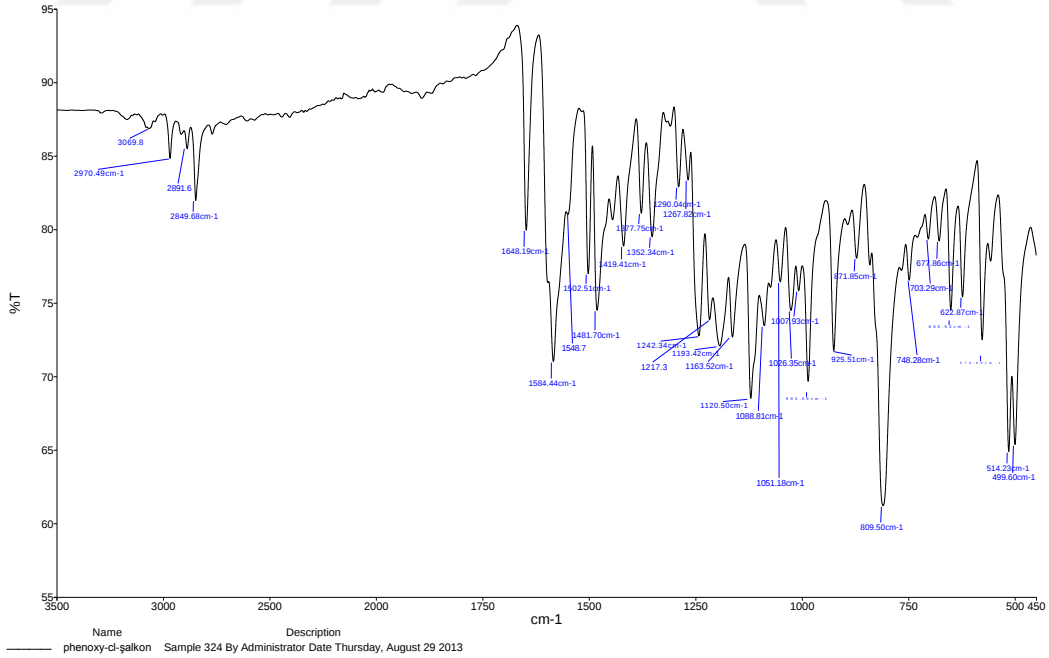
EK 59 Bileşik 8'in HETCOR NMR spektrumu



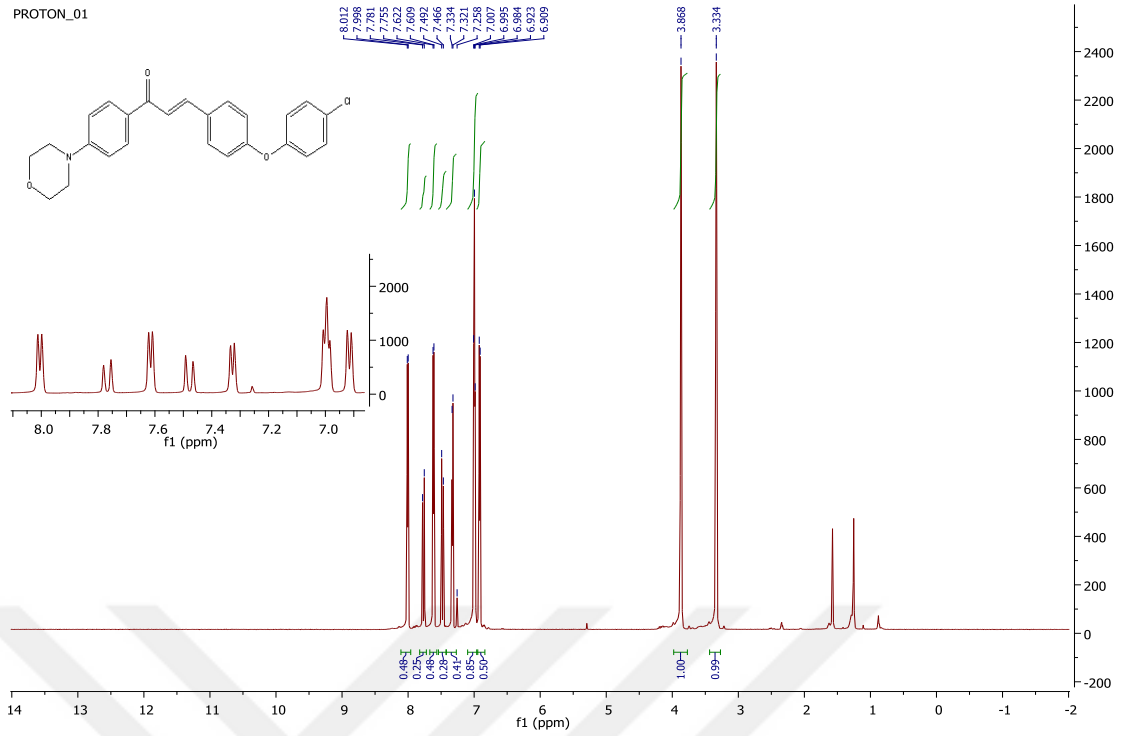
EK 60 Bileşik 8'in HMBC NMR spektrumu



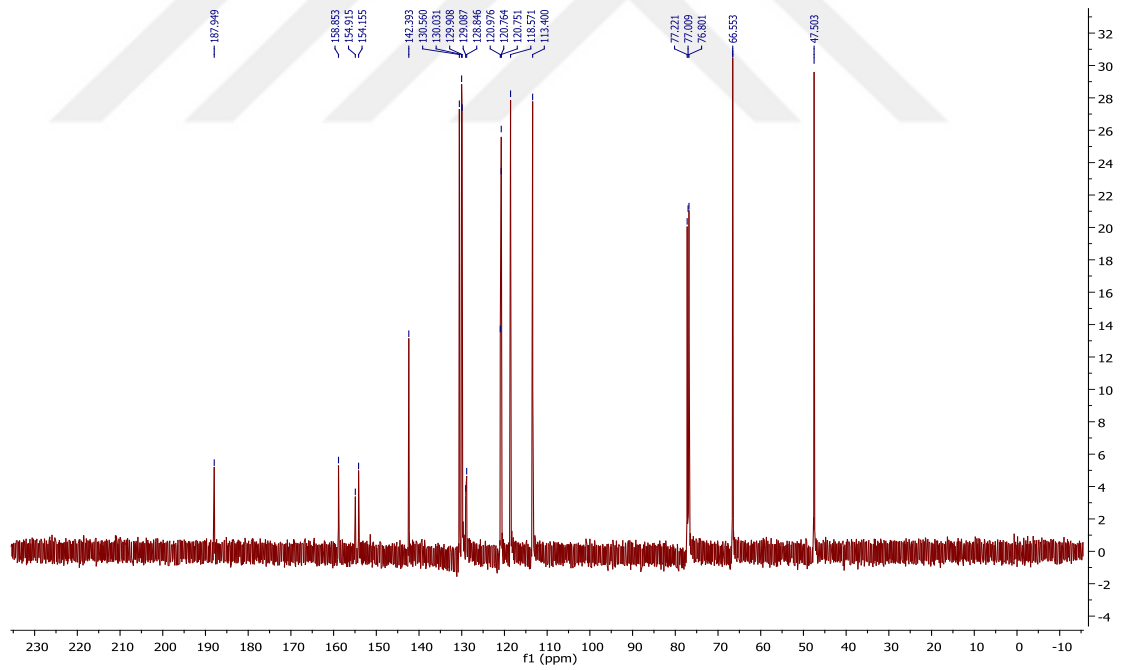
EK 61 Bileşik 8'in KÜTLE spektrumu



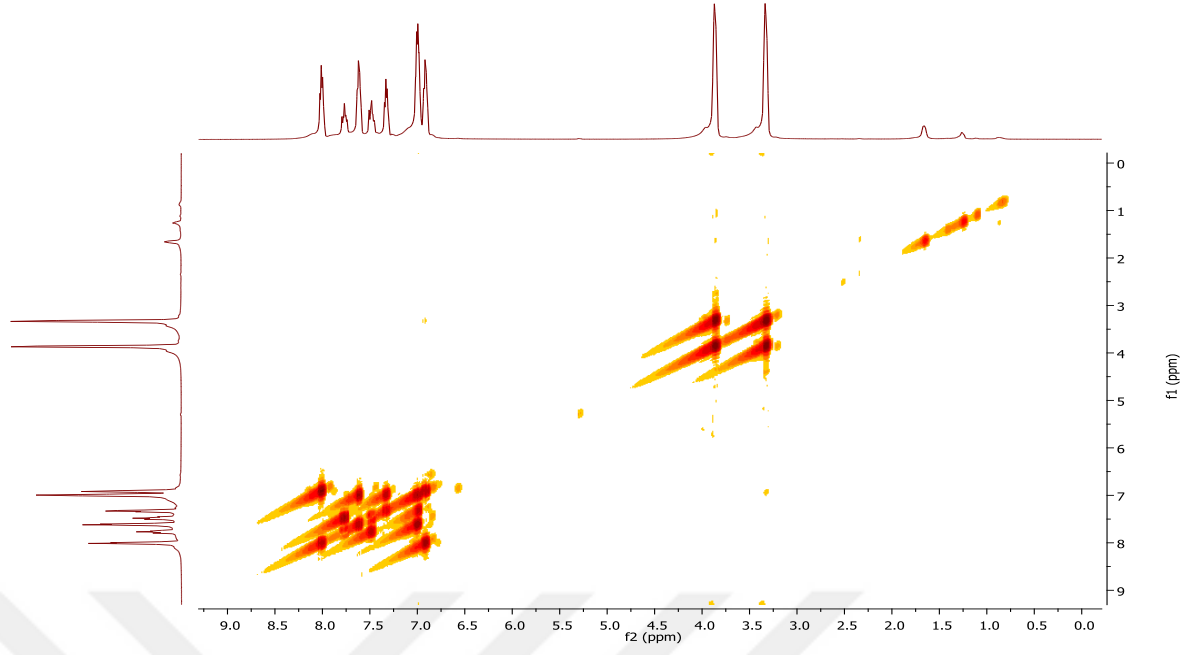
EK 62 Bileşik 9'un IR spektrumu



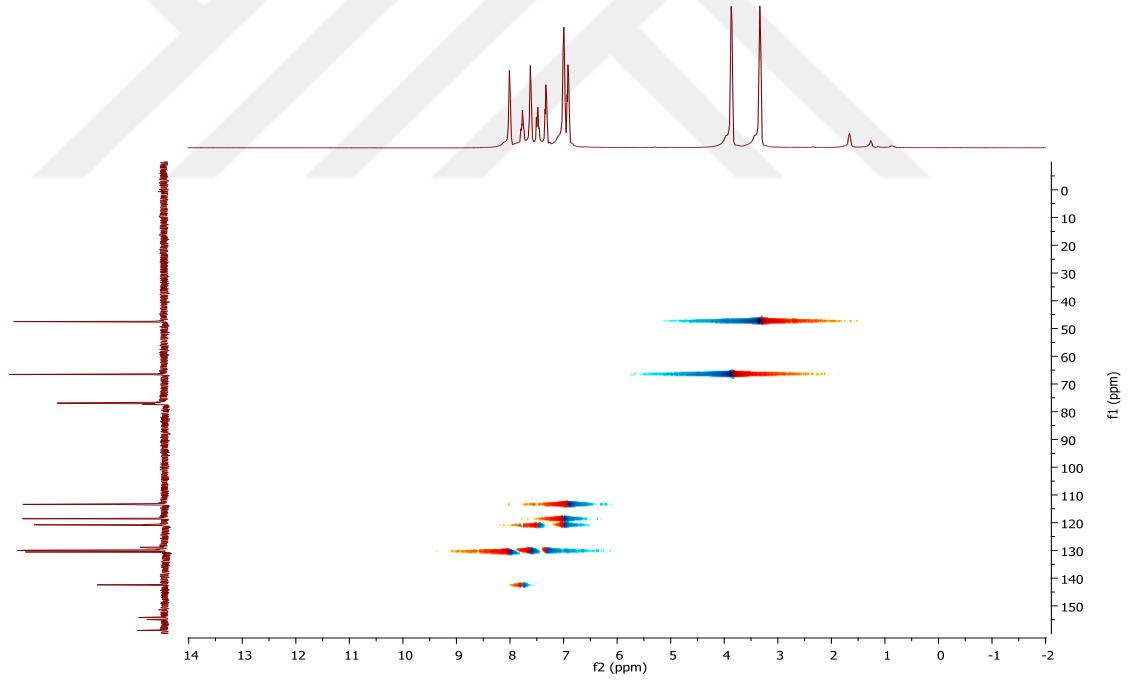
EK 63 Bileşik 9'un ^1H NMR spektrumu



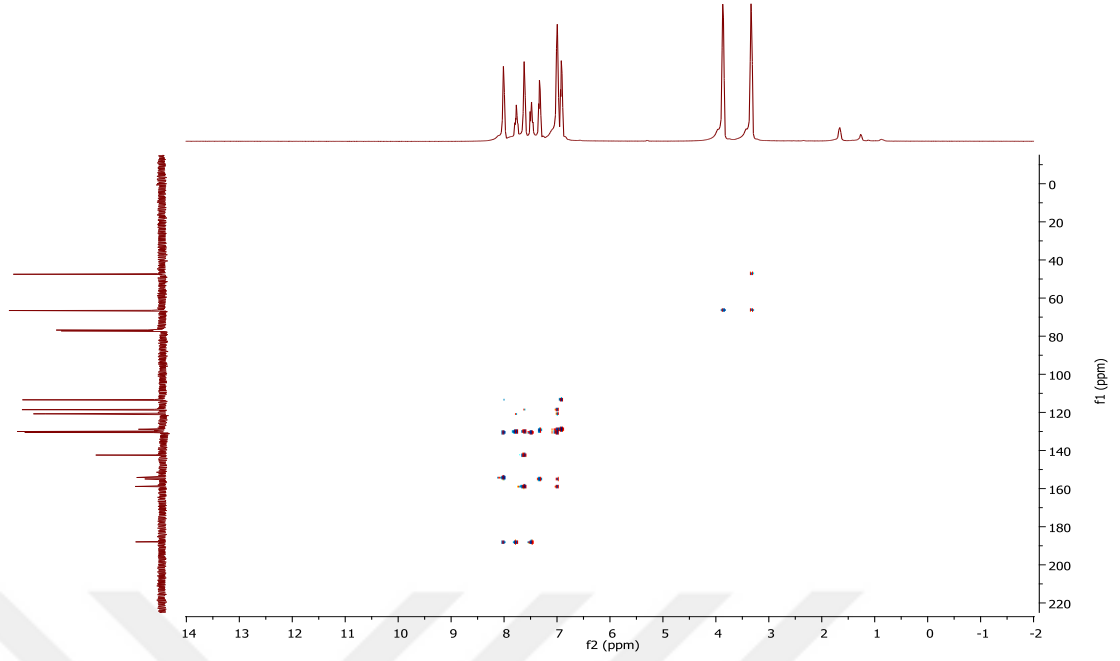
EK 64 Bileşik 9'un ^{13}C NMR spektrumu



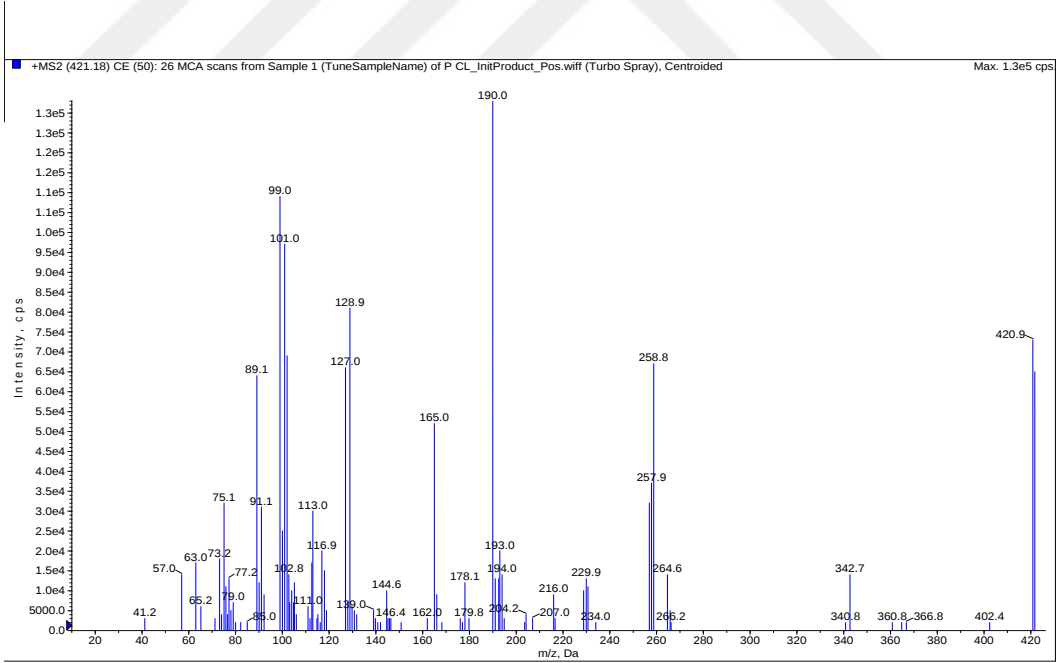
EK 65 Bileşik 9'un COSY NMR spektrumu



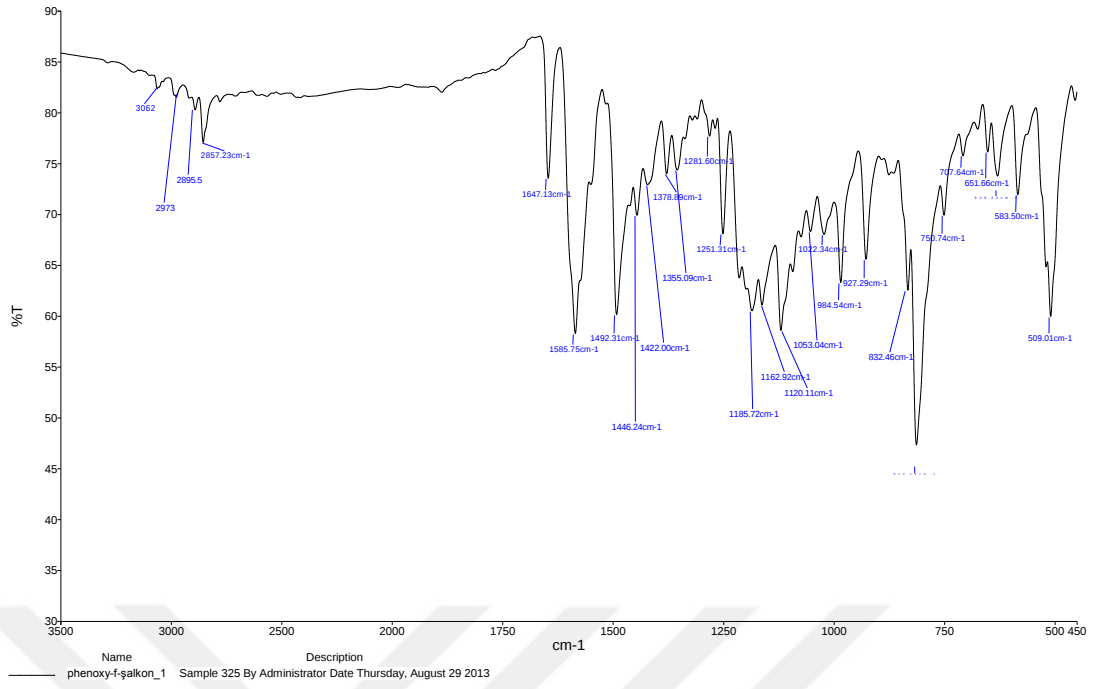
EK 66 Bileşik 9'un HETCOR NMR spektrumu



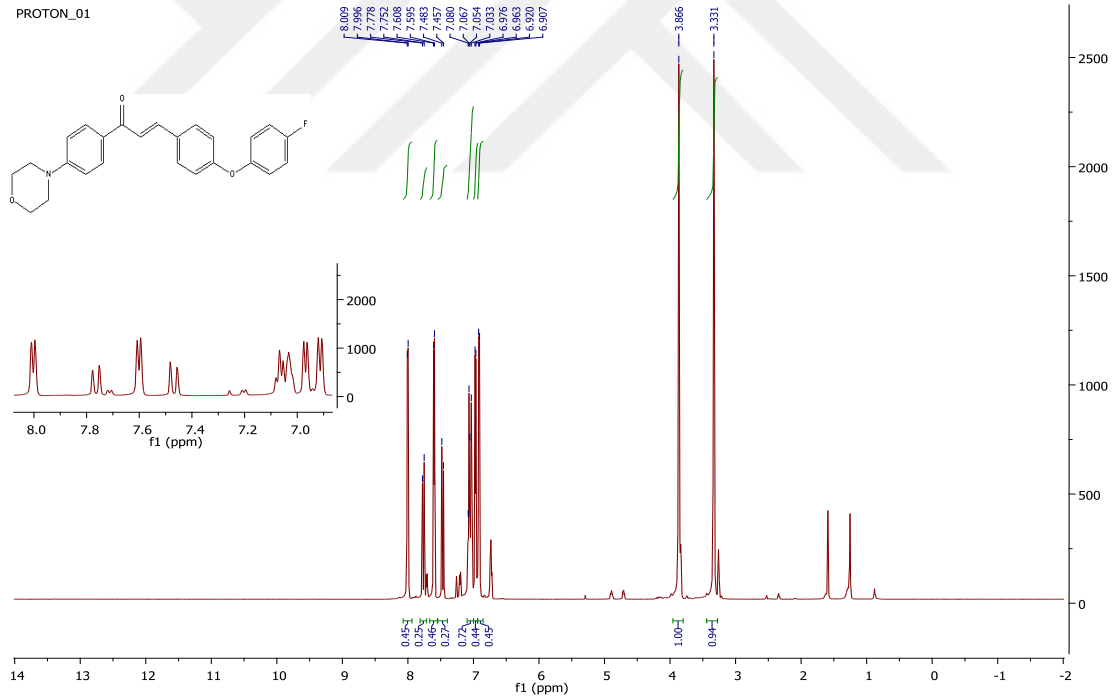
EK 67 Bileşik 9'un HMBC NMR spektrumu



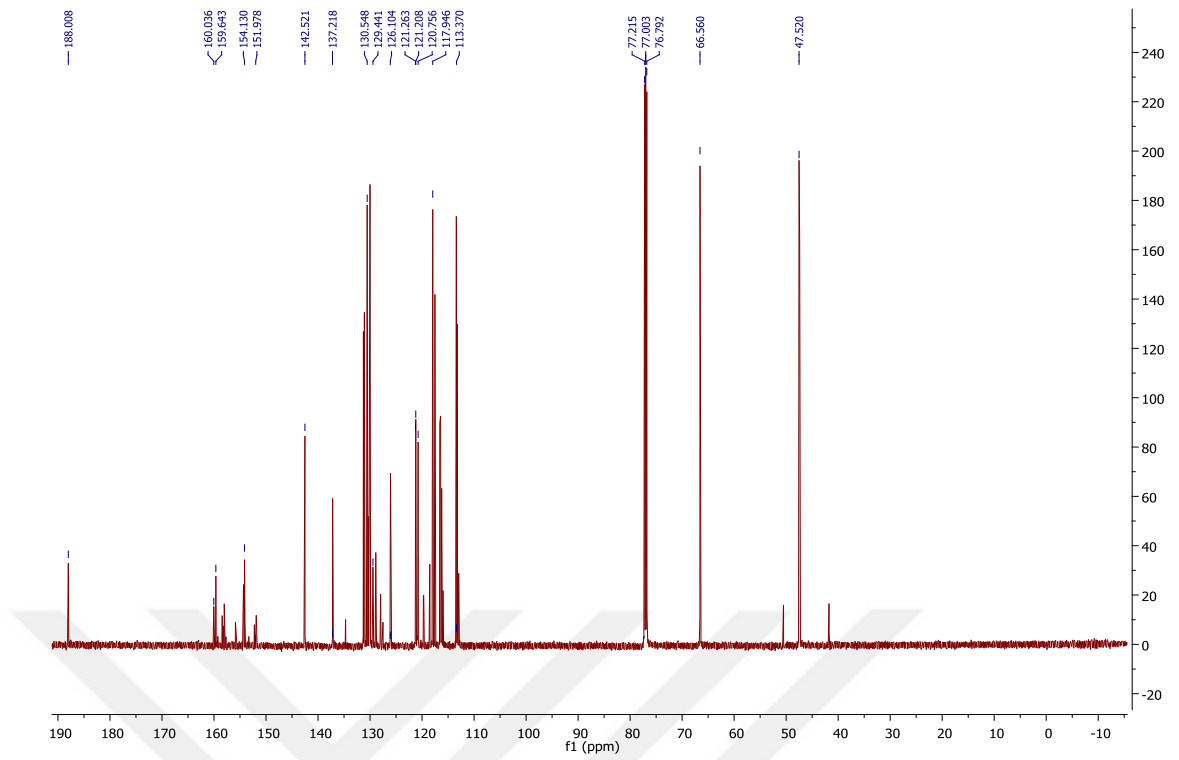
EK 68 Bileşik 9'un KÜTLE spektrumu



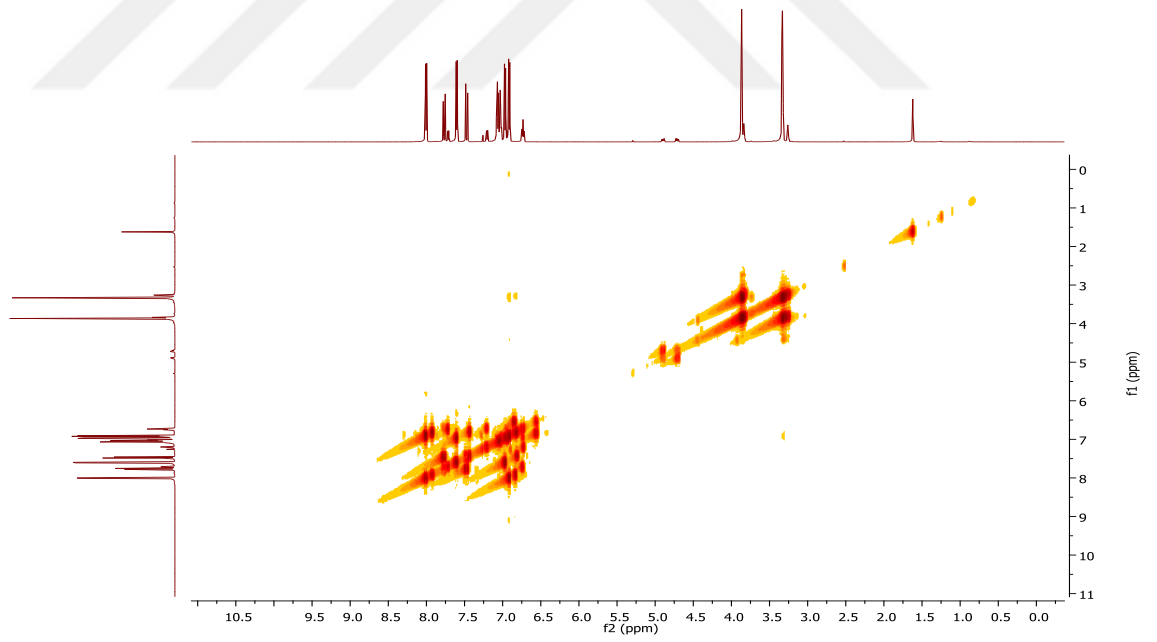
EK 69 Bileşik 10'nun IR spektrumu



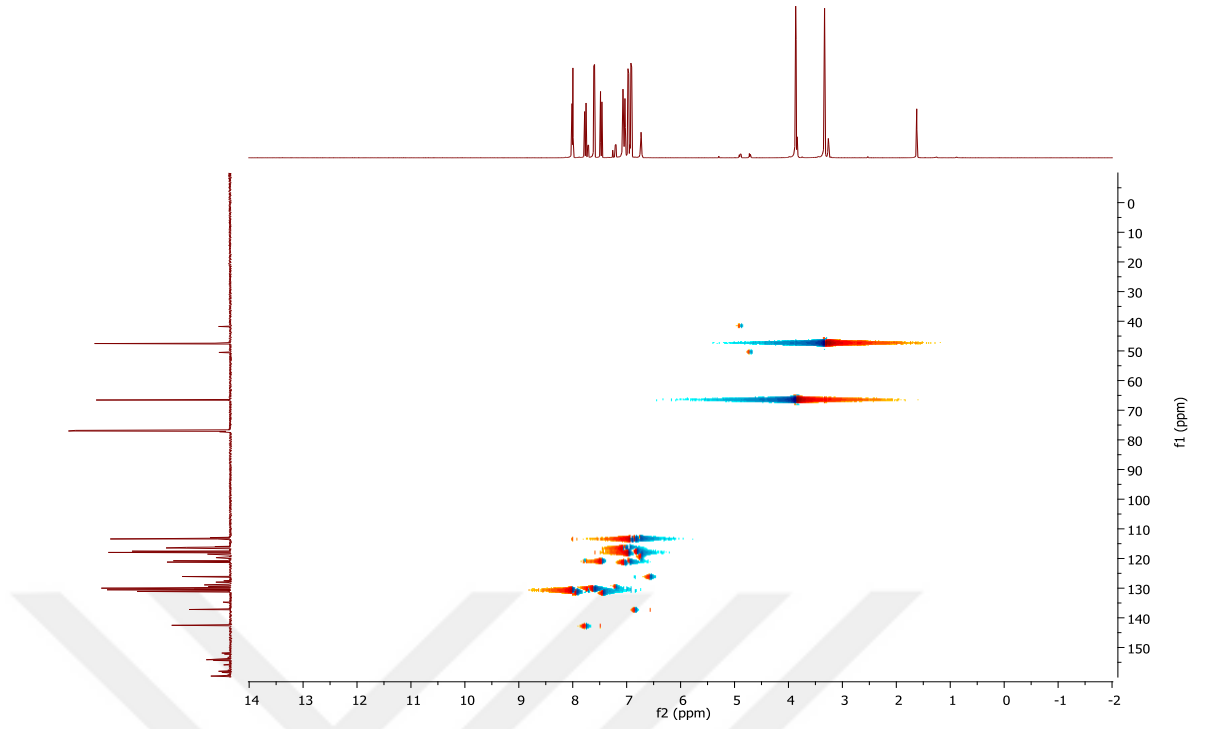
Şekil 70 Bileşik 10'nun ¹H NMR spektrumu



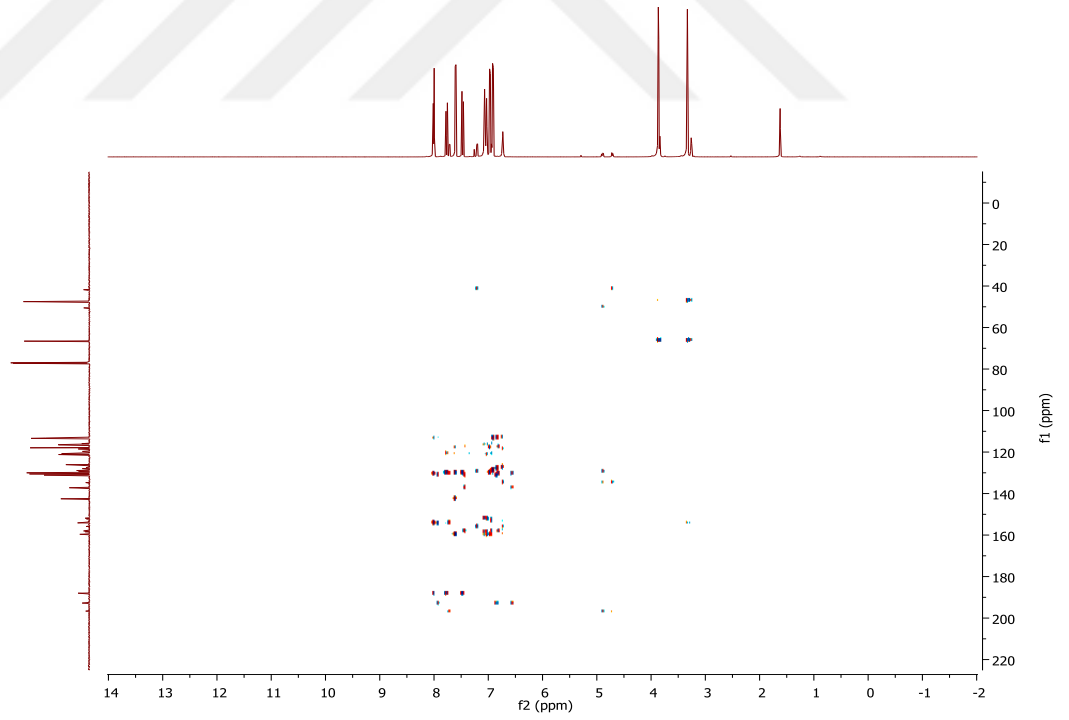
EK 71 Bileşik 10'nun ^{13}C NMR spektrumu



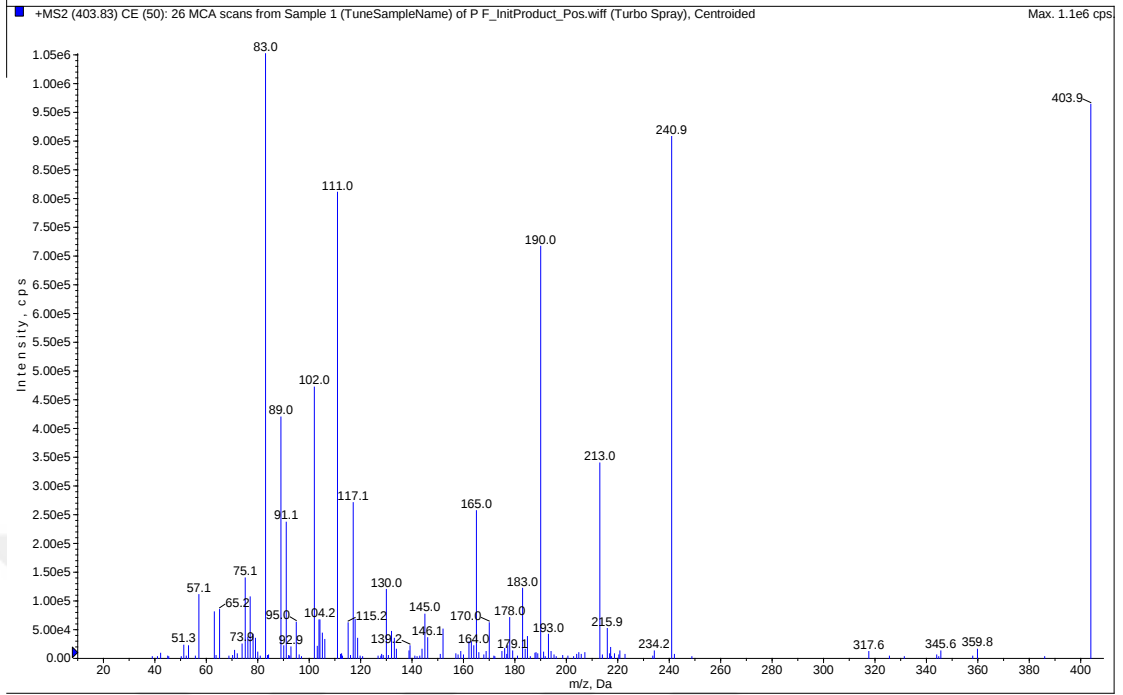
EK 72 Bileşik 10'nun COSY NMR spektrumu



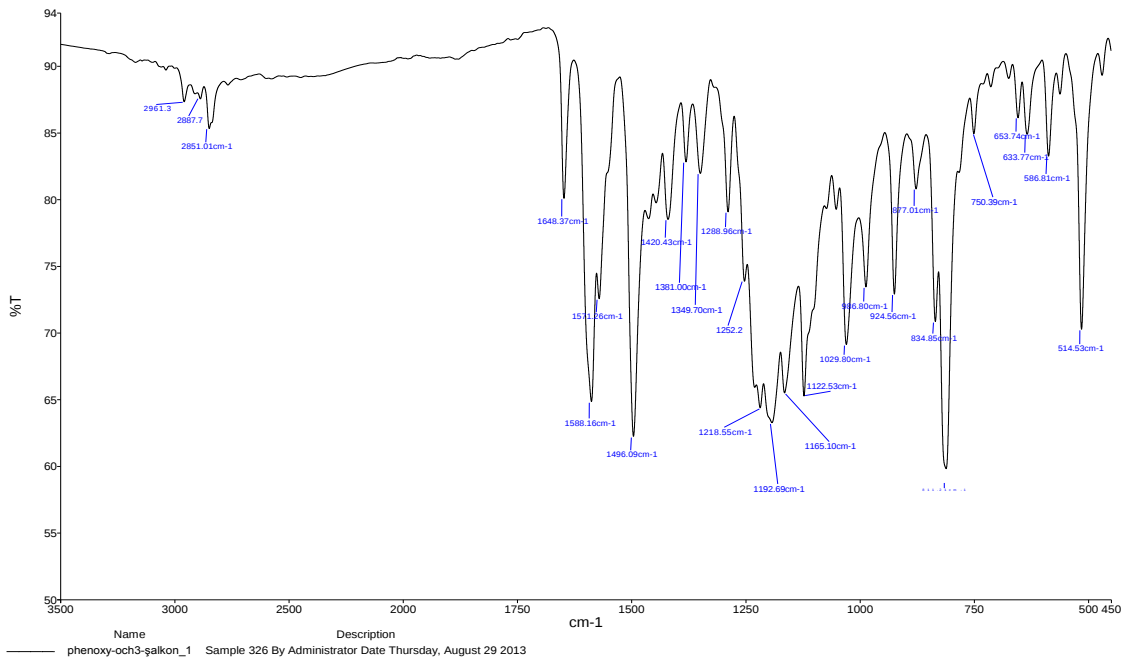
EK 73 Bileşik 10'nun HSQC NMR spektrumu



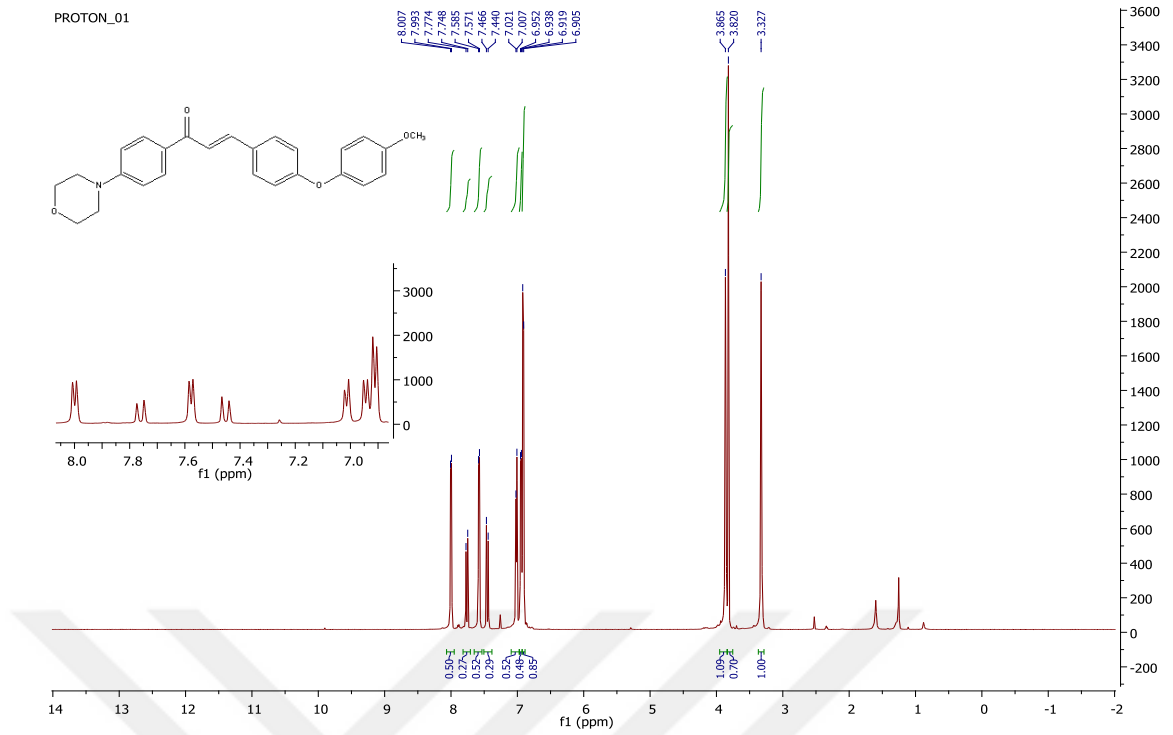
EK 74 Bileşik 10'nun HMBC NMR spektrumu



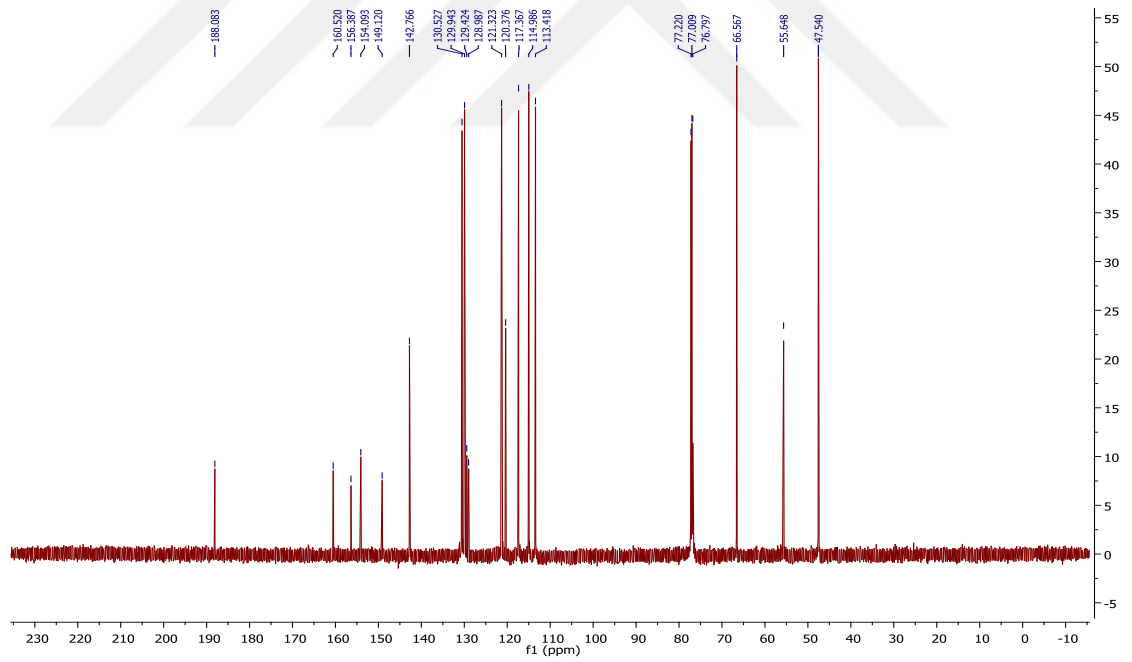
EK 75 Bileşik 10'nun KÜTLE spektrumu



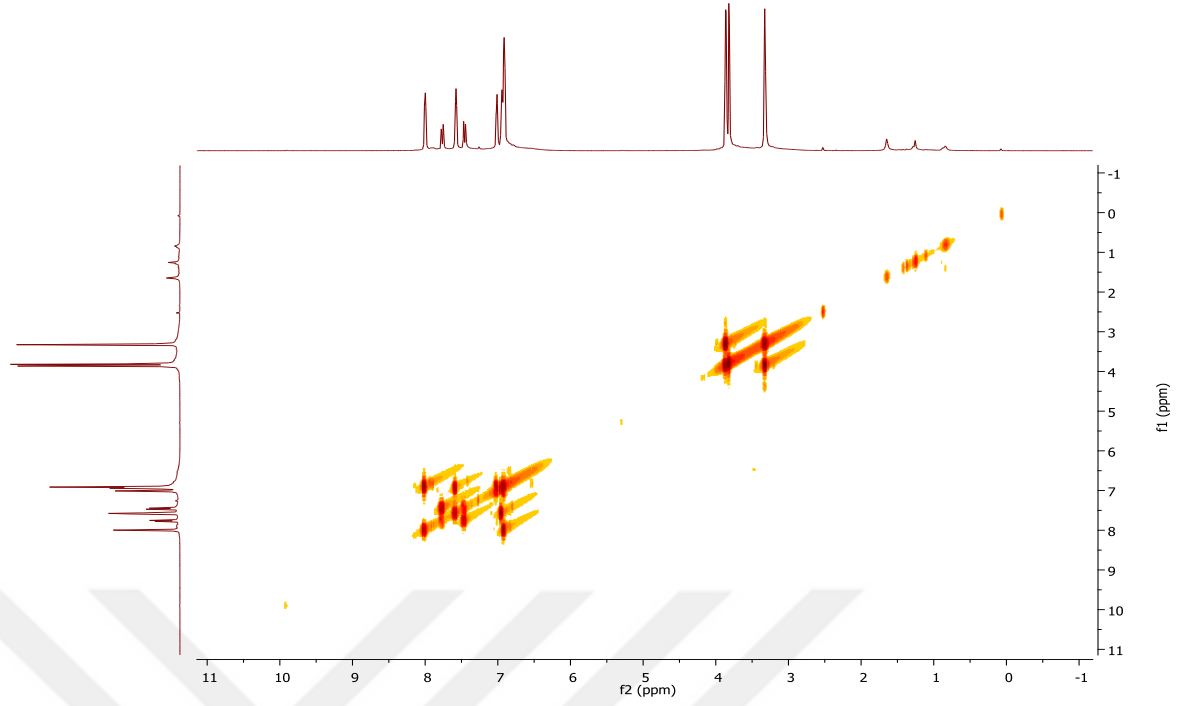
EK 76 Bileşik 11'in IR spektrumu



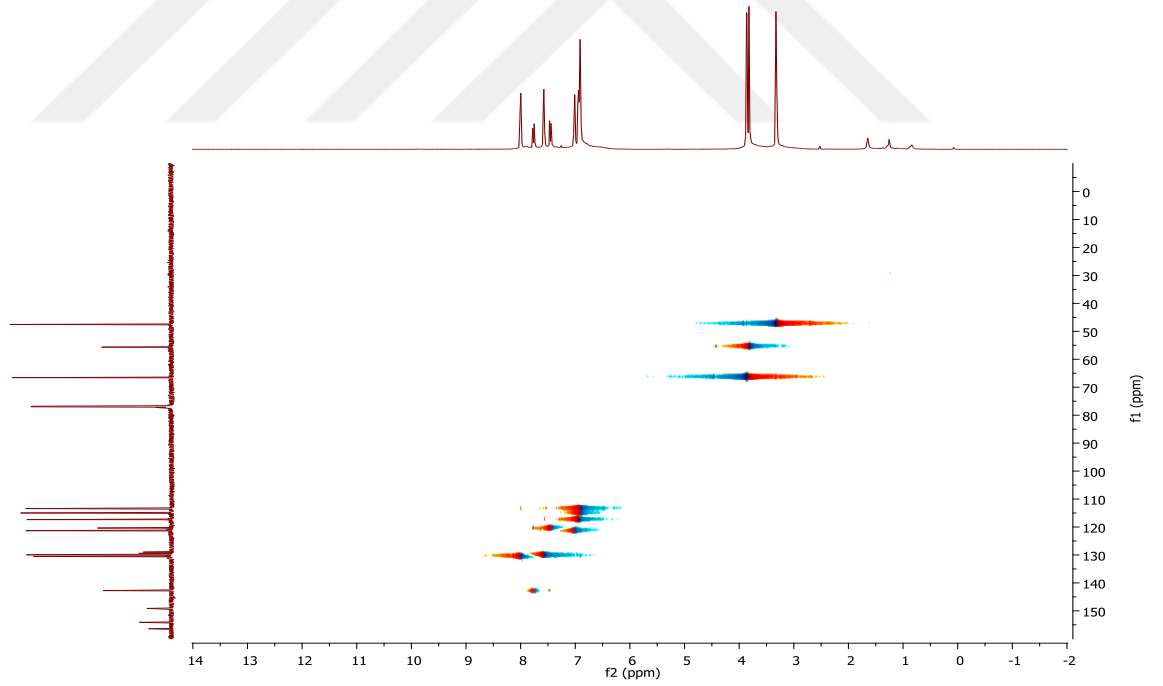
EK 77 Bileşik 11'in ^1H NMR spektrumu



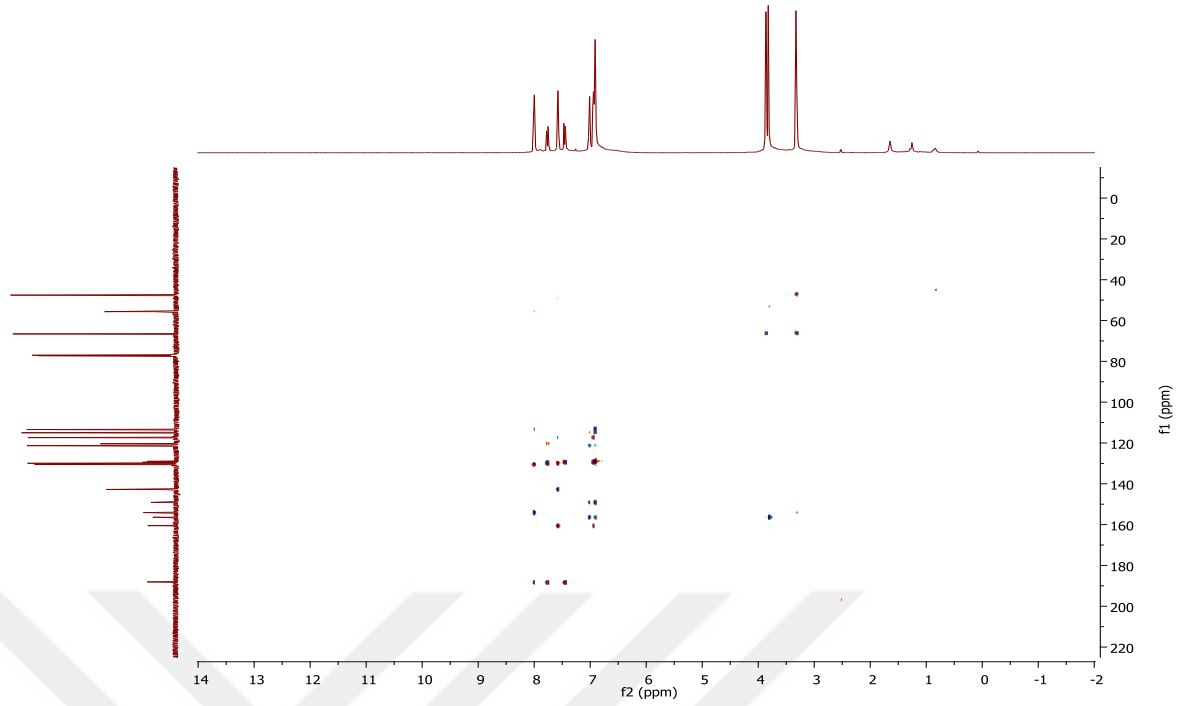
EK 78 Bileşik 11'in ^{13}C NMR spektrumu



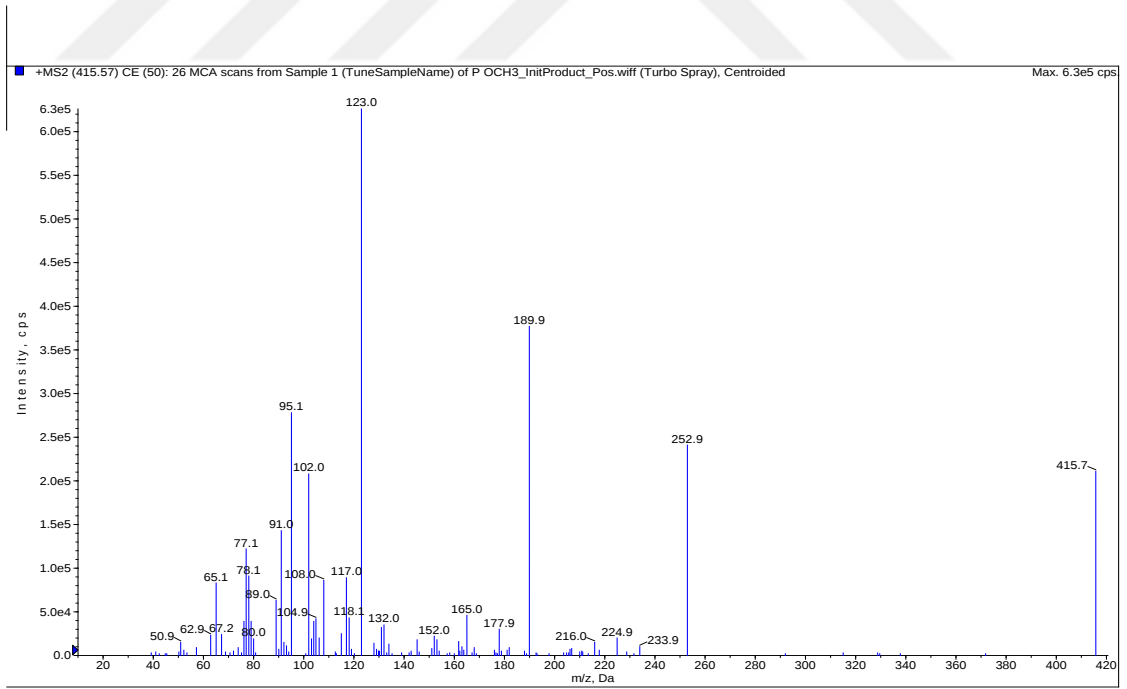
EK 79 Bileşik 11'in COSY NMR spektrumu



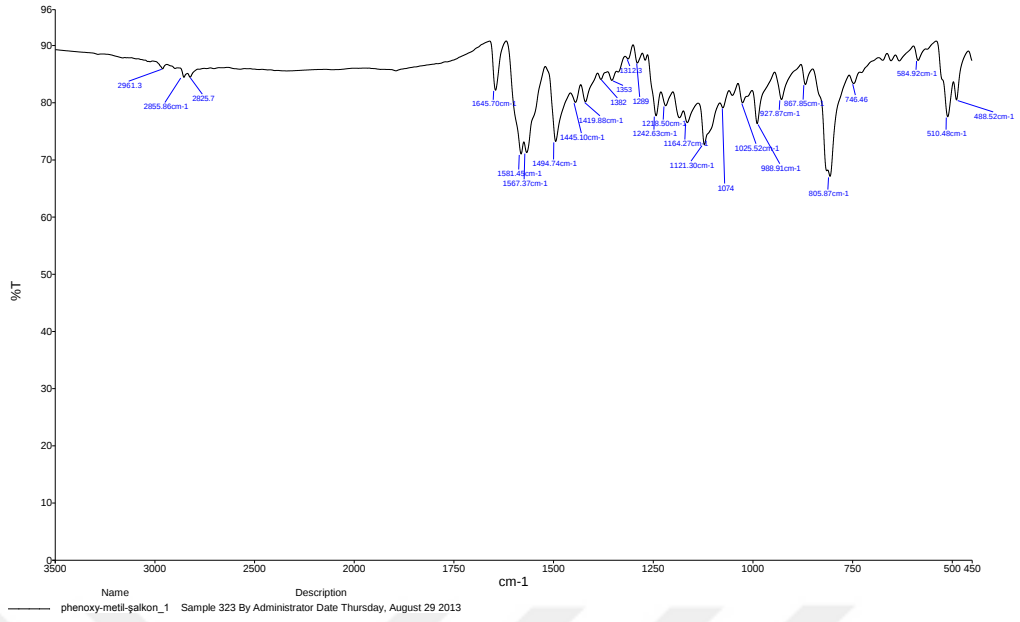
EK 80 Bileşik 11'in HETCOR NMR spektrumu



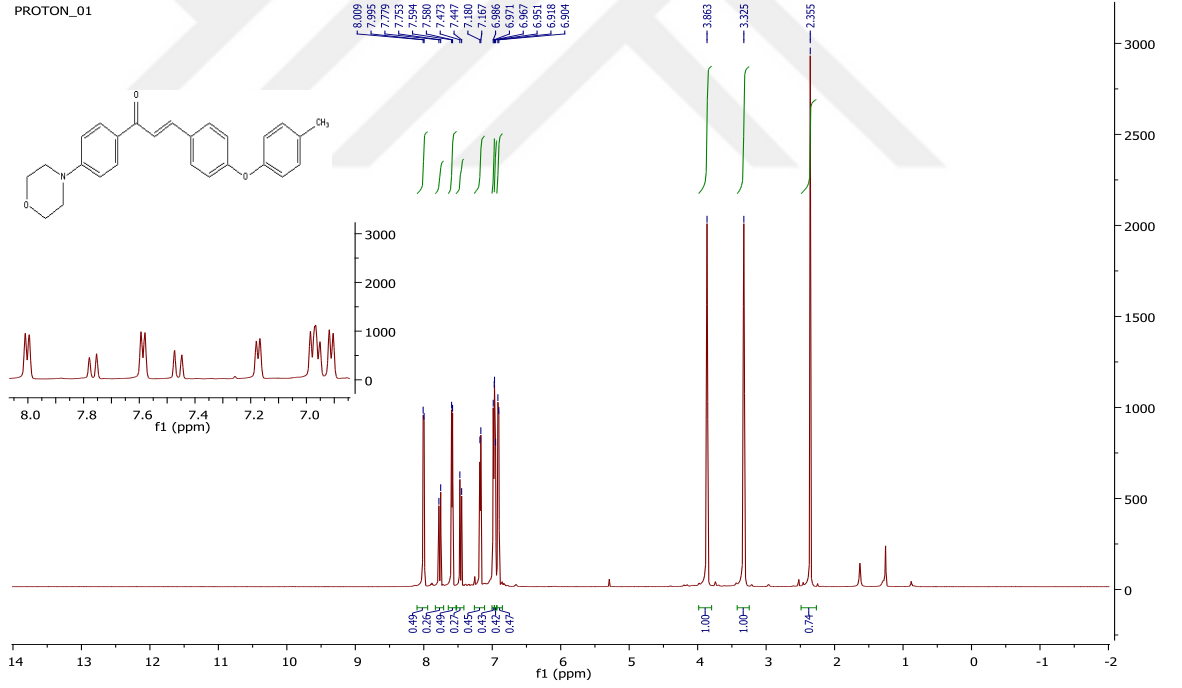
EK 81 Bileşik 11'in HMBC NMR spektrumu



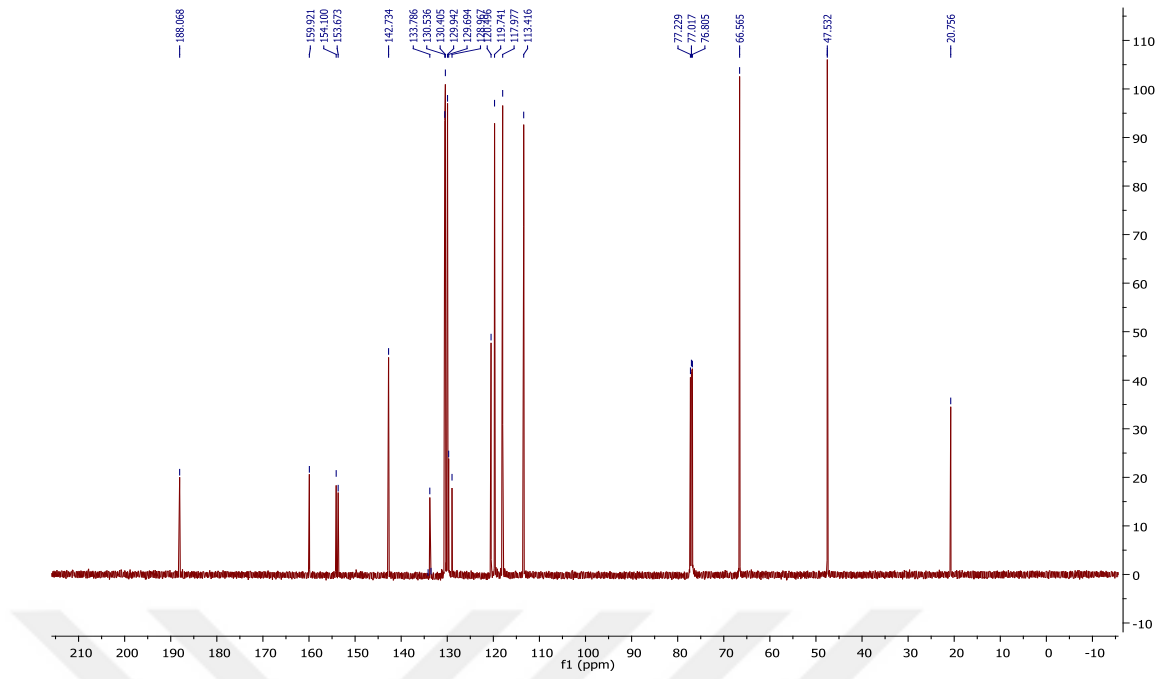
EK 82 Bileşik 11'in KÜTLE spektrumu



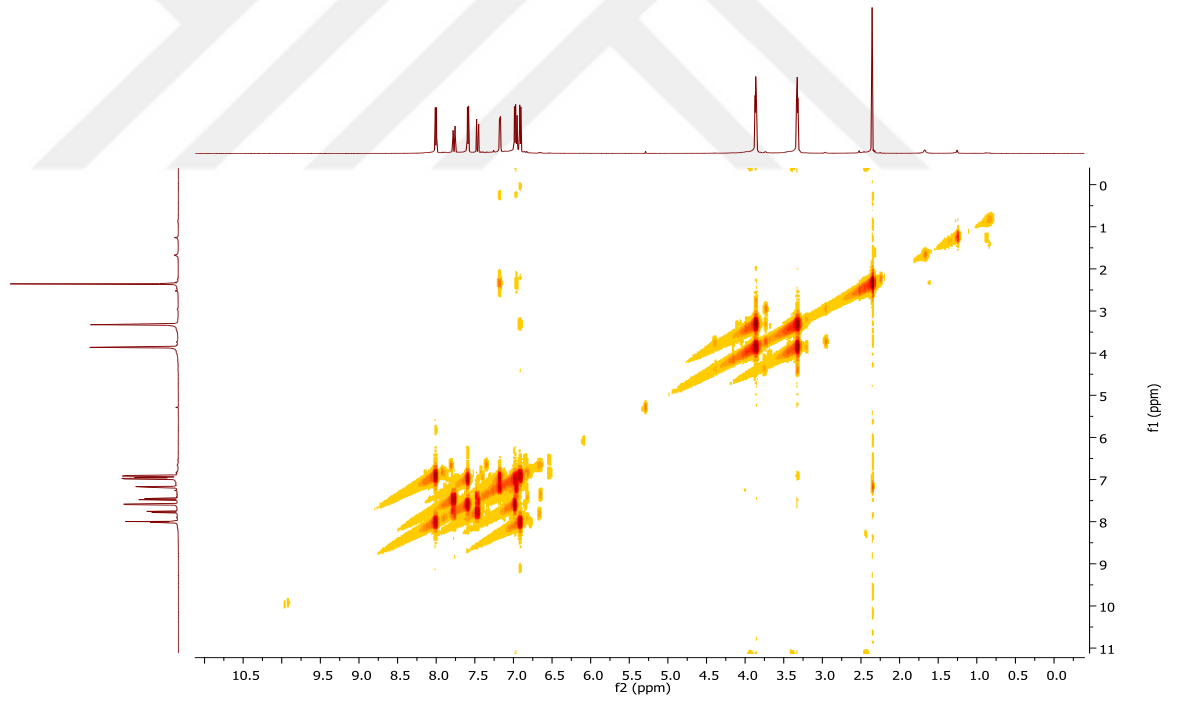
EK 83 Bileşik 12'nin IR spektrumu



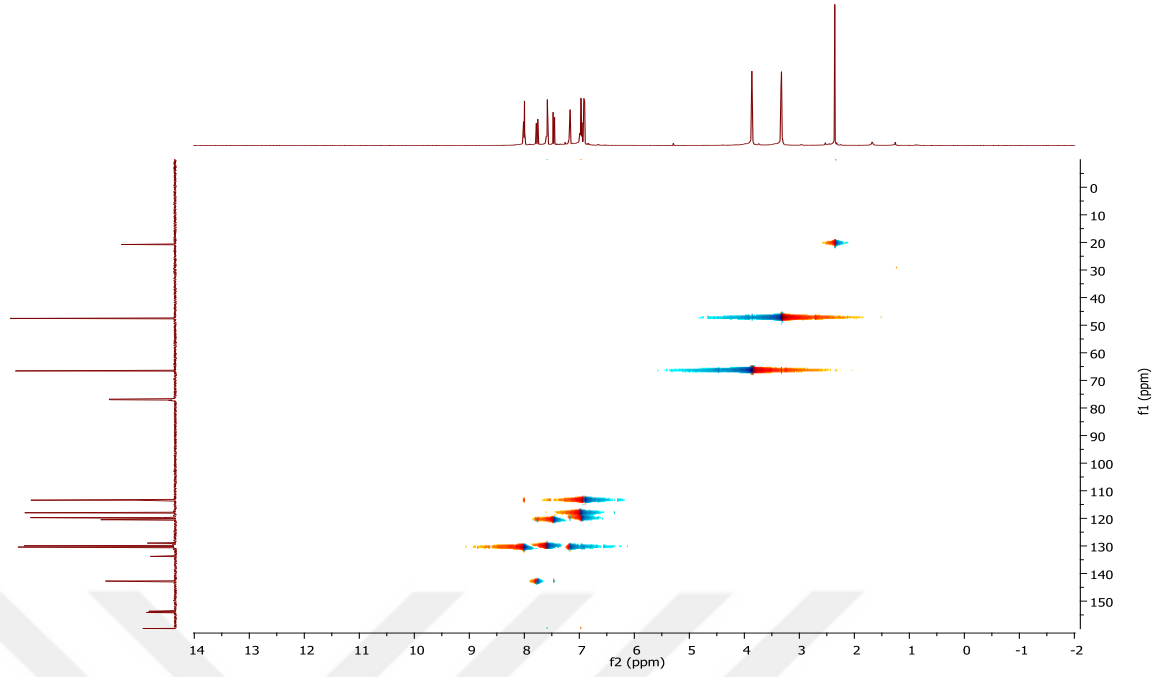
EK 84 Bileşik 12'nin ¹H NMR spektrumu



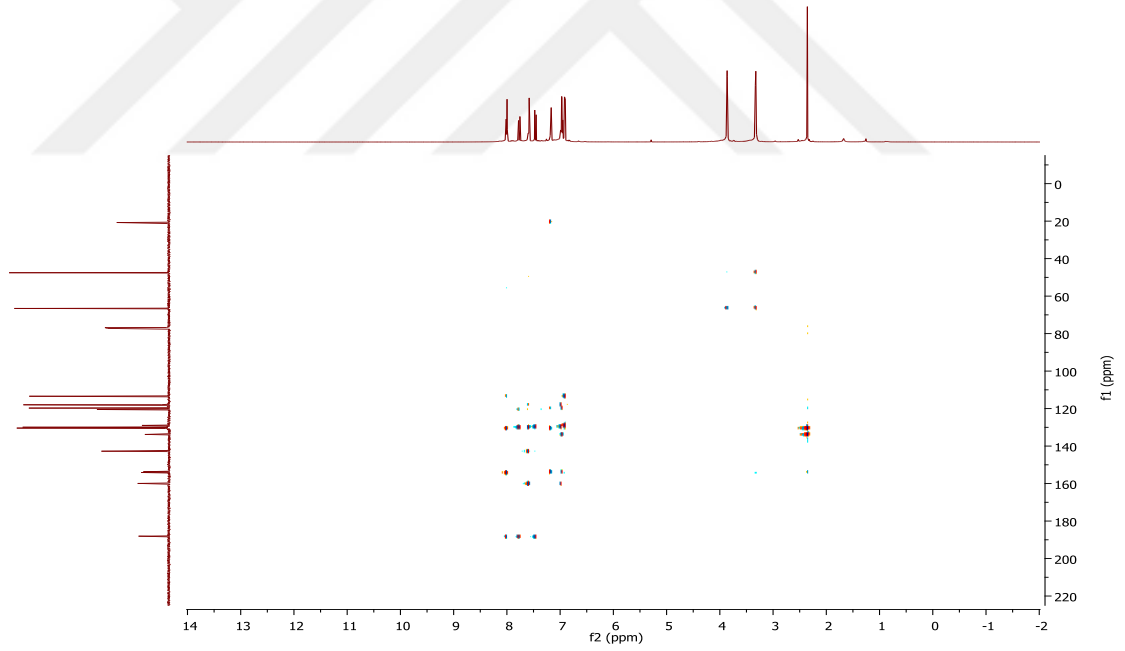
EK 85 Bileşik 12'nin ^{13}C NMR spektrumu



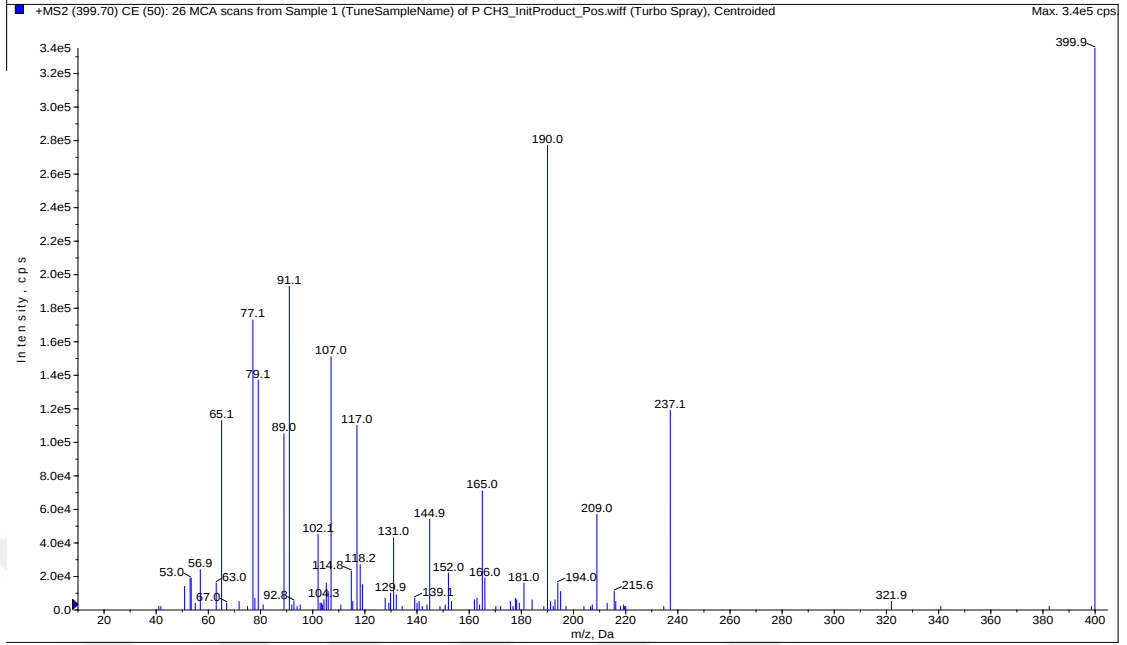
EK 86 Bileşik 12'nin COSY NMR spektrumu



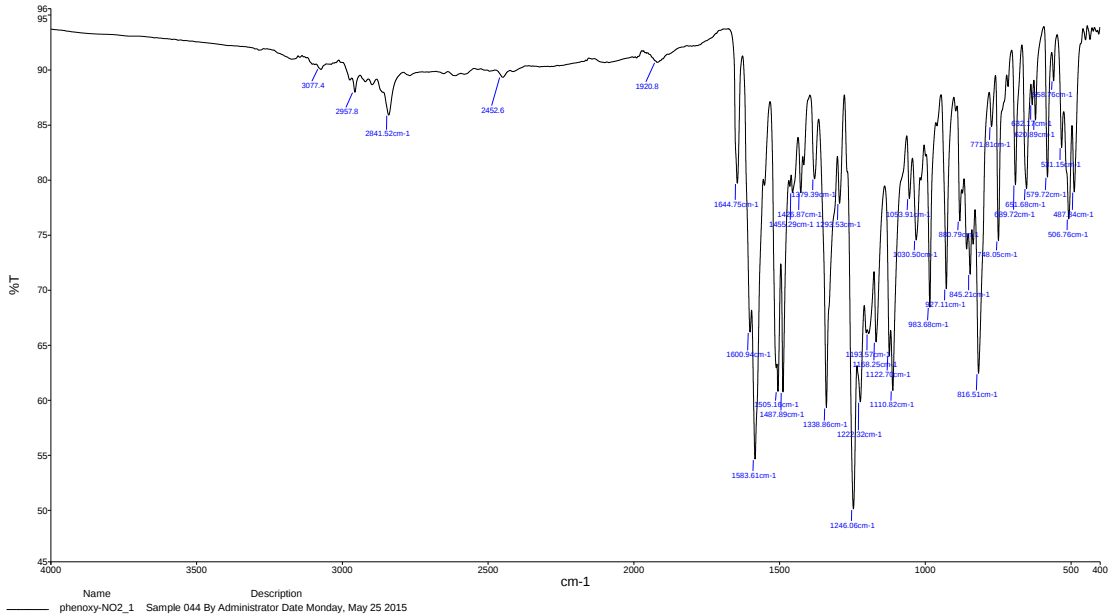
EK 87 Bileşik 12'nin HSQC NMR spektrumu



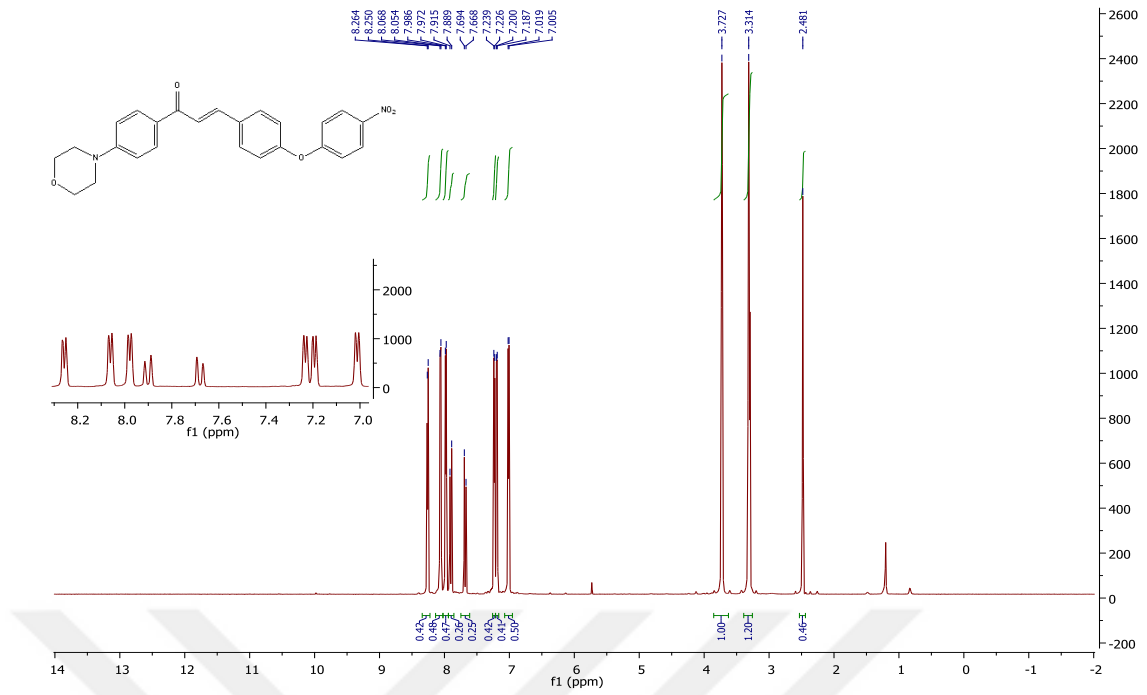
EK 88 Bileşik 12'nin HMBC NMR spektrumu



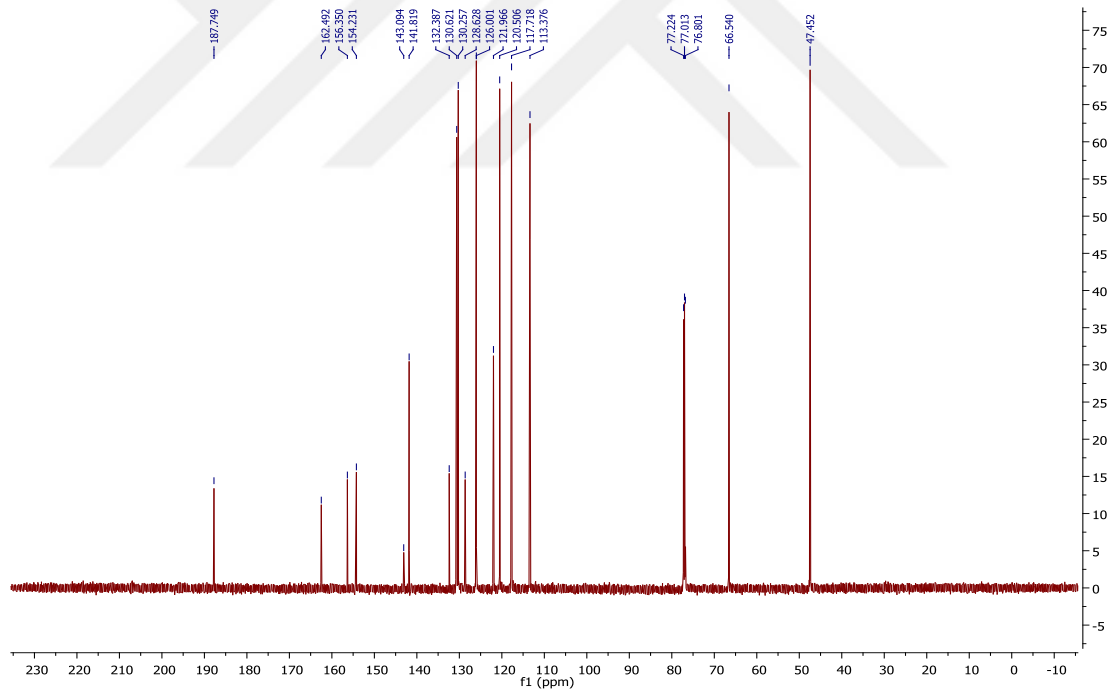
EK 89 Bileşik 12'nin KÜTLE spektrumu



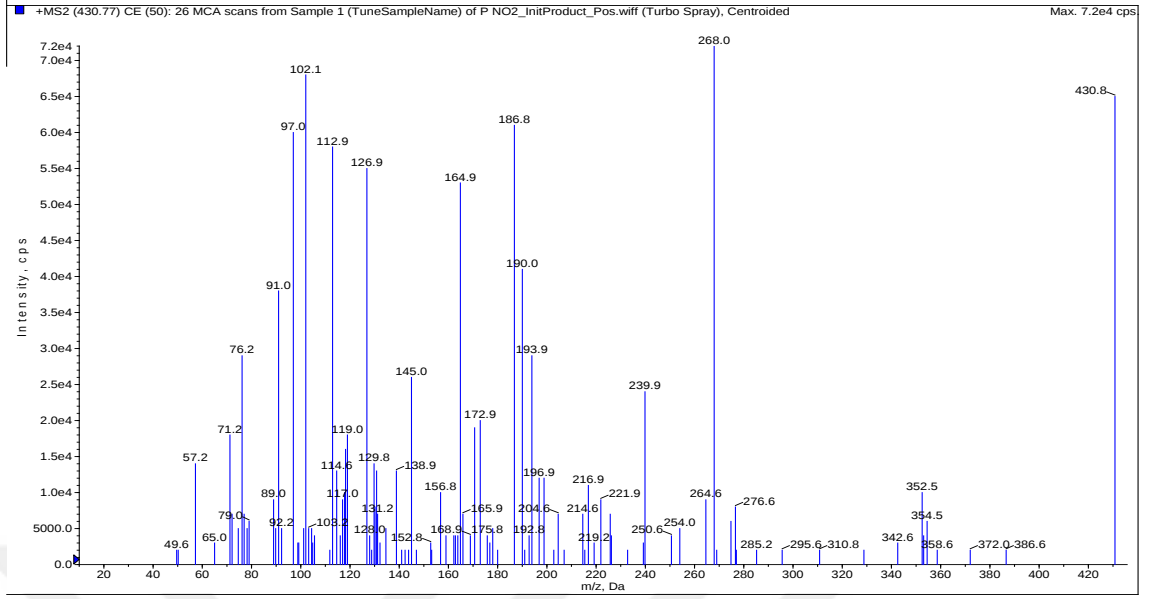
EK 90 Bileşik 13'ün IR spektrumu



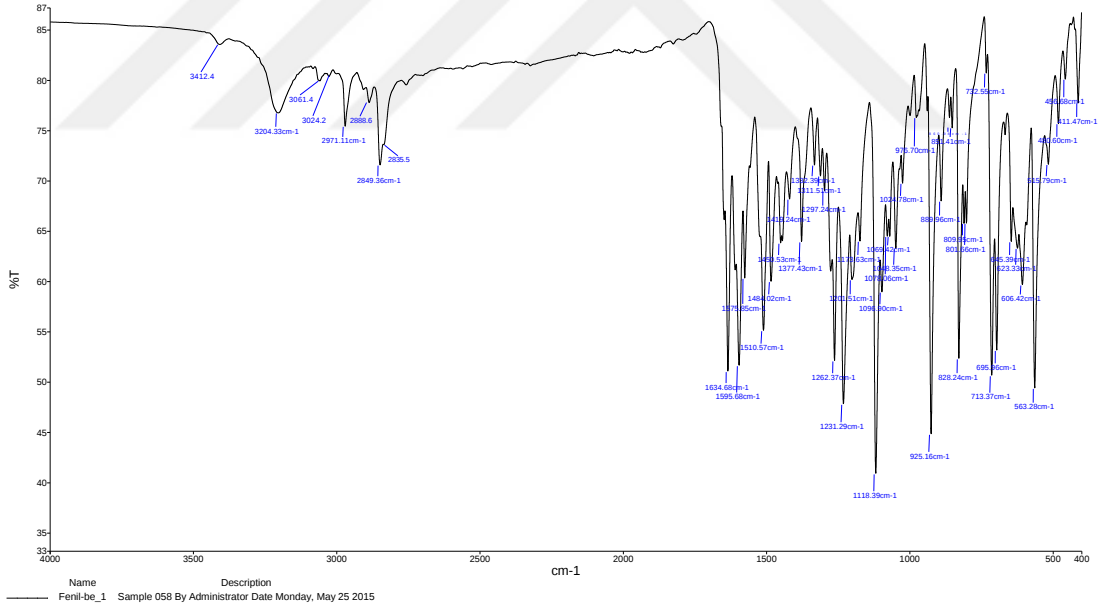
EK 91 Bileşik 13'ün ¹H NMR spektrumu



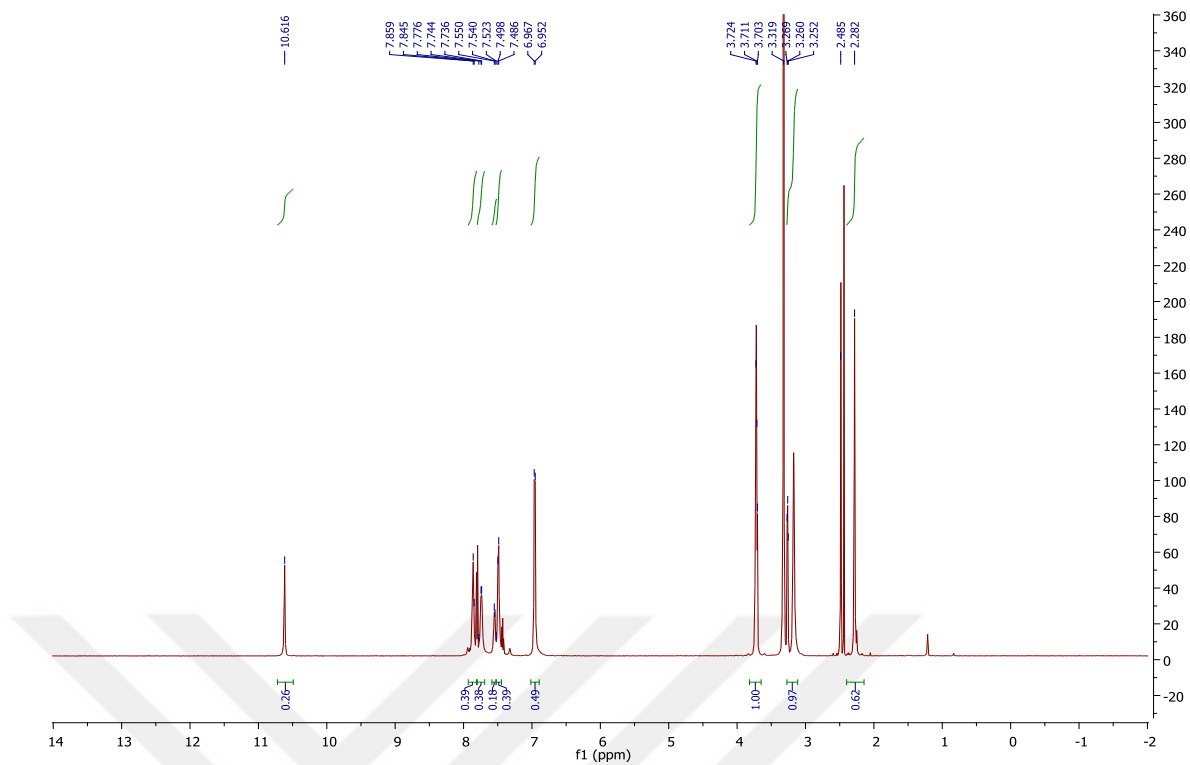
EK 92 Bileşik 13'ün ¹³C NMR spektrumu



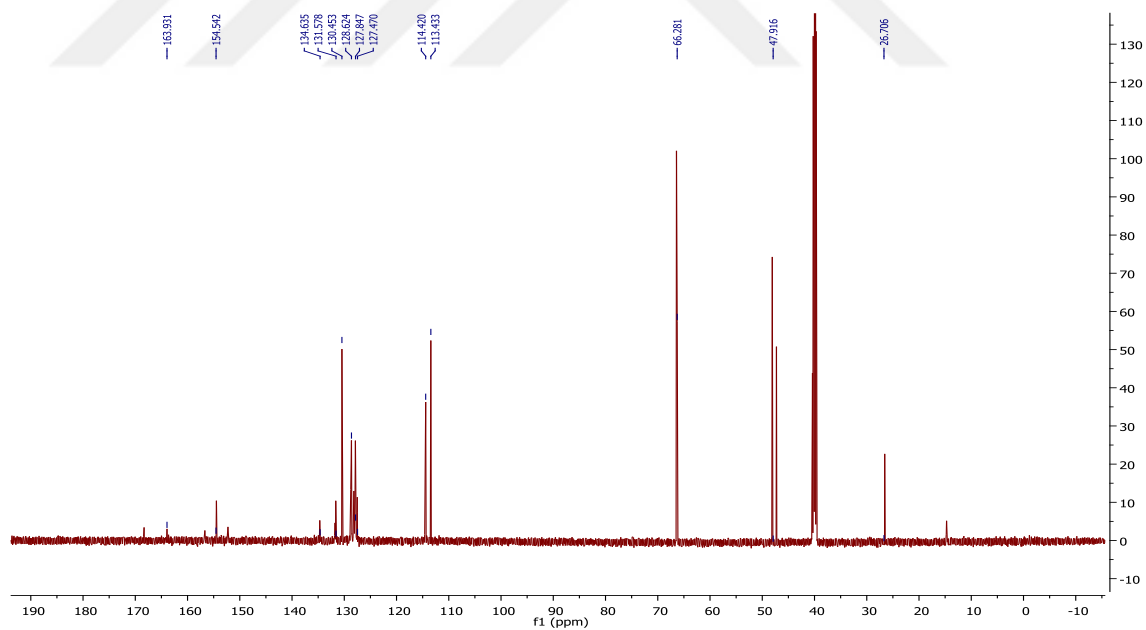
EK 93 Bileşik 13'ün KÜTLE spektrumu



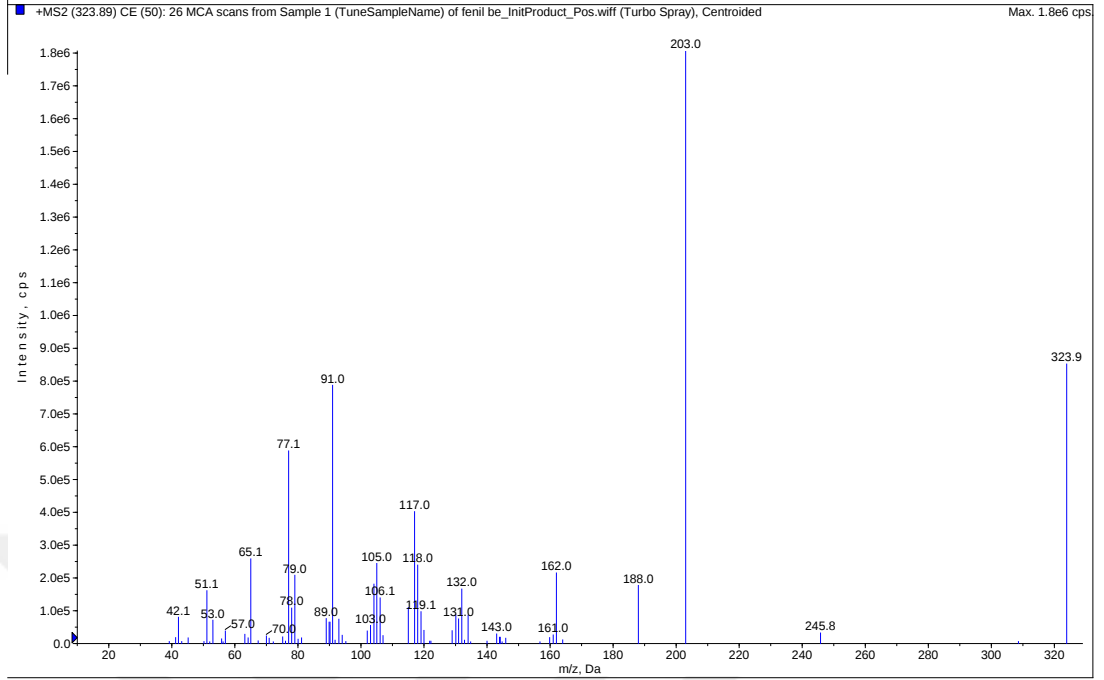
EK 94 Bileşik 14'ün IR spektrumu



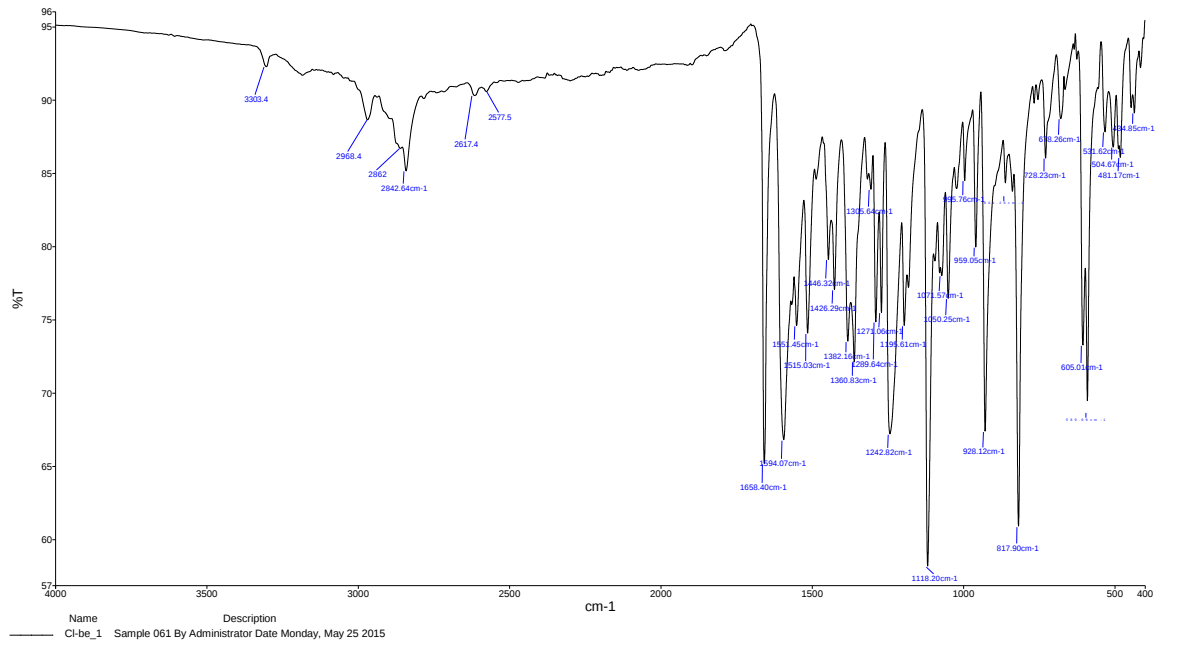
EK 95 Bileşik 14'ün ^1H NMR spektrumu



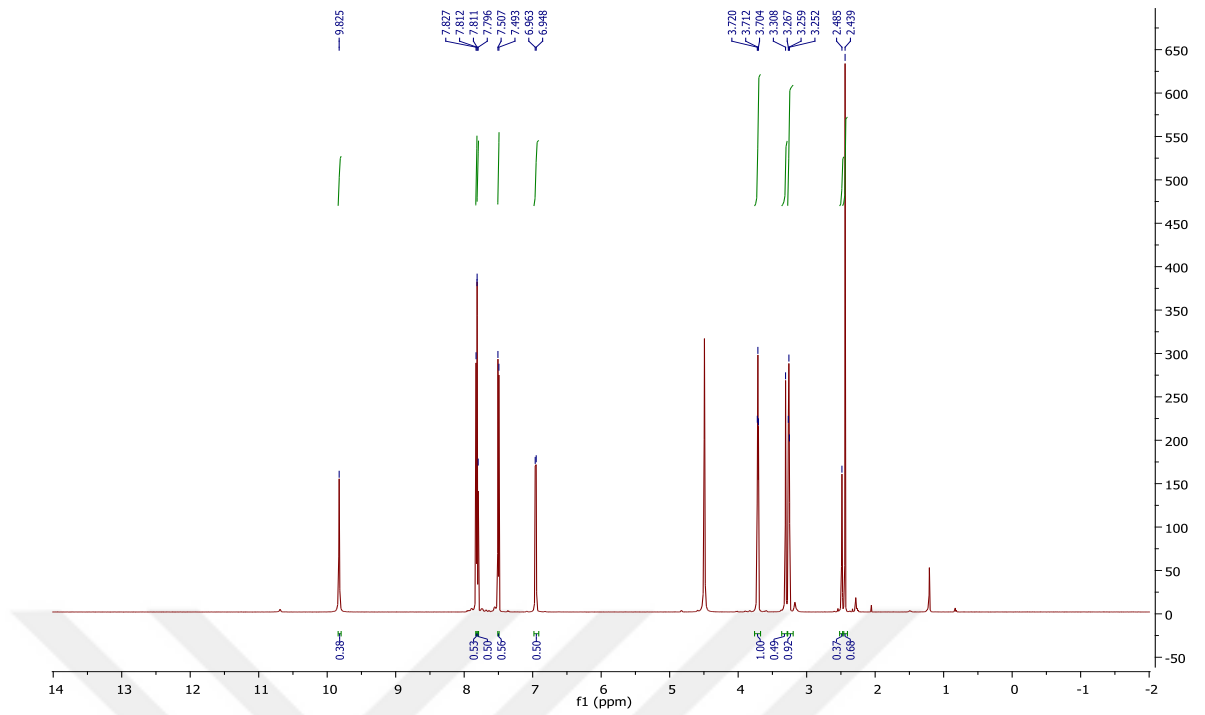
EK 96 Bileşik 14'ün ^{13}C NMR spektrumu



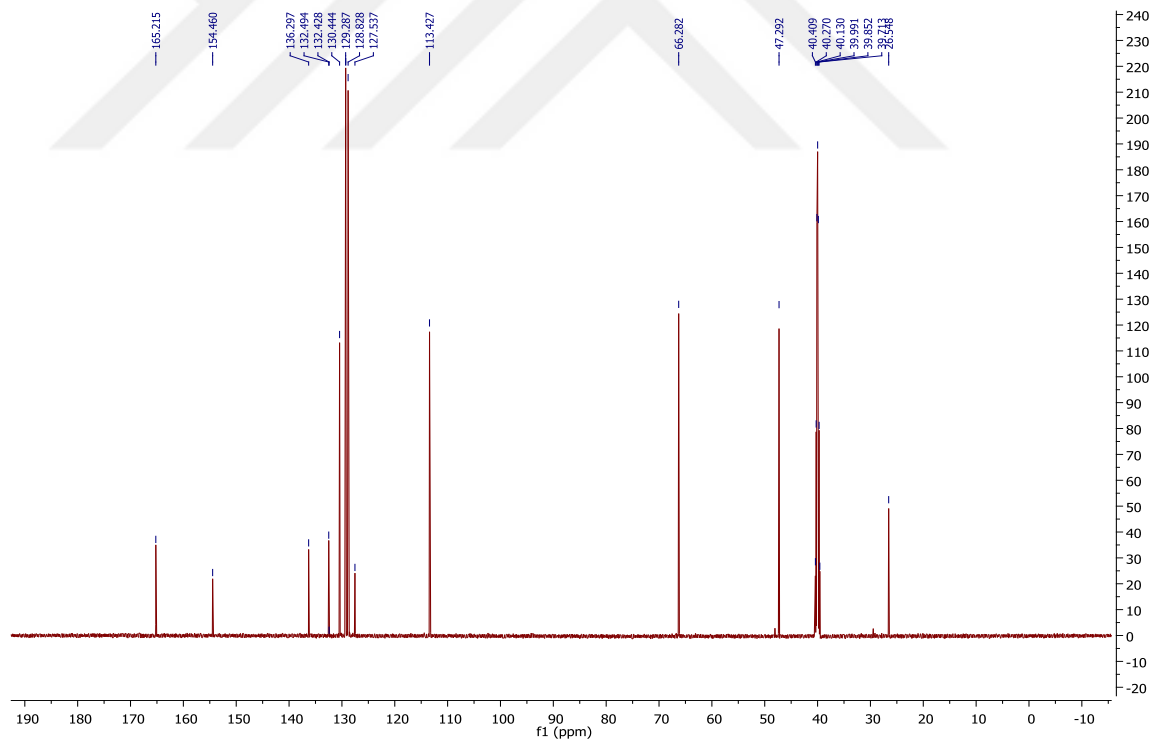
EK 97 Bileşik 14'ün KÜTLE spektrumu



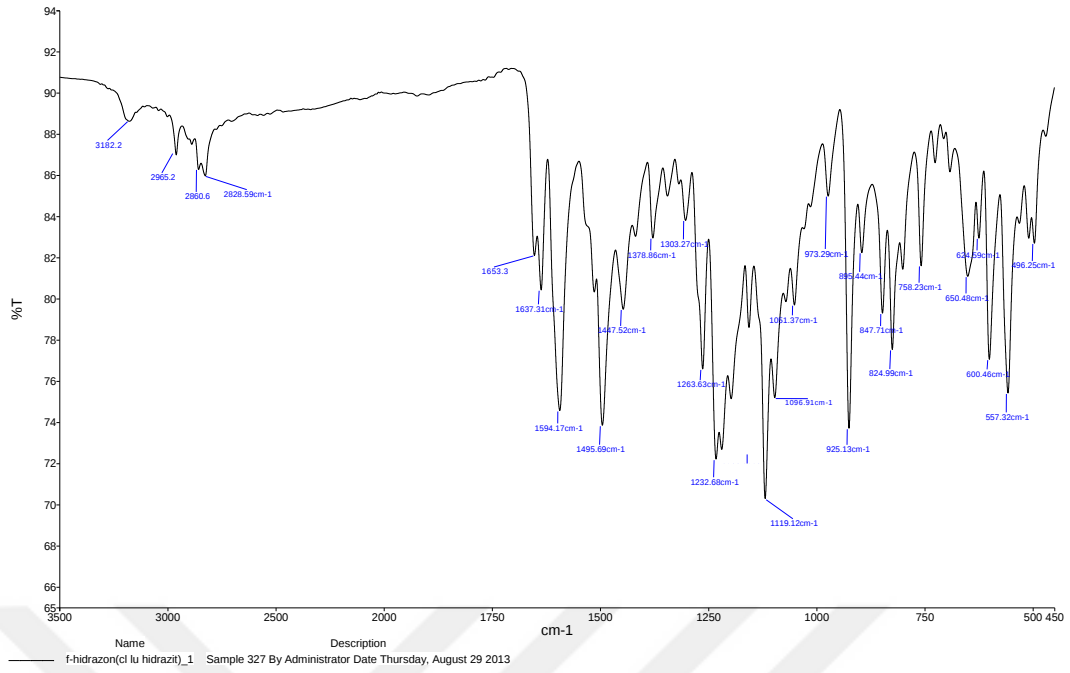
EK 98 Bileşik 15'in IR spektrumu



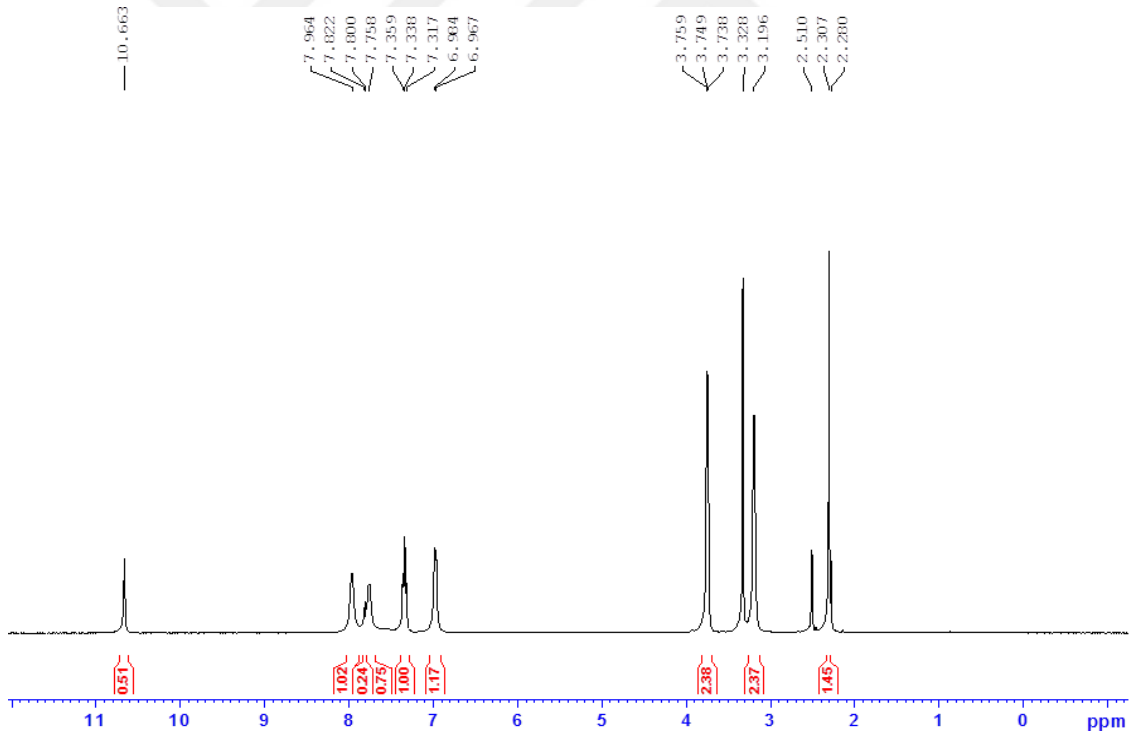
EK 99 Bileşik 15'in ¹H NMR spektrumu



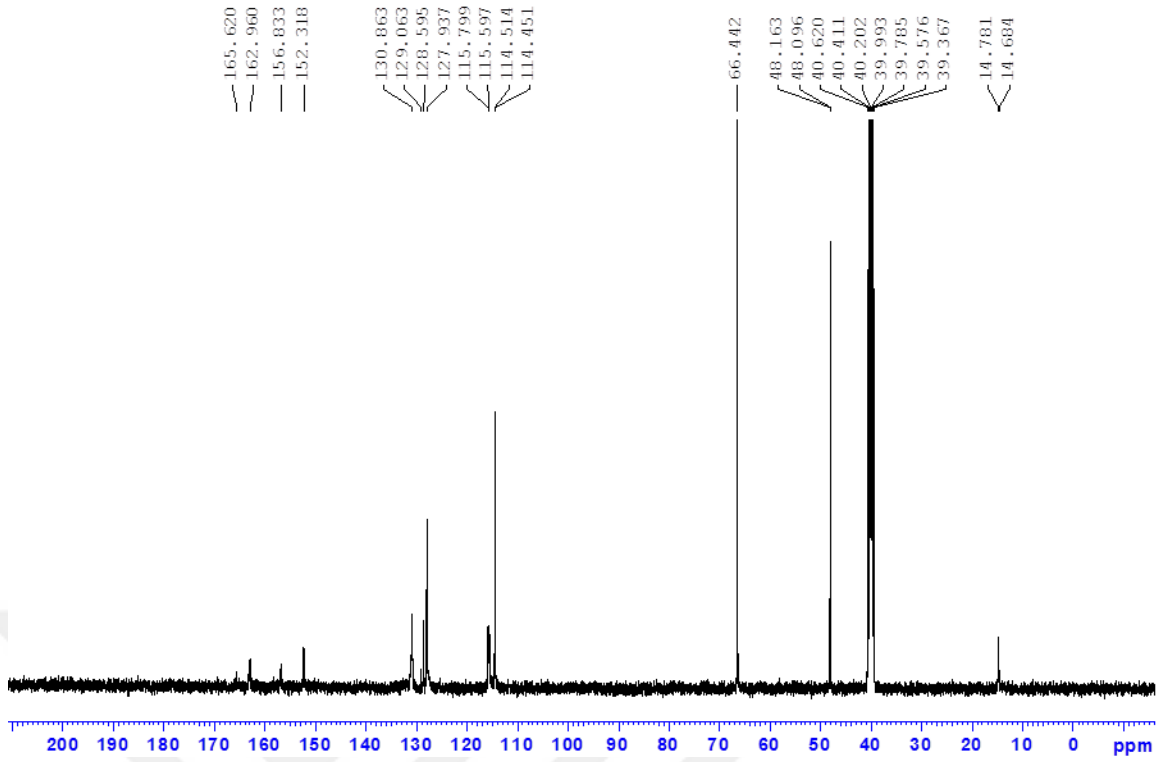
EK 100 Bileşik 15'in ¹³C NMR spektrumu



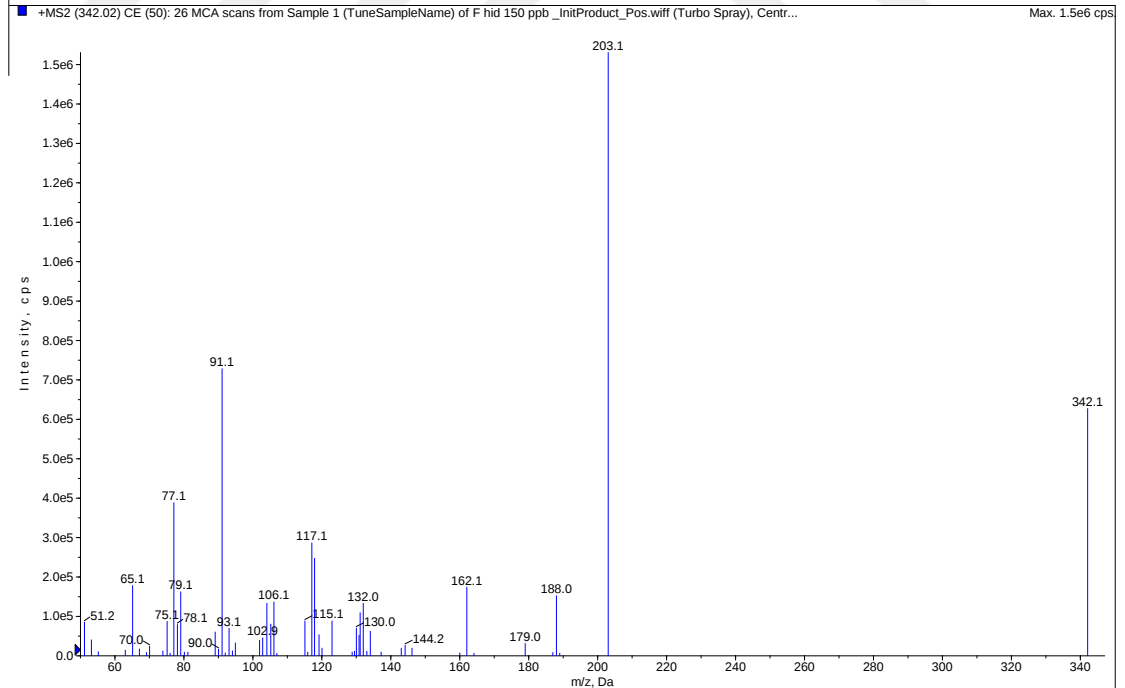
EK 101 Bileşik 16'nın IR spektrumu



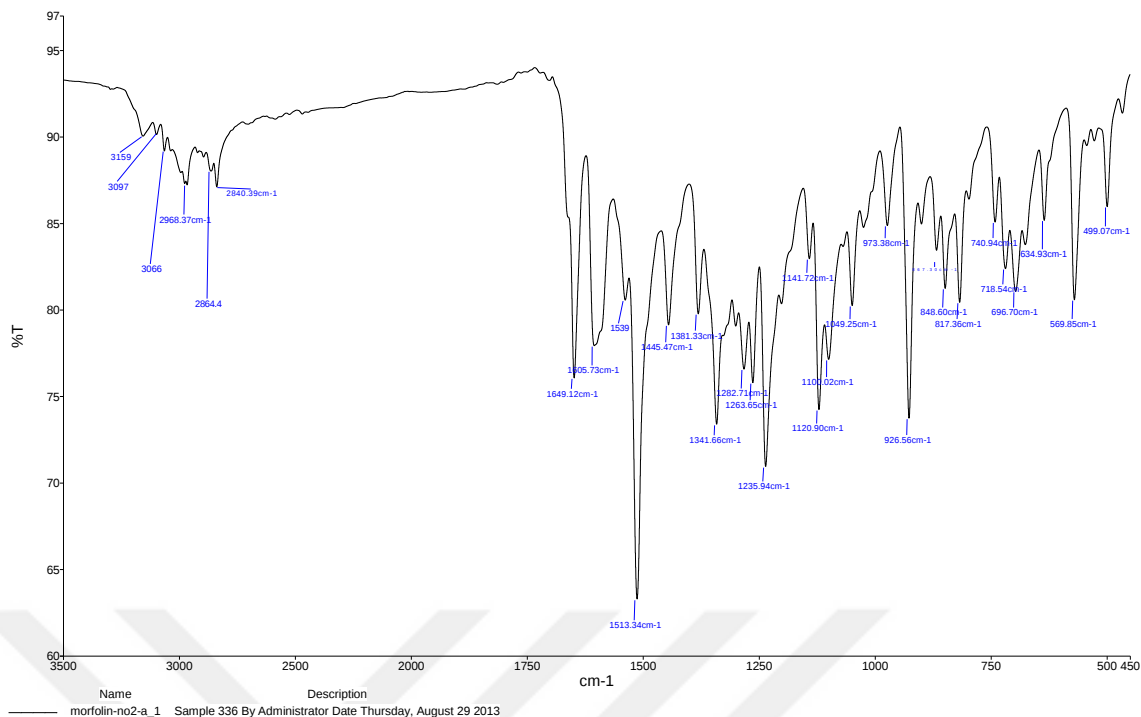
EK 102 Bileşik 16'in ¹H NMR spektrumu



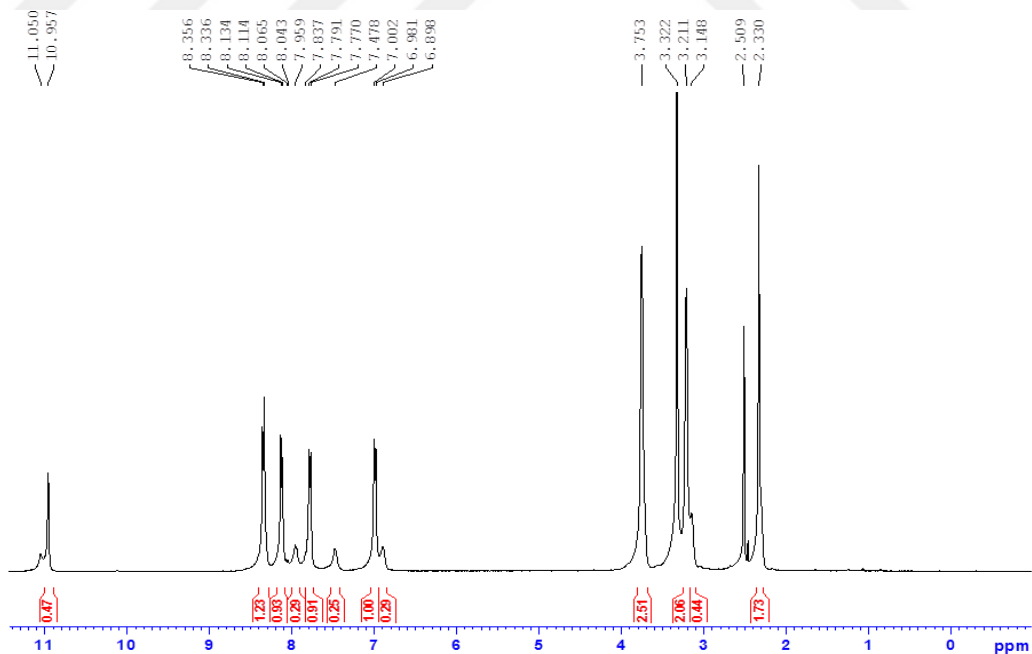
EK 103 Bileşik 16'nın ^{13}C NMR spektrumu



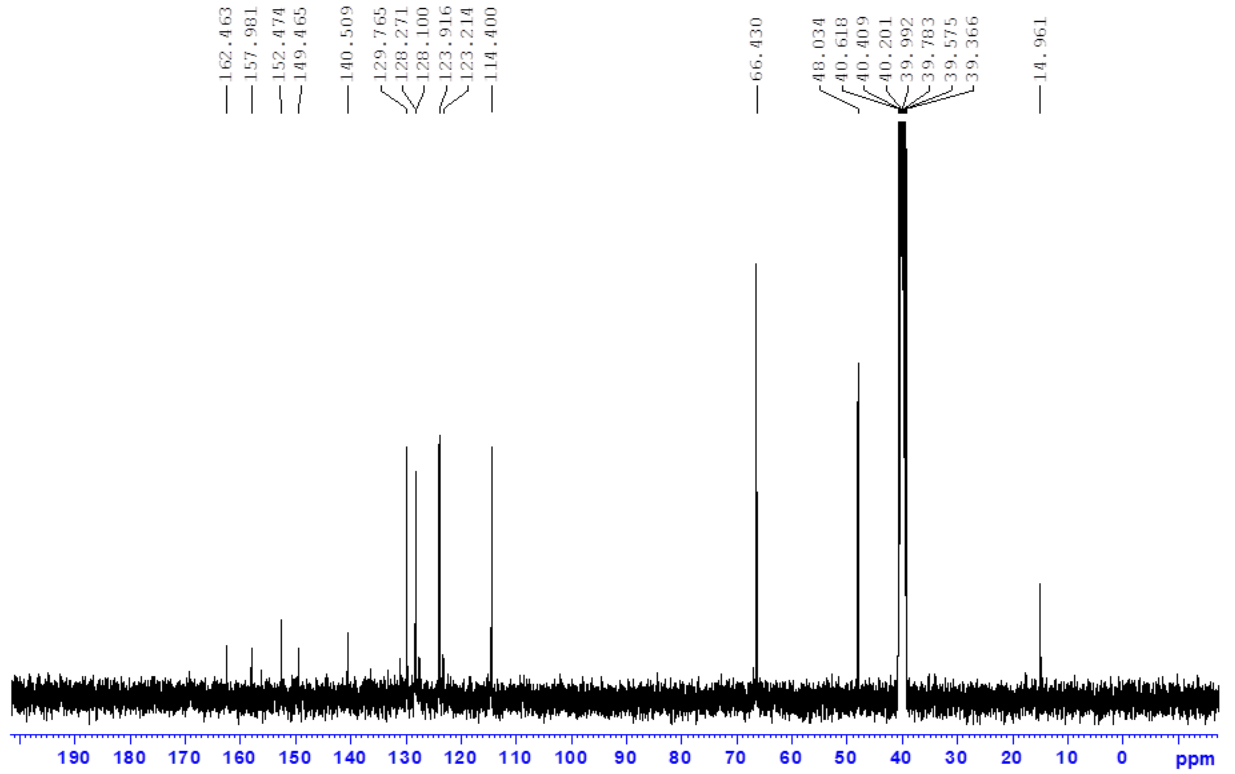
EK 104 Bileşik 16'nın KÜTLE spektrumu



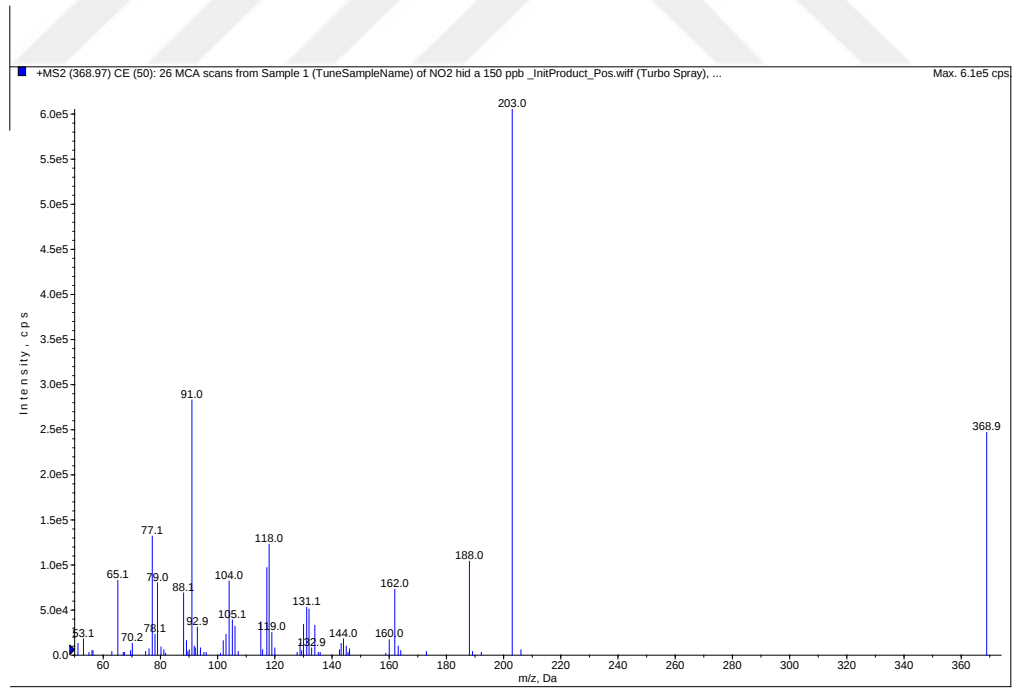
EK 105 Bileşik 17'nin IR spektrumu



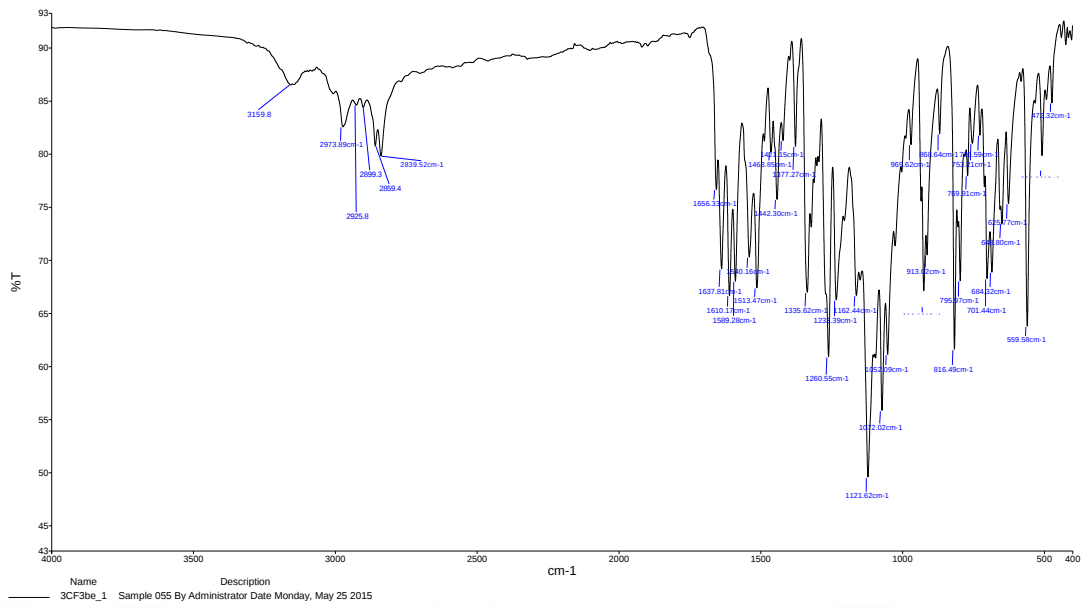
EK 106 Bileşik 17'nin ¹H NMR spektrumu



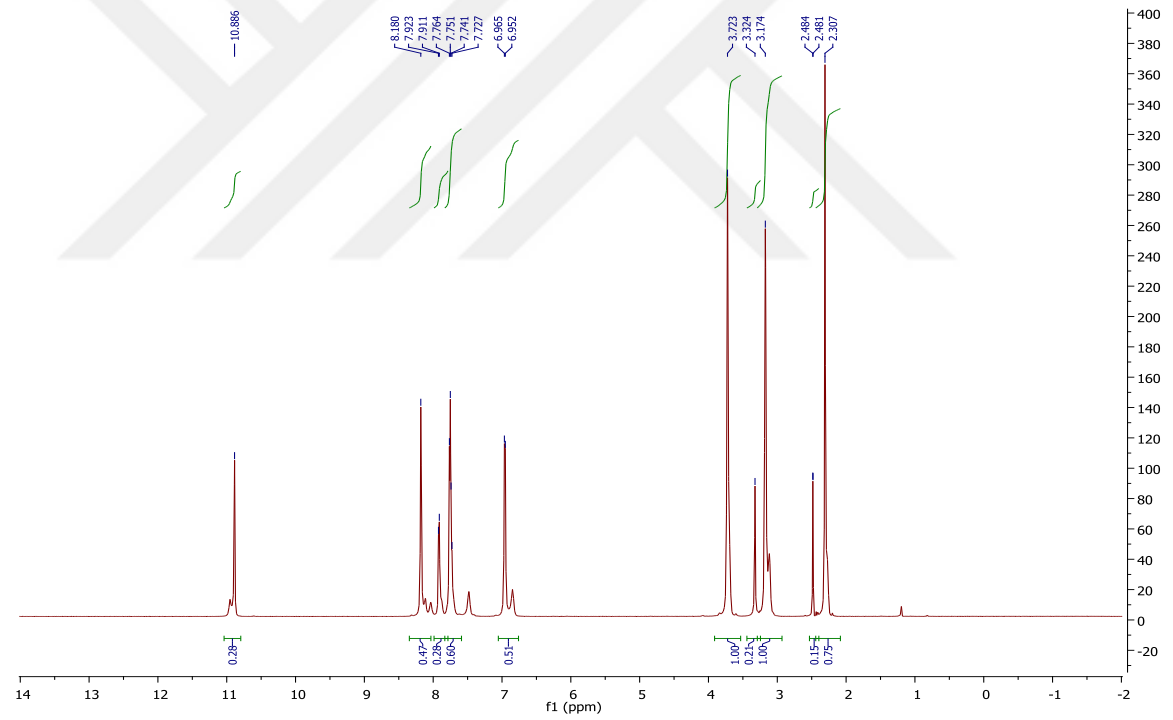
EK 107 Bileşik 17'nin ^{13}C NMR spektrumu



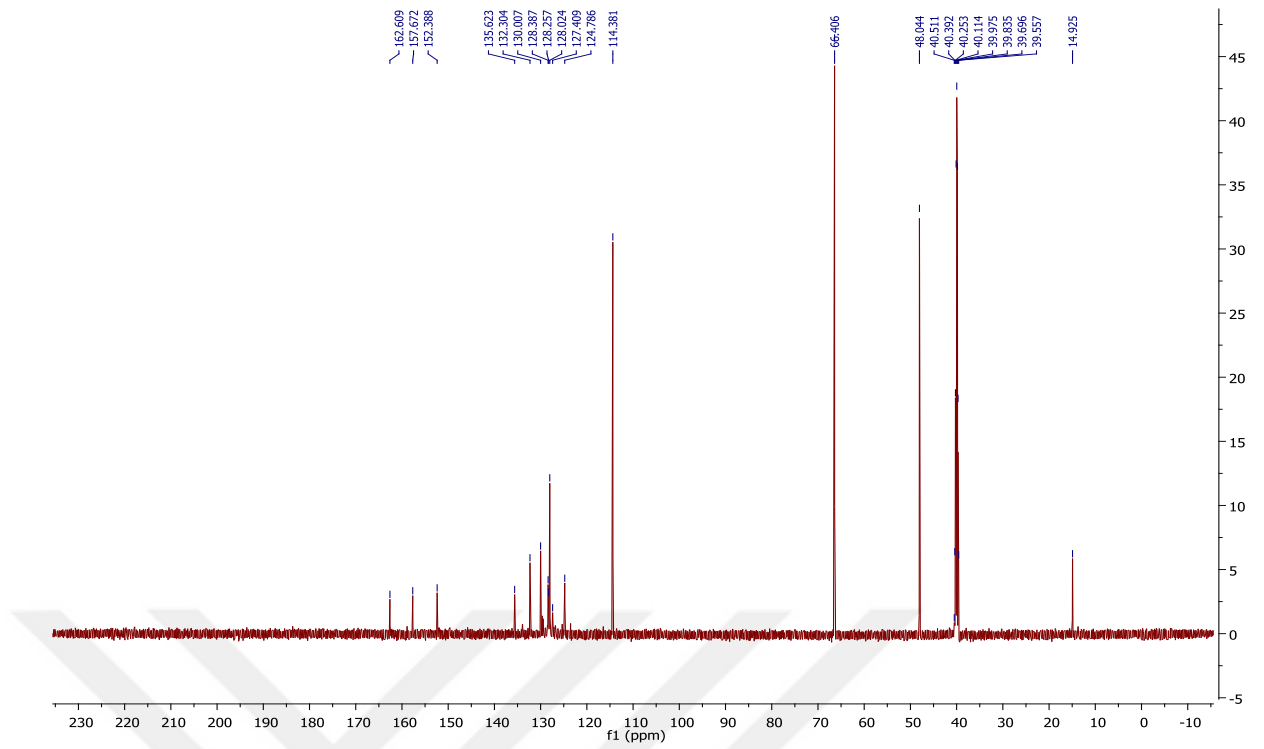
EK108 Bileşik 17'nin KÜTLE spektrumu



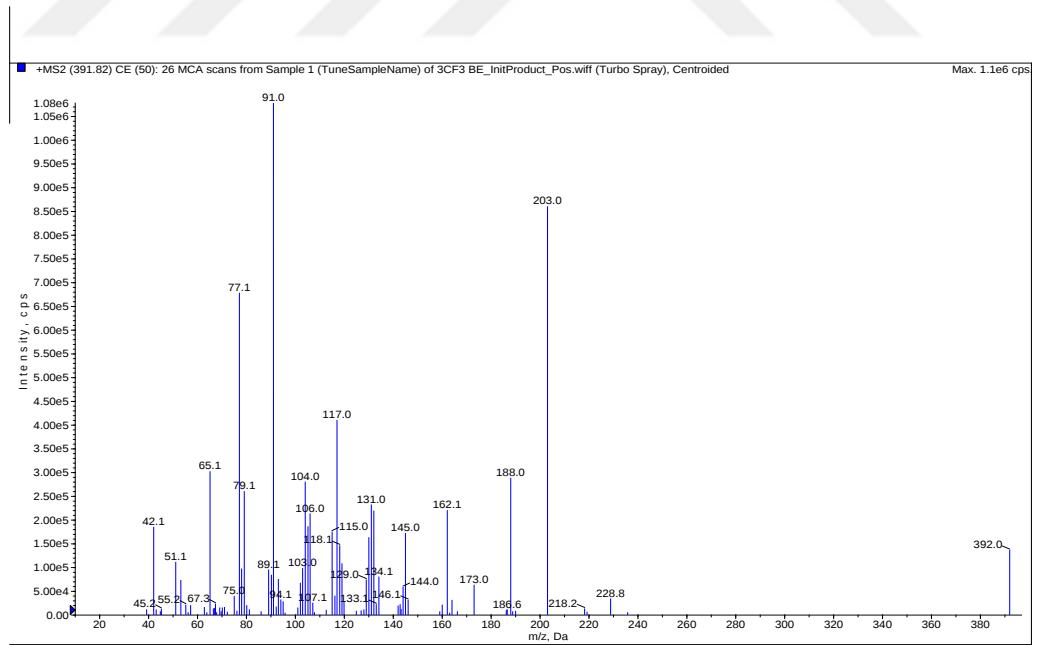
EK 109 Bileşik 18'in IR spektrumu



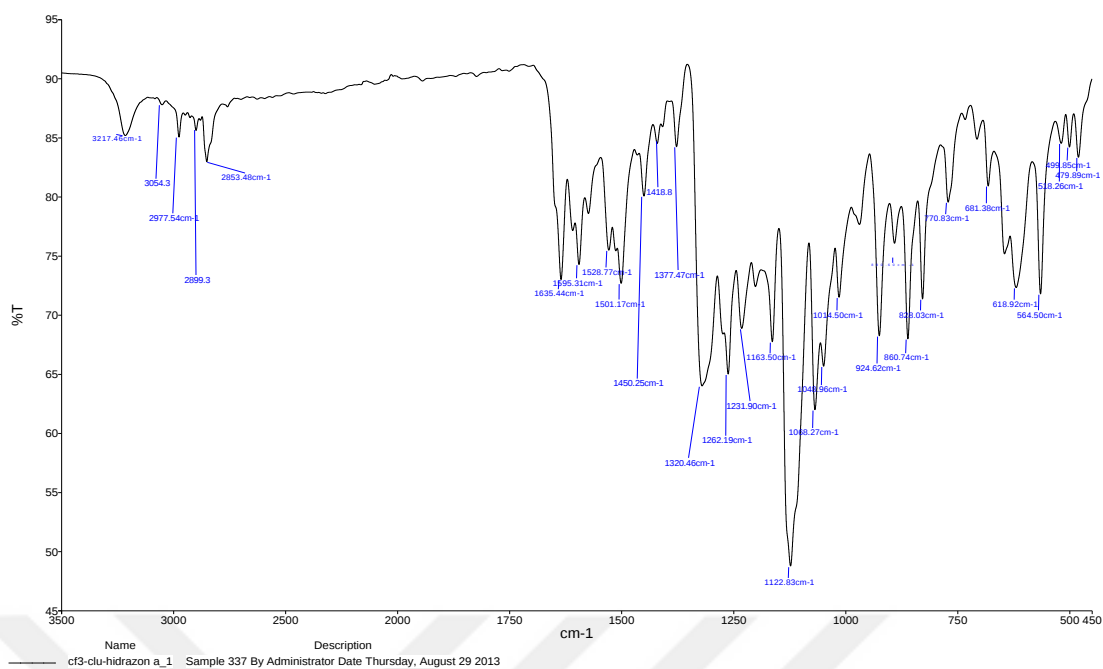
EK 110 Bileşik 18'in ¹H NMR spektrumu



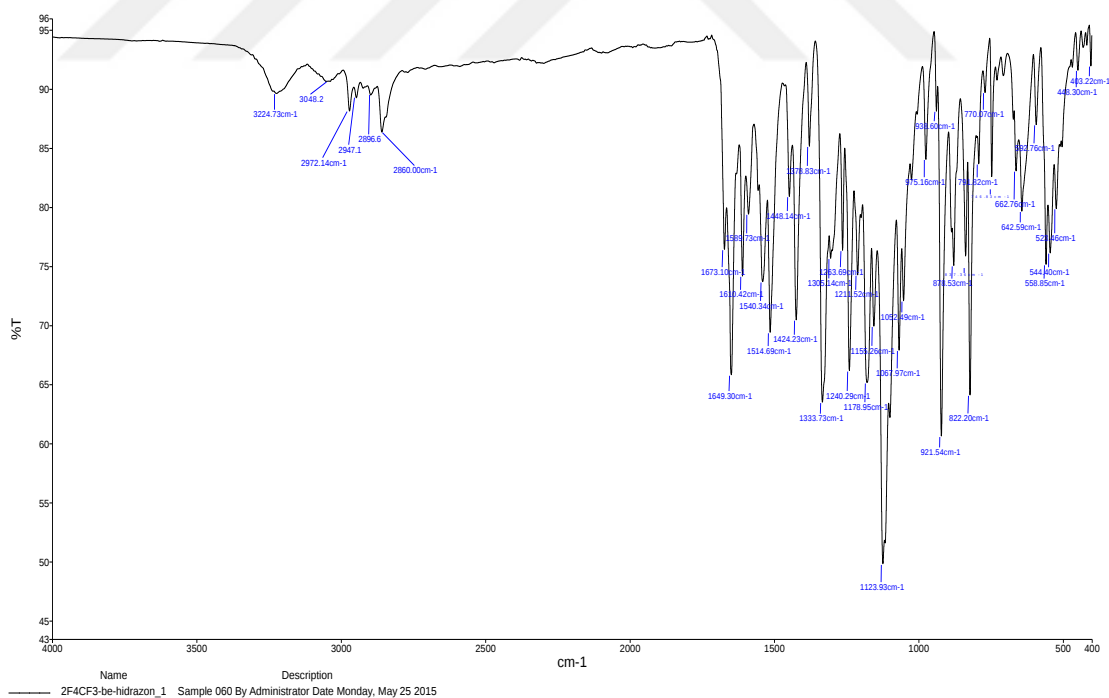
EK 111 Bileşik 18'in ^{13}C NMR spektrumu



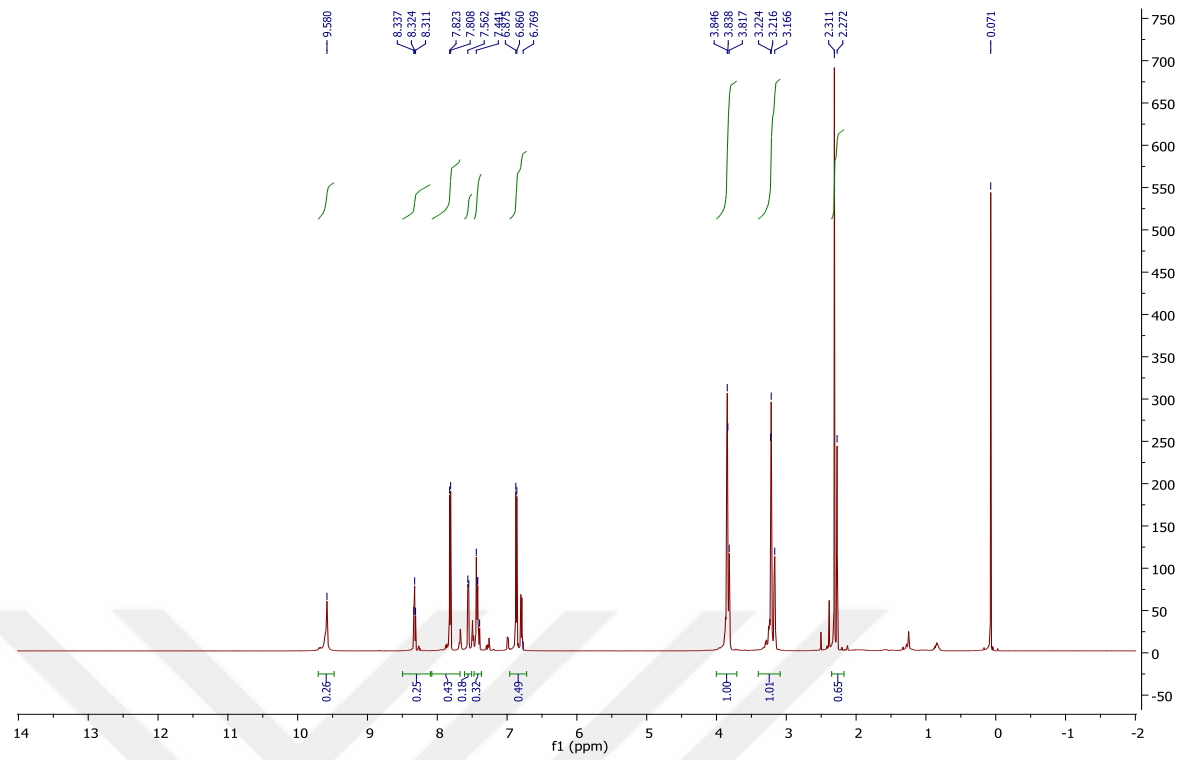
EK 112 Bileşik 18'in KÜTLE spektrumu



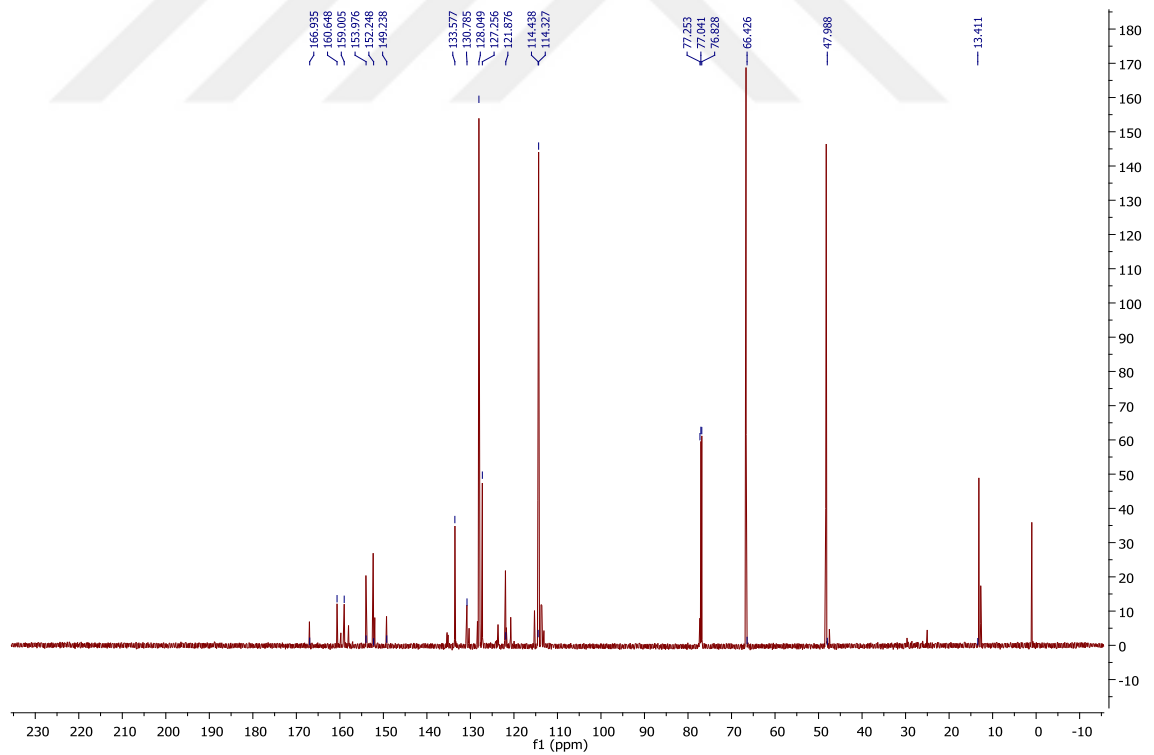
EK 113 Bileşik 19'un IR spektrumu



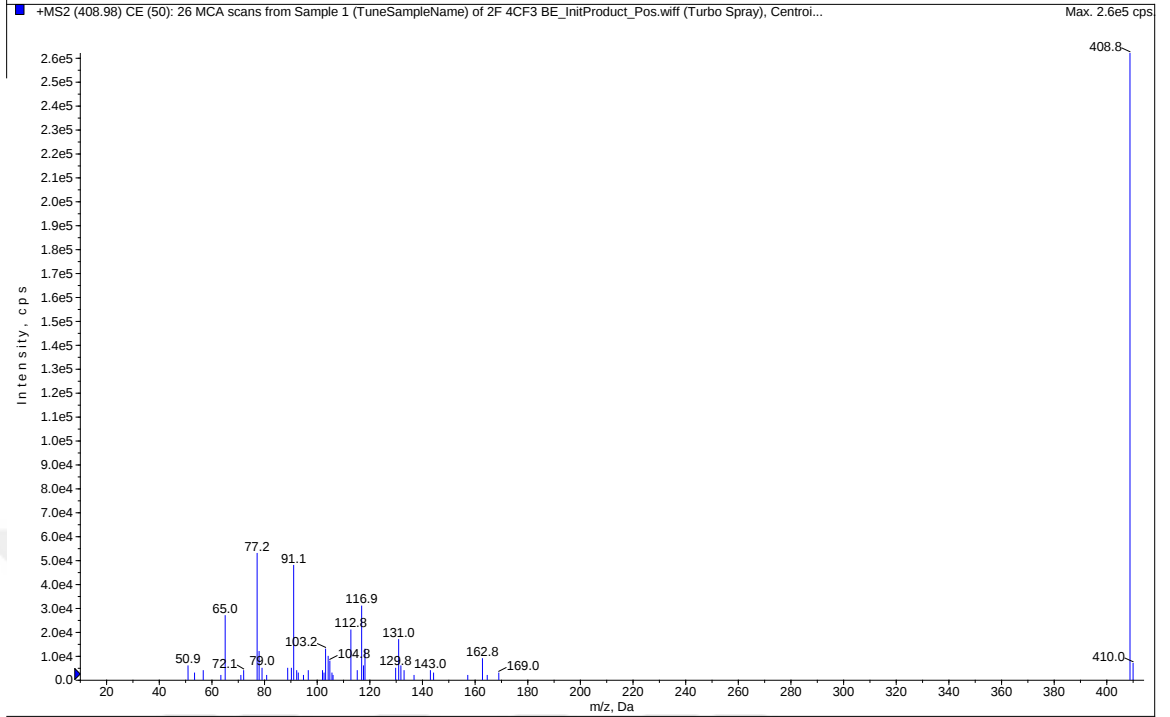
EK 114 Bileşik 20'nin IR spektrumu



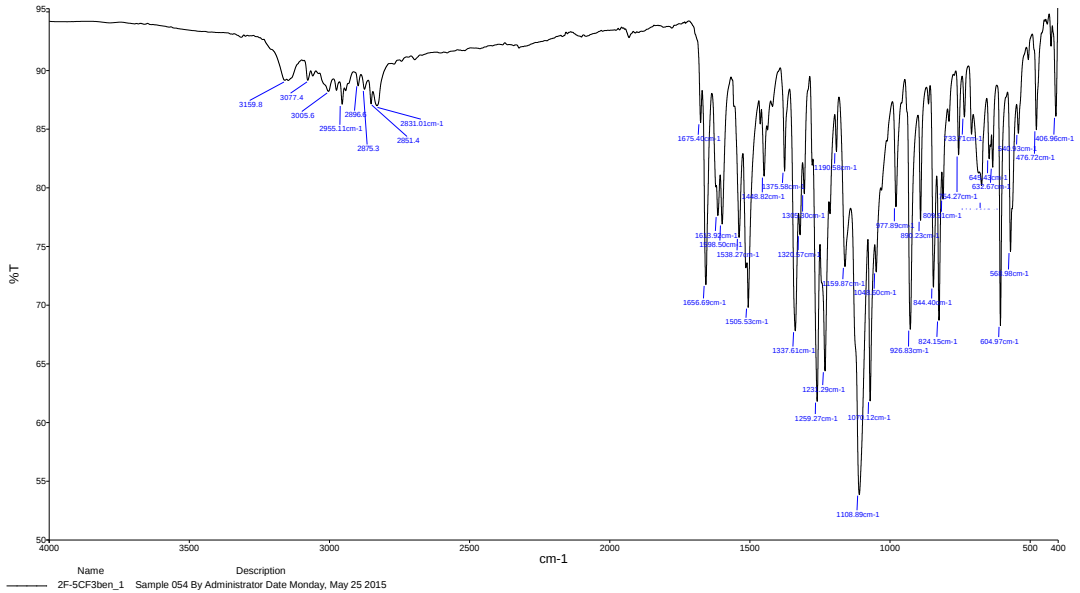
EK 115 Bileşik 20'nin ¹H NMR spektrumu



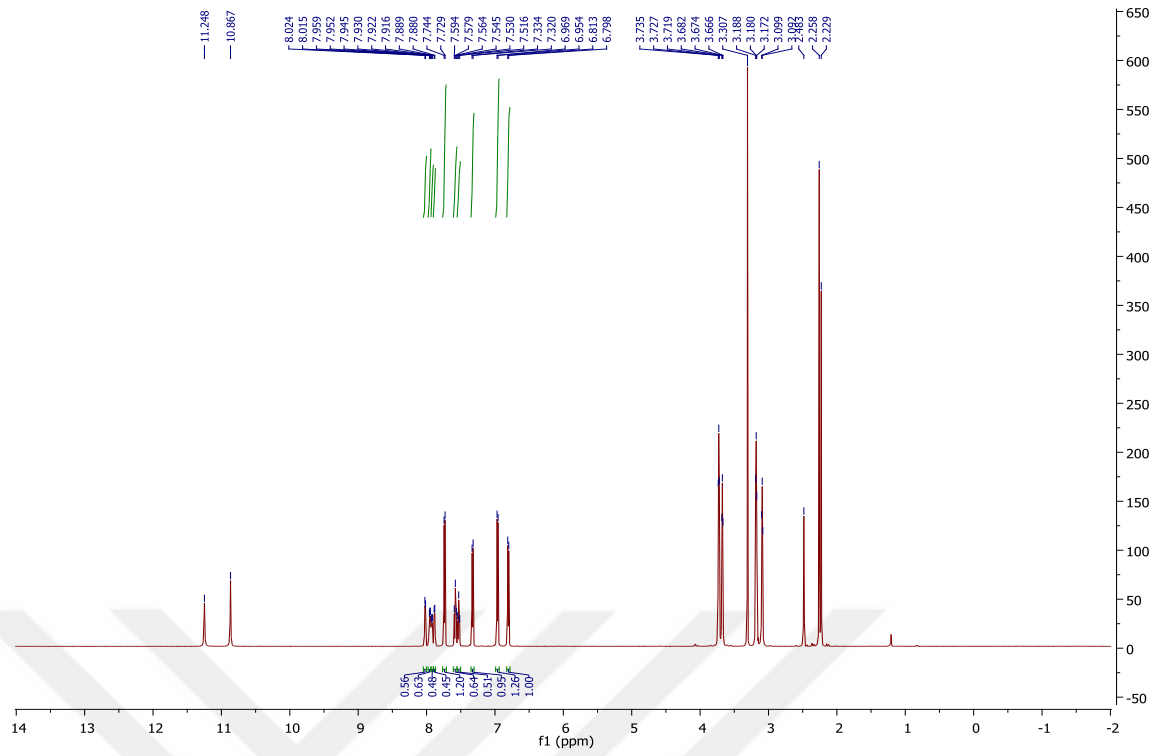
EK 116 Bileşik 20'nin ¹³C NMR spektrumu



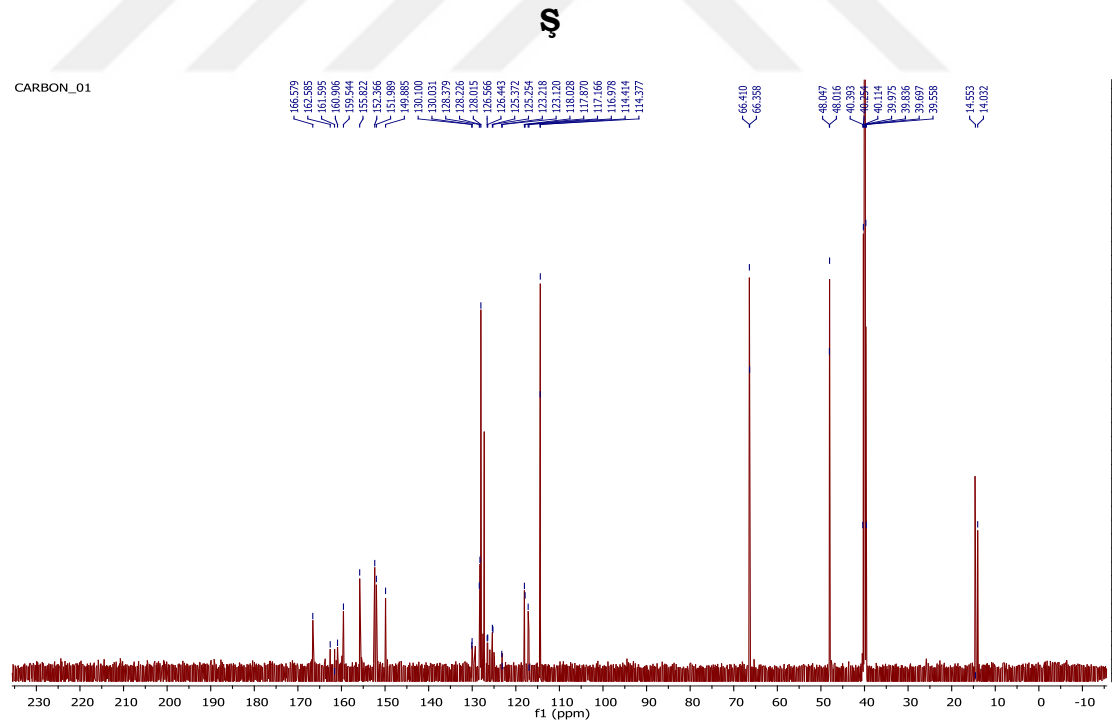
EK 117 Bileşik 20'nin KÜTLE spektrumu



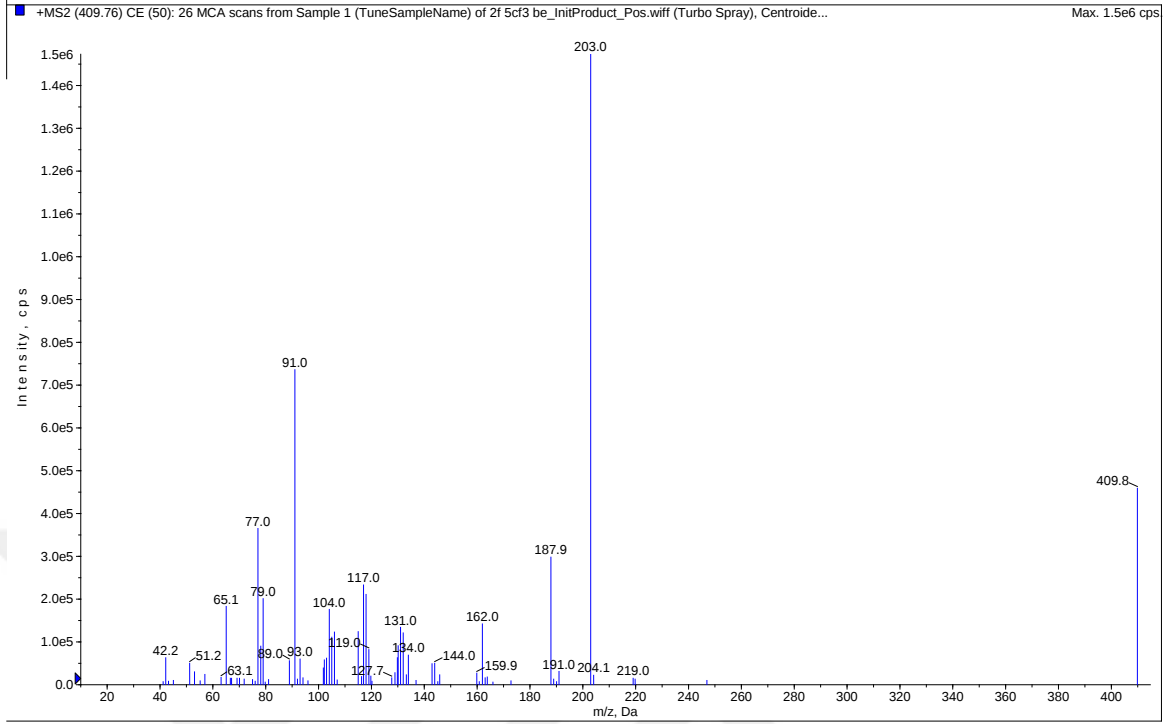
EK 118 Bileşik 21'in IR spektrumu



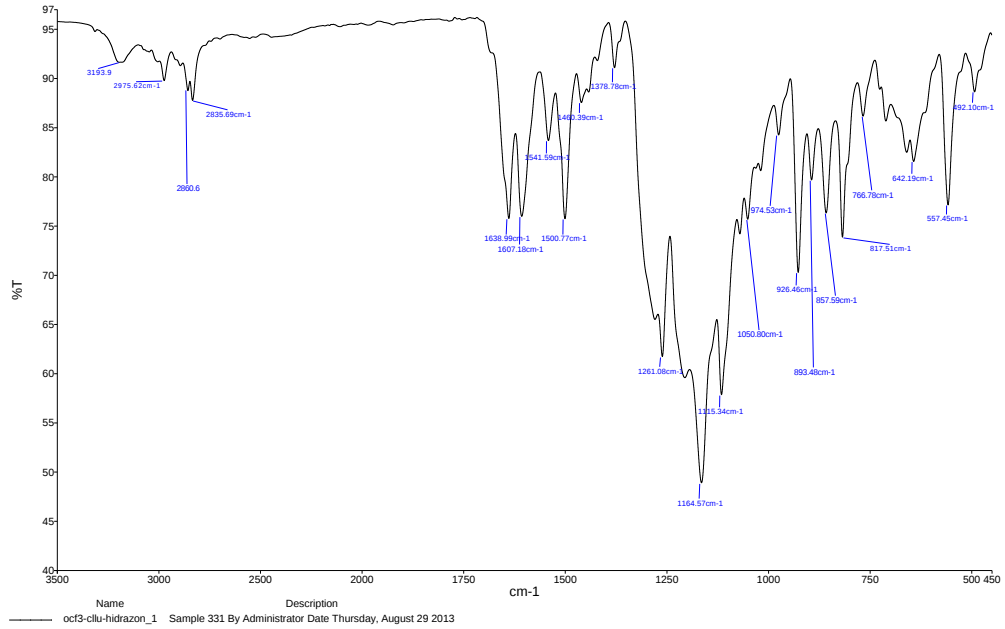
EK 119 Bileşik 21'in ^1H NMR spektrumu



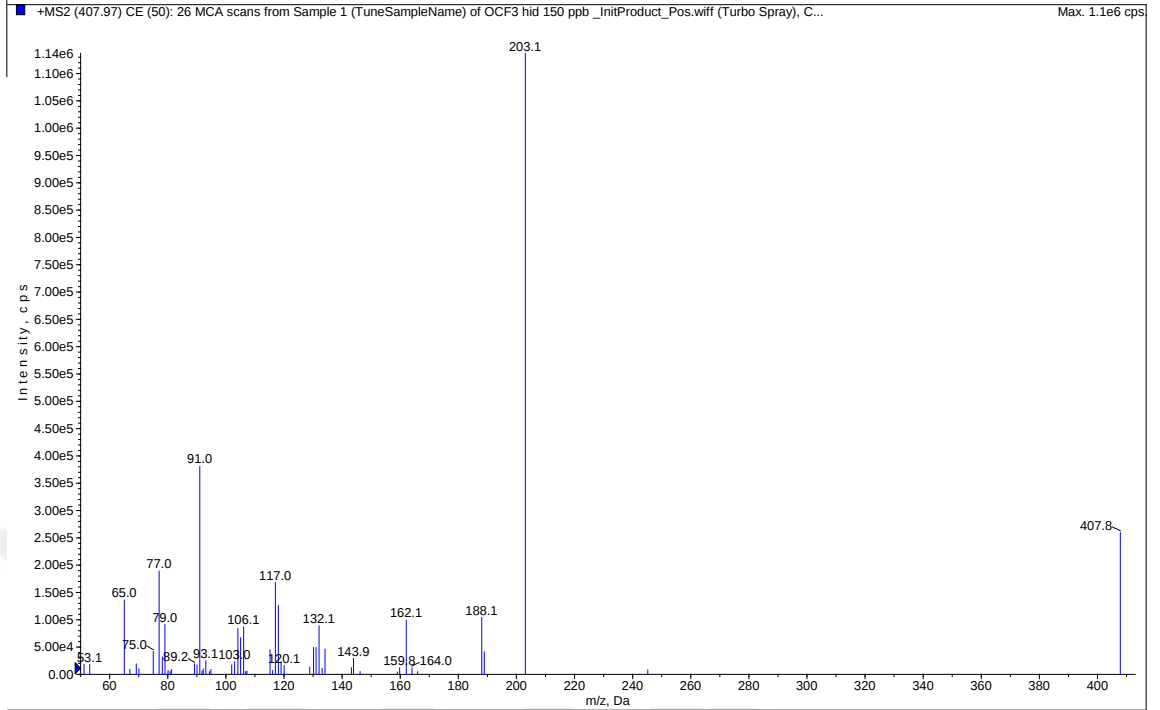
EK 120 Bileşik 21'in ^{13}C NMR spektrumu



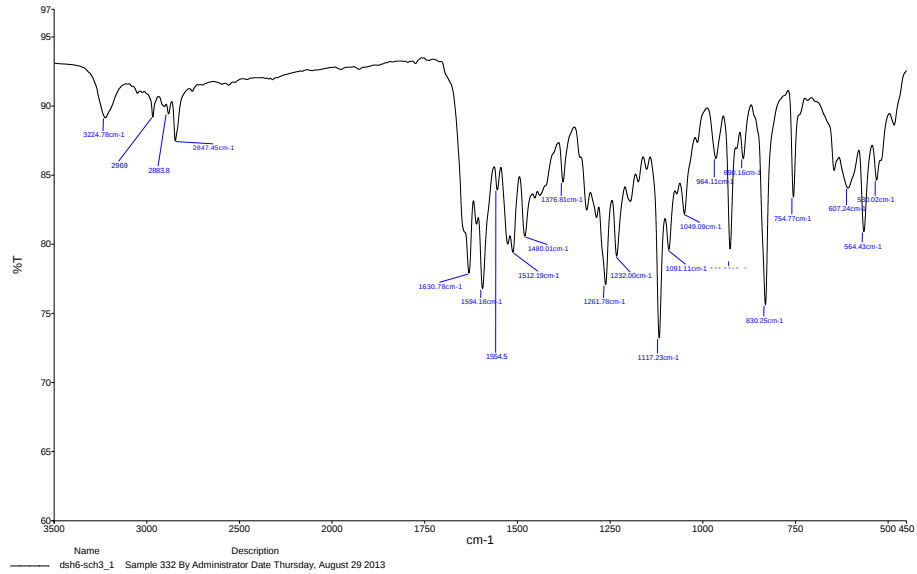
EK 121 Bileşik 21'in KÜTLE spektrumu



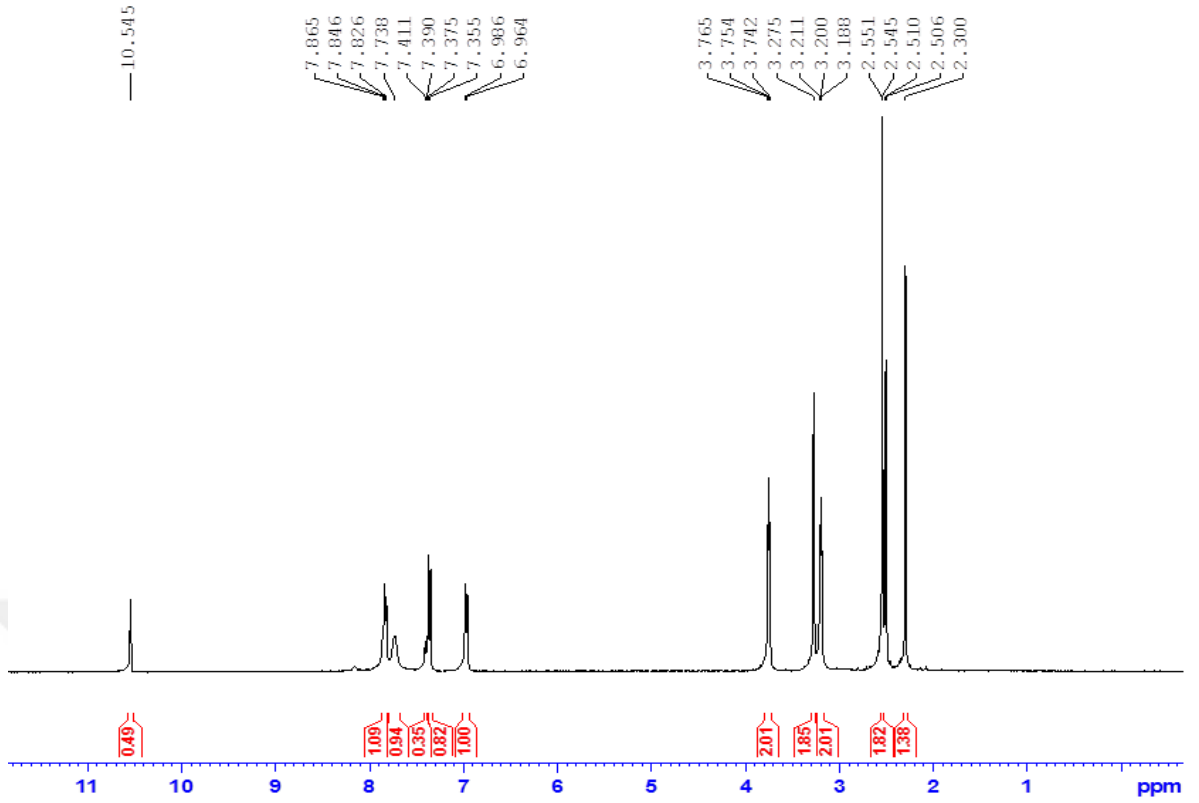
EK 122 Bileşik 22'nin IR spektrumu



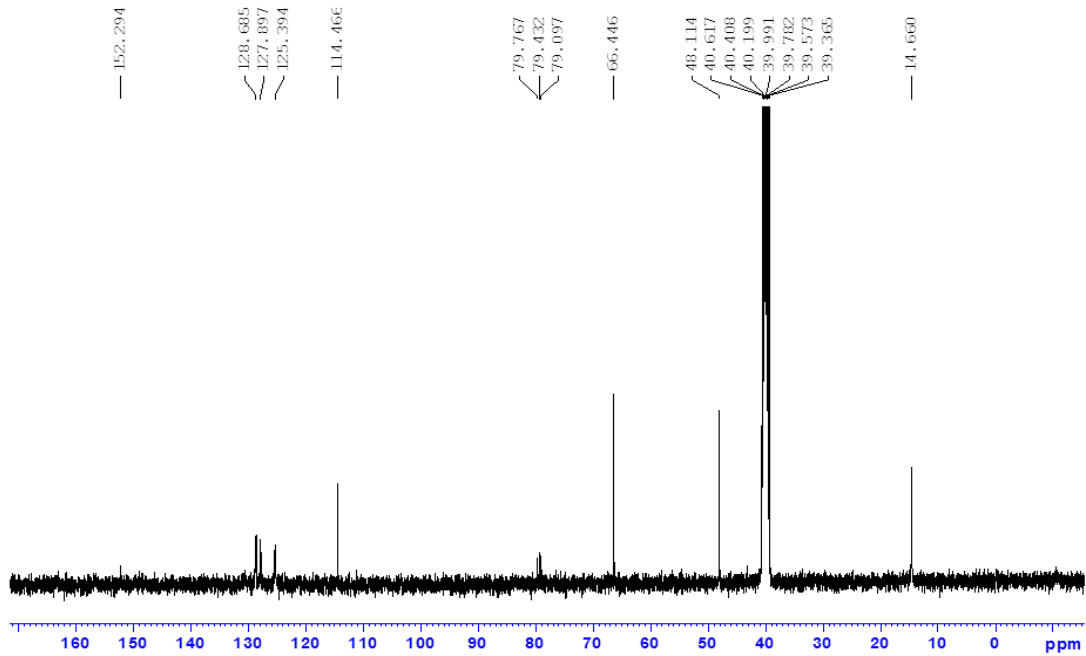
EK 123 Bileşik 22'nin KÜTLE spektrumu



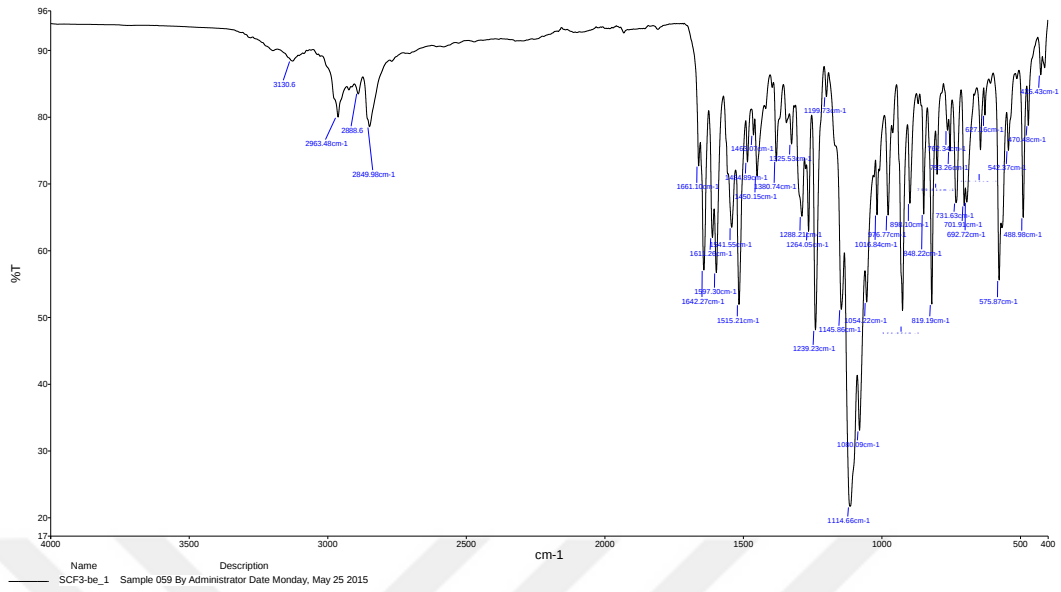
EK 124 Bileşik 23'nin IR spektrumu



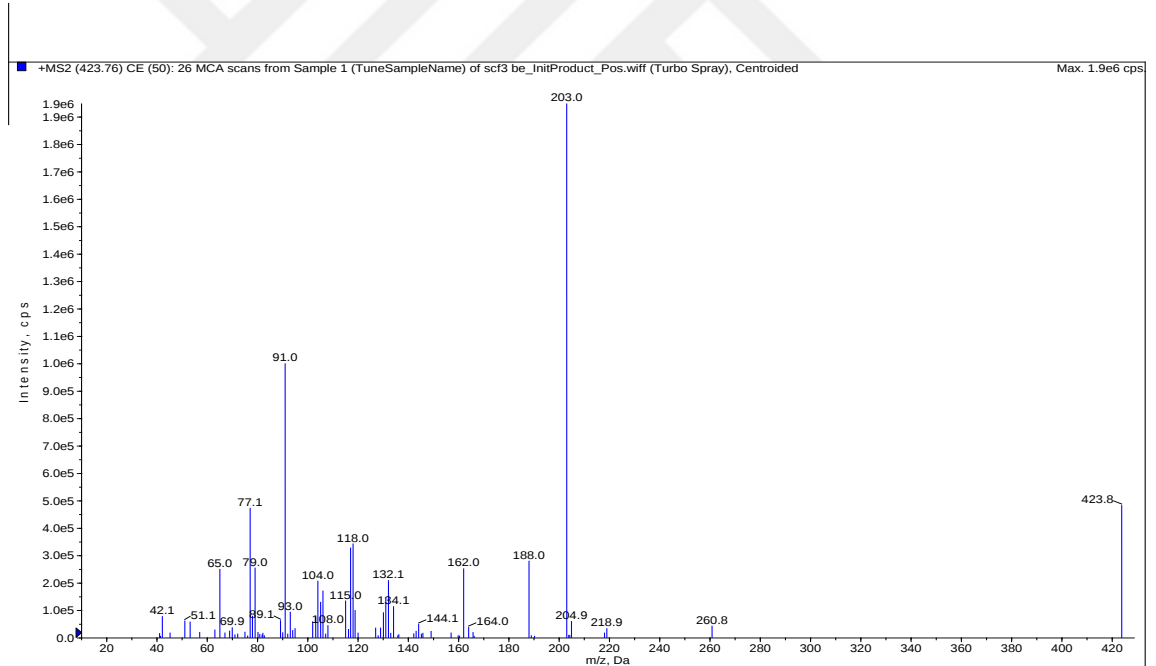
EK 125 Bileşik 23'ün ¹H NMR spektrumu



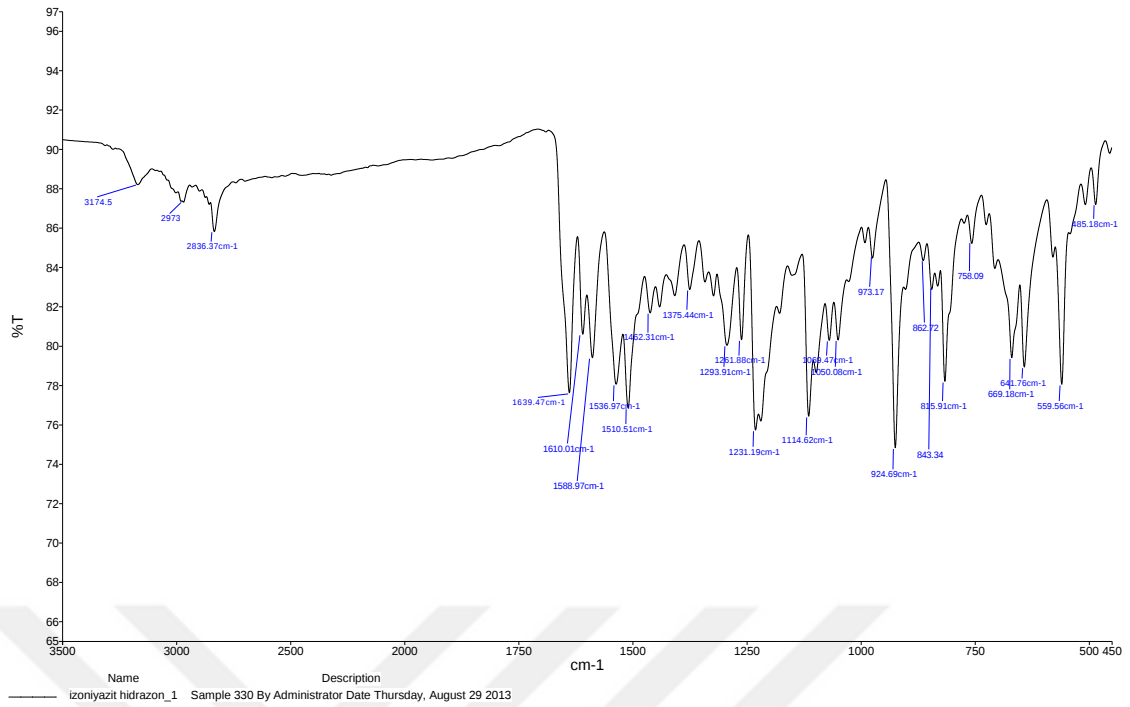
EK 126 Bileşik 23'ün ¹³C NMR spektrumu



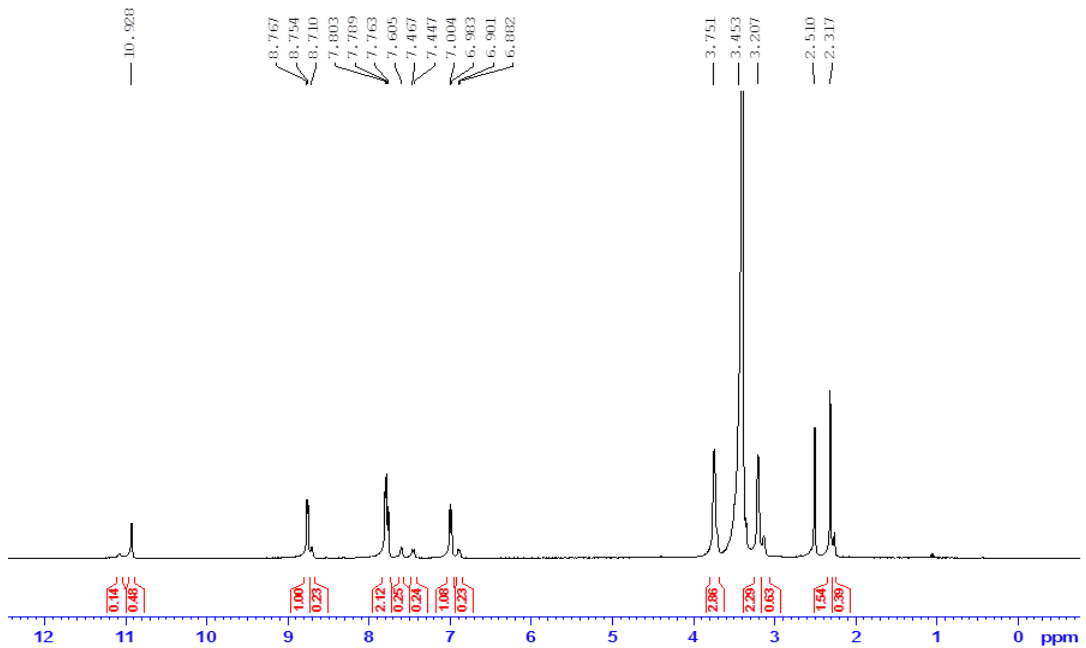
EK 127 Bileşik 24'ün IR spektrumu



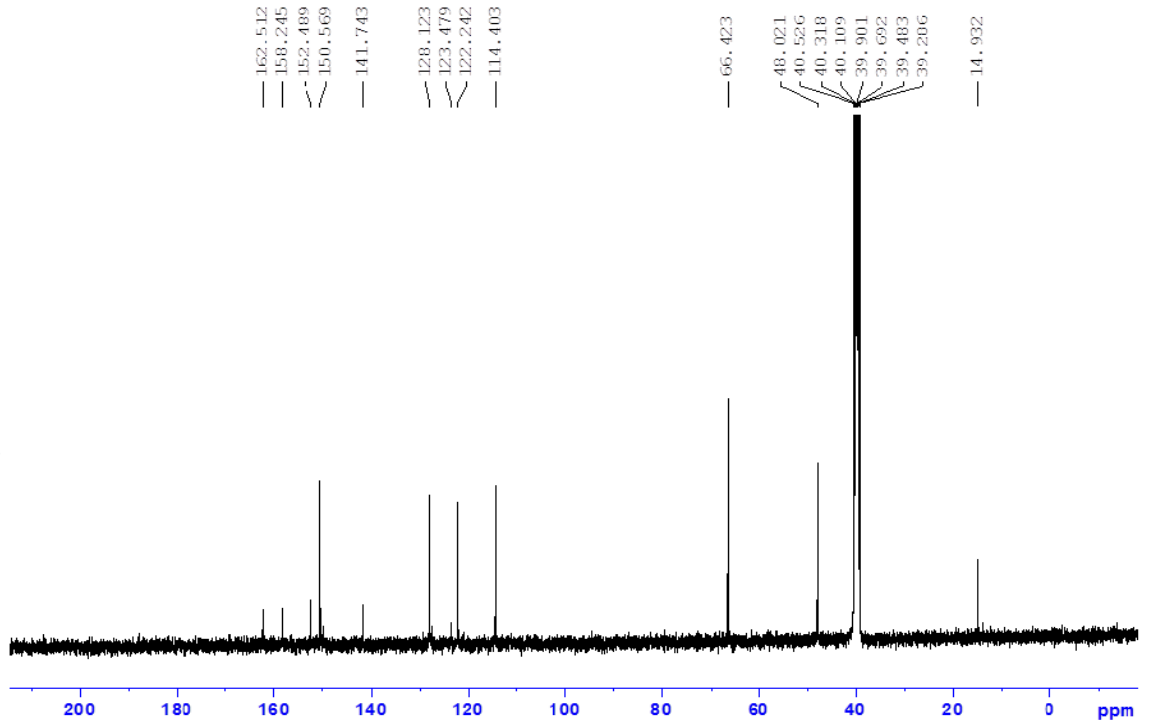
EK 128 Bileşik 24'ün KÜTLE spektrumu



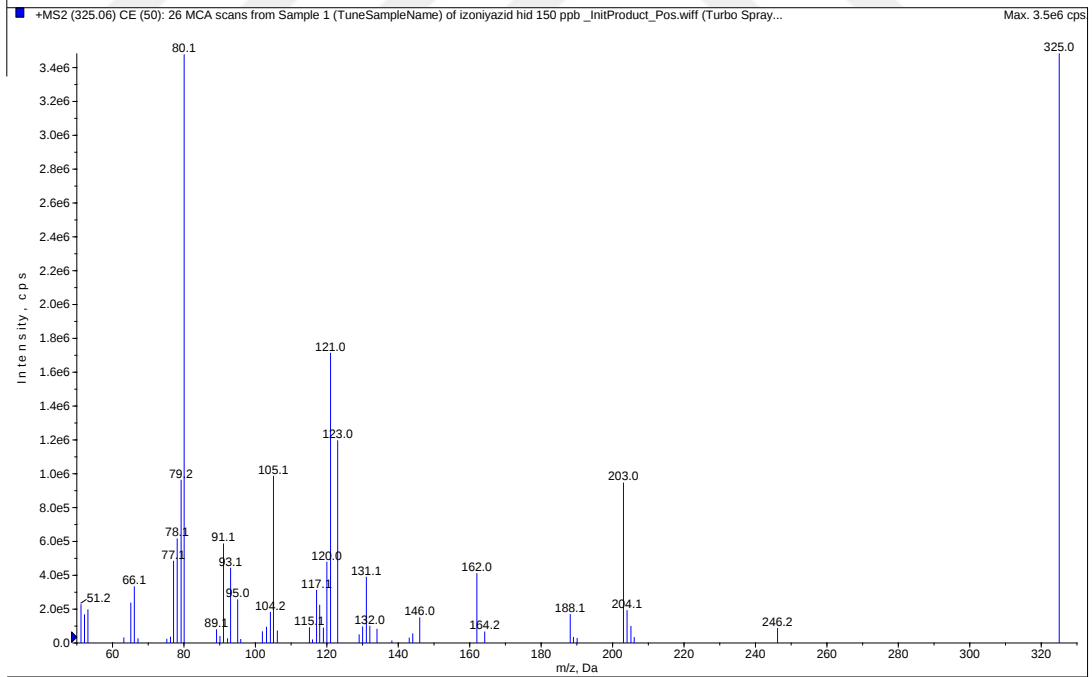
EK 129 Bileşik 25'in IR spektrumu



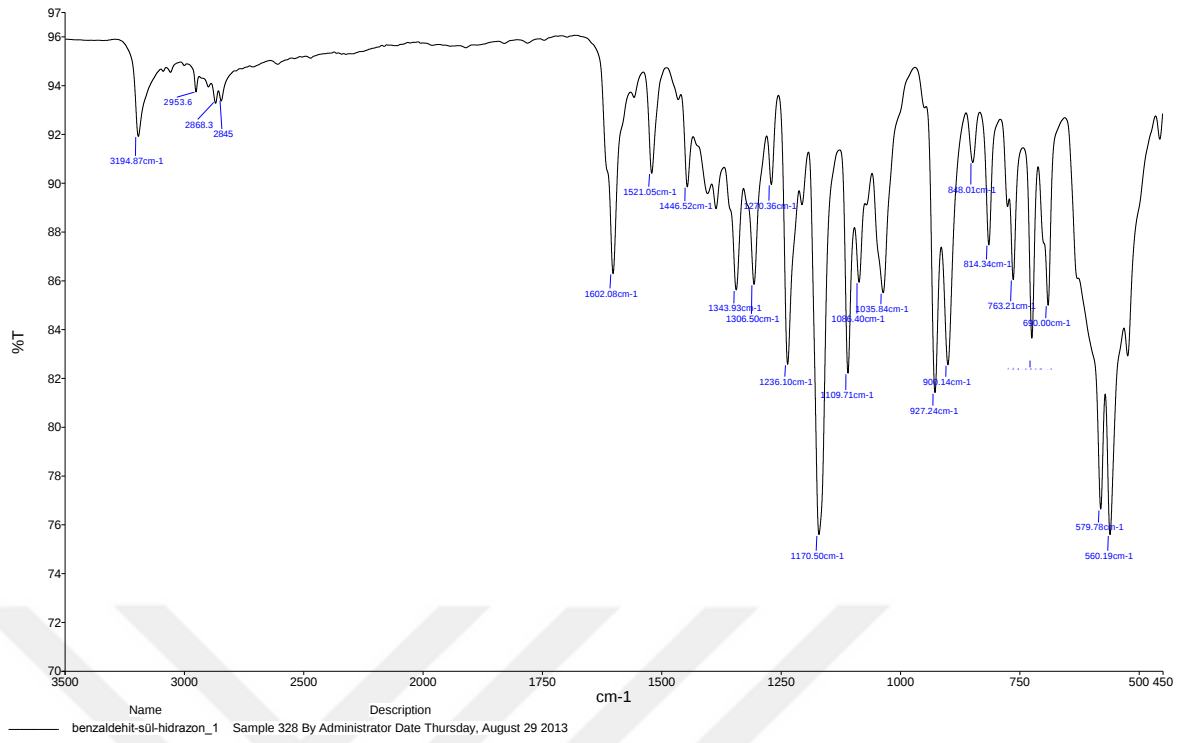
EK 130 Bileşik 25'in ¹H NMR spektrumu



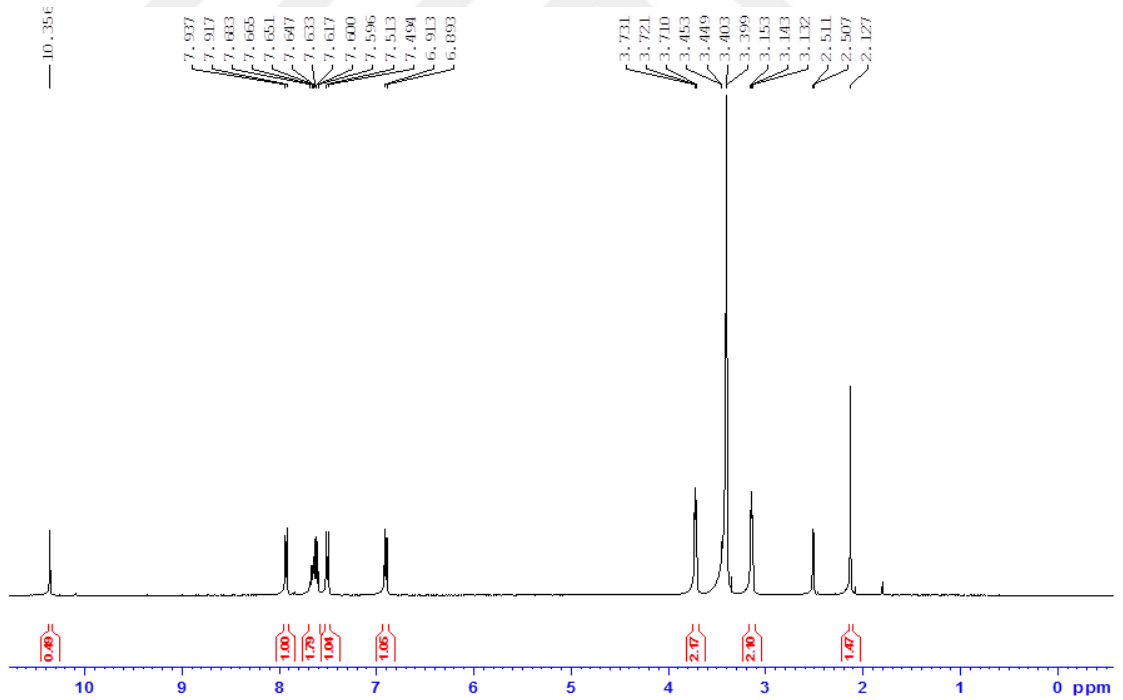
EK 131 Bileşik 25'in ¹³C NMR spektrumu



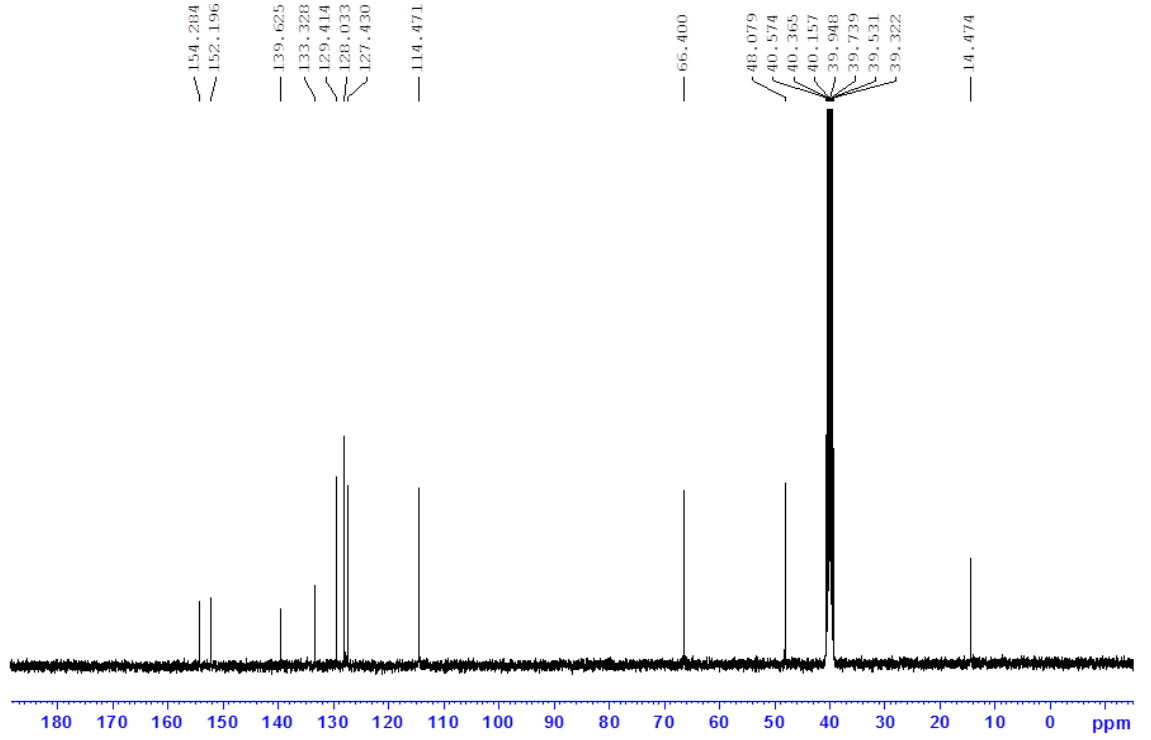
EK 132 Bileşik 25'in KÜTLE spektrumu



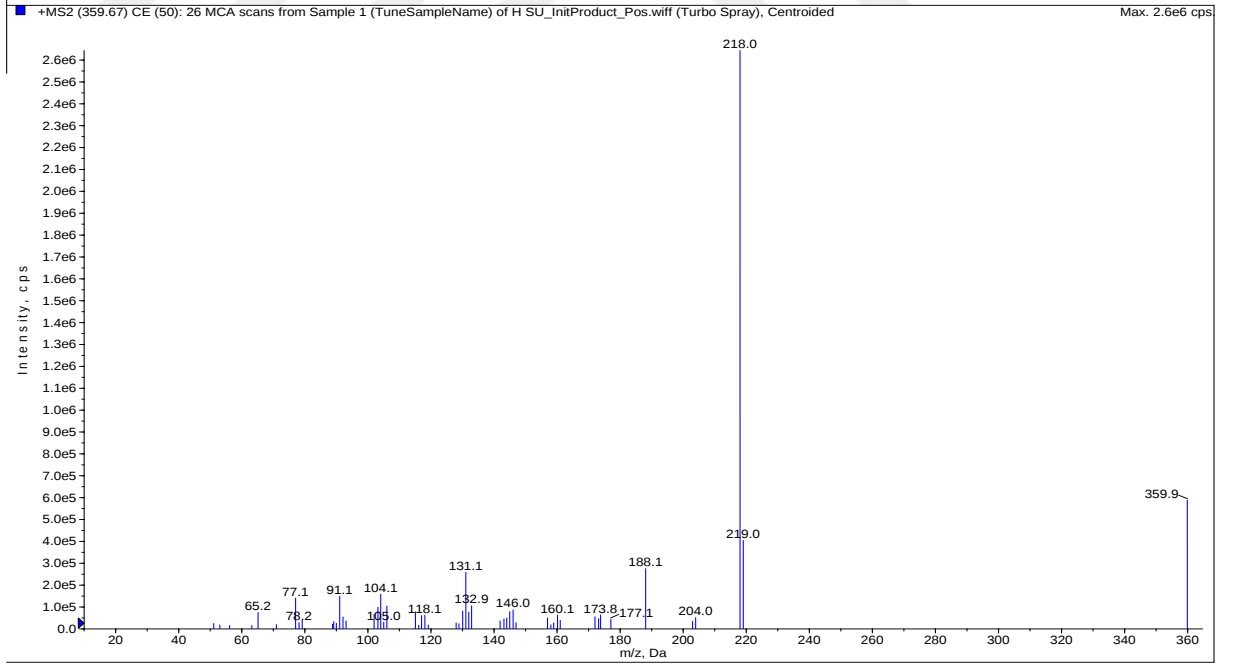
EK 133 Bileşik 26'nın IR spektrumu



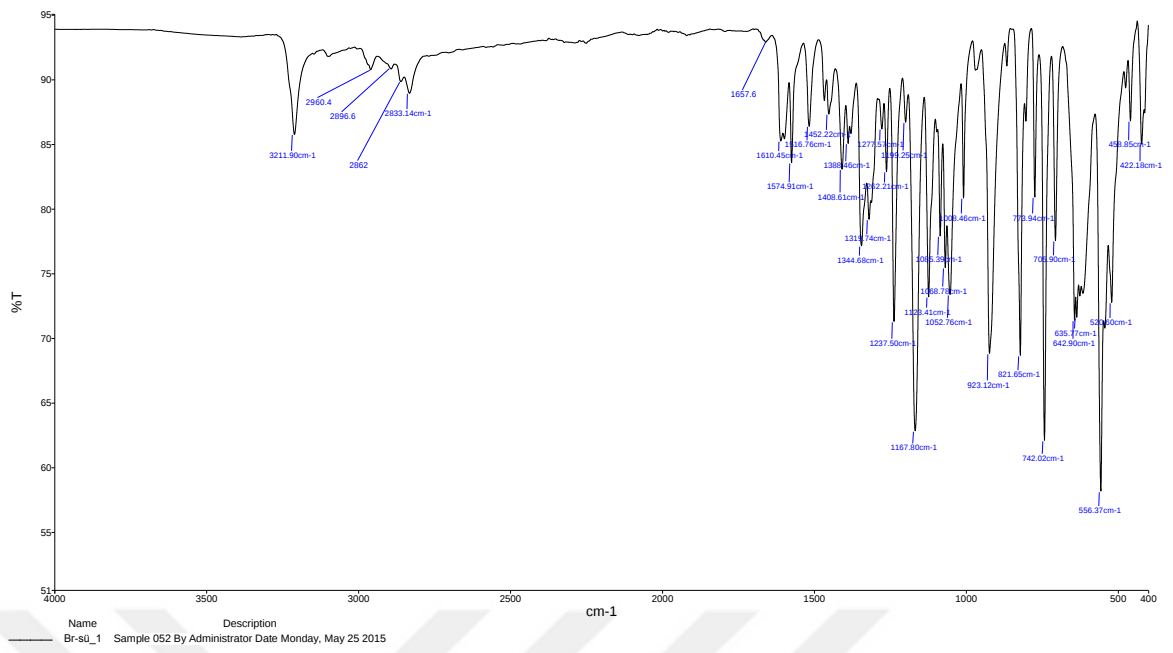
EK 134 Bileşik 26'nın ¹H NMR spektrumu



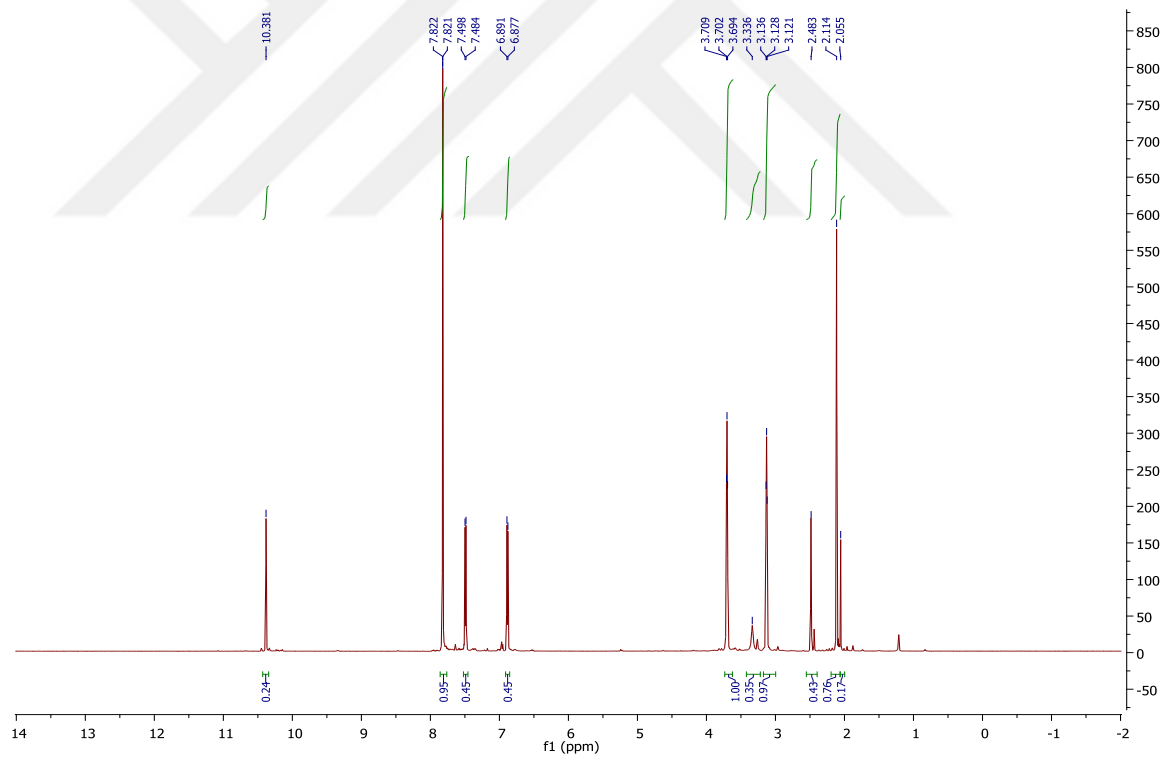
EK 135 Bileşik 26'nın ¹³C NMR spektrumu



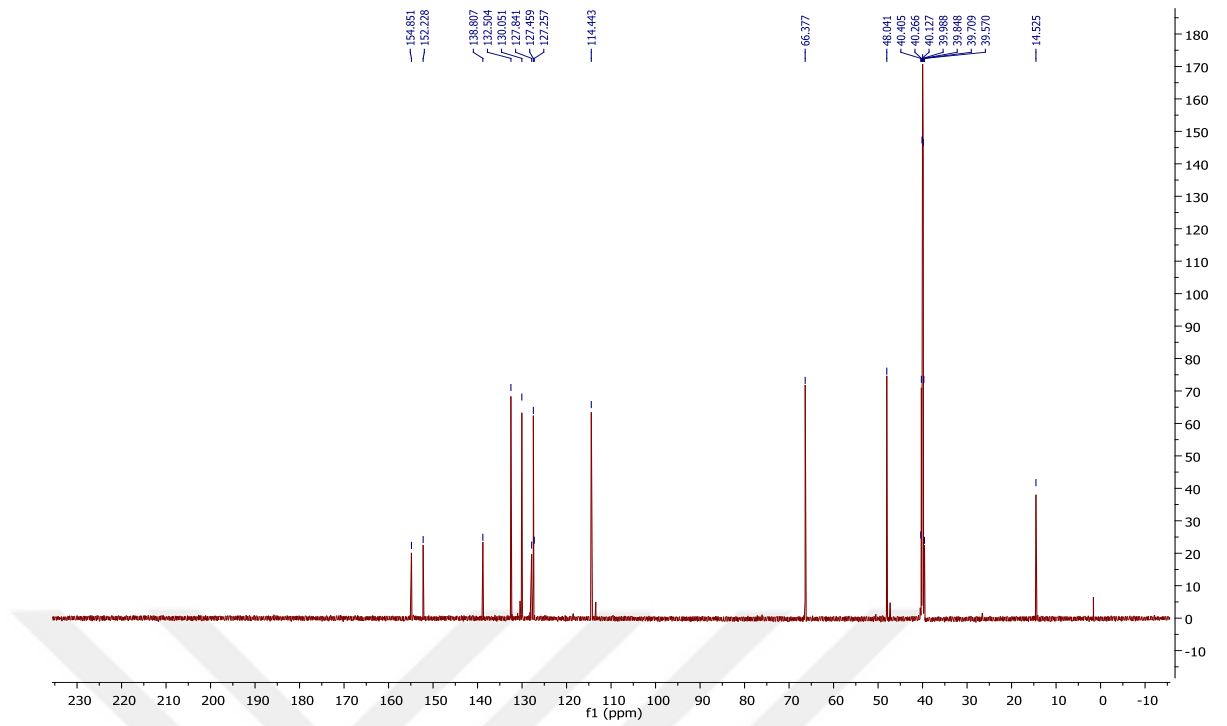
EK 136 Bileşik 26'nın KÜTLE spektrumu



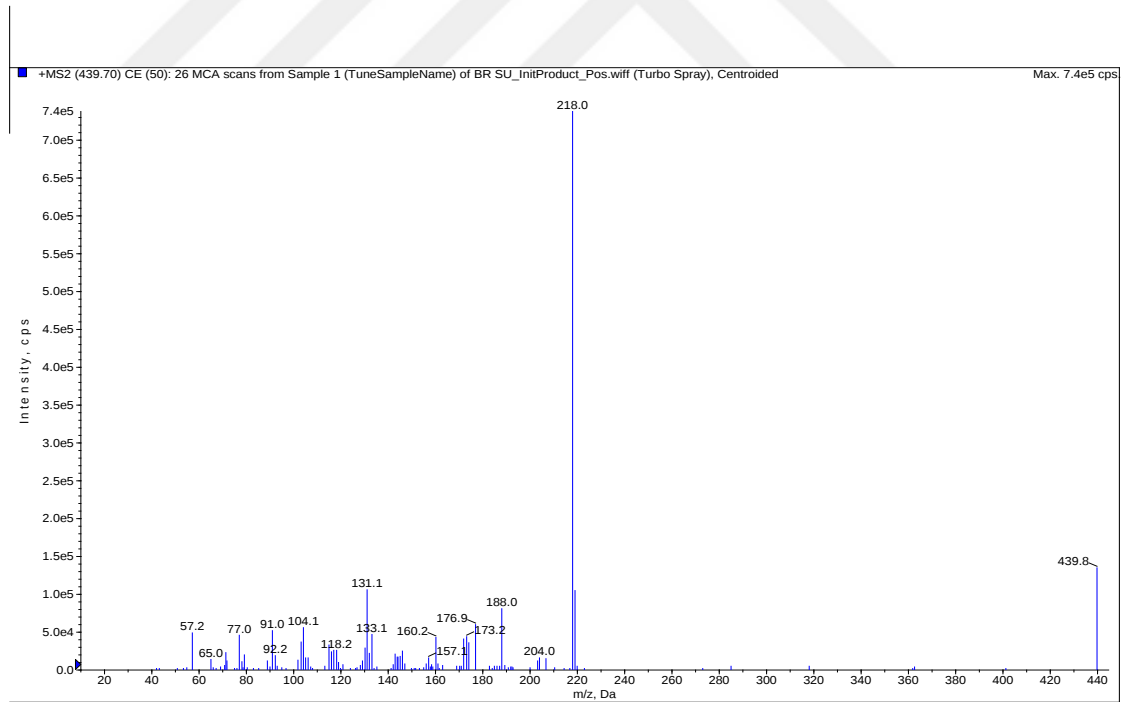
EK 137 Bileşik 27'nin IR spektrumu



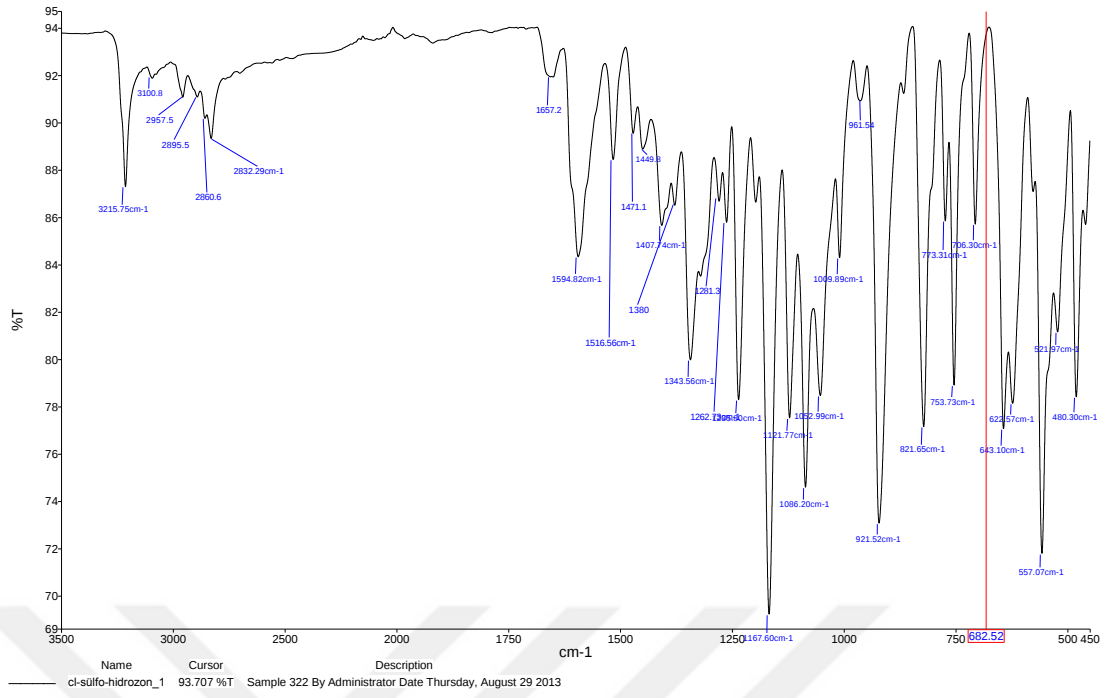
EK 138 Bileşik 27'nin ^1H NMR spektrumu



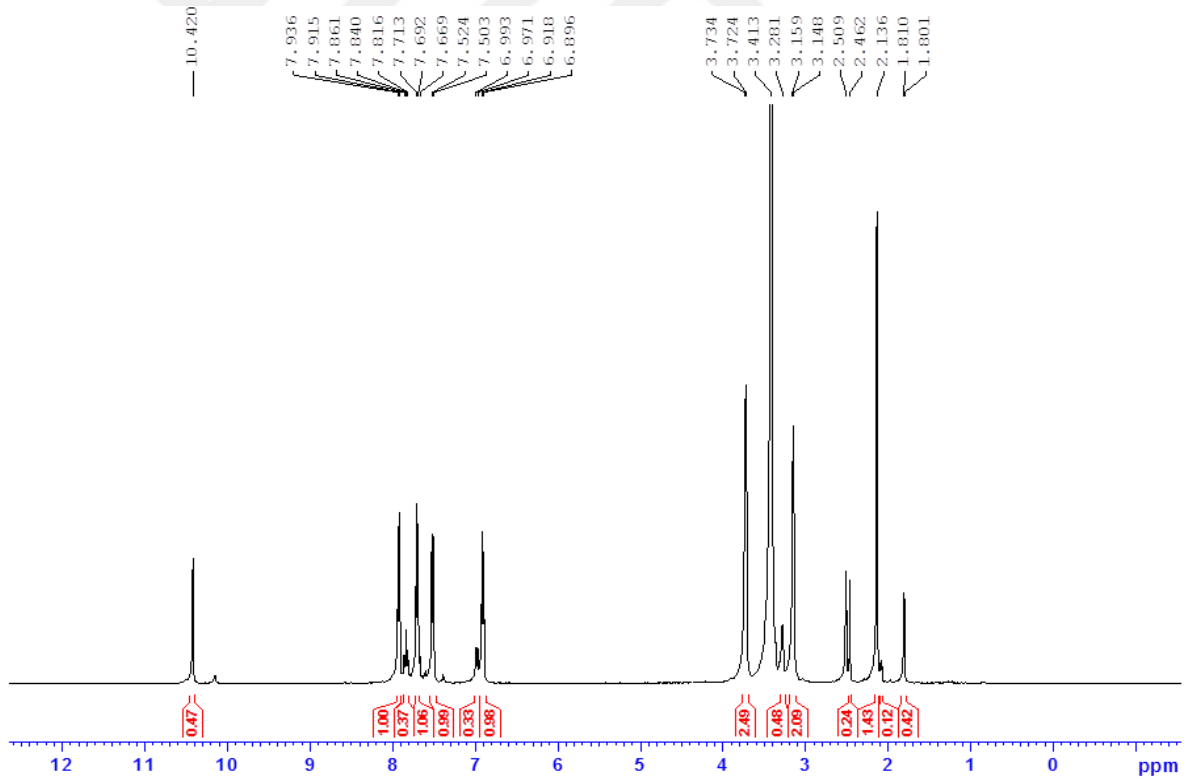
EK 139 Bileşik 27'nin ^{13}C NMR spektrumu



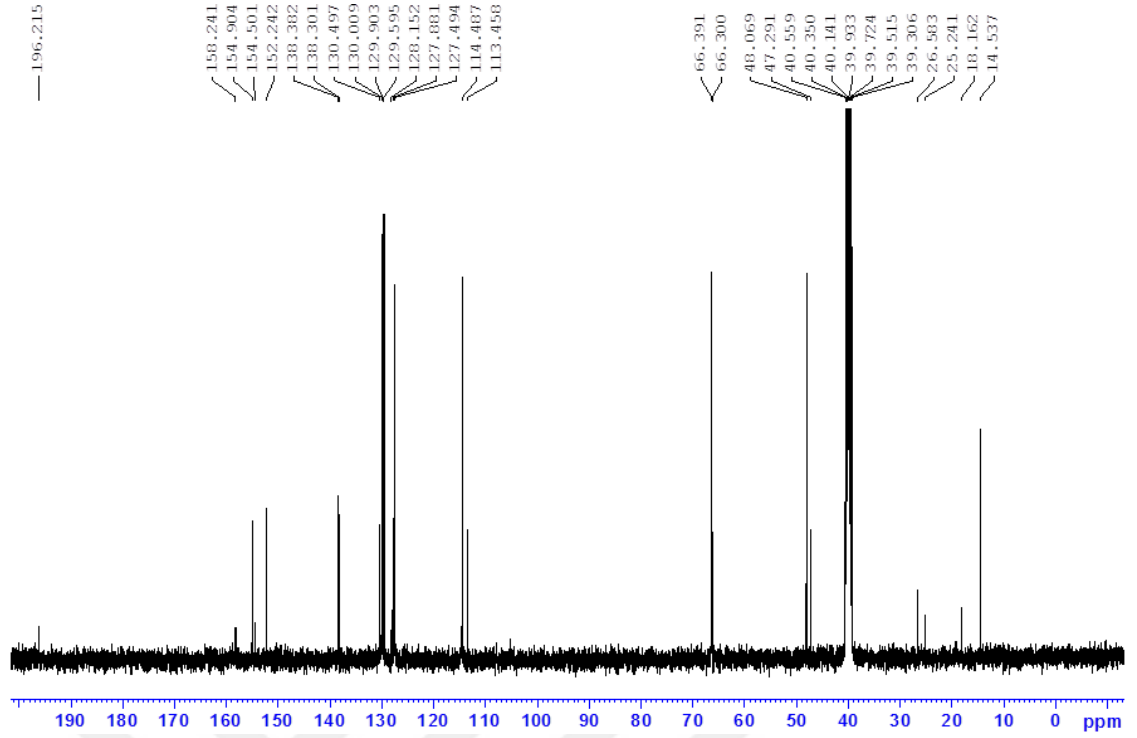
EK 140 Bileşik 27'nin KÜTLE spektrumu



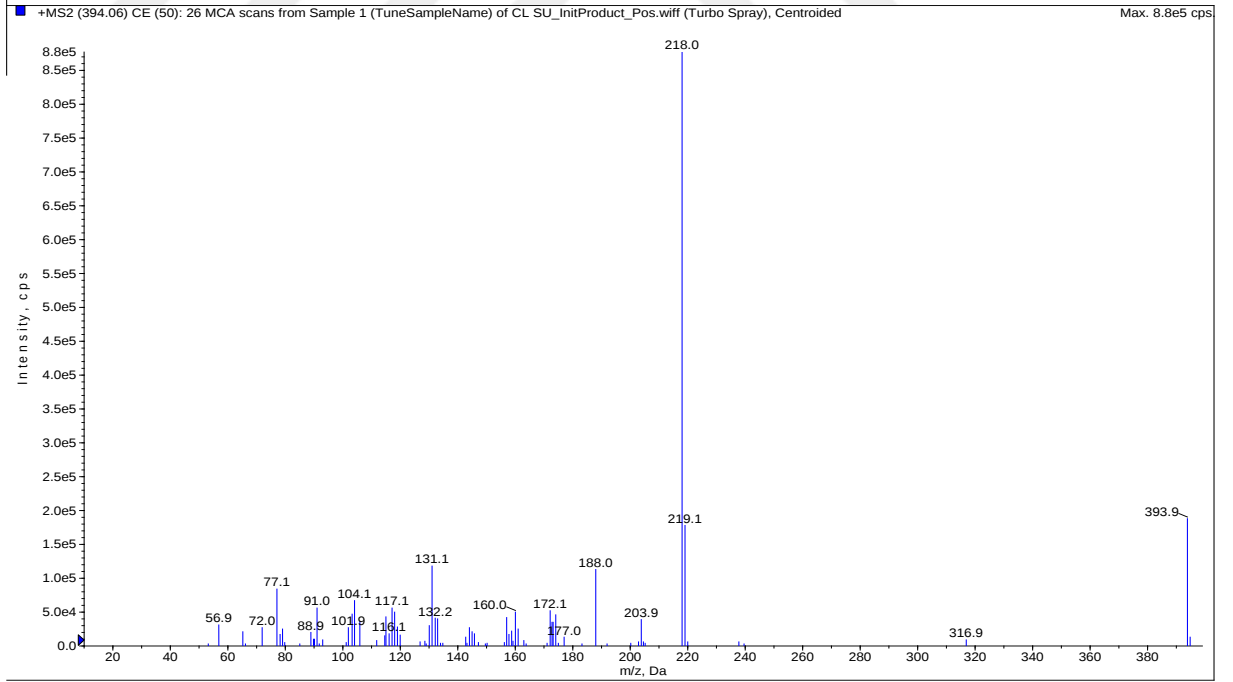
EK 141 Bileşik 28'in IR spektrumu



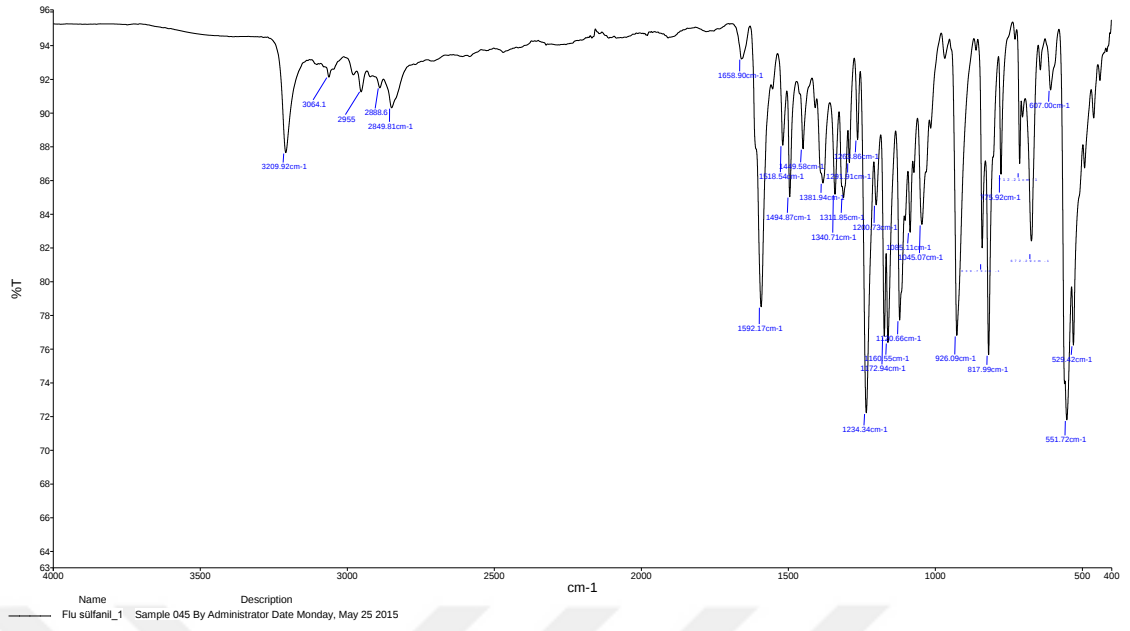
EK 142 Bileşik 28'in ¹H NMR spektrumu



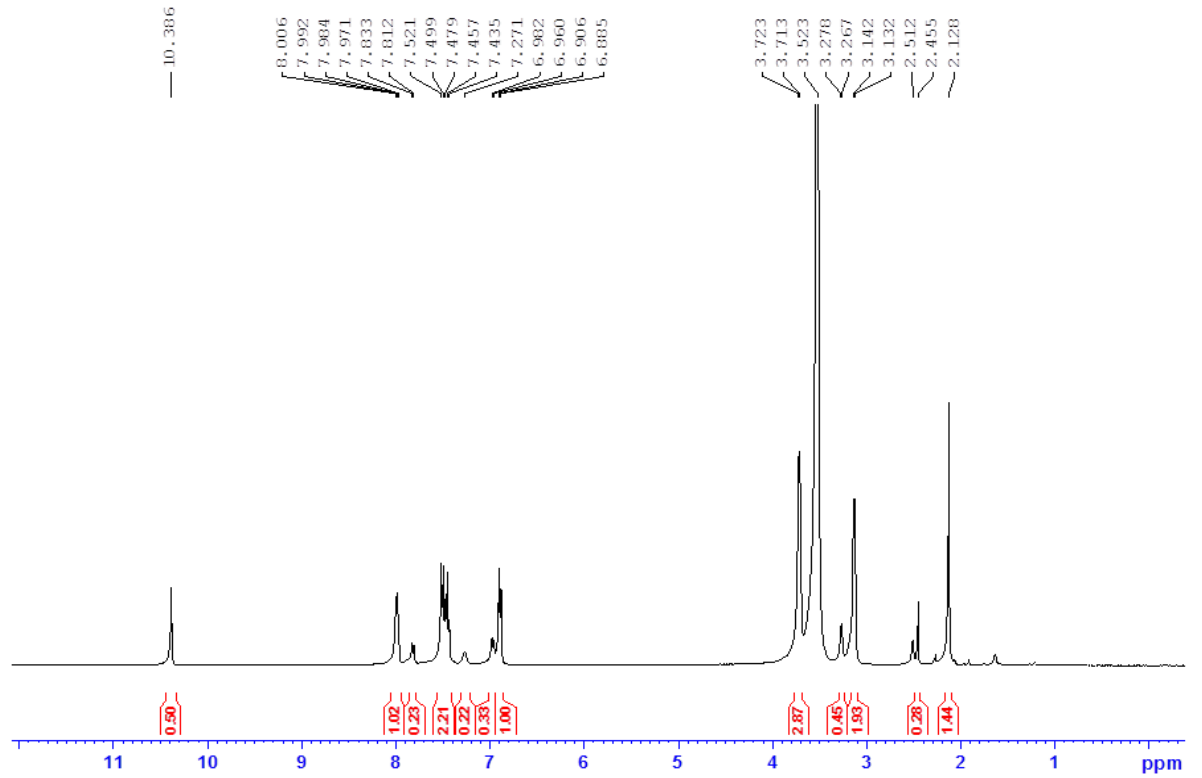
EK 143 Bileşik 28'in ^{13}C NMR spektrumu



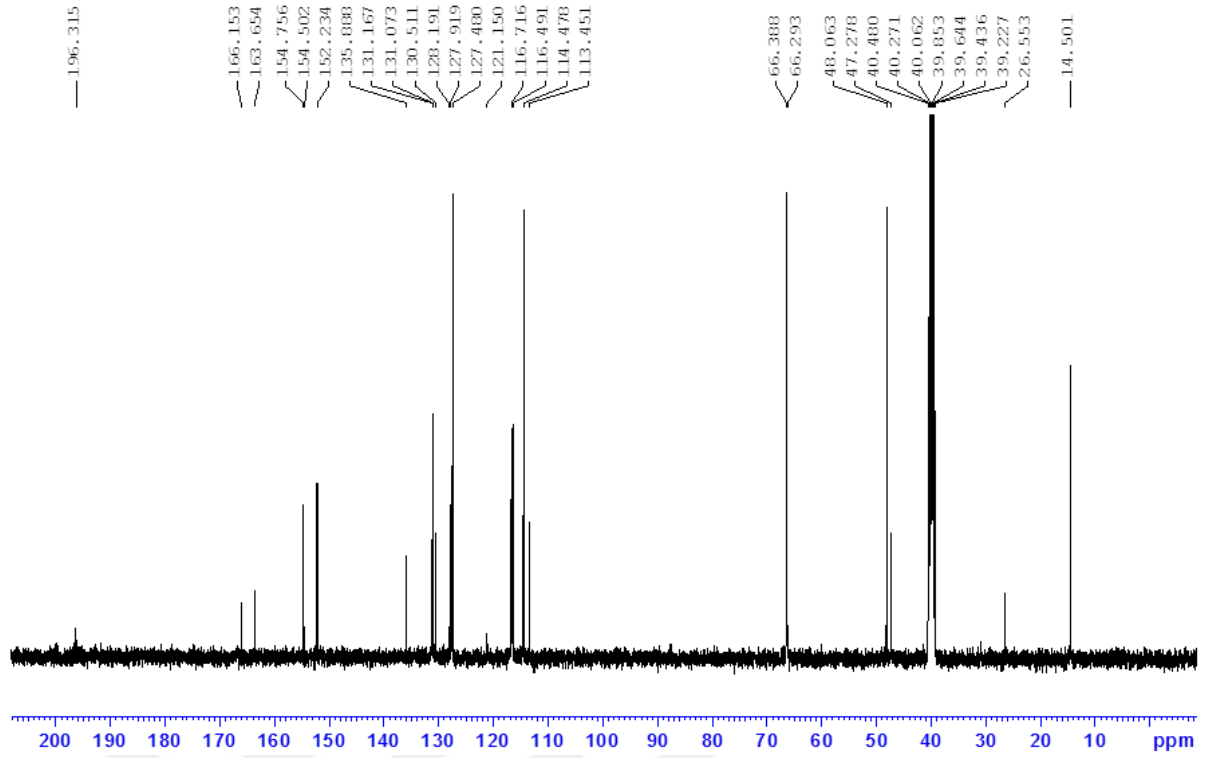
EK 144 Bileşik 28'in KÜTLE spektrumu



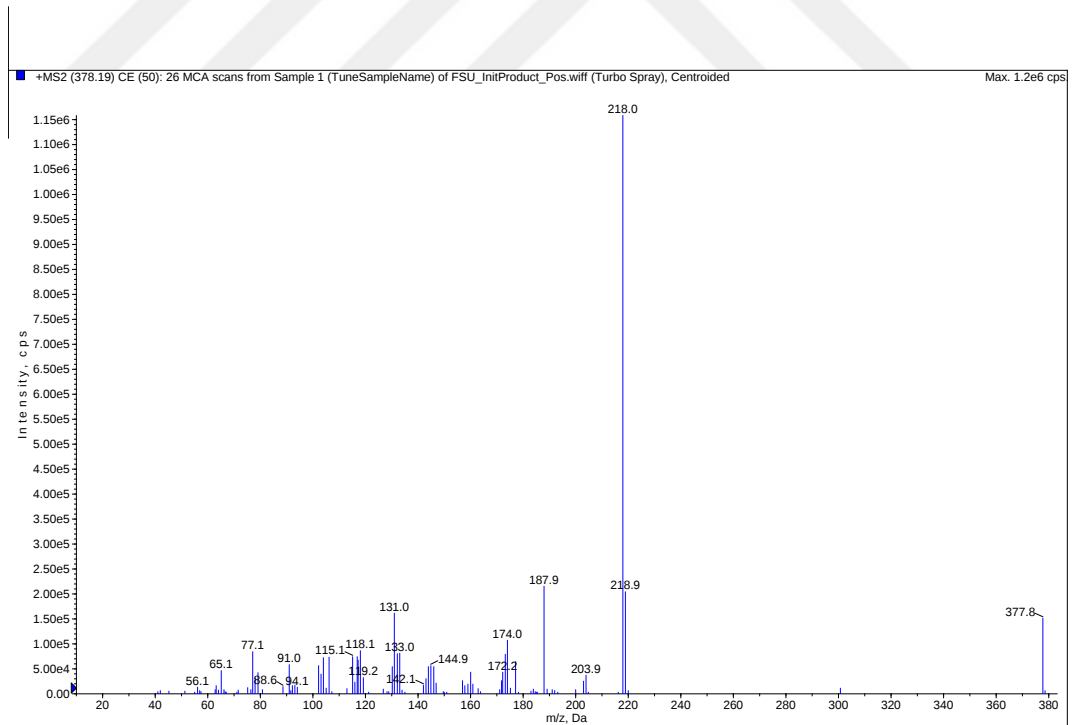
EK 145 Bileşik 29'un IR spektrumu



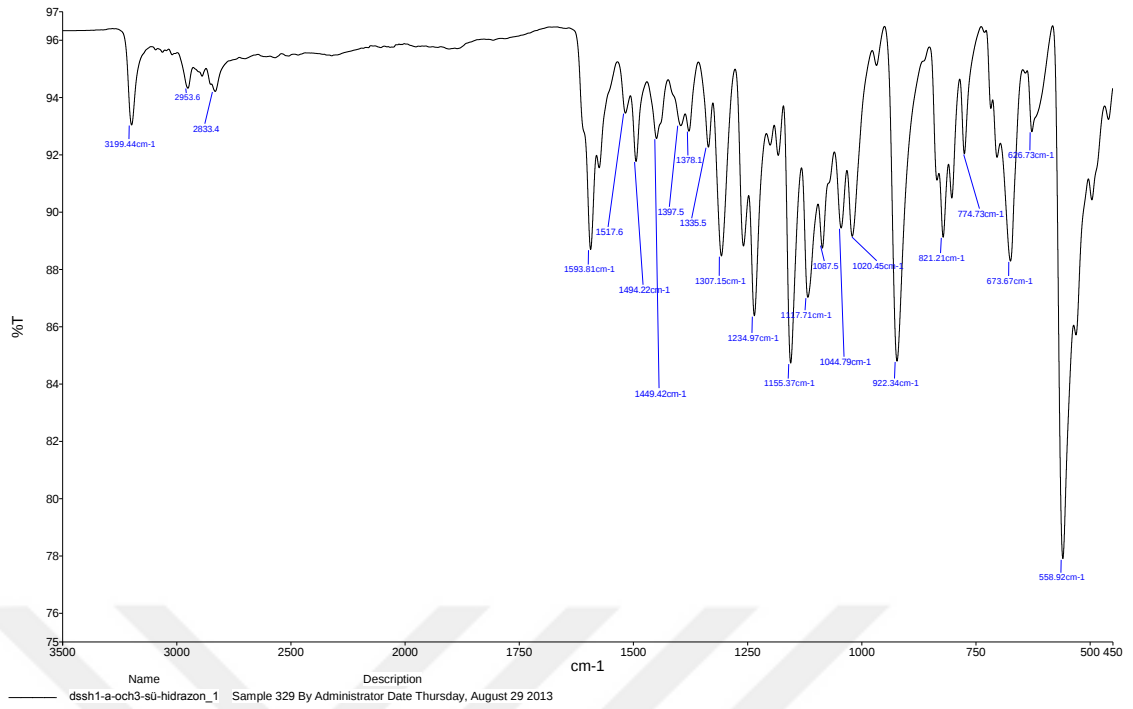
EK 146 Bileşik 29'un ¹H NMR spektrumu



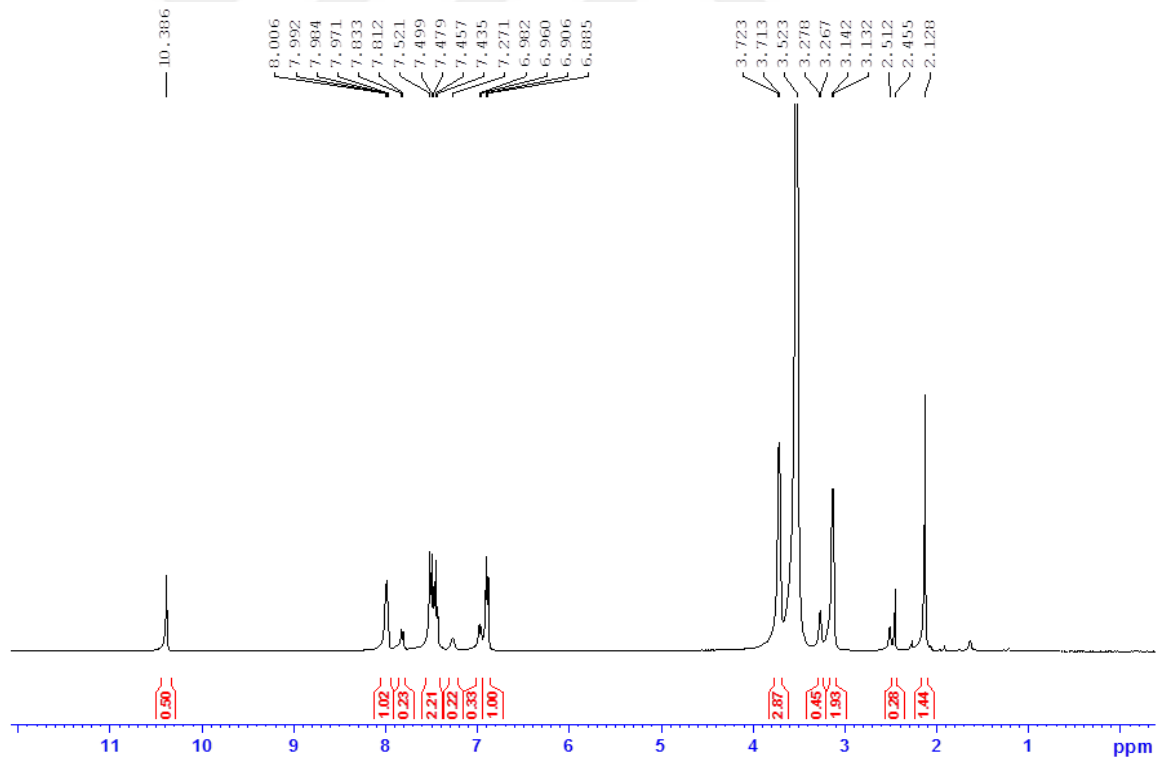
EK 147 Bileşik 29'un ¹³C NMR spektrumu



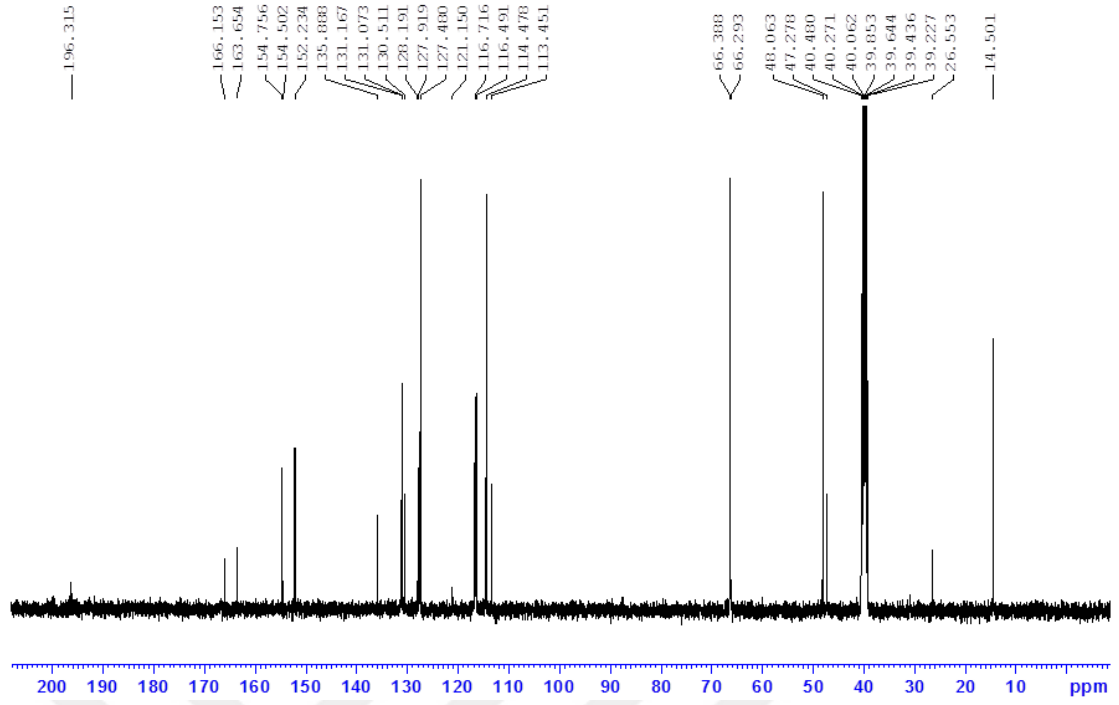
EK 148 Bileşik 29'un KÜTLE spektrumu



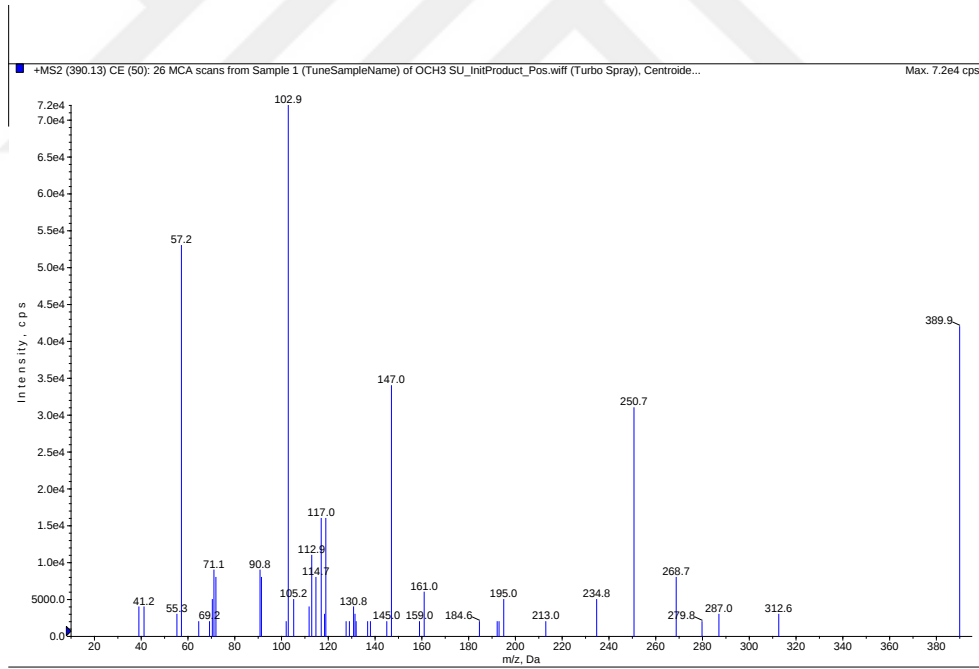
EK 149 Bileşik 30'un IR spektrumu



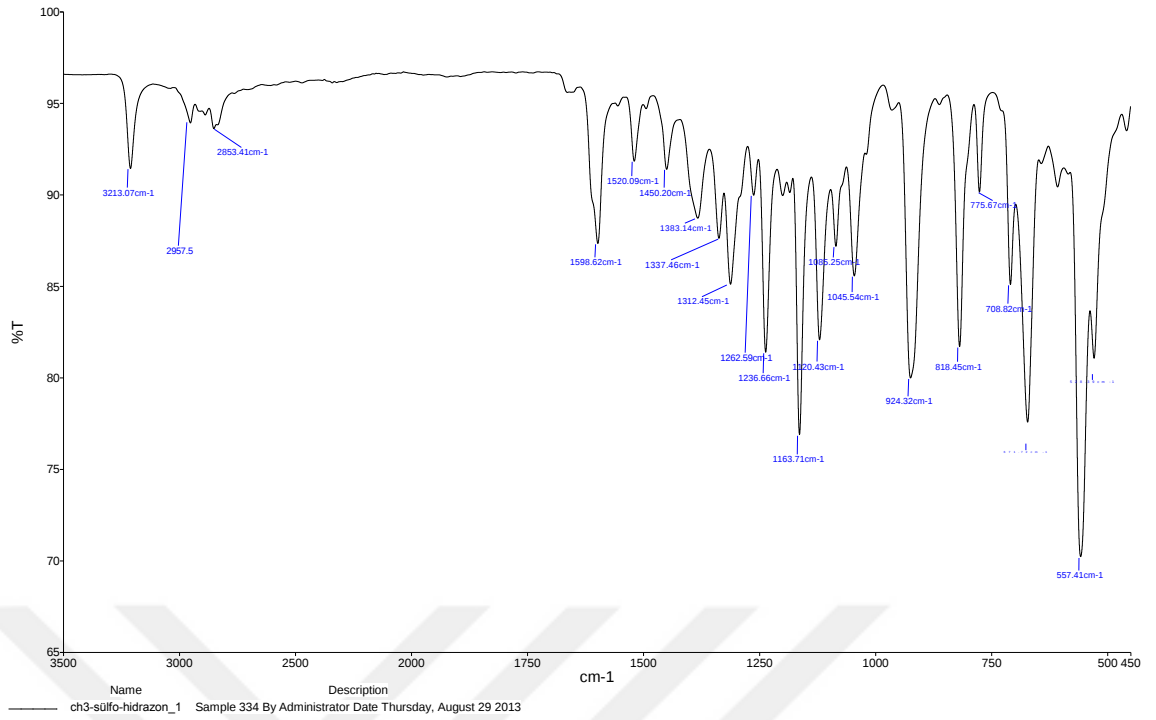
EK 150 Bileşik 30'un ¹H NMR spektrumu



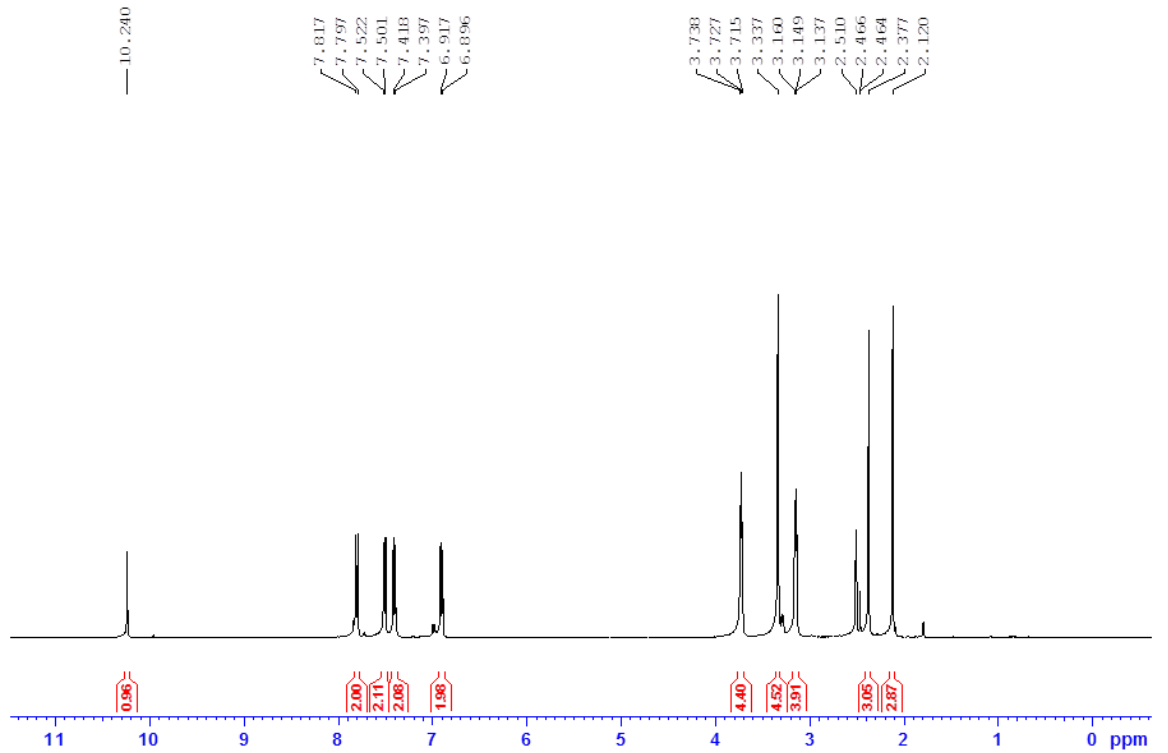
EK 151 Bileşik 30'un ^{13}C NMR spektrumu



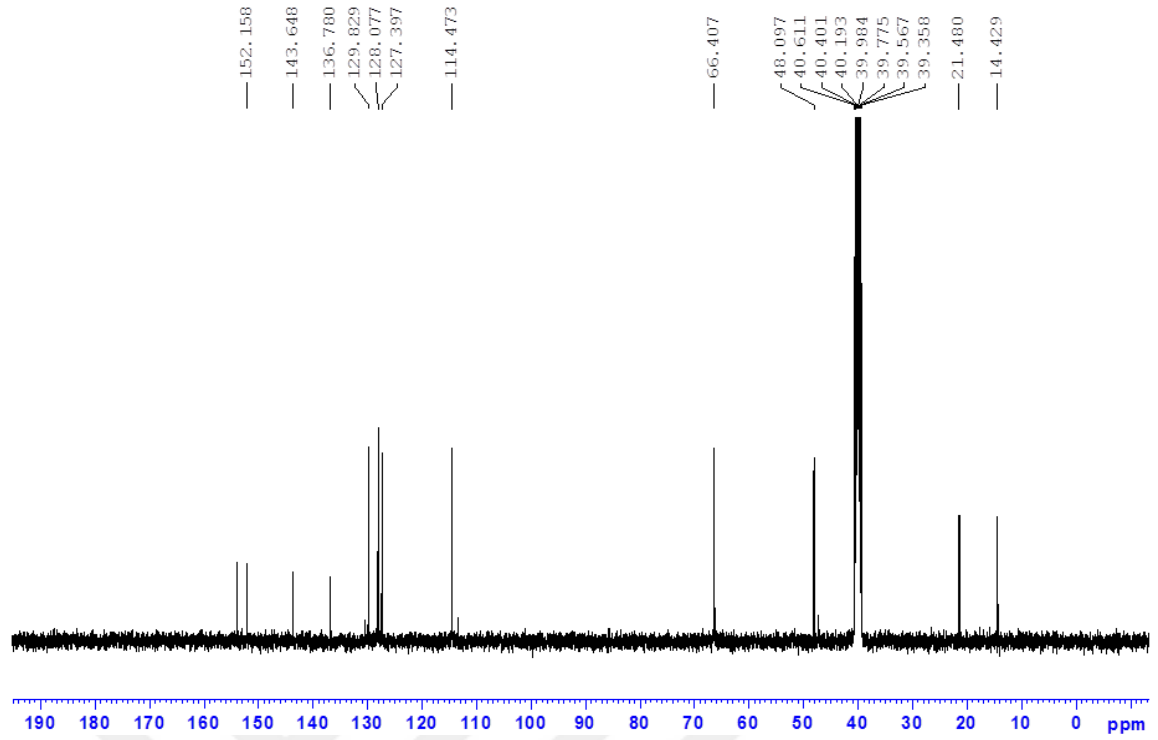
EK 152 Bileşik 30'un KÜTLE spektrumu



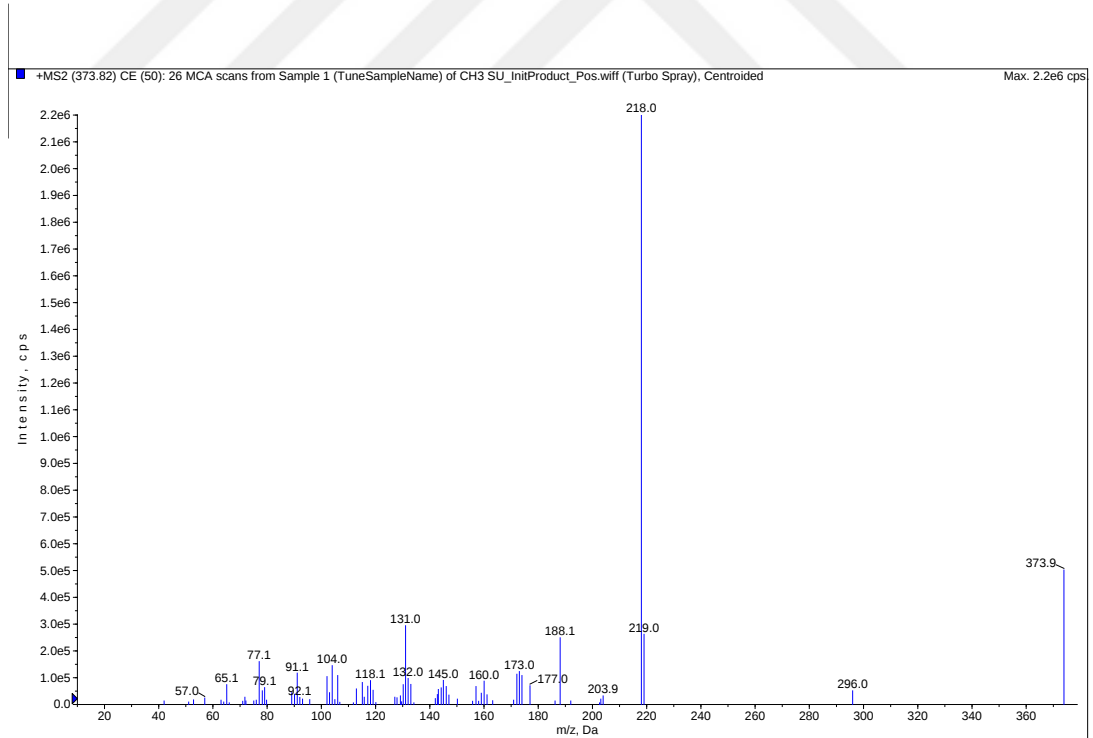
EK 153 Bileşik 31'in IR spektrumu



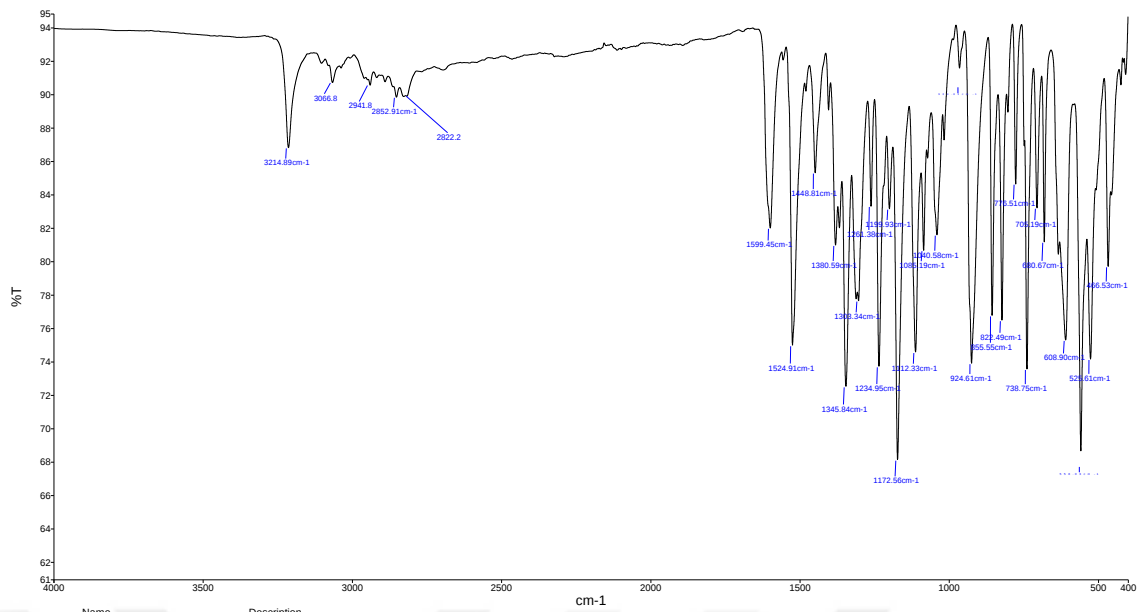
EK 154 Bileşik 31'in ^1H NMR spektrumu



EK 155 Bileşik 31'in ^{13}C NMR spektrumu

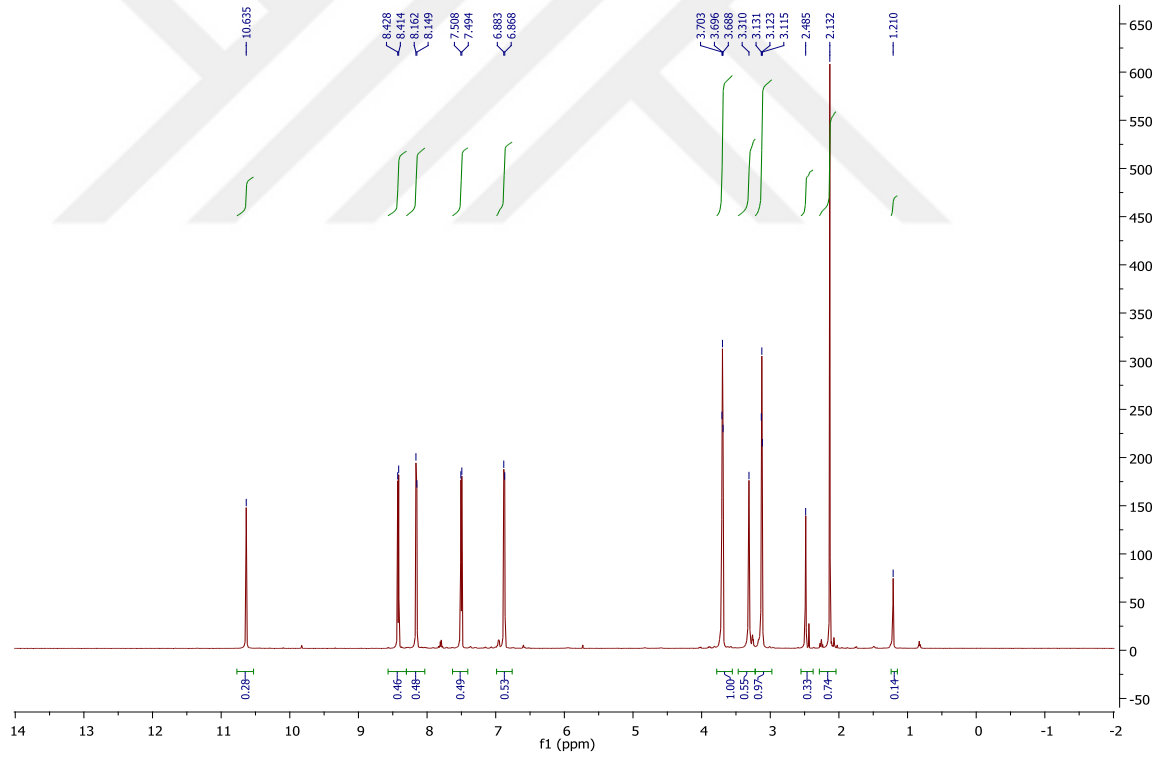


EK 156 Bileşik 31'in KÜTLE spektrumu

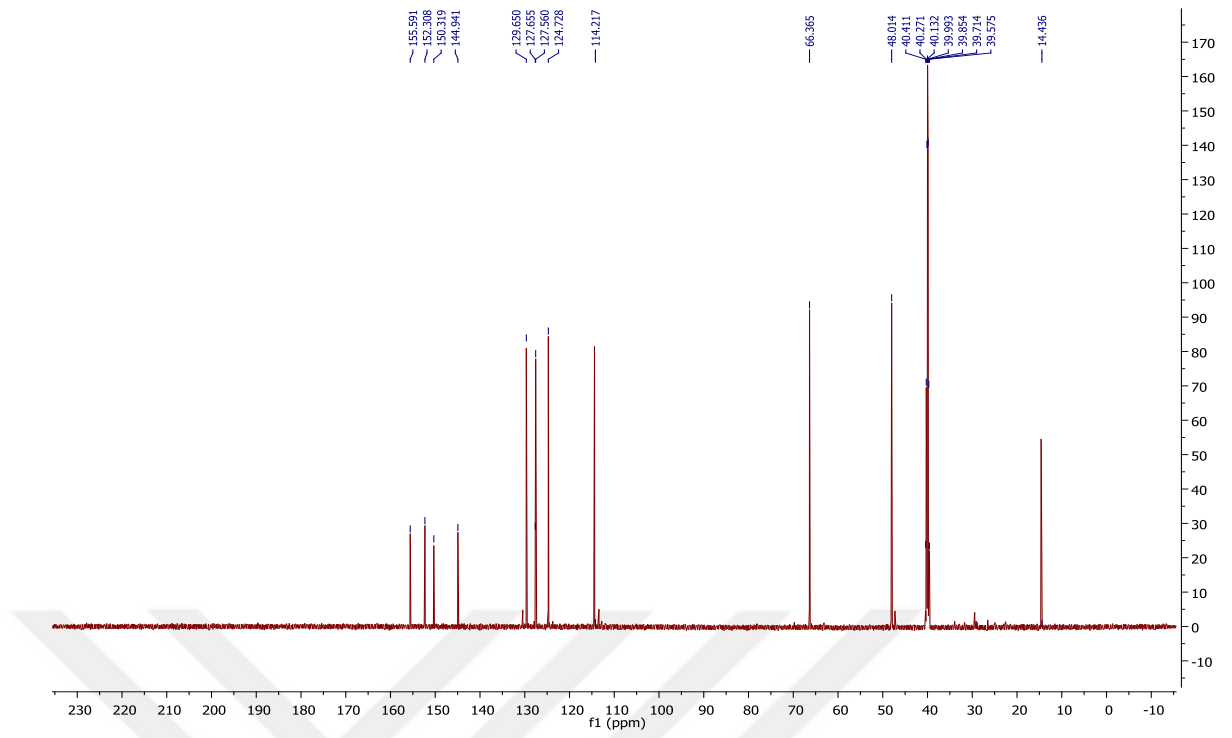


Name: Nitrosüfoni_1
Description: Sample 047 By Administrator Date Monday, May 25 2015

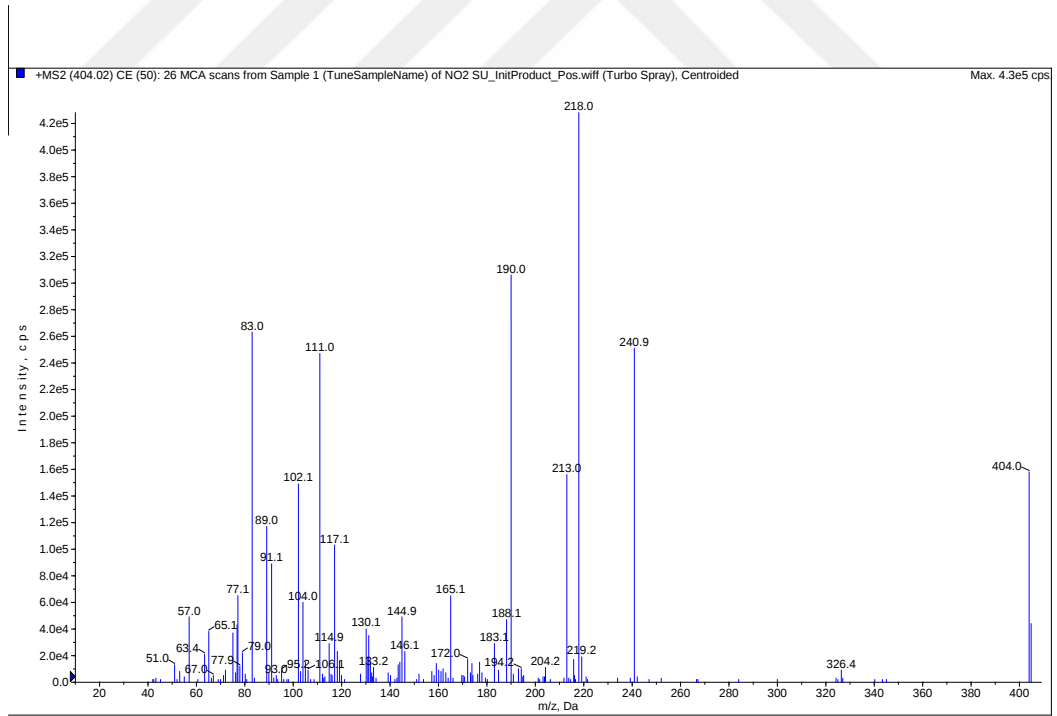
EK 157 Bileşik 32'nin IR spektrumu



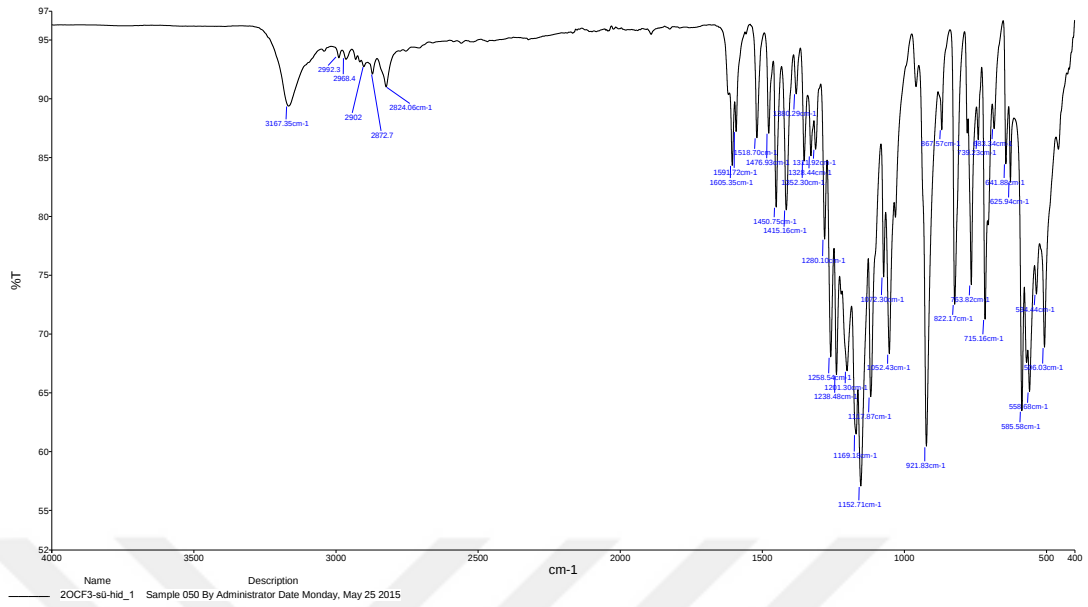
EK 158 Bileşik 32'nin ^1H NMR spektrumu



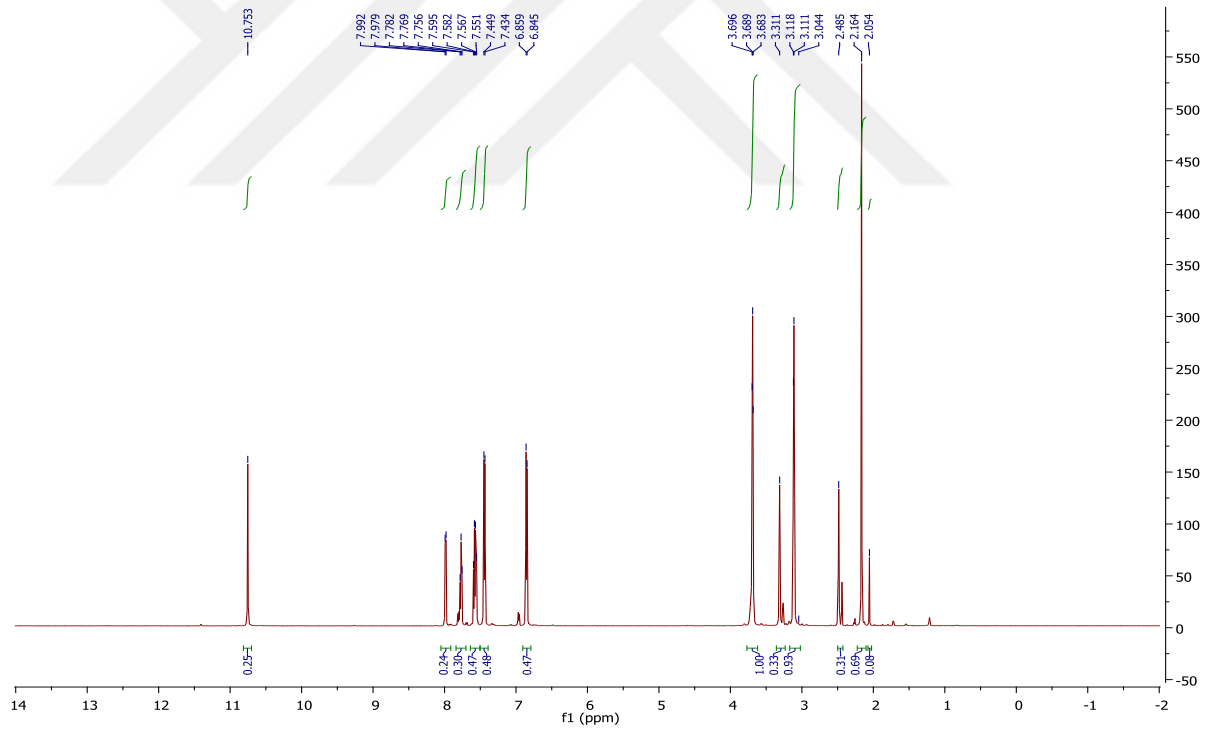
EK 159 Bileşik 32'nin ¹³C NMR spektrumu



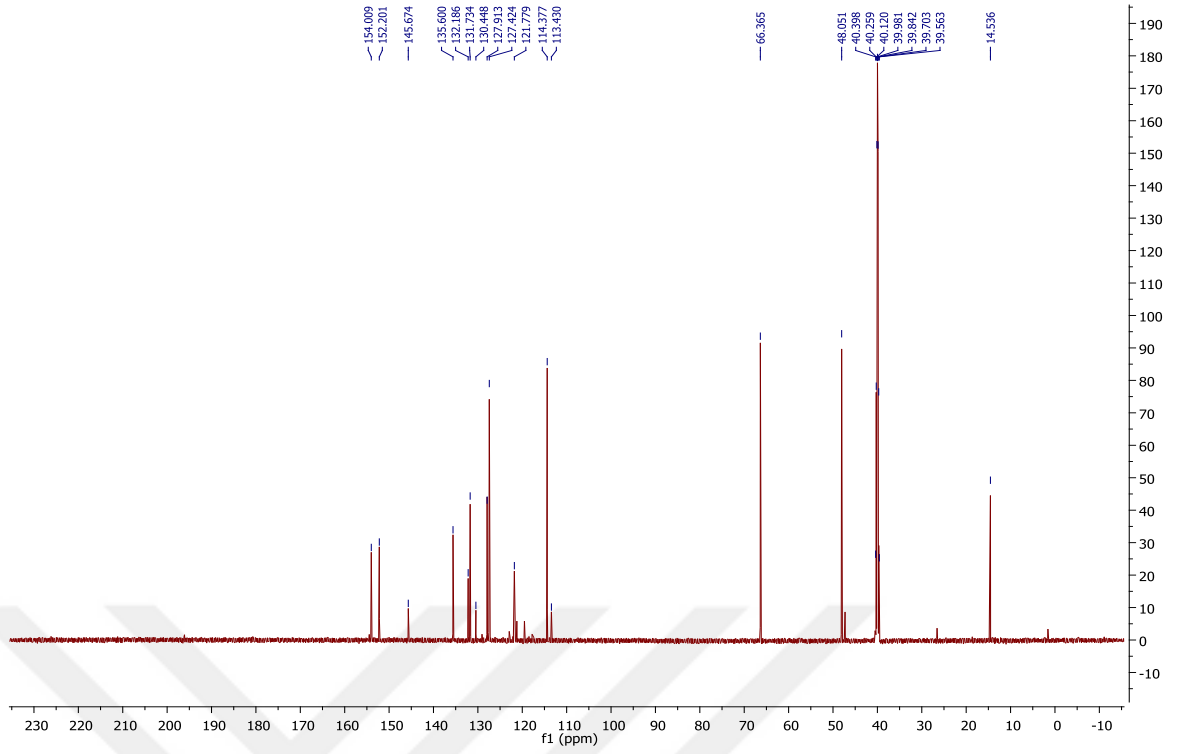
EK 160 Bileşik 32'nin KÜTLE spektrumu



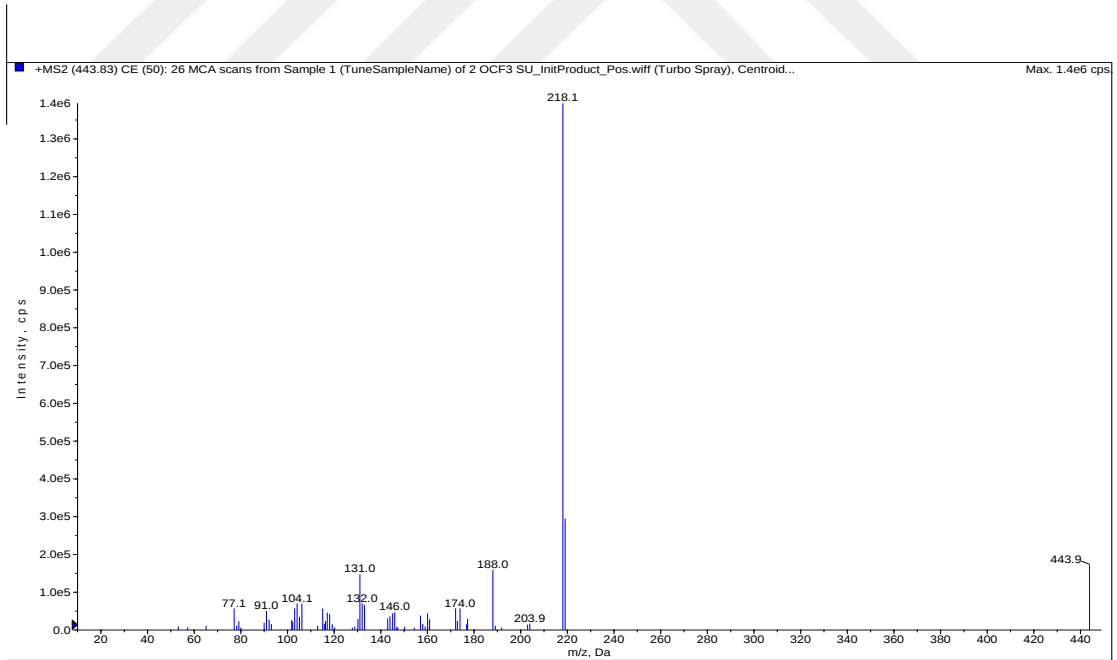
EK 161 Bileşik 33'ün IR spektrumu



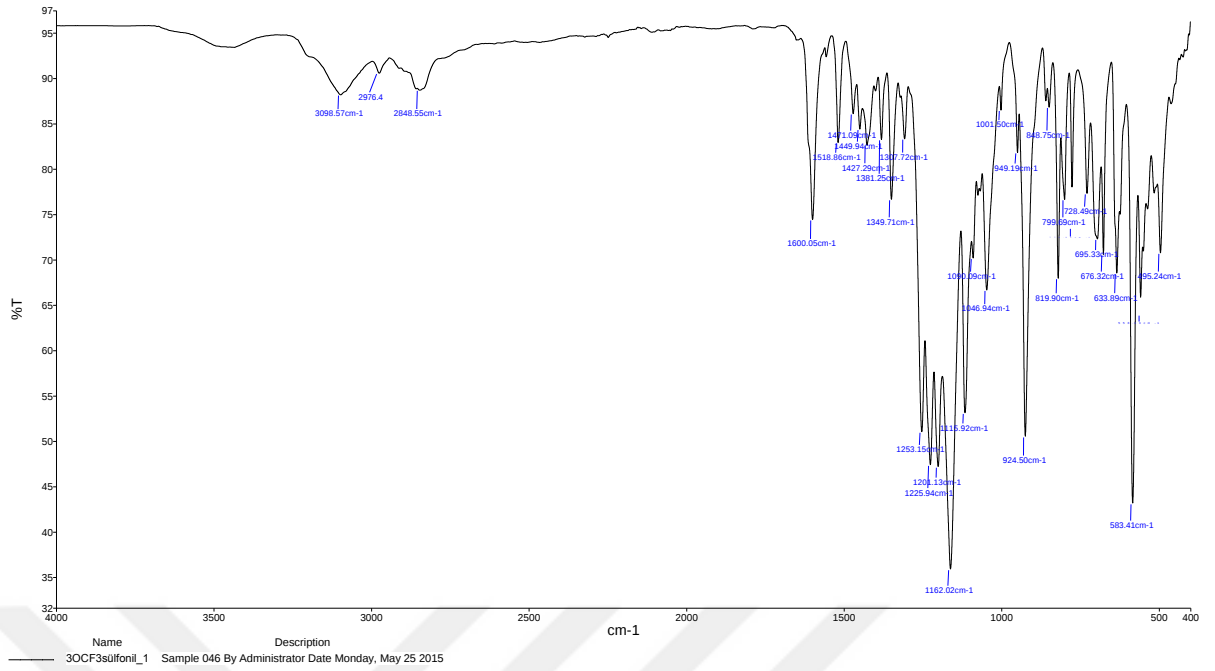
EK 162 Bileşik 33'ün ^1H NMR spektrumu



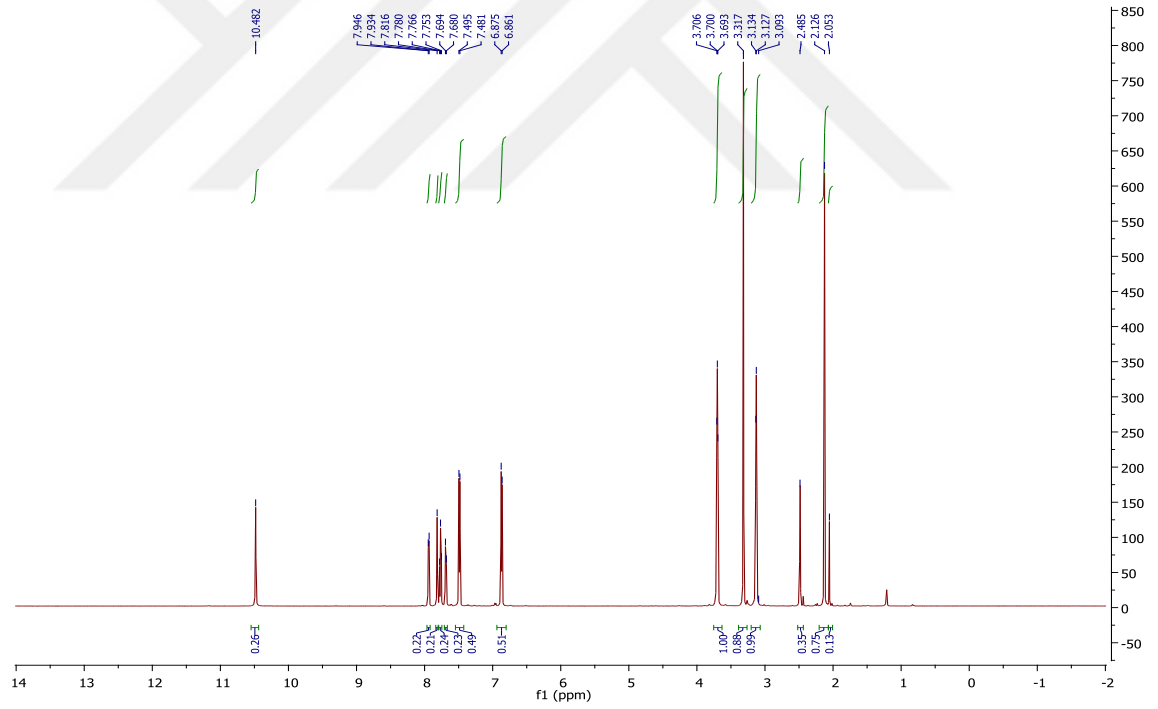
EK 163 Bileşik 33'ün ¹³C NMR spektrumu

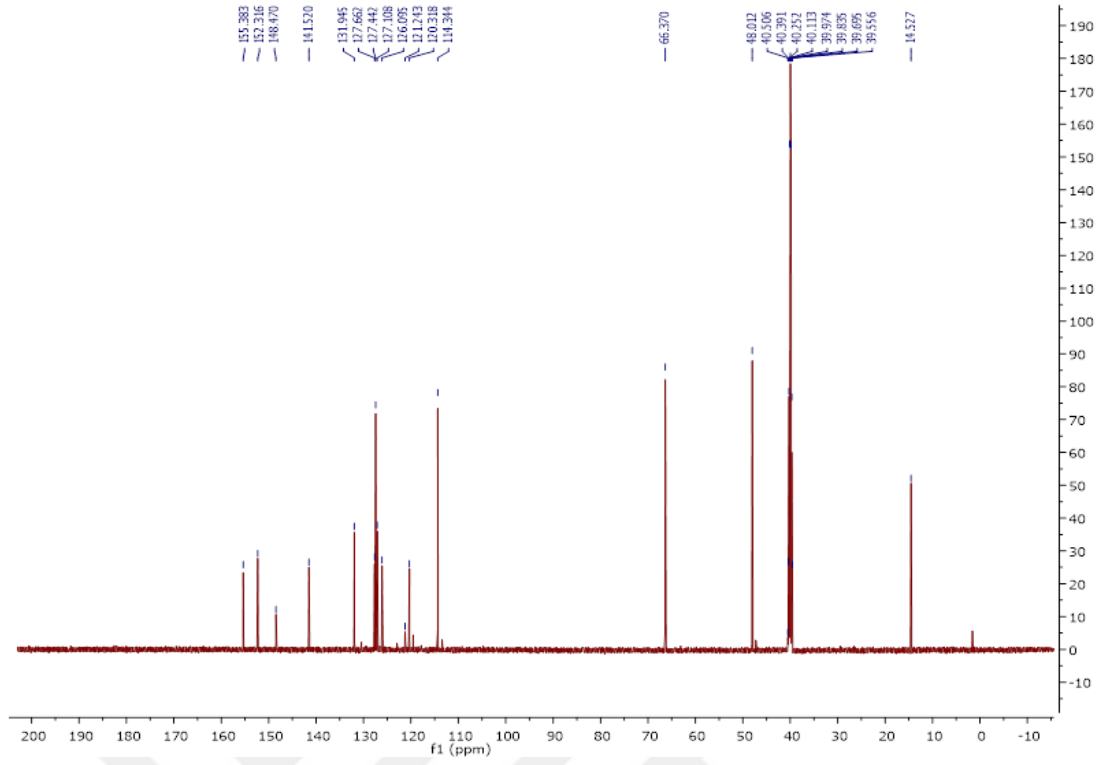


EK 164 Bileşik 33'ün KÜTLE spektrumu

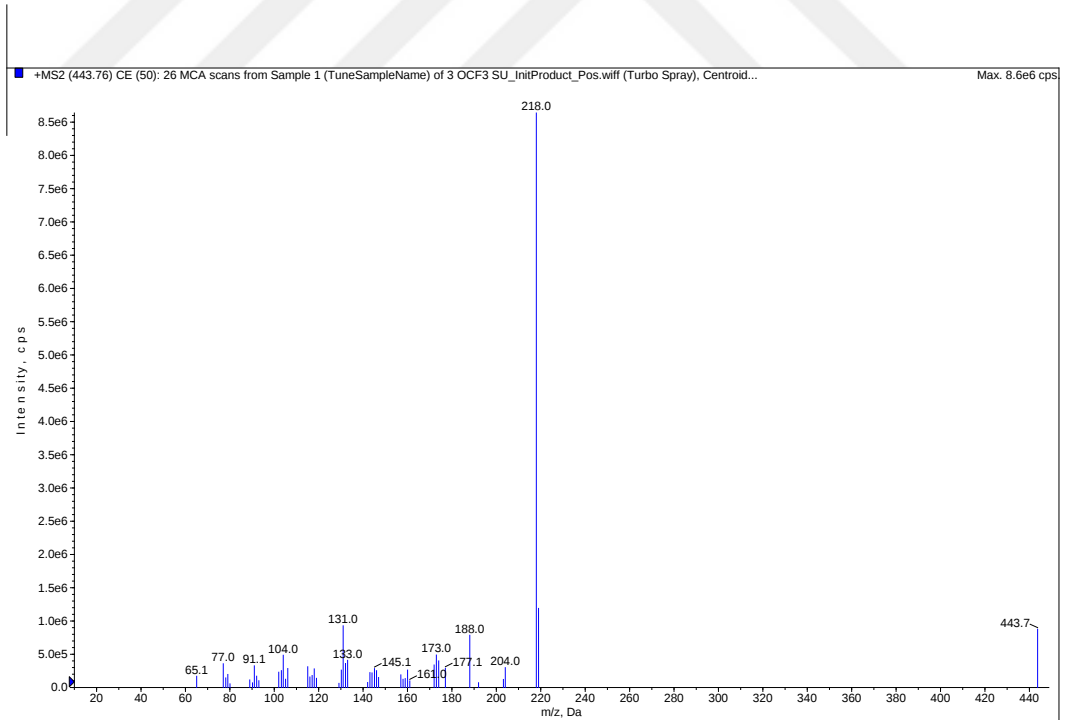


EK 165 Bileşik 34'ün IR spektrumu

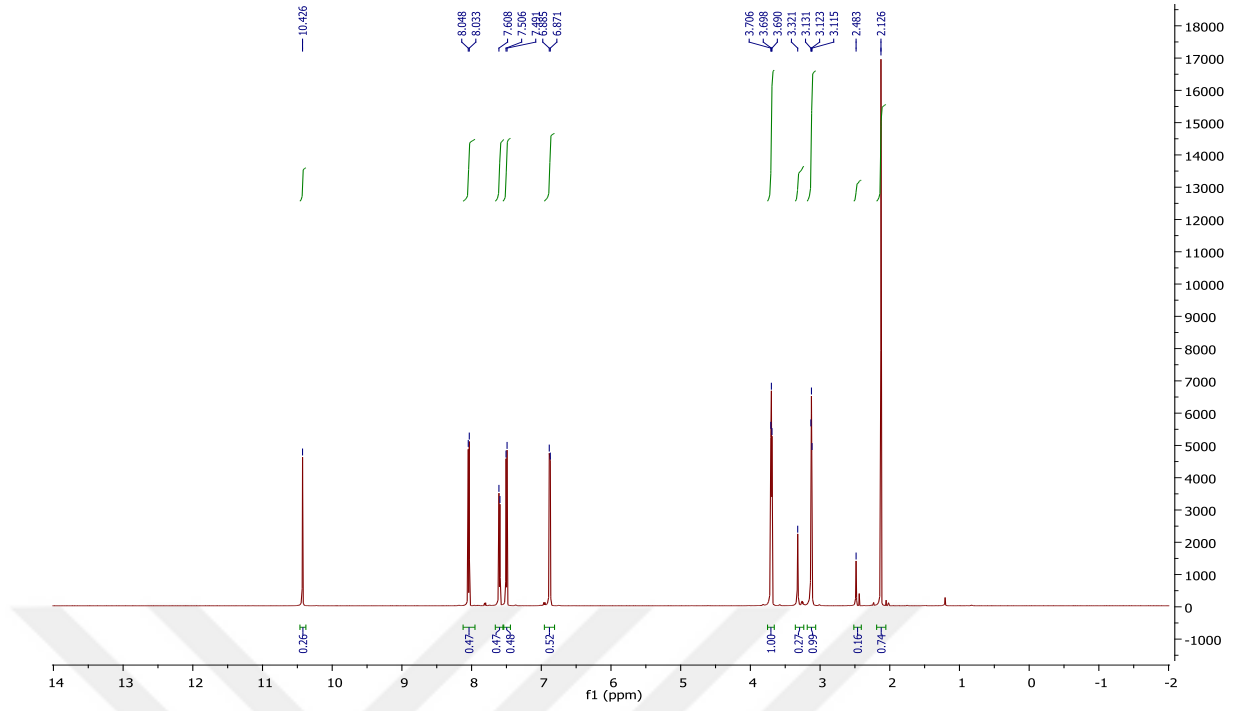




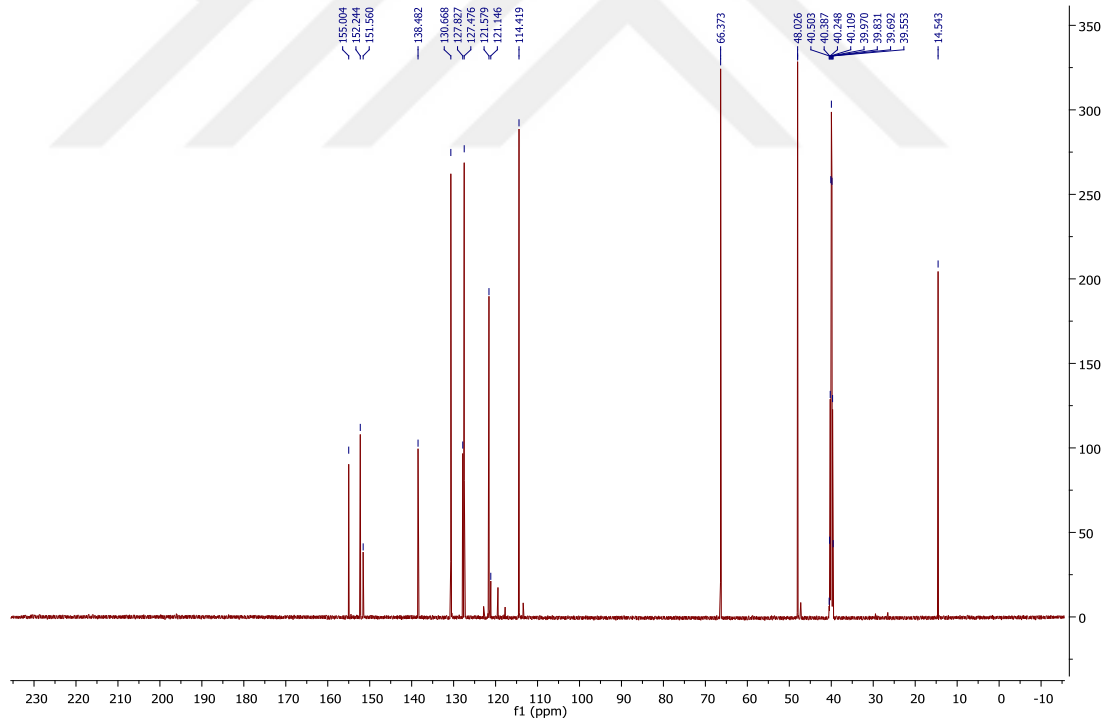
EK 167 Bileşik 34'ün ¹³C NMR spektrumu



EK 168 Bileşik 34'ün KÜTLE spektrumu



EK 169 Bileşik 35'ün ¹H NMR spektrumu



EK 170 Bileşik 35'in ¹³C NMR spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Bedriye Seda KURŞUN AKTAR

Doğum Tarihi: 1985/GAZİANTEP

Unvanı: Öğretim Görevlisi

Yabancı Dil: İngilizce

Öğrenim Durumu: Doktora

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Yüksek Lisans	Organik kimya	Gaziantep Üniversitesi	2008-2011
Lisans	Kimya Bölümü	Gaziosmanpaşa Üniversitesi	2004-2008
Lise		Ayten Kemal Akınal Anadolu Lisesi	2003

Yüksek Lisans Tez Başlığı: 4'morfolinoasetofenon'dan türeyen yeni şalkon türevlerinin sentezi, karakterizasyonu ve antikanser aktiviteleri

Danışman: Prof. Dr. EMİNE ELÇİN ORUÇ EMRE

Doktora Tez Başlığı: 4-morfolinoasetofenondan türeyen yeni kalkon ve hidrazon türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivite çalışmaları

Danışman: Prof. Dr. EMİNE ELÇİN ORUÇ EMRE
Prof. Dr. İbrahim DEMİRTAŞ

Görevler

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Finansal Güvence Danışmanı	Aegon Emeklilik Ve Hayat A.Ş.,	2009-2010
Ücretli Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı	2011-2013
Laboratuvar sorumlusu	Baymel Poliüretan Kimya San. VE Tic. Ltd. Şti.	2013-2014
Öğretim Görevlisi	Çankırı Karatekin Üniversitesi	2014-

Katıldığı Çalıştay, Seminer vb.;

Üniversitelerde İş Sağlığı ve Güvenliği Hizmetleri Çalıştayı, 23.12.2014 Ankara

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayınlanan Makaleler:

KURŞUN AKTAR, BEDRİYE SEDA, EMRE, EMİNE ELÇİN, DEMİRTAŞ İBRAHİM, ŞAHİN YAĞLIOĞLU AYŞE, ADEM ŞEVKİ, ÇAĞLAR GULER, İYİDOĞAN KARAKÜÇÜK AYŞEGÜL. 2017. Synthesis of novel fluorinated chalcones derived from 4'-morpholinoacetophenone and their antiproliferative effects. *Journal of Molecular Structure*. **1149**, 632-639.

Ulusal Hakemli Dergilerde Yayınlanan Makaleler:

KURŞUN AKTAR, BEDRİYE SEDA, EMRE, EMİNE ELÇİN, İYİDOĞAN KARAKÜÇÜK AYŞEGÜL, ŞAHİN YAĞLIOĞLU AYŞE, DEMİRTAŞ İBRAHİM, TEKİN ŞABAN. 2017. Synthesis and structure-activity relationship study: Anticancer chalcones derived from 4'-morpholinoacetophenone. *Marmara Pharmaceutical Journal*. 21, 949-960.

Uluslararası Kongre / Sempozyum Bildirileri

BEDRİYE SEDA KURŞUN AKTAR, YUSUF SICAK, MEHMET ÖZTÜRK, EMİNE ELÇİN ORUÇ EMRE, İBRAHİM DEMİRTAŞ, AYŞEGÜL KARAKÜÇÜK İYİDOĞAN. "Synthesis, New Substitue-N'-(1-(4-morpholinophenyl)ethylidene)benzohydrazide with Antioxidant and Anticholinesterase activities." 3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies, 26-29 April (İstanbul-2017). PP-117. Sh. 269.

BEDRİYE SEDA KURŞUN AKTAR, AYŞE ŞAHİN YAĞLIOĞLU, EMİNE ELÇİN ORUÇ EMRE, İBRAHİM DEMİRTAŞ, AYŞEGÜL KARAKÜÇÜK İYİDOĞAN. "The Antiproliferative Activity of Chalcone Compounds Against Ht-29 Cells Using BrdU ELISA Method" 3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies, 26-29 April (İstanbul-2017). PP-117. Sh. 269.

BEDRİYE SEDA KURŞUN AKTAR, AYŞE ŞAHİN YAĞLIOĞLU, EMİNE ELÇİN ORUÇ EMRE, İBRAHİM DEMİRTAŞ, AYŞEGÜL KARAKÜÇÜK İYİDOĞAN. "The Evaluation of Antiproliferative Activity of Fluorinated Chalcone Derivatives in PC-3 Cells." 3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies, 26-29 April (İstanbul-2017). PP-117. Sh. 269.

BEDRİYE SEDA KURŞUN AKTAR, YUSUF SICAK, EMİNE ELÇİN ORUÇ EMRE, MEHMET ÖZTÜRK, İBRAHİM DEMİRTAŞ, AYŞEGÜL KARAKÜÇÜK İYİDOĞAN. "Synthesis of New Morpholine Containing

Chalcone Derivatives and their Biological Activities"3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies, 26-29 April (İstanbul-2017). PP-139. 293.

BEDRİYE SEDA KURŞUN AKTAR, YUSUF SICAK, AYŞEGÜL KARAKÜÇÜK İYİDOĞAN, MEHMET ÖZTÜRK, İBRAHİM DEMİRTAŞ, EMİNE ELÇİN ORUÇ EMRE. "Synthesis of substituted-*N'*-(1-(4-morpholinophenyl)ethylidene)benzenesulfonohydrazide and their antioxidant and anticholinestrase activity" 3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies, 26-29 April (İstanbul-2017). PP-118. 270.

KURŞUN AKTAR, B.S., EMRE, E.E., DEMİRTAŞ, İ., ŞAHİN YAĞLIOĞLU., İYİDOĞAN A. 2015. Investigation of some 4 substituted-*N'*-4'- morpholinophenyl ethylidene sulfonylhydrazine derivatives for anticancer activities. 2. İvek Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi

KURŞUN AKTAR, B.S., EMRE, E.E., DEMİRTAŞ, İ., ŞAHİN YAĞLIOĞLU., ADEM, Ş., İYİDOĞAN A. 2015. Synthesis Anticancer and enzyme Activities of Some 4 substituted-*N'*-4- morpholinophenyl ethylidene benzohydrazine Derivatives. 2. İvek Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi

KURŞUN AKTAR, B.S., EMRE, E.E., ŞAHİN YAĞLIOĞLU., DEMİRTAŞ, İ., İYİDOĞAN A. 2015. Synthesis and Anticancer Activity of Fluorinated chalcones Derived From 4 morpholinoacetophenone. Isops 11th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (Ankara)

SICAK, Y., **KURŞUN AKTAR, B.S.**, EMRE, E.E., ÖZTÜRK, M., DEMİRTAŞ, İ., İYİDOĞAN A. 2014. Biological Activity of Some Chalcone Derivatives. Fourth international meeting on pharmacy & pharmaceutical Sciences.

KURŞUN AKTAR, B.S., SICAK, Y., EMRE, E.E., ÖZTÜRK, M., DEMİRTAŞ, İ., İYİDOĞAN A. 2014. Synthesis and Biological Activity of Some 4- substituted-*N'*-4'-morpholinophenyl ethylidene benzohydrazine Derivatives. Fourth international meeting on pharmacy & pharmaceutical Sciences.

KURŞUN AKTAR, B.S., SICAK, Y., EMRE, E.E., ÖZTÜRK, M., DEMİRTAŞ, İ., İYİDOĞAN A. 2014. Synthesis and Biological Activity of Some Novel 1 4 morpholinophenyl-3-4- substitutedphenoxy phenyl prop-2-en-1-one Derivatives. Fourth international meeting on pharmacy & pharmaceutical Sciences

KURŞUN AKTAR, B.S., GENÇ, N., EMRE, E.E., İYİDOĞAN A., ELMASTAŞ, M. 2011.The Synthesis and Characterization of Novel Chalcones and Antioxidant Activity. International Symposium on

Secondary Metabolites: Chemical, Biological and Biotechnological Properties

Ulusal Kongre / Sempozyum Bildirileri

KURŞUN, B.S., ORUÇ EMRE, E. E., KARAKÜÇÜK İYİDOĞAN, A.,. ŞAHİN YAĞLIOĞLU, AYŞE., Demirtaş, İbrahim.,Tekin, Şaban 2011.Heterosiklik Aldehitlerden Türeyen Yeni Kalkon Türevlerinin

Projeler

4'Morfolinoasetofenondan Türeyen Yeni Şalkon Türevlerinin Sentezi Karakterizasyonu ve AntikanserAktiviteleri (Yüksek lisans tez projesi) (BAP projesi) 2011-2013 **Proje No: FEF.11.06**

Heterosiklik Bileşiklerden Türeyen Yeni Şalkon Bileşiklerinin Sentezi, Antikanser Aktivite Çalışmaları ve Etki Mekanizmalarının Aydınlatılması (Doktora tez projesi) (BAP projesi) 2014-2016 **Proje No: FEF.14.01**

Patentler

Morfolin ile ikame edilmiş şalkon türevlerinin antiproliferatif etkinlikleri. Ulusal patent. Patent sınıfı: C07D 295/04 Patent no: TR 2011 05601 B Tescil yılı: 2013

Morfolin ile ikame edilmiş şalkon türevlerinin antiproliferatif etkinlikleri. Ulusal patent. Patent sınıfı: C07D 295/04 Patent no: TR 2013 04957 B Tescil yılı: 2015

Flor atomu taşıyan (1,3 diaril)-2-propen-1-on türevi bileşiklerin sentezi ve antiproliferatif etkileri. Başvuru numarası: 2016/07376.