

T.C.
KİLİS 7 ARALIK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**POTANSİYEL BİYOAKTİF SÜLFONAMİD İÇEREN
BENZO[E]İNDOLİZİDİNE BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ**

ELİF CEREN SARI

DANIŞMAN: Doç. Dr. Mustafa Z. KAZANCIOĞLU

**KİLİS
2023**

ÖZET

POTANSİYEL BİYOAKTİF SÜLFONAMİD İÇEREN BENZO[e]İNDOLİZİDİNE BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

ELİF CEREN SARI

Kimya Ana Bilim Dalı/Kimya

Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Danışman: Doç. Dr. Mustafa Z. KAZANCIOĞLU

Sayfa:36

Yıl: 2023

Sülfonamid ana iskelet yapısı üzerinde, farklı fonksiyonel gruplar içeren moleküler yapılar tedavi edici organik bileşikler arasında yer almaktadır. Birçok enzim üzerinde inhibitör özelliği göstermekte ve çoğu hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Piyasada diamox ve novozolamide ismi ile bulunan sülfonamid türevi asetazolamid, glokom tedavisinde, amprenavir HIV enfeksiyonunda, celecoxib bileşiği ise romatoidartrit tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca epilepsi idiyopatikintrakranyal hipertansiyon hastalıklarının üzerinde de etkili bir bileşik olduğu bilinmektedir.

Doğal ürünlerin ve biyolojik aktif bileşiklerin bir çoğunda tetrahidrokinolin(THQ) iskelet yapısı bulunmakta olup, biyolojik olarak oldukça aktif bileşiklerdir. Povarov reaksiyonu THQ yapılarının sentezinde en iyi bilinen yöntemlerden biridir. Bu tez çalışmasında THQ yapılarının sentezinde en iyi bilinen yöntemlerden biri olan Povarov reaksiyonu kullanılarak, enantiyosaf 1,2,3,4-tetrahidrokinolin (THQ) türevi sentezlendi. Appel reaksiyon yöntemi kullanılarak yine enantiyosaf Benzo[e]indolizidin bileşiğinin sentezi gerçekleştirildi. Benzo[e]indolizidin yapısındaki NH fonksiyonel grubu üzerinde 4 adet, literatürde bilinmeyen, sülfonamid fonksiyonel grubu taşıyan THQ türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiş oldu.

Anahtar Sözcükler: 1,2,3,4-tetrahidrokinolin, Sülfonamid, Benzo[e]indolizidine

ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF SULFONAMIDE CONTAINING BENZO[E]INDOLIZIDE DERIVATIVES

ELİF CEREN SARI

Department of Chemistry

Kilis 7 Aralık University, Graduate Education Institute

Supervisor: Associate Professor Mustafa Z. KAZANCIOĞLU

Page:36

Year: 2023

Molecular structures containing different functional groups on the sulfonamide main skeleton structure are among the therapeutic organic compounds. They show inhibitory properties on many enzymes and are widely used in the treatment of many diseases. Acetazolamide, a sulfonamide derivative available in the market under the names diamox and novozolamide, is used in the treatment of glaucoma, amprenavir is used in the treatment of HIV infection and the celecoxib compound is used in the treatment of rheumatoid arthritis. It is also known to be an effective compound on epilepsy and idiopathic intracranial hypertension.

Many of the natural products and biologically active compounds have a tetrahydroquinoline (THQ) skeletal structure and are very biologically active compounds. The Povarov reaction is one of the best known methods for the synthesis of THQ structures. In this thesis study, enantiopure 1,2,3,4-tetrahydroquinoline (THQ) derivative was synthesized using the Povarov reaction, which is one of the best-known methods in the synthesis of THQ structures. The synthesis of the enantiopure Benzo[e]indolizidine compound was again carried out using the Appel Reaction method. Synthesis and characterization of THQ derivatives bearing 4 sulfonamide functional groups unknown in the literature on the NH functional group in the structure of benzo[e]indolizidine were carried out.

Keywords: 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, Sulfonamide, Benzo[e]indolizidine

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında beni yönlendiren ve bilgilendiren, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum danışman hocam Sayın Doç. Dr. Mustafa Z. KAZANCIOĞLU ve yine çalışmalarında desteklerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Elif AKIN KAZANCIOĞLU'na, Ayrıyeten Tezin yürütülebilmesi için çalışmalarımızı **21-13332** nolu araştırma proje olarak destekleyen **Kilis 7 Aralık Üniversitesi BAP** birimine,

Bugünlere gelmemde en büyük emek sahibi olan, sevgi ve desteklerini esirgemeyen, hayatımın her anında ve her konuda benden maddi-manevi desteklerini esirgemeyen, hep güç veren, ne yapsam da haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim aileme ve özellikle eşime sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, kullanmış olduğum tüm bilgiler ve yorumlar için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi, hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili bu beyanıma aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

ELİF CEREN SARI

İmza

İÇİNDEKİLER

sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Amaç	1
2. GENEL BİLGİLER	4
3. MATERYAL VE YÖNTEM	11
3.1.Kiral BINOL-Fosforik Asit katalizörünün Sentezi.....	11
3.2. Alifatik Aldehid, <i>N</i> -vinil Karbamat ve Enantiyo Saf 1,2,3,4-tetrahidrokinolin Türevlerinin Sentez.....	12
3.3. Benzo[<i>e</i>]indolizidin Türevi 10'un Sentezi.....	13
3.4. Trisiklik benzo[<i>e</i>]indolizidin Türevi 10'un İndirgenmesi	14
3.5. Primer Amin 11'denYeni Bir Seri Sülfonamidin Sentezi	14
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	16
4.1. Povarov Reaksiyonun Öncesi Aldehitin Hazırlanması.....	16
4.2. Benzil (E)-prop-1-en-1-il-karbamat'ın Sentezi	16
4.3. 11' in Sentezi	18
4.4. 12'nin Sentezi	19
4.5. 13'ün Sentezi	19
4.6. 14'ün Sentezi	22
4.7.15'in Sentezi	28
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	31
6. KAYNAKLAR.....	33
ÖZGEÇMİŞ	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Hedef yapıların sentez aşaması.....	3
Şekil 2.1.Sülfonamid yapısına sahip ticari olarak satılan farklı ilaç türevi.....	4
Şekil 2.2.Farmasötik açıdan önemli tetrahidrokinolin türevine sahip yapılar.....	5
Şekil 2.3.Liu tarafından geliştirilen enantiyosaf Povarov reaksiyonu ve Torcetrapib bileşiğinin sentezi.....	6
Şekil 2.4.Kiral fosforik asit katalizli üç stereo merkeze olan tetrahidrokinolin (THQ) yapısının sentezi.....	6
Şekil 2.5.Fosforik asit katalizli asimetric Povarov reaksiyonu	7
Şekil 2.6.Trisikliktetrahidrokinolin türevlerinin sentezin yolu.....	8
Şekil 2.7.Biyolojik aktif THQ temelli sülfonamidler.....	9
Şekil 2.8. Hormon reseptörleri üzerine etki eden THQ temelli sülfonamidler	9
Şekil 2.9. Antiviral, antimalaryal ve antitripanosomal özellik gösteren tetrahidrokinolin temelli sülfonamidler.....	10
Şekil 3.1.Brønsted Asit katalizörünün sentezi	11
Şekil 3.2..Aldehit 2 ve N-vinilkarbamit 4 bileşiklerinin sentezi	12
Şekil 3.2.1 Üç bileşenli enantiyo seçici Povarov reaksiyonu	13
Şekil 3.3.Trisiklikbenzo[e]indolizidin türevi 10'un sentezi	13
Şekil 3.4.Primer amin türevi 11'in sentezi	14
Şekil 3.5.Primer amin 11'den çıkılarak 4 yeni sülfonamid türevinin sentezi	15
Şekil 4.1.Povarov reaksiyonun öncesi aldehitin 2'nin hazırlanması.....	15
Şekil 4.2. Benzil (E)-prop-1-en-1-il-karbamat'ın Sentezi.....	16
Şekil 4.3. 10 nolu bileşiğin sentezi.....	16

Şekil 4.4. Primer amin 11 in Sentezi.....	17
Şekil 4.4.1 Hedef bileklerin sentezi.....	17
Şekil 4.5. 12'nin ^1H NMR spektrumu.....	19
Şekil 4.5.1 12'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	20
Şekil 4.6. 13'ün ^1H NMR spektrumu.....	22
Şekil 4.6.1 13'ün ^{13}C NMR spektrumu.....	23
Şekil 4.7. 14'ün ^1H NMR spektrumu.....	24
Şekil 4.7.1 14'ün ^{13}C NMR spektrumu.....	26
Şekil 4.8. 15'in ^1H NMR spektrumu.....	28
Şekil 4.8.1 15'in ^{13}C NMR spektrumu.....	29

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

1. Simgeler

β	: Beta
(<i>E</i>)	:Enantiomer
γ	:Gama
(<i>R</i>)	:Bileşiğin R izomeri
R	:Yan zincirli grup
m	:multiplet
t	:triplet
d:	:doublet
J	:Yarılma sabiti

2. Kısaltmalar

DCM	:Diklorometan
DPPA	:Difenilfosforilasit
HIV	:İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
FSH	:Folikül Uyarıcı Hormon
HPLC	:Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
NEt ₃	:Trietilamin
NHCbz	:NH-Karboksibenzil
PCC	:Piridinyumklorokromat
TBSCl	:Tersiyerbütillsililklorür
TBAF	:Tetrabütilamonyumflorür
THF	:Tetrahidrofur
THQ	:Tetrahidrokinolin
HRMS	:Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi
EtOAc	:Etil asetat
NMR	:Nükleer manyetik rezonans spektroskopis
CDCl ₃	:Döterokloroform

1. GİRİŞ

Uzun yıllardan beri tedavi edici ajan olarak kullanılan sülfonamidler; $-SO_2NHR$ fonksiyonel grubuna sahip olan organik bileşiklerdir. Farklı grup ve sübstitüentler kullanılarak birçok yeni türevi sentezlenebilen sülfonamidler, çeşitli enzimler üzerinde inhibitör özelliği göstermekte aynı zamanda da klinikte birçok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Örneğin ticari isimleriyle (diamox ve novozolamide) bilinen ve bir sülfonamid türevi olan asetazolamidglokom tedavisinde karbonik anhidraz inhibitörü (Kaur vd. 2002) olarak kullanılırken, diğer bir sülfonamid türevi olan amprenavir HIV enfeksiyonunun tedavisinde proteaz inhibitörü (Adkins ve Faulds 1998) olarak kullanılmaktadır. Diğer yandan asetazolamid epilepsi (Lombroso ve Forxythe 1959) ve idiyopatikintrakranyal hipertansiyon (Celebisoy vd. 2007), celecoxib ise Romatoidartrit (Penning vd. 1997) tedavisinde kullanılmaktadır.

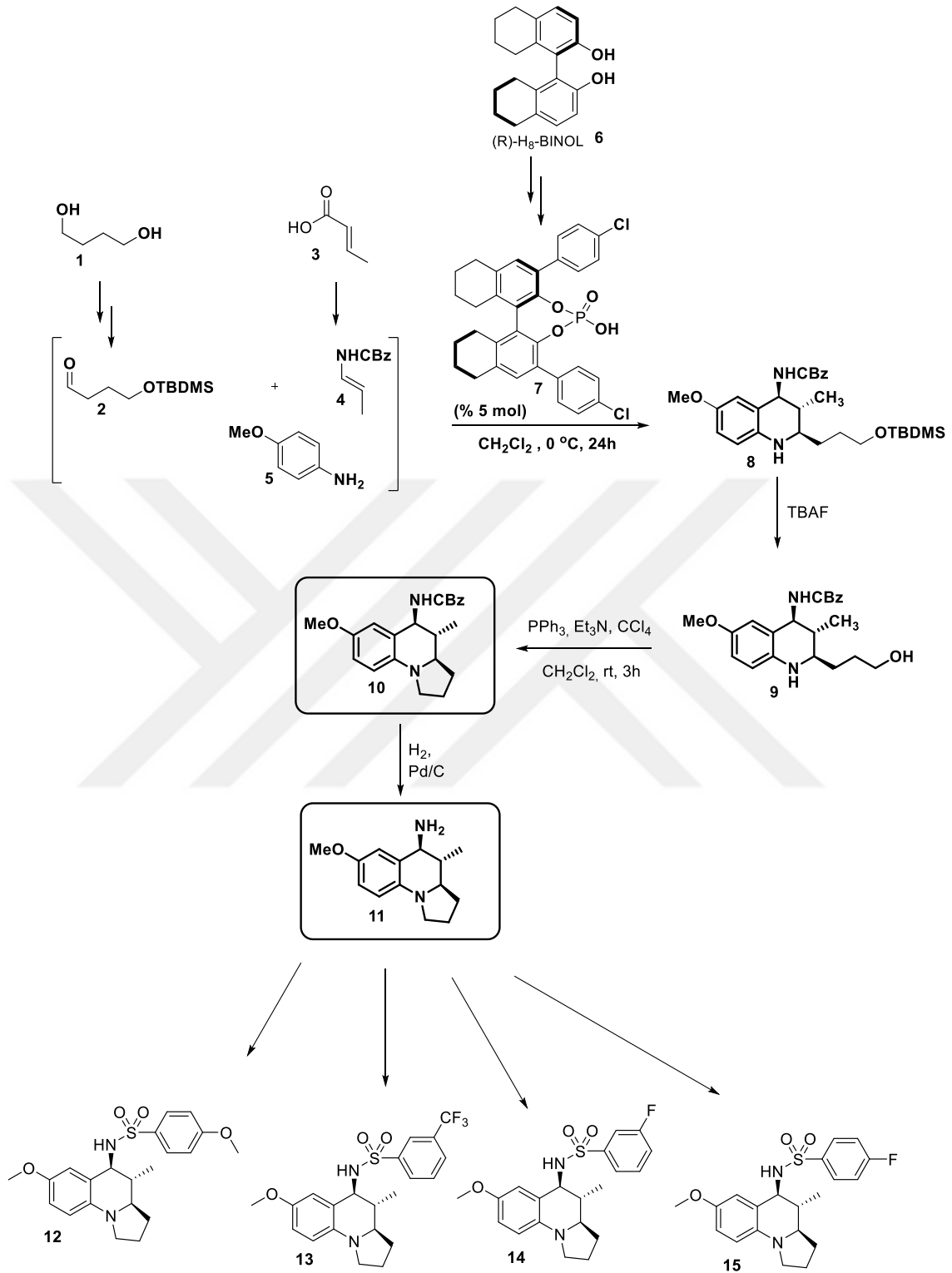
Farmakolojik açıdan önem taşıyan sülfonamid türevi bileşiklerinin sentezi hakkında literatürde ayrıntılı bilgilere rastlanmıştır. Bu bileşikler antitümör, antiülser, analjezik, diüretik ve antibiyotik ilaçlar olarak da kullanılmaktadır

Sülfonamid türevlerinin yanı sıra tetrahidrokinolin türevleri (THQ) de biyolojik olarak oldukça aktif bileşiklerdir. Doğal ürünlerin ve biyolojik aktif bileşiklerin bir çoğunda tetrahidrokinolin iskeleti bulunmaktadır. Bu tür bileşikleri sentezlemek için en etkili yöntem ise Povarov reaksiyondur. Povarov reaksiyonu; N-aril iminlerin elektronca zengin alken ile verdiği aza Diels-Alder reaksiyonu olarak bilinir. Yıllar içinde geliştirilen bu yöntem ile organo katalizörler kullanılarak yüksek enantiyomerik zenginlikteki çeşitli tetrahidrokinolin türevlerinin sentezi başarıyla gerçekleştirilecektir(Dagousset vd., 2011).

1.1. Amaç

Bu tez kapsamında ilk olarak çıkış bileşiklerinin (2 ve 4) ve katalizörün (7) sentezi sonra ise Povarov reaksiyon yöntemi kullanılarak, enantiyosaf 1,2,3,4-tetrahidrokinolin (THQ) (8 ve 9) türevlerinin sentezi; ardından da Appel reaksiyon yöntemi kullanılarak yeni enantiyosaf Benzo[e]indolizidin (10) bileşiğinin sentezi gerçekleştirilecektir. Benzo[e]indolizidin (10) yapısındaki NHCbz fonksiyonel grubu indirgenerek, serbest primer $-NH_2$ elde edilecektir. Bu primer amin türevi; çeşitli sülfonil klorürlerle

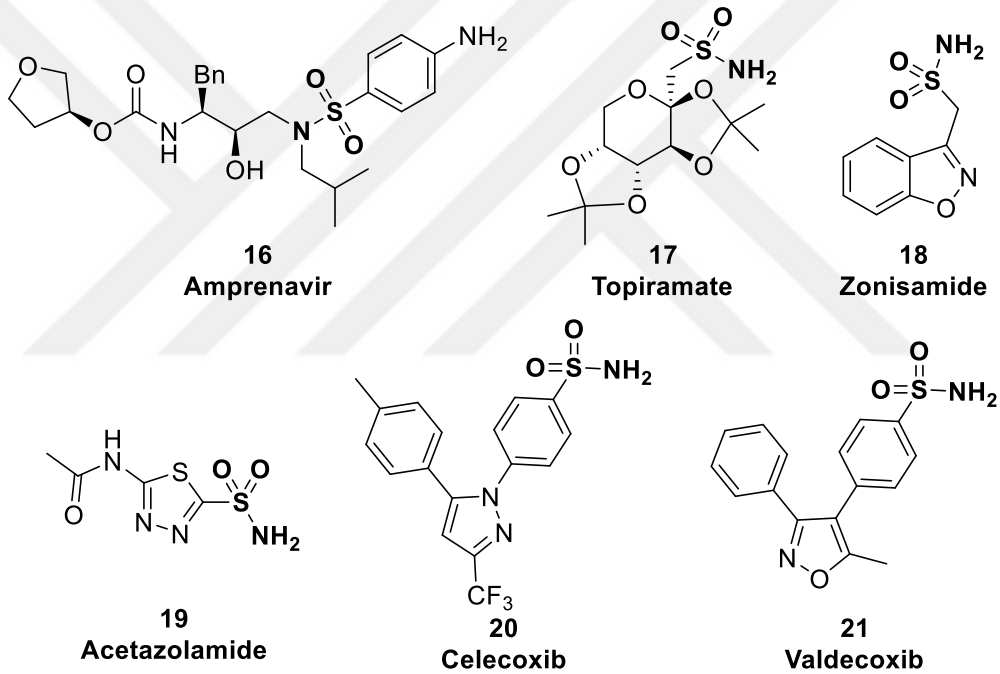
muamele edilerek literatürde bilinmeyen 4 adet sülfonamid fonksiyonel grubu taşıyan Benzo[e]indolizidin türevlerinin sentezinin gerçekleştirilmesi amaçlanmaktadır. Sentezlenecek yapıların HIV, epilepsi, parkinson hastalıklarında kullanılan etkin maddeler ve antibakteriyel, nonsteroidantienflamatuvar gibi özellikler gösteren birçok tedavi edici ilaç türleriyle yapısal olarak benzer olması hedef moleküllerin önemini göstermektedir.(Katritzky vd. 1996) Bu veriler doğrultusunda temel amacımız hedef moleküllerin sentezi ve karakterizasyonudur. 1,2,3,4-tetrahidrokinolin (THQ) 8 türevinin sentezine geçilmeden önce iki kademedede aldehitin sentezi, iki kademedede karbamat türevinin sentezi ve 4 kademedede de Brønsted asit katalizörü olan (*R*)-H₈-BİNOL türevi katalizör 7'nin sentezi hedeflenmiştir. Çıkış bileşiklerinin 8 kademedede hazırlanmasından sonra hedef bileşigimiz olan primer amine sahip Benzo[e]indolizidine türevinin 11'in sentezi 4 kademedede gerçekleştirilecek ve son kademedede ise ilgili sülfonamid türevlerine geçilmesi hedeflenmektedir. Sonuç olarak 4 adet literatürde bilinmeyen sülfonamid fonksiyonel grubu taşıyan, birçok tedavi edici ilaç türüne yapısal olarak benzerlik gösteren Benzo[e]indolizidin türevlerinin elde edilmesi hedeflenmektedir.



Şekil 1.1.Hedef Yapıların Sentez Aşaması

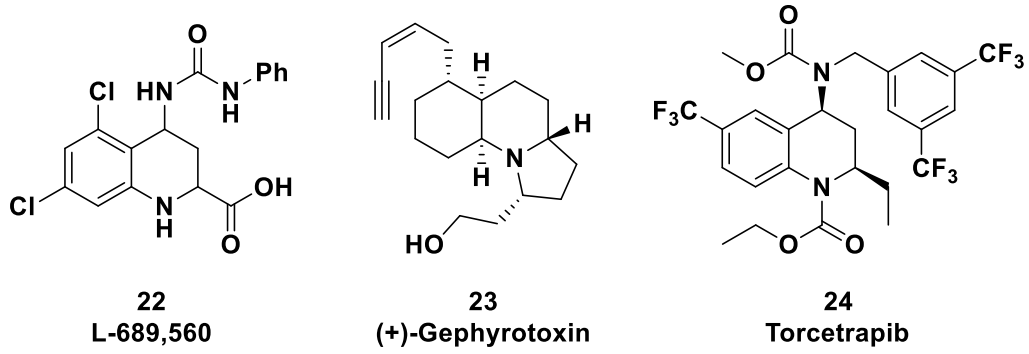
2. GENEL BİLGİLER

Sülfonamidler, karbonik anhidraz, sisteinproteaz, HIV proteaz ve siklooksigenaz gibi bazı enzimleri inhibe edici özellikleri ve antibakteriyel olmalarından dolayı oldukça ilgi çeken moleküllerdir (Kolaczek vd.2014, AkinKazancioglu vd. 2012). Bu moleküllerden Amprenavir¹⁶, HIV enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. Topiramate ¹⁷, Karbonik anhidraz enzimini inhibe etmekte ve ayrıca epilepsi tedavisinde de kullanılmaktadır. Zonisamide ¹⁸, Acetazolamide ¹⁹ (ticari ismi Diamox) epilepsi ve Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Celecoxib²⁰ (Celebrex) ve Valdecoxib ²¹ nonsteroid antienflamatuvar olarak tedavi edici ilaç sınıfındadır(Katritzky vd. 1996).



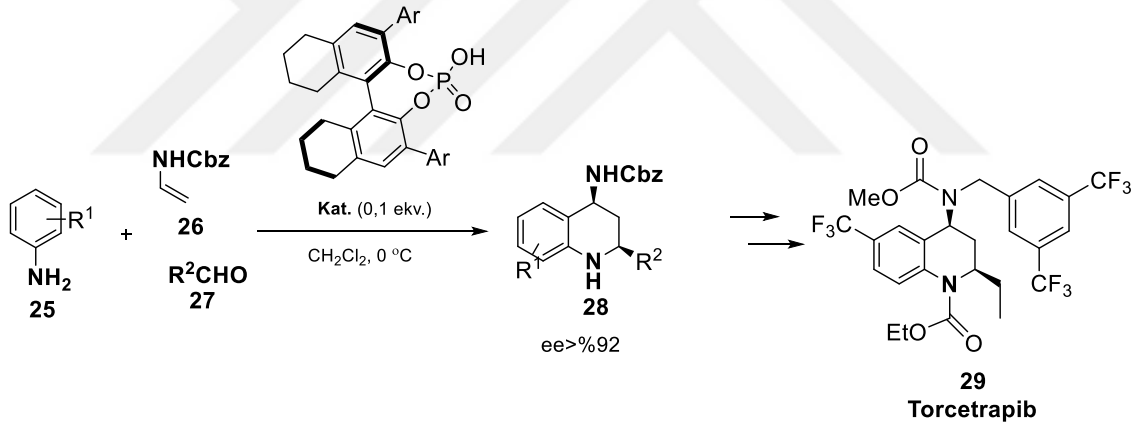
Şekil 2. Sülfonamid yapısına sahip ticari olarak satılan farklı ilaç türevi

Farmasötik açıdan öneme sahip olan bu yapılar enantiyomerik saf olarak sentezlemek sentetik kimyacıların oldukça ilgisini çekmektedir. (Katritzky vd. 1996; Gerard vd. 2012) Bu yapıya sahip Gephyrotoxin nörolojik aktivite gösterirken, Torcetrapib bileşiği kolesterol ester transfer protein inhibitörü, L-689,560 ise N-metil-D-aspartat reseptör antagonisti olarak davranmaktadır (Leeson vd., 1992; Carling vd., 1993; Damon vd., 2006; Pearson ve Fang 2000; Shirokane vd., 2014).



Şekil 2.1. Farmasötik açıdan önemli tetrahidrokinolintürevine sahip yapılar

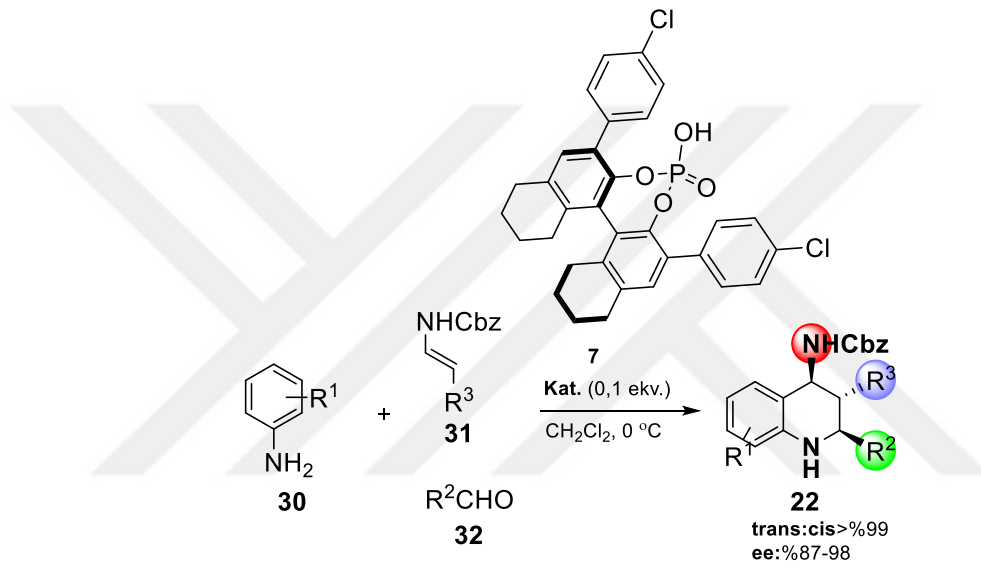
Enantiyo seçici tetrahidrokinolin türevlerinin sentezi Liu vd. (2009) tarafından rapor edilmiştir. Bu çalışmada elektronca zengin çift bağ olarak *N*-vinilkarbamat kullanılmıştır. Bu yöntemle yüksek diastereo- ve enantiyo seçicilik gözlenmektedir. Bu yöntem kullanılarak kolesterol ester transfer protein inhibitörü olan torcetrapib'in asimetrik sentezi de gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.2. Liu tarafından geliştirilen enantiyo saf povarov reaksiyonu ve torcetrapib bileşiğinin sentezi

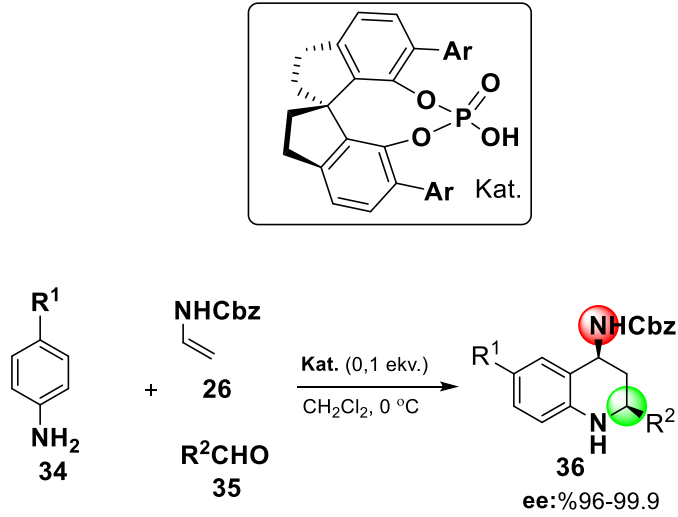
Dagousset vd. (2011) çalışmalarında (*R*)-BINOL'den elde edilen fosforik asit kullanarak tetrahidrokinolin türevlerinin sentezi için kendi yöntemlerini geliştirmişlerdir. İlgili anilin türevleri, (*E*)-enkarbamat, aromatik veya alifatik aldehit'in katalitik miktardaki kiral fosforik asit varlığında, üç bileşenli Povarov reaksiyonu incelenmiştir. Geniş substrat aralığında üç stereomerkeze sahip bir seri tetrahidrokinolin türevi makul verimlerde, yüksek diastereo (>%95) ve yüksek enantiyo seçicilikle (%99 a kadar) sentezlenmiştir. Reaksiyonun şekil 2.4.'deki geçiş kompleksi üzerinden

yürüdüğü öngörülmüştür. Lewis bazı fosforil oksijeni ile enkarbamat NH arasında hidrojen bağının oluşmasını takiben iminin protonlanmasıyla üç bileşenli Povarov reaksiyonun gerçekleştirildiği ileri sürülmüştür. Daha az sterik engelli konformerde (*E*)-enkarbamat'niminyum karbonu üzerine pseudo-molekül içi *si* yüzeyinden atağı ardından intramoleküler aza-Friedel-Crafts reaksiyonu sonucu *trans*-2,3,4-trisubstitüe-tetrahidrokinolin türevleri elde edilmektedir. Absolute konfigürasyonun şekil 2.4'de gösterildiği gibi olduğu, single kristallerinin X-Ray'i alınarak kanıtlanmıştır (Dagousset vd., 2011).



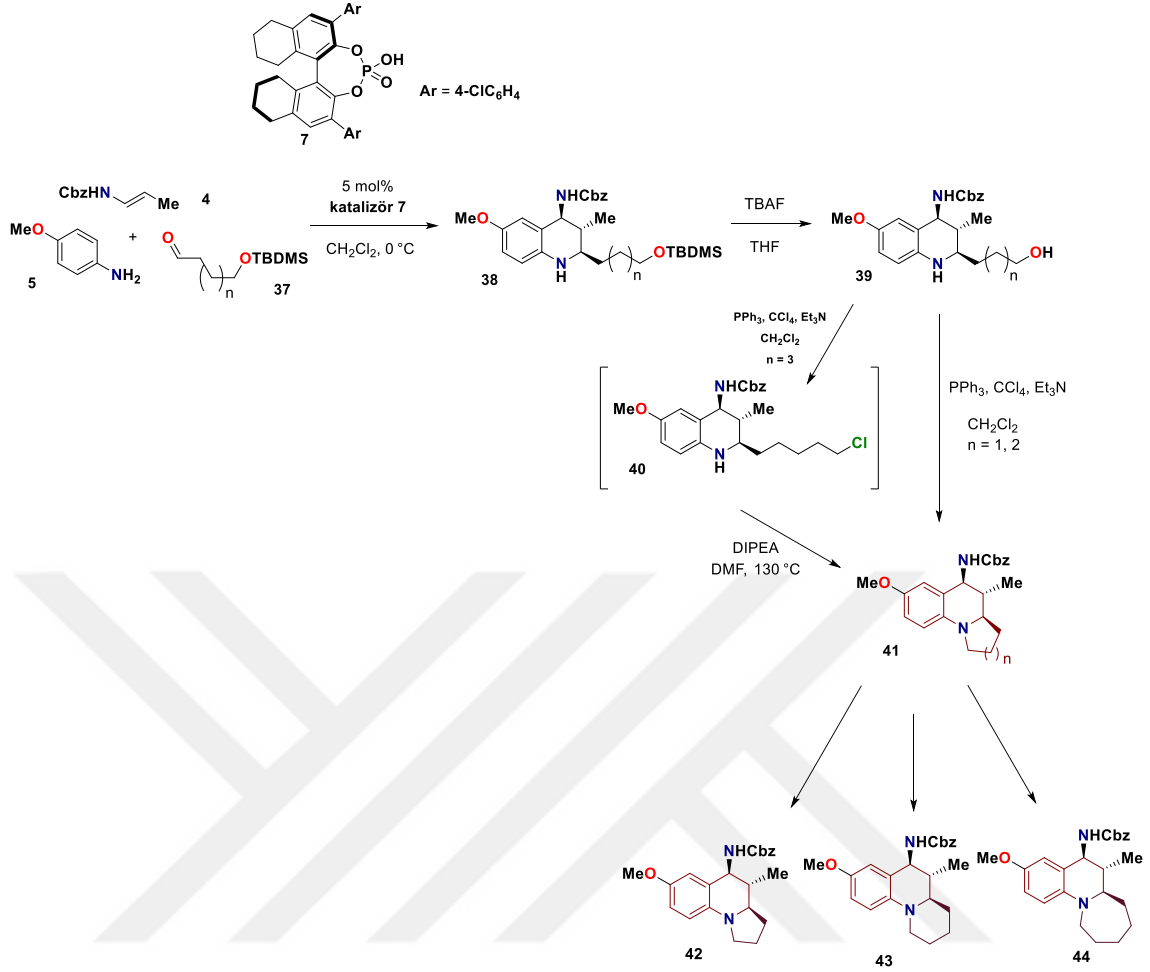
Şekil 2.3. Kiral fosforik asit katalizli üç stereo merkeze olan tetrahidrokinolin (THQ) yapısının sentezi

Bir başka çalışmada ise farklı organo katalizörler kullanarak yüksek enantiyo seçicikte tetrahidrokinolin bileşikleri elde edilmiştir (Huang vd. 2013). SPINOL-fosforik asit katalizörü kullanılarak üç bileşenli asimetrik Povarov reaksiyonu gerçekleştirilmiş, ideal reaksiyon şartları tespit edilmiş ve geniş substrat aralığında % 99'a varan enantiyo seçicilikte hedef ürünlerin sentezlendiği rapor edilmiştir (Şekil 2.4.) (Huang vd. 2013).



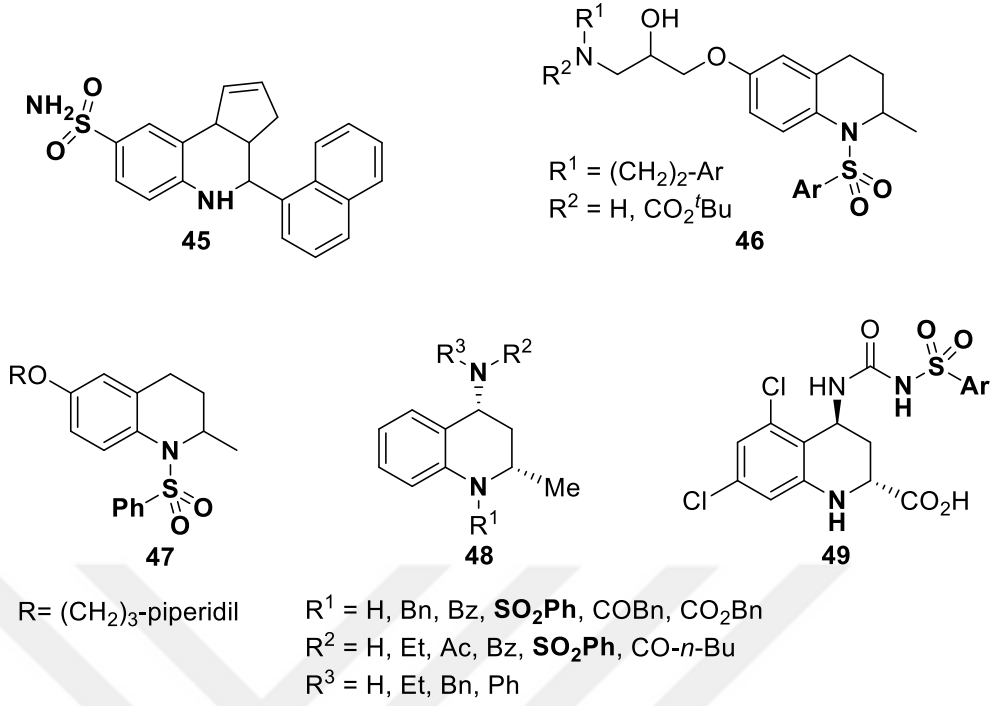
Şekil 2.4. Fosforik asit katalizli asimetrik Povarov reaksiyonu

2019 yılında Kazancıoğlu ve ark. yaptıkları çalışmada trisiklittetrahidrokinolin türevlerinin sentezini, povarov reaksiyon yöntemi kullanarak iyi verimlerle gerçekleştirmiştir. (*R*)-BINOL'den çıkılarak elde edilen hacimli fosforik asit katalizörü kullanılarak, (*E*)-enkarbamat ve alifatik aldehit varlığında tetrahidrokinolin türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Koruyucu grubun TBAF varlığında uzaklaştırılması ile 39 kodu ile elde edilmiştir. Appel reaksiyon yöntemi kullanılarak, intra moleküler siklizasyon sonucunda 39 kodlu bileşikten trisiklik tetrahidrokinolin bileşiği % 92 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.5).



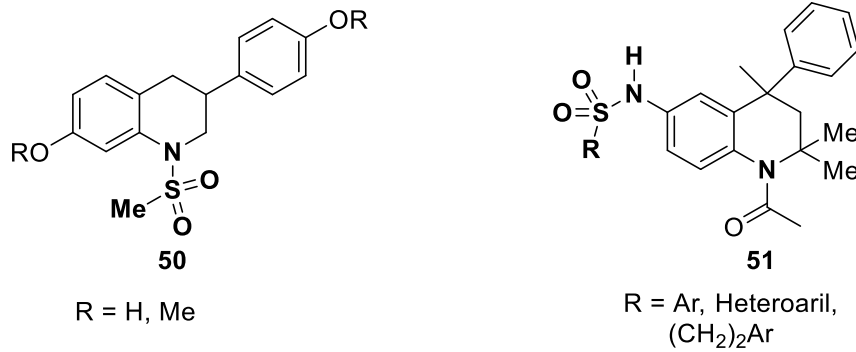
Şekil 2.5.Trisiklittetrahidrokinolin türevlerinin sentez yolu

Nöronlar arasında veya bir nöron ile başka bir tür hücre arasında iletişimi sağlayan kimyasal maddeler nörotransmitter denmektedir. Nörotransmitter ve diğer membran reseptörleri üzerine etki eden tetrahidrokinolin iskeletine sahip sülfonamid türevleri Şekil 10’da verilmiştir. Bileşik 45 α_7 -nikotinik asetilkolin reseptörünün pozitif allosterik modülatörüken(Faghih vd.2008), bileşik 46 β_3 adrenergic reseptörlerin agonistidir(Shakya vd. 2009). 47 numaralı bileşik NMDA reseptöründe glisin (aminoasit) bölgesinde iyi bilinen antagonist iken (Cai vd., 1996; Rowley vd., 1997), 48 histaminH3 reseptör antagonisti (Jesudason vd. 2006), 49 iseCRTH₂ reseptör antagonistidir (Liu vd. 2009) (Şekil 2.6).



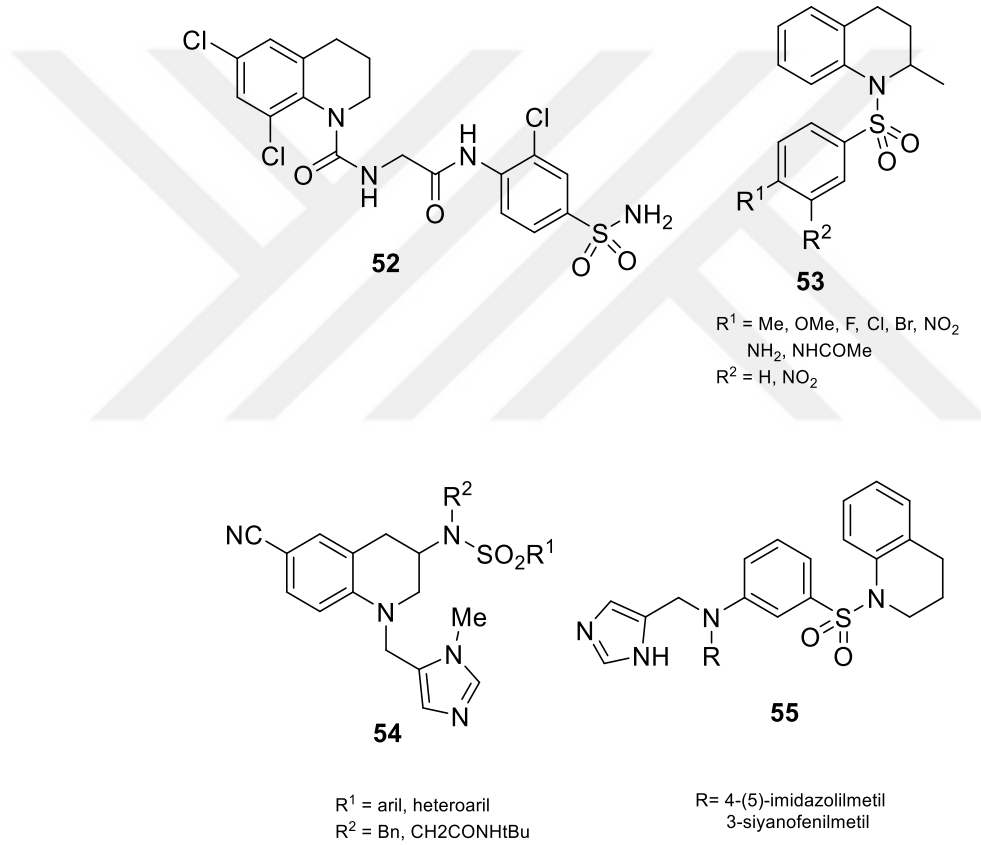
Şekil 2.6. Biyoaktif THQ temelli sülfonamidler

Sülfonamid grubuna sahip olan THQ türevlerinin biyolojik aktivite çalışmaları, steroid ve nonsteroidal hormonlar üzerindeki etkinliklerinin incelenmesiyle devam etmiştir. Bu hormonlar üzerinde yapılan araştırmalarda steroid hormon olan β östrojen ile hipofiz bezinden salınan nonsteroidal hormon olan FSH(folikül uyarıcı hormon) üzerinde pozitif etkilerinin olduğu gözlenmiştir. Biyolojik aktivite gösteren 50 ve 51'in yapısı şekil 2.8'de belirtilmiş olup, 50'in β östrojen reseptör agonisti olduğu (Chenvd.,2007), 51'in ise FSH (folikül uyarıcı hormon) reseptör antagonisti (Van Straten vd., 2005; Manivannan ve Prasanna 2005) olduğu bulunmuştur (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Hormon reseptörleri üzerine etki eden THQ temelli sülfonamidler

Yapılan birçok araştırma tetrahidrokinolin yapılarının antimalaryal, antibakteriyal, antiviral ve antifungal özellik gösterdiğini kanıtlanmıştır. Sülfonamid yapısına sahip tetrahidrokinolin iskeletlerinden bileşik 52'in anti-HIV terapisinde kullanıldığında retroviral hedeflerle etkileştiği gözlenmiştir (Su vd. 2009). Bileşik 53 parazit *Trypanosoma brucei*'ye karşı iyi aktivitesi ile antitrypanosomal özellik göstermektedir. (Gupta ve Prabhakar 2008; Bulbule vd., 2008). Yine tetrahidrokinolin iskeletine sahip 54 ve 55 nolu bileşikler *Plasmodium falciparum*'a karşı oldukça sitotoksik olduğundan dolayı antimalarial ajan olarak bilinmektedirler (Ding vd., 2000; Pagliero vd., 2010) (Şekil 2.9).

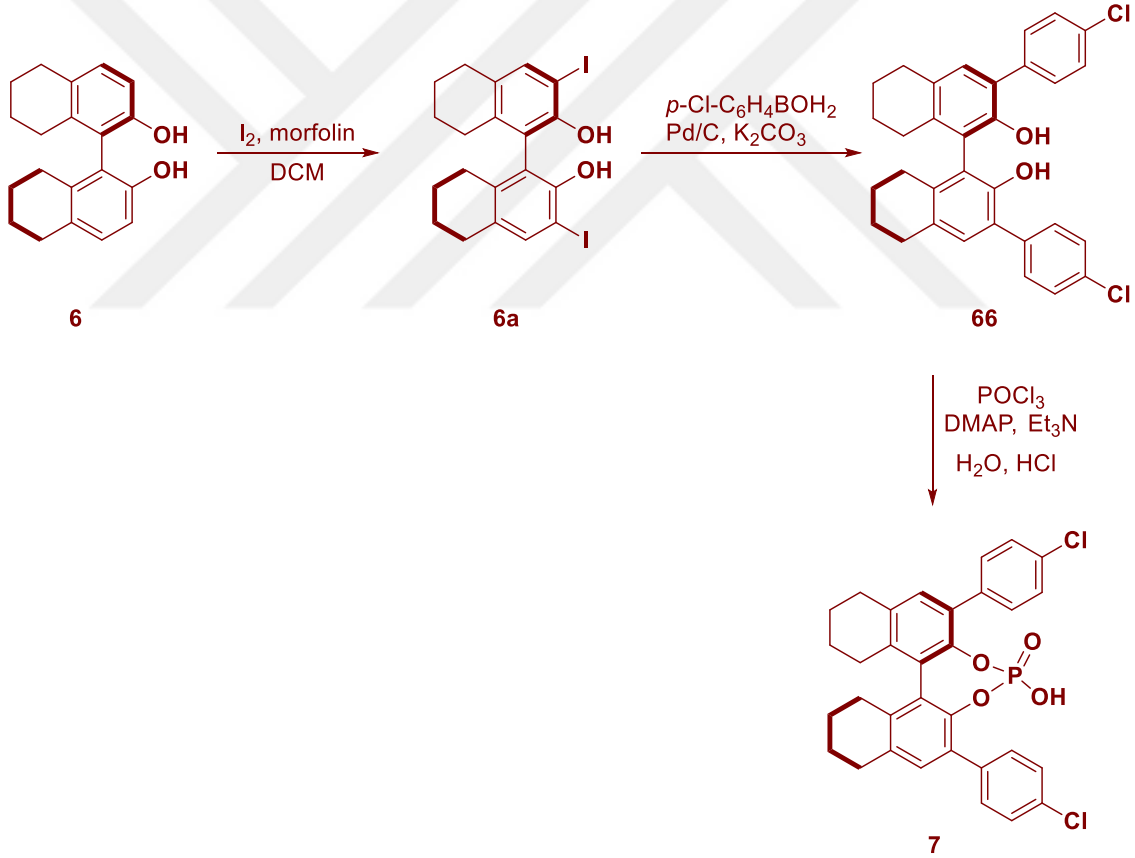


Şekil 2.8. Antiviral, antimalaryal ve antitrypanosomal özellik gösteren tetrahidrokinolin temelli sülfonamidler

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1.Kiral BINOL-fosforik asit katalizörünün sentezi

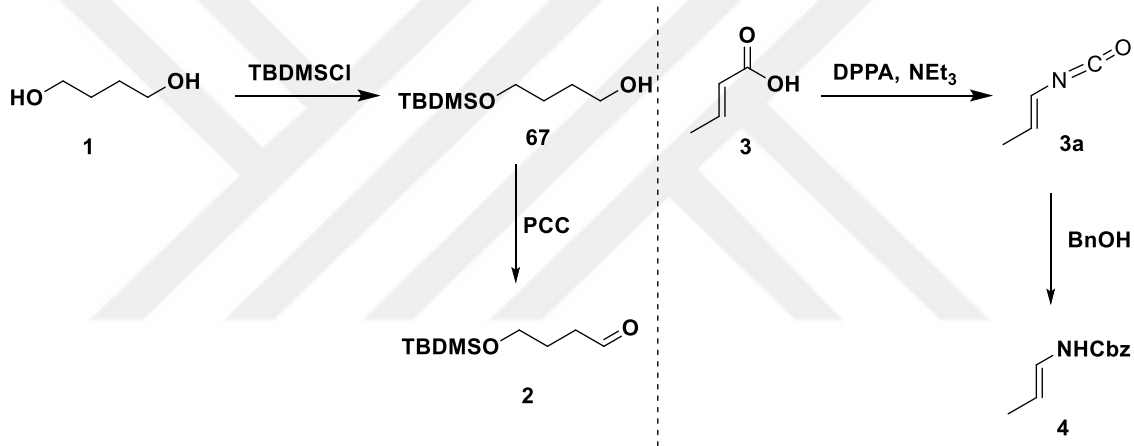
Kiral katalizör, (*R*)-H₈-BINOL'den 6 numaralı bileşikten çıkılarak üç kademedeki sentezlenecektir. (*R*)-H₈-BINOL6, morfolin varlığında moleküler iyot ile tepkimesiyle hidroksil gruplarına göre orto pozisyonlarından iyotlanmış, daha sonrasında Suzuki kenetleme tepkimesi ile 66 numaralı bileşik elde edilmiştir. 66 numaralı bileşik bazik ortamda (POCl₃) fosforil klorür ile muamele edildi. İnce tabaka kromatografisi ile söz konusu bileşiğin tükendiği anlaşıldığında ortam asidik hale getirilerek Brønsted asit katalizörü 7 numaralı bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir(Dagousset vd. 2011; Liu vd., 2009).



Şekil 3.1.Brønsted asit katalizörünün sentezi

3.2. Alifatik aldehit, *N*-vinilkarbamatve Enantiyo saf 1,2,3,4-tetrahidrokinolin türevlerinin sentezi

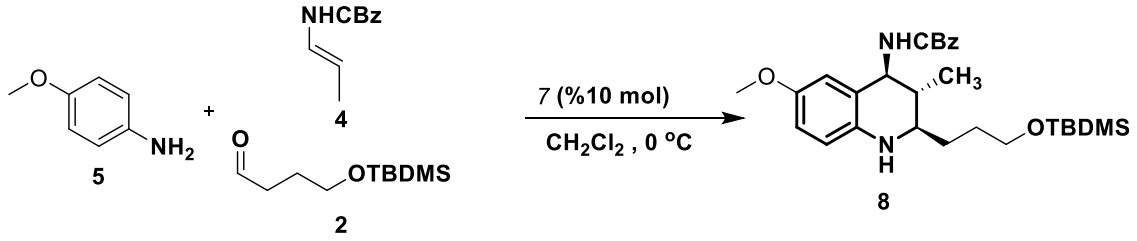
1,2,3,4-tetrahidrokinolin bileşiğinin sentezi için çıkış bileşiği olarak kullanılacak olan alifatik aldehit 67 ve *N*-vinilkarbamat 4'ün öncelikli olarak sentezleri gerçekleştirildi. TBDMS (*tert*-butildimetilsilil klorür) ile Bütan-1,4-diol 1 mono olarak % 98 verimle korundu (Taillier vd. 2005).Elde edilen mono alkol PCC (piridinyumkromokromat) ile aldehite yükseltgenerek alifatik aldehit 2'nin sentezi % 67 verimle gerçekleştirildi. (Desrat vd. 2015). *N*-vinilkarbamat 4 bileşiği ise krotonik asit 3 DPPA (difenilfosforilazit) ile muamele edilerek izosiyanat yapısı 3a oluşturuldu ve daha sonrasında benzil alkol ile muamele edilerek 4 yapısı % 78 verimle elde edildi (Kazancıoglu vd. 2019)(Şekil 3.2.1).



Şekil 3.2. Aldehit 2ve *N*-vinilkarbamat4 bileşiklerinin sentezi

Enantiyosaf 1,2,3,4-tetrahidrokinolin türevi 8 sentezi için bir balon içerisine önce ticari olarak temin edilen anilin 5, sentez yoluyla elde edilen mono korunmuş alifatik aldehit 2 konularak metilen klorür varlığında 30 dakika karıştırıldıktan sonra yine sentez yoluyla elde edilen *N*-vinilkarbamat2metilen klorür içerisinde çözülerek üzerine ilave edildi. Daha sonrasında reaksiyon ortamına kiral Brønsted asit 7 katalizü ilave edildi.Reaksiyon karışımı ince tabaka kromatografisi yardımıyla takip edilerek, çıkış bileşiğinin bitmesi ile reaksiyonun tamamlandığı görüldü. Kolon kromatografi yöntemi ile bileşik 8'in sentezi gerçekleştirildi. Enantiyomerik saflığın belirlenmesi için rasemik bileşiğin sentezi yine aynı reaksiyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Sadece rasemürün sentezleyebilmek için katalizör olarak Lewis asit, difenilfosfonik asit kullanıldı. Elde edilen rasemile saf THQ (8), HPLC'de yürütülerek geliş zamanı

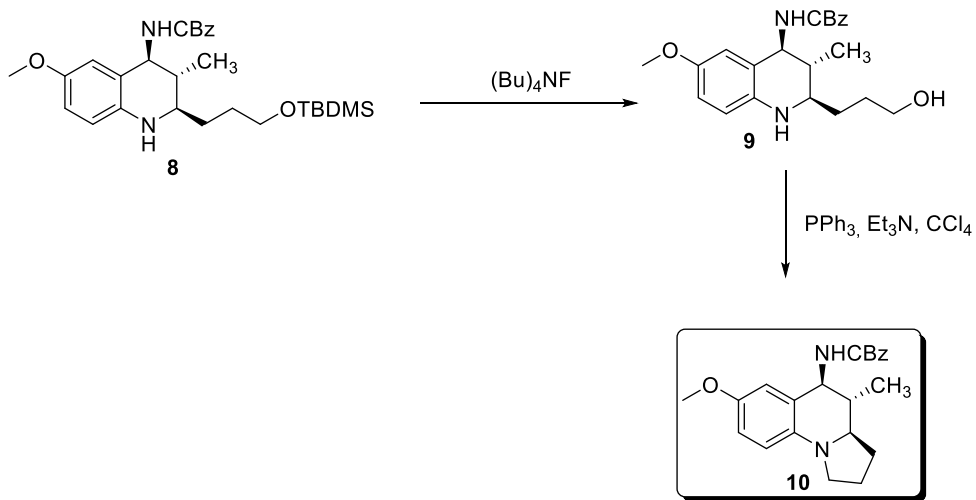
belirlenip enantiyomerik oran (*e.r*) 98:2 oranında belirlendi (Dagousset vd., 2011; Kazancıoğlu vd. 2019) (Şekil 3.2.2).



Şekil 3.2.1 Üç bileşenli enantiyoseçici Povarov reaksiyonu

3.3. Benzo[*e*]indolizidin türevi 10'un sentezi

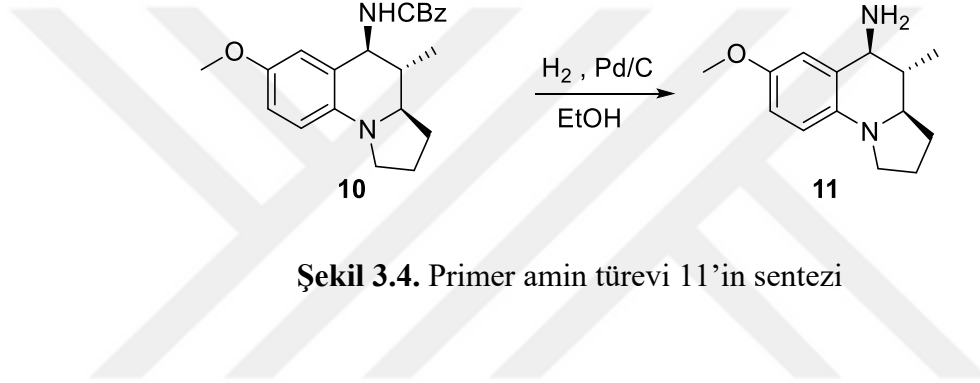
1,2,3,4-tetrahidrokinolin bileşiği 8'den TBDMS (*tert*-butildimetilsilil klorür) koruyucu grubunun uzaklaştırılması ile serbest hidroksil grubu oluşturuldu. Daha sonrasında ortama bazik şartlarda trifenilfosfin ve karbontetraklorür ilave edilerek Appel reaksiyon yöntemi ile intramoleküler siklizasyon sonucu trisiklik bileşik olan benzo[*e*]indolizidin türevi 10'un sentezi hedeflendi. Appel reaksiyonunda kloroform içerisinde çözünen çıkış bileşiğinin üzerine, sırasıyla PPh₃ ve Et₃N ilave edilerek, reaksiyon karanlık ortamda takip edilerek çıkış bileşiğinin bitip bitmediği ince tabaka kromatografisi ile belirlenip reaksiyon sonlandırıldı. Yapılan silika jel kolon kromatografisi ile 10 bileşiği olan benzo[*e*]indolizidin yüzde 77 verimle elde edildi (Şekil 3.3.1.) (Huang vd. 2013; Kazancıoğlu vd. 2019).



Şekil 3.3. Trisiklikbenzo[*e*]indolizidin türevi10'un sentezi

3.4. Trisiklikbenzo[e]indolizidin türevi 10'un indirgenmesi

Benzo[e]indolizidin türevi 10 hazırlandıktan sonra hidrojenasyona maruz bırakıldı. Öncelikli olarak 10 bileşiği etanol içerisinde çözündü ve kapalı balon içerisine Palladyum karbon ilave edildi. Daha sonrasında balon içerisindeki hava vakumla boşaltılarak ortam hidrojen gazıyla doyuruldu. Yapılan ince tabaka kromatografisi sonucu çıkış bileşiğinin tamamen bittiği ve tamamen primer aminin olduğu tespit edildi. Filtrasyon yöntemiyle primer amin Pd/C ve etanoldan filtre edilerek proton NMR ile ürünün olduğu belirlendi (Cunningham vd., 2008; Damon vd. 2006) (Şekil 3.4.1).

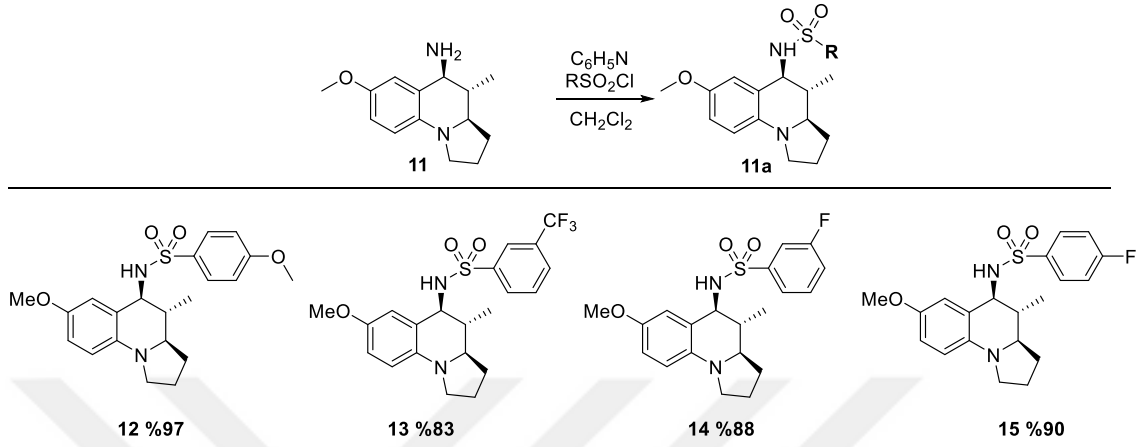


Şekil 3.4. Primer amin türevi 11'in sentezi

3.5. Primer amin 11'den yeni bir seri sülfonamidin sentezi

Farmasötik açıdan öneme sahip aromatik ve heterosiklik yapılara sahip çeşitli sülfonil klorür bileşikler, primer amin 11 ile reaksiyona sokularak literatürde bilinmeyen 4 adet sülfonamid türevinin sentezi hedeflenmişti. (Uchiyama vd., 2004) (Şekil 3.5.1.) Metilen klorür içerisinde çözünmüş 11 primer amin üzerine sırasıyla trietilamin ve ilgili sülfonil klorür bileşikler ilave edilerek reaksiyon karışımı ince tabakayla kromatografisiyle takip edildi. Çıkış bileşiğinin bittiği gözlenince reaksiyon durdurularak saflaştırma işlemlerine geçildi. Kolon kromatografi yöntemi ile saflaştırılarak % 92 verimlere kadar ilgili sülfonamid türevleri sentezlendi. Hazırlanan bu bileşiklerin daha önceki literatür çalışmalarında da bilindiği üzere yüksek enantiyomerik zenginlikte olacağını bilinmektedir (Kazancıoğlu vd., 2019). Çünkü hedef ürünün sentezinin en önemli adımı asimetrik Povarov reaksiyonudur. Benzo[e]indolizidinkademesinde tek bir stereoizomer olduğu bilinmektedir ve türevlendirme kademesi stereomerkezde gerçekleşmeyeceğinden dolayı bir rasemleşme olasılığı olmadığı bilinmektedir.

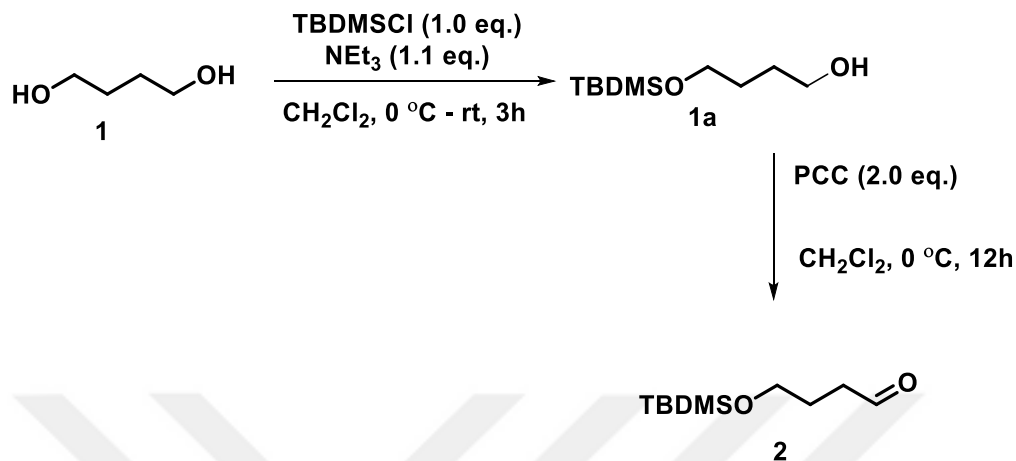
Kazancıoğlu vd., 2022 bu yöntemi kullanarak Benzo[e]indolizidin ana iskeletinin sentezi yapılmış ve daha sonrasında sülfonamid türevine sahip Benzo[e]indolizidin bileşikleri başarılı bir şekilde elde etmiştir. (Şekil 3.5.)



Şekil 3.5. Primer amin 11'den çıkılarak 4 yeni sülfonamid türevinin sentezi

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

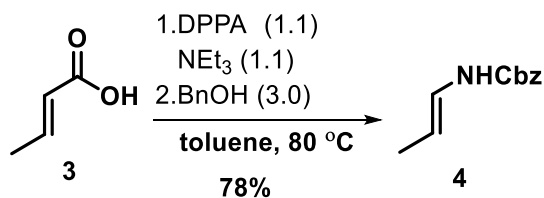
4.1. Povarov reaksiyonunun öncesi aldehitin hazırlanması



Şekil 4.1. Povarov reaksiyonunun öncesi aldehitin 2'nin hazırlanması

Bütan-1,4-diol'den çıkılarak ilgili aldehitin sentezi Kazancıoğlu vd. 2019'da yapmış olduğu sentez yöntemi kullanılarak elde edildi.

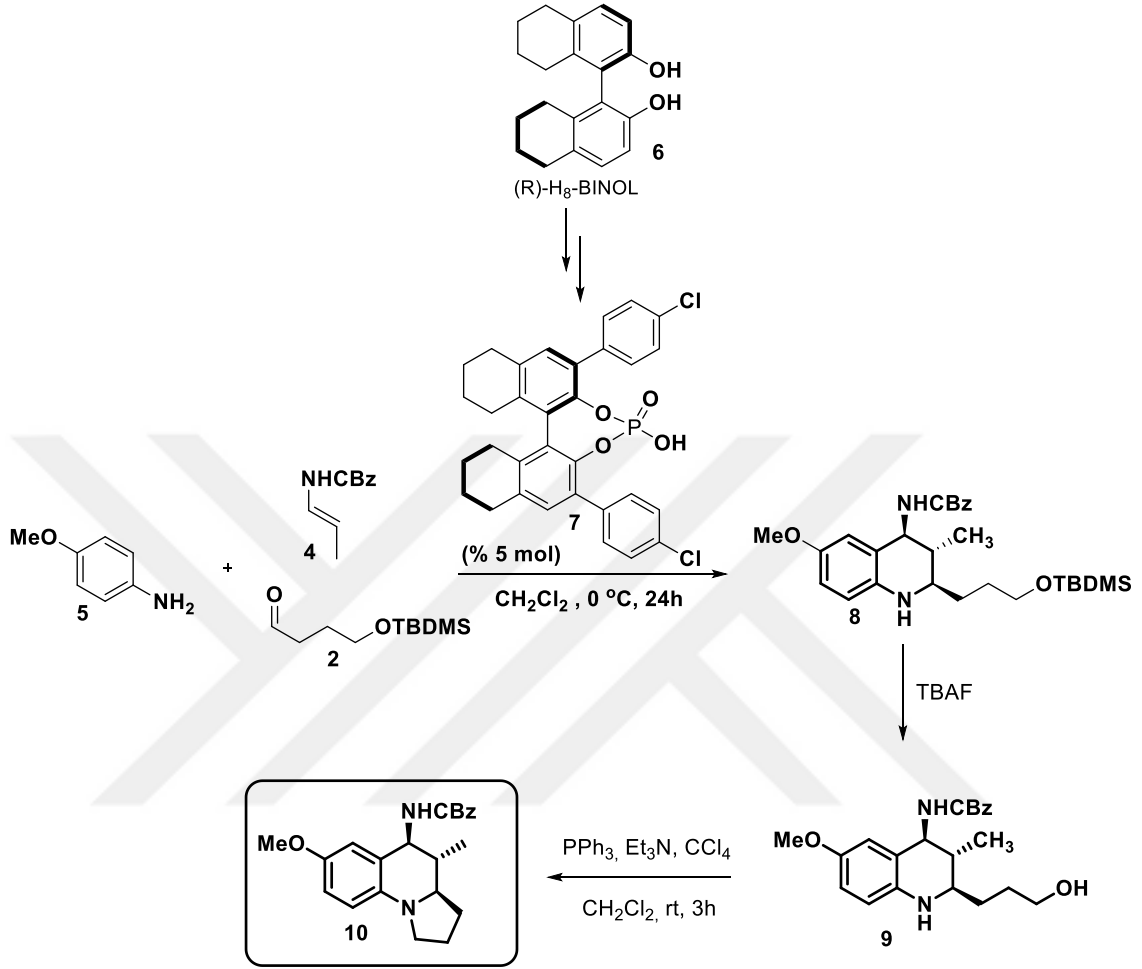
4.2 Benzil (E)-prop-1-en-1-il-karbamat'ın Sentezi



Şekil 4.2. Benzil (E)-prop-1-en-1-il-karbamat'ın Sentezi

Krotonik asitten çıkılarak benzil (E)-prop-1-en-1-il-karbamat sentezi Kazancıoğlu vd. 2019'un yapmış olduğu sentez yöntemi kullanılarak elde edildi.

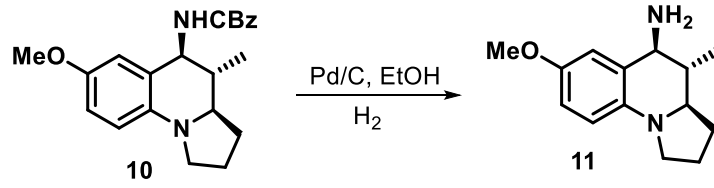
4.3.Katalizör fosforik asit türevinin sentezi ve üç bileşenli Povarov reaksiyonu ile bileşik 10'un Sentezi



Şekil 4.3.10 nolu bileşiğin sentezi

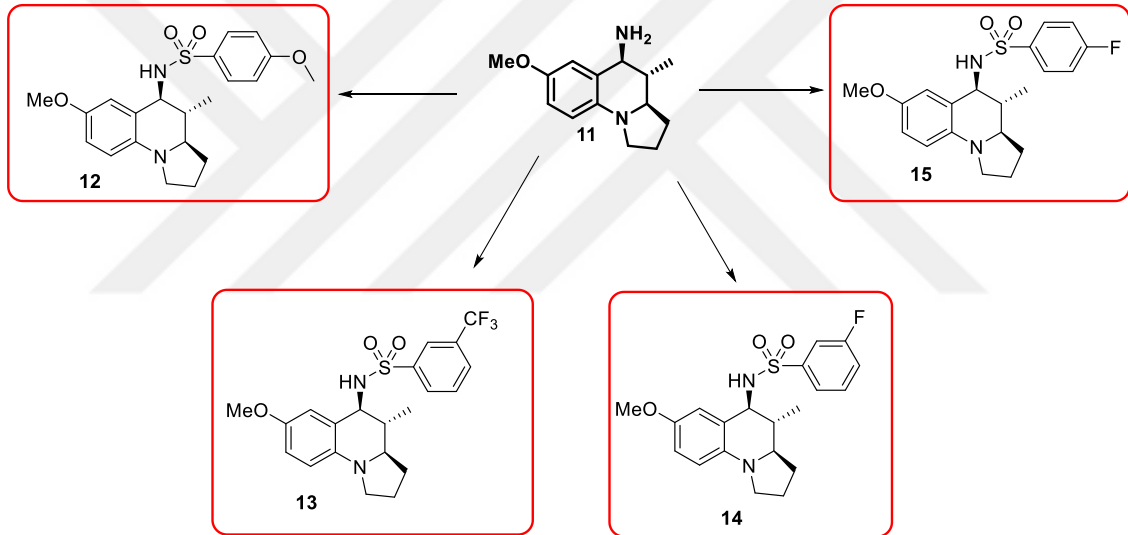
(R)-H₈-BINOL bileşiğinden çıkılarak (R)-H₈-BINOL ana iskeleti içeren katalizör fosforik asit türevinin sentezi literatüre göre başarılı bir şekilde gerçekleştirildi. (Kazancıoglu vd. 2019). Daha sonra üç bileşenli Povarov reaksiyonunu ile bileşik 10 sentezi yine literatüre göre elde edildi.

4.4. 11' in Sentezi



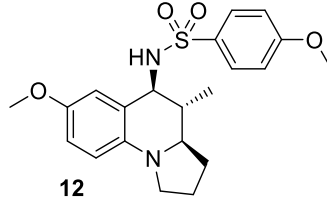
Şekil 4.4. Primer amin 11 in Sentezi

Etanol içindeki 10 bileşiği Pd/C katalizörü varlığında kapalı sistem içerisindeki hava boşaltılarak hidrojen gazı ile dolduruldu. Karışım 3 saat bekletildi ve yapılan ince tabaka kromatografisi ile çıkış bileşiğinin bittiği gözlemlendi. Karışım süzgeç kağıdından filtre edilerek ileri kademelerde kullanıldı.

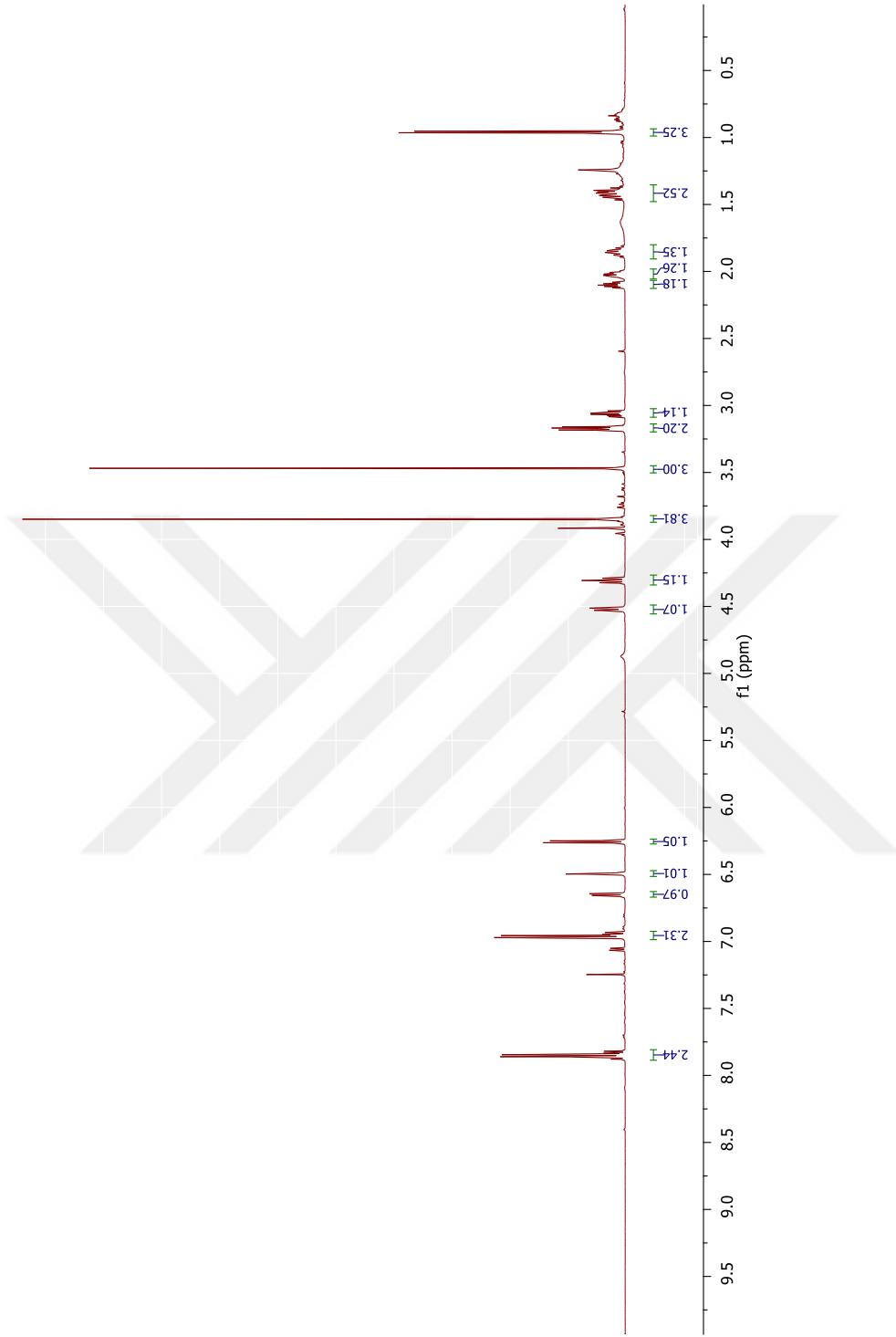


Şekil 4.4.1. Hedef bileşiklerin sentezi

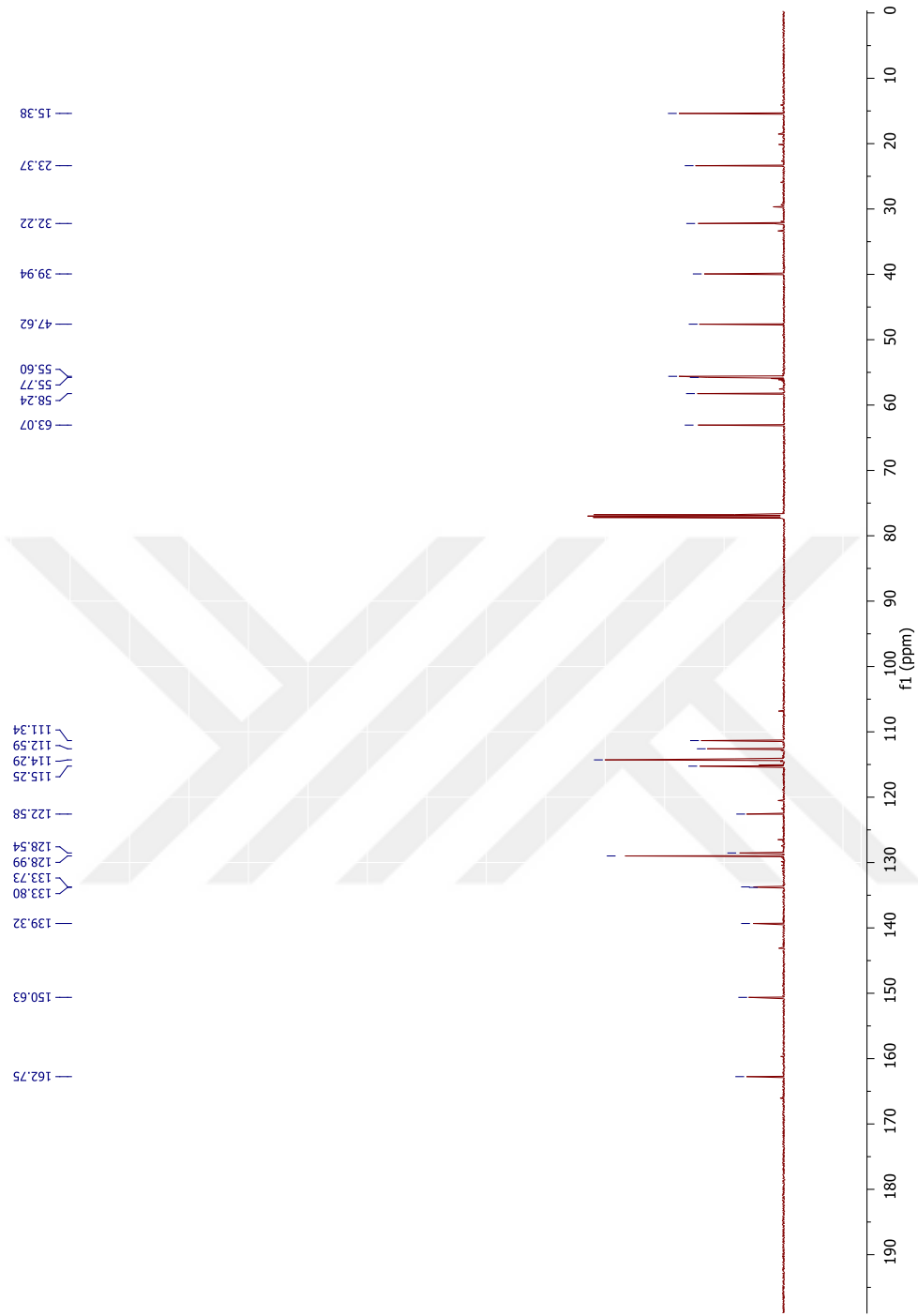
4.5. 12'nin sentezi



11 (0.215 mmol, 50 mg)'in kuru DCM (5 mL) içindeki çözeltisine, 4-methoksilbenzensülfanil (0,645 mmol, 133,29 mg) ve Et₃N (0,43 mmol, 0.06 mL) ilave edildi. Daha sonra karışım karanlık ortama alındı ve oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra NH₄Cl çözeltisi ile ekstrakte edilerek, organik fazın çözücüsü vakumla uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisiyle (EtOAc/heksan=1:4) saflaştırıldı. Açık sarı katı; %92 verim; E.N: 170-172 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.89 – 7.81 (m, 2H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 6.65 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.17 (dd, *J* = 8.9, 5.1 Hz, 2H), 3.06 (tt, *J* = 12.9, 6.4 Hz, 1H), 2.10 (dt, *J* = 11.8, 6.1 Hz, 1H), 2.02 (td, *J* = 12.7, 5.1 Hz, 1H), 1.92 – 1.78 (m, 1H), 1.48 – 1.34 (m, 2H), 0.94 (dd, *J* = 21.0, 6.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ162.7, 150.6, 139.3, 133.8, 133.7, 129.0, 128.5, 122.6, 115.2, 114.3, 112.6, 111.3, 63.1, 58.24, 55.8, 55.6, 47.6, 39.9, 32.2, 23.4, 15.4; HRMS (ES⁺) *m/z* C₂₁H₂₇N₂O₄S ([M+H]⁺) hesaplanan 403.1691 bulunan 403.1683.

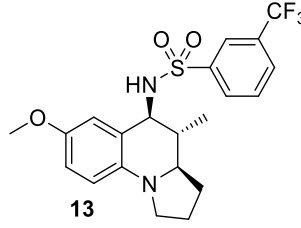


Şekil 4.5. 12'nin ^1H NMR spektrumu

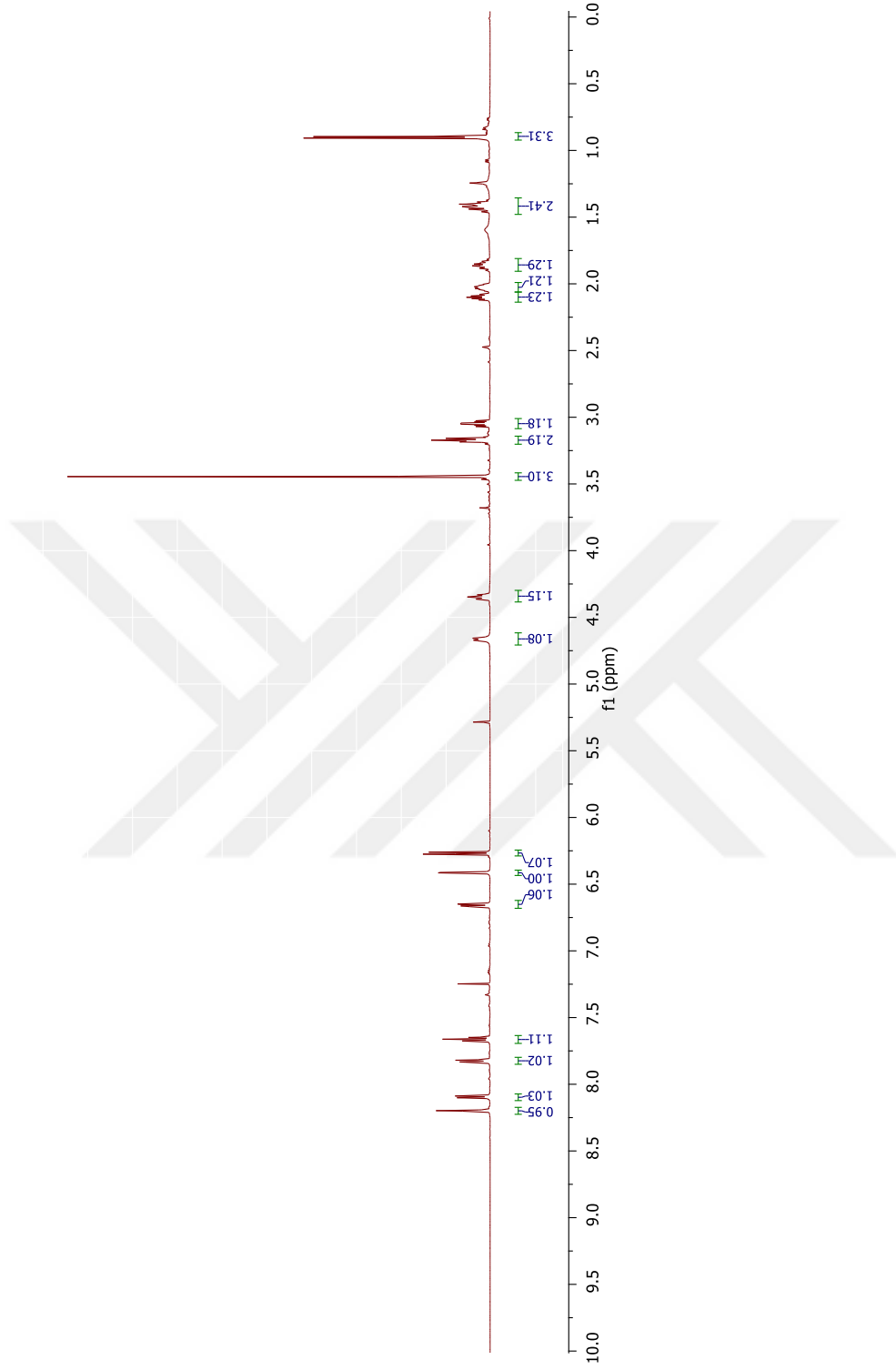


Şekil 4.5.1 12'nin ^{13}C NMR spektrumu

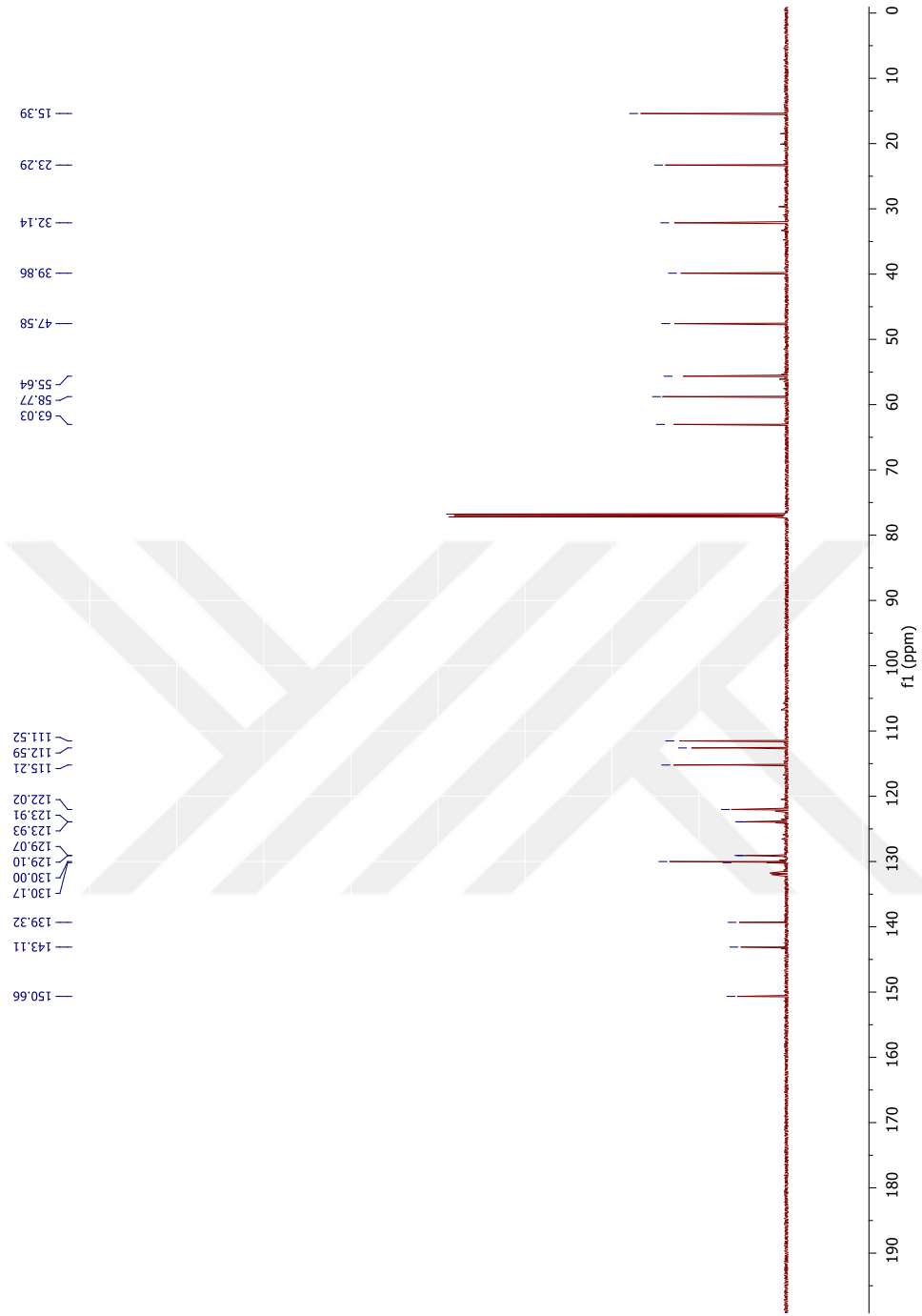
4.6. 13'ün Sentezi



11 nolu bileşiğin DCM (5 mL) içindeki (0.215 mmol, 50 mg) çözeltisine 3-triflorometan-benzensülfoniklorür (0,645 mmol, 0,1 mL) ve Et₃N (0,43 mmol, 0.06 mL) ilave edildi. Daha sonra karışım karanlık ortama alındı ve oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra NH₄Cl çözeltisi ile ekstrakte edildi. Organik fazın çözücüsü vakumla uçuruldu. Ham ürün kolon kromatografisiyle (EtOAc/heksan=1:4) saflaştırıldı. Açık sarı katı; %83 verim; E.N: 182-183°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ8.20 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.20 – 3.14 (m, 2H), 3.05 (td, *J* = 10.2, 5.2 Hz, 1H), 2.10 (dt, *J* = 12.0, 6.1 Hz, 1H), 2.03 (ddd, *J* = 18.8, 9.1, 5.2 Hz, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 1H), 1.47 – 1.37 (m, 2H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ150.7, 143.1, 139.3, 130.2, 130.0, 129.1, 129.1, 123.9, 123.9, 122.0, 115.2, 112.6, 111.5, 63.0, 58.8, 55.6, 47.6, 39.9, 32.1, 23.3, 15.4; HRMS (ES⁺) *m/z* C₂₁H₂₄F₃N₂O₃S ([M+H]⁺) hesaplanan 441.1459 bulunan 441.1454.

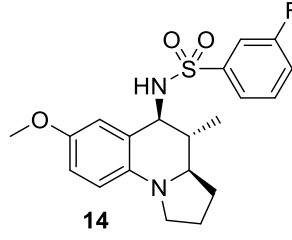


Şekil 4.6. 13'ün ^1H NMR spektrumu

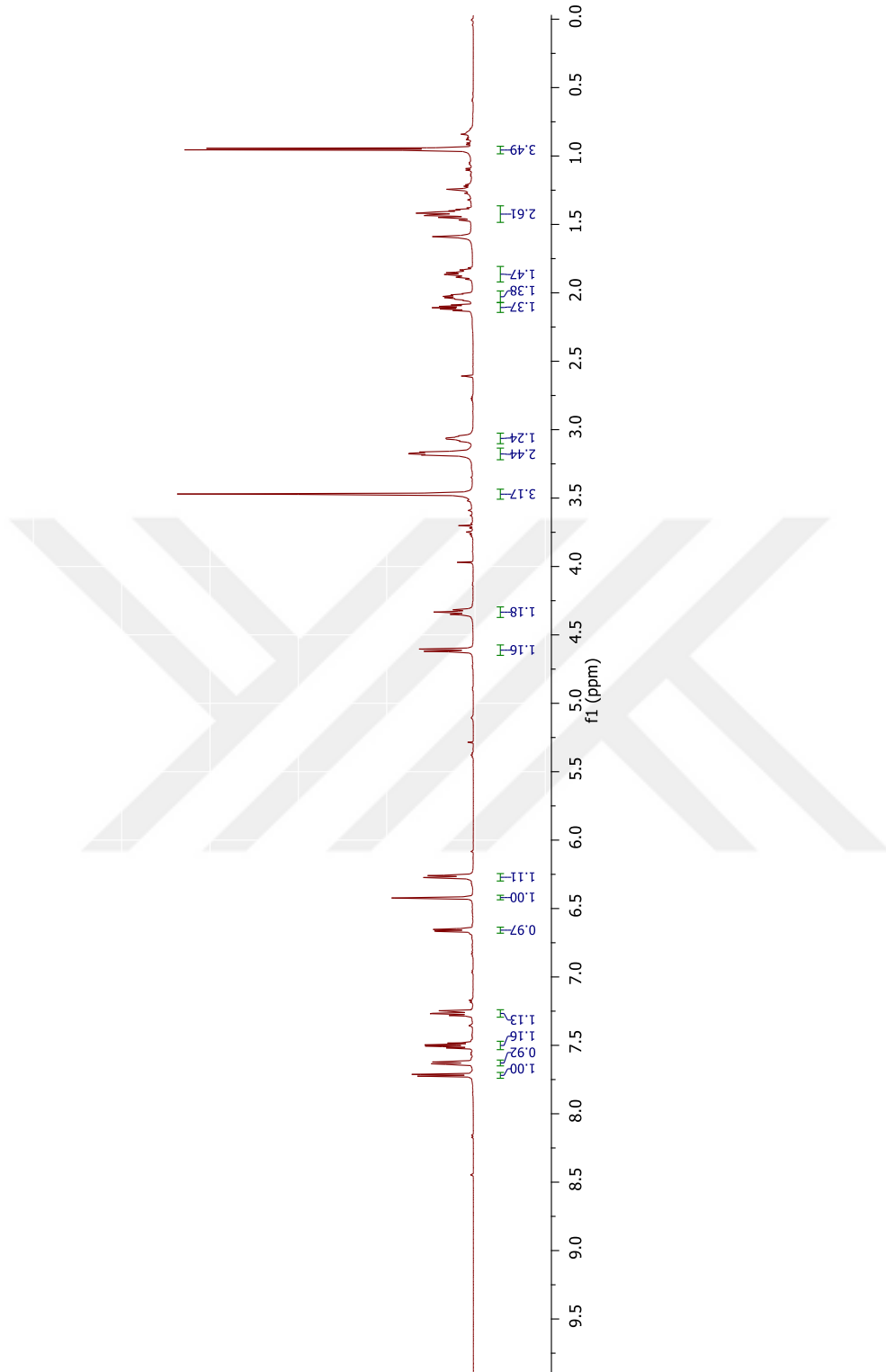


Şekil 4.6.1 13'ün ^{13}C NMR spektrumu

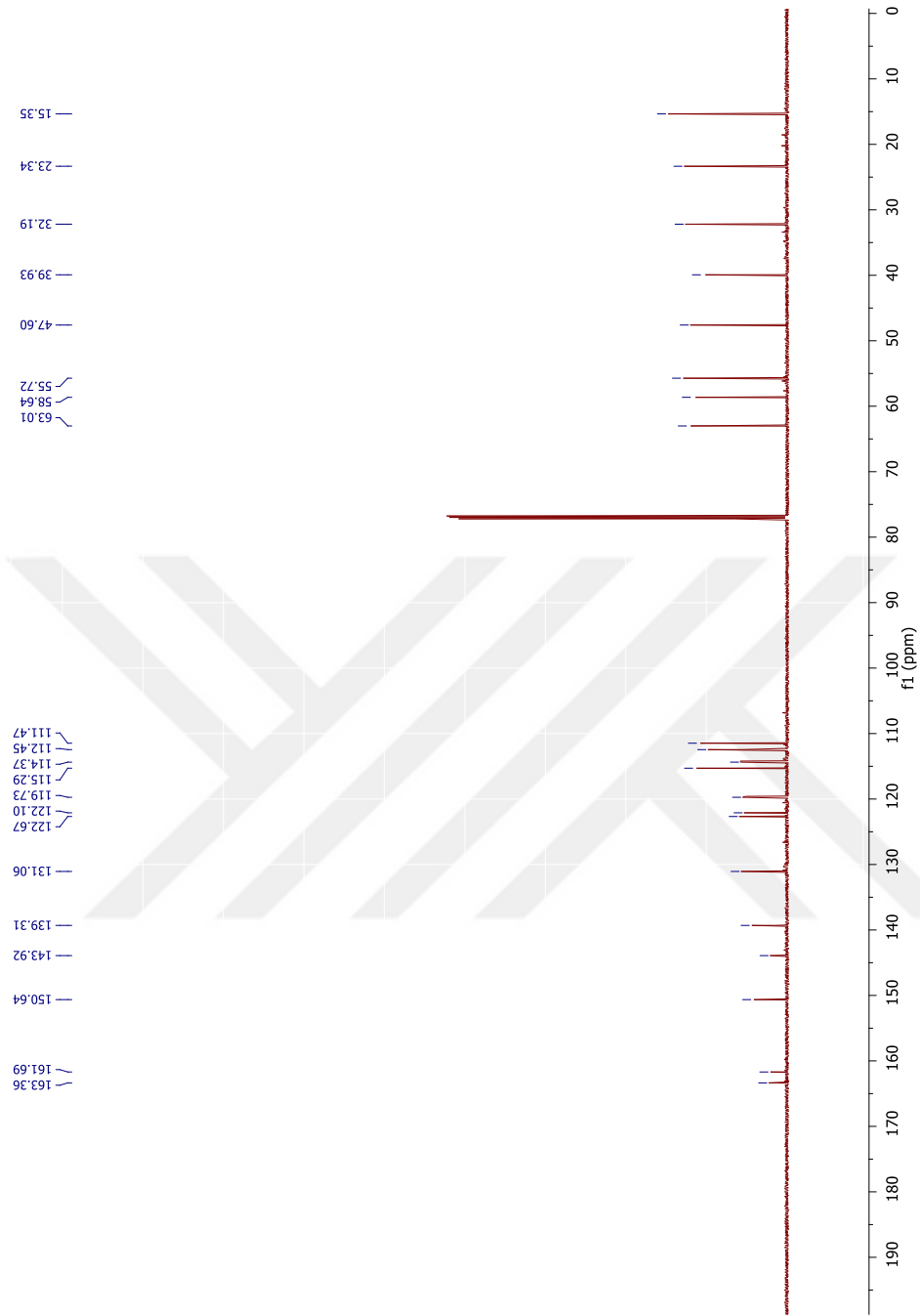
4.7. 14'ün Sentezi



11 (0.215 mmol, 50 mg)'in kuru DCM (5 mL) içindeki çözeltisine, 3-F-benzensülfanilklor (0,645 mmol, 0,085 mL) ve Et₃N (0,43 mmol, 0,06 mL) ilave edildi. Daha sonra karışım karanlık ortama alındı ve oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra NH₄Cl çözeltisi ile ekstrakte edildi. Organik fazın çözücüsü vakumla uçuruldu. Ham ürün kolon kromatografisiyle (EtOAc/heksan=1:4) saflaştırıldı. Sarı katı; %88 verim; E.N: 162-164°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.50 (td, *J* = 8.0, 5.4 Hz, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.17 (dd, *J* = 8.1, 5.3 Hz, 2H), 3.10 – 3.03 (m, 1H), 2.11 (dt, *J* = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 2.03 (dt, *J* = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 1H), 1.49 – 1.36 (m, 2H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ163.4, 161.7, 150.6, 143.9, 139.3, 131.1, 122.7, 122.1, 119.7, 115.3, 114.4, 112.4, 111.5, 63.0, 58.6, 55.7, 47.6, 39.9, 32.2, 23.3, 15.3; HRMS (ES⁺) *m/z* C₂₀H₂₄FN₂O₃S ([M+H]⁺) hesaplanan 391.1492 bulunan 391.1487.

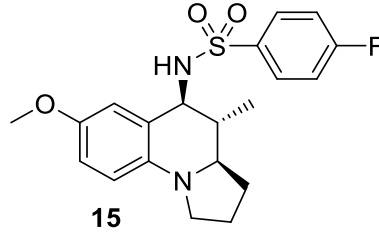


Şekil 4.7. 14'ün ^1H NMR spektrumu

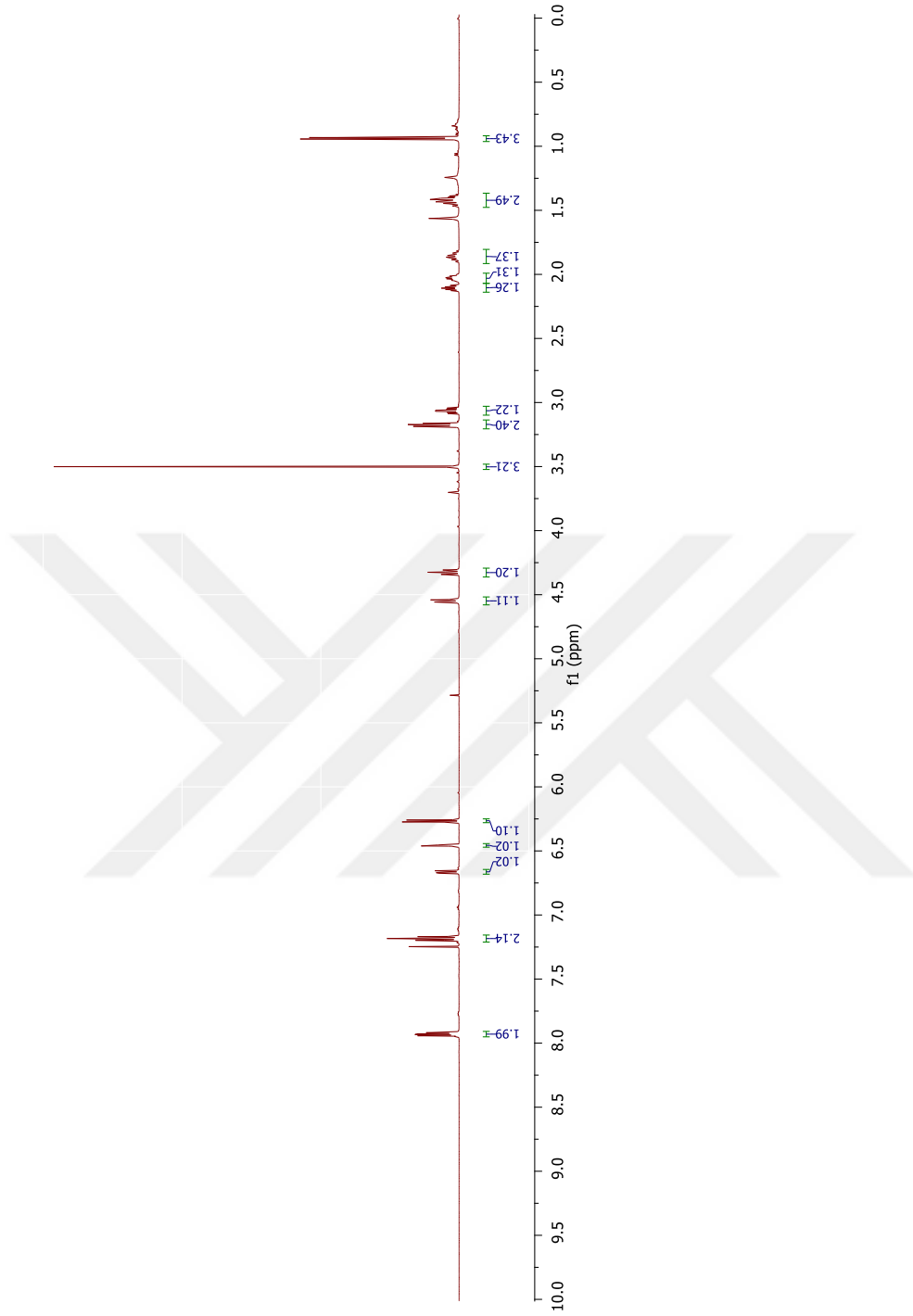


Şekil 4.7.1 14'ün ¹³C NMR spektrumu

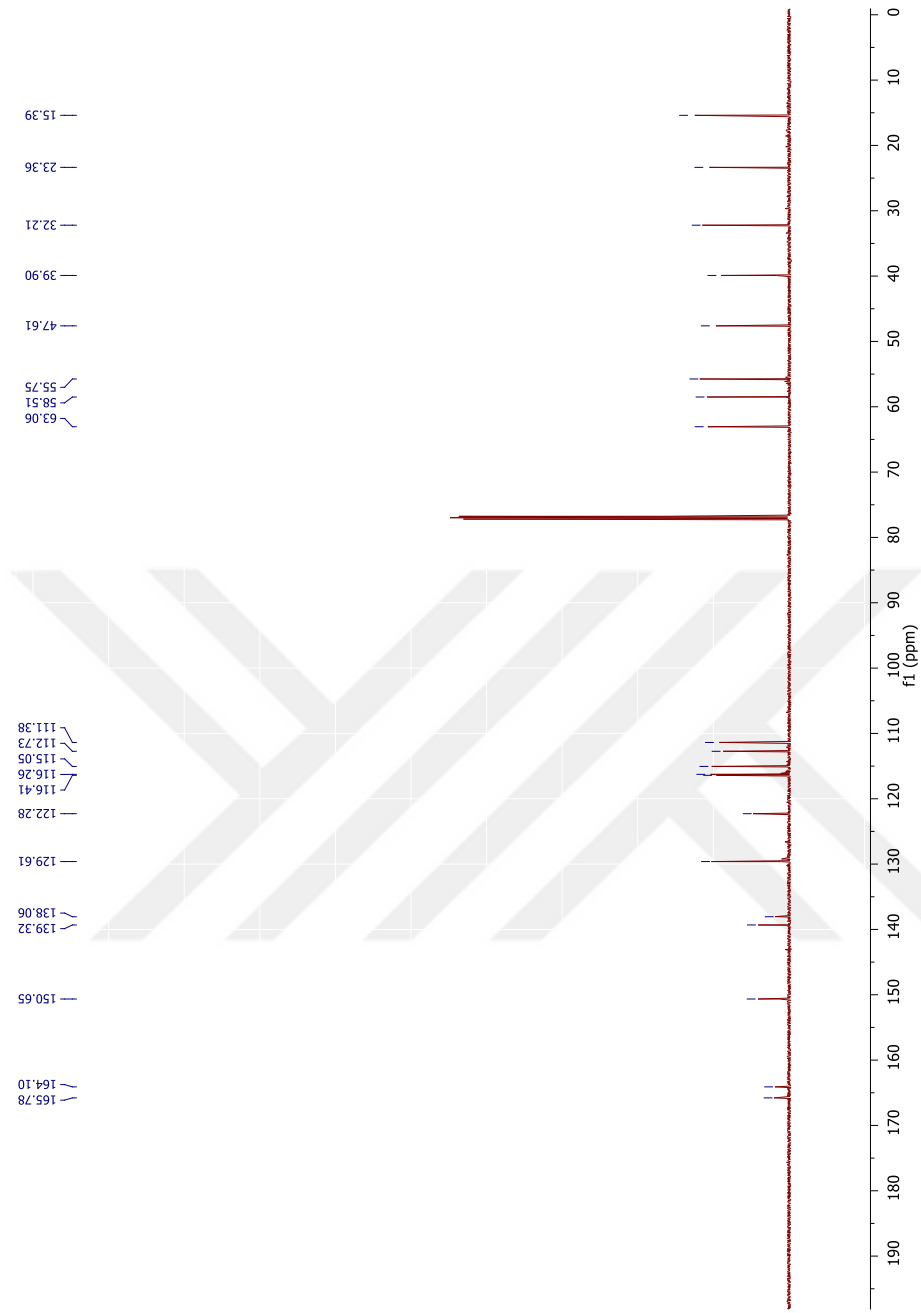
4.8. 15'in Sentezi



11 (0.215 mmol, 50 mg)'un kuru DCM (5 mL) içindeki çözeltisine, 4-F-benzensülfaniklor (0,645 mmol, 125,517 mg) ve Et₃N (0,43 mmol, 0.06 mL) ilave edildi. Daha sonra karışım karanlık ortama alındı ve oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra NH₄Cl çözeltisi ile ekstrakte edildi. Organik faz çözücüsü vakumla uçuruldu. Ham ürün kolon kromatografisiyle (EtOAc/heksan=1:4) saflaştırıldı.%90 verim; Katı, açık sarı, E.N: 166-168°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.95 – 7.91 (m, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.20 – 3.15 (m, 2H), 3.06 (tt, *J* = 12.7, 6.3 Hz, 1H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 2.03 (ddd, *J* = 9.8, 8.9, 5.1 Hz, 1H), 1.91 – 1.80 (m, 1H), 1.48 – 1.37 (m, 2H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ165.8, 164.1, 150.6, 139.3, 138.1, 129.6, 122.3, 116.4, 116.3, 115.0, 112.7, 111.4, 63.1, 58.5, 55.7, 47.6, 39.9, 32.2, 23.4, 15.4; HRMS (ES⁺) *m/z* C₂₀H₂₄FN₂O₃S ([M+H]⁺) hesaplanan 391.1492 bulunan 391.1488.



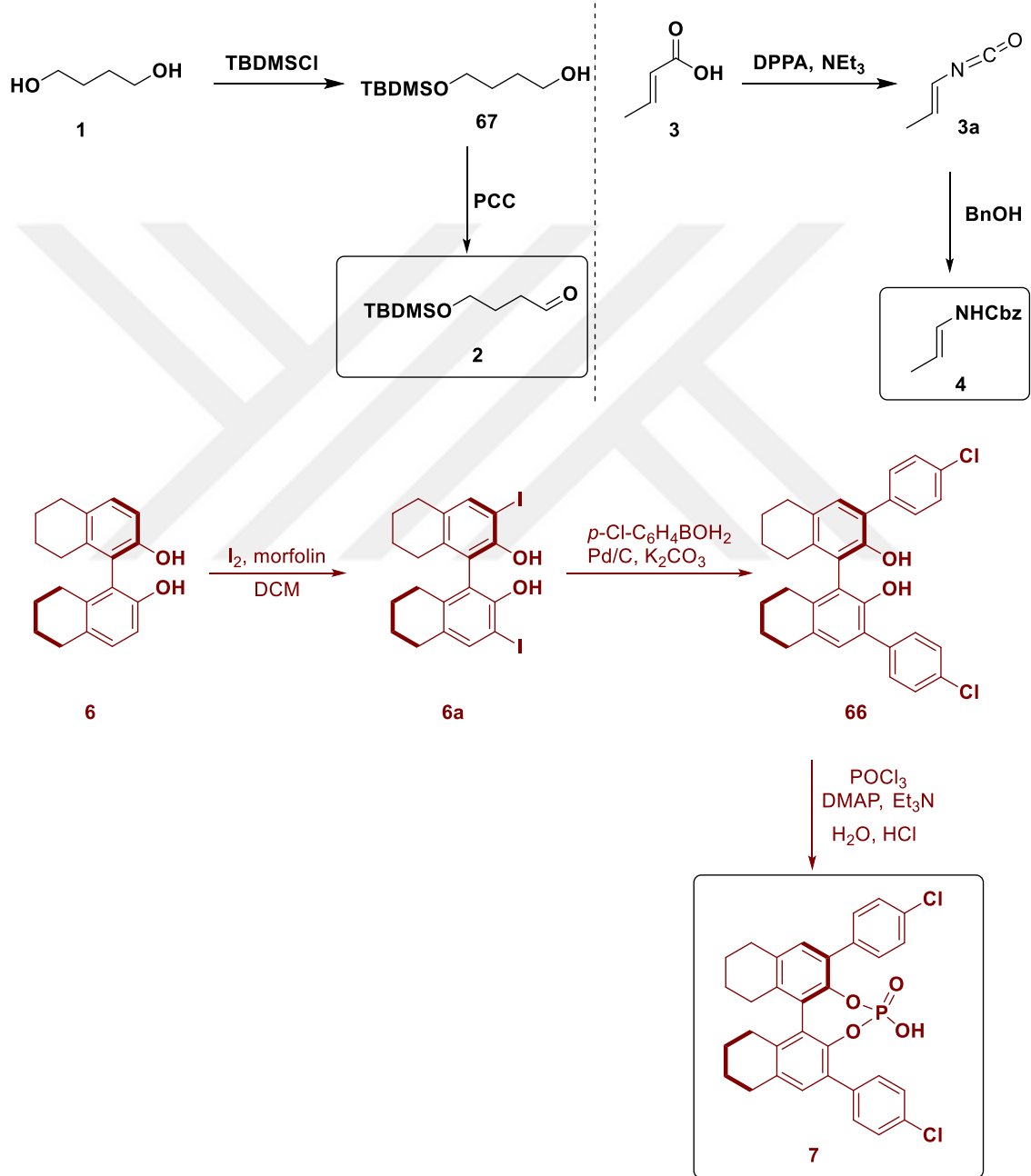
Şekil 4.8. 15'in ^1H NMR spektrumu



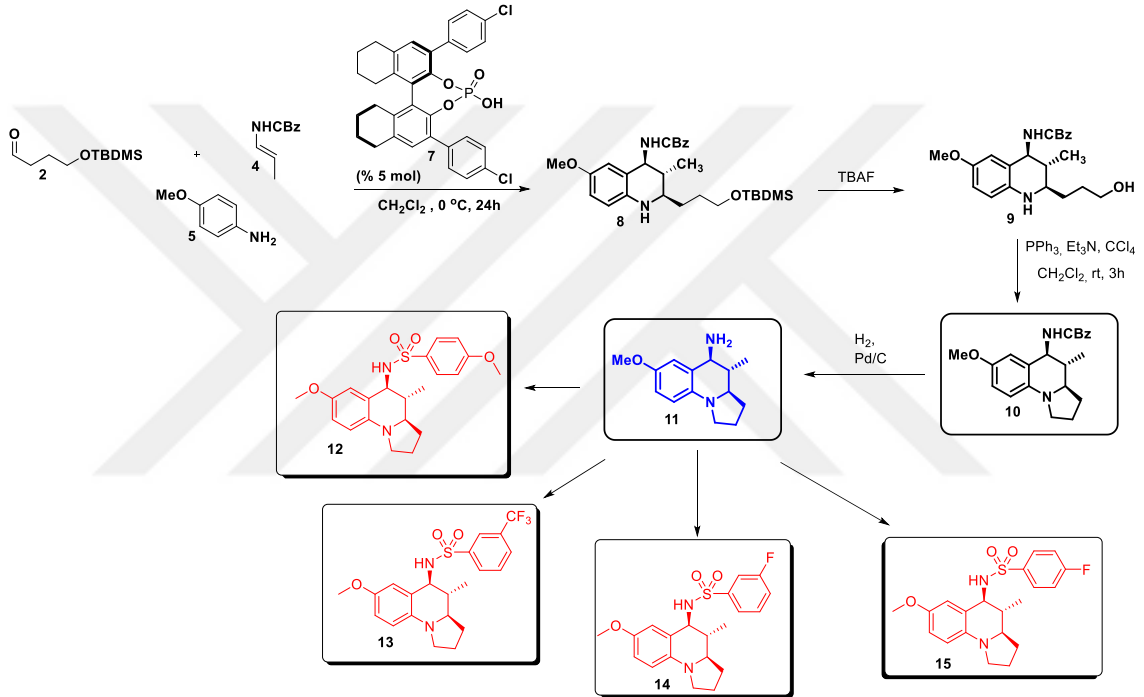
Şekil 4.8.1 15'in ^{13}C NMR spektrumu

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak 1,2,3,4-tetrahidrokinolin (THQ) türevinin sentezi için iki kademe aldehitin sentezi, iki kademe karbamat türevinin sentezi ve 4 kademe de Brønsted asit katalizörümüz olan (R)-H₈-BİNOL türevi katalizörü 7'nin sentezi yüksek verimlerle gerçekleştirildi. 8 kademe sonucunda çıkış bileşikleri hazırlandı.



Daha sonrasında hedef bileşğimiz olan primer amine sahip Benzo[e]indolizidine türevinin sentezi 4 kademede başarılı bir şekilde gerçekleştirildi. Son kadememiz olan ve literatürde bilinmeyen 4 adet sülfonamid fonksiyonel grubu taşıyan Benzo[e]indolizidin türevlerinin sentezi % 92 gibi iyi verimlerle gerçekleştirilmiştir. Bu yapıların karakterizasyonu proton, karbon NMR'ları, erime noktası tayini ve HRMS (Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi) ile gerçekleştirildi. Tedavi edici etki gösteren birçok ilaç türü ile yapısal olarak benzerlik gösteren bu yapıların, biyolojik olarak etkin olabileceği düşünülmektedir.



Ayrıca bu yeni sülfonamidlerin hastalıklara karşı ilaç olma potansiyeline sahip olup olmadığına daha ileri çalışmalar yapılması planlanmaktadır. Bu nedenle çalışmamız yeni yapılacak olan çalışmalara da yol gösterici olacaktır.

6. KAYNAKLAR

- Akin Kazancioglu, E., Guney, M., Senturk, M., Supuran, C. T. (2012). "Simple methane sulfonates are hydrolyzed by the sulfatase carbonic anhydrase activity", *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 27, 880-885. <https://doi.org/10.3109/14756366.2011.637202>
- Cai, S. X. Zhou, Z. L. Huang, J. C. Whittemore, E. R. Egbuwoku, Z. O. Lfu, Y. Hawkinson, J. E. Woodward, R. M. Weber, E. Keana, J. F. W. (1996). "Synthesis and Structure-Activity Relationships of 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline-2,3,4-trione 3-Oximes: Novel and Highly Potent Antagonists for NMDA Receptor Glycine Site", *Journal of Medicinal Chemistry*, 39, 3248-3255. <https://doi.org/10.1021/jm960214k>
- Carling, R. W. Leeson, P. D. Moseley, A. M. Smith, J. D. Saywell, K. Tricklebank, M. D. Kemp, J. A. Marshall, G. R. Foster, A. C. Grimwood, S. (1993). "Anticonvulsant Activity of Glycine-site NMDA Antagonists. 2. Trans 2-Carboxy-4-Substituted Tetrahydroquinolines", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 3, 65-70. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)80093-1](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)80093-1)
- Chen, W. Lin, Z. Ning, M. Yang, C. Yan, X. Xie, Y. Shen, X. Wang, M. W. (2007). "Aza analogues of equol: Novel Ligands for Estrogen Receptor β ", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15, 5828-5836. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.05.071>
- Cunningham, D. Lin, W. Hoth, L. R. Danley, D. E.; Ruggeri, R. B. Geoghegan, K. F. Chrnyk, B. A. Boyd, J. G. (2008). "Biophysical and Biochemical Approach to Locating an Inhibitor Binding Site on Cholesteryl Ester Transfer Protein", *Bioconjugate Chemistry*, 19, 1604-1613. <https://doi.org/10.1021/bc800165n>
- Dagousset, G. Zhu, J. Masson, G. (2011). "Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Enantioselective Three-Component Povarov Reaction Using Enecarbamates as Dienophiles: Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Substituted 4-Aminotetrahydroquinolines", *Journal of the American Chemical Society*, 133, 14804-14813. <https://doi.org/10.1021/ja205891m>
- Damon, D. B. Dugger, R. W. Hubbs, S. E. Scott, J. M. Scott, R. W. (2006). "Asymmetric Synthesis of the Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitor Torcetrapib", *Organic Process Research & Development*, 10, 472-480. <https://doi.org/10.1021/op060013i>
- Damon, D. B. Dugger, R. W. Magnus-aryitey, G. Ruggeri, R. B. Wester, R. T. Tu, M. Abramov, Y. (2006). "Synthesis of the CETP Inhibitor Torcetrapib: The Resolution Route and Origin of Stereoselectivity in the Iminium Ion Cyclization", *Organic Process Research & Development*, 10, 464-471. <https://doi.org/10.1021/op060014a>
- Desrat, S. Remeur, C. Roussi, F. (2015). "Development of an Efficient Route toward Meigynin A-Inspired Dual Inhibitors of Bcl-xL and Mcl-1 Anti-Apoptotic Proteins", *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13, 5520-5531. <https://doi.org/10.1039/c5ob00354g>

- Faghih, R. Gopalakrishnan, M. Briggs, C. A. (2008). ‘‘Allosteric Modulators of the $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor’’, *Journal of Medicinal Chemistry*, *51*, 701-712. <https://doi.org/10.1021/jm070256g>
- Gerard, B. O’Shea, M. W. Donckele, E. Kesavan, S. Akella, L. B. Xu, H. Jacobsen, E. N. Marcaurelle, L. A. (2012). ‘‘Application of a Catalytic Asymmetric Povarov Reaction using Chiral Urea to the Synthesis of a Tetrahydroquinoline Library’’, *ACS Combinatorial Science*, *14*, 621-630. <https://doi.org/10.1021/co300098v>
- Huang, D. Xu, F. Chen, T. Wang, Y. Lin, X. (2013). ‘‘Highly Enantioselective Three-Component Povarov Reaction Catalyzed by SPINOL-Phosphoric Acids’’, *RSC Advances*, *3*, 573-578. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c02421>
- Jesudason, C. D. Beavers, L. S. Cramer, J. W. Dill, J. Finley, D. R. Lindsley, ... Hipskind, P. A. (2006). ‘‘Synthesis and SAR of Novel Histamine H₃ Receptor Antagonists’’, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *16*, 3415-3418. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.04.004>
- Katritzky, A. R. Rachwal, S. Rachwal, B. (1996). ‘‘Recent progress in the synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines’’, *Tetrahedron*, *52*, 15031-15070. <https://doi.org/10.21597/jist.572079>
- Kazancioglu, M. Z. Kalaly, E. Akin Kazancioglu, E. Peshkov, V. A. (2019). ‘‘Enantioselective Assembly of Tricyclic Tetrahydroquinoline Derivatives’’, *Chemistry Select*, *4*, 8797-8799. <http://dx.doi.org/10.1002/slct.201902249>
- Kazancioglu, M. Z. Quirion, K. Wipf, P. Skoda, E. (2022). ‘‘Enantioselective synthesis and selective functionalization of 4-aminotetrahydroquinolines as novel GLP-1 secretagogues’’, *Chirality*, *34*, 521-536. <https://doi.org/10.1002/chir.23403>
- Kolaczek, A. Fusiarz, I. Lawecka, J. Branowska, D. (2014). ‘‘Biological Activity and Synthesis of Sulfonamide Derivatives: A Brief Review’’, *CHEMIK*, *68*(7), 620-628.
- Leeson, P. D. Carling, R. W. Moore, K. W. Moseley, A. M.; Smith, J. D. Stevenson, G., ... Hoogsteen, K. 1992. ‘‘4-Amido-2-carboxytetrahydroquinolines. Structure-activity relationships for antagonism at the glycine site of the NMDA receptor’’, *Journal of Medicinal Chemistry*, *35* (11), 1954-1968. <https://doi.org/10.1021/jm00089a004>
- Liu, H. Dagousset, G. Masson, G. Retailleau, P. Zhu, J. (2009). ‘‘Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Enantioselective Three-Component Povarov Reaction’’, *Journal of the American Chemical Society*, *131*, 4598-4599. <https://doi.org/10.1021/ja900806q>
- Liu, J. Wang, Y. Sun, Y. Marshall, D. Miao, S. Tonn, G. Anders, ... Medina, J. (2009). ‘‘Tetrahydroquinoline Derivatives as CRTH2 Antagonists’’, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *19*, 6840-6844. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.10.094>
- Manivannan, E. Prasanna, S. (2005). ‘‘First QSAR Report on FSH Receptor Antagonistic Activity: Quantitative Investigations on Physico-Chemical and Structural Features among 6-Amino-4-Phenyltetrahydroquinoline Derivatives’’, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *15*, 4496-4501. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.07.014>

- Pearson, W. H., Fang, W-K. (2000). "Synthesis of Benzo-Fused 1-Azabicyclo[m.n.0]alkanes via the Schmidt Reaction: A Formal Synthesis of Gephyrotoxin", *Journal of Organic Chemistry*, 65, 7158-7174; <https://doi.org/10.1021/jo0011383>
- Rowley, M. Kulagowski, J. J. Watt, A. P. Rathbone, D. Stevenson, G. I. Carling, ...Leeson, P. D. (1997). "Effect of Plasma Protein Binding on in Vivo Activity and Brain Penetration of Glycine/NMDA Receptor Antagonists", *Journal of Medicinal Chemistry*, 40, 4053-4068. <https://doi.org/10.1021/jm970417o>
- Shakya, N. Roy, K. K. Saxena, A. K. (2009). "Substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-oxopropanes as β 3-adrenergic receptor agonists: Design, synthesis, biological evaluation and pharmacophore modeling", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17, 830-847. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.11.030>
- Shirokane, K. Wada, T. Yoritata, M. Minamikawa, R. Takayama, N. Sato, T. Chida, N. (2014). "Total Synthesis of ($\pm$)-Gephyrotoxin by Amide-Selective Reductive Nucleophilic Addition", *Angewandte Chemie International Edition*, 53, 512-516. <https://doi.org/10.1002/anie.201308905>
- Taillier, C. Gille, B. Bellosta, V. Cossy, J. (2005). "Synthetic Approaches and Total Synthesis of Natural Zoapatanol", *Journal of Organic Chemistry*, 70, 2097-2108. <https://doi.org/10.1021/jo048115z>
- Uchiyama, M. Matsumoto, Y. Nakamura, S. Ohwada, T. Kobayashi, N. Yamashita, ... A. Sakamoto, T. (2004). "Development of a Catalytic Electron Transfer System Mediated by Transition Metal Ate Complexes: Applicability and Tunability of Electron-Releasing Potential for Organic Transformations", *Journal of the American Chemical Society*, 126, 8755-8759. <https://doi.org/10.1021/ja039674a>
- van Straten, N. C. R. van Berkel, T. H. J. Demont, D. R. Karstens, W. J. F. Merks, R. Oosterom, ... Zandvoort, P. M. (2005). "Identification of Substituted 6-Amino-4-phenyltetrahydroquinoline Derivatives: Potent Antagonists for the Follicle-Stimulating Hormone Receptor", *Journal of Medicinal Chemistry*, 48, 1697-1700. <https://doi.org/10.1021/jm049676l>

ÖZGEÇMİŞ

1. KİŞİSEL BİLGİLER			
Adı Soyadı	:Elif Ceren SARI		
Unvanı	:Eczacı		
ORCID	:0009-0004-7514-8728		
E mail	:		
2. ÖĞRENİM BİLGİLERİ			
Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Eczacılık	Erzincan Binali Yıldırım Üniv.	2013-2018
Yüksek lisans	(doktora tezi ise)		
3. YABANCI DİL BİLGİSİ			
1-)İngilizce			
4. MESLEKİ DENEYİM VE ÜYELİKLER			
1-)			
5. YAYINLAR VE ÖDÜLLER			
1-)Kazancıoglu M. Z., Kendirli E. C. (2022). Synthesis, Characterization, and Enzyme İnhibition Activities of 4-(methylthio)-N-propylaniline-phenylpiperazine and Sulfonamide Derivatives. Journal of Molecular Structure, 1262, 133077, Doi: 10.1016/j.molstruc.2022.133077 (Çeyreklik Dilim=Q3)			