

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

## TİYOFENİLŞALKON TÜREVLERİNİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tuğçe GÜR

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

Mart 2019

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TİYOFENİLŞALKON TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

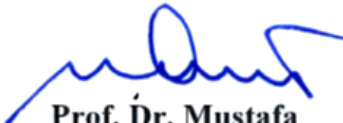
**Tuğçe GÜR**

**Enstitü Anabilim Dalı**


**:**

**KİMYA**

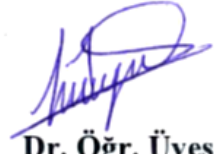
**Bu tez 11/03/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği / oycokluğu ile kabul edilmiştir.**



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



**Doç. Dr.  
Fatih SÖNMEZ  
Üye**



**Dr. Öğr. Üyesi  
Hülya DEMİRHAN  
Üye**

## **BEYAN**

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

Tuğçe GÜR

11.03.2019

## TEŞEKKÜR

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

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

Hayatım boyunca maddi ve manevi olarak desteklerini esirgemeyen aileme, yaptığım her işi severek, hakkını vererek yapmamı ilke edinmemi sağlayan, hayat felsefemi şekillendiren en güzel rehberim ve meslektaşım babam ORHAN GÜR' e teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ .....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	v
ÖZET .....	vii
SUMMARY .....	viii
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2.	
KAYNAK ARAŞTIRMASI .....	2
2.1. Şalkonlar.....	2
2.2. Şalkonların sentez yöntemleri .....	3
2.2.1. Baz katalizli şalkon sentezleri .....	4
2.2.2. Asit katalizli şalkon sentezler.....	4
2.2.3. Claisen-Schmidt sentez yöntemi.....	5
2.2.4. Allan-Rabinson kondenzasyonu .....	6
2.2.5. Bortriflorit-Eterler kullanarak şalkon sentezi.....	6
2.2.6. Von-Konstanecki metodu.....	7
2.2.7. Friedel-Crafts açilasyon yöntemi.....	8
2.2.8. Çeşitli katalizörler varlığında şalkon sentezi.....	8
2.3. Şalkonların biyolojik ve farmakolojik özellikleri.....	8
2.3.1. Kanseri önleyici ajanlar.....	9
2.3.2. Anti-sıtma aktivitesi.....	10
2.3.3. Anti-mikrobiyal aktivite.....	11

2.3.4. Anti-Enflamatuar aktivite.....	13
2.3.5. Anti-HIV ajanları .....	13
2.3.6. Anti-oksidant ajanlar.....	14
2.4. Heteroaril şalkonlar.....	16
2.4.1. Tiyofenil şalkonlar.....	17
2.5. Sülfonamitler, Sentezleri ve Biyolojik Özellikleri.....	20
2.5.1. Tiyollerden sülfonil klorür aracılığıyla sülfonamitler.....	21
BÖLÜM 3.	
MATERYAL VE YÖNTEM .....	24
3.1. Materyal .....	24
3.2. Yöntem .....	24
3.2.1. Yöntem A: Tiyofenilşalkon türevlerinin sentezi.....	25
3.2.2. Yöntem B: Tiyofenilşalkon-2-sülfonil klorür sentezi.....	25
3.2.3. Yöntem C: Tiyofenilşalkon-2-(N-metil)-sülfonamit sentezi.....	25
BÖLÜM 4.	
ARAŞTIRMA BULGULARI .....	26
4.1. Sentezlenen Tiyofenilşalkon Bileşiklerinin Spektral Verileri.....	26
4.2. Sentezlenen Tiyofenilşalkon-2-sülfonil klorür Bileşiklerinin Spektral Verileri.....	28
4.3. Sentezlenen Tiyofenilşalkon-2-(N-metil)-sülfonamit Bileşiklerinin Spektral Verileri.....	30
BÖLÜM 5	
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	33
KAYNAKLAR.....	37
EKLER .....	46
ÖZGEÇMİŞ .....	59

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

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

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Şalkonların moleküler yapısı.....	2
Şekil 2.2. Baz katalizli şalkon sentezi.....	4
Şekil 2.3. Asit katalizli şalkon sentezi.....	5
Şekil 2.4. Claisen-Schmidt reaksiyonu.....	5
Şekil 2.5. Allan-Robinson kondenzasyonu.....	6
Şekil 2.6. BF <sub>3</sub> -Et <sub>2</sub> O kullanılarak O-asile edilmiş ve N-asilatlanmış şalkonların sentezi.....	7
Şekil 2.7. Von-Konstanecki metodu.....	7
Şekil 2.8. Friedel-Crafts açillenme ile sentezlenen şalkon.....	8
Şekil 2.9. Şalkon türevleri ile gösterilen farklı biyolojik aktiviteler.....	9
Şekil 2.10. Şalkon- kumarin hibritleri.....	9
Şekil 2.11. Bis-şalkon örnekleri.....	10
Şekil 2.12. Metoksilenmiş şalkonlar ve aktifliği yüksek yapılar.....	10
Şekil 2.13. Sıtma önleyici şalkonlar ve kuvvetli yapılar.....	11
Şekil 2.14. Sıtma önleyici allinlenmiş şalkonlar.....	11
Şekil 2.15. Antibakteriyel şalkonlar.....	12
Şekil 2.16. (2',4'-Diklorofenil)-3-(substituedaril)-2-propen-1-ones.....	12
Şekil 2.17. Şalkon- Kurkumin türevleri.....	13
Şekil 2.18. Bis-Kumarin Şalkon hibritleri.....	13
Şekil 2.19. Anti-HIV salisilik asit-şalkon türevleri.....	14
Şekil 2.20. Anti-oksidant şalkonlar ve alillenmiş analogları.....	15
Şekil 2.21. Anti-oksidan şalkon analogları ve yüksek aktiviteli analog.....	15
Şekil 2.22. Hidroksi şalkonlar.....	16
Şekil 2.23. Florlanmış şalkonlar.....	16
Şekil 2.24. Heteroaril şalkonların tasarımı.....	17
Şekil 2.25. Tiyofen bazlı şalkon.....	18

Şekil 2.26. Piperidil-tiyenil şalkonu.....	18
Şekil 2.27. Bazı heteroaril şalkonların yapısı.....	18
Şekil 2.28. Tiyofenil şalkonların yapısı.....	19
Şekil 2.29. Antibakteriyel özellik gösteren bazı heteroaril şalkonlar.....	19
Şekil 2.30. Anti-enflamatuar aktiviteye sahip tiyofenil şalkon türevidir.....	19
Şekil 2.31. Antifungal aktiviteye sahip heteroaril şalkon türevleri.....	20
Şekil 2.32. Sülfonamidlerin genel yapısı.....	21
Şekil 2.33. Tiyollerin $H_2O_2-SOCl_2$ ile sülfonamidlere dönüştürülmesi.....	22
Şekil 2.34. N-klorosüksinimit (NCS) kullanılarak sülfonamid sentezi.....	23
Şekil 2.35. Mikrodalga ışıması kullanılarak sülfonamidlerin sentezi.....	23
Şekil 3.1. Sülfonamid grubu içeren tiyofenil şalkon türevlerinin sentezi.....	24
Şekil 4.1. 3a numaralı bileşiğin yapısı.....	26
Şekil 4.2. 3b numaralı bileşiğin yapısı.....	27
Şekil 4.3. 3c numaralı bileşiğin yapısı.....	27
Şekil 4.4. 3d numaralı bileşiğin yapısı.....	27
Şekil 4.5. 3e numaralı bileşiğin yapısı.....	28
Şekil 4.6. 4a numaralı bileşiğin yapısı.....	28
Şekil 4.7. 4b numaralı bileşiğin yapısı.....	29
Şekil 4.8. 4c numaralı bileşiğin yapısı.....	29
Şekil 4.9. 4d numaralı bileşiğin yapısı.....	30
Şekil 4.10. 4e numaralı bileşiğin yapısı.....	30
Şekil 4.11. 5a numaralı bileşiğin yapısı.....	31
Şekil 4.12. 5b numaralı bileşiğin yapısı.....	31
Şekil 4.13. 5c numaralı bileşiğin yapısı.....	32
Şekil 5.1. 5a bileşiğinin sentez mekanizması.....	35

## ÖZET

Anahtar kelimeler: Heterosiklik bileşikler, sülfonamid, şalkon, tiyofen

Karbonik anhidraz (CA) canlı organizmalarda bulunan metalo enzim sınıfına ait bir enzimdir. Karbonik anhidraz birçok izozime sahiptir ve bunlar ödem, glokom, obezite, kanser, epilepsi, amiloid beta, lösemi ve osteoporoz gibi bir dizi rahatsızlığın tedavisi için inhibe/aktive olma potansiyeline sahip önemli terapötik hedeflerdir.

Sülfonamid bileşikleri karbonik anhidrazın etkili inhibitör sınıflarından biridir. Bu yüzden literatürde birçok bilim insanı tarafından ilgi odağı olmuştur. Ayrıca şalkonlar ve heterosiklik yapıya sahip birçok molekülünde çeşitli biyolojik ve farmakolojik etkiye sahip oldukları bilinmektedir.

Bu çalışmada, tiyofenaldehitten yola çıkılarak heteroaril şalkonlar sentezlenmiş ve bu bileşiklere iki basamakta sülfonamid grupları bağlanmıştır. Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopisi ile doğrulanmıştır. Yüksek verimlerle elde edilen bu sülfonamid grubu içeren tiyofenşalkon bileşiklerinin özellikle karbonik anhidraz inhibitörü başta olmak üzere birçok farklı biyolojik aktiviteye sahip olması beklenmektedir.

# THE SYNTHESIS OF THIOPHENE CHALCONE DERIVATIVES

## SUMMARY

Keywords: Heterocyclic compounds, sulfonamide, chalcone, thiophene

Carbonic anhydrase (CA) is an enzyme of the metallo enzyme class found in living organisms. Carbonic anhydrase has many isozymes and they are important therapeutic targets that have the potential to be inhibited/activated for the treatment of a range of disorders such as oedema, glaucoma, obesity, cancer, epilepsy, amyloid beta, leukemia and osteoporosis.

Sulfonamide compounds are one of the effective inhibitor classes of the carbonic anhydrase. Therefore, it has been the focus of interest by many scientists in the literature. It is also known that chalcones and heterocyclic molecules have various biological and pharmacological activity.

In this study, heteroaryl chalcones were synthesized from thiophenyaldehyde and sulfonamide groups were attached to these compounds in two steps. The structures of all synthesized compounds were confirmed by  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy. The thiophenichalcone derivatives containing this sulfonamide group obtained with high yields are expected to have many different biological activities, especially carbonic anhydrase inhibitors.

## BÖLÜM 1. GİRİŞ

Kimyasal olarak şalkonlar veya 1,3-diaril-2-propen-1 olarak tanımlanan, iki aromatik halkanın üç karbonlu  $\alpha,\beta$  doymamış karbonil sistemi ile birleştiği açık zincirli flavonoidlerden oluşmaktadır. Farklı bitkilerden izole edilen çeşitli çok sayıda şalkon türevi; kanser, viral ve kardiyovasküler bozuklukların tedavisinde, klinik denemelerde kullanılması için onaylanmıştır ve yapılan çalışmalarda, bir veya daha fazla farmakolojik aktiviteleri görülmüştür.

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

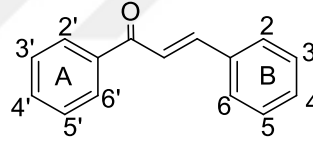
Sülfonamidler çeşitli hastalıklara karşı önleyici ve kemoterapötik olarak kullanılan ilaçlardır. Bu fonksiyona sahip antihipertansif ajan, antibakteriyel, antiprotozoal, antifungal, antiinflamatuvar, nonpeptidik vazopressin reseptör antagonistlerini ve translayon reseptör inhibitörleri dahil 30'un üzerinde ilaç klinik olarak kullanılır. Sülfonamidlerin geniş uygulanabilirliği nedeniyle, bunların sentezi için genel ve etkili yöntemler bulunmak istenmiştir. Böylece bu bileşiklerin sentezine devamlı bir ilgi olmaktadır. Bugüne kadar yirmi binden fazla sülfonamid türevi sentezlenmiştir. Bu sentezler, ana yapıda değişken farmakolojik özelliklere sahip yeni bileşiklerin keşfiyle sonuçlanmıştır.

Bu tez çalışmasında tiyofenilaldehitten yola çıkılarak ilk olarak hetero şalkon türevlerinin sentezi ve daha sonra bu bileşiklere sülfonamid gruplarının bağlanması hedeflenmiştir. Sentezi yapılacak olan moleküllerin yapıları  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopisi ile aydınlatılacaktır.

## BÖLÜM 2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

### 2.1. Şalkonlar

Flavonoidler ve izoflavonoidlerin ilkleri olarak kabul edilen şalkonlar; meyve, sebze, çay ve soya bazlı gıda maddelerinde yaygın olarak bulunan esas doğal ürün sınıflarından biridir. Doğal olarak meydana gelen şalkonlar ve onların sentetik benzerleri geniş bir biyolojik aktivite spektrumu gösterir [1]. Şalkonlar bu nedenlerden dolayı akademi ve sanayide devamlı ilgi duyulan bir konu haline gelmiştir. Kimyasal olarak şalkonlar veya 1,3-diaril-2-propen-1 olarak tanımlanan, iki aromatik halkanın üç karbonlu  $\alpha,\beta$  doymamış karbonil sistemi ile birleştiği açık zincirli flavonoidlerden oluşmaktadır (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Şalkonların moleküler yapısı

Doğal oluşan çok sayıda şalkonların, aril halkalarında polihidrosilatılmıştır [2]. Şalkon sözcüğü, bronz anlamına gelen Yunanca sözcük Chalos'dan türetilmiştir. Şalkonlar cis ve trans izomerik yapılar da bulunabilir ve trans yapıda olanları termodinamik bakımdan daha elverişlidir. Ancak gözlemlenen çok yönlü biyolojik aktivitelerin olası muhtemel sorumlusu ortak  $\alpha,\beta$  doymamış keton parçasıdır ve bu yapı özelliği kaldırıldığında biyoaktivite kaybı meydana gelir. Bu parçaya dokunulmadan her iki halkada yapılan değişikliklerle yeni biyoaktif şalkon benzeri moleküller sentezlenmiştir [3].

Farklı bitkilerden izole edilen çeşitli çok sayıda saf şalkon; kanser, viral ve kardiyovasküler bozuklukların tedavisinde, klinik denemelerde kullanılması için

onaylanmıştır ve yapılan çalışmalarda, bir veya daha fazla farmakolojik aktiviteleri görülmüştür.

Şalkonlar, flavonoidler ve izoflavonoidler gibi bir kaç yararlı bileşiğin sentezinde öncülük yapmıştır [4]. Flavonoidler insan diyetinin düzenli yapı taşı bileşenleridir. Şalkonlar üç karbonlu  $\alpha,\beta$  doymamış karbonil sisteminden oluşur. Aromatik aldehitlerin, asetofenonlar ile katalizatör ortamında kondenzasyonu ile ürün olarak şalkonlar elde edilir [5]. Şalkonlar, pirimidin, izoksazoller ve pirazolinlerin sentezi ile birlikte çeşitli kimyasal reaksiyonların başlatılmasına ön ayak olur. Şalkonlar, yararlı terapötik bileşiklerin sentezinde de aracı olarak yer alır.

## 2.2. Şalkonların Sentez Yöntemleri

Dünyadaki pek çok araştırmacı bu bileşiklerin sentezi için şemalar rapor etmiştir. Belirtilen tüm yöntemler arasında Aldol kondensasyonu ve Claisen-Schmidt kondenzasyonu en geçerli yöntem olarak kabul edilmektedir.

Şalkonların sentezi için en iyi yöntem, sulu alkali bazlar [6],  $Ba(OH)_2$  [7], LiOH, mikro dalga ışınlaması ve ultrason ışınlaması [8] mevcutiyetinde konvansiyonel Claisen-Schmidt kondenzasyonudur. Diğer yöntemler arasında Suzuki reaksiyonu [9], Wittig reaksiyonu, sinnamoil klorür ile Friedel-Crafts açılması ve fenilsinnamatların Photo-Fries yeniden düzenlenmesi yer alır.

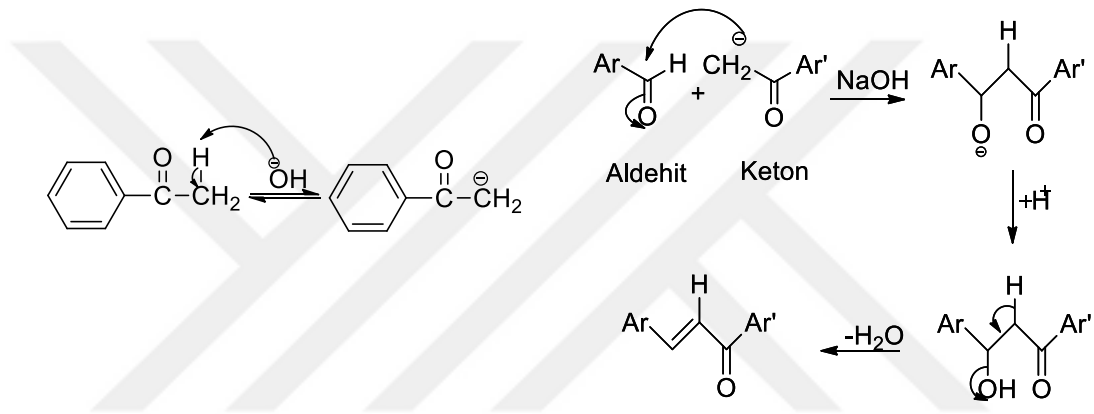
Aldol kondenzasyonu yoluyla şalkon sentezi için aldol oluşumu ve dehidrasyon basamaklarına ihtiyaç duyulur. Aldol ilavesinin tersinir olduğu kabul edildiğinden, enol eter kullanılarak yapılan Claisen-Schmidt yoğunlaşması alternatif bir yol olarak ortaya çıkmıştır. Aldol reaksiyonu ayrıca asidik koşullar altında gerçekleştirilir [10] başlıcaları; HCl,  $BF_3$ ,  $B_2O_3$  ve p-toluen sülfonik asittir. Son bir kaç yılda, şalkon sentezi için uyarlanmış bir dizi metot bildirilmiştir.

Çeşitli katalizörler ve reaktifleri içeren inovasyon teknikleri kullanılır; bunlar  $SOCl_2$  [11] doğal fosfat, lityum nitrat [12], amino aşılansız zeolitler [13], çinko oksit, su [14],  $Na_2CO_3$  [15], PEG400 [16], silika sülfürik asit [17],  $ZrCl_4$  ve iyonik sıvılardır

[18]. Bu yeni yöntemlerin başarısını örneğin; ağır reaksiyon koşulu, toksik reaktifler, güçlü asidik veya bazik koşullar, uzun reaksiyon süreleri, düşük verim ve düşük seçicilik özellikleri sınırlayarak engellemiştir.  $\alpha,\beta$  doymamış karbonil bileşiklerin sentezi için iyileştirilmiş stratejilerin geliştirilmesine hala gerek duyulmaktadır.

### 2.2.1. Baz katalizli şalkon sentezleri

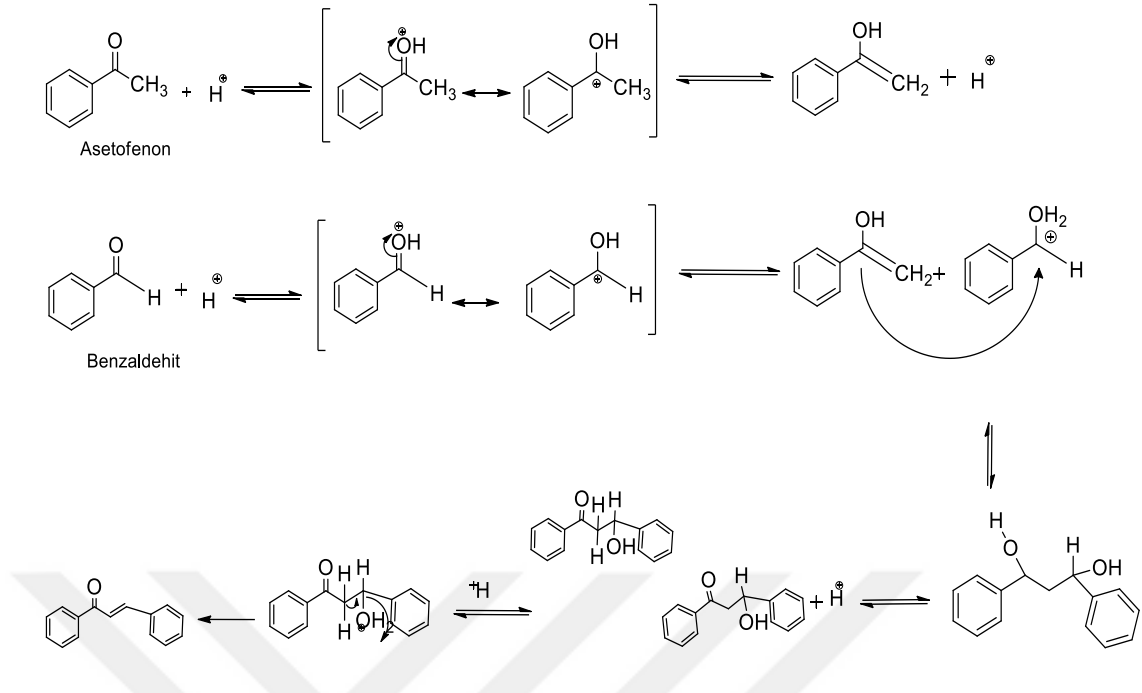
Baz katalizli şalkon sentezi ve mekanizması Şekil 2.2’de verilmiştir.



Şekil 2.2. Baz katalizli şalkon sentezi

### 2.2.2. Asit katalizli şalkon sentezleri

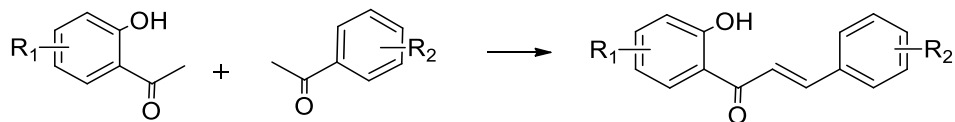
Asit katalizli şalkon sentezi ve mekanizması Şekil 2.3’de verilmiştir.



Şekil 2.3. Asit katalizli şalkon sentezi

### 2.2.3. Claisen-Schmidt sentez yöntemi

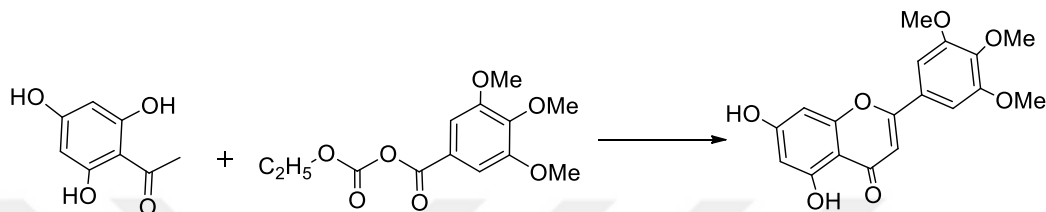
Asetofenon ile  $\alpha,\beta$ -doymamış keton veren benzaldehit türevleri arasındaki kondenzasyon Claisen-Schmidt reaksiyonu olarak adlandırılır [19]. 2'-hidroksi şalkon (3) elde etmek için 2-hidroksiasetofenon (1) ve benzaldehit (2) türevlerinin C6-C1 birimi gibi başlangıç maddelerinin ulaşılabilirliğinden dolayı C6-C3-C6 flavonoid temel maddesinin oluşturulmasında en iyi yöntemdir. 2'-hidroksi şalkon, asetofenon tarafından sağlanan A-halka substituent ( $R_1$  olarak gösterilen) ve benzaldehitin katkıda bulunduğu B-halka substituent ( $R_2$  olarak gösterilen) yapılarını içerir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Claisen-Schmidt reaksiyonu

### 2.2.4. Allan-Rabinson kondenzasyonu

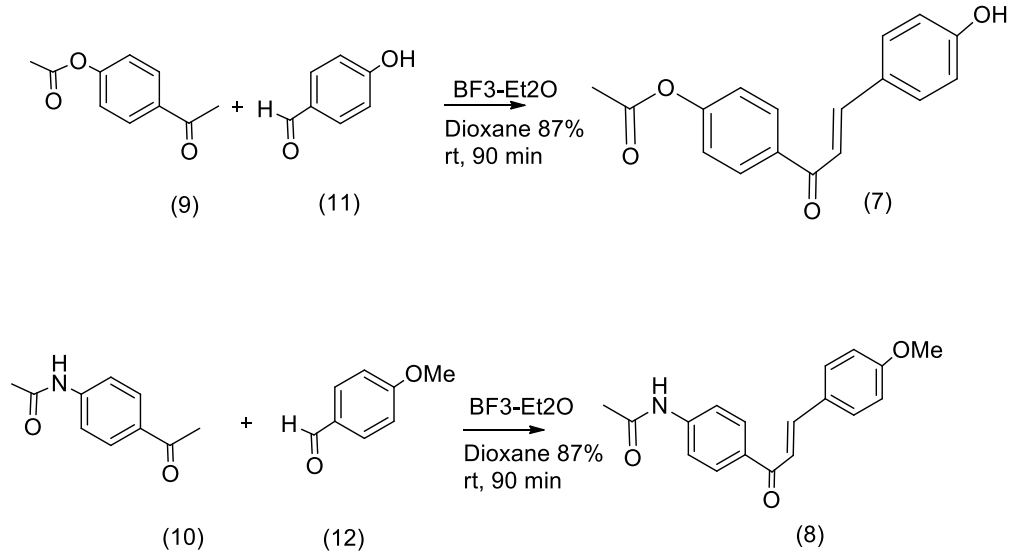
Allan-Rabinson kondenzasyonu esas olarak, başlangıç maddesi olan şalkonlarla flavonları sentezlemek için kullanılır. Aynı asidin tuzu ile katalize edilen aromatik anhidritlerle (5) 2,4,6 trihidroksi asetofenonun (4) kondenzasyonu ile kobayomini (6) elde edilir (Şekil 2.5) [20].



Şekil.2.5. Allan-Robinson kondenzasyonu

### 2.2.5. Bortriflorit-Eterler kullanarak şalkon sentezi

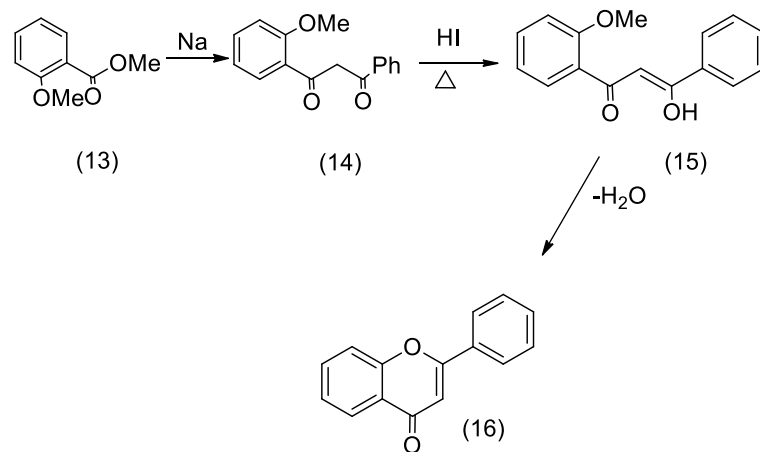
2007'de Narender ve Reddy,  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  ( $\text{BF}_3\cdot(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ ) kullanarak, çeşitli substitüe şalkon oluşturmak için yeni bir teknik geliştirmişlerdir. Bu yöntem yüksek verim, basit çalışma, kısa reaksiyon süreleri ve yan reaksiyon olmaması nedenlerinden dolayı öncelik verilmiştir. Bu metod, solvent içermeyen reaksiyonlar ve baza duyarlı fonksiyonel gruplara sahip olan sıvı reaktifler ile ilgili reaksiyonlar için uygulanmaktadır. Örneğin; esterler ve amitler O-asile edilmiş (7) veya N-asilatlanmış şalkonlar (8), yüksek verimlilikte kondenzasyon reaksiyonu ile O-asile edilmiş(9) veya N-asile edilmiş asetofenon (10) ve tek aromatik aldehit (11) veya (12) Şekil 2.6'da görüldüğü gibi  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  [21] ile katalize edilerek üretilmiştir.



Şekil 2.6.  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  kullanılarak O-asile edilmiş ve N-asilatlanmış şalkonların sentezi

### 2.2.6. Von-Konstanecki metodu

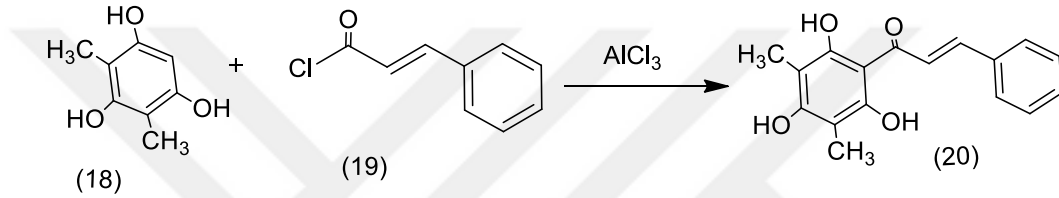
Sodyumun aktif olarak yer aldığı 2-metoksibenzoat (13) ve asetofenon reaksiyonunu içeren bu metot, (14) flavonları elde etmek için yaygın olarak kullanılır. Diketon bileşiği (15) Claisen kondenzasyonu ile hazırlandı. Flavonlar (16) asit muamelesi ile (15) reaksiyon sonrası oluşan suyun uzaklaştırılmasıyla (17) sentezlendi (Şekil 2.7.) [22].



Şekil 2.7. Von-Konstanecki metodu

### 2.2.7. Friedel-Crafts açilasyon yöntemi

Şalkonlar ayrıca Claisen-Schmidt reaksiyonuna ek olarak, bir fenolün doğrudan Friedel-Crafts açilasyonu ile de sentezlenebilir. Bu süreçte fenol A-halkasına dönüşürken, asile edici ajan hem B-halkası karbonlarını hem de üç karbon köprüyü C6-C3-C6 yapısını oluşturmak için reaksiyon ortamına sunar. (2,4-dimetil-1,3,5-triolbenzen (18) ve 3-fenilpropiyonil (19) ile birlikte Friedel-Crafts açilasyonu ile 2',4',6'-trihidroksi-3',5'-dimetilşalkon (20) üretildi (Şekil 2.8.) [23].



Şekil 2.8. Friedel-Craftsaçillenme ile sentezlenen şalkon

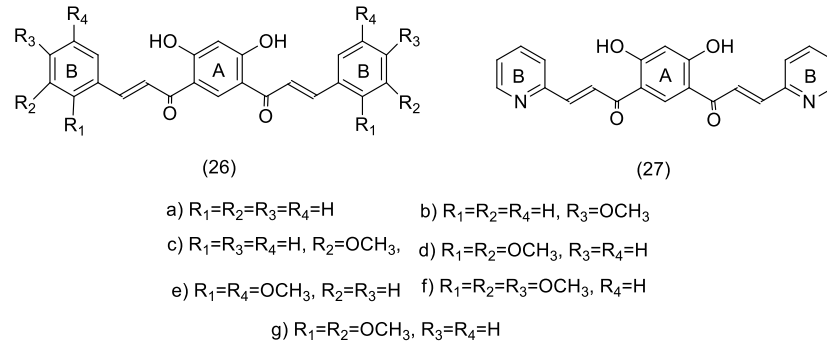
### 2.2.8. Çeşitli katalizörler varlığında şalkon sentezi

Katalizatörler her tekniğin gerekli bileşeni olduğundan, araştırmacılar çeşitli katalizatörler kullanmışlardır. Şalkon sentezlerinde kullanılan farklı katalizörler şunlardır; sodyum nitrat ile modifiye edilmiş doğal fosfat [24], karbon bazlı sert asit [25], SOCl<sub>2</sub>/ EtOH katalitik sistem [26], Li'nun MgO katalizörü üzerindeki etkisi [27], mezofor zirkonyum fosfat [28], Silikotungstik asit [29], Bambu'dan elde edilen yeni katı/sert sülfonik asit [30], TiO<sub>2</sub>-SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> [31], bizmut (III) klorür [32], LiOH.H<sub>2</sub>O [33], zirkonyum klorür [34], iyot [35], NaOH.Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [36], metal (II) kompleksleridir [37].

### 2.3. Şalkonların Biyolojik ve Farmakolojik Özellikleri

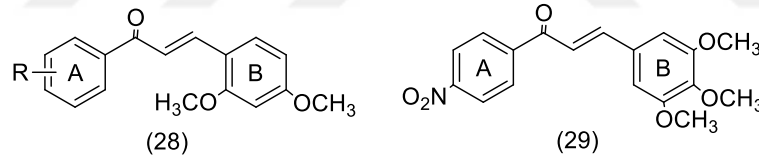
Şalkonların biyolojik ve farmakolojik özellikleri genel olarak Şekil 2.9'da verilmiştir.





Şekil 2.11. Bis-şalkon örnekleri

Claisen-Schmidt kondenzasyon yöntemi kullanılarak bir kaç metoksihidro şalkon sentezlendi ve renal hücreli kanser (ACHN), pankreatik kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (Calu1), küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (H460) ve kolon kanseri (HCT116) (Şekil 2.12) içeren beş insan kanser hücre serisine karşı sitotoksite aktivitesi için incelenmiştir [40].

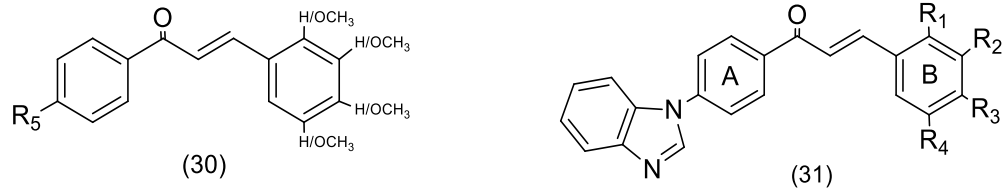


Şekil 2.12. Metoksilenmişşalkonlar (28) ve aktifliği yüksek yapılar

### 2.3.2. Anti-sıtma aktivitesi

Plasmodium türünün protozoan parazitlerinden kaynaklanan sıtma, özellikle tropikal ülkelerde morbidite ve mortaliteninin ana nedenidir. Şalkonların anti-sıtma ajanı olarak potansiyeli, Çin meyanının kökünde bulunan Licochalcone A'nın (Lic A) anti sıtma etkisi ispatlanarak, Chen ve arkadaşları [41] tarafından ilk kez 1994 yılında rapor edilmiştir.

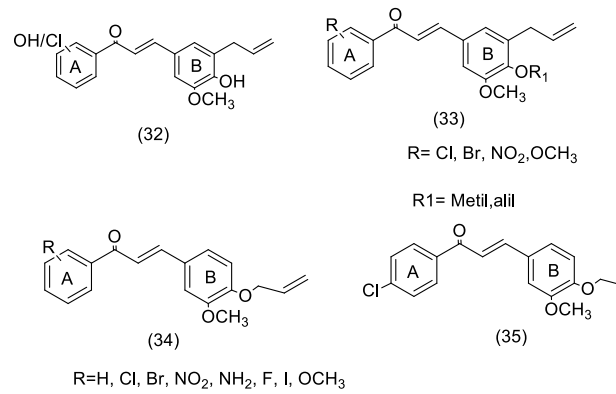
Yadav ve arkadaşları [42] 27 yeni şalkon türevleri sentezledi ve onların *P. falciparum*'un aseksül kan evrelerine karşı canlı dışı (in vitro) anti-sıtma aktivitelerini değerlendirdiler (Şekil 2.13.).



R<sub>5</sub>= pipiridin, pipirazin, prolidin, morfolin, pirol, imidazol, triazin

Şekil 2.13. Sıtma önleyici şalkonlar (30) ve kuvvetli yapılar (31)

Son zamanlarda, *Plasmodium falciparum*'un klorokin (CQ) duyarlı ve CQ-dirençli PfINDO suşlarına karşı, alkilenmiş şalkonun klorokinon serilerinin sentez ve canlı dışı sıtma ilacı (in vitro antimalaryal) değerlendirilmesi, Sharma ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (Şekil 2.14.) [43].

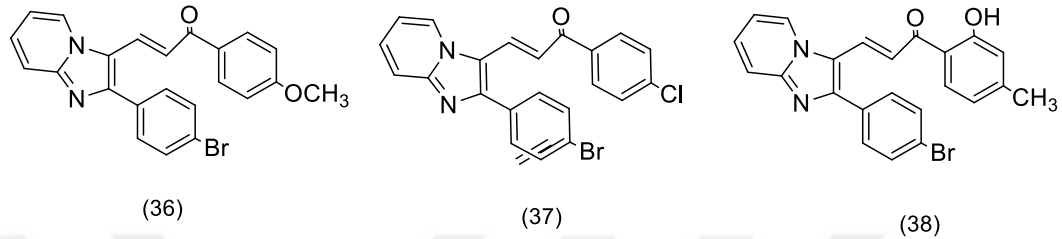


Şekil 2.14. Sıtma önleyici allinlenmiş şalkonlar

### 2.3.3. Anti-mikrobiyal aktivite

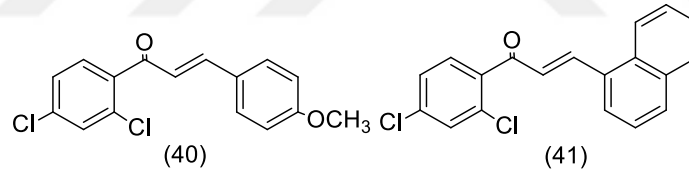
Çoklu ilaç direnci, dünya genelinde bulaşıcı hastalıkların alarm seviyesinin en önemli nedenlerinden biridir. Son zamanlarda literatürde anti baktariyel ajanlar

olarak şalkonların önemini vurgulayan bir kaç rapor belgelenmiştir ve bu bölümde tartışılmıştır. Bale ve diğerleri [44] cam plakalı agar difüzyon metodunu kullanarak in vitro anti bakteriyel (*Bacillus*, *Staphylococcus aureus*, *Aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*) ve antifungal aktivitesi (*Aspergillus niger*) için şalkonların (Şekil 2.15.) analoglarını sentezlemiş ve test etmişlerdir.



Şekil 2.15. Antibakteriyel şalkonlar

Claisene-Schmidt kondenzasyon yöntemi kullanılarak 1-(2',4'-Diklorofenil)-3-(substituedaril)-2-propen-1 [45] sentezlendi ve antimikrobiyal aktivitesi için difüzyon yöntemi kullanıldı. (Şekil 2.16.).

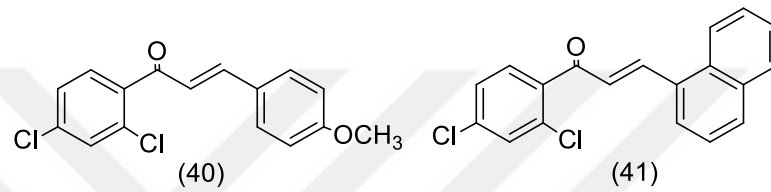


Şekil 2.16. 1-(2',4'-Diklorofenil)-3-(substituedaril)-2-propen-1-on

Genel olarak, elektron serbest bırakma (salma) grupları taşıyan bileşikler (metil, naftil) daha iyi antimikrobakteriyel aktivite sergiledi. Bileşik (40) 50 µg/ml konsantrasyonda *E. coli* (IZ=12mm) ve ardından *B. subtilis* (IZ=13mm) ve *Bacillus pumilis* (IZ=18mm)'e karşı maksimum aktivite gösterdi. Bileşik taşıyıcı naftil grubu (41) aynı konsantrasyonda *A. niger* (IZ=18mm)'e karşı maksimum antifungal aktivite sergiledi.

### 2.3.4. Anti-enflamatuar aktivite

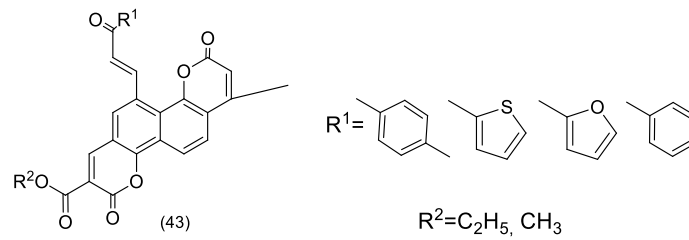
Vücutta inflamasyonun devam etmesi, ateroskleroz, diyabet, artrit ve hatta kanser gibi çeşitli hastalıklara yol açar. Arakidonik prostaglandinlerin ve tromboksanın dönüşümünü katalize eden COX enzimi, yeni anti-enflamatuar ajanların tasarımı için önemli bir hedeftir. Güçlü anti-enflamatuar ajanların geliştirilmesi için bir dizi şalkon curcumin türevleri (42) Liu ve arkadaşları tarafından sentezlendi [46] ve fare RAW 264.7 makrofajları kullanarak anti-enflamatuar aktiviteleri için tarandı (Şekil 2.17.).



R=O-alil, 4-O-p, 4-OH, 5-allyl, 4-OTHP etc.  
R'=O-alil, 4-O-prenyl, 4-OH, 2-Cl, 4-Br, 5-Br etc n=0, 2, 3

Şekil 2.17. Şalkon- kurcumin türevleri

Sashidhara ve arkadaşları tarafından; albino sıçanlarında paw ödemi yüklenmiş karragenin kullanarak bis-kumarin şalkon hibritlerinin (43) anti-enflamatuar değerlendirmesi, sentezi ve anti-oksidan olarak değerlendirilmesi rapor edilmiştir (Şekil 2.18.).



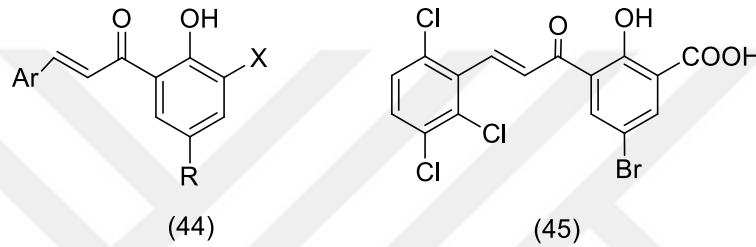
Şekil 2.18. Bis-kumarin şalkon hibritleri

### 2.3.5. Anti-HIV ajanları

Edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu (AIDS) 1980 yılındaki keşfinden bu yana yıkıcı bir hastalık haline gelmiştir. AIDS'den sorumlu olan insan immün (bağışıklık)

yetmezlik virüsü (HIV), birkaç maligniteler ve ciddi enfeksiyonlara eğilimli vücudu iyileştiren immün sistemini güçsüzleştirerek zayıflatır. AIDS'in tedavisi için mevcut kullanılan ilaçlar yeterince verimli değildir, bu durum dünya çapında hızlıca yeni ve etkili anti-HIV ilaçlarının keşfine yol açmıştır.

Sharma ve diğerleri [47] Şekil 2.19'da gösterildiği gibi yeni 3-keto salisilik asit şalkon türevlerini (44); viral replikasyon (yineleme) ve hayatta kalmak için gerekli bir enzim, HIV-1 integralini inhibe ederek anti-HIV ajanı olarak potansiyellerini (hem bölünme hem de standart inhibitör aktivitesi) tasarlamış ve sentezlemişlerdir.



Ar= Ph, 2-Cl-Ph, 2-F-Ph, 3-Cl-Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph,  
4-I-Ph, 2,4-Cl-Ph, 2,3-Cl-Ph, 2,3,4-MeO-Ph, 2,5-Cl-Ph, 2,3-MeO-Ph etc.  
X= COOH, CN, NO<sub>2</sub>, R=Cl, Br, F, CH<sub>3</sub>

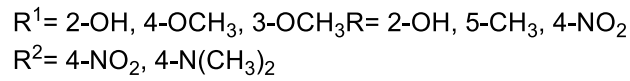
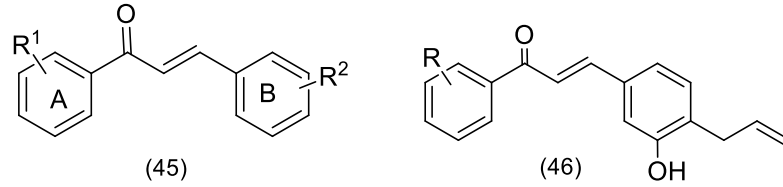
Şekil 2.19. Anti-HIV salisilik asit-şalkon türevleri

### 2.3.6. Anti-oksidant ajanlar

Biyolojik süreçler sırasında oluşan çeşitli serbest radikaller ve oksijen türleri, oksidasyon yoluyla DNA'ya, proteinlere, lipidlere vb. zarar verebilir ve yaşlanma, kanser, ateroskleroz (damar sertliği) ile ilgili çeşitli dejeneratif (bozulma eğilimi olan) süreçleri başlatabilir. Bu nedenle, serbest radikallerin biyolojik sistemden uzaklaştırılması, hücrel makinelere sürdürülebilirliği için çok önemlidir. Serbest radikal toplayıcıları olarak da bilinen antioksidanlar, serbest radikal türlerini yakalama eğilimindedirler.

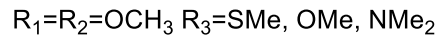
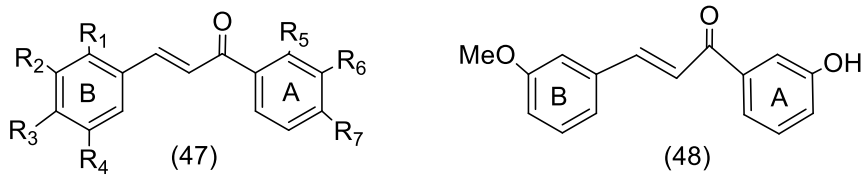
Şalkon türevleri, potansiyellerini anti-oksidan türler olarak göstermişlerdir. Claisen-Schmidt kondenzasyon yöntemini kullanarak, yeni şalkonlar (45) ve alkilenmiş analogları (46), Doan ve arkadaşları tarafından sentezlendi [48]. Anti-mikrobiyal

taramaya ek olarak serbest radikal süpürücü yöntemi DPPD kullanılarak anti-oksidan aktiviteleri için değerlendirildi (Şekil 2.20.).



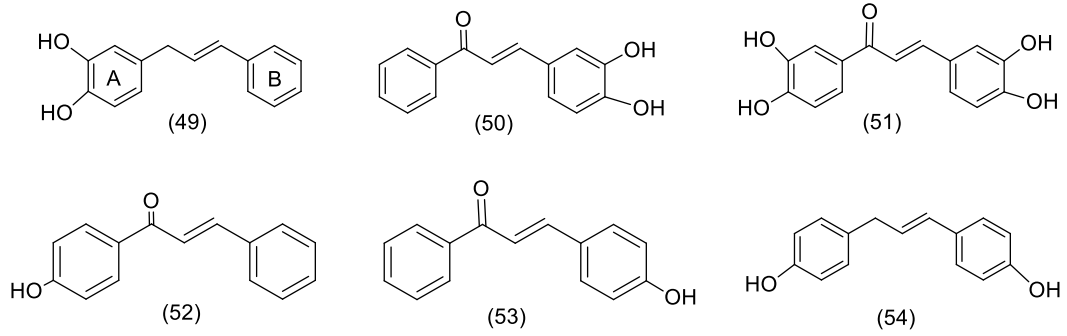
Şekil 2.20. Anti-oksidan şalkonlar (45) ve alillenmiş analogları (46)

Sivakumar ve iş arkadaşları [49] benzer Claisene Schmidt kondenzasyon yaklaşımını kullanarak şalkon türevini (47) sentezlemişler ve bunların anti-oksidan aktiviteleri taranmıştır. Dört farklı deney kullanılıyor (konsantrasyon = 50 mg/ml), hidrojen peroksit süpürücü, indirgen güç, DPPH radikal süpürücü ve süper oksit radikal süpürücü (Şekil 2.21.).



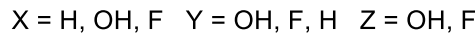
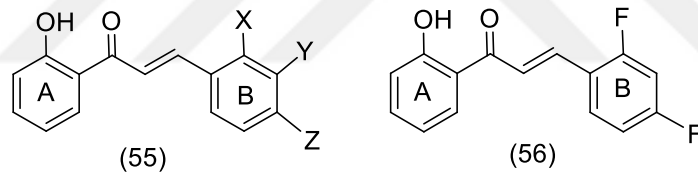
Şekil 2.21. Anti-oksidan şalkon analogları ve yüksek aktiviteli analog

Hidroksil-şalkonların sentezi ve bunların sistematik anti oksidan çalışmaları kararlı galvinoksil ( $\text{GO}\bullet$ ) radikaline karşı, etanol ve etil asetatta, insan kırmızı kan hücrelerinin serbest radikal-aracılı lipit peroksidasyonunda ve DNA zincir kırıklarında rapor edilir (Şekil 2.22.) [50].



Şekil 2.22. Hidroksi şalkonlar

Hidrojenin, florür ile biyoizosterik substitutasyonu herhangi bir kapsamlı stereo kimyasal distorsiyon (tahrifat-yapı sapması) olmaksızın, birçok güçlü biyolojik aktif molekülün oluşumuna yol açmıştır [51]. Biyolojik sistemden daha hızlı eliminasyon ve zayıf biyo yararları sahip florinlenmiş şalkonların sentezi (55) Padhye ve arkadaşları tarafından gerçekleştirildi (Şekil 2.23.) [52].



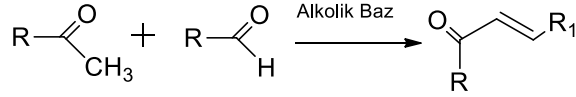
Şekil 2.23. Florlanmış şalkonlar

## 2.4. Heteroaril Şalkonlar

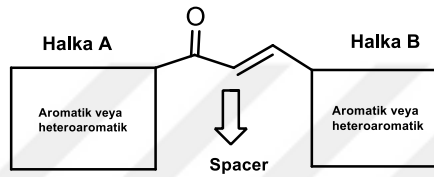
Şalkonların, pirazolin, oksazolin, tiazin, oksazin ve pirimidin gibi çeşitli heterosiklik sistemlerin geliştirilmesi için çok yönlü ara ürünlerdir [53-57]. Bu temel yapının oluşumu şalkonun  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil biriminin siklizasyon reaksiyonu ile meydana getirilir.

Heteroaril şalkonlar iki yolla hazırlanır. İlk olarak, heterosiklik temel yapısının asetil türevi ve substitüe aromatik aldehit temel yapısı arasında Claisen-Schmidt

kondenzasyonudur. İkincisi, asetofenon türevleri ve bazik ortamın varlığında çeşitli heterosiklik aldehytleri ile heteroaril şalkonun ortak tasarımı (Şekil 2.24.) olarak gösterilmiştir.



R = Fenil veya heterosiklik; R<sub>1</sub> = Fenil veya heterosiklik

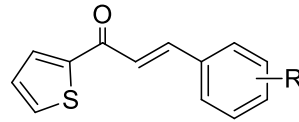


Şekil 2.24. Heteroaril şalkonların tasarımı

#### 2.4.1. Tiyofenil şalkonlar

Vasconcelos ve diğerleri [58] substitute aromatik aldehyt ve 2-asetil tiyofenden bir dizi tiyofen bazlı şalkonları sentezlemiştir. (Şekil 2.25.) Sentezlenen tüm türevler, insan kolon adenokarsinoma (salgı bezi kanseri) hücreleri üzerinde sitotoksisite için test edildi. Başlangıçta, şalkonların HT-29 hücreleri üzerindeki sitotoksik aktivitesini değerlendirdiler.

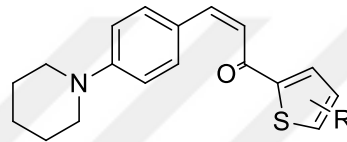
Test edilen bileşikler arasında, 3-(4-bromofenil)-1-(tiyofen-2-il) prop-2-en-1-ol ve 3-(2-nitrofenil)-1-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-ol bileşikler tüm maruz kalma sürelerinde daha düşük IC<sub>50</sub> değerlerine sahip MTT analizinde, daha büyük sitotoksisite gösterdi. Bu bileşiklerden kaynaklanan hücre ölümünün doğasını daha iyi anlamak için apoptotik/apoptotik olmayan ölüm ile ilgili farklı mekanizmalar üzerinde çalışmışlardır. Onlar araştırmalarında; kolorektal kanser hücreleri üzerinde şalkonların sitotoksit aktivitelerin, apoptosisle gerçekleştiği sonucuna varmışlardır.



R= 2- nitro, 3- nitro, 4-nitro,4-metoksi, 4- broma

Şekil 2.25. Tiyofen bazlı şalkon

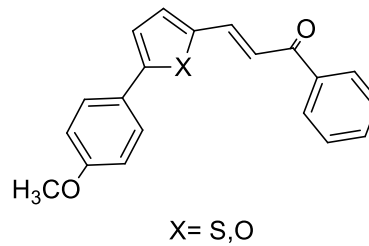
Rizvi ve diğerleri [59] bir dizi piperidil-tiyenil şalkonu sentezlemiştir (Şekil 2.26) ve sitotoksik ve anti-HIV-1 aktiviteleri için taranmıştır. Sentetik strateji, 4-piperidin-1-il-benzaldehit temel maddesi ve çeşitli substitute 2-asetil tiyofen türevleri arasındaki reaksiyonu içermektedir.



R= 3-metil, 4-metil, 5-metil ,3,5-dimetil,  
3-kloro, 5-kloro,3-bromo,5-bromo,  
5-iyodo

Şekil 2.26. Piperidil-tiyenil şalkonu

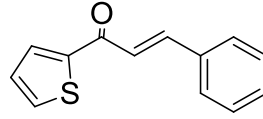
Solomon ve Lee [60], yeni bir dizi heteroaril şalkon bileşiğini (Şekil 2.27), iki göğüs kanseri hücre dizisi ve kanserle uyumlu olmayan bir göğüs kanseri hücresi dizisi üzerinde antiproliferatif etkileri için tasarlanmış, sentezlenmiştir ve incelenmiştir.



Şekil 2.27. Bazı heteroaril şalkonların yapısı

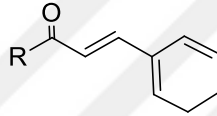
Lee ve diğerleri [61] heteroaril şalkonları, 3-fenil-1-tiyofen-2-il-propenon (Şekil 2.28) gibi canlı organizmada (in vivo) HUVEC'ler ve canlı organizmada (in vivo)

chickchorioallantoic membran kullanarak VEGF ile indüklenen anjiyojenez (kan damarları oluşumu) üzerinde inhibitör etkilerini tarayarak incelemiştir.



Şekil 2.28. Tiyofenil şalkonların yapısı

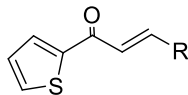
Tran ve diğerleri [62] substitüe benzaldehitler ve heteroaril metil ketonlar arasında Claisen-Schmidt kondenzasyon reaksiyonları ile bir dizi basit heterosiklik şalkon analoglarını (Şekil 2.29) sentezlemiş ve antibakteriyel aktiviteleri için değerlendirmişlerdir.



R = tiyofen-2-yl, furan-2-yl

Şekil 2.29. Antibakteriyel özellik gösteren bazı heteroaril şalkonlar

Ramesh ve Rao [63], 2-asetil tiyofenden, bazı tiyofenbazlı şalkonları (Şekil 2.30.) sentezlemiş ve anti-enflamatuar (iltihap sökücü) aktivite için taramışlardır. Sentezlenen tüm bileşikler % 50-80 arasında anti-enflamatuar aktivite gösterirken, standart ilaç pençe (paw) ödeminde % 80-85 inhibisyon (engelleme, azaltma) göstermiştir.

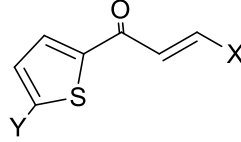


R = 3,4,5-timetoksi fenil, p-kloro & p-metoksifenil, N, N-dimetil aminofenil, 2,4-dikloro fenil

Şekil 2.30. Anti-enflamatuar aktiviteye sahip tiyofenil şalkon türevi

Bag [64], bir heteroaromatik halkanın (tiyofen) parçası veya bir yan zincir olarak (tiyometil grubu) sülfür içeren şalkonlardan bir dizi sentezlemiştir (Şekil 2.31.) ve

onların canlı organizmada antifungal (mantar önleyici) testlerini de yapmıştır. Onların biyolojik aktiviteleri, flukonazole duyarlılığına hemde fluconazole dirençli *Candida albicans* gerilmelerine (strains) karşı değerlendirilmiştir.



Y=H, Br X = fenil-4-tiyometil, 3, 4-dimetoksi fenil, 4-metoksi fenil, bifenil

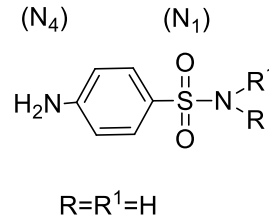
Şekil 2.31. Antifungal aktiviteye sahip heteroaril şalkon türevleri

## 2.5. Sülfonamidler, Sentezleri ve Biyolojik Özellikleri

Sülfonamidler çeşitli hastalıklara karşı önleyici ve kemoterapötik olarak kullanılan ilaçlardır [65]. Bu fonksiyona sahip antihipertansif ajan bosetan [66], antibakteriyel [67], antiprotozoal [68], antifungal [69], antiinflamatuvar [70], nonpeptidik vazopressin reseptör antagonistlerini [71] ve translayon reseptör inhibitörleri [72] dahil 30'un üzerinde ilaç klinik olarak kullanılır.

Ticari öneme sahip karbonik anhidraz inhibitörleri olarak kullanılan bazı önemli sülfonamid türevleri [73], aynı zamanda idrar, bağırsak ve oftalmik enfeksiyonlar, scalds, ülseratif kolitler [74], eklem iltihabı [75], fosfodiesteraz-5 olarak bilinen erektsiyon bozukluğu ticari adı Viagra olarak bilinen [76] ve obezite tedavisi [77] için etkindir. Yakın zamanda, sülfonamidler bir kanser ajanı [78], antiviral HIV proteaz inhibitörü amprenavir [79] ve Alzheimer hastalığında [80] kullanılır.

Sülfonamidler, Şekil 2.32'de verilen genel bir yapıya sahip olan bileşiklerdir. Sülfonamid keşfinden sonra binlerce kimyasal varyasyon incelendi ve en iyi terapötik sonuçlar,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubunda bir hidrojen atomunun yerini heterosiklik halka ile değiştiren bileşiklerden elde edilmiştir [81].



Şekil 2.32. Sülfonamidlerin genel yapısı

Bugüne kadar yirmi binden fazla sülfonilamid türevi sentezlenmiştir. Bu sentezler, ana yapıda değişken farmakolojik özelliklere sahip yeni bileşiklerin keşfiyle sonuçlanmıştır (R, R<sup>1</sup> = hidrojen, alkil, aril veya heteroaril vb.).

N1 grubunun lipofilitesi, protein yağ bağlamada en büyük etkiye sahiptir ve genel olarak daha fazla yağ çözücü bir sülfonamid, daha fazla proteine bağlı olacaktır [82]. Anilin (N4) amino grubu, aktivite için çok önemlidir. Çünkü ön ilaç yapımı dışında herhangi bir modifikasyon ve aktivite kaybına neden olur [83]. Bunlardan başka sülfonamidler eğer p-amino grubu açılınmış, benzen substitute durumda ve sülfonamid grubu doğrudan benzen halkasına bağlanmamış ise aktif değildir.

Daha ileri çalışmalar modifiye sülfonamidlerin, yüksek oranda antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu ortaya çıkardı [84]. Alifatik sülfonamidler Gram (-) bakteriler için Gram (+) 'dan daha güçlü antibakteriyel aktiviteye sahiptir ve karbon zincirinin uzunluğu arttıkça antibakteriyel aktivite de azalır [85]. Ayrıca yeni makrosiklik bis-sülfonamidler antimikrobiyal aktiviteler göstermiştir [86].

### 2.5.1. Tiyollerden sülfonil klorür aracılığıyla sülfonamidlerin sentezi

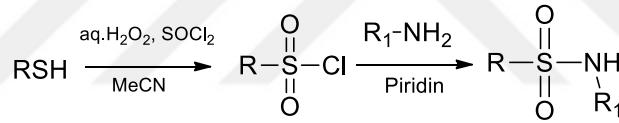
Sülfonamidlerin geniş uygulanabilirliği nedeniyle, bunların sentezi için genel ve etkili yöntemler bulunmak istenmiştir. Böylece bu bileşiklerin sentezine devamlı bir ilgi olmaktadır.

Bugüne kadar birçok sentetik yöntem bildirilmiştir. En yaygın ve yeni yöntemlerden bazıları aşağıda kısaca gösterilmiştir. Sülfonil klorür aracıyla veya katalizatör olarak geçiş metalleri Grignard reaktifleri kullanılarak sağlanabilir.

Bazların varlığında aminlerin kloridlerle sülfonilasyonu, sülfonamitlerin hazırlanması için en tipik yöntemdir. Bu metot bir baz varlığında sülfonil klorürlerle birlikte, birincil veya ikincil aminler ve amonyak tarafından nükleofilik atağı içerir. Bu metot verimli olmasına rağmen, bazılarının depolanması ve kullanılması zor olan sülfonil klorürün uygulamaya elverişli olması gerekir. Buna karşılık sülfonil klorürler, ilgili tiyollerden, genellikle Cl<sub>2</sub> gazının sulu aside veya tiyol içeren iki fazlı bir karışıma karışmasıyla bir takım yöntemler kullanılarak hazırlanabilir.

Sülfonil klorürler, ayrıca sülfonik asitlerin klorlayıcı ajan olarak SOCl<sub>2</sub> [87], POCl<sub>3</sub> [88] veya PCl<sub>5</sub> [89] gibi klorlayıcı maddelerle işlenmesi suretiyle de hazırlanır.

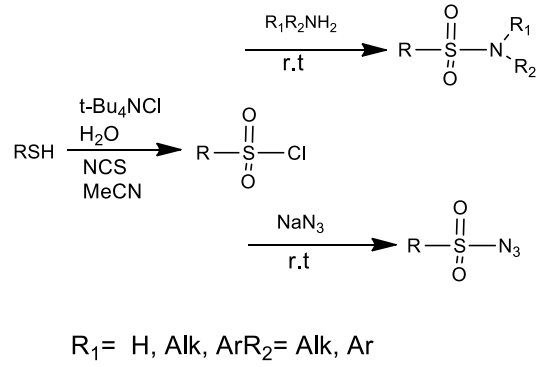
Son dönemde, tiyollerin sülfonamitlere H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-SOCl<sub>2</sub> ile doğrudan oksidatif dönüşümü (Şekil 2.33) Bahrami ve arkadaşları tarafından raporlanmıştır [90]. Bundan dolayı aminlerle birlikte hareket edildiğinde, muadil sülfonamitler çok kısa reaksiyon sürelerinde yüksek verimlilikte elde edilmiştir [91].



Şekil 2.33. Tiyollerin H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-SOCl<sub>2</sub> ile sülfonamitlere dönüştürülmesi

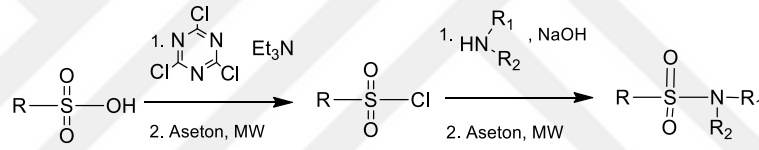
Sülfonamitler, ariltiyoller elektron veren veya elektron alan substituentleri taşıdıklarında, kolayca yüksek verimlilikte hazırlanmıştır [92].

Son zamanlarda bu standart yöntemin modifikasyonu; ortamda asetonitrile sülfonil klorür veren tetra butil amonyum klorür-su sistemi ve N-klorosüksinimit (NCS) kullanımı ile alakalıdır. Ayrıca bu bilim adamları NaN<sub>3</sub>'in varlığında bu koşullar altında tiyollerden sülfonil azidlerin hazırlanması için tek pot prosesi geliştirilmiştir. Sülfonik asitlerden sülfonil azitlerin elde edildiği bu tek pot sentezi Jong ve arkadaşları tarafından raporlanmıştır [93]. Avantajları mükemmel verimler, reaktiflerin uygunluğu ve ucuzluğu, kolay ve temiz çalışma, aşırı hızlı reaksiyon ve kimyasal seçicilik olarak sıralanabilir (Şekil 2.34).



Şekil 2.34. N-klorosüksinimit (NCS) kullanılarak sülfonamit sentezi

Sülfonil klorür sülfonik asitten başlayan ara ürün olarak meydana gelir. Kolay ve kullanışlı bir şekilde, bu sentez; mikro dalga ışınlama altında gerçekleştirilir ve iyi fonksiyonel grup toleransı ve yüksek verim göstermiştir (Şekil 2.35.) [94].



Şekil. 2.35. Mikrodalga ışıması kullanılarak sülfonamitlerin sentezi

## BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

### 3.1. Materyal

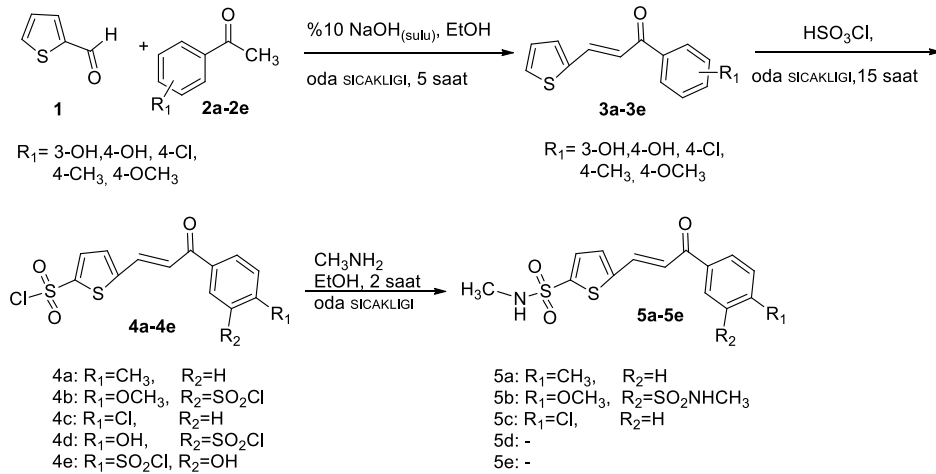
Deneyleerde ISO-LAB marka ısıtıcılı karıştırıcılar kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde HEIDOLPH Labaroto 4000 marka döner buharlaştırıcı cihazları kullanıldı. Tartımlar OHAUS Analytical marka hassas terazide yapıldı.

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

Çalışmada kullanılan yüksek saflıktaki çözücü ve kimyasallar Merck ve Sigma-Aldrich firmalarından satın alındı.

### 3.2. Yöntem

Bu çalışmada yapılan sentez basamakları Şekil 3.1.'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Sülfonamid grubu içeren tiyofenilşalkon türevlerinin sentezi

### 3.2.1. Yöntem A: Tiyofenilşalkon türevlerinin (3a-3e) sentezi

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

### 3.2.2. Yöntem B: Tiyofenilşalkon-2-sülfonilchlorür (4a-4e) sentezi

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

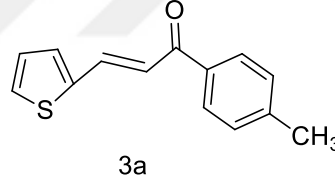
### 3.2.3. Yöntem C: Tiyofenilşalkon-2-(N-metil)-sülfonamid (5a-5c) sentezi

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

## BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

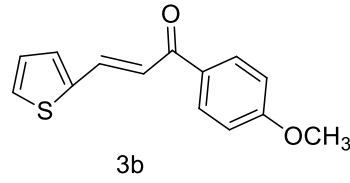
### 4.1. Sentezlenen Tiyofenilşalkon Bileşiklerinin Spektral Verileri

(E)-3-(tiyofen-2-il)-1-(p-tolil)prop-2-en-1-on (3a) (Şekil 4.1.) sarı renkli olup %92 verimle yöntem-A'ya göre sentezlendi.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 2.43 (3H, s), 7.07-7.10 (1H, dd,  $J_1=1.2$  Hz,  $J_2=3.8$  Hz), 7.26-7.36 (4H, m), 7.41 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 7.90-7.96 (3H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 21.9, 120.9, 128.6, 128.8, 128.9, 129.6, 132.2, 135.7, 137.1, 140.7, 143.9, 189.6.  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla EK 1'de verilmiştir.



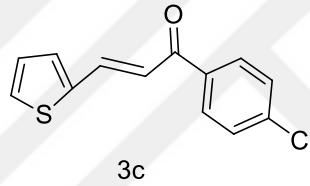
Şekil 4.1. 3a numaralı bileşiğin yapısı

(E)-1-(4-metoksifenil)-3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (3b) (Şekil 4.2.) krem renkli olup %96 verimle yöntem-A'ya göre sentezlendi.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 3.88 (3H, s), 6.98 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.07-7.10 (1H, dd,  $J_1=1.2$  Hz,  $J_2=3.8$  Hz), 7.26-7.37 (2H, m), 7.40 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 7.93 (1H, d,  $J=15.2$  Hz), 8.02 (2H, d,  $J=8.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 55.7, 114.1, 120.8, 128.5, 128.7, 130.9, 131.2, 132.1, 136.7, 140.8, 163.6, 188.3.  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla EK 2'de verilmiştir.



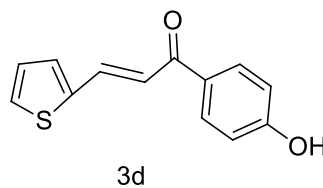
Şekil 4.2. 3b numaralı bileşiğin yapısı

(E)-1-(4-klorofenil)-3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (3c) (Şekil 4.3.) sarı renkli olup %95 verimle yöntem-A'ya göre sentezlendi.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 7.10 (1H, t,  $J=4.4$  Hz), 7.28 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=3.5$  Hz), 7.44 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 7.47 (2H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.93-7.98 (3H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ /ppm: 120.3, 128.7, 129.2, 129.4, 130.1, 132.7, 136.6, 137.9, 139.4, 140.4, 188.7.  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla EK 3'de verilmiştir.



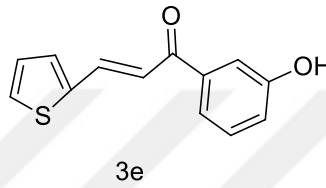
Şekil 4.3. 3c numaralı bileşiğin yapısı

(E)-1-(4-hidroksifenil)-3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (3d) (Şekil 4.4.) krem renkli olup %88 verimle yöntem-A'ya göre sentezlendi.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 6.90 (2H, d,  $J= 8.5$  Hz), 7.19 (1H, t,  $J=5.0$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J= 15.2$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=3.5$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J= 5.0$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J=15.2$  Hz), 8.01 (2H, d,  $J= 8.5$  Hz), 0.43 (1H, s, OH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 MHz)  $\delta$ /ppm: 116.1, 121.0, 129.3, 129.6, 130.5, 131.7, 133.0, 136.2, 140.6, 162.8, 187.2.  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla EK 4'te verilmiştir.



Şekil 4.4. 3d numaralı bileşiğin yapısı

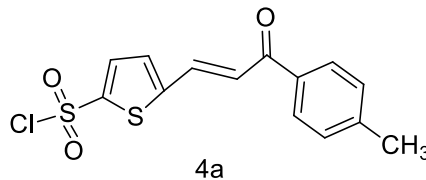
(E)-1-(3-hidroksifenil)-3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (3e) (Şekil 4.5.) krem renkli olup %90 verimle yöntem-A'ya göre sentezlendi.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 7.06 (1H, D,  $J= 6.4\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, t,  $J=4.1\text{ Hz}$ ), 7.37 (2H, m), 7.47 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J= 7.6\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=3.3\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J= 5.0\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, d,  $J= 15.5\text{ Hz}$ ), 9.83 (1H, s, OH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$ /ppm: 115.1, 120.0, 120.9, 121.0, 129.4, 130.6, 131.1, 133.6, 137.2, 139.5, 140.3, 158.4, 189.2.  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla EK 5'de verilmiştir.



Şekil 4.5. 3e numaralı bileşiğin yapısı

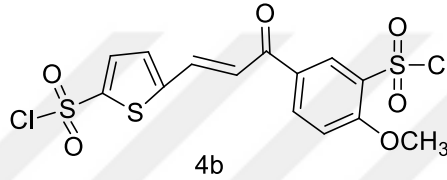
#### 4.2. Sentezlenen Tiyofenilşalkon-2-sülfonil klorür Bileşiklerinin Spektral Verileri

(E)-5-(3-okso-3-(p-tolil)prop-1-en-1-il)tiyofen-2-sülfonil klorür (4a) (Şekil 4.6.) kahverengi renkli olup %77 verimle yöntem-B'ye göre sentezlendi.  $^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ +DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 2,46 (3H, s), 7.26-7.35 (3H, m), 7.53 (1H, s,  $J= 15.5\text{ Hz}$ ), 7.82-7.88 (2H, m), 7.94 (2H, d,  $J= 8.0\text{Hz}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl $_3$ +DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$ /ppm: 22.0, 125.7, 128.9, 129.9, 130.1, 134.1, 134.8, 135.4, 144.1, 145.0, 150.0, 188.3.  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla EK 6'da verilmiştir.



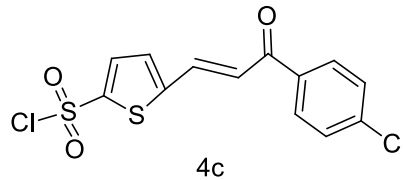
Şekil 4.6. 4a numaralı bileşiğin yapısı

(E)-5-(3-(3-(klorosülfonil)-4-metoksifenil)-3-oksoprop-1-en-1-il)tiyofen-2-sülfonil klorür (4b) (Şekil 4.7.) koyu kahverengi renginde olup %82 verimle yöntem-A'ye göre sentezlendi.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 4.19 (3H, s), 7.28 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=4.1$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J=15.5$  Hz), 7.84-7.86 (1H, dd,  $J_1=0.6$  Hz,  $J_2=4.1$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=15.3$  Hz), 8.39-8.42 (1H, dd,  $J_1=1.57$  Hz,  $J_2=8.8$  Hz), 8.61 (1H, d,  $J=0.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ /ppm: 57.6, 113.8, 123.9, 129.6, 130.7, 130.8, 132.0, 135.4, 135.6, 137.7, 144.8, 149.1, 161.1, 185.2.  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla EK 7'de verilmiştir.



Şekil 4.7. 4b numaralı bileşiğin yapısı

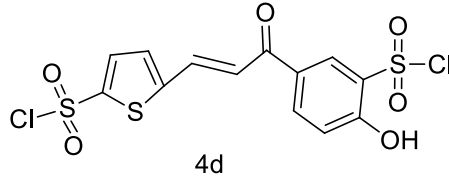
(E)-5-(3-(4-klorofenil)-3-oksoprop-1-en-1-il)tiyofen-2-sülfonil klorür (4c) (Şekil 4.8.) koyu kahverengi renginde olup %80 verimle yöntem-B'ye göre sentezlendi.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 7.12 (1H, d,  $J=3.5$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 7.54-7.60 (3H, m), 7.83 (1H, d,  $J=15.2$  Hz), 8.00 (2H, d,  $J=7.3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ /ppm: 125.0, 129.5, 130.2, 130.6, 134.9, 135.4, 135.6, 140.4, 144.5, 149.5, 187.6.  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla EK 8'de verilmiştir.



Şekil 4.8. 4c numaralı bileşiğin yapısı

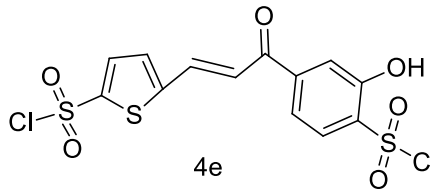
(E)-5-(3-(3-(klorosülfonil)-4-hidroksifenil)-3-oksoprop-1-en-1-il)tiyofen-2-sülfonil klorür (4d) (Şekil 4.9.) siyah renkli olup %68 verimle yöntem-B'ye göre sentezlendi.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 7.02 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.25 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J=15.5$  Hz), 7.58-7.63 (2H, m), 7.95-9.99 (1H, dd,  $J_1=2.0$

Hz  $J_2= 8.8$ ), 8.26 (1H, d,  $J=2.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 117.5, 121.0, 127.6, 128.9, 129.2, 131.5, 132.5, 132.8, 136.8, 140.4, 154.3, 158.4, 187.0.  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla EK 9’da verilmiştir.



Şekil 4.9. 4d numaralı bileşiğin yapısı

(E)-5-(3-(4-(klorosülfonil)-3-hidroksifenil)-3-oksoprop-1-en-1-il)tiyofen-2-sülfonil klorür (4e) (Şekil 4.10.) siyah renkli olup %62 verimle yöntem-B’ye göre sentezlendi.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7.02 (1H, d,  $J= 8.0$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J= 8.0$  Hz), 7.36-7.45 (3H, m), 7.53 (1H, d,  $J= 7.3$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J= 15.3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 115.1, 120.1, 121.0, 121.4, 127.5, 130.6, 132.7, 137.4, 139.5, 140.2, 154.9, 158.4, 189.1.  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla EK 10’da verilmiştir.

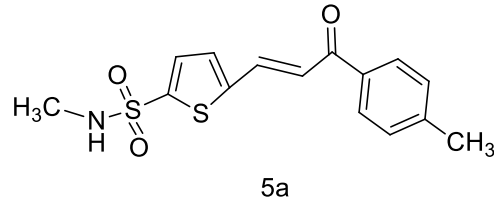


Şekil 4.10. 4e numaralı bileşiğin yapısı

### 4.3. Sentezlenen Tiyofenilşalkon-2-(N-metil)-sülfonamid Bileşiklerinin Spektral Verileri

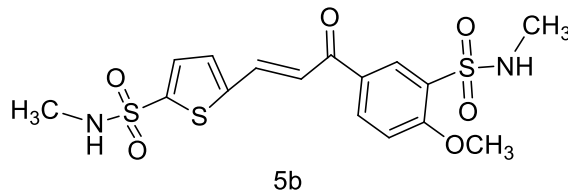
(E)-N-metil-5-(3-okso-3-(p-tolil)prop-1-en-1-il)tiyofen-2-sülfonamid (5a) (Şekil 4.11.) kahverengi renkte olup %90 verimle yöntem-C’ye göre sentezlendi.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3+\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 2.34 (3H, s), 2.60 (3H, s), 7.20-7.26

(3H, m), 7.30 (1H, d,  $J= 15.2$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J= 3.8$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J=15.2$  Hz), 7.81 (2H, d,  $J=8.2$  Hz),  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$ , 75 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 21.9, 29.4, 123.5, 128.8, 129.7, 130.9, 132.3, 135.1, 135.4, 142.1, 144.4, 145.6, 188.9.  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla EK 11’de verilmiştir.



Şekil 4.11. 5a numaralı bileşiğin yapısı

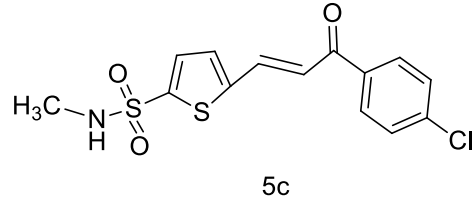
(E)-5-(3-(4-metoksi-3-(N-metilsülfamoil)fenil)-3-oksoprop-1-en-1-il)-N-metiltiyofen-2-sülfonamit (5b) (Şekil 4.12.) koyu kahverengi renginde olup %84 verimle yöntem-C’ye göre sentezlendi.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 2.41 (3H, d,  $J= 4.7$  Hz), 2.53 (3H, d,  $J= 4.7$  Hz), 4.00 (3H, s), 7.27 (1H, q,  $J=4.6$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J= 8.8$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J= 3.8$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J= 3.8$  Hz), 7.77-7.93 (2H, m), 8.37 (1H, s), 8.49 (1H, d,  $J= 8.5\text{Hz}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 29.4, 29.5, 57.6, 113.5, 123.5, 127.8, 129.8, 131.1, 132.9(x2), 136.1, 136.2, 142.7, 145.3, 160.7, 186.8.  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla EK 12’de verilmiştir.



Şekil 4.12. 5b numaralı bileşiğin yapısı

(E)-5-(3-(4-klorofenil)-3-oksoprop-1-en-1-il)-N-metiltiyofen-2-sülfonamit (5c) (Şekil 4.13.) koyu kahverengi renginde olup %73 verimle yöntem-C’ye göre sentezlendi.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 2.56 (3H, s), 7.61-7.70 (3H, m),

7.77-7.82 (3H, m), 7.94 (1H, d,  $J= 15.5\text{Hz}$ ), 8.18 (2H, d,  $J= 8.2\text{ Hz}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 29.5, 123.7, 129.6, 131.2, 131.3, 132.8, 132.9, 136.4, 139.1, 142.9, 145.2, 188.1.  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla EK 13'de verilmiştir.



Şekil 4.13. 5c numaralı bileşiğin yapısı

5d ve 5e numaralı bileşikler elde edilememiştir.

## BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

2-tiyofenilaldehit farklı asetofenon türevleri ile Claisen-Smith tepkimesi sonucu beş adet tiyofenilşalkon türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin  $^1\text{H}$  NMR spektrumları incelendiğinde 7.10 ppm civarında tiyofen halkasının dört pozisyonunda ki proton, 7.40 ppm civarında ve 7.7 ppm civarında 3 ve 5 pozisyonundaki protonlar pik vermiştir. Bunun yanında 7.0 ve 7.5 ppm civarında asetofenon halkasından gelen protonlar gözlemlenmiştir. İki aromatik halka arasında ki  $\alpha$ ,  $\beta$  sisteminde ki çift bağa ait protonlar 7.3 ve 7.9 ppm civarında  $J=15.5$  Hz sahip dublet şeklinde pik vermiştir. 15.5 Hz'lik bu  $J$  değeri bileşiklerin E izomeri olduğunu göstermektedir.

Tiyofenilşalkon türevleri aşırı miktarda klorosülfonik asit ile reaksiyona sokulduğunda ilk önce tiyofen halkasının sülfolanması beklenmektedir. 4a ( $R_1=4\text{-CH}_3$ ) ve 4c ( $R_1=4\text{-Cl}$ ) bileşiklerinde beklenildiği gibi tiyofen halkasına  $-\text{SO}_2\text{Cl}$  grubu bağlanmıştır. Öte yandan 4b ( $R_1=4\text{-OCH}_3$ ), 4d ( $R_1=4\text{-OH}$ ) ve 4e ( $R_1=3\text{-OH}$ ) bileşiklerinde tiyofen halkasının yanında fenil halkasına da  $-\text{SO}_2\text{Cl}$  grubu bağlandığı belirlenmiştir. Bu bileşiklerdeki  $R_1$  gruplarının fenil halkasını kuvvetli bir şekilde aktive ettiğinden dolayı bu sonuç çok şaşırtıcı değildir.

Klorosülfonik asit miktarının azaltılarak yapılan denemelerde bu moleküller için sadece tiyofen halkasının sülfolandığı bileşikler elde edilememiştir. Buda reaksiyon mekanizmasının, her iki halkanın aynı anda sülfolanması üzerinden gerçekleştiğini gösterir. Bu bileşiklerin  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında 7.45 ve 7.80 ppm civarında tiyofen halkasının 3 ve 5 pozisyonlarındaki protonlara ait dublet olarak görülür. Ayrıca 7 ppm ve 8 ppm civarında da fenil halkasına ait protonlar sinyal vermiştir. 7-8 ppm arasında değişen noktalarda  $J=15.5$  Hz değerine sahip  $\alpha$ ,  $\beta$  doymamış sisteminin

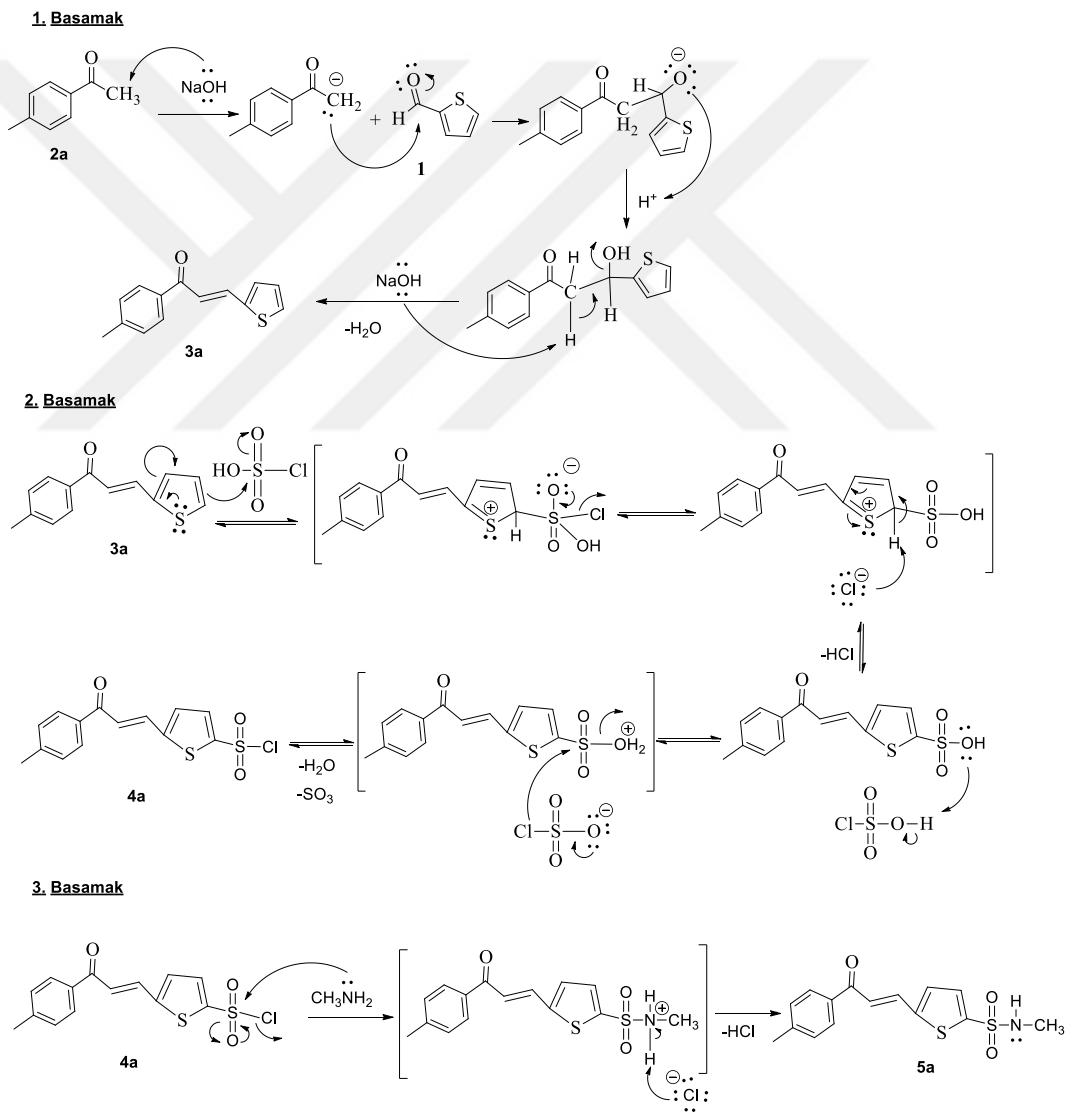
çift bağ pikleri dublet olarak görülmektedir. Bu  $J$  değeri sülfolanma sonrasında E izomerinin korunduğunu ispatlamaktadır.

4a-4e nolu bileşiklerin etanol çözücü içerisindeki metilamin ile reaksiyon sonucu sadece 5a,5b ve 5c nolu sülfonamid türevleri elde edilebilmiştir. Fenil halkasında –OH grubu bulunduran 4d ve 4e nolu bileşiklerin bu tepkime sonunda oluşan ürünler izole edilememiştir. Bunun nedeninin fenolik OH grubunun asidik protonunun metilamin tarafından koparılarak tuz oluşturduğu ve bu nedenle yer değiştirme tepkimesinin çok düşük verimle veya hiç gerçekleşmediği düşünülmektedir. Bu problemi aşmak için metilamin oranı artırılarak denemeler yapılmış ancak reaksiyon sonunda elde edilen maddelerin NMR spektrumlarında beklenen ürünlerin pikleri görülememiştir. Başarı ile sentezlenen 5a ve 5c nolu bileşiklerin  $^1\text{H}$  NMR'ında 2.5 ppm civarında sülfonamid grubunun N-CH<sub>3</sub> pikleri belirlenmiştir. Ayrıca 7-8 ppm arasında diğer aromatik pikler ve çift bağ piklerinin varlığı yapımızı doğrulamaktadır.  $\alpha$ ,  $\beta$  doymamış sistemine ait  $J=15.5$  Hz değerindeki çift bağ piklerinde elde edilen bu ürünlerin E izomeri olduğunu doğrulamaktadır.

3a-3e nolu bileşiklerin  $^{13}\text{C}$  NMR'ların da genel olarak 115-138 ppm arasında aromatik halka ve  $\alpha$ ,  $\beta$  doymamış sisteminin çift bağ karbonları görülmektedir. 140 ppm civarında tiyofen halkasının 2 nolu karbonu yer almaktadır. Ayrıca 3a bileşiminde ki R=CH<sub>3</sub> grubunun bağlı olduğu fenil halkasındaki 4' karbonu 144 ppm' de; 3b, 3d ve 3e fenil halkasına oksijen atomlarının bağlı olduğu karbonlar yaklaşık 160 ppm' de görülmektedir.

4a-4e nolu bileşiklerin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumlarında 115-138 ppm arasında aromatik ve çift bağ karbonları yer almıştır. 150 ppm civarında –SO<sub>2</sub>Cl grubunun bağlı olduğu karbonlar 144 ppm arasında tiyofen halkasının 2 nolu karbonu ve 187 ppm civarında da karbonil karbonu görülmektedir.

5a-5c nolu bileşiklerin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumlarında da 29.5 ppm civarında sülfonamid grubunun azota bağlı karbonu görülmektedir. 145 ppm'ler de sülfonamid grubunun bağlı olduğu karbonlar 188 ppm civarında karbonil grubu karbonu ve 115-143 ppm arasında da diğer aromatik ve çift bağ pikleri yer almaktadır. Ayrıca 5b nolu bileşikte 29.4 ve 29.5 ppm'de 14 adet N-CH<sub>3</sub> piki, 142.7 ve 145.3 ppm'de iki adet sülfonamid grubunun bağlı olduğu aromatik karbonlar ve 160.7 ppm'de -OCH<sub>3</sub> grubunun bağlı olduğu aromatik karbon yapımızda iki adet sülfonamid grubunun olduğu ispatlanmaktadır. Bu sonuçlara bakıldığında, sentezlenen tüm bileşiklerin yapılarının doğruluğu belirlenmiştir.



Şekil 5.1. 5a bileşiğinin sentez mekanizması

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

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

## KAYNAKLAR

- [1] Di Carlo, G., Mascolo, N., Izzo, A.A., Capasso, F., Flavonoids: Old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sci.*, 65, 337-353, 1999.
- [2] Dhar, D.N., *The chemistry of chalcones and related compounds*, John Wiley: New York, 1981.
- [3] Ni, L., Meng, C.Q., Sikorski, J.A. Recent advances in therapeutic chalcones. *Expert Opin. Ther. Pat.*, 14, 1669-1691, 2004.
- [4] Avila, H., Smania, E., Monache, F., Junior, A., Structure-activity relationship of antibacterial chalcones. *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 9790-9794, 2008.
- [5] Nowakowska, Z., A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *Eur. J. Med. Chem.*, 42, 125-137, 2007.
- [6] Rajendra, P.Y., Lakshmana, R.A., Rambabu, R., Ravi, K.P., Synthesis and biological evaluation of some novel chalcone derivatives. *Oriental J. Chem.*, 23, 927-937, 2007.
- [7] Srinivasa, R.M., Kotes, J., Narukulla, R., Duddeck, H., Synthesis and spectroscopic characterization of some chromanochalcones and their dihydro derivatives. *Arkivoc*, xiv, 96-102, 2004.
- [8] Calvino, V., Picallo, M., López-Peinado, A.J., Martín-Aranda, R.M., Durán-Valle, C.J., Ultrasound accelerated Claisen-Schmidt condensation: A green route to chalcones. *Appl. Surf. Sci.*, 252, 6071-6074, 2006.
- [9] Eddarir, S., Cotellet, N., Bakkour, Y., Rolando, C., An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron Lett.*, 44(28), 5359-5363, 2003.
- [10] Konieczny, M.T., Konieczny, W., Sabisz, M., Skladanowski, A., Wakie, R., Augustynowicz-Kope, E., Zwolska, Z. Acidcatalyzed synthesis of oxathiolone fused chalcones. Comparison of their activity toward various microorganisms and human cancer cells line. *Eur. J. Med. Chem.*, 42(5), 729-733, 2007.
- [11] Petrov, O., Ivanova, Y., Gerova, M.  $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$ : Catalytic system for synthesis of chalcones. *Catal. Commun.*, 9(2), 315-316, 2008.

- [12] Sebti, S.D., Solhy, A., Smahi, A., Kossir, A., Oumimoun, H., Dramatic activity enhancement of natural phosphate catalyst by lithium nitrate. An efficient synthesis of chalcones. *Catal. Commun.*, 3(8), 335-339, 2002.
- [13] Perozo-Rondón, E., Martín-Aranda, R.M., Casal, B., Durán-Valle, C.J., Lau, W.N., Zhang, X.F., Yeung, K.L., Sonocatalysis in solvent free conditions: An efficient eco-friendly methodology to prepare chalcones using a new type of amino grafted zeolites. *Catal. Today.*, 114(2– 3), 183-187, 2006.
- [14] Comisar, C.M., Savage, P.E., Kinetics of crossed aldol condensations in high-temperature water. *Green Chem.*, 6(4), 227-231, 2004.
- [15] Zhang, Z., Wang, Y., Efficient and clean Aldol condensation catalyzed by sodium carbonate in water. *Chem. Lett.*, 32(10), 966-967, 2003.
- [17] Thirunarayanan, G., Vanangamudi, G., Synthesis of some 4-bromo-1-naphthyl chalcones using silica-sulfuric acid reagent under solvent free conditions. *Arkivoc*, xii, 58-64, 2006.
- [18] Dong, F., Jian, C., Zhenghao, F., Kai, G., Zuliang, L., Synthesis of chalcones via Claisen–Schmidt condensation reaction catalyzed by acyclic acidic ionic liquids. *Catal. Commun.*, 9(9), 1924-1927, 2008.
- [19] Climent, M.J., Corma, A., Iborra, S., Velty, A., Activated hydrotalcites as catalysts for the synthesis of chalcones of pharmaceutical interest. *J. Catal.*, 221(2), 474-482, 2004.
- [20] Fukui, K., Matsumoto, T., Nakamura, S., Nakayama, M., Synthetic studies of the flavone derivatives. VII. The Synthesis of Jaceidin. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 41, 1413-1417, 1968.
- [21] Narender, T., Papi Reddy, K., A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride-etherate. *Tetrahedron Lett.*, 48(18), 3177-3180, 2007.
- [22] Nakanishi, K., *Natural Products Chemistry*. Kodansha Ltd: Tokyo, Vol. 2, 1975.
- [23] Bohm, A.B., *Introduction to Flavonoids*. Harwood Academic Pub: London, 1998.
- [24] Sebti, S.D., Solhy, A., Tahir, R., Abdelatif, S., Boulajaj, S.D., Mayoral, J.A., Garca, J.I., Fraile, J.M., Kossir, A., Oumimoun, H., Application of natural phosphate modified with sodium nitrate in the synthesis of chalcones: a soft and clean method. *J. Catal.*, 213(1), 1-6, 2003.

- [25] Zali, A., Ghani, K., Shokrolahi, A., Keshavarz, M.H., Carbon based solid acid as an efficient and reusable catalyst for crossaldol condensation of ketones with aromatic aldehydes under solvent-free conditions. *Chin. J. Catal.*, 29(7), 602-606, 2008.
- [26] Petrov, O., Ivanova, Y., Gerova, M.,  $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$ : Catalytic system for synthesis of chalcones. *Catal. Commun.*, 9(2), 315-316, 2008.
- [27] Cortes-Concepcion, J.A., Patcas, F., Amiridis, M.D., Effect of Li on the catalytic activity of MgO for the synthesis of flavanone. *Appl. Catal. A: General*, 386(1-2), 1-8, 2010.
- [28] Sinhamahapatra, A., Sutradhar, N., Roy, B., Pal, P., Bajaj, H.C., Panda, A.B., Microwave assisted synthesis of fine chemicals in solvent-free conditions over mesoporous zirconium phosphate. *Appl. Catal. B*, 103(3-4), 378-387, 2011.
- [29] Rajput, J.K., Kaur, G., Silicotungstic acid catalysed Claisen Schmidt condensation reaction: an efficient protocol for synthesis of 1,3-diaryl-2-propenones. *Tetrahedron Lett.*, 53(6), 646-649, 2012.
- [30] Xu, Q., Yang, Z., Yin, D., Zhang, F., Synthesis of chalcones catalyzed by a novel solid sulfonic acid from bamboo. *Catal. Commun.*, 9(7), 1579-1582, 2008.
- [31] Krishnakumar, B., Velmurugan, R., Swaminathan, M.,  $\text{TiO}_2\text{-SO}_4$  as a novel solid acid catalyst for highly efficient, solvent free and easy synthesis of chalcones under microwave irradiation. *Catal. Commun.*, 12(5), 375-379, 2011.
- [32] Kumar, D., Suresh Sandhu, J.S., An efficient green protocol for the synthesis of chalcones by a Claisen-Schmidt reaction using bismuth(III)chloride as a catalyst under solvent-free condition. *Green Chem. Lett. Rev.*, 3(4), 283-286, 2010.
- [33] Bhagat, S., Sharma, R., Sawant, D.M., Sharma, L., Chakraborti, A.K.,  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  as a novel dual activation catalyst for highly efficient and easy synthesis of 1,3-diaryl-2-propenones by Claisen-Schmidt condensation under mild conditions. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 244(1-2), 20-24, 2006.
- [34] Dong, F., Jian, C., Zhenghao, F., Kai, G., Zuliang, L., Synthesis of chalcones via Claisen-Schmidt condensation reaction catalyzed by acyclic acidic ionic liquids. *Catal. Commun.*, 9(9), 1924-1927, 2008.
- [35] Kumar, A., Akanksha, Zirconium chloride catalyzed efficient synthesis of 1,3-diaryl-2-propenones in solvent free conditions via aldol condensation. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 274(1-2), 212-216, 2007.

- [36] Sashidhara, K.V., Rosaiah, J.N., Kumar, A., Iodine-catalyzed mild and efficient method for the synthesis of chalcones. *Synth. Commun.*, 39(13), 2288-2296, 2009.
- [37] Sarda, S.R., Jadhav, W.N., Bhusare, S.R., Wasmatkar, S.K., Dake, S.A., Pawar, R.P., Solvent-free NaOH-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> supported synthesis of 1,3diaryl-2-propene-1-ones. *Int. J. Chem. Tech. Res.*, 1, 265-269, 2009.
- [38] Kazuo, I., Kenichi, W., Aldol condensations with metal(II) complex catalysts. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 53, 1366-1371, 1980.
- [39] Sashidhara, K.V., Kumar, A., Kumar, M., Sarkar, J., Sinha, S., Synthesis and in vitro evaluation of novel coumarin–chalcone hybrids as potential anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 7205-7211, 2010.
- [40] Reddy, M.V.B., Shen, Y.C., Ohkoshi, E., Bastow, K.F., Ojan, K., Lee, K.H., Wü, T.S., Bis-chalcone analogues as potent NO production inhibitors and as cytotoxic agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 47, 97-103, 2012.
- [41] Bandgar, B.P., Gawande, S.S., Bodade, R.G., Totre, J.V., Khobragade, C.N., Synthesis and biological evaluation of simple methoxylatedchalcones as anticancer, anti-inflammatory and antioxidant agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 18(3), 1364-1370, 2010.
- [42] Chen, M., Theander, T.G., Christensen, S.B., Hviid, L., Zhai, L., Kharazmi, A., Licochalcone A, A new antimalarial agent, inhibits in vitro growth of the human malaria parasite plasmodium falciparum and protects mice from P. yoeli infection. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 38(7), 1470-1475, 1994.
- [43] Yadav, N., Dixit, S.K., Bhattacharya, A., Mishra, L.C., Sharma, M., Awasthi, S.K., Bhasin, V.K., Antimalarial activity of newly synthesized chalcone derivatives in vitro. *Chem. Biol. DrugDes.*, 80(2), 340-347, 2012.
- [44] Sharma, N., Mohanakrishnan, D., Sharma, U.K., Kumar, R., Sinha, R.A.K., Sahal, D., Design economical synthesis and antiplasmodial evaluation of vanillin derivedallylatedchalcones and their marked synergism with artemisinin against chloroquine resistant strains of Plasmodium falciparum. *Eur. J. Med. Chem.*, 79, 350-368, 2014.
- [45] Bhale, P.S., Dongare, S.B., Chanshetti, U.B., Synthesis and antimicrobial screening of chalcones containing imidazo [1,2-a] pyridine nucleus, *Res. J. Chem. Sci.*, 3(12), 38-42, 2013.
- [46] Mohammad, F., Rahaman, S.A., Moinuddin, M.D., Synthesis and antimicrobial activity of 1-(2",4"-dichlorophenyl)-3-(substituted-aryl)-2-propene-1-ones. *Int. J. Life. Sci. Pharm. Res.*, 2, 82-87, 2012.

- [47] Liu, Z., Tang, L., Zou, P., Zhang, Y., Wang, Z., Fang, Q., Jiang, L., Chen, G., Xu, Z., Zhang, H., Liang, G., Synthesis and biological evaluation of allylated and prenylated mono-carbonyl analogs of curcumin as anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 74, 671-682, 2014.
- [48] Sharma, H., Patil, S., Sanchez, T.W., Neamati, N., Schinazi, R.F., Buolamwini, J.K., Synthesis biological evaluation and 3D-QSAR studies of 3-keto salicylic acid chalcones and related amides as novel HIV-1 integrase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 19, 2030-2045, 2011.
- [49] Doan, T.N., Tran, D.T., Synthesis, antioxidant and antimicrobial activities of a novel series of chalcones, pyrazolic chalcones, and allylic chalcones. *Pharmacol. Pharm.*, 2, 282, 2011.
- [50] Sivakumar, P.M., Prabhakar, P.K., Doble, M., Synthesis, antioxidant evaluation, and quantitative structure-activity relationship studies of chalcones. *Med. Chem. Res.*, 20, 482-492, 2011.
- [51] Qian, Y.P., Shang, Y.J., Teng, Q.F., Chang, J., Fan, G.J., Wei, X., Li, R.R., Li, H., Yao, X.J., Dai, F., Zhou, B., Hydroxychalcones as potent antioxidants: structure-activity relationship analysis and mechanism considerations. *Food Chem.*, 126, 241-248, 2011.
- [52] Smart, B.E., Characteristics of C-F systems, in: R.E. Banks, B.E. Smart, J.C. Tatlow (Eds.), *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, Plenum Press, New York, p.p., 57-88, 1994.
- [53] Padhye, S., Ahmad, A., Oswal, N., Dandawatte, P., Rub, R.A., Deshpande, J., Swamy, K.V., Sarkar, F.H., Fluorinated 2'-hydroxychalcones as garcinolanalogs with enhanced antioxidant and anticancer activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 5818-5821, 2010.
- [54] Hayat, F., Salahuddin, A., Umar, S., Azam, A., Synthesis, characterization, antiamebic activity and cytotoxicity of novel series of pyrazoline derivatives bearing quinoline tail. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 4669-4675, 2010.
- [55] Ingarsal, N., Saravanan, G., Amutha, P., Nagarajan, S., Synthesis, in vitro antibacterial and antifungal evaluations of 2-amino-4-(1-naphthyl)-6-arylpyrimidines. *Eur. J. Med. Chem.*, 42, 517-520, 2007.
- [56] Selvam, T.P., Karthick, V., Kumar, P.V., Ali, M.A., Antiepileptic activity of novel 2-(substitutedbenzylidene)-7-(4-fluorophenyl)-5-(furan-2-yl) 2H thiazolo [3,2a] pyrimidin-3(7H)-one derivatives. *Lett. Drug Des. Discov.*, 10, 204-211, 2013.
- [57] Reddy, V.M., Reddy, K.R., Synthesis and biological evaluation of some novel-3-(5-substituted benzimidazole-2-yl)-5-aryl isoxazolines. *Chin. Chem. Lett.*, 21, 1145-1148, 2010.

- [58] Kanagarajan, V., Thanusu, J., Gopalakrishnan, M., Synthesis and *in vitro* microbiological evaluation of an array of biolabile 2-morpholino- N-(4, 6-diarylpyrimidin-2-yl)acetanides, *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 1583-1589, 2010.
- [59] Rizvi, S.U.F., Siddiqui, H.L., Johns, M., Detorio, M., Schinazi, R.F., Anti-HIV-1 and cytotoxicity studies of piperidyl-thienylchalcones and their 2-pyrazoline derivatives. *Med. Chem. Res.*, 21, 3741-3749, 2012.
- [60] Solomon, V.R., Lee, H., Anti-breast cancer activity of heteroarylchalcone derivatives. *Biomed. Pharmacother.*, 66, 213–220, 2012.
- [61] Lee, J.S., Kang, Y., Kim, J.T., Thapa, D., Lee, E.S., Kim, J.E., The anti-angiogenic and antitumor activity of synthetic phenylpropenone derivatives is mediated through the inhibition of receptor tyrosine kinases. *Eur. J. Pharmacol.*, 67, 22-30, 2012.
- [62] Nguyen, T.T.N., Do, T.H., Huynh, T.N.P., Tran, C.D.T., Thai, K.M., Synthesis and antibacterial activity of some heterocyclic chalcone analogues alone and in combination with antibiotics. *Molecules*, 17, 6684–6696, 2012.
- [63] Ramesh, B., Rao, B.S., Synthesis, spectral studies and anti-inflammatory activity of 2-acetyl thiophene. *Eur. J. Chem.*, 7, 433–436, 2010.
- [64] Bag, S., Ramar, E.S., Degani, M.S., Synthesis and biological evaluation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone as potential antifungal agents. *Med. Chem. Res.*, 18, 309–316, 2009.
- [65] Hansch, C., Sammes, P.G., Taylor, J.B., *Comprehensive medicinal chemistry*, vol. 2, pergamon press: Oxford, Chap., 7.1, 1990.
- [66] Kanda, Y., Kawanishi, Y., Oda, K., Sakata, T., Mihara, S., Asakura, K., Kanemasa, T., Ninomiya, M., Fujimoto, M., Kanoike, T., Synthesis and structure-activity relationships of potent and orally active sulfonamide ETB selective antagonists. *Bioorg. Med. Chem.*, 9, 897-907, 2001.
- [67] Stokes, S.S., Albert, R., Buurman, Ed T., Andrews, B., Shapiro, A.B., Green O.M., McKenzie, A.R., Otterbein, L.R., Inhibitors of the acetyltransferase domain of N-acetylglucosamine-1-phosphate-uridylyltransferase/glucosamine-1-phosphate acetyltransferase (GlmU). Part 2: Optimization of physical properties leading to antibacterial aryl sulfonamides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 7019-7023, 2012.
- [68] Chibale, K., Haupt, H., Kendrick, H., Yardley, V., Saravanamuthu, A., Fairlamb, A.H., Croft, S.L., Antiprotozoal and cytotoxicity evaluation of sulfonamideandurea analogues of quinacrine. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11, 2655-2657, 2001.

- [69] RahaviEzabadi, I., Camoutsis, C., Zoumpoulakis, P., Geronikaki, A., Sokovićm., Glamočilija, J., Čirič, A., Sulfonamide-1,2,4-triazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: Synthesis, biological evaluation, lipophilicity, and conformational studies. *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 1150-1161, 2008.
- [70] Kennedy, J.F., Thorley, M., *Pharmaceutical Substances*, 3rd ed., Kleeman, A., Engel, J., Kutscher, B., Reichert, D. Thieme. Stuttgart., 7, 620–628, 1999.
- [71] Serradeil-Le Gal, C., An overview of SR121463, a selective non-peptide vasopressin v2 receptor antagonist. *Cardiovascular Drug Rev.*, 19, 201-214, 2001.
- [72] Natarajan, A., Guo, Y., Harbinski, F., Fan, Y.H., Chen, H., Luus, L., Diercks, J., Aktas, H., Chorev, M., Halperin, J.A., Novel arylsulfonamide-oxindole hybrid as an anticancer agent that inhibits translation initiation. *J. Med. Chem.*, 47, 4979-4982, 2004.
- [73] Vullo, D., De Luca, V., Scozzafava, A., Carginale, V., Rossi, M., Supuran, C.T., Capasso, C., The extremophilic  $\alpha$ -carbonic anhydrase from the thermophilic bacterium *Sulfurihydrogenibium mazorense* is highly inhibited by sulfonamides. *Bioorg. Med. Chem.*, 21, 4521-4525, 2013.
- [74] Wilson, C.O., Gisvold, O., Block, J.H., *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 11th ed., Block, J., Beale, J.M., Eds., Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, 2004.
- [75] Levin, J.I., Chen, J.M., Du, M.T., Nelson, F.C., Killar, L.M., Skala, S., Sung, A., Jin, G., Cowling, R., Barone, D., March, C.J., Mohler, K.M., Black, R.A., Skotnicki, J.S., Anthranilate sulfonamide hydroxamate TACE inhibitors. Part 2: SAR of the acetylenic P1' group. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12, 1199-1202, 2002.
- [76] Kim, D.K., Lee, J.Y., Lee, N., Ryu, D.H., Kim, J.S., Lee, S., Choi, J.Y., Ryu, J.H., Kim, N.H., Im, G.J., Choi, W.S., Kim, T.K., Synthesis and phosphodiesterase inhibitory activity of new sildenafil analogues containing a carboxylic acid group in the 5'-sulfonamide moiety of a phenyl ring. *Bioorg. Med. Chem.*, 9, 3013-3021, 2001.
- [77] Hu, B., Ellingboe, J., Han, S., Largis, E., Lim, K., Malamas, M., Mulvey, R., Niu, C., Oliphant, A., Pelletier, J., Singanalore, T., Sum, F.W., Tillett, J., Wong, V., Novel (4-Piperidin-1-yl)-phenyl sulfonamides as potent and selective human b3 Agonists. *Bioorg. Med. Chem.*, 8, 2045-2059, 2001.
- [78] Ma, T., Fuld, A.D., Rigas, J.R., Hagey, A.E., Gordon, G.B., Dmitrovsky, E., Dragnev, K.H., A Phase I trial and in vitro studies combining ABT-751 with carboplatin in previously treated non-small cell lung cancer patients. *Chemotherapy*, 58, 321-329, 2012.

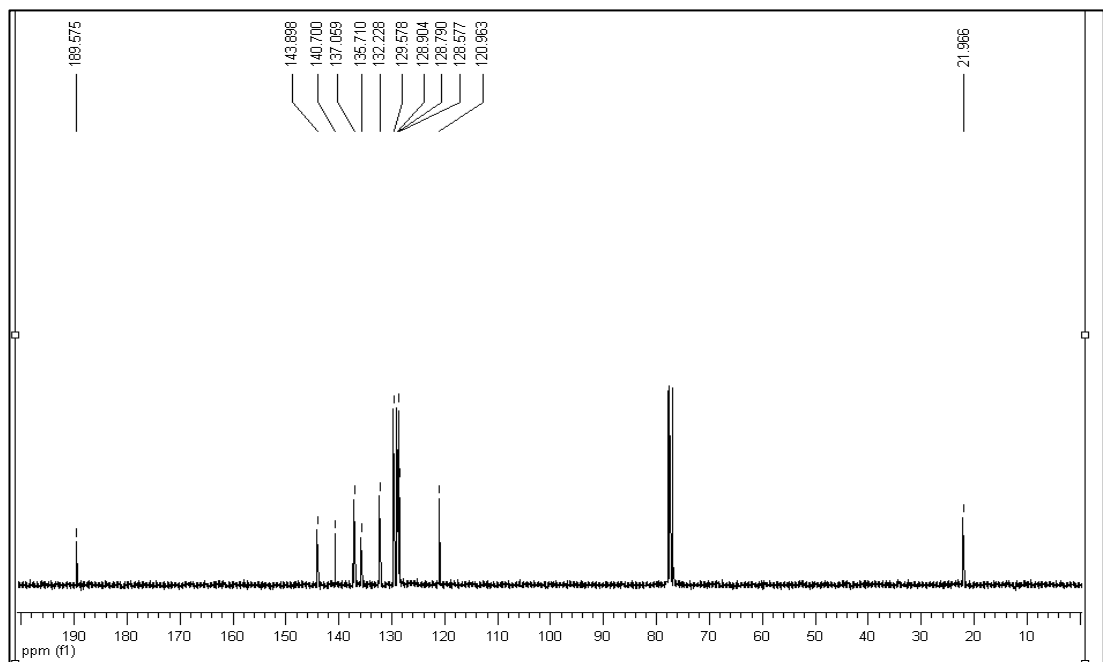
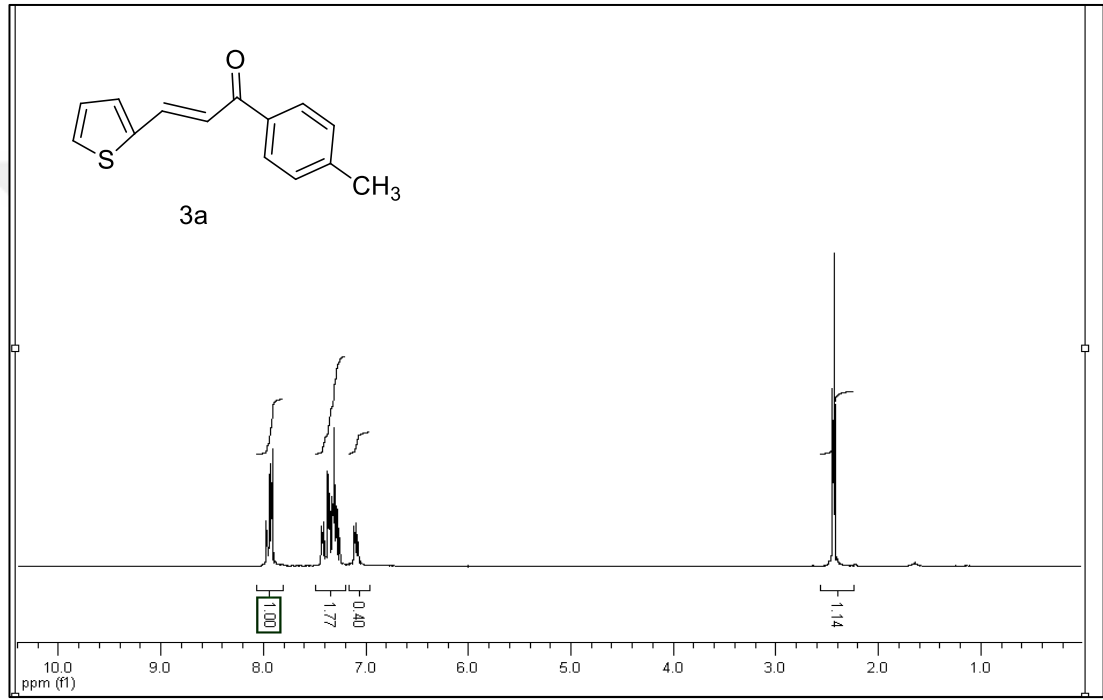
- [79] Dekker, M., In *Protease Inhibitors in AIDS Therapy*, Ed. Ogden, R.C., Flexner, C.W. New York, NY, Basel, 2001.
- [80] Roush, W.R., Gwaltney, S.L., Cheng, J., Scheidt, K.A., McKerrow, J.H., Hansell, E., Vinyl sulfonate esters and vinyl sulfonamides: potent, irreversible inhibitors of cysteine proteases. *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 10994-10995, 1998.
- [81] Lawrence, H.R., Kazi, A., Luo, Y., Kendig, R., Ge, Y., Jain S., Daniel, K., Santiago, D., Guida, W.C., Sebti, S.M., Synthesis and biological evaluation of naphthoquinone analogs as a novel class of proteasome inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 5576-5592, 2010.
- [82] Fujita, T., Hansch, C., Analysis of the structure-activity relationship of the sulfonamide drugs using substituent constants. *J. Med. Chem.*, 10, 991-1000, 1967.
- [83] Anand, N., Sulfonamides and Sulfons. In Wolff M E (ed.). *Burger's Medicinal Chemistry*, Vol 2, 5th ed, New York, Wiley- Interscience, Chapter 33, 1996.
- [84] Alsughayer, A., Elassar, A.Z.A., Mustafa, S., Al Sagheer, F., Synthesis, structure analysis and antibacterial activity of new potent sulfonamide derivatives. *J. Biomat. Nanobiotechn.*, 2, 144-149, 2011.
- [85] Ozbek, N., Katircioğlu, H., Karacan, N., Baykal, T., Synthesis, characterization and antimicrobial activity of new aliphatic sulfonamide. *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 5105-5109, 2007.
- [86] Eshghia, H., Rahimizadeh, M., Zokaei, M., Eshghi, S., Eshghi, S., Faghihi, Z., Tabasi, Z., Kihanyan, M., Synthesis and antimicrobial activity of some new macrocyclic bissulfonamide and disulfides. *Eur. J. Chem.*, 2, 47-50, 2011.
- [87] Humlian, J., Gobec, S., Synthesis of N-phthalimido  $\beta$ -aminoethanesulfonyl chlorides: the use of thionyl chloride for a simple and efficient synthesis of new peptide sulfonamide building blocks. *Tetrahedron Lett.*, 46, 4069-4072, 2005.
- [88] Fujita, S.A., Convenient preparation of arenesulfonyl chlorides from the sodium sulfonates and phosphoryl chloride/ sulfolane. *Synthesis*, 5, 423-424, 1982.
- [89] Barco, A., Benetti, S., Pollini, P., Tadia, R.A., New preparation of sulfonyl chlorides via pyridinium sulfonates. *Synthesis*, 12, 877-878, 1974.
- [90] Bahrami, K., Khodaei, M.M., Soheilzad, M., Direct conversion of thiols to sulfonylchlorides and sulfonamides. *J. Org. Chem.*, 74, 9287-9291, 2009.
- [91] Bahrami, K., Khodaei, M.M., Soheilzad, M., Direct conversion of thiols and disulfides into sulfonamides. *Tetrahedron Lett.*, 51, 4843-4846, 2010.

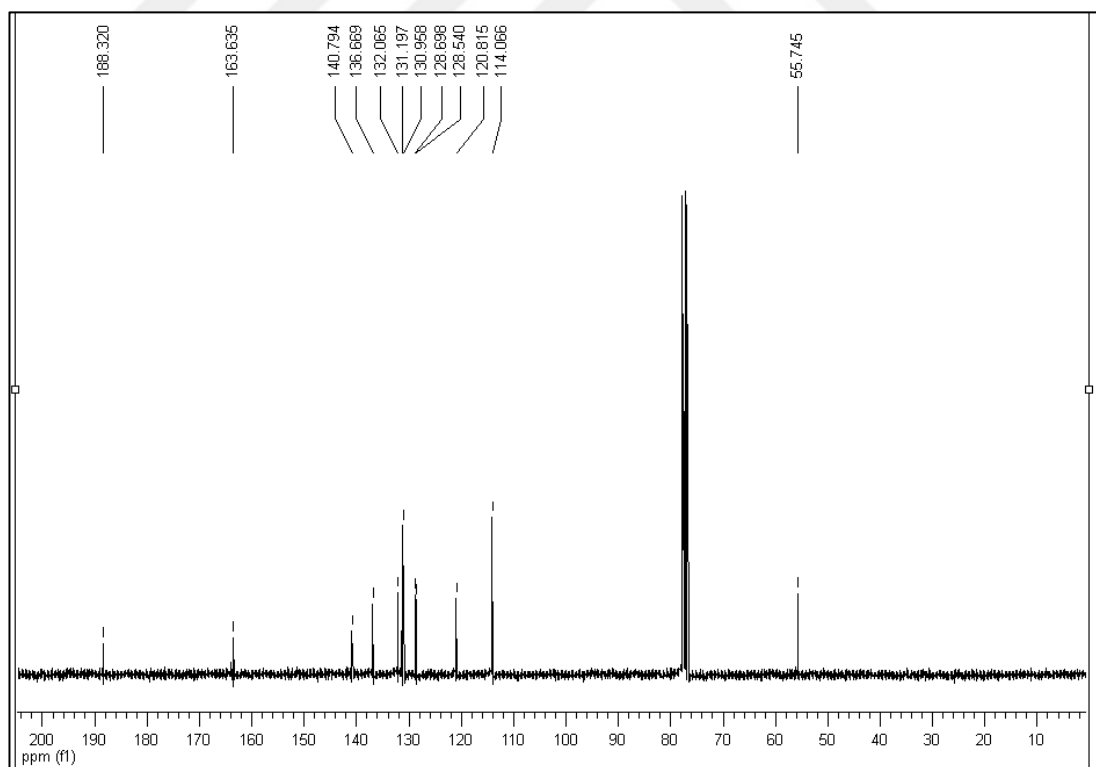
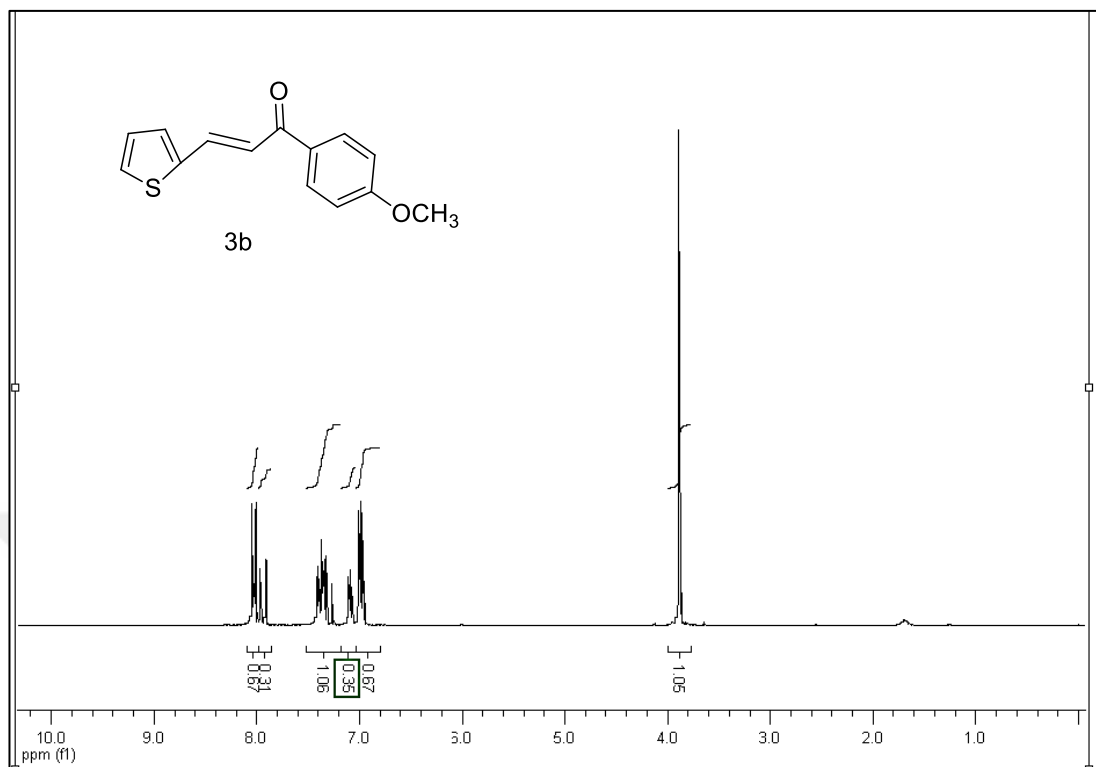
- [92] Veisi, H., GhorbaniVaghei, R., Hemmati, S., Mahmoodi, J., Convenient one-potsynthesis of sulfonamides and sulfonyl azides from thiols using n-chlorosuccinimide. *Synlett*, 16, 2315-2320, 2011.
- [93] Maleki, B., Hemmati, S., Tayebee, R., Salemi, S., Farokhzad, Y., Baghayeri, M., Zonoz, F.M., Akbarzadeh, E., Moradi, R., Entezari, A., Abdi, M.R., Ashraf, S.S., Taimazi, F., One-Pot synthesis of sulfonamides and sulfonyl azides from thiols using chloramine. *Helvetica ChimicaActa*, 96, 2147-2151, 2013.
- [94] De Luca, L., Giacomelli, G., An easy microwave-assisted synthesis of sulfonamides directly from sulfonic acids. *J. Org. Chem.*, 73, 3967-3969, 2008.

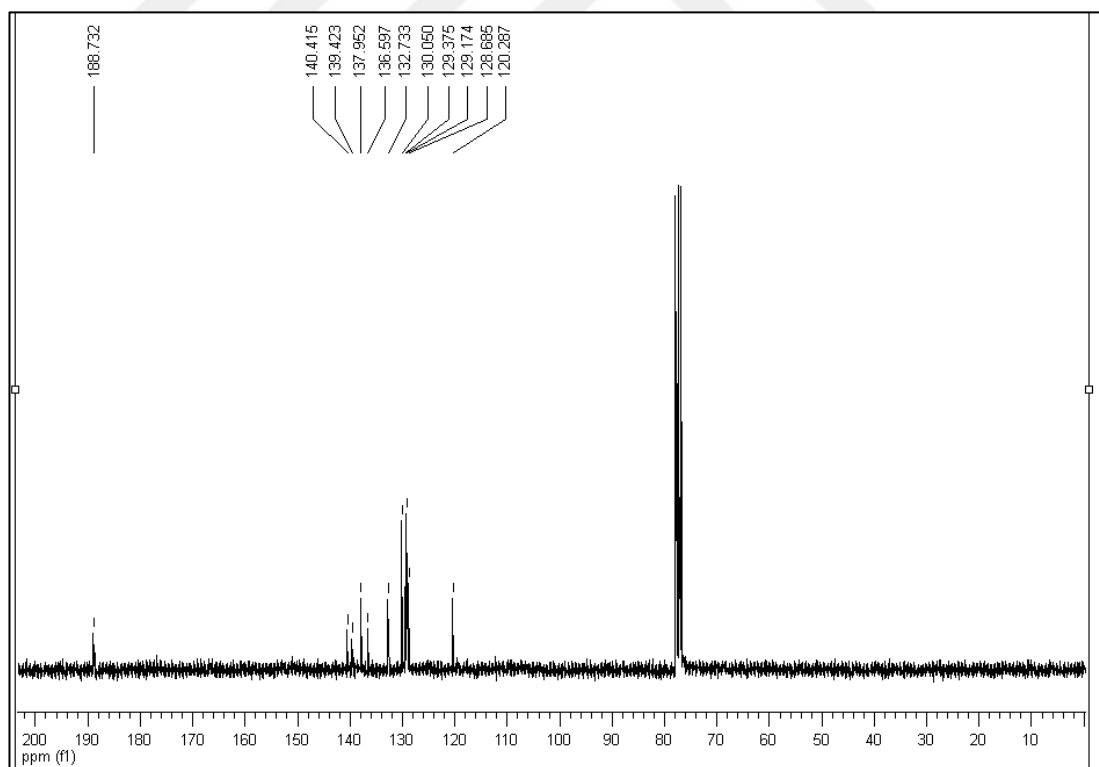
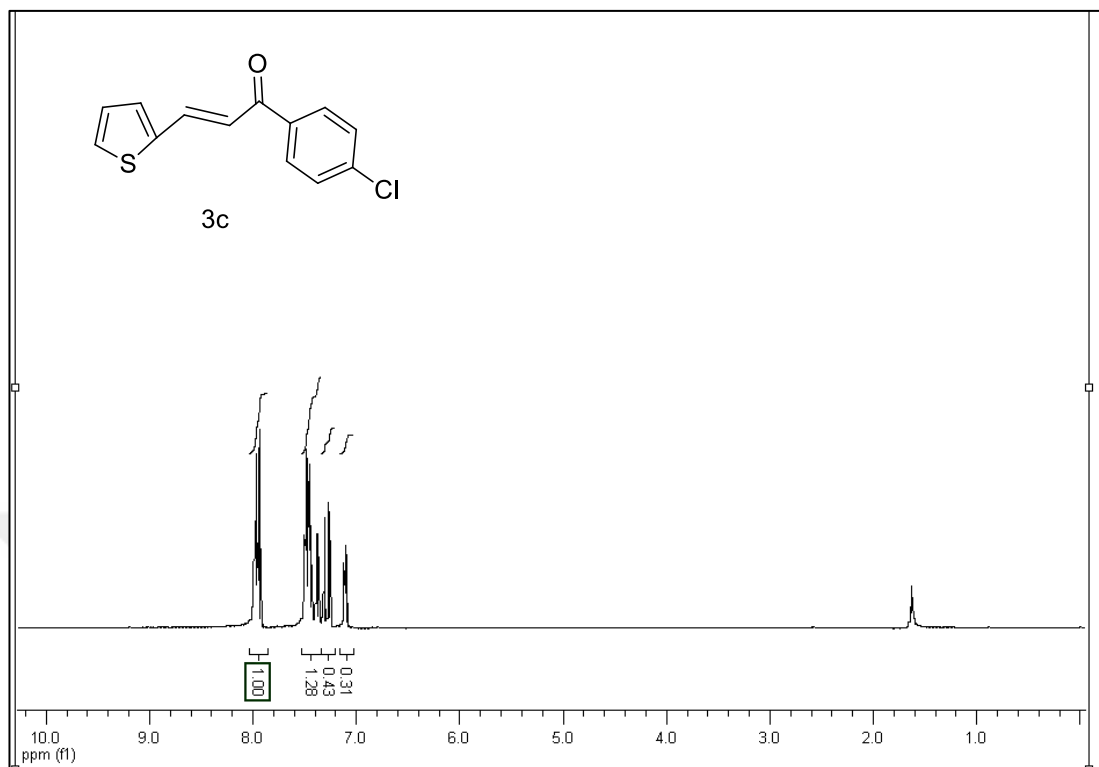


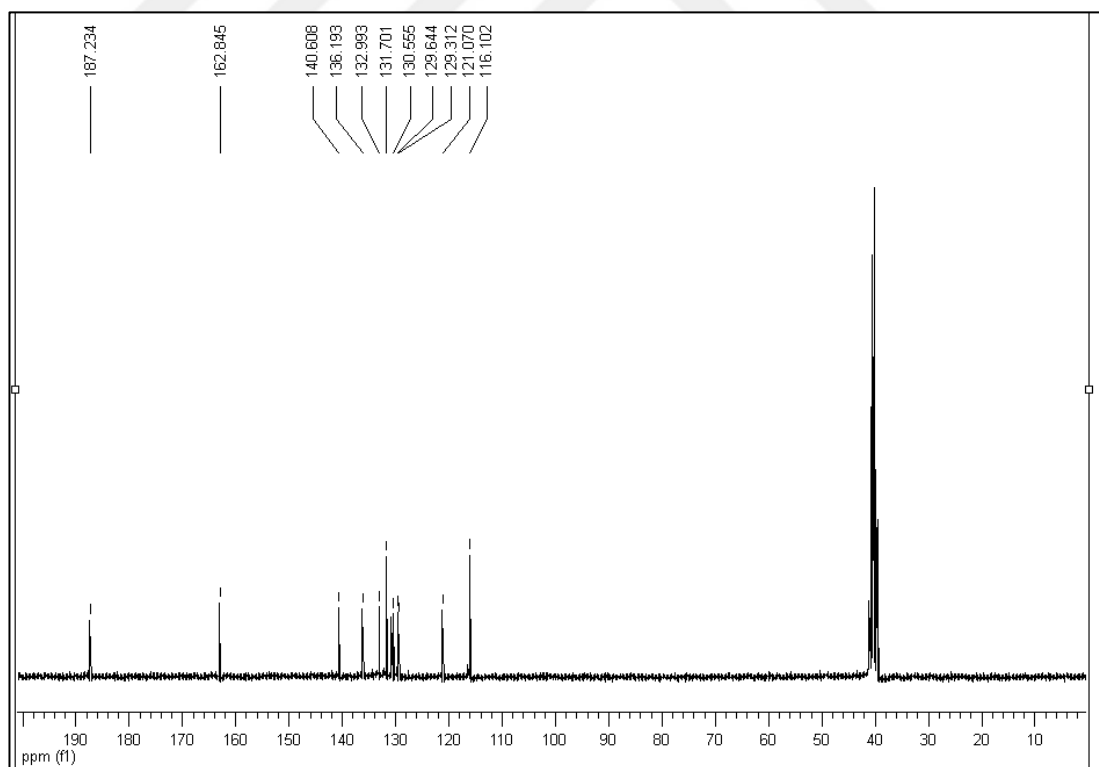
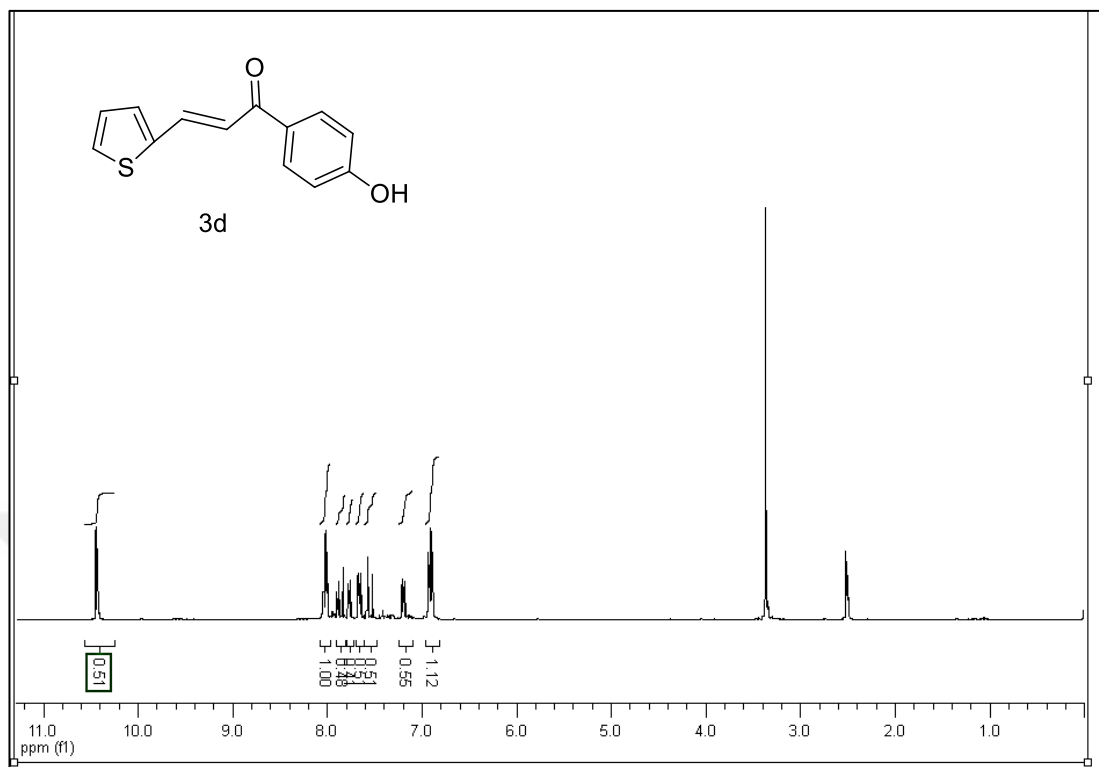
## EKLER

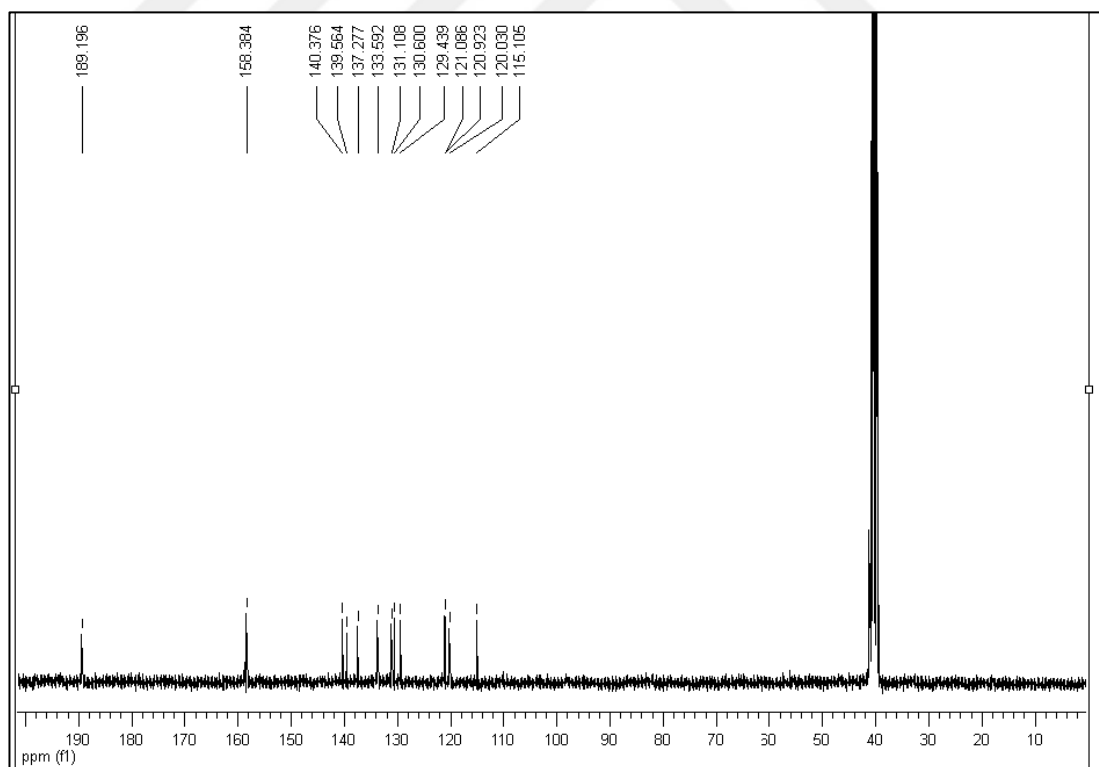
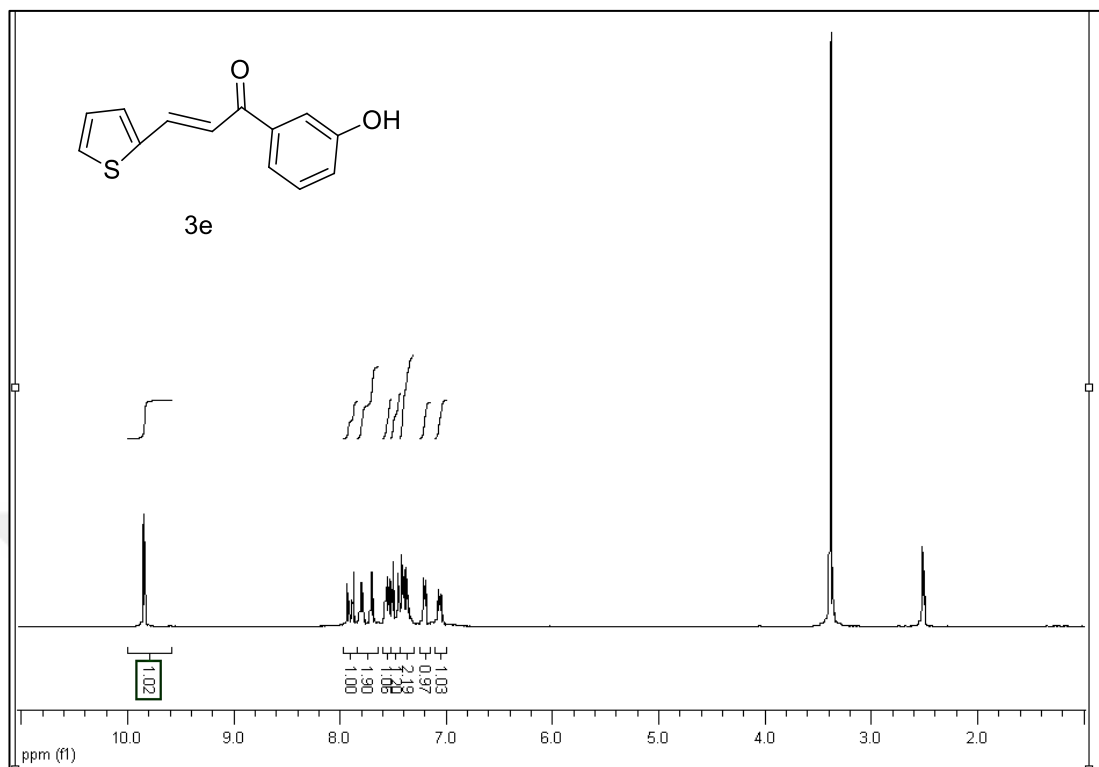
### EK 1. 3a molekülünün $^1\text{H}$ ve $^{13}\text{C}$ NMR spektrumları

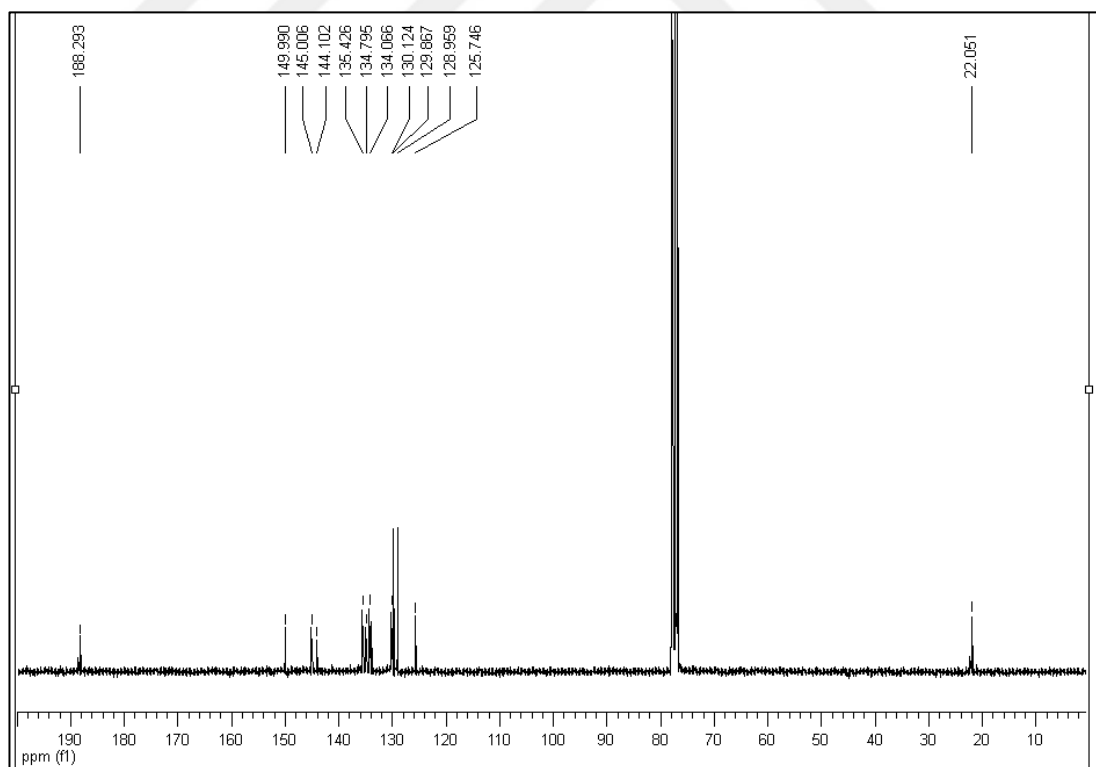
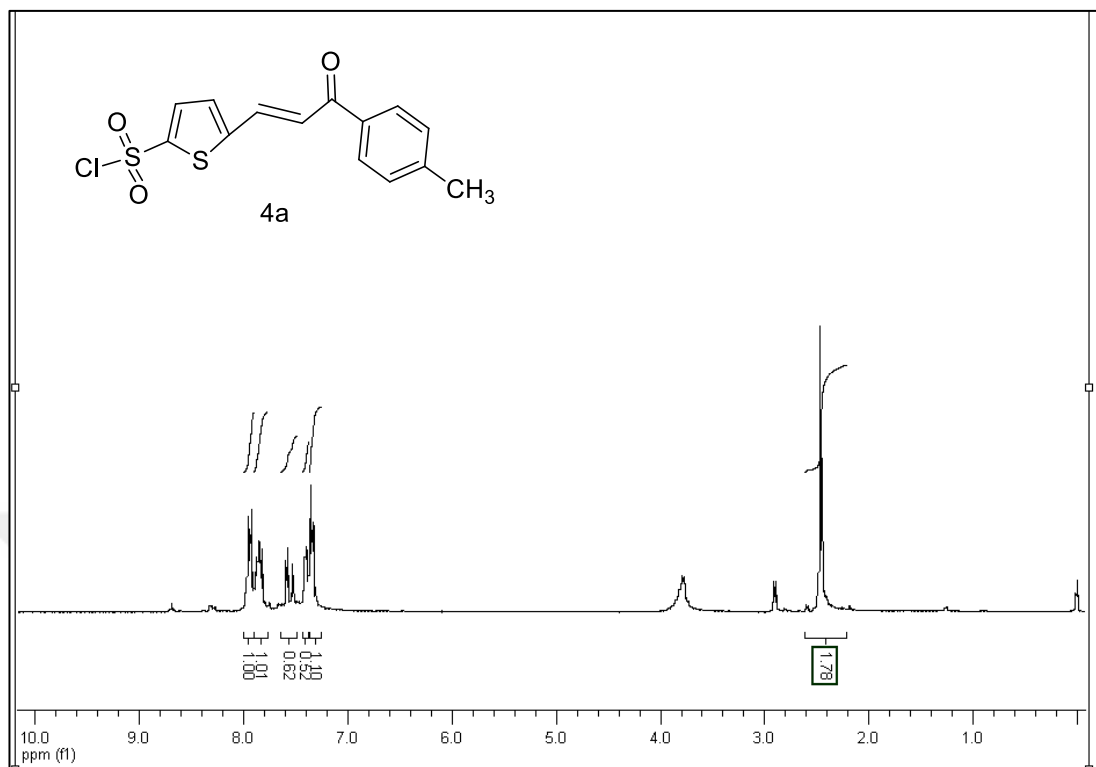


EK 2. 3b molekülünün  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

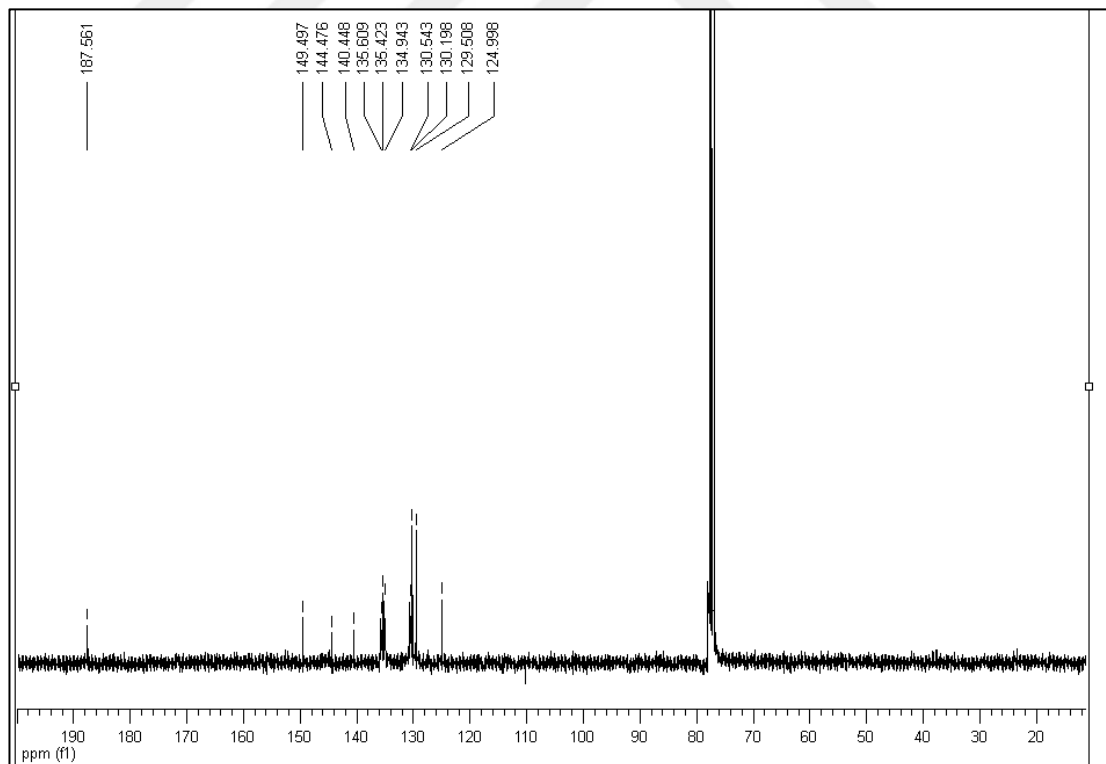
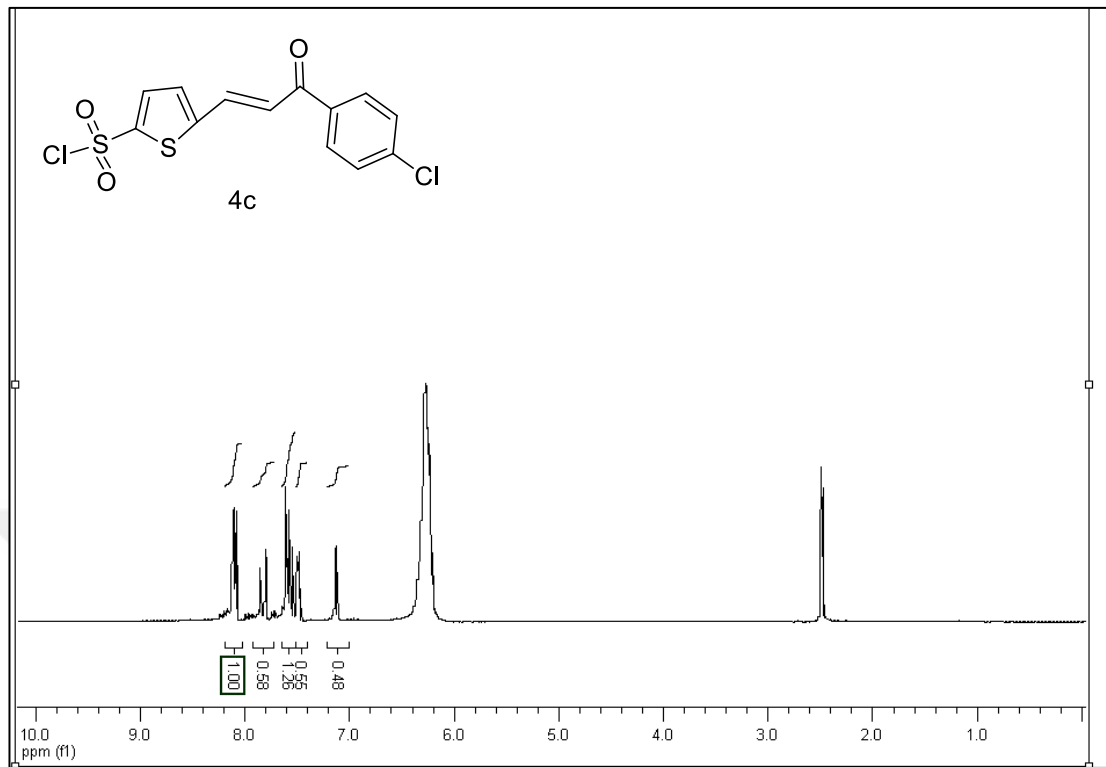
**EK 3.** 3c molekülünün  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

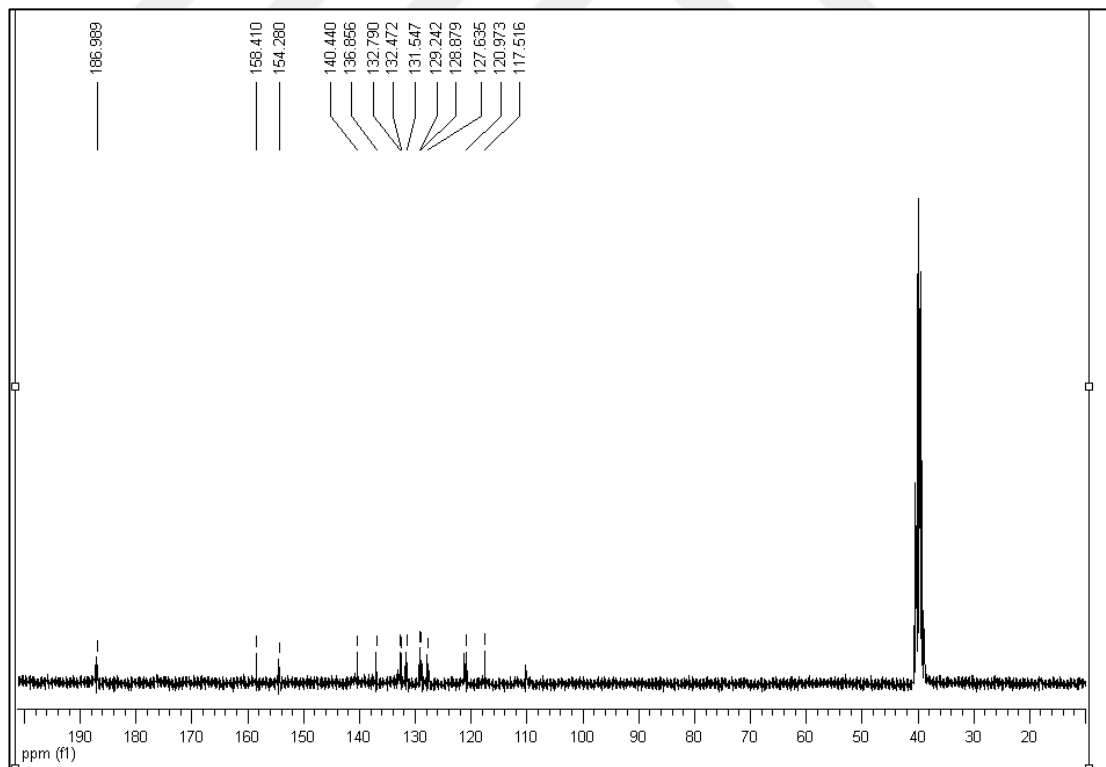
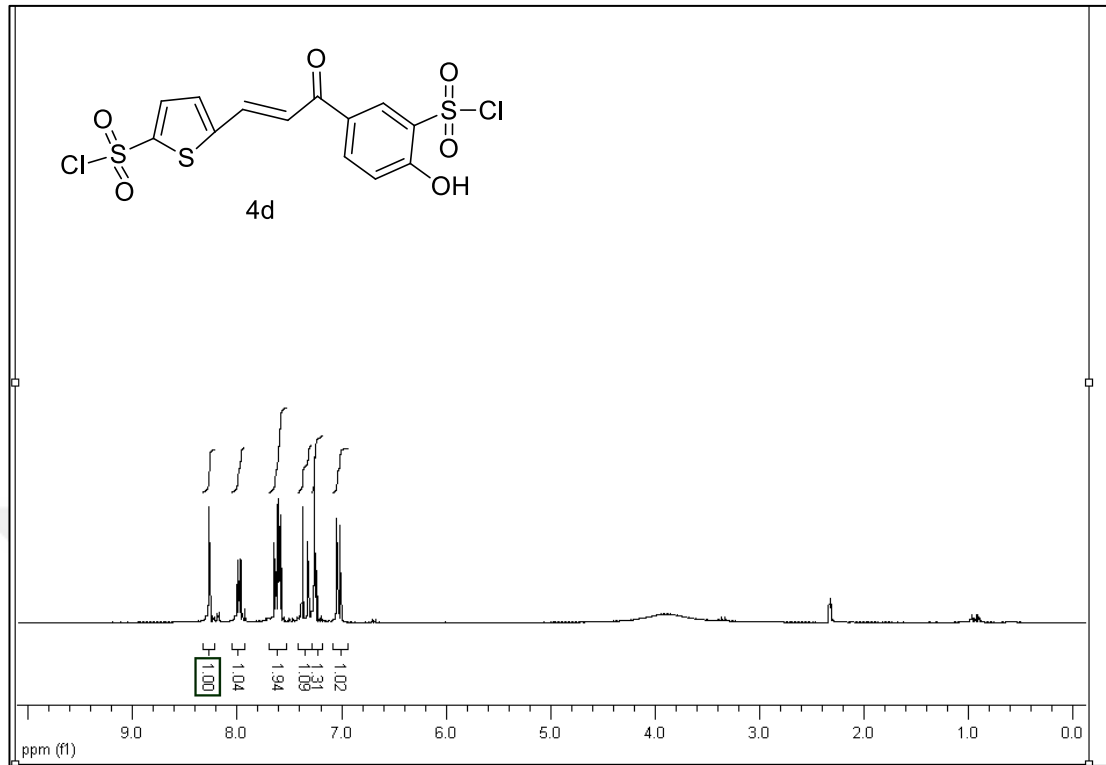
**EK 4.** 3d molekülünün  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

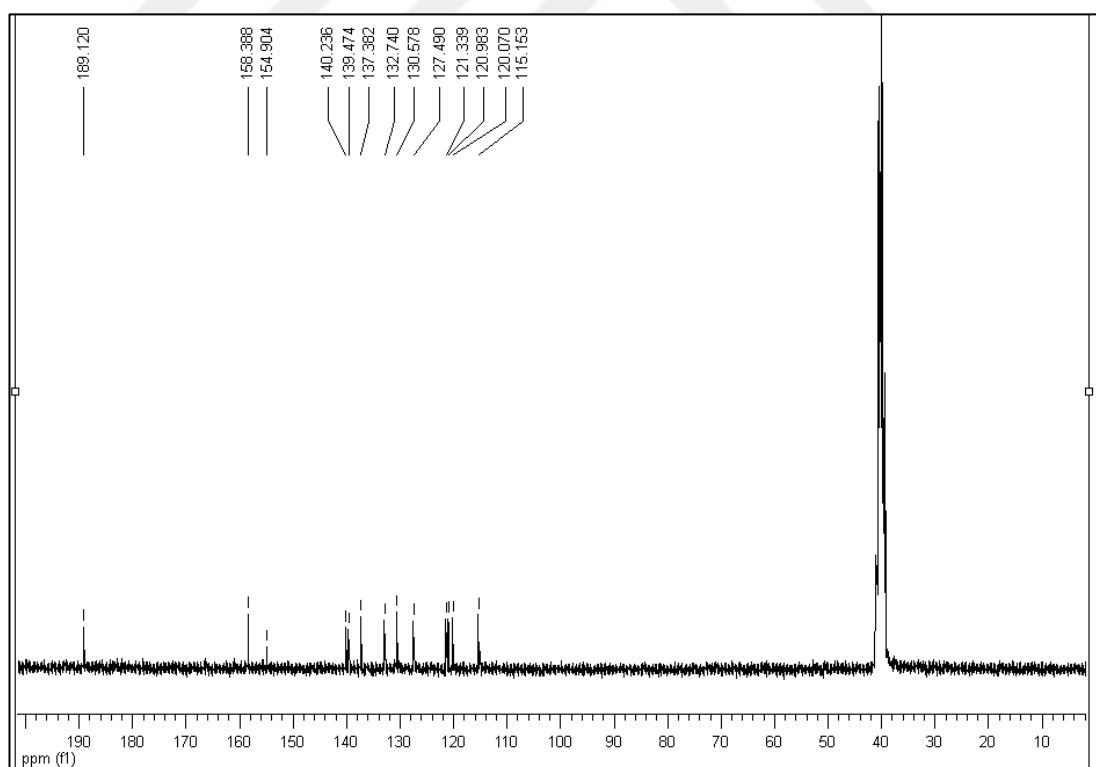
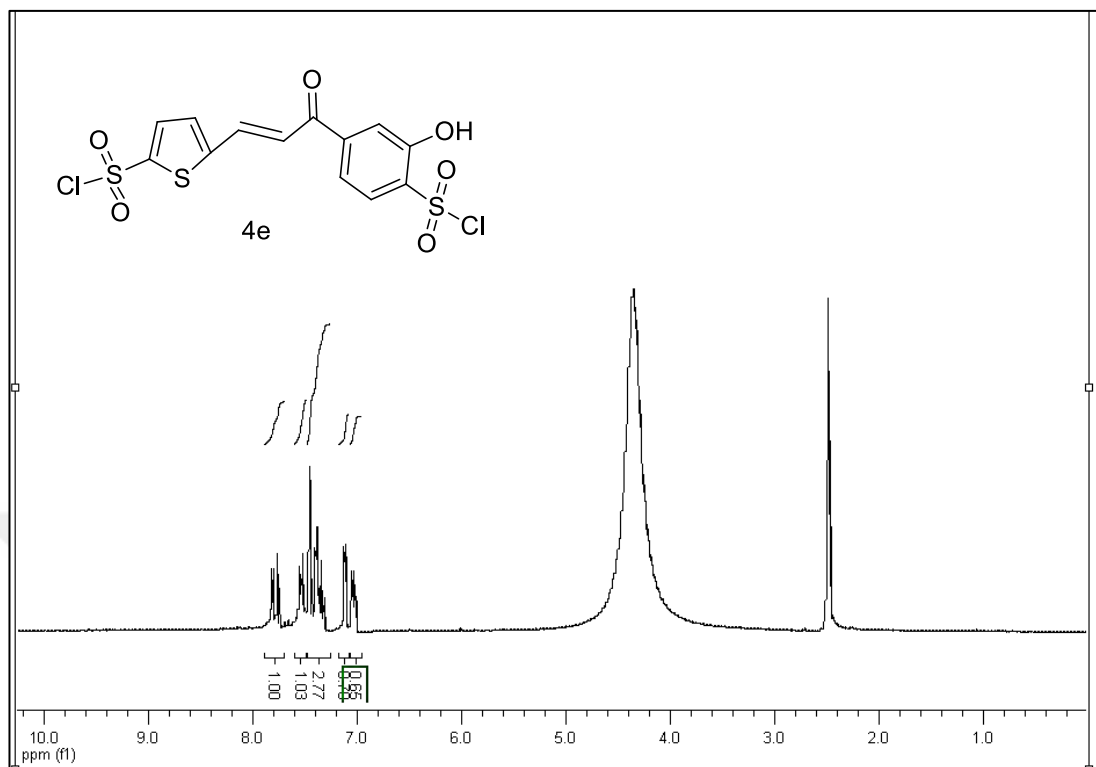
EK 5. 3e molekülünün  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

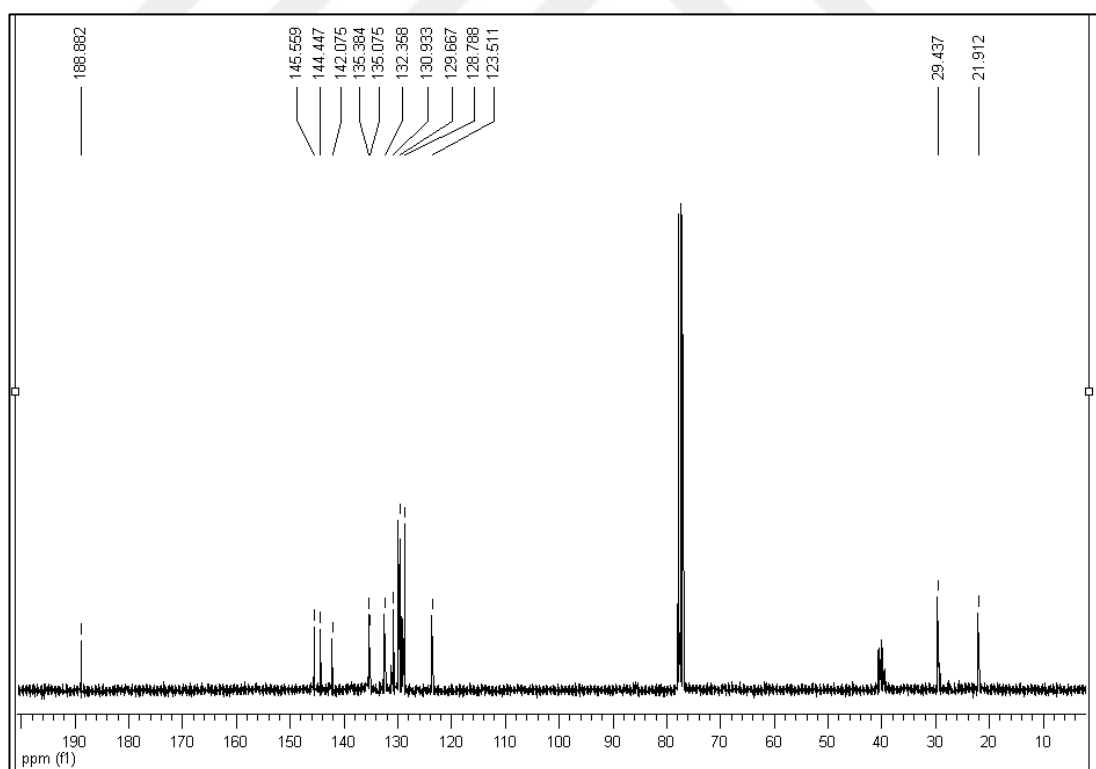
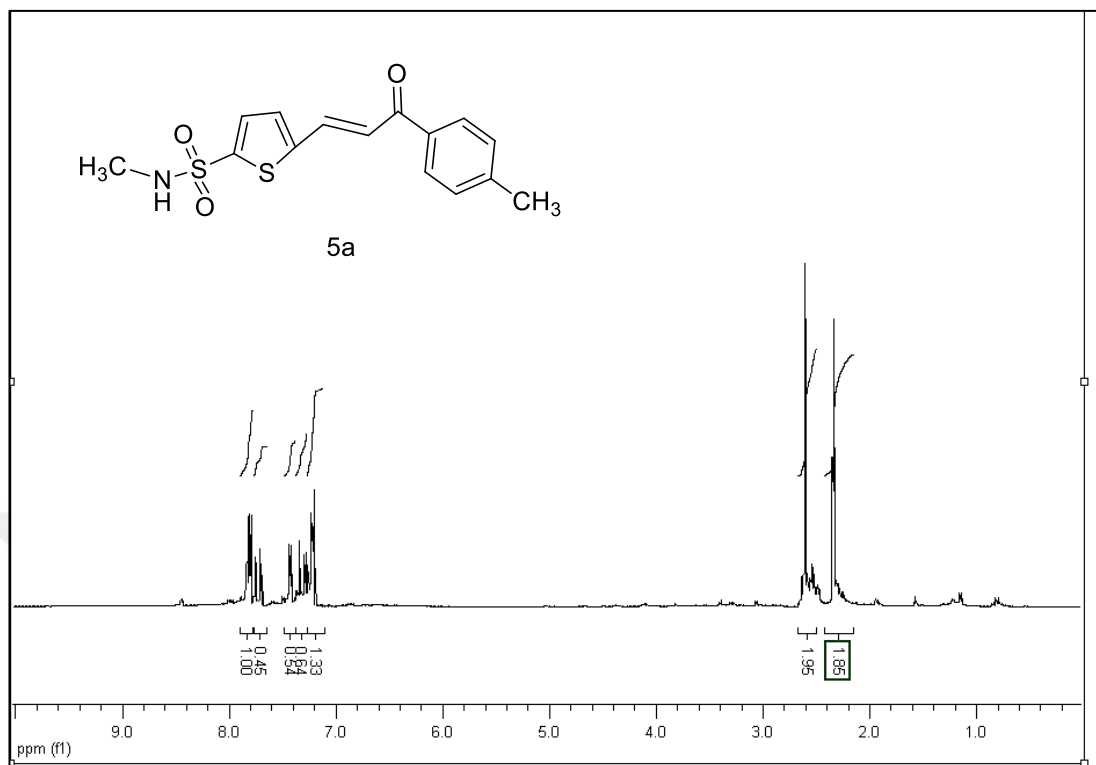
EK 6. 4a molekülünün  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

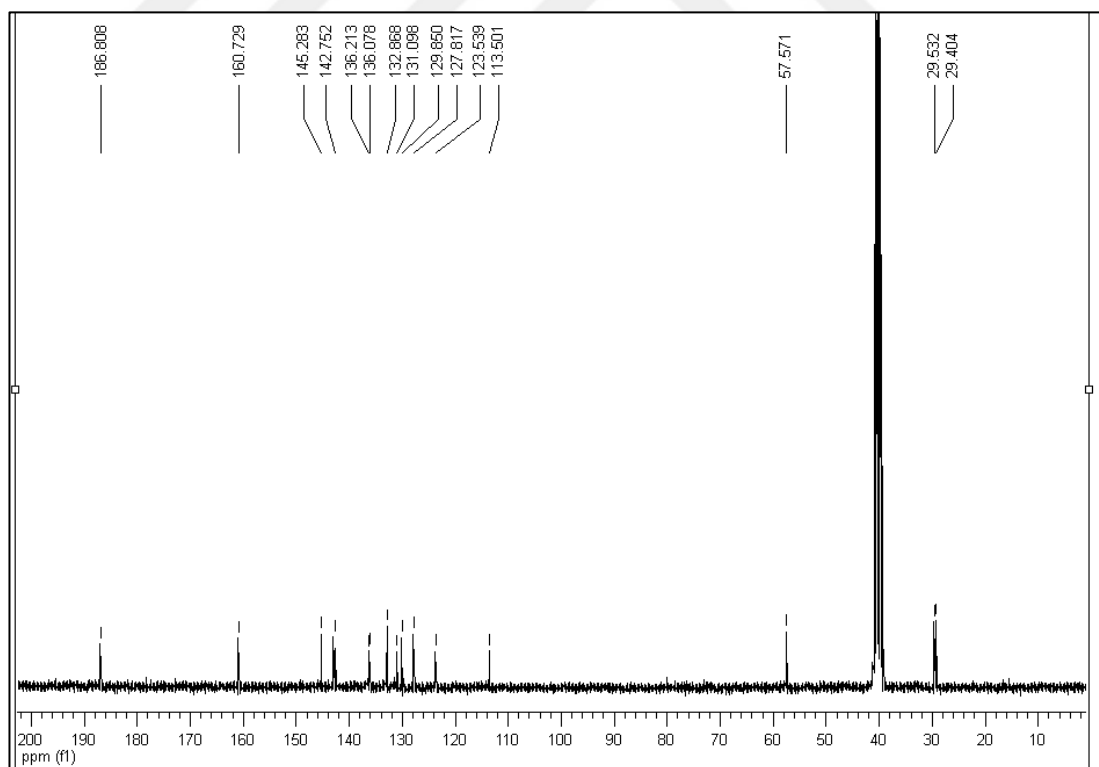
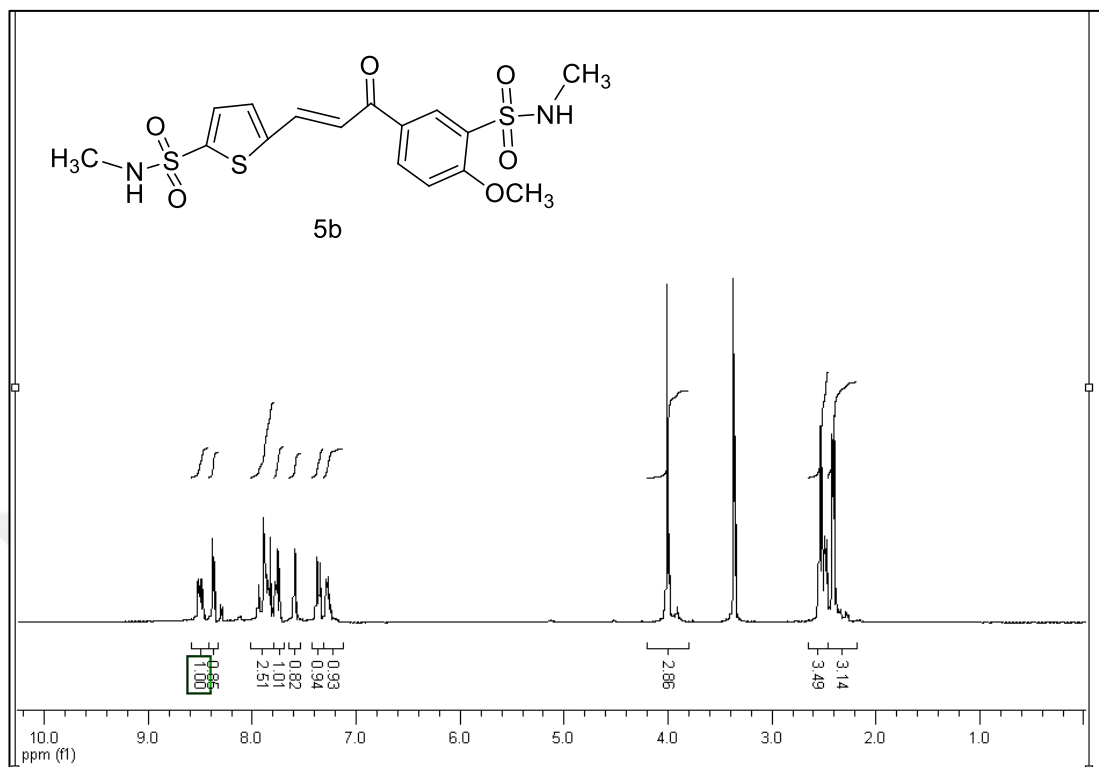


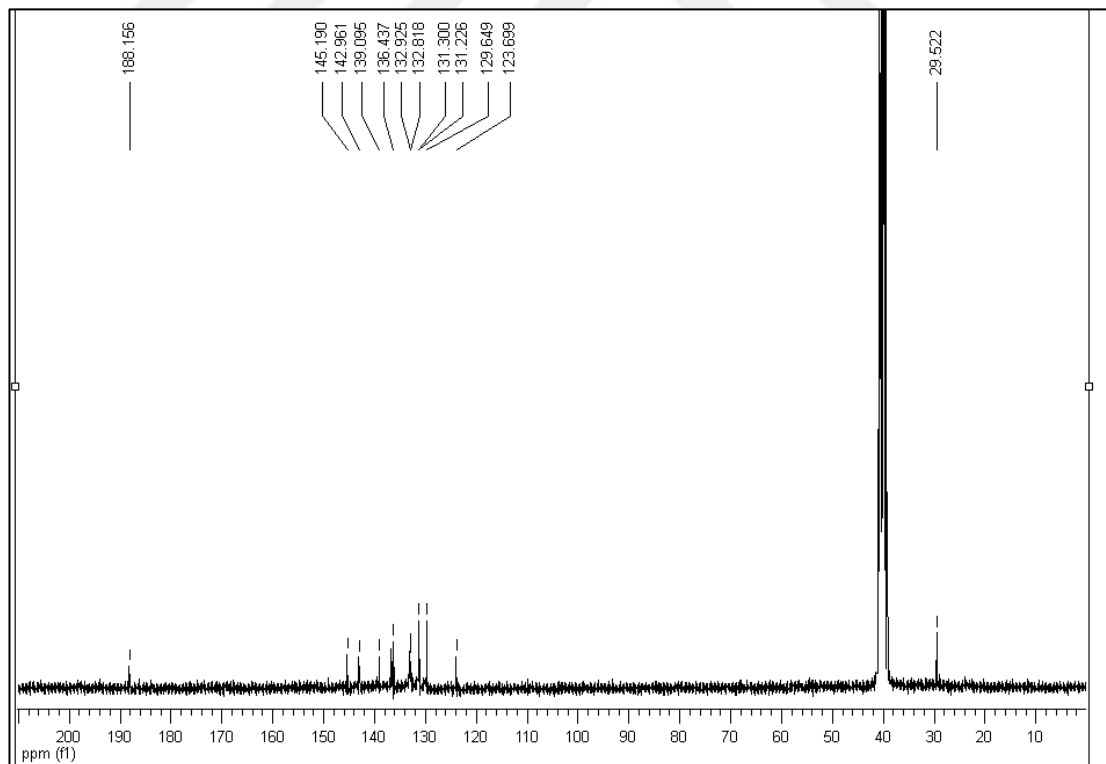
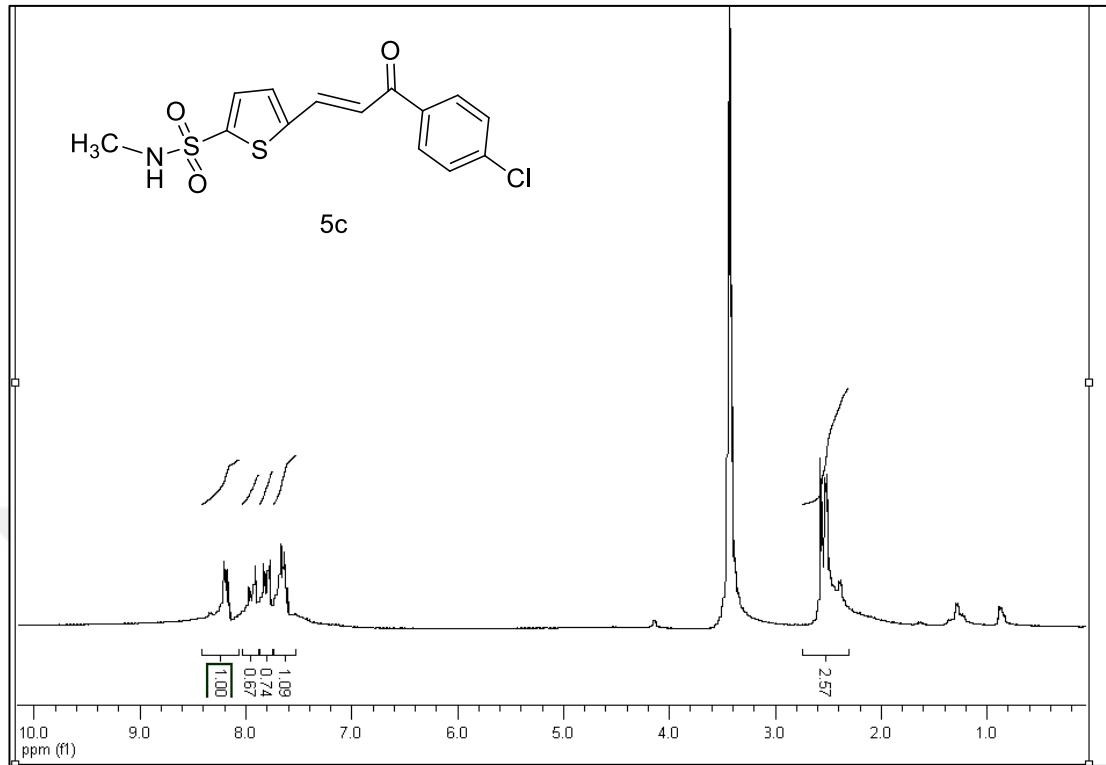
**EK 8.** 4c molekülünün  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

**EK 9.** 4d molekülünün  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

EK 10. 4e molekülünün  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

EK 11. 5a molekülünün  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

EK 12. 5b molekülünün  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

EK 13. 5c molekülünün  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

## ÖZGEÇMİŞ

Tuğçe Gür, 05.07.1989'da İstanbul'da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Kocaeli'nde tamamladı. 2007 yılında Marmara 2000 Kolejinden mezun oldu. 2008 yılında başladığı Fatih Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nü 2012 yılında bitirdi. 2013 yılında Sakarya Üniversitesi Organik Kimya anabilim dalında yüksek lisansa başladı. 2014-2015 yılında Erasmus Programı ile Almanya'da bulunan Heinrich- Heine- Üniversitesi - Forschungszentrum Jülich Araştırma Merkezi'nde Bor Türevlerinin Sentezi konusunda çalışmalarda bulundu. Şuan ENKA Çevre Laboratuvarları firmasında çalışmaktadır. Yüksek Lisans Eğitimine Sakarya Üniversitesi Kimya Bölümü'nde devam etmektedir.