

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KONJUGE DİAÇİL PİPERAZİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

SEDA ÜNALAN

KOCAELİ 2018

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA
ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KONJUGE DİAÇİL PİPERAZİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ
VE KARAKTERİZASYONU

SEDA ÜNALAN

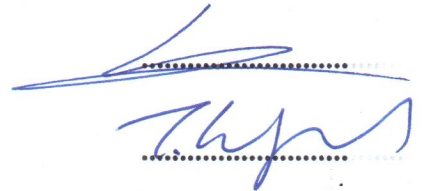
Doç. Dr. Mehmet YILMAZ
Danışman, Kocaeli Üniv.

Doç. Dr. Ayhan ORAL

Jüri Üyesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniv.

Yrd. Doç. Dr. Taner ERDOĞAN

Jüri Üyesi, Kocaeli Üniv.



Tezin Savunulduğu Tarih: 09.07.2018

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu tez kapsamında fenil, tiyofen ve furan halkalarını yapısında barındıran konjuge diaçil piperazin türevleri sentezlendi. Bu bileşikler literatürde ilk defa sentezlendiği için literatüre katkıları büyük olacağı düşünülmektedir.

Bu tez konusunu çalışmamı sağlayan, tez çalışmam boyunca daima yanımda olan, desteğini, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyerek bu süreci oldukça verimli şekilde tamamlamamı sağlayan değerli danışman Hocam Doç. Dr. Mehmet YILMAZ'a sonsuz teşekkür ederim.

HRMS analizleri için laboratuvar olanaklarını sağlayan UNAM'a (Bilkent Üniversitesi, Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi) teşekkür ederim.

NMR analizlerimi titizlikle ve özveriyle gerçekleştiren Prof. Dr. Hakan GÖKER'e (Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi) teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen laboratuvar arkadaşlarım Ar. Gör. Sait SARI'ya, Aslı USTALAR İNAN'a, Halil İbrahim TOYGAR'a ve Sedanur BİRİNCİOĞLU'na teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Bıkmadan, usanmadan sabırla yanımda olan, stresli zamanlarımda desteğini hiç esirgemeyen arkadaşım İlker ULUBATLI'ya minnet ve şükranlarımı bir borç bilirim.

Her zaman yanımda olan, maddi manevi desteklerini esirgemeyen, bana ve hayatıma kattıkları anlam ve değer için annem Sema ÜNALAN'a, babam Mustafa ÜNALAN'a, ve kardeşim Mürüvet ÜNALAN GÖYMEN'e, sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin gerçekleşmesinde 116Z455 numaralı proje ile maddi destek sağlayan TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

Mayıs - 2018

Seda ÜNALAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
GİRİŞ	1
1.GENEL BİLGİLER	2
1.1. Piperazin Bileşiğinin Genel Özellikleri Ve Sentez Yöntemleri	2
1.1.1. Piperazin bileşiğinin genel özellikleri.....	2
1.1.2. Piperazinin spektroskopik analiz sonuçları.....	4
1.1.3. Piperazinin genel farmasötik özellikleri.....	4
1.2. Biyolojik Aktivite Gösteren Piperazin Türevli Bileşikler	7
1.2.1. Antikanser aktivite gösteren piperazinler.....	7
1.2.2. Antibakteriyel aktivite.....	13
1.2.3. Antidepresan aktivite	19
1.2.4. Anti-alzheimer aktivite.....	23
1.2.5. Antifungal aktivite.....	27
2.MALZEME VE YÖNTEM.....	31
2.1. Malzeme	31
2.1.1. Kullanılan cihazlar	31
2.2.1. Dietilfosfonaasetat bileşiğinden konjuge esterlerin sentezi	32
2.2.2. Konjuge esterlerin karboksilik asite hidrolizi	32
2.2.3. Malonik asitten konjuge karboksilik asitlerin sentezi	33
2.2.4. Karboksilik asitlerden açıl klorürlerin eldesi	33
3.BULGULAR VE TARTIŞMA	34
3.1. Dietilfosfonaasetat Bileşiğinden Konjuge Esterlerin (98a-d) Sentezi.....	34
3.1.1. (E)-Etil 3-fenilbüt-2-enoat (98a) bileşiğinin sentezi	34
3.1.2. Etil 3,3-difenilakrilat (98b)	35
3.1.3. (E)-Etil 3-(5-metilfuran-2-il)büt-2-enoat (98c).....	36
3.1.4. (E)-Etil 3-(tiyofen-2-il)büt-2-enoat (98d)	36
3.2. Konjuge Esterlerin Karboksilik Asite (98e-h) Hidrolizi	37
3.2.1. (E)-3-Fenilbüt-2-enoik asit (99e) sentezi	38
3.2.2. 3,3-Difenilakrilik asit (99f)	38
3.2.3. (E)-3-(5-Metilfuran-2-il)büt-2-enoik asit (99g) sentezi	39
3.2.4. (E)-3-(Tiyofen-2-il)büt-2-enoik asit (99h) sentezi	39
3.3. Malonik Asitten Konjuge Karboksilik Asitlerin Sentezi	40
3.3.1. (E)-3-(5-Metilfuran-2-il)akrilik asit (99a) sentezi.....	40
3.3.2. (E)-3-(Tiyofen-2-il)akrilik asit (99b) sentezi	41
3.3.3. (2E,4E)-5-Fenilpenta-2,4-dienoik asit (99c)'nin sentezi.....	42
3.4. Karboksilik Asitlerden Açıl Klorürlerin (100a-h) Sentezi	42
3.5. Açıl Piperazin Türevlerinin Sentezleri	43

3.5.1. 2-Metil-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-on (6a) sentezi	44
3.5.2. 1,1'-(Piperazine-1,4-diil) bis(2-metilprop-2-en-1-on) (102a) sentezi	45
3.5.3. (2 <i>E</i> ,2' <i>E</i>) -1,1'-(Piperazin-1,4-diil) bis(3-fenilprop-2-en-1-one) (102b) sentezi	46
3.5.4. (<i>E</i>)-1-(4-Sinamoilpiperazin-1-il)-2- metilprop-2-en-1-on (7c) sentezi	46
3.5.5. 1 - (4-Metakriloilpiperazin-1-il) -3, 3-difenilprop-2-en-1-on (102d) sentezi	47
3.5.6. (<i>E</i>) -1 - (4-Metakriloilpiperazin-1-il) - 3-fenilbüt-2-en-1-on (102e) sentezi	48
3.5.7. (<i>E</i>) -1- (4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-(5-metilfuran-2-il)prop-2-en-1-on (102f) sentezi	48
3.5.8. (<i>E</i>)-1- (4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-(5-metilfuran-2-il)büt-2-en-1-on (102g) sentezi	49
3.5.9. (<i>E</i>) -1- (4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (102h) sentezi	50
3.5.10. (<i>E</i>) -1- (4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-(tiyofen-2-il)büt-2-en-1-on (102i) sentezi	51
3.5.11. (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>) -1 - (4-Metakriloilpiperazin-1-il)hekza-2,4-dien-1-on (102j) sentezi	51
3.5.12. (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>) -1- (4- Metakriloilpiperazin-1-il)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-on (102k) sentezi	52
3.5.13. (<i>E</i>) -1- (4-Sinamilpiperazin-1-il) -2-metilprop-2-en-1-on (102l) sentezi	53
4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	54
KAYNAKLAR	61
KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER	112
ÖZGEÇMİŞ	113

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Piperazinin yapısı	2
Şekil 1.2	Etilen klorürden piperazin sentezi	3
Şekil 1.3.	Dietilentriamin'den piperazin sentezi	3
Şekil 1.4.	2-Aminoetanolden piperazin sentezi	3
Şekil 1.5.	Etilendiamin ve oksiran varlığında piperazin sentezi.....	3
Şekil 1.6.	Siprofloksasin	4
Şekil 1.7.	Tetrazol.....	5
Şekil 1.8.	Difenil piperazin.....	5
Şekil 1.9.	1-[bis(4-florofenil)-metil] piperazin.....	5
Şekil 1.10.	Norfloksasin ve Siprofloksasin.....	6
Şekil 1.11.	6a-6q bileşiğinin sentezi	8
Şekil 1.12.	6a-6q bileşiğinin yapısı.....	8
Şekil 1.13.	Fluororaçıl	8
Şekil 1.14.	12a-12h bileşiklerin sentezi.....	10
Şekil 1.15.	Pozitif kontrol amaçlı kullanılan ilaç etken maddeleri.....	11
Şekil 1.16.	Hibrid türevlerin sentetik yolları.	12
Şekil 1.17.	Başlık bileşikleri (26-31a-e) için genel sentetik yol.....	14
Şekil 1.18.	Başlık bileşikleri (34a-e ve 35a-f) için genel sentetik yol.....	15
Şekil 1.19.	Antibakteriyel aktiviteyi incelemek amaçlı sentezlenen piperazin türevli bileşiklerin reaksiyonu	17
Şekil 1.20.	47a-j hedef bileşiklerin sentezi	20
Şekil 1.21.	N- {4- [4- (aril) -piperazin-1-il] -fenil} -amin türevlerinin bir dizi sentezi	23
Şekil 1.22.	5-HT _{1A} kısmi agonist Buspirone ve sentezlenmiş arilpiperazin türevleri 50c ve 53c'nin yapısı.....	23
Şekil 1.23.	Asetilkolin yıkımı	24
Şekil 1.24.	Hedef bileşiklerin 57a-f, 62, 63 sentezi.....	25
Şekil 1.25.	66a-h hedef bileşiklerinin sentezi	26
Şekil 1.26.	1,5-Difenil-2-penten-1-on analogları için sentetik yol	28
Şekil 1.27.	Hedef bileşiklerinin (81-95) sentezi	29
Şekil 2.1.	(98a-d) bileşiklerinin sentezi	32
Şekil 2.2.	(99e-h) bileşiklerinin sentezi	32
Şekil 2.3.	(99a-c) bileşiklerinin sentezi	33
Şekil 2.4.	(100a-h) bileşiklerinin sentezi	33
Şekil 3.1.	(E)-Etil 3-fenilbüt-2-enoat (98a)'nın sentezi.....	34
Şekil 3.2.	Etil 3,3-difenilakrilat (98b)'nin sentezi	35
Şekil 3.3.	(E)-Etil 3-(5-metilfuran-2-il)büt-2-enoat (98c)'nin sentezi.....	36
Şekil 3.4.	(E)-Etil 3-(tiyofen-2-il)büt-2-enoat (98d)'nin sentezi	36
Şekil 3.5.	(E)-3-Fenilbüt-2-enoik asit (99e)'nin sentezi	38
Şekil 3.6.	3,3-Difenilakrilik asit (99f)'nin sentezi	38
Şekil 3.7.	(E)-3-(5-Metilfuran-2-il)büt-2-enoik asit (99g)'nin sentezi	39
Şekil 3.8.	(E)-3-(Tiyofen-2-il)büt-2-enoik asit (99h)'nin sentezi	39
Şekil 3.9.	(E)-3-(5-Metilfuran-2-il)akrilik asit (99a)'nın sentezi	40

Şekil 3.10.	(E)-3-(Tiyofen-2-il)akrilik asit (99b) sentezi	41
Şekil 3.11.	(2E,4E)-5-Fenilpenta-2,4-dienoik asit (99c)'nin sentezi.....	42
Şekil 3.12.	Bileşik 101a'nın sentezi.....	44
Şekil 3.13.	(102a) sentezi için tepkime denklemi.....	45
Şekil 3.14.	(102b) sentezi için tepkime denklemi.....	46
Şekil 3.15.	(102c) sentezi için tepkime denklemi.....	46
Şekil 3.16.	(102d) sentezi için tepkime denklemi.....	47
Şekil 3.17.	(102e) sentezi için tepkime denklemi.....	48
Şekil 3.18.	(102f) sentezi için tepkime denklemi	48
Şekil 3.19.	(102g) sentezi için tepkime denklemi.....	49
Şekil 3.20.	(102h) sentezi için tepkime denklemi.....	50
Şekil 3.21.	(102i) sentezi için tepkime denklemi	51
Şekil 3.22.	(102j) sentezi için tepkime denklemi	51
Şekil 3.23.	(102k) sentezi tepkime denklemi.....	52
Şekil 3.24.	(102l) sentezi tepkime denklemi	53
Şekil 4.1.	102c bileşiğinin yapısı	58

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.1.	Piperazin türevli ilaç etken maddeleri	7
Tablo 1.2.	HepG2, Hela, SW1116 ve BGC823'e karşı 6a-6q bileşiklerinin in vitro antiproliferasyon aktiviteleri (IC ₅₀ , µM).....	9
Tablo 1.3.	Hedef bileşiklerin in vitro anti-kanser aktivitesi.	10
Tablo 1.4.	Hibrid bileşiklerin in vitro sitotoksik aktiviteleri 17-25.....	12
Tablo 1.5.	MTB H ₃₇ Rv'ye karşı bileşik 31a-e'nin antimikobakteriyel aktiviteleri.....	14
Tablo 1.6.	Seçilen patojenik suşlara karşı inhibisyon (mm) ve MİK değerleri (mg/ml) gösteren N-alkil ve N-aril piperazinin siyano türevlerinin antibakteriyel aktiviteleri	16
Tablo 1.7.	Süstitüe edilmiş piperazin türevlerinin antibakteriyel aktivitesi	18
Tablo 1.8.	HT _{1A} ve 5-HT ₇ reseptör bağlanması ve 5-HT geri alım hedef bileşiklerin inhibisyonu	20
Tablo 1.9.	Seçilen bileşiklerin 5-HT _{1A} ve 5-HT ₇ Reseptör Bağlanması ve 5-HT Reuptake inhibisyonu	21
Tablo 1.10.	Sentezlenen bileşiklerin fiziko kimyasal özellikleri (57a-f), 62, 63	25
Tablo 1.11.	Bileşik için fizikokimyasal parametreler ve in vitro BChE / AChE enzim inhibisyonu verileri	27
Tablo 1.12.	Başlık bileşikleri 68a-h, 69a-h'nin in vitro antifungal aktiviteleri	28
Tablo 1.13.	Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktiviteleri (81-95)	29
Tablo 3.1.	Ketonların dietilfosfonaasetat ile reaksiyonu sonucu oluşan esterler	34
Tablo 3.2.	Konjuge esterlerin karboksilik asite hidrolizi.....	37
Tablo 3.3.	Malonik asit ile reaksiyon sonucu oluşan konjuge karboksilik asitler	40
Tablo 3.4.	Karboksilik asitlerin klorlanması sonucu oluşan açıl klorürler	42
Tablo 3.5.	Açıl piperazin türevlerinin sentezleri (101a-102l)	43
Tablo 4.1.	Konjuge karboksilik asitlerin (99a-c) sentezi	54
Tablo 4.2.	Doymamış esterlerin (98a-d)sentezi	55
Tablo 4.3.	Doymamış karboksilik asitlerin (99e-h) sentezi	56
Tablo 4.4.	Doymamış açıl klorürlerin sentezi	56
Tablo 4.4.	(Devam) Doymamış açıl klorürlerin sentezi.....	57
Tablo 4.5.	Açıl piperazin türevlerinin sentezleri (101a-102l)	73

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar

AchE	: Asetilkolinesteraz
BChE	: Bütilkolinesteraz
DDP	: Cisplatin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DZ	: Difenoconazole
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
PİT	: Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi
TB	: Tüberküloz

KONJUGE DIAÇİL PİPERAZİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

ÖZET

Bu çalışma konjuge diaçil piperazin türevlerinin sentezini içermektedir. Ticari bir ürün olan dietilfosfonaasetat ile asetofenon (97a) , benzofenon (97b) , 1-(5-metilfuran-2-il)etanon (97c) , 1-(tiyofen-2-il)etanon (97d) bileşiklerinin ayrı ayrı reaksiyonlarından sırasıyla (E)-etil 3-fenilbüt-2-enoat (98a) , etil 3,3-difenilakrilat (98b), (E)-etil 3-(5-metilfuran-2-il)büt-2-enoat (98c) ve (E)-etil 3-(tiyofen-2-il)büt-2-enoat (98d) sentezlendi. (Tablo 3.1) Sentezlenen esterlerin NaOH ile hidrolizinden sırasıyla (E)-3-fenilbüt-2-enoik asit (99e), 3,3-difenilakrilik asit (99f), (E)-3-(5-metilfuran-2-il)büt-2-enoik asit (99g), (E)-3-(tiyofen-2-il)büt-2-enoik asit (99h) sentezlendi. (Tablo 3.2) (99e-h) bileşiklerinin SOCl₂ ile reaksiyonundan sırasıyla (E)-3-fenilbüt-2-enoil klorür (100e) , 3,3-difenilakriloil klorür (100f) , (E)-3-(5-metilfuran-2-il)büt-2-enoil klorür (100g), (E)-3-(tiyofen-2-il)büt-2-enoil klorür (100h) bileşikleri sentezlendi. (Tablo 3.3) Sınnaoil klorür (100i) bileşiği ise satın alındı.

Piperazin'in metakrilik anhidrit ile reaksiyonundan 2-metil-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-on (metakriloil piperazin) (101a) sentezlendi. Bu bileşiklerin metakrilik anhidrit ve (100a-i) bileşikleri ile reaksiyonlarından diaçil piperazin türevleri olan, 1,1'-(piperazin-1,4-diil)bis(2-metilprop-2-en-1-on) (102a), (2E,2'E)-1,1'-(piperazin-1,4-diil)bis(3-fenilprop-2-en-1-one) (102b), (E)-1-(4-sinnaoilpiperazin-1-il)-2-metilprop-2-en-1-on (102c), 1-(4-metakriloilpiperazin-1-il)-3,3-difenilprop-2-en-1-on (102d), (E)-1-(4-metakriloilpiperazin-1-il)-3-fenilbüt-2-en-1-on (102e), (E)-1-(4-metakriloilpiperazin-1-il)-3-(5-metilfuran-2-il)prop-2-en-1-on (102f), (E)-1-(4-metakriloilpiperazin-1-il)-3-(5-metilfuran-2-il)büt-2-en-1-on (102g), (E)-1-(4-metakriloilpiperazin-1-il)-3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (102h), (E)-1-(4-metakriloilpiperazin-1-il)-3-(tiyofen-2-il)büt-2-en-1-on (102i), (2E,4E)-1-(4-metakriloilpiperazin-1-il)hekza-2,4-dien-1-on (102j), (2E,4E)-1-(4-metakriloilpiperazin-1-il)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-on (102k), (E)-1-(4-sinnaoilpiperazin-1-il)-2-metilprop-2-en-1-on (102l), bileşiklerinin sentezi gerçekleştirildi. Elde edilen ürünler kromatografik yöntemler kullanılarak saflaştırıldı. Tüm yeni bileşiklerin yapıları spektroskopik (¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR) yöntemler ve HRMS kullanılarak aydınlatıldı.

Anahtar Kelimeler: Diaçil Piperazin, Konjuge Ester, Konjuge Karboksilik Asit, Metakrilik Anhidrit.

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF CONJUGATE DIACYL PIPERAZINE DERIVATIVES

ABSTRACT

This work involves the synthesis of conjugated diacyl piperazine derivatives. compounds (*E*) -ethyl 3-phenylbut-2-enoate (98a), ethyl 3,3-diphenylacrylate (98b) and (*E*) -ethyl 3- (5-methylfuran-2-yl) but-2-enoate (98c) were synthesized from individual reactions of the compounds diethylphosphonoacetate with acetophenone (97a), benzophenone (97b), 1- (5-methylfuran-2-yl) ethanone (97c), 1- (thiophen-2-yl) ethanone (97d) respectively. (Table 3.1). (*E*) -3-phenylbut-2-enoic acid (99e), 3,3-diphenyl acrylic acid (99f), (*E*) -3- (5-methylfuran-2-yl) but-2-enoic acid (99g) and (*E*) -3- (thiophen-2-yl) but-2-enoic acid (99h) was synthesized from the hydrolysis of the synthesized esters with NaOH. (99e-h) compounds were synthesized (*E*)-3-phenylbut-2-enoyl chloride (100e), 3,3-diphenylacryloyl chloride (100f), (*E*)-3-(5-methylfuran-2-yl)but-2-enoyl chloride (100g) and (*E*)-3-(thiophen-2-yl)but-2-enoyl chloride (100h).respectively from the reaction of SOCl₂. (Table 3.3) Sinamoyl chloride (100i) was purchased.

Synthesized 2-methyl-1- (piperazin-1-yl) prop-2-en-1-one (methacryloyl piperazine) by reacting piperazine with methacrylic anhydride. These compounds were also reacted with methacrylic anhydride and (100a-i) compounds to synthesize 1,1'-(piperazine-1,4-diyl) bis (2-methylprop-2-en-1-one) (102a), (2*E*, 2'*E*) -1,1'-(piperazine-1,4-diyl) bis (3-phenylprop-2-en-1-one) (102b), (*E*) -1- (4-cinnamoylpiperazin-1-yl) -2-methylprop-2-en-1-one (102c), 1- (4-methacryloylpiperazin-1-yl) -3,3-diphenylprop-2-en-1-one (102d), (*E*) -1- (4-methacryloylpiperazin-1-yl) -3-phenylbut-2-en-1-one (102e), (*E*) -1- (4-methacryloylpiperazin-1-yl) -3- (5-methylfuran-2-yl) prop-2-en-1-one (102f), (*E*) -1- (4-methacryloylpiperazin-1-yl) -3- (5-methylfuran-2-yl) but-2-en-1-one (102g), (*E*) -1- (4-methacryloylpiperazin-1-yl) -3- (thiophen-2-yl) prop-2-en-1-one (102h), (*E*) -1- (4-methacryloylpiperazin-1-yl) -3- (thiophen-2-yl) but-2-en-1-one (102i), (2*E*, 4*E*) -1- (4-methacryloylpiperazin-1-yl) hexa-2,4-dien-1-one (102j), (2*E*, 4*E*) -1- (4-methacryloylpiperazin-1-yl) -5-phenylpentane-2,4-dien-1-one (102k), (*E*) -1- (4-cinnamoylpiperazin-1-yl)-2-methylprop-2-en-1-one (102l) compounds of the piperazine derivatives in which diacyl piperazine derivatives. The obtained products were purified using chromatographic methods. All new compound structures were clarified using spectroscopic (¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR, HRMS) methods.

Keywords: Conjugated Carboxylic Acid, Conjugated Ester, Diacyl Piperazine, Methacrylic Anhydride.

GİRİŞ

Altı üyeli iki azot atomu içeren heterosiklik bir halka olan piperazin biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerin başında gelmektedir. Piperazin ve türevleri yeni ilaç adaylarının gelişimi için en çok aranan heterosiklik bileşiklerden biri olup çok çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktivitelere sahip önemli bir bileşik sınıfıdır. Piperazin içeren birçok bileşiğin antikanser, antioksidan, antibakteriyel, antifungal, antidepresan, antisıtma ve antikonvülsan aktiviteler gösterdiği iyi bilinmektedir [1].

Bu tez çalışmasında ilk önce malonik asitin aldehitlerle tepkimesinden akrilik asit türevleri elde edildi. Elde edilen bu karboksilik asitler SOCl_2 kullanılarak açıl klorürlerine dönüştürüldü. Daha sonra açıl klorürlerin piperazinle tepkimelerinden konjuge diaçil piperazinler elde edildi. Elde edilen tüm ürünler kromatografik yöntemlerle saflaştırıldı. Tüm yeni bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle karakterize edildi.

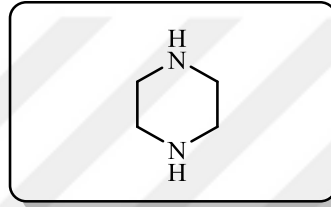
Doymamış grup içeren yeni piperazin türevlerinin sentez çalışmaları kapsamında 100a-i açıl klorürlerin sentezi için önce 98a-d esterleri elde edildi. Sonra esterlerin bazik hidrolizinden ve ketonların (97a-d) malonik asit ile reaksiyonundan elde edilen karboksilik asitler (98a-h) SOCl_2 ile açıl klorürlerine dönüştürüldü. Bu bileşiklerin metakrilik anhidrit ve (100a-i) bileşikleriyle reaksiyonlarından da konjuge diaçil piperazin türevleri (102a-l) elde edildi. Dietilfosfonaasetat, asetofenon (97a), benzofenon (97b), 1-(5-metilfuran-2-il)etanon (97c), 1-(tiyofen-2-il)etanon (97d) bileşikleriyle kullanıldı. Çözücü olarak kloroform ve THF kullanıldı. Elde edilen ürünler kolon ve preparatif ince tabaka kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. Bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler (IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve kütle spektrumu) ile aydınlatıldı.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Piperazin Bileşiğinin Genel Özellikleri Ve Sentez Yöntemleri

1.1.1. Piperazin bileşiğinin genel özellikleri

Piperazin, 1,4 konumunda iki azot atomu içeren altılı halkadan oluşur. Kapalı formülü $C_4H_{10}N_2$ ve erime noktası $109,6\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'dir.



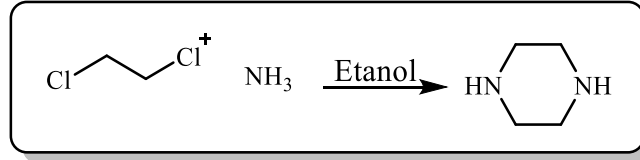
Şekil 1.1. Piperazinin yapısı

Piperazin'in molekül ağırlığı $86,14\text{ g/mol}$ 'dür. IUPAC ismi ise 1,4-hekzahidropirazin'dir. Diğer isimleri piperazidin, 1,4-diazasikloheksan, 1,4-dietilendiamin, hekzahidro-1,4-diazin, hekzahidropirazin, antiren ve pirazin hekzahidrid'tir.

Su, metanol ve etanol içerisinde oldukça kolay çözünen piperazin dietil eter ve benzen içerisinde az miktarda çözünmektedir. Renksiz kristaller şeklinde bulunan piperazinin %10'luk sulu çözeltisinin pH'sı 11'dir. Sulu çözeltisi orta kuvvette bazik karakterlidir. Yandığı zaman azot oksitleri içeren toksik ve tahriş edici gazlar çıkarır ve oldukça keskin bir kokuya sahiptir Güçlü oksitleyicilerle, güçlü asitlerle, asit anhidritlerle reaksiyonu yangına neden olur [1].

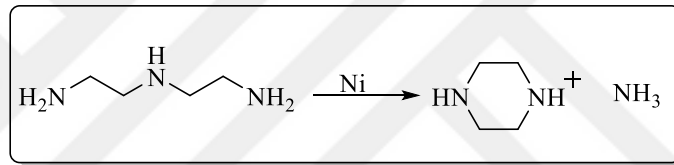
1.1.2. Piperazin bileşiğinin sentez yöntemleri

Piperazin ilk olarak 1853'te Cloëz ve arkadaşları tarafından alkolik amonyak ve etilen klorürden sentezlendi [2].



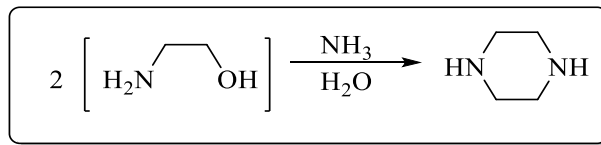
Şekil 1.2. Etilen klorürden piperazin sentezi

Martin ve arkadaşları katalizör olarak Raney nikel kullanarak dietilentriamin'den piperazin sentezini gerçekleştirmiştir. Reaksiyon verimini arttırmak amacıyla otoklav kullanmışlardır [3].



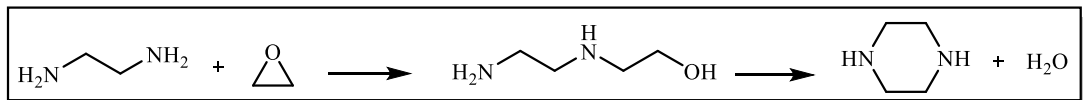
Şekil 1.3. Dietilentriamin'den piperazin sentezi

Ayrıca piperazin 150-200 °C ve 100-200 bar basınçta amonyak ve 2-aminoetanolden de sentezlenmektedir [4].



Şekil 1.4. 2-Aminoetanolden piperazin sentezi

Piperazin, etilendiamin ve oksiranın varlığında da sentezlenebilmektedir [5].



Şekil 1.5. Etilendiamin ve oksiran varlığında piperazin sentezi

1.1.3. Piperazinin spektroskopik analiz sonuçları

N-H piperazin titreşimleri neredeyse 3250 cm^{-1} keskin sivri uçlu olarak görünmekle birlikte; alisiklik C-H germe bantları $2950\text{--}2700\text{ cm}^{-1}$ 'de görülür [6].

Piperazin yapısında bulunan C-H protonları döteryumlu kloroformda (CDCl_3) 2,84 ppm'de gösterilmiştir Piperazin karbon atomları, döteryumlanmış kloroformda (CDCl_3) 47,9 ppm'de ortaya çıkar [7].

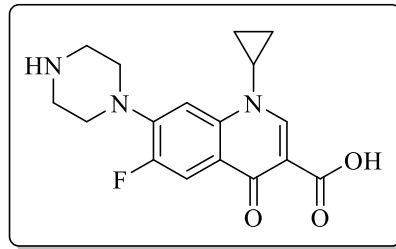
Piperazin için dört ana m/z değeri gözlenir. $6\text{H}_2\text{O}$ kütle spektrumu, 86, 56, 44 ve 30'dur. Temel tepe noktası, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2^+$ 'nın fraksiyonunu temsil eden m/z = 44'tür [8].

1.1.4. Piperazinin genel farmasötik özellikleri

Farmasötik kimya, biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerin moleküler seviyede keşfi, gelişimi, yorumu ve etki mekanizmasını tanımlar. Biyolojik aktiviteye sahip sentetik bileşiklerin yapısında altı üyeli iki azot atomu içeren heterosiklik halkalar mevcuttur. Özellikle azot atomu içeren polisiklik yapıların biyolojik aktivite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Altı üyeli heterosiklik yapılar arasında piperazin çekirdeği birçok çeşitli özelliklere sahiptir. Piperazin içerikli ilaçların yüksek terapötik özellikleri, tıp alanında çalışmalar yapan kimyagerleri çok sayıda yeni kemoterapötik ajanlar sentezlemeye yönlendirmiştir Piperazin fonksiyonel grubu, kimyasal farmasötik bileşimlerin geniş bir sınıfı olup, önemli farmakolojik özelliklere sahiptir.

Piperazin halkasında bulunan polar azot atomları biyoaktivitedeki olumlu etkileşimi arttırmaya yardımcı olur [9,10].

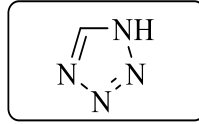
Piperazinil bağlı siprofloksasin dimerleri dirençli antibakteriyel maddelerdir.



Şekil 1.6. Siprofloksasin

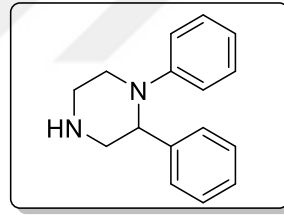
- Suşlar
- Antimalaryal ajanlar
- Potansiyel antipsikotik ajanlar [11-13].

Tetrazol çekirdeği içeren piperazin türevlerinin antifungal ajanlar olduğu bildirilmiştir [14].



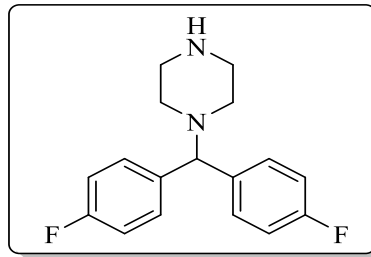
Şekil 1.7. Tetrazol

Süstitüe benzamid piperazin türevlerinin asetamid piperazin türevine göre daha güçlü agonistik aktivite gösterdiği bilinmektedir [15-16]. Difenil piperazin türevlerinin merkezi sinir sistemi üzerinde özellikle dopaminerjik sinir iletiminde geniş farmakolojik etkiye sahip olduğu bilinmektedir [17].



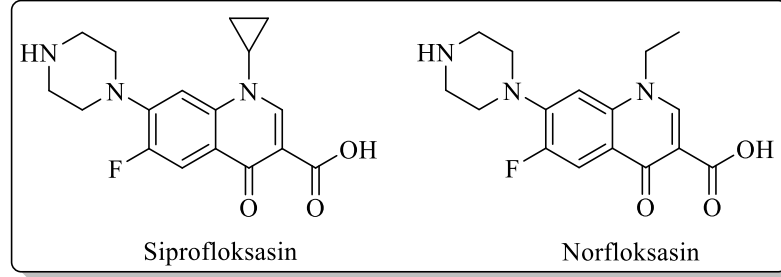
Şekil 1.8. Difenil piperazin

1-[Bis(4-florofenil)-metil] piperazin'in sülfanoamid türevleri *E Coli*, *P. Vulgaris* ve *S tipi*'ye karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği bilinmektedir [18].



Şekil 1.9. 1-[bis(4-florofenil) - metil] piperazin

Piperazin çekirdeği bulunan norfloksasin ve siprofloksasin gibi kinolin ilaçlarının çoğu, bakterilerin neden olduğu doku enfeksiyonu, solunum, idrar ve gastrointestinal sisteme (mide-bağırsak yolu) karşı oldukça geniş spektrumlu aktivite göstermiştir [19].



Şekil 1.10. Norfloksasin ve Siprofloksasin

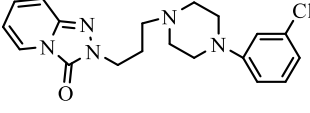
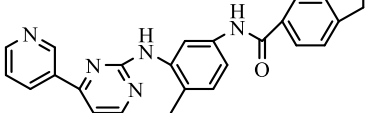
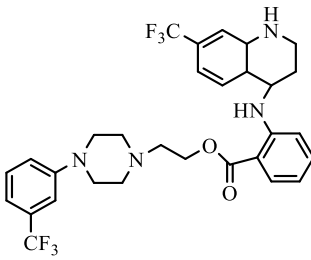
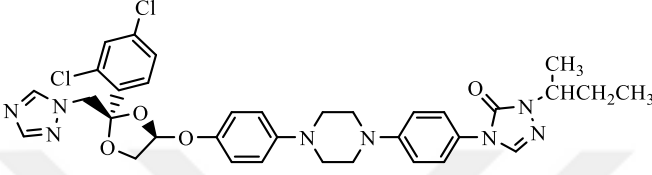
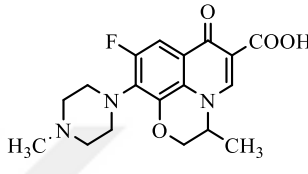
Çeşitli siyanopiperazin türevlerinin ve antibakteriyel ilaçlarda kullanıldığı bilinmektedir [20-22]. N-alkil ve N-aril sübstitue piperazin türevlerinin siyano türevleri *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı güçlü aktivite gösterdiği görülmüştür [23].

Piperazin bağlı kalkon türevleri *S. Aureus*, *E. Coli*, *P. Vulgaris* ve antifungal aktiviteye karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği bilinmektedir [24].

Çeşitli hastalıklara karşı birçok ilaçta kullanılan piperazin halkası geniş biyolojik spektrum sergilemektedir. Antihipertansif [25], antiinflamatuvar [26], antialerjik [27], antibakteriyel [28], antipsikotik [29], antikanser [30], merkezi sinir sistemi (MSS) antidepresan aktivite [31].

Piperazin ve türevlerinin ayrıntılı biyolojik aktiviteleri ve ilaç olarak kullanılan piperazinler detaylı olarak açıklanmaktadır.

Tablo 1.1. Piperazin türevli ilaç etken maddeleri

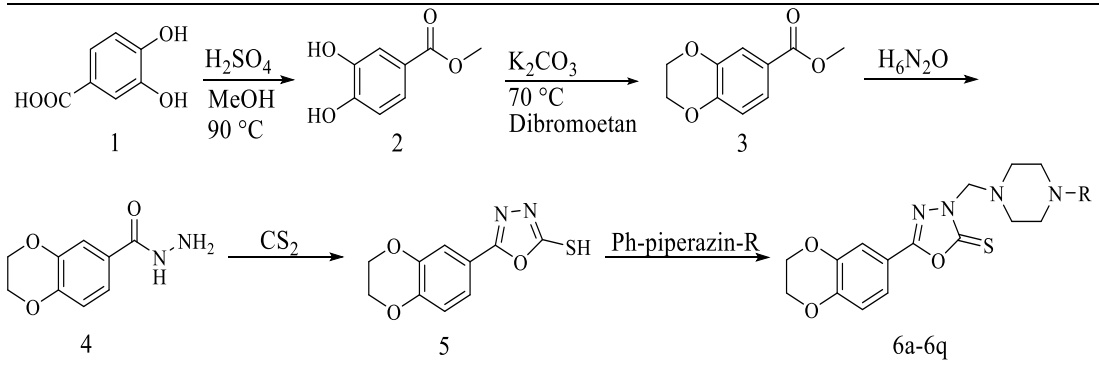
		
<i>Trazodone</i> (Antidepresan)	<i>Imatinib</i> (Antikanser)	<i>Antrafenine</i> (Analjezik)
		
<i>Itraconazole</i> (Antifungal)	<i>Norfloksasin</i> (Antibakteriyal)	

1.2. Biyolojik Aktivite Gösteren Piperazin Türevli Bileşikler

1.2.1. Antikanser aktivite gösteren piperazinler

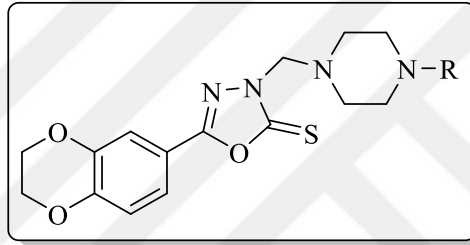
Dünyada kalp hastalıklarından sonra en sık ikinci ölüm nedeni olan kanser, en önemli sağlık sorunlarından biridir [32]. DSÖ, kanseri kontrolsüz büyüme ve hücrelerin yayılması olarak tanımlamaktadır. Kanser hücreleri genellikle vücudun diğer bölgelerine geçerek yeni tümörlerin oluşumuna sebep olmaktadır [33]. Geçmiş yıllar içerisinde yapılan çalışmalar sonucunda kanser hastalığının tedavisi için tıpta önemli gelişmeler kaydedildi. Yeni antikanser ajanları keşfetmek oldukça zahmetli olmakla birlikte kanser tedavisi için yeni tedaviler keşfetmeye artan bir ihtiyaç söz konusudur [34].

Antitümör aktiviteleri için piperazin iskeleti içeren on yedi 1,3,4-oksadiazol-2(3H)-tion türevleri ilk kez sentezlendi. Şekil 1.11'de sentetik yol, Şekil 1.12'de 6a-6q bileşiklerinin yapıları gösterilmiştir [35].



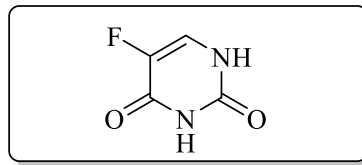
Şekil 1.11. 6a-6q bileşiğinin sentezi

Hedef bileşiklerin (6a-6q) sentezi, çeşitli fenilpiperazin ile etanol içerisinde formaldehit varlığıyla gerçekleştirilmiştir.



Şekil 1.12. 6a-6q bileşiğinin yapısı

Sentezlenen bileşiklerin antikanser aktivitesini test etmek için, HepG2 (insan karaciğer kanseri hücresi), Hela (insan servikal kanser hücresi), SW1116 (insan kolorektal karsinoma hücresi, BGC8 (insan mide kanser hücresi) olan dört kanser hücresi sırasına karşı sentezlenen 6a-6q bileşiklerinin pozitif kontrast ilaç 5-Fluorouracil ile antiproliferatif aktiviteleri değerlendirilmiştir.



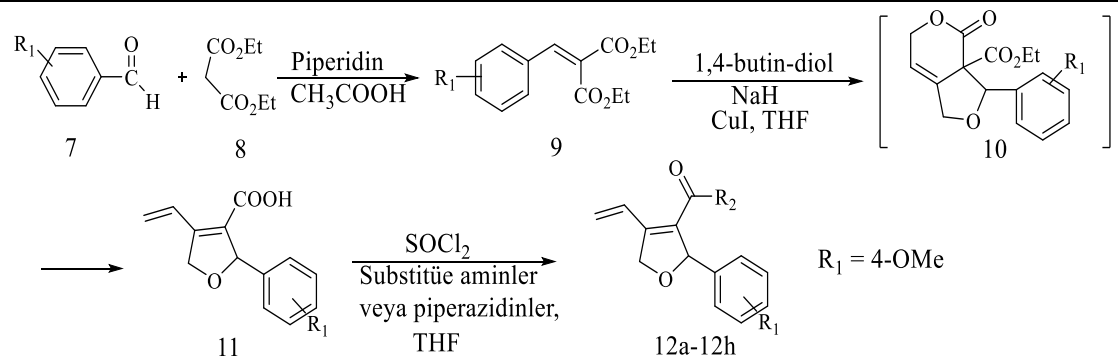
Şekil 1.13. Fluorouracil

Tablo 1.2. HepG2, Hela, SW1116 ve BGC823'e karşı 6a-6q bileşiklerinin in vitro antiproliferasyon aktiviteleri (IC₅₀, µM)

Bileşik	R	IC ₅₀ (µM)			
		HepG2 ^a	Hela ^a	SW1116 ^a	BGC823 ^a
6a	<i>m</i> -Cl	>50	47,18	>50	>50
6b	<i>m</i> -OMe	>50	>50	24,18	18,94
6c	Fenil	>50	>50	>50	>50
6d	<i>o-m</i> -diMe	28,38	>50	>50	28,27
6e	<i>p</i> -NO ₂	29,46	31,65	>50	>50
6f	<i>p</i> -Cl	>50	>50	>50	>50
6g	<i>o</i> -Me	9,12	>50	21,64	>50
6h	<i>o</i> -OMe	15,47	>50	16,89	19,46
6i	<i>o</i> -Cl	11,44	37,38	>50	>50
6j	Piridin	11,35	25,08	9,49	25,90
6k	<i>p</i> -F	>50	>50	>50	>50
6l	<i>o</i> -F	>50	37,28	37,82	>50
6m	<i>m</i> -CF ₃	5,78	>50	47,15	>50
6n	<i>o-m</i> -Cl	>50	>50	37,12	22,58
6o	<i>m</i> -Me	21,35	17,98	>50	>50
6p	<i>m-p</i> -diCl	23,78	>50	33,39	>50
6q	Me-Fenil	17,98	27,08	>50	28,69
5-Fluorouracil		13,31	9,02	18,52	17,37

Tablo 1.2’de bulunan bileşiklerin çoğu 5,78-50 µM arasında değişen IC₅₀ µM değerleri ile önemli antikanser aktivitesine sahip olduğu görülmektedir. 1,3,4-oksadiazol 1,4- benzodioksan kısmına sahip türevler HEPG2’ye karşı güçlü aktivite gösterdiği görülmektedir. 6m bileşiği en yüksek etkinliği gösterirken 6a,6f ve 6k bileşiklerinin bu hücreye karşı etkisiz olduğu kanıtlanmıştır. Benzen halkası üzerindeki süstitüe gruplarının sayı ve pozisyonlarının bileşiklerin biyoaktivitesini büyük ölçüde etkilediği söylenebilir. Orto pozisyonunda bulunan halojen süstitüe edilmiş türevler olduğunda etki derecesi Cl>F’dur. (6i>6l) Cl ile süstitüe edilmiş benzen halkasında aktivite gradyanı orto>meta>para olarak bulunur. (6a>6f>6i) F ile süstitüe edilmiş benzen halkası içeren bileşiklerde aktivite gradyanı orto>para olarak bulunur. (6k>6l) Elektron veren süstitüeli bileşiklerde güçlü inhibitör aktivite sıralaması orto>meta>para idi. (6b>6h>6o) Metil süstitüeli bileşiklerle ilgili olarak di-süstitüeli 6d bileşiği mono süstitüeli 6g bileşiği ile karşılaştırıldığında daha düşük aktiviteye sahiptir.

Yeni 2,5-dihidrofuran türevi sentezlenen çalışmada in vitro anti-kanser aktiviteleri değerlendirilmiştir [36].

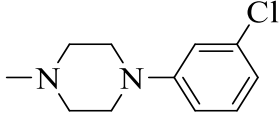
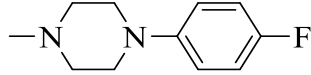
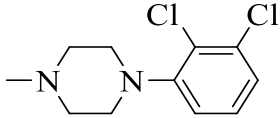


Şekil 1.14. 12a-12h bileşiklerin sentezi

Tablo 1.3. Hedef bileşiklerin in vitro anti-kanser aktivitesi

Molekül	R_2	Sitotoksosite IC_{50} (mM) ^b			
		A-549	QGY-7701	HeLa	SW48o
12a		22,96	23,55	>100	>100
12b		20,67	17,95	15,30	25,02
12c		10,26	>100	>100	44,15
12d		35,34	>100	>100	13,14

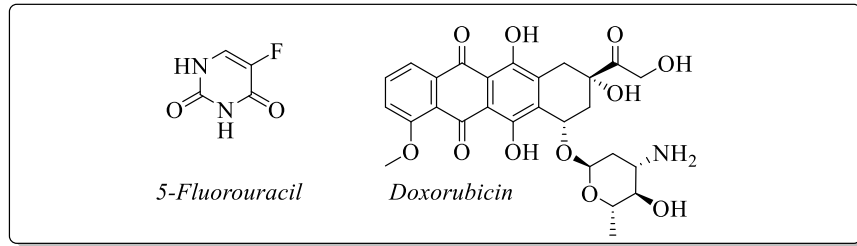
Tablo 1.3. (Devam) Hedef bileşiklerin in vitro anti-kanser aktivitesi

12e		26,83	>100	>100	>100
12f		8,31	10,98	9,86	>100
12g		8,86	4,96	4,00	29,24
5-Fuc ^c		6,61	14,30	16,32	15,71
Doxorubicin ^c		5,64	8,65	1,12	65,25

A-549: insan akciğer adenokarsinom hücre çizgisi; HeLa: insan servikal karsinom hücre çizgisi; QGY-7701: insan hepatoma hücre çizgisi; SW480: insan kolon karsinom hücre hattı.

^b IC₅₀ değeri, hücrelerin% 50 hayatta kaldığı konsantrasyon olarak tanımlandı.

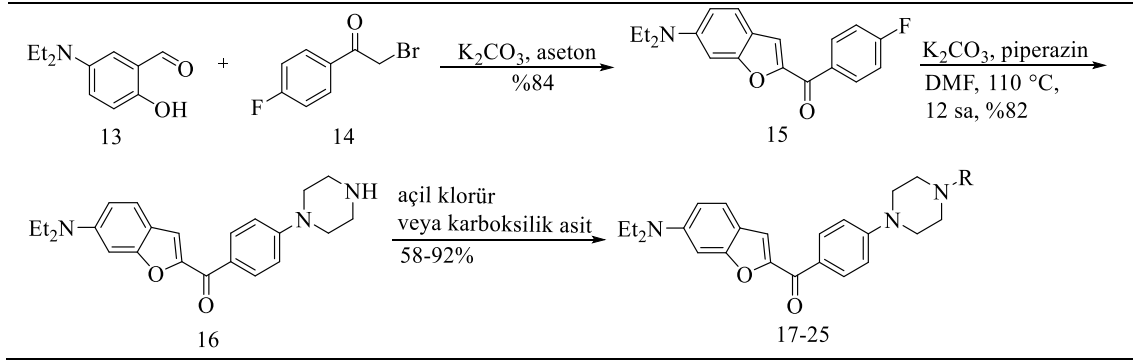
^c Pozitif kontrol olarak kullanılır.



Şekil 1.15. Pozitif kontrol amaçlı kullanılan ilaç etken maddeleri

Biyo-analiz, sonuçta ortaya çıkan bileşiklerin çoğunun, dört insan kanser hücresi hattına karşı çeşitli boyutlarda anti-tümör etkisi uyguladıklarını göstermiştir. Bileşik 12g, geniş anti-kanser spektrumu ile en yüksek aktiviteyi göstermiştir. Ayrıca bileşik 12d ve 12f, sırasıyla SW480 ve A-549'a karşı en iyi aktiviteyi gösterdiği görülmektedir. Sonuçlar piperazinil amide bağlanan elektron çeken benzil grubunun anti-kanser aktivitesi için önemli olduğunu gösterdi.

Benzofuran ve N-aril piperazin arasında tasarlanan türevler, MTT deneyi ile bir insan tümör hücre dizisi paneline karşı in vitro anti-tümör aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir [37].

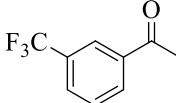
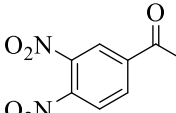
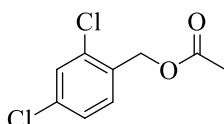


Şekil 1.16. Hibrid türevlerin sentetik yolları.

Tablo 1.4. Hibrid bileşiklerin in vitro sitotoksik aktiviteleri 17-25

Molekül	R	(IC ₅₀ , µM) ^{a,b}			
		A549	Hela	MCF-7	SGC7901
17		30,12±4,62	5,15±0,85	16,24±3,32	25,56±5,07
18		>40	20,31±3,59	>40	>40
19		>40	15,2±2,65	>40	>40
20		6,11±1,37	0,35±0,12	26,31±4,96	12,03±5,07
21		0,22±0,14	15,22±2,73	8,08±2,37	5,84±1,58
22		20,43±5,23	0,53±0,19	>40	13,48±3,47

Tablo 1.4. (Devam) Hibrid bileşiklerin in vitro sitotoksik aktiviteleri 17-25

23		9,27±2,51	0,40±0,17	34,15±6,84	11,26±3,93
24		>40	25,2±5,69	19,61±5,73	>40
25		5,73±1,22	0,03±0,04	12,38±3,62	6,17±1,62
	DPP	11,54±1,15	20,52±1,84	16,58±3,64	12,44±2,12

^a Her hücre hattı için IC₅₀ değerleri olarak sitotoksosite, MTT analizi ile ölçülen hücre büyümesinin %50'sini inhibe eden bileşik konsantrasyonu. ^b Her bir değer üç kopya halinde çoğaltılmıştır. DDP, Cisplatin

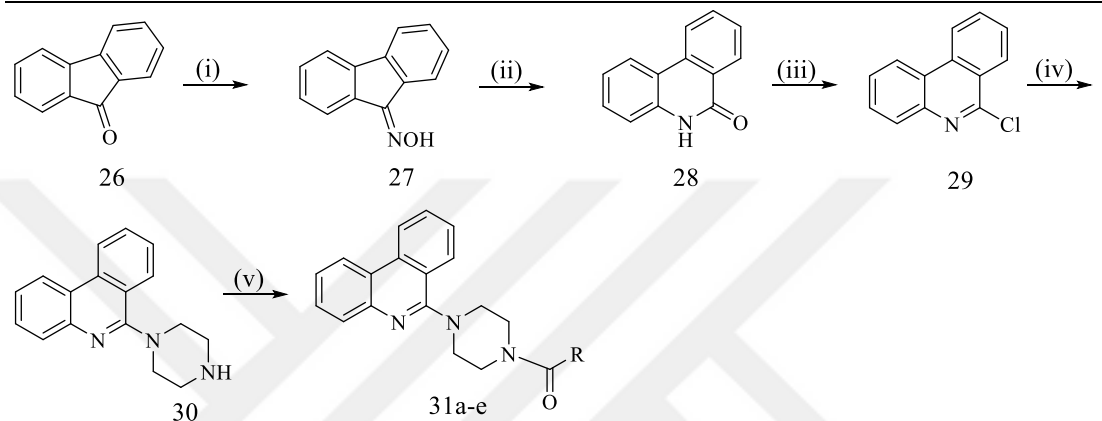
Sonuçlar, genel olarak amit türevlerinin biyoaktif olduğunu ve sitotoksik aktivitenin modüle edilmesi için kloro veya triflorometil sübstitüentinin hayati önem taşıdığını göstermiştir. Özellikle, Bileşik 25'in, insan tümör hücre dizilerinin 4 suşuna karşı en güçlü bileşik olduğu ve seçici olarak Hela'ya (0,03 1M) karşı sitotoksik aktivite sergilediği bulunmuştur.

1.2.2. Antibakteriyel aktivite

Tüberküloz (TB), tüberküloz basilinin neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. Dünyanın dört bir yanındaki bilim insanlarının çabalarına rağmen, bu eski bela kısıtlanamaz. İnsan immün yetmezlik virüsü sonrasında en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak kalır. Dünya çapında 2013 yılında, HIV ile yaşayan insanlar arasında 1,1 milyon vaka dahil olmak üzere 9 milyon insan hastalığa yakalanmıştı. HIV pozitif olan 0,36 milyonu da içeren 1,5 milyon Tüpten öldü. Yaklaşık 0,48 milyon insan, çoklu ilaca dirençli TB (MDR-TB) geliştirdi ve MDR-TB'den tahmini 0,21 milyon ölüm oldu. MDR-TB olgularının yaklaşık% 9'unda yaygın olarak ilaca dirençli TB (XDR-TB) vardır.

TB ilaç keşfi ve gelişimi, hastalığı tamamen yok etmek için gerekli ölçüde ilerlememiştir. Bu nedenle, bu mortal hastalığın ilaca dirençli formlarına karşı minimal yan etkilerin yanı sıra yeni bileşikler incelemek son derece önemlidir.

Alkil/aril amid türevlerinin geniş farmakolojik aktiviteler ve fizyokimyasal özellikler sergiledikleri bilinmektedir. Aslında, bu alkil/aril amid ve alkil/aril sülfonamid analogları gösterilmektedir [38].



Reaktifler ve Koşullar : (i) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (1.2 eşdeğer), NaOAc (1.2 eşdeğer), $\text{EtOH} : \text{H}_2\text{O}$ (2: 1), rt 2 saat (ii) PPA (8.0 eşdeğer), P_2O_5 (0.5 eşdeğer), 150°C 'de ısıtılır. 1 saat (iii) POCl_3 (6.0 eşdeğer), N, N-dimetilanilin (0.5 eşdeğeri), yeniden 4 saat (h) piperazin (8.0 eşdeğer), Et_3N (2.0 eşdeğeri), DMF, MW, 700 W, 15 dakika (v) süstitüe edilmiş alkil / aril asitler (1.05 eşdeğer), T_3P (1.2 eşdeğer), Et_3N (2.0 eşdeğer), CH_2Cl_2 , rt, 6-8 saat

Şekil 1.17. Başlık bileşikler (26-31a-e) için genel sentetik yol

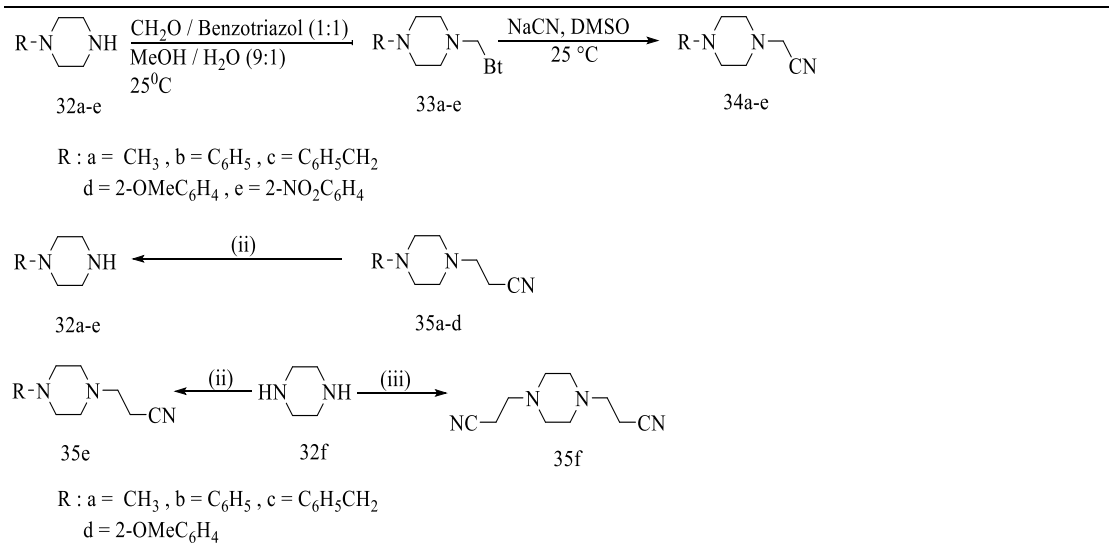
Tablo 1.5. MTB H_{37}Rv 'ye karşı bileşik 31a-e'nin antimikobakteriyel aktiviteleri

Molekül	R	MIC(mg/mL) MTB H_{37}Rv strain
31a		3,13
31b		12,5
31c		12,5
31d		25
31e		50
Isoniazid		0,1
Rifampicin		0,2
Pyrazinamide		6,25

Sentezlenen tüm bileşikler, 50'den fazla bileşik konsantrasyonuna sahip Microplate Alamar Blue Assay (MABA) ile MTB H₃₇Rv suşunun büyümesini inhibe etme yetenekleri açısından test edildi.

Fenantridin amidler (31a-e) türevleri MTB aktivite özeti, SAR çalışmaları, bileşik 30'un aktivitesine dayalı olarak açıklanmaktadır. Bileşik 30'un 4. pozisyonundaki benzoil grubu (31a), anti-TB aktivitesini MIC 3,13 mg/mL ile 8 kat artırdı. Fenil halkası üzerindeki para (31b) konumunda kloro ve EWG'nin varlığı, 12,5 mg/mL MIC ile 2 kat anti-TB aktivitesi geliştirdi. Bileşik 30'un 4. Pozisyonundaki sinamoil grubu (31c) aktiviteyi 12,5 mg/mL MIC ile 2 kat geliştirdi. 31- (4) pozisyonunda Furan-2-karbonil grubu (31d) ve tiyofen-2-karbonil grubu (31e) (piperazin-1-il) fenantridin, sırasıyla 25 mg/mL ve 50 mg/mL MIC ile 1-2 katlanarak anti-TB aktivitesini korumuştur ve azaltmıştır.

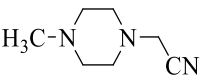
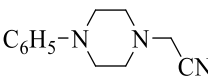
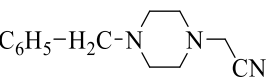
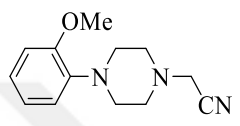
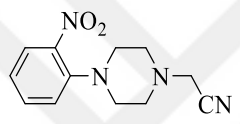
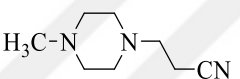
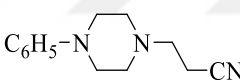
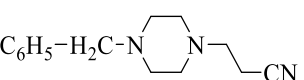
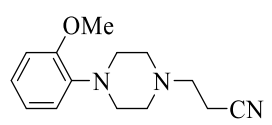
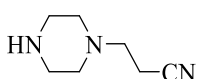
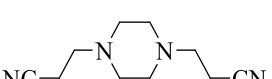
Yapılan diğer bir çalışmada ise N-alkil ve N-aril piperazinin siyano türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler, *Staphylococcus aureus* (MTCCB 737), *Pseudomonas aeruginosa* (MTCCB 741), *Streptomyces epidermidis* (MTCCB 1824) ve *Escherichia coli* (MTCCB 1652) patojenik suşlarına karşı antibakteriyel aktivite göstermiştir [39].



Reaktif ve koşullar: (i) ve (ii) 1.5 eşdeğerli akrilonitril, % 10 mol Cu-nanopartiküller (14-17 nm), THF, 25 °C; (iii) 2.8 eşdeğerli akrilonitril, % 15 mol Cu-nanopartiküller (14-17 nm), THF, 25 °C.

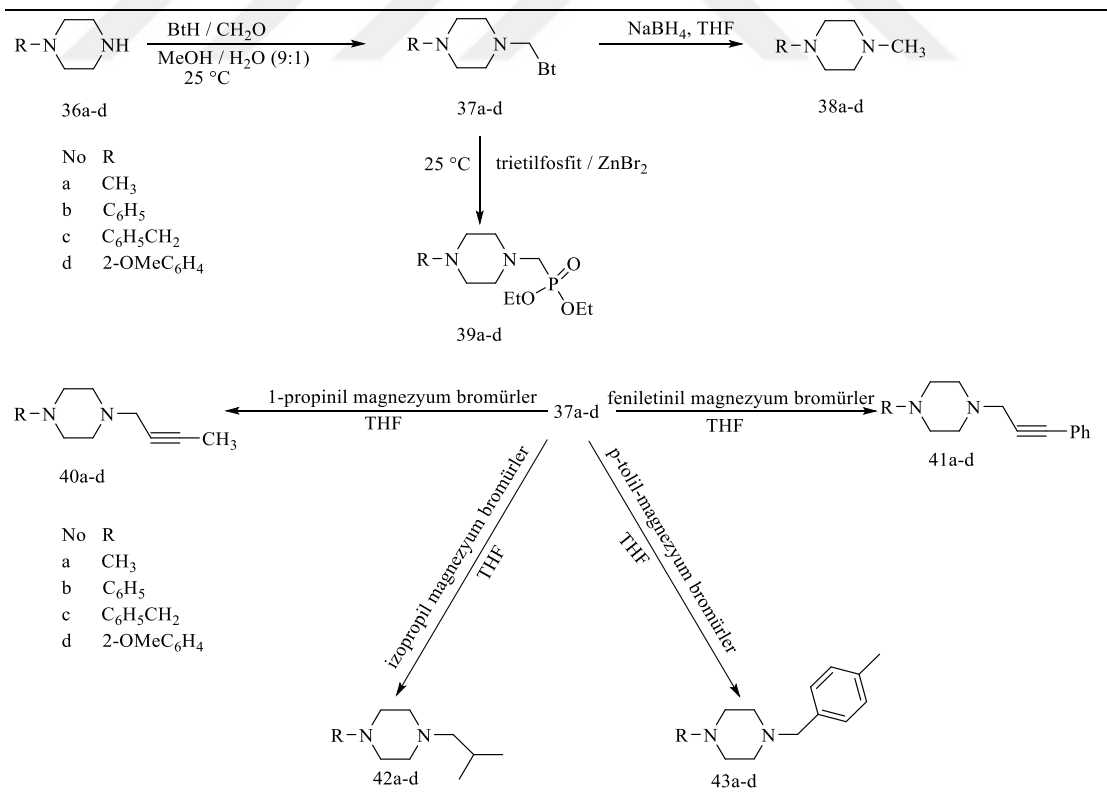
Şekil 1.18. Başlık bileşikleri (34a-e ve 35a-f) için genel sentetik yol

Tablo 1.6. Seçilen patojenik suşlara karşı inhibisyon (mm) ve MİK değerleri (mg/ml) gösteren N-alkil ve N-aril piperazinin siyano türevlerinin antibakteriyel aktiviteleri

Molekül	R	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>
34a		12/310,5	8/625,0	9/625,0	12/310,5
34b		10/310,5	12/156,3	13/156,3	9/310,5
34c		18/19,5	10/310,5	13/156,3	9/625,0
34d		9/625,0	8/625,0	8/625,0	10/310,5
34e		-	-	-	-
35a		10/310,5	11/156,3	19/19,5	18/39,1
35b		13/156,3	12/156,3	9/625,0	12/156,3
35c		-	-	-	-
35d		12/156,3	9/625,0	9/625,0	11/156,3
35e		-	-	-	-
35f		11/310,5	9/625,0	11/156,3	10/625,0
Gentamine		20/9,8	18/19,5	19/19,5	18/19,5

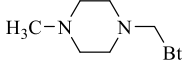
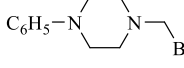
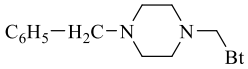
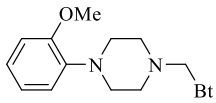
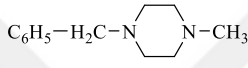
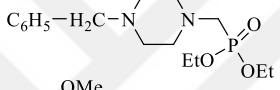
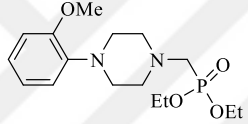
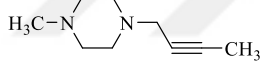
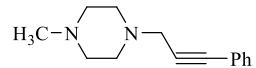
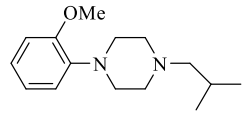
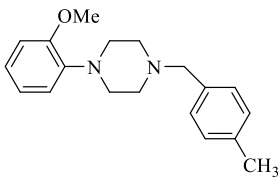
Antimikrobiyal aktiviteleri değerlendirmek üzere N-alkil ve N-aril piperazinin bu siyano türevleri sentezlenmiştir. (4-Benzil-piperazin-1-il) -asetonitril 34c, 19,5 mg/ml'de MIC değeri olan *S. aureus*'a karşı ve 18 mm'de inhibisyon zonuna karşı güçlü antibakteriyel aktivite gösterir, ancak diğerlerinde anlamlı bir etki göstermemiştir. Benzer şekilde 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propanitril 35a, *P. aeruginosa*, *E. coli*'ye karşı sadece sırasıyla 19,5 mg/ml ve 39,06 mg/m'de 19 mm ve 18 mm inhibisyon zonu ile etkili olmuştur (Tablo 1.6). Çalışmada kullanılan diğer bileşiklere kıyasla daha iyi aktivite gösteren bileşikler 34c ve 35a, piperazin çekirdeğinin 4-konumunda benzil ve metil gruplarının varlığına bağlı olabilir. Diğer bileşikler, deneyde kullanılan suşların çoğunda hafif ila orta derecede etki gösterdikleri için geniş spektrum olarak ortaya çıkmıştır.

Diğer bir çalışmada bir dizi süstitüe piperazin türevleri sentezlenmiştir ve *Staphylococcus aureus* (MTCCB 737), *Pseudomonas aeruginosa* (MTCCB 741), *Streptomyces epidermidis* (MTCCB 1824) ve *Escherichia coli*'ye (MTCCB 1652) karşı antimikrobiyal aktivite için test edilmiştir [40].



Şekil 1.19. Antibakteriyel aktiviteyi incelemek amaçlı sentezlenen piperazin türevli bileşiklerin reaksiyonu

Tablo 1.7. Sübstitüe piperazin türevlerinin antibakteriyel aktivitesi

Molekül	R	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>
37a		13	11	12	14
37b		9	-	9	9
37c		9	14	9	8
37d		8	10	10	11
38c		12	10	8	7
39c		16	17	14	10
39d		18	16	15	13
40a		16	13	11	14
41a		18	9	16	15
42d		17	14	13	17
43d		8	7	8	8
Gentamicin		16	17	16	10

39c, 39d ve 41a, 9-18 mm aralığında inhibisyon zonu ile patojenik bakteriyel suşlara karşı en yüksek antibakteriyel aktivite gösteren bileşiklerdir. Bu yüksek antibakteriyel aktivitenin nedeni, 39d ve 41a'da üçlü bağda fosfatif grubunun varlığı ile ilişkili olabilir (Tablo 1.7.).

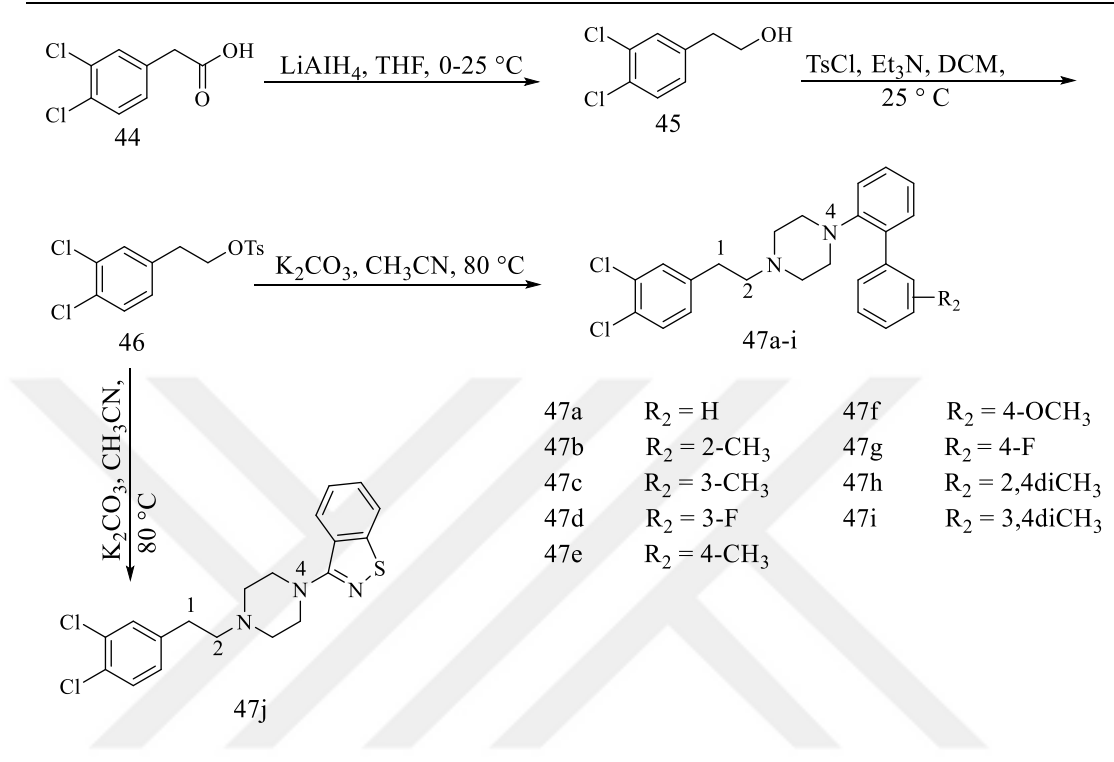
Bileşik 39d, *S. Aureus* (inhibisyon bölgesi 18 mm), *S. Epidermidis* (16 mm) ve *P. Aeruginosa*'ya (15 mm) karşı ciddi aktiviteye sahiptir. Ancak *E. Coli*'ye karşı orta derecede aktivite göstermiştir (13 mm). Bileşik 41a, *S. Aureus*' (inhibisyon bölgesi 18 mm), *P. Aeruginos* (16 mm) ve *E. coli*'ye (15 mm) karşı önemli aktiviteye sahiptir, ancak *S. epidermidis*'e karşı zayıf aktivite (9 mm) göstermiştir. 39c, sırasıyla *S. Aureus* ve *S. Epidermidis*'e karşı inhibisyon zonu 16 ve 17 mm olmak üzere belirgin aktivite gösterdiği görülmektedir. 37a, 11-14 mm aralığındaki inhibisyon bölgesi ile *Gram-negatif* ve *Gram-pozitif* bakterilere karşı orta derecede aktivite göstermektedir. 37c ve 37d, bakteriyel suşlara karşı orta derecede aktivite gösterirken 37b hafif antibakteriyel aktiviteyi göstermektedir. Bu, benzotriazolil grubunun (benzen çekirdeği ile kaynaşmış triazol) mevcudiyetinden kaynaklanabilir. 40a ve 42d, 11-17 mm'lik bir inhibisyon zon çapı ile antibakteriyel suşlara karşı belirgin bir aktivite göstermektedir. Bunlar, 40a'da üçlü grubun ve 42d'de izopropil grubunun varlığına bağlı olabilir. Bu çalışmada diğer ilgili bileşikler zayıf antibakteriyel aktivite göstermiştir. Antimikrobiyal aktivitelerin başlıca sonuçları, bazı bileşiklerin *Gram-pozitif* ve *Gram-negatif* suşlara karşı orta dereceden anlamlı aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir.

1.2.3. Antidepresan aktivite

Tanım olarak depresyon; psikolojik açıdan kişinin kendini moralsız hissetmesi, yaptığı aktivitelerde zevk alamaması, fikirlerini, gündelik aktivitelerini, dünya görüşünü, duygularını ve cesaretini olumsuz etkilemesi durumu olarak açıklanabilir [41]. Günümüzde yaşamın getirdiği stresten dolayı depresyon gitgide artması sebebiyle antidepresan ilaçlar daha önemli hale gelmiştir. Bu sebeple yeni antidepresan ilaçların sentezlenmesi, yeni türevlerin bulunması çok büyük önem taşımaktadır. Antidepresanlar, depresyonun dışında anksiyete bozuklukları, bipolar bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, iştahsızlık, ve kronik ağrı gibi rahatsızlıklar için de kullanılır.

Antiparaziter bir ilaç olarak tanınan piperazinin, piperazin grubunu içeren çeşitli bileşiklerin psikoaktif etkileri uzun süredir bilinmektedir. Psikoaktif etkileri nedeni ile piperazin içerikli bazı moleküller depresyon ve psikoz tedavisinde kullanılmaktadır [42-44].

Bu çalışmada bir dizi arilalkanol ve aralkil piperazin türevleri sentezlenmiş ve sentezlenen bileşiklerin 5-HT geri alım inhibitör yetenekleri ve 5-HT_{1A}/5-HT₇ reseptörlerinde bağlanma afiniteleri değerlendirilmiştir [45].

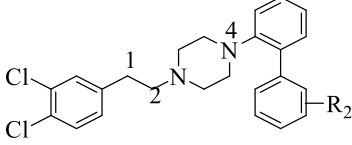
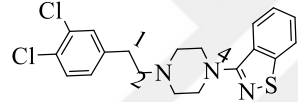


Şekil 1.20. 47a-j Hedef bileşiklerin sentezi

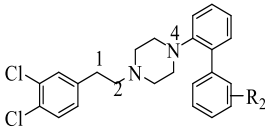
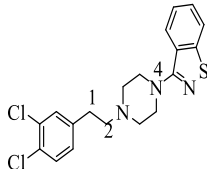
Tablo 1.8. HT_{1A} ve 5-HT₇ reseptör bağlanması ve 5-HT geri alım hedef bileşiklerin inhibisyonu

Molekül	R ₂	RUI	5-HT _{1A}	5-HT ₇
47a	H	103,7%	97,8%	101,1%
47b	2-CH ₃	61,6%	93,9%	97,3%
47c	3-CH ₃	72,3%	98,4%	94,7%

Tablo 1.8. (Devam) HT_{1A} ve 5-HT₇ reseptör bağlanması ve 5-HT geri alım hedef bileşiklerin inhibisyonu

	47d	3-F	97,2%	99,7%	96,5%
	47e	4-CH ₃	65,8%	99,5%	98,1%
	47f	4-OCH ₃	66,1%	98,7%	97,5%
	47g	4-F	92,1%	98,8%	96,7%
	47h	2,4diCH ₃	31,5%	83,2%	93,5%
	47i	3,4diCH ₃	17,6%	96,8%	93,2%
	47j	-	101,6%	98,7%	96,0%

Tablo 1.9. Seçilen bileşiklerin 5-HT_{1A} ve 5-HT₇ reseptör bağlanması ve 5-HT reuptake inhibisyonu

	Molekül	R ₂	RUI (IC ₅₀ , nM)	5-HT _{1A} (Ki, nM)	5-HT ₇ (Ki, nM)
	47a	H	840	6,03	0,75
	47d	3-F	880	-	-
	47g	4-F	950	-	-
	47j		100	0,84	12
	Vortioxetine		2,9	9,5	26

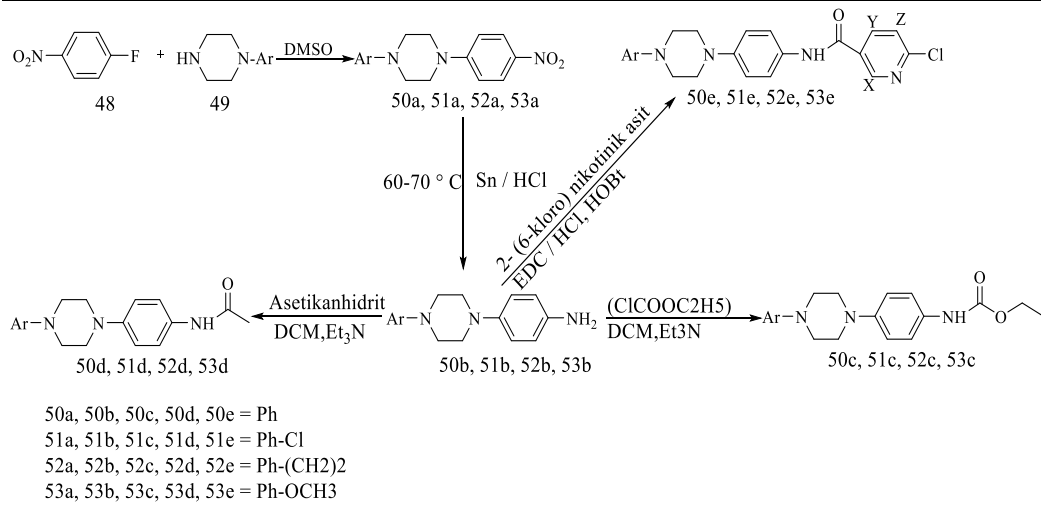
47b, 47c ve 47e bileşiklerinin, 5-HT_{1A} / 5-HT₇ reseptörler için seçici olarak inhibisyon gösterdiği görülmektedir. (inhibisyon oranı>% 90). 2,4-dimetil ve 3,4-

dimetil sübstütü edilmış türevler 47h ve 47i bileşiklerinde 5-HT geri alımının zayıf inhibitörleridir. 47e bileşiğı ile 47f bileşiğı karşılaştırıldığında metil grubunun metoksi grubuyla değıştirilmesi, 5-HT geri alım inhibisyonunun aktivitesini geliştirmediğı görölmektedir. Ayrıca 3-florofenil 47d (RUI, IC₅₀ = 880 nM) ve 4-florofenil 47g (RUI, IC₅₀ = 950 nM) analogları, 5-HT geri alımında daha düşük inhibisyon göstermektedir. Bu sonuçlar, fenil halkası üzerinde çeşitli sübstütüsyonların sokulmasının, 5-HT geri alım inhibisyon aktivitesini azalttığını göstermektedir. 5-HT geri alım inhibitör aktivitesi üzerindeki N₄ pozisyonundaki aromatik bileşiğın etkisini araştırmak amacıyla bifenil yarımı, 47j bileşiğini oluştırmak üzere benzo[d]izotiyazol ile değıştirilmiştir. şaşırtıcı bir şekilde, bileşik 47j, diğır bifenil sübstütü edilmış bileşiklerden (RUI, IC₅₀ = 100 nM) 5-HT geri alımında daha yüksek inhibisyon sergilediğı ve ayrıca 5-HT_{1A}/5-HT₇ reseptörleri için mükemmel afinite gösterdiğı (5-HT_{1A}, k_i = 0,84 nM 5-HT₇, k_i = 12 nM) görölmektedir.

Sonuçlar, 47j bileşiğının 5-HT_{1A}/5-HT₇ reseptörleri (5-HT_{1A}, k_i = 0,84 nM; 5-HT₇, k_i = 12 nM), orta 5-HT geri alım inhibitör aktivitesi (RUI) ile yüksek afiniteleri gösterdiğini göstermektedir. IC₅₀ = 100 nM)

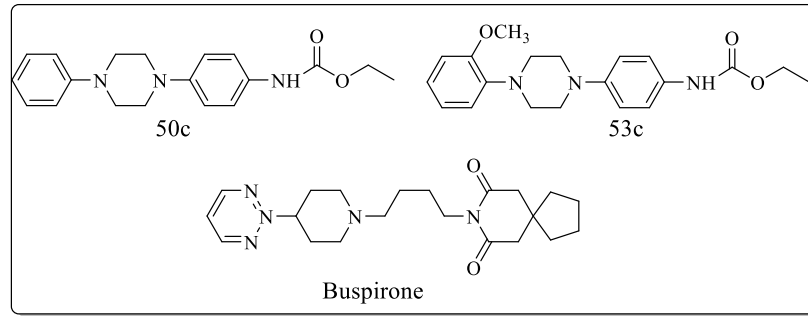
Anksiyete, dünya toplam nüfusunun sekizde birini etkileyen yaygın bir bozukluktur. psikofarmakolojide önemli bir çalışma alanı haline gelmiştir [46]. MSS boyunca yüksek düzeyde 5-HT (serotonin) bulunur ve modüle edici duygu durumda yer alır. Klasik serotonin hipotezine göre, anksiyete genellikle artmış endojen 5-HT ile ilişkilidir ve anksiyolitikler endojen 5-HT₃'ü azaltma eğilimi gösterirler [47].

Bu çalışmada 12 yeni arilpiperazin, N- {4- [4- (aril) -piperazin-1-il] -fenil} -amin türevlerinin bir dizi sentezi yapılmış ve Buspirone referans alınarak farmakolojik sonuçları incelenmiştir.



Şekil 1.21. N-{4-[4-(arıl)-piperazin-1-il]-fenil}-amin türevlerinin bir dizi sentezi

Sentezlenen bütün bileşikler için anksiyolitik aktivitedeki farklılıklar, bir fenil piperazin fragmanı ve N-4 terminal fragmanında kullanılan süstitüe ediciler temelinde açıklanmaktadır. Süstitüe edilmemiş bir fenil piperazin ve o-metoksi süstitüe edilmiş piperazin ihtiva eden bileşik 53c ve bileşik 50c'nin en iyi aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Her iki bileşik de terminal N-4 fragmanında ester işlevselliğine sahiptir [48].



Şekil 1.22. 5-HT_{1A} kısmi agonist Buspirone ve sentezlenmiş arilpiperazin türevleri 50c ve 53c'nin yapısı

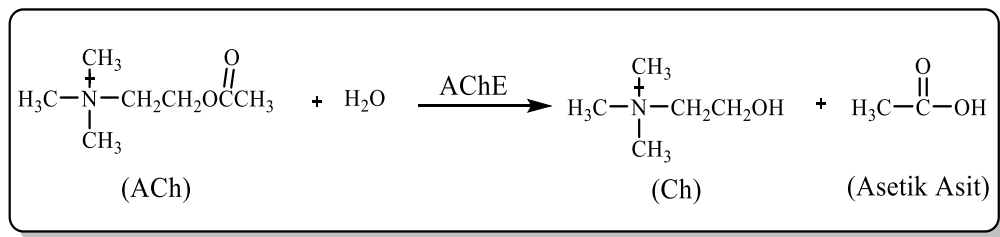
1.2.4. Anti-alzheimer aktivite

Demans, hafıza, öğrenme, hatırlama, oryantasyon, dil fonksiyonları, algılama, karar verme, plan yapma ve kişilik gibi kognitif fonksiyonların bozulması ile karakterize, entelektüel ve sosyal yeteneklerin, günlük yaşam fonksiyonlarını etkileyecek şekilde kayıbdır. En sık demans sebebi olan Alzheimer hastalığı tüm demans vakalarının %50-80'ini oluşturmaktadır [49]. Geri dönüşümü olmayan ve ilerleyen bir hastalık

olan alzheimer, halk arasında bunama olarak bilinir. Beynin fonksiyonlarında bozukluk vardır. Hastanın düşünmesinde sorun ortaya çıkar. Alzheimer, ciddi bir hastalıktır. Belirtiler görüldükten 7-8 yıl sonra ölüme yol açabilmektedir. Asetilkolin beyin bellek ile ilgili bölgelerinde önemli bir nörotransmitterdir. Alzheimer hastalığında asetilkolin azalması bellek bozukluğu ile paraleldir. Bu amaçla kullanılan temel ilaçlar asetilkolinesteraz inhibitörleridir [50].

Beyindeki sinir hücreleri arasında mesaj geçişini sağlayan bir nörotransmitter olan ACh normal bir beyinde sabit seviyededir [51]. Yapılan bir takım araştırmalar, Alzheimer hastalığı olan çoğu kişinin beyinlerinin, azalmış ACh miktarlarına sahip olduğunu göstermiş ve bu kimyasal maddenin kaybının, hafızanın kötüleşmesiyle sonuçlandığı görülmüştür. ACh yıkımının oranını azaltmak için kolinesteraz inhibitörü olan ilaçların (antikolinesterazlar) geliştirilmesi olmuştur. Kolinesteraz inhibitörleri, AChE'ı tersinir veya tersinmez olarak inhibe ederek ACh'nin hidroliz reaksiyonunu durdurur ve ACh seviyesini artırır. Alzheimerlı hastalarda seyreden düşük ACh seviyesi bu şekilde yükseltilmiş olur [52,53].

Asetilkolin belli nöronlarda *kolin asetil transferaz* enzimi tarafından, kolin ve asetil-CoA'dan sentez edilir. Sinaptik boşluğa salınarak görevini tamamladıktan sonra asetilkolin, *asetilkolinesteraz* enzimi yardımıyla kolin ve asetat'a (asetik asit tuzu) çevrilerek yıkılır.

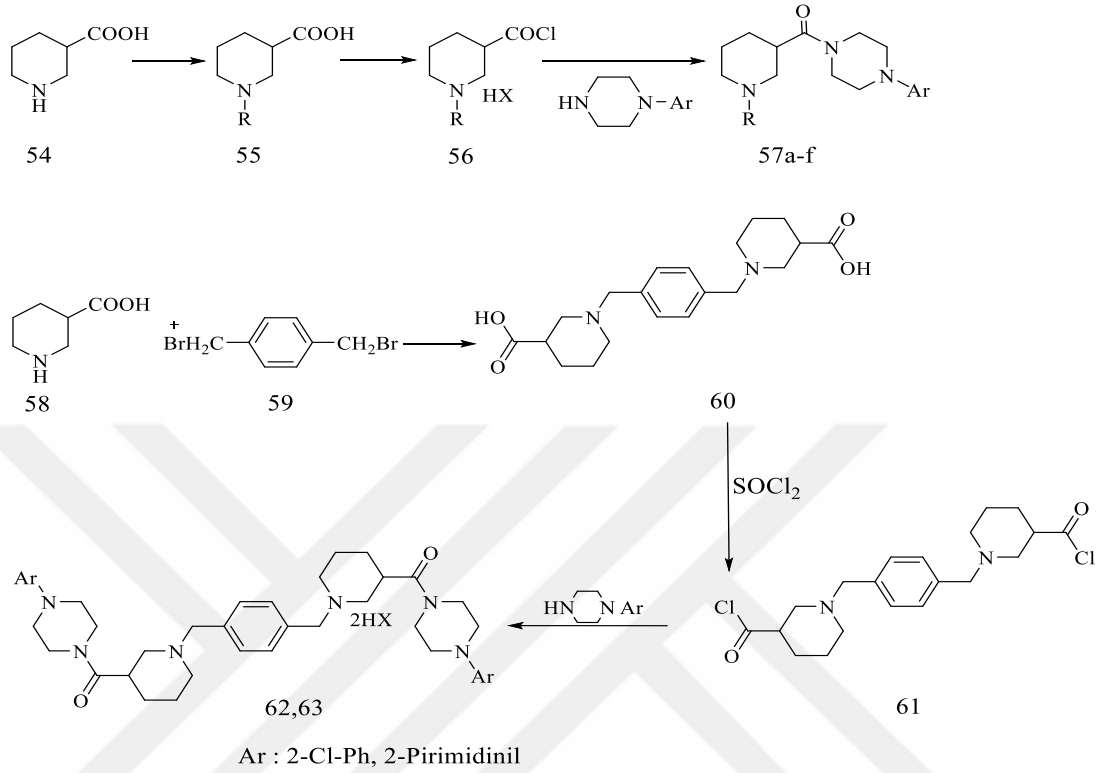


Şekil 1.23. Asetilkolin yıkımı

Günümüzde Alzheimer hastalığının tedavisinde AChE inhibitörleri, başarı oranı yüksek sonuçların elde edildiği en etkili ilaç gruplarının başında gelmektedir. Piperazin içeren birçok bileşiğin anti-alzheimer aktivite gösterdiği bilinmektedir.

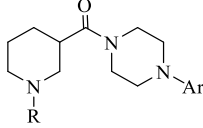
Bu çalışmada yeni asetilkolinesteraz inhibitörlerinin sentezi ve değerlendirilmesi anlatılmaktadır. Ardından, serbest radikal toplayıcıları sunarak bir dizi melez

geliştirilmiş ve moleküler modelleme yapılarak ve yapı aktivite ilişkileri tartışılmıştır [54].



Şekil 1.24. Hedef bileşiklerin 57a-f, 62, 63 sentezi

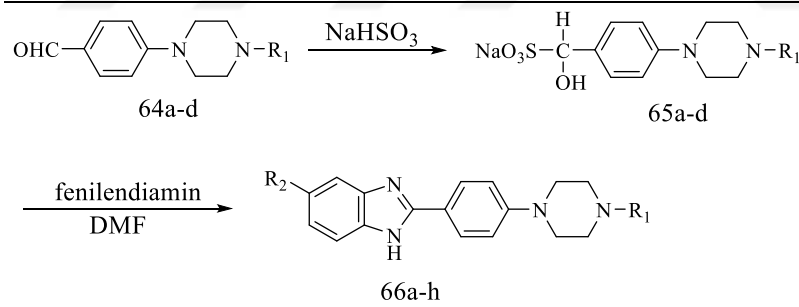
Tablo 1.10. Sentezlenen bileşiklerin fiziko kimyasal özellikleri (57a-f), 62, 63

					
Molekül	R	Ar	Verim %	C-Docker Etkileşim Enerjisi.	% inhibisyon Degeri
57a	Bn	2-Cl-Ph	53	-65,51	60,69
57b	4-Br-Bn	2-Cl-Ph	64	-60,12	90,05
57c	NO ₂ -Bn	2-Cl-Ph	57	-58,72	52,31
57d	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -Bz	2-Cl-Ph	42	-58,91	97,6
57e	4-Br-Bz	2-Cl-Ph	60	-64,85	97
57f	4-Br-Bn	2-Pirimidinil	77	-61,18	91,12
62	-	2-Cl-Ph	70	-82,97	99,51
63	-	2-Pirimidinil	75	Etkisiz	95,58
Donepezil				-57,24	

57b, 57c ve 57f bileşikleri ölçülen inhibisyon değeri ile serbest radikal toplayıcı olarak aktivite gösterirken 57d, 62 ve 63 bileşikleri serbest radikal süpürücü olarak aktivite göstermektedir. 57e bileşiği 57a bileşiği ile karşılaştırıldığında serbest radikal kazıyıcı olarak üstün etkinliğini göstermektedir. Bileşik 62 Donepezil ile aynı bağlama modu ve bir terminal pirimidin halkasının nitrojen atomu ile en yüksek etkileşim enerjisi gösterdiği görülmektedir.

Seriler arasında en güçlü bileşikler etkili AchE inhibisyonları, bütirilkolinesterazın üzerinde yüksek seçicilik ve yüksek radikal süpürücü aktiviteler göstermiştir. Bu çalışma temelinde, N-benzil-piperidin bağlı çok-kutuplu moleküllerin nipekotik asit skafold içeren analogların Alzheimer Hastalığı tedavisi için hizmet vermektedir.

Bu çalışma, sentez, farmakolojik değerlendirme (BChE / AChE inhibisyonu, Ab antiagregmanı ve nöroprotektif etkiler) ve yeni 2- [4- (4-süstitüeli perazin-1-il) fenil] benzimidazol türevlerinin moleküler modelleme çalışmalarını anlatmaktadır. . Alkil ile süstitüe edilmiş türevler, değışken verimlilik ile BChE üzerinde seçici inhibisyon sergilediğı görülmektedir [55].

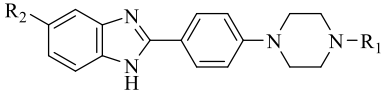


$\text{R}_1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$

$\text{R}_2 = \text{H}, \text{OCH}_3,$

Şekil 1.25. 66a-h hedef bileşiklerinin sentezi

Tablo 1.11. Bileşik için fizikokimyasal parametreler ve in vitro BChE/AChE enzim inhibisyonu verileri

					
Molekül	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (μM)b ± SE BChE AChE		BChE için seçicilik
66a	Metil	-	15,68 ± 1,23	117 ± 1,11	7,4
66b	Etil	-	5,18 ± 1,22	34,85 ± 1,17	6,7
66c	Fenil	-	>100	>100	
66d	Benzil	-	5,22 ± 1,13	97,2 ± 1,14	18,6
66e	Metil	Metoksi	17,8 ± 1,34	229,3 ± 1,81	12,8
66f	Etil	Metoksi	20,21 ± 1,17	120,6 ± 1,76	5,9
66g	Fenil	Metoksi	>100	>100	
66h	Benzil	Metoksi	11,5 ± 1,16	144,3 ± 1,27	12,5
Donepezil			4,94 ± 1,04	6,16 ± 1,03	

Bileşiklerin IC₅₀ değerleri,% 50 enzim aktivitesi kaybına neden olan konsantrasyonu temsil eder. BChE için seçicilik, IC₅₀ (AChE)/IC₅₀ (BChE) olarak tanımlanmıştır. IC₅₀ (nM) ± SE.

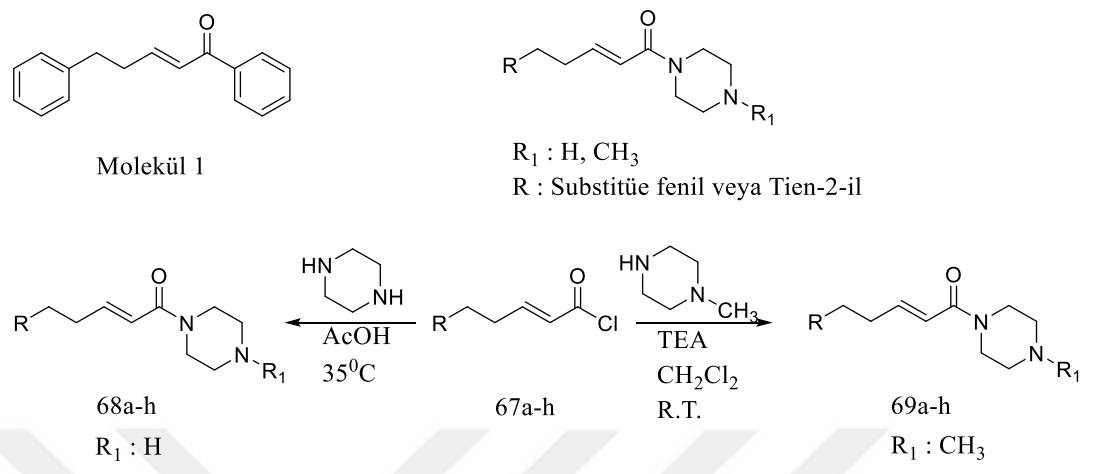
Yeni 2-[4-(4-süstitüeli piperazin-1-il)fenil] benzimidazol analogları, BChE ve AChE'yi inhibe etmek için tasarlanmış, sentezlenmiş ve değerlendirilmiştir. Seriler arasında alkil ile süstitüe edilmiş türevler, AChE üzerinde belirgin seçiciliğe sahip olarak, BChE'ye karşı en yüksek inhibisyon aktivitesini sergilediği görülmektedir. En güçlü BChE inhibitörleri, sırasıyla, 5,18 ve 5,22 1M IC₅₀ değerleri ile Bileşik 66b ve 66d'dir.

Seriler arasında en aktif BChE inhibitörü Bileşik 66b olduğu belirlenmiştir. Ayrıca iyi bir nöroprotektif potansiyel sergilemiştir. Bu sonuçlar, Bileşik 66b'nin Alzheimer hastalığına karşı yönlendirilmiş çok-hedefli bileşiklerin geliştirilmesi için yeni bir kurşun yapı olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

1.2.5. Antifungal aktivite

Piperazin kısmı ile bir dizi yeni 1,5-Difenil-2-penten-1-on analogu (7a-h, 8a-h) doğal ürün 1,5-Difenil-2-penten bazında tasarlanmış ve sentezlenmiştir. (I). sentezlenen

tüm bileşikler anti-bitki patojenik mantar aktiviteleri ve insektisidal aktiviteler için in vitro olarak değerlendirilmiştir [56].



Şekil 1.26. 1,5-Difenil-2-penten-1-on analogları için sentetik yol

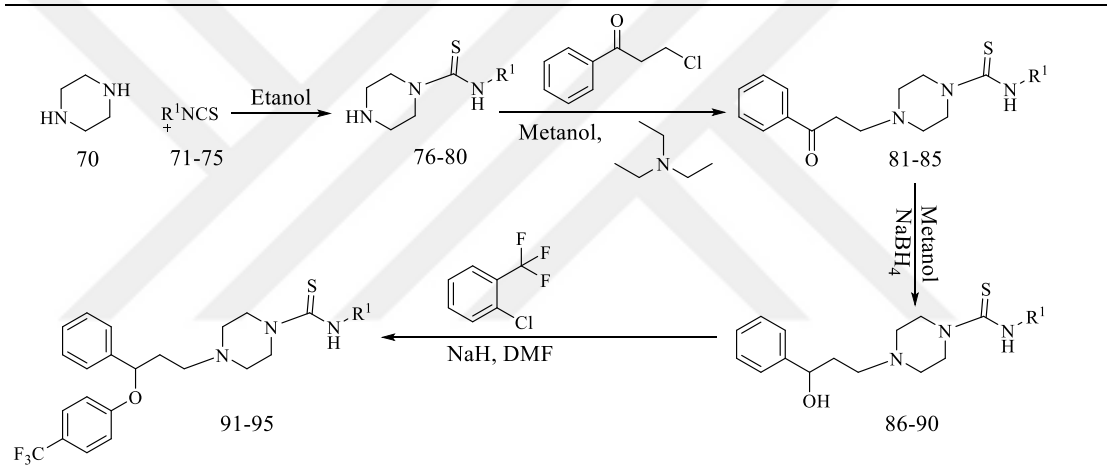
Tablo 1.12. Başlık bileşikleri 68a-h, 69a-h'nin in vitro antifungal aktiviteleri

Molekül	R	R ₁	Inhibitör %		
			<i>P.</i> <i>Aphanidermatum</i>	<i>S.</i> <i>Sclerotiorum</i>	<i>B. Cinerea</i>
68a	Ph	H	30,8	25,0	24,6
68b	4-CH ₃ -Ph	H	57,5	19,3	13,0
68c	4-CH ₃ O-Ph	H	23,6	20,9	9,9
68d	4-C ₂ H ₅ O-Ph	H	26,8	21,3	32,5
68e	Tiyofen-2-il	H	10,9	8,6	21,0
68f	2-Cl-Ph	H	58,9	21,7	46,7
68g	3-Cl-Ph	H	58,2	11,5	22,8
68h	4-Cl-Ph	H	22,5	7,4	15,7
69a	Ph	CH ₃	8,1	27,5	0,0
69b	4-CH ₃ -Ph	CH ₃	16,3	16,0	15,2
69c	4-CH ₃ O-Ph	CH ₃	8,4	34,8	5,5
69d	4-C ₂ H ₅ O-Ph	CH ₃	8,4	26,6	0,0
69e	Tiyofen-2-il	CH ₃	7,7	32,8	0,0
69f	2-Cl-Ph	CH ₃	8,1	32,8	0,0
69g	3-Cl-Ph	CH ₃	16,0	26,2	0,0
69h	4-Cl-Ph	CH ₃	11,3	27,5	0,0
Molekül 1	--	/	22,5	50,0	14,3
DZ ^b	/	/	58,9	96,7	73,4

Tablo 1.12'de listelenen veriler, test edilen bileşiklerin çoğunun, fungisidal aktivitelerin orta düzeyde olduğunu göstermektedir. Bazı bileşikler *Pythium aphanidermatum* ve *Botrytis cinerea*'ya karşı Molekül I bileşiğine göre daha üstün aktiviteler göstermiştir. Bunların arasında, *Pythium aphanidermatum*'a karşı 68b, 68f

ve 68g inhibitör oranları% 57,5,% 58,9 ve% 58,2'ye ulaşmıştır, buna karşılık difenoconazole benzerdir (58,9 %). Bununla birlikte, kalan bitki patojenik mantarları için çoğu bileşik, difenoconazole (DZ^b) ve Molekül I bileşiği ile karşılaştırıldığında daha iyi aktiviteler göstermemiştir. 68a-h ve 69a-h bileşikleri N-metilasyonundan sonra *Aphanidermatum* ve *Botrytis Cinerea*'ya karşı hemen hemen tüm fungusit aktiviteleri keskin bir şekilde azaldığı görülmektedir. Tiyofen grubunun (68e, 69e) sokulması, fungisidal aktiviteye karşı elverişsiz olduğu görülmektedir.

Yapılan çalışmada N-on-N-alkil/aril-4-(3-süstitüe-3-fenilpropil)piperazin-1-karbotioamid (81-95) bileşikleri sentezlenmiştir. Tüm bileşikler anti-fungal inhibitör aktiviteleri için değerlendirilmiştir [57].



Şekil 1.27. Hedef bileşiklerinin (81-95) sentezi

Tablo 1.13. Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktiviteleri (81-95)

Bileşik Numarası	R	Antifungal aktivite (MIC, µm) ^a		
		<i>Candida albicans</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>
81	Bütil	74,8	9,34	9,34
82	Fenil	>81,2	17,6	17,6
83	Sikloheksil	34,7	8,6	4,33
84	Benzil	67,9	8,47	4,22
85	Fenetil	>81,2	>81,2	>81,2
86	Bütil	>81,2	>81,2	>81,2
87	Fenil	>81,2	>81,2	>81,2
88	Sikloheksil	>81,2	>81,2	>81,2
89	Benzil	>81,2	>81,2	>81,2

Tablo 1.13. (Devam) Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktiviteleri (81-95)

90	Fenetil	>81,2	>81,2	>81,2
91	Bütil	>81,2	>81,2	>81,2
92	Fenil	>81,2	>81,2	>81,2
93	Sikloheksil	>81,2	>81,2	>81,2
94	Benzil	>81,2	12,1	6,07
95	Fenetil	>81,2	>81,2	>81,2
Fluconazole		3,26	6,53	>81,2
N-9		>81,2	>81,2	>81,2

Standart Flukonazol, MIC'te antifungal aktivite göstermektedir.(3,26 ila>81,2 mM) Bileşiklerin antifungal aktiviteleri Flukonazol referans alınarak incelenmiştir. Antifungal aktivite verileri, bileşiklerin (81-84 ve 94), MIC 4,22-74,8 mM'de test edilen üç suşun bir veya daha fazla fungal suşuna karşı aktif olduğunu ve N-9'un neredeyse inaktif olduğunu göstermektedir. (MIC>81,2 mM). Üç bileşik (81, 83 ve 84), MIC 4,22-74,8 mM'de test edilen üç mantar suşuna karşı aktivite göstermektedir. N-alkil/aril-4- (3-süstitüe-3-fenilpropil) piperazin-1-karbotioamidin (81-95, MIC 4,22-74,8 mM; Tablo 1.13) antifungal aktivitesinin sonuçları, okso türevlerinin (81-85) hidroksil/4-triorometilfenoksi türevlerinden (86-95) daha iyi aktivite gösterdiği görülmektedir.

2. MALZEME VE YÖNTEM

2.1. Malzeme

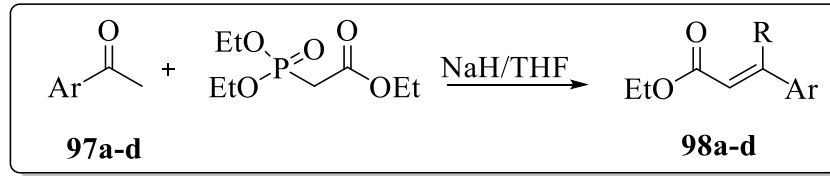
2.1.1. Kullanılan cihazlar

Elde edilen bileşiklerin erime noktaları Stuart SMP30 cihazı ile tayin edildi. IR spektrumları (ATR) Bruker Tensor27 400-4000 cm^{-1} aralıkta 2cm^{-1} çözünürlükte kaydedildi. ^1H NMR (400 MHz) ve ^{13}C NMR (100 MHz) spektrumları Varian Mercury 400 High Performance Digital FT-NMR spektroskopisinde kaydedildi. HRMS analizleri LC/MS - High Resolution Mass Time-of-Flight (TOF) cihazında ölçüldü.

Bu çalışmada çözücü olarak kullanılan THF, etil asetat, hekzan ve kloroform, en yüksek saflıklarda kullanıldı. Reaksiyonlarda ayrıca HCl, piridin, piperidin ve Et_3N kullanıldı. Malonik asit, sinnamoil klorür (100i), metakrilik anhidrit, (2*E*,4*E*)-hekza-2,4-dienoik asit (sorbik asit) (99d), dietilfosfonaasetat ticari ürünlerdir ve satın alınarak temin edildi. Ticari bir ürün olan dietilfosfonaasetat ile asetofenon (97a) , benzofenon (97b), 1-(tiyofen-2-il)etanon (97d) bileşiklerinin ayrı ayrı reaksiyonlarından sırasıyla (*E*)-Etil 3-fenilbüt-2-enoat (98a), Etil 3,3-difenilakrilat (98b), (*E*)-Etil 3-(tiyofen-2-il)büt-2-enoat (98d), (*E*)-3-Fenilbüt-2-enoik asit bileşikleri literatürdeki yöntemlere göre sentezlendiler. Elde edilen bileşiklerin saflaştırılmasında kolon kromatografisi için silikajel-60 (230-400 mesh), preparatif ince tabaka için silikajel-60-PF_{254-366 nm} dolgu maddeleri ve İTK için Merck alüminyum tabaka silikajel kullanıldı.

2.2. Yöntem

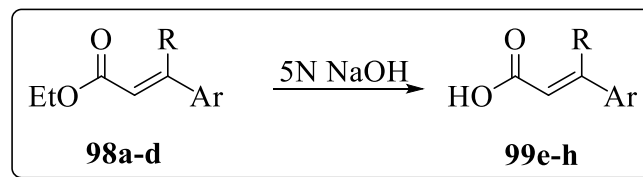
2.2.1. Dietilfosfonaasetat bileşiğinden konjuge esterlerin sentezi



Şekil 2.1. (98a-d) bileşiklerinin sentezi

NaH (%60 lık, 0,12 mol, 8,3 g) ün THF içerisindeki süspansiyonu üzerine buz banyosunda damla damla etil (dietoksifosforil)asetat' ın (0,12 mol, 34,5 mL) THF deki çözeltisi yavaşça eklenir. Damlatma işlemi bitiminden yarım saat sonra karışım buz banyosundan alınır ve yarım saat oda sıcaklığında karıştırılır. İlgili keton (97a-d) (0,1 mol) THF deki çözeltisi hazırlanır ve hızlı bir şekilde reaksiyon karışımına ilave edilir. Oda sıcaklığında 2-3 saat karıştırılır. Reaksiyon TLC ile takip edilir ve keton varlığı durumunda reaksiyon ısıtılır ve keton bitene kadar reaksiyon devam ettirilir. Reaksiyonun bitmesinden sonra THF uzaklaştırılır, su ilave edilir ve dietileter ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz kuru Na_2SO_4 ile kurutulur ve çözücüsü uzaklaştırılır. Ham ürün Hekzan/Etil Asetat (5:1) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

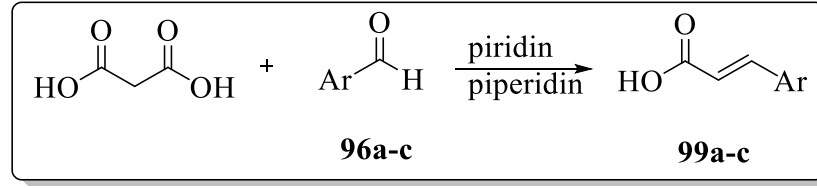
2.2.2. Konjuge esterlerin karboksilik asite hidrolizi



Şekil 2.2. (99e-h) bileşiklerinin sentezi

Sentezlenen esterler (98a-d) (0,1mol) 5N NaOH çözeltisi (0,2 mol) ile geri soğutucu altında faz ayrımı ortadan kalkana kadar kaynatılır. Elde edilen karboksilat tuzu suda çözünür ve üzerine seyreltik HCl eklenir. Oluşan katılar (99e-f) trompta süzülür ve etanol-su karışımından kristallendirilir.

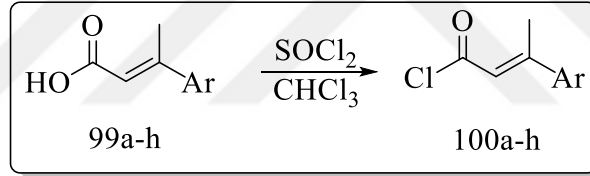
2.2.3. Malonik asitten konjuge karboksilik asitlerin sentezi



Şekil 2.3. (99a-c) bileşiklerinin sentezi

Üzerine geri soğutucu ve termometre bağlanmış 100 mL'lik iki ağızlı balona malonik asit (20,8 g, 0,2 mol), ilgili aldehit (1a-c) (0,1 mol) ve 50 mL taze damıtılmış piridin ve 1 mL piperidin konulur. Sıcaklık 90-95 °C yi geçmeyecek şekilde reaksiyon karışımı 2 saat ısıtılır ve ardından 5 dk kaynatılır. Karışım soğutulur ve su ile seyreltilir. Daha sonra karışım üzerine damla damla derişik HCl ilave edilir. Oluşan katılar süzülür ve alkol-su karışımından kristallendirilir.

2.2.4. Karboksilik asitlerden açıl klorürlerin eldesi



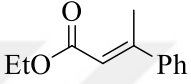
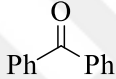
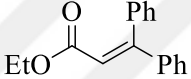
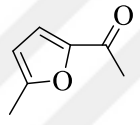
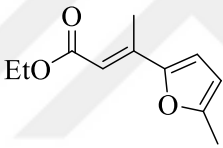
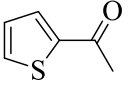
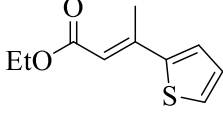
Şekil 2.4. (100a-h) bileşiklerinin sentezi

Damlatma hunisi ve geri soğutucu takılmış iki ağızlı bir balonda karboksilik asit (99a-h) (0,14 mol) kloroformda çözünür. Geri soğutucunun çıkışına gaz tutma düzeneği takılır ve taze damıtılmış SOCl₂ (25 mL) damlatma hunisinden damla damla ilave edilir. Damlatma işleminden sonra karışım 12 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Karışımdaki harcanmayan SOCl₂ ve kloroform damıtılarak uzaklaştırılır. Geride kalan madde, ilave saflaştırma yapılmasına gerek duyulmayacak kadar saf olup sonraki basamaklarda doğrudan kullanılabilir (100a-h).

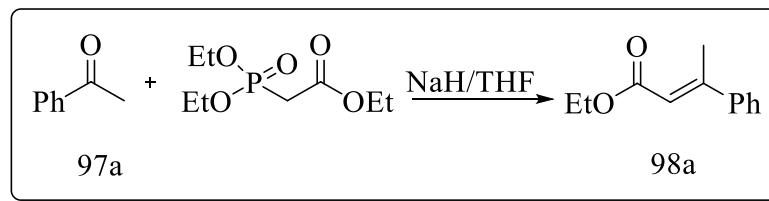
3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Dietilfosfonaasetat Bileşiğinden Konjuge Esterlerin (98a-d) Sentezi

Tablo 3.1. Ketonların dietilfosfonaasetat ile reaksiyonu sonucu oluşan esterler

Sıra	Keton	Ester	Ürün	Verim %
1			98a	94
2			98b	93
3			98c	92
4			98d	93

3.1.1. (E)-Etil 3-fenilbüt-2-enoat (98a) bileşiğinin sentezi



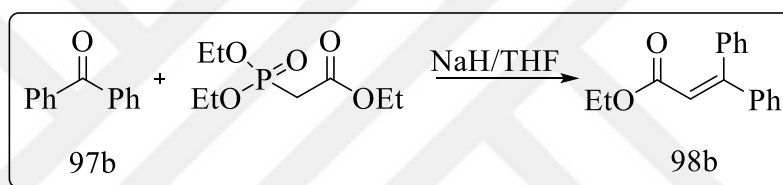
Şekil 3.1. (E)-Etil 3-fenilbüt-2-enoat (98a)'nın sentezi

NaH (%60 lık, 0,12 mol, 8,3 g) ün THF içerisindeki süspansiyonu üzerine buz banyosunda damla damla etil (dietoksifosforil)asetat' ın (0,12 mol, 34,5 mL) THF deki çözeltisi yavaşça eklendi. Damlatma işlemi bitiminden yarım saat sonra karışım buz banyosundan alınır ve yarım saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Asetofenon (97a) (0,1 mol, 12 g,) THF deki çözeltisi hazırlanırdı ve hızlı bir şekilde reaksiyon

karışımına ilave edildi. Oda sıcaklığında 2-3 saat karıştırıldı Reaksiyon ısıtıldı. Reaksiyon TLC ile takip edildi ve asetofenon (97a) bitene kadar reaksiyon devam ettirildi. Reaksiyonun bitmesinden sonra THF uzaklaştırıldı, su ilave edildi ve dietileter ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz kuru Na₂SO₄ ile kurutulup ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün Hekzan/Etil Asetat (5:1) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Şekil 3.1.) [58]. Verim: 17,81 g, %94, yağimsı ürün.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,51 (2H, m), 7,40 (3H, m), 6,17 (1H, m), 4,25 (2H, q, *J* = 7,2 Hz), 2,62 (3H, d, *J* = 1,2 Hz), 1,36 (3H, t, *J* = 7,2 Hz). ¹³C-NMR : 167,2 (C=O), 155,9, 142,5, 129,3, 128,8, 126,6, 117,4, 60,2 , 18,2 , 14,6.

3.1.2. Etil 3,3-difenilakrilat (98b)

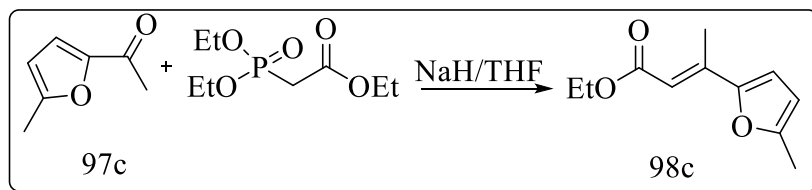


Şekil 3.2. Etil 3,3-difenilakrilat (98b)'nin sentezi

NaH (%60 lık, 0,12 mol, 8,3 g) ün THF içerisindeki süspansiyonu üzerine buz banyosunda damla damla etil (dietoksifosforil)asetat' ın (0,12 mol, 34,5 mL) THF deki çözeltisi yavaşça eklendi. Damlatma işlemi bitiminden yarım saat sonra karışım buz banyosundan alınır ve yarım saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Benzofenon (97b) (0,1 mol, 18,2 g) THF deki çözeltisi hazırlanırdı ve hızlı bir şekilde reaksiyon karışımına ilave edildi. Oda sıcaklığında 2-3 saat karıştırıldı daha sonra reaksiyon ısıtıldı. Karışım TLC ile takip edildi ve benzofenon (97b) bitene kadar reaksiyon devam ettirildi. Reaksiyonun bitmesinden sonra THF uzaklaştırıldı, su ilave edildi ve dietileter ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz kuru Na₂SO₄ ile kurutulup ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün Hekzan/Etil Asetat (5:1) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Şekil 3.2.) [58]. Verim 23,5 g, %93, yağimsı ürün.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,27-7,45 (10H, m), 6,44 (1H, s), 4,11 (2H, q, *J* = 7,2 Hz), 1,17 (3H, t, *J* = 7,2 Hz). ¹³C-NMR : 166,4 (C=O), 156,9, 141,1, 139,3, 129,7, 129,4, 128,7, 128,6, 128,4, 128,2, 117,7, 60,4, 14,3.

3.1.3. (E)-Etil 3-(5-metilfuran-2-il)büt-2-enoat (98c)

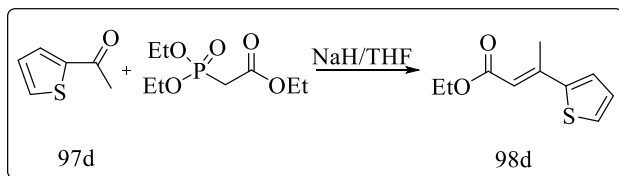


Şekil 3.3. (E)-Etil 3-(5-metilfuran-2-il)büt-2-enoat (98c)'nin sentezi

NaH (%60 lık, 0,12 mol, 8,3 g) ün THF içerisindeki süspansiyonu üzerine buz banyosunda damla damla etil (dietoksifosforil)asetat' ın (0,12 mol, 34,5 mL) THF deki çözeltisi yavaşça eklendi. Damlatma işlemi bitiminden yarım saat sonra karışım buz banyosundan alınır ve yarım saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 1- (5-metilfuran-2-il) etan-1-on (97c) (0,1 mol, 12,4 g) THF deki çözeltisi hazırlanırdı ve hızlı bir şekilde reaksiyon karışımına ilave edildi. Oda sıcaklığında 2-3 saat karıştırıldı. Reaksiyon ısıtıldı. Reaksiyon TLC ile takip edildi ve 1- (5-metilfuran-2-il) etan-1-on (97c) bitene kadar reaksiyon devam ettirildi. Reaksiyonun bitmesinden sonra THF uzaklaştırıldı, su ilave edildi ve dietileter ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz kuru Na_2SO_4 ile kurutulup ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün Hekzan/Etil Asetat (5:1) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (Şekil 3.3.). Verim 17,9 g, %92, yağimsı ürün.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6,52 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 6,28 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 6,03 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 4,17 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 2,40 (3H, d, $J = 1,2$ Hz), 2,30 (3H, s), 1,28 (3H, t, $J = 7,2$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$: 167,35 (C=O), 154,35, 152,78, 142,24, 112,71, 110,82, 108,36, 59,57, 14,48, 14,33, 13,74.

3.1.4. (E)-Etil 3-(tiyofen-2-il)büt-2-enoat (98d)



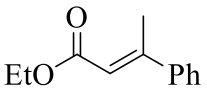
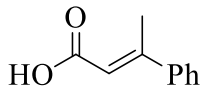
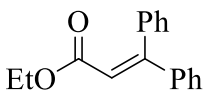
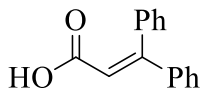
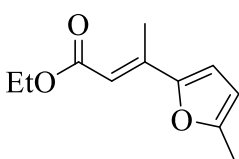
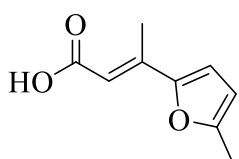
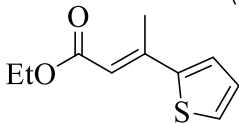
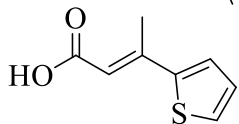
Şekil 3.4. (E)-Etil 3-(tiyofen-2-il)büt-2-enoat (98d)'nin sentezi

NaH (%60 lık, 0,12 mol, 8,3 g) ün THF içerisindeki süspansiyonu üzerine buz banyosunda damla damla etil (dietoksifosforil)asetat' ın (0,12 mol, 34,5 mL) THF deki çözeltisi yavaşça eklendi. Damlatma işlemi bitiminden yarım saat sonra karışım buz banyosundan alınır ve yarım saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 1-(Tiyofen-2-il) etan-1-on (97d) (0,1 mol, 12,6 g) THF deki çözeltisi hazırlanırdı ve hızlı bir şekilde reaksiyon karışımına ilave edildi. Oda sıcaklığında 2-3 saat karıştırıldı. Reaksiyon ısıtıldı. Reaksiyon TLC ile takip edildi ve 1- (tiyofen-2-il) etan-1-on (97d) bitene kadar reaksiyon devam ettirildi. Reaksiyonun bitmesinden sonra THF uzaklaştırıldı, su ilave edildi ve dietileter ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz kuru Na₂SO₄ ile kurutulup ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün Hekzan/Etil Asetat (5:1) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Şekil 3.5) [59]. Verim : 16 g, %93, yağimsı ürün.

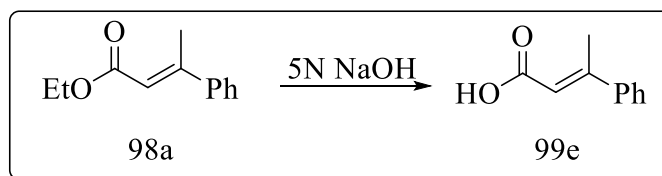
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,34 (2H, d, *J* = 4,2 Hz), 7,06 (1H, t, *J* = 4,2 Hz), 6,22 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 4,22 (2H, q, *J* = 7,2 Hz), 2,63 (3H, d, *J* = 1,2 Hz), 1,34 (3H, t, *J* = 7,2 Hz). ¹³C-NMR: 167,0 (C=O), 148,1, 145,8, 128,2, 127,4, 127,0, 114,5, 60,2, 17,5, 14,6.

3.2. Konjuge Esterlerin Karboksilik Asite (98e-h) Hidrolizi

Tablo 3.2. Konjuge esterlerin karboksilik asite hidrolizi

Sıra	Ester	Karboksilik Asit	Ürün	Verim %
1			99e, 94	
2			99f, 65	
3			99g, 60	
4			99h, 65	

3.2.1. (E)-3-Fenilbüt-2-enoik asit (99e) sentezi

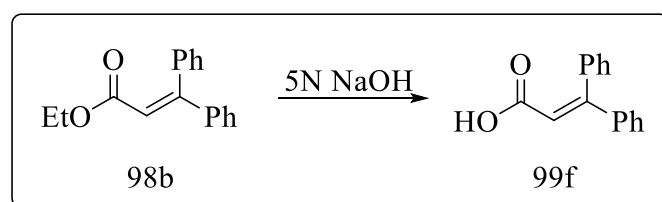


Şekil 3.6. (E)-3-Fenilbüt-2-enoik asit (99e)'nin sentezi

(E)-Etil 3-fenilbüt-2-enoat (98a) (0,1mol, 19 g) 5N NaOH çözeltisi (0,2 mol) ile geri soğutucu altında faz ayrımı ortadan kalkana kadar 2-3 saat kaynatıldı. Reaksiyon 1 gün devam ettirildi ve elde edilen karboksilat tuzu suda çözüldükten sonra üzerine seyreltik HCl eklendi. Oluşan (E)-3-Fenilbüt-2-enoik asit (99e) trompta süzüldü ve etanol-su karışımından kristallendirildi. Verim: 15 g, % 94, beyaz katı ürün, en: 90-92 °C (Lit: e.n.: 90-92 °C) [60] (Şekil 3.5)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,51-7,49 (3H, m), 7,40-7,38 (2H, m), 6,18(1H,s), 2,61 (3H, s)

3.2.2. 3,3-Difenilakrilik asit (99f)

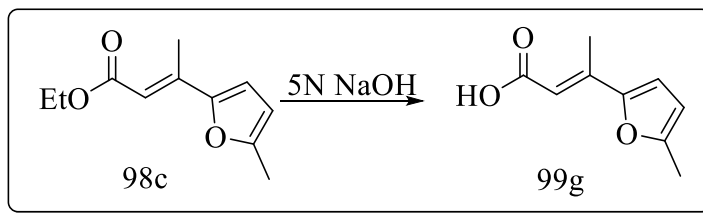


Şekil 3.7. 3,3-Difenilakrilik asit (99f)'nin sentezi

Etil 3,3-difenilakrilat (98b) (0,1mol, 25,2 g) 5N NaOH çözeltisi (0,2 mol) ile geri soğutucu altında faz ayrımı ortadan kalkana kadar 2-3 saat kaynatıldı. Reaksiyon 1 gün devam ettirildi ve elde edilen karboksilat tuzu suda çözüldükten sonra üzerine seyreltik HCl eklendi. Oluşan (E)-3-Fenilbüt-2-enoik asit (99f) trompta süzüldü ve etanol-su karışımından kristallendirildi. Verim: 14,5 g %65, sarı katı ürün, en: 159-161 °C (Lit: e.n.: 161-162 °C) (Şekil 3.8) [61].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,38-7,19 (10H, m), 6,33 (1H, s)

3.2.3. (E)-3-(5-Metilfuran-2-il)büt-2-enoik asit (99g) sentezi

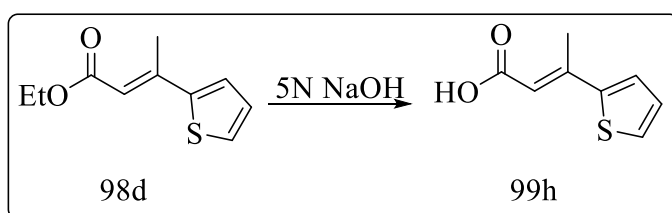


Şekil 3.9. (E)-3-(5-Metilfuran-2-il)büt-2-enoik asit (99g)'nin sentezi

(E)-Etil 3-(5-metilfuran-2-il)büt-2-enoat (98c) (0,1mol, 19,4 g) 5N NaOH çözeltisi (0,2 mol) ile geri soğutucu altında faz ayrımı ortadan kalkana kadar 2-3 saat kaynatıldı. Reaksiyon 1 gün devam ettirildi ve elde edilen karboksilat tuzu suda çözüldükten sonra üzerine seyreltik HCl eklendi. Oluşan (E)-3-(5-Metilfuran-2-il)büt-2-enoik asit (99g) trompta süzüldü ve etanol-su karışımından kristallendirildi. . Verim: 10 g %60, beyaz katı ürün, en: 138-140 °C (Şekil 3.10)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6,08 (1H, d, $J=3,2$ Hz), 6,33(1H, d, $J=1,2$ Hz), 6,07(1H, d, $J=3,2$ Hz), 2,43(3H, d, $J=1,2$ Hz), 2,43(3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$: 172,3, 155, 152,6, 144,5, 113,7, 109,8, 108,6, 14,8, 13,8.

3.2.4. (E)-3-(Tiyofen-2-il)büt-2-enoik asit (99h) sentezi



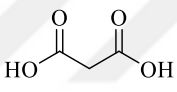
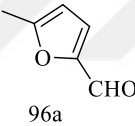
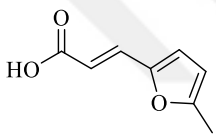
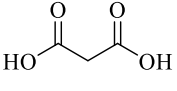
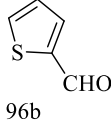
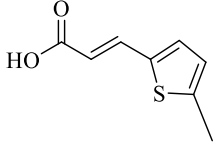
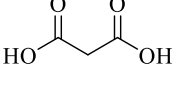
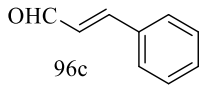
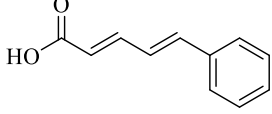
Şekil 3.11. (E)-3-(Tiyofen-2-il)büt-2-enoik asit (99h)'nin Sentezi

(*E*)-Etil 3-(tiyofen-2-il)büt-2-enoat (98d) (0,1mol, 19,6 g) 5N NaOH çözeltisi (0,2 mol) ile geri soğutucu altında faz ayrımı ortadan kalkana kadar 2-3 saat kaynatıldı. Reaksiyon 1 gün devam ettirildi ve elde edilen karboksilat tuzu suda çözündükten sonra üzerine seyreltik HCl eklendi. Oluşan (*E*)-3-(Tiyofen-2-il)büt-2-enoik asit (99h) trompta süzüldü ve etanol-su karışımından kristallendirildi. Verim: 16 g %93, yağimsı ürün (Şekil 3.12) [62].

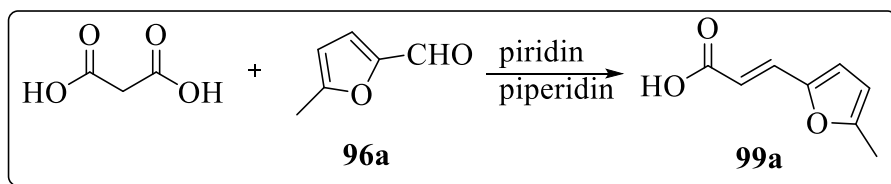
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 7,34 (2H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,06 (1H, t, $J = 4,2$ Hz), 6,22 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 4,22 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 2,63 (3H, d, $J = 1,2$ Hz), 1,34 (3H, t, $J = 7,2$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$: 167,0, 148,1, 145,8, 128,2, 127,4, 127,0, 114,5, 60,2, 17,5, 14,6.

3.3. Malonik Asitten Konjuge Karboksilik Asitlerin Sentezi

Tablo 3.3. Malonik asit ile reaksiyon sonucu oluşan konjuge karboksilik asitler

Sıra	Malonik Asit	Aldehit	Konjuge Karboksilik Asit	Ürün, Verim %
1				99a 85
2				99b 90
3				99c 70

3.3.1. (*E*)-3-(5-Metilfuran-2-il)akrilik asit (99a) sentezi

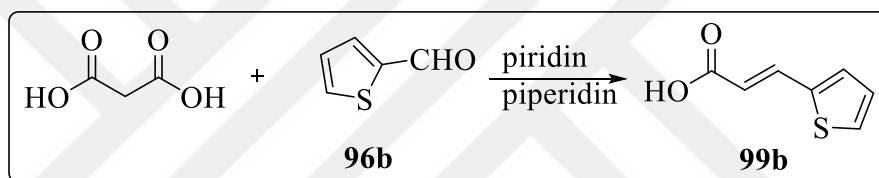


Şekil 3.13. (*E*)-3-(5-Metilfuran-2-il)akrilik asit (99a)'nın Sentezi

Üzerine geri soğutucu ve termometre bağlanmış 100 mL'lik iki ağızlı balona malonik asit (20,8 g, 0,2 mol), 5-metil-furan-2-karbaldehid (96a) (0,1 mol, 11 g) ve 50 mL taze damıtılmış piridin ve 1 mL piperidin konuldu. Sıcaklık 90-95 °C yi geçmeyecek şekilde reaksiyon karışımı 2 saat ısıtıldı ve ardından 5 dk kaynatıldı. Karışım soğutularak su ile seyreltilti. Daha sonra karışım üzerine damla damla derişik HCl ilave edildi. Oluşan katılar süzöldü ve alkol-su karışımında kristallendirildi. Verim: 13 g %85, beyaz katı ürün. e.n: 155-156 °C, (lit:154-155 °C) [63] (Şekil 3.14).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,43(1H,d, J=15,6 Hz), 6,56(1H, d, J=3,2 Hz), 6,22(1H, d, J=15,6 Hz), 6,10(1H, d, J=3,2 Hz), 2,35 (3H,s).

3.3.2. (E)-3-(Tiyofen-2-il)akrilik asit (99b) sentezi

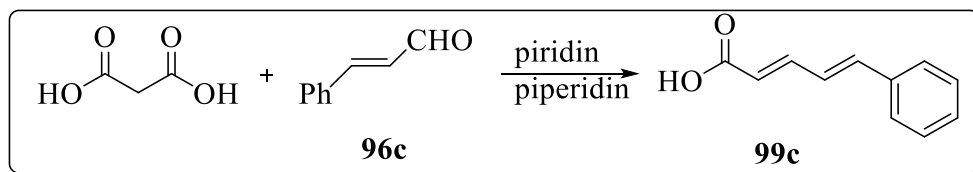


Şekil 3.15. (E)-3-(Tiyofen-2-il)akrilik asit (99b) sentezi

Üzerine geri soğutucu ve termometre bağlanmış 100 mL'lik iki ağızlı balona malonik asit (20,8 g, 0,2 mol), tiyofen-2-karbaldehit (96b) (0,1 mol, 11,2 g) ve 50 mL taze damıtılmış piridin ve 1 mL piperidin konuldu. Sıcaklık 90-95 °C yi geçmeyecek şekilde reaksiyon karışımı 2 saat ısıtıldı ve ardından 5 dk kaynatıldı. Karışım soğutularak su ile seyreltilti. Daha sonra karışım üzerine damla damla derişik HCl ilave edildi. Oluşan katılar süzöldü ve alkol-su karışımında kristallendirildi. Verim: 13,8 g %90, beyaz katı ürün. e.n: 141 °C, (lit:140-142 °C) [64] (Şekil 3. 16).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,88(1H, d, J=15,6Hz), 7,42 (1H, d, J= 4,8 Hz), 7,30(1H, d, J= 3,2 Hz), 7,07(1H, dd, J= 4,8, 3,2 Hz), 6,24 (1H, d, J=15,6 Hz).

3.3.3. (2E,4E)-5-Fenilpenta-2,4-dienoik asit (99c)'nin sentezi



Şekil 3.17. (2E,4E)-5-Fenilpenta-2,4-dienoik asit (99c)'nin Sentezi

Üzerine geri soğutucu ve termometre bağlanmış 100 mL'lik iki ağızlı balona malonik asit (20,8 g, 0,2 mol), sinnamaldehit (96c) (0,1 mol, 13,2 g) ve 50 mL taze damıtılmış piridin ve 1 mL piperidin konuldu. Sıcaklık 90-95 °C yi geçmeyecek şekilde reaksiyon karışımı 2 saat ısıtıldı ve ardından 5 dk kaynatıldı. Karışım soğutulurak su ile seyreltilti. Daha sonra karışım üzerine damla damla derişik HCl ilave edildi. Oluşan katılar süzöldü ve alkol-su karışımında kristallendirildi. Verim: 12 g, %90, sarı katı ürün. e.n: 163-165 °C, (lit:164-166 °C) [65] (Şekil 3. 18).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,57-7,46(3H, m), 7,39-7,30 (3H, m), 6,98-6,87 (2H, m), 6,00 (1H, d, *J*=15,2 Hz).

3.4. Karboksilik Asitlerden Açıl Klorürlerin (100a-h) Sentezi

Tablo 3.4. Karboksilik asitlerin klorlanması sonucu oluşun açıl klorürler

Sıra	Karboksilik Asit	Açıl Klorür	Ürün
1			100a
2			100b
3			100c

Tablo 3.4. (Devam) Karboksilik asitlerin klorlanması sonucu oluşan açıl klorürler

4			100d
5			100e
6			100f
7			100g
8			100h

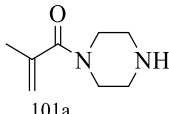
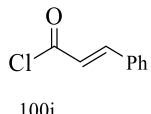
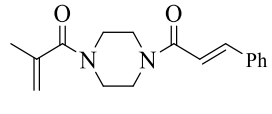
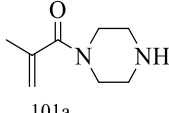
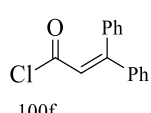
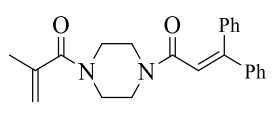
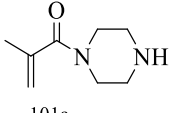
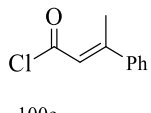
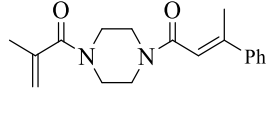
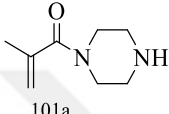
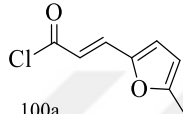
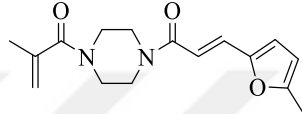
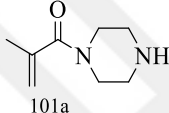
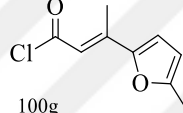
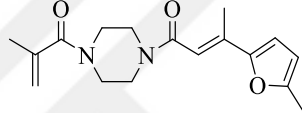
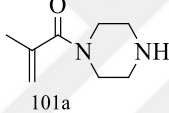
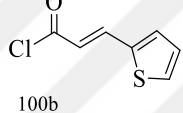
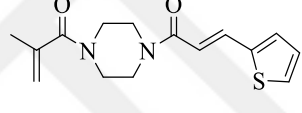
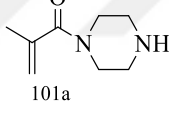
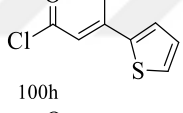
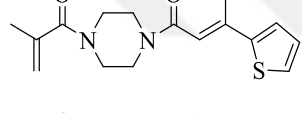
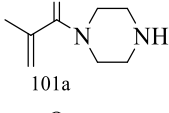
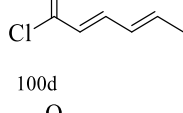
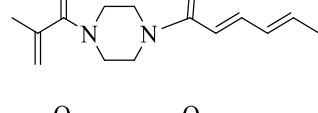
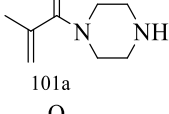
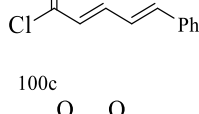
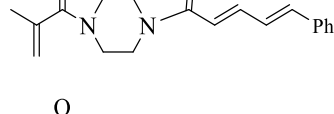
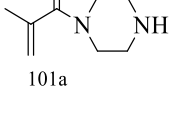
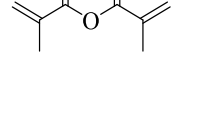
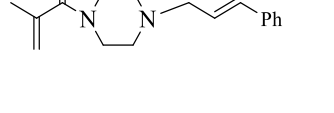
Yöntem bölümünde belirtildiği gibi (99a-h) karboksilik asitlerden (0,14 mol) .(100a-h) açıl klorürleri sentezlendiler.

3.5. Açıl piperazin türevlerinin sentezleri

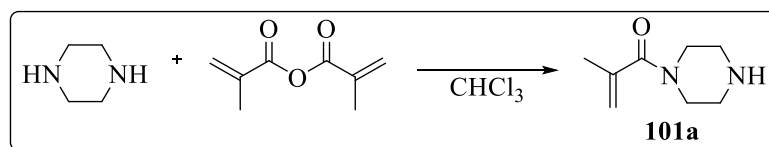
Tablo 3.5. Açıl piperazin türevlerinin sentezleri (101a-102l)

Sıra	Piperazin türevleri	Açilleme Reaktifi	Ürün	Verim %
1				101a, 92
2				102a, 72
3				102b, 81

Tablo 3.5. (Devam)Açıl piperazin türevlerinin sentezleri (101a-102l)

4	 101a	 100i	 102c, 42
5	 101a	 100f	 102d, 63
6	 101a	 100e	 102e, 79
7	 101a	 100a	 102f, 65
8	 101a	 100g	 102g, 18
9	 101a	 100b	 102h, 55
10	 101a	 100h	 102i, 43
11	 101a	 100d	 102j, 45
12	 101a	 100c	 102k, 41
13	 101a	 100c	 102l, 98

3.5.1. 2-Metil-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-on (6a) sentezi

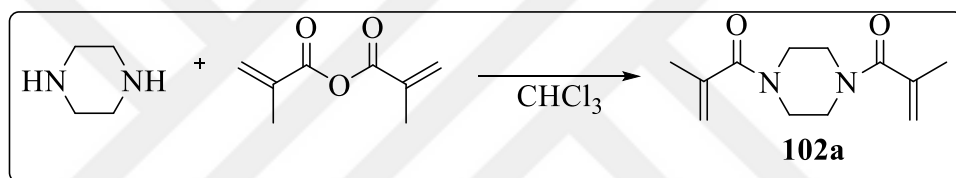


Şekil 3.19. Bileşik 101a nın sentezi

100 mL' lik reaksiyon balonunda piperazin (20 g, 0,232 mol) 50 mL kloroformda çözüldü. Reaksiyon balonu tuz-buz banyosuna yerleştirildi ve 15 dk karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma metakrilik anhidritin(18g, 0,116 mol) kloroformdaki çözeltisi damla damla ilave edildi. Damlama bittikten sonra reaksiyon oda sıcaklığında bir gece devam ettirildi. Daha sonra karışıma su ilave edildi ve kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroform uçuruldu ve ham ürün, metanol-etil asetat (1:1) ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Verim: 16,5 g %92. sarı yağimsı ürün. [66]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5,16 (1H, q, $J=1,6$ Hz), 5,00 (1H, q, $J=1,2$ Hz) 3,55 (4H,s) 2,84 (4H, s), 1,93(3H, t, $J=1,2$ Hz)

3.5.2. 1,1'-(Piperazine-1,4-diil)bis(2-metilprop-2-en-1-on) (102a) sentezi

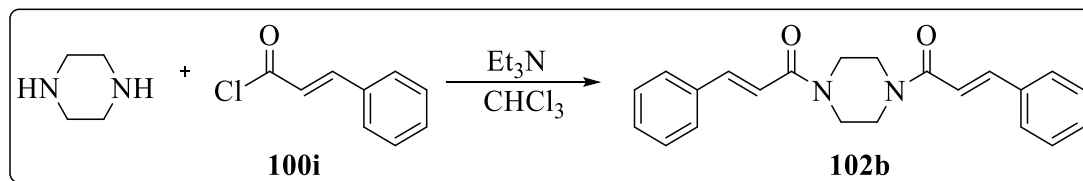


Şekil 3.20. (102a) sentezi için tepkime denklemi

100 mL' lik reaksiyon balonunda piperazin(2 g, 23 mmol) 10 mL kloroformda çözüldü. Reaksiyon balonu buz banyosuna yerleştirildi ve 15 dk karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma metakrilik anhidritin (7g, 46mmol) kloroformdaki çözeltisi damla damla ilave edildi. Damlama bittikten sonra reaksiyon oda sıcaklığında bir gece devam ettirildi. Daha sonra karışıma su ilave edildi ve kloroform ile ekstrakte edildi.. Kloroform uçuruldu ve ham ürün etil Asetat ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Verim: 3,67 g %72, e.n: 113-115 °C (lit e.n: 114-115 °C, verim %71) [67].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5,24 (2H, q, $J=1,6$ Hz), 5,05 (2H, q, $J=1,2$ Hz) 3,58 (8H,s) 1.96 (3H, t, $J=1,4$ Hz).

3.5.3. (2E,2'E)-1,1'-(Piperazin-1,4-diil)bis(3-fenilprop-2-en-1-one) (102b) sentezi

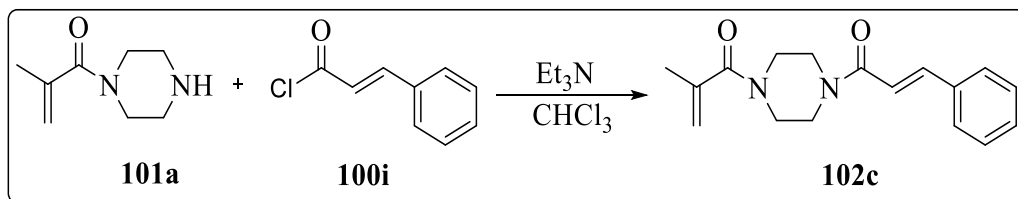


Şekil 3.21. (102b) sentezi için tepkime denklemi

100 mL' lik reaksiyon balonuna piperazin (1 g, 11,5 mmol) ve EtN₃ (2,3g, 23mmol) 10 mL kloroformda çözüldü. Reaksiyon balonu buz banyosuna yerleştirildi ve 15 dk karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma 100i' nin (3,82 g, 23 mmol) kloroformdaki çözeltisi damla damla ilave edildi. Damlama bittikten sonra reaksiyon oda sıcaklığında bir gece devam ettirildi. Daha sonra karışıma su ilave edildi ve kloroform ile ekstrakte edildi Kloroform uçuruldu ve ham ürün etil asetat ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Verim: 3,11 g, % 81, e.n: 270-271 °C (lit e.n: 270-271 °C, verim %78) [68].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,72 (2H, d, *J*=15,6 Hz), 7,53 (4H, dd, *J*=7,6, 2 Hz) 7,4-7,36 (6H,m) 6,88 (2H, d, *J*=15,6 Hz), 3,81(4H,s), 3,73(4H,s). IR (ATR): 3399, 3054, 2907, 2853, 1751, 1723 (C=O), 1641 (C=C), 1593, 1459, 1433, 1220, 1038, 986, 759, 705, 683, 629.

3.5.4. (E)-1-(4-Sinamoilpiperazin-1-il)-2-metillprop-2-en-1-on (7c) sentezi



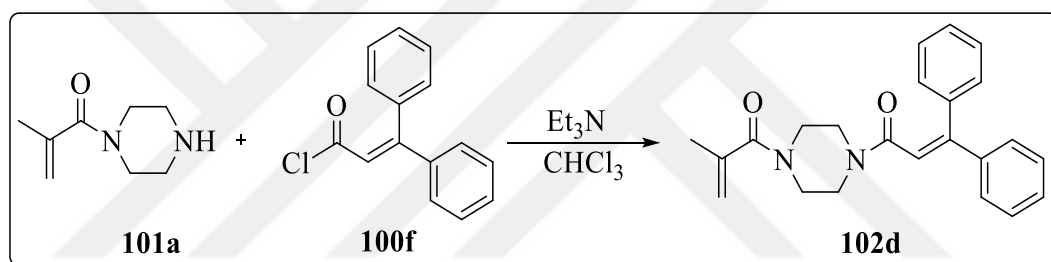
Şekil 3.22. (102c) sentezi için tepkime denklemi

100 mL' lik reaksiyon balonunda 101a (1 g, 6,5 mmol) ve trietilamin(0,723 g, 7,15 mmol) 10 mL kloroformda çözüldü. Reaksiyon balonu buz banyosuna yerleştirildi ve 15 dk karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma 100i' nin (1,19 g, 7,15 mmol) kloroformdaki çözeltisi damla damla ilave edildi.. Damlama bittikten sonra reaksiyon oda sıcaklığında bir gece devam ettirildi. Daha sonra karışıma su ilave edildi ve

kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroform uçuruldu ve ham ürün hekzan-etil asetatdan kristallendirildi. Verim: 0,77 g, % 42. en: 92-95 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,71 (1H, d, J=16 Hz), 7,53 (2H, m) 7,41-7,36 (3H,m) 6,86 (1H, d, J=16 Hz), 5,26(1H, s), 5,08 (1H,s), 3,96(8H,s) 1,98(3H,s). C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 171,3, 165,6, 143,6, 139,9, 134,9, 129,8, 128,8, 127,8, 116,4, 116,1, 42, 46, 20,4. IR (ATR): 3063, 3003, 2915, 2860, 2358, 1647 (C=C), 1606 (C=C), 1455, 1430, 1227, 1193, 1023, 985, 922, 763, 706, 683, 629. HRMS (m/z); C₁₇H₂₀N₂O₂ bulunan 307,14038 (M+Na)⁺, hesaplanan: 307,14169.

3.5.5. 1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3,3-difenilprop-2-en-1-on (102d) sentezi



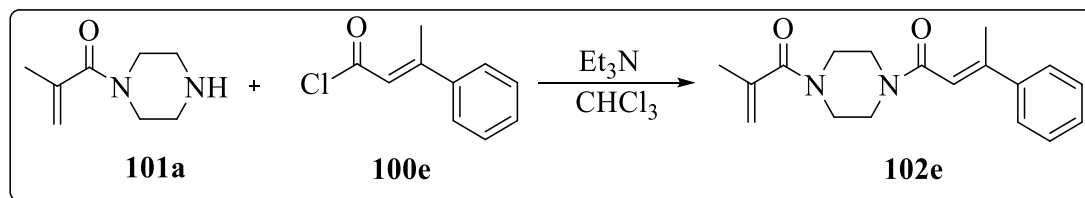
Şekil 3.23. (102d) sentezi için tepkime denklemi

100 mL' lik reaksiyon balonunda 101a (1 g, 6,5 mmol) ve trietilamin (0,786 g, 7,80 mmol) 10 mL kloroformda çözüldü. Reaksiyon balonu buz banyosuna yerleştirildi ve 15 dk karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma 100f'nin (1,9 g, 7,77 mmol) kloroformdaki çözeltisi damla damla ilave edildi.. Damlama bittikten sonra reaksiyon oda sıcaklığında bir gece devam ettirildi. Daha sonra karışıma su ilave edildi ve kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroform uçuruldu ve ham ürün hekzan-etil asetatdan kristallendirildi. Verim: 1,48 g, % 63. en: 126-128 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,37-7,27 (10H, m), 6,30 (1H, s) 5,171 (1H,s) 4,94 (1H, s), 3,5 (2H,s), 3,30 (4H,s), 2,91(2H,s) 1,88(3H,s) ; C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 171,1, 167,3, 147,6, 140,5, 139,9, 138,6, 129,5, 128,81, 128,4, 128,1, 120,1, 115,9, 46,2, 41,3, 20,4. IR (ATR): 3816, 3686, 3021, 2893, 2569, 2569, 2158, 2013, 1741 (C=O), 1629 (C=C), 1605 (C=C), 1467, 1432, 1201, 1045, 981,

917, 761, 695, 621. HRMS (m/z); C₂₃H₂₄N₂O₂, bulunan 383,17366 (M+Na)⁺, hesaplanan: 383,17300.

3.5.6. (E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-fenilbüt-2-en-1-on (102e) sentezi

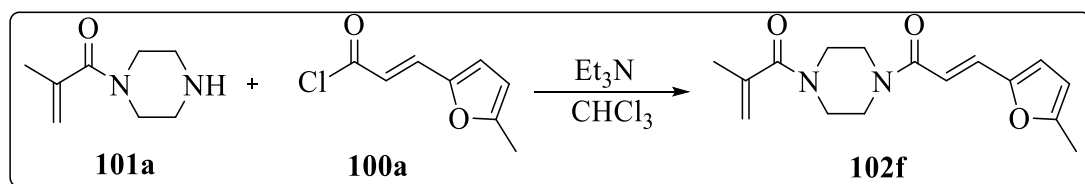


Şekil 3.24. (102e) sentezi için tepkime denklemi

100 mL' lik reaksiyon balonunda 101a (1 g, 6,5 mmol) ve trietilamin(0,786 g, 7,80 mmol) 10 mL kloroformda çözüldü. Reaksiyon balonu buz banyosuna yerleştirildi ve 15 dk karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma 100e' nin (1,41 g, 7,8 mmol) kloroformdaki çözeltisi damla damla ilave edildi.. Damlama bittikten sonra reaksiyon oda sıcaklığında bir gece devam ettirildi. Daha sonra karışıma su ilave edildi ve kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroform uçuruldu ve ham ürün hekzan-etil asetat (1:1) ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Verim: 1,52 g, % 79. en: 83-87 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,46-7,43 (2H, m), 7,38-7,33 (3H, m) 6,25 (1H,q, 1,2 Hz) 5,24 (1H, q, 1,2 Hz), 5,06 (1H,q, 1,2 Hz), 3,62 (8H,s), 2,28(3H,d,1,2 Hz), 1,96(3H, t, 1,2 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 171,4, 167,3, 146,9, 141,4, 140, 128,54, 128,51, 125,9, 118,83, 116,1, 46,89, 42,29, 20,47, 18,05. IR (ATR): 2995, 2917, 2867, 1612 (C=C), 1460, 1433, 1208, 1022, 986, 910, 766, 696. HRMS (m/z); C₁₈H₂₂N₂O₂, bulunan 337,13041(M+Na)⁺, hesaplanan: 337,13129

3.5.7. (E)- 1- (4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-(5-metilfuran-2-il)prop-2-en-1-on (102f) sentezi

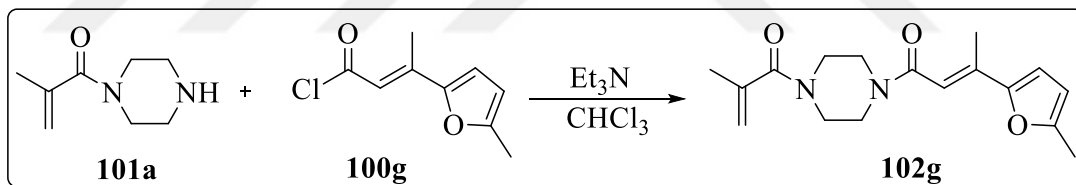


Şekil 3.25. (102f) sentezi için tepkime denklemi

100 mL' lik reaksiyon balonunda 101a (1 g, 6,5 mmol) ve trietilamin(0,786 g, 7,80 mmol) 10 mL kloroformda çözüldü. Reaksiyon balonu buz banyosuna yerleştirildi ve 15 dk karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma 100a' nın (1,33 g, 7,8 mmol) kloroformdaki çözeltisi damla damla ilave edildi. Damlama bittikten sonra reaksiyon oda sıcaklığında bir gece devam ettirildi. Daha sonra karışıma su ilave edildi ve kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroform uçuruldu ve ham ürün etil asetat ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Verim: 1,21 g, % 65. en: 141-145 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,40 (1H, d, 15,2 Hz), 6,66 (1H, d, 15,2), 6,45 (1H,d, 3,2 Hz) 6,05 (1H, m) 5,23 (1H,q, 1,2 Hz), 3,62 (8H,s), 5,05(1H,q,1,2 Hz), 3,66(8H, s) 2,33(3H, s) 1,96 (3H, t, 1,2 Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 171,4, 165,8, 154,8, 150,1, 140, 130,5, 116,1, 111,8, 109, 45,5, 42,2, 20,5, 13,8. HRMS (m/z); $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_3$, bulunan 311,13582 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, hesaplanan: 311,13661

3.5.8. (E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)- 3- (5-metilfuran-2-il)büt-2-en-1-on (102g) sentezi



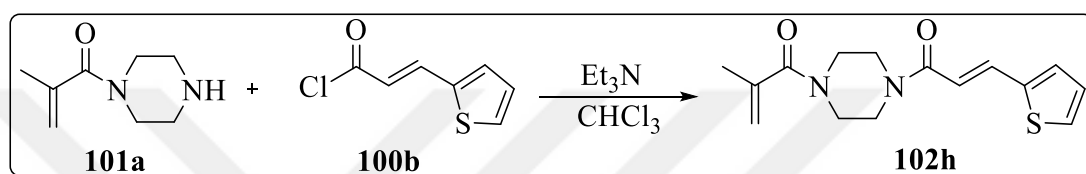
Şekil 3.26. (102g) sentezi için tepkime denklemi

100 mL' lik reaksiyon balonunda 101a (1,47 g, 9,6 mmol) ve trietilamin (1,16 g, 9,6 mmol) 10 mL kloroformda çözüldü. Reaksiyon balonu buz banyosuna yerleştirildi ve 15 dk karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma 100g' nin (2,124 g, 11,5 mmol) kloroformdaki çözeltisi damla damla ilave edildi. Damlama bittikten sonra reaksiyon oda sıcaklığında bir gece devam ettirildi. Daha sonra karışıma su ilave edildi ve kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroform uçuruldu ve ham ürün hekzan-etil Asetat (1:2) ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Daha sonra elde edilen ürün etil asetat-hekzan ile kristallendirildi. Verim: 0,54 g, % 18. en: 141-145 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6,45(1H, d, 1,2 Hz), 6,39 (1H, d, 2,8 Hz) 6,00 (1H,m,) 5,21 (1H, q, 1,6 Hz) 5,03 (1H,q, 1,2 Hz), 3,62 (8H,s), 2,3(3H,s), 2,19(3H,

d, 1,2 Hz) 1.94 (3H, t, 1,2 Hz). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 171,3, 167,0, 153,4, 152,6, 140, 136,8, 115,9, 112,1, 111, 108,1, 46,7, 41,5, 20,4, 14,9, 13,7. IR (ATR) : 3669, 3034, 2923, 2854, 2174, 2035, 1738 (C=O), 1631 (C=C), 1611 (C=C), 1441, 1421, 1358, 1219, 1195, 1025, 988, 905, 779, 623. HRMS (m/z); $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, bulunan 325,15113 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, hesaplanan: 325,15226

3.5.9. (E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (102h) sentezi

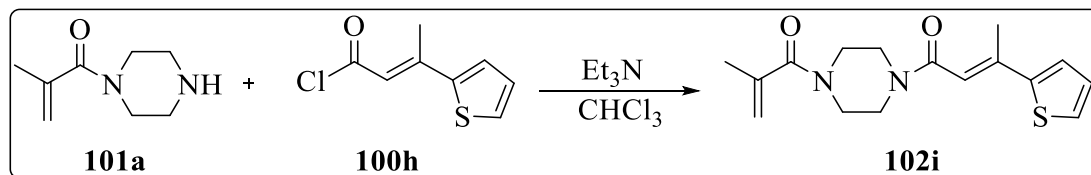


Şekil 3.27. (102h) sentezi için tepkime denklemi

100 mL' lik reaksiyon balonunda 101a (1 g, 6,5 mmol) ve trietilamin (0,72 g, 7,14 mmol) 10 mL kloroformda çözüldü. Reaksiyon balonu buz banyosuna yerleştirildi ve 15 dk karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma 100b' nin (1,23 g, 7,14 mmol) kloroformdaki çözeltisi damla damla ilave edildi. Damlama bittikten sonra reaksiyon oda sıcaklığında bir gece devam ettirildi. Daha sonra karışıma su ilave edildi ve kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroform uçuruldu ve ham ürün etil asetat ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Verim: 1,045 g, % 55. en: 100-103 °C

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,84 (1H, d, 15,2 Hz), 7,34 (1H, d, 5,2 Hz) 7,24 (1H,d,3,6 Hz) 7,51 (1H, dd, J=5,2, 3,6 Hz) 6,65 (1H,d, 15,2 Hz), 5,25 (1H,q, J=1,2 Hz) 3,66(8H,s), 1,98(3H, t, 1,2 Hz). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 171,4, 165,3, 140,2, 139,9, 136,4, 130,6, 128, 127,5, 116,1, 115, 20,4. IR (ATR): 3834, 3732, 3645, 3083, 2997, 2923, 2860, 2190, 2032, 1740 (C=O), 1642 (C=C), 1606 (C=C), 1433, 1271, 1202, 1036, 967, 832, 694, 613. HRMS (m/z); $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, bulunan 313,09941 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, hesaplanan: 313,09811

3.5.10. (E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-(tiyofen-2-il)büt-2-en-1-on (102i) sentezi

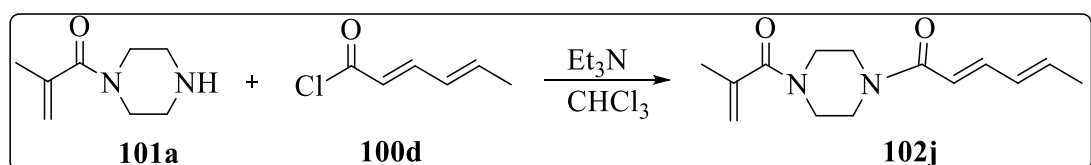


Şekil 3.28. (102i) sentezi için tepkime denklemi

100 mL' lik reaksiyon balonunda 101a (1 g, 6,5 mmol) ve trietilamin (0,72 g, 7,14 mmol) 10 mL kloroformda çözüldü. Reaksiyon balonu buz banyosuna yerleştirildi ve 15 dk karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma 100h' nin (1,45 g, 7,8 mmol) kloroformdaki çözeltisi damla damla ilave edildi. Damlama bittikten sonra reaksiyon oda sıcaklığında bir gece devam ettirildi. Daha sonra karışıma su ilave edildi ve kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroform uçuruldu ve ham ürün etil asetat ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Daha sonra elde edilen ürün etil asetat-hekzan ile kristallendirildi. Verim: 0,853 g, % 43. en: 102-104 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,26 (1H, d, J= 1,2 Hz), 7,19 (1H, dd, J= 3,6, 1,2 Hz) 7,02 (1H,dd, J= 5,2, 3,6 Hz) 6,37 (1H, d, J=1,2 Hz) 5,24 (1H,q, 1,2 Hz), 5,06 (1H, q, J=1,6 Hz) 3,61(8H,s), 2,33 (3H, d, 1,2 Hz) 1,96(3H, t, J= 1,2 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 171,3, 166,6, 145,1, 140,7, 139,9, 127,8, 125,8, 125,5, 116,2, 116,1, 20,5, 17,8. IR (ATR): 2974, 2911, 1616 (C=C), 1462, 1428, 1281, 1196, 1033, 989, 856, 708. HRMS (m/z); C₁₆H₂₀N₂O₂S, bulunan 327,11506(M+Na)⁺, hesaplanan: 327,11376

3.5.11. (2E,4E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)hekza-2,4-dien-1-on (102j) sentezi

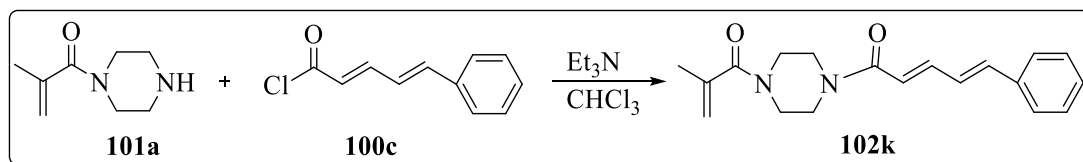


Şekil 3.29. (102j) sentezi için tepkime denklemi

100 mL' lik reaksiyon balonuna 101a (1 g, 6,5 mmol) ve trietilamin (0,78 g, 7,8 mmol) 10 mL kloroformda çözüldü. Reaksiyon balonu buz banyosuna yerleştirildi ve 15 dk karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma 100d' nin (1,02 g, 7,8 mmol) kloroformdaki çözeltisi damla damla ilave edildi. Damlama bittikten sonra reaksiyon oda sıcaklığında bir gece devam ettirildi. Daha sonra karışıma su ilave edildi ve kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroform uçuruldu ve ham ürün etil asetat ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Daha sonra elde edilen ürün etil asetat-hekzan ile kristallendirildi. Verim: 0,724 g %45. en: 110-112 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,30 (1H, t, J=15,2 Hz), 6,24-6,09(3H, m), 5,24 (1H, q, J=1,6 Hz), 5,05 (1H, q, J=1,2 Hz), 3,60 (8H, s), 1,96 (3H, t, J=1,6 Hz) 1,84 (3H, d, J= 6,4 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 171,38, 166,03, 144,10, 139,97, 138,49, 129,97, 116,99, 116,08, 42 ,46, 20,46, 18,60. IR (ATR): 3458, 3395, 3313, 2922, 1714 (C=O), 1645 (C=C), 1614 (C=C), 1432, 1253, 1198, 1024, 1004, 924, 618. HRMS (m/z); C₁₄H₂₀N₂O₂, bulunan 271,14216 (M+Na)⁺, hesaplanan: 271,14169

3.5.12. (2E,4E)-1-(4- Metakriloilpiperazin-1-il)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-on (102k) sentezi

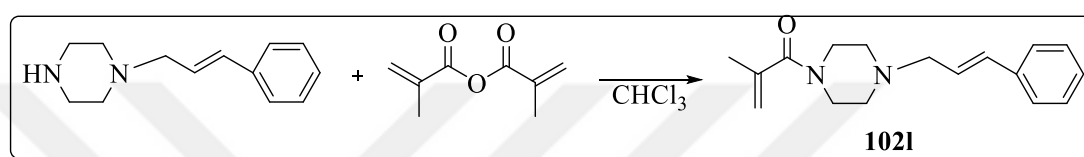


Şekil 3.30. (102k) sentezi tepkime denklemi

100 mL' lik reaksiyon balonunda 101a (1 g, 6,5 mmol) ve trietilamin (0,78 g, 7,8 mmol) 10 mL kloroformda çözüldü. Reaksiyon balonu buz banyosuna yerleştirildi ve 15 dk karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma 100c' nin (1,49 g, 7,79 mmol) kloroformdaki çözeltisi damla damla ilave edildi. Damlama bittikten sonra reaksiyon oda sıcaklığında bir gece devam ettirildi. Daha sonra karışıma su ilave edildi ve kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroform uçuruldu ve ham ürün etil asetat ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Daha sonra elde edilen ürün etil asetat-hekzan ile kristallendirildi. Verim: 0,822 g % 41. en: 178-180 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,51-7,44 (3H, m), 7,36-7,25(3H, m), 6,89(2H, t, J=15,2 Hz), 6,43 (1H, d, J=15,2 Hz), 3,63 (8H,s) 1,96 (3H, s). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 171,38, 165,71, 143,75, 139,71, 136,18, 128,78, 127,04, 126,52, 119,39, 116,12, 45,22, 41,56, 20,47. IR (ATR): 3055, 2992, 2940, 2916, 2329, 1752 (C=O), 1613 (C=C), 1585, 1460, 1434, 1247, 1199, 1031, 1007, 755, 702.

3.5.13. (E)-1-(4-Sinnamilpiperazin-1-il)-2-metillprop-2-en-1-on (102l) sentezi



Şekil 3.31. (102l) sentezi tepkime denklemi

100 mL' lik reaksiyon balonunda 1-sinnamilpiperazin (1 g, 5 mmol) 10 mL kloroformda çözüldü. Reaksiyon balonu buz banyosuna yerleştirildi ve 15 dk karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma metakrilik anhidrit'in (0,847 g, 5,5 mmol) kloroformdaki çözeltisi damla damla ilave edildi. Damlama bittikten sonra reaksiyon oda sıcaklığında bir gece devam ettirildi. Daha sonra karışıma su ilave edildi ve kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroform uçuruldu ve ham ürün etil asetat ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Verim: 1,33 g % 98. en: 100-102 °C.

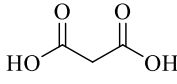
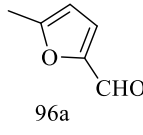
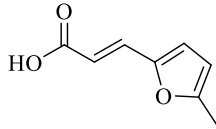
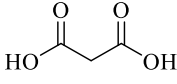
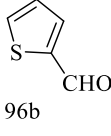
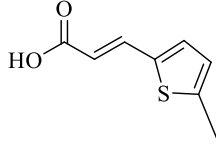
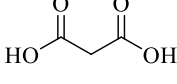
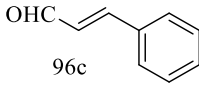
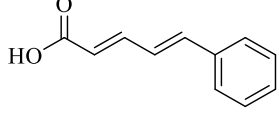
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,36-7,35 (2H, m), 7,34-7,19 (3H, m) 6,5 (1H, d, J= 16 Hz) 6,22 (1H, dt, J=16, 6,8Hz) 5,15 (1H,q, J= 1,6 Hz), 5,00 (1H,q, J=1,2 Hz) 3,60(4H,s), 3,15(2H, dd, J=6,4, 1,2 Hz) 2,46(4H,s) 1,93(3H, t, J=1,6 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 171, 140,3, 136,6, 133,5, 128,5, 127,6, 126,3, 125,7, 115,4, 60,8, 53,45, 46,85, 41,30, 20,5. HRMS (m/z); C₁₇H₂₂N₂O bulunan: 293,16291(M+Na)⁺,hesaplanan: 293,16243.

4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Pek çok piperazin türevi bileşiklerin antibakteriyel, antiviral, antihelmintik, antikanser ve antitümör aktivite gösterdiği bilinmektedir. Sübstitüe piperazin bileşiklerin klinik araştırmalarda, biyolojik aktivite ve kimyasal etkileri nedeniyle medikal uygulamalarda çok büyük öneme sahip bileşiklerdir. [69] Bu çalışmada elde edilen konjuge diaçil piperazinler de, yeni piperazin türevlerinin sentezine olanak sağlayacak fonksiyonel çıkış maddeleridir.

Bu çalışmada amaçlanan piperazin türevlerinin sentezi için öncelikle açıl klorürlerin elde edilmesi gerekmektedir. Bu açıl klorürler karboksilik asitlerin SOCl_2 ile etkileştirilmesiyle kolaylıkla literatüre göre hazırlandı. Karboksilik asitler için iki farklı sentez uygulandı. 99a-c malonik asitin piridin/piperidin ortamında aldehitlerle tepkimesinden elde edildi (Tablo 4.1).

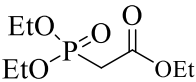
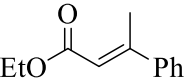
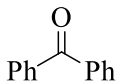
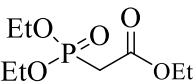
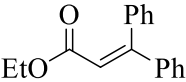
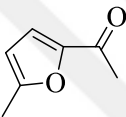
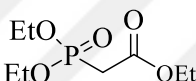
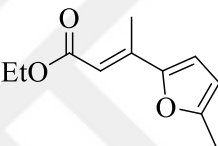
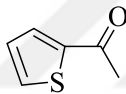
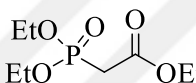
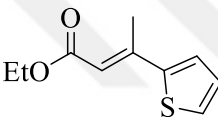
Tablo 4.1. Konjuge karboksilik asitlerin (99a-c) sentezi

Sıra	Malonik Asit	Aldehit	Konjuge Karboksilik Asit	Ürün, Verim %
1		 96a		99a 85
2		 96b		99b 90
3		 96c		99c 70

Diğer karboksilik asitler (99e-h) ilgili esterlerinin hidrolizinden elde edildiler. Bu esterler (98a-d) dietilfosfonaasetatın NaH/THF ortamında ketonlarla (97a-d) tepkimelerinden literatüre göre hazırlandılar (Tablo 4.2). Tüm esterler kromatografik

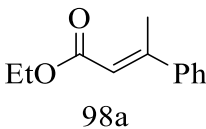
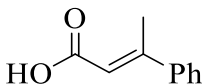
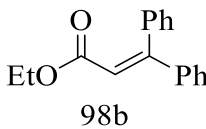
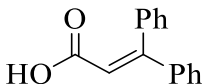
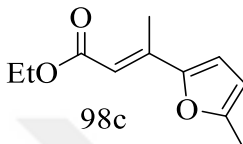
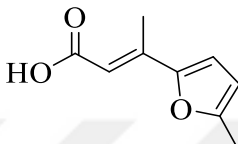
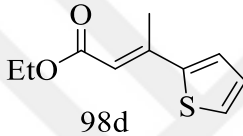
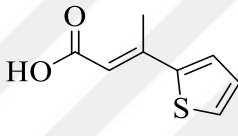
yöntemlerle saflaştırma işlemlerinden sonra yapıları $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarıyla doğrulandı.

Tablo 4.2. Doymamış esterlerin (98a-d) sentezi

Sıra	Keton	Dietilfosfonaasetat	Ester	Ürün, Verim %
1	 97a			98a, 94
2	 97b			98b, 93
3	 97c			98c, 92
4	 97d			98d, 93

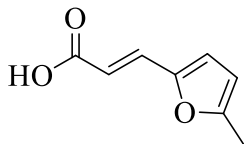
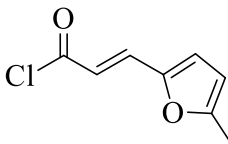
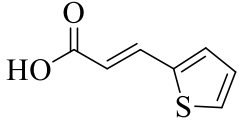
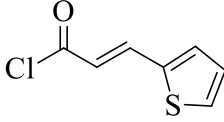
Elde edilen bu doymamış esterlerin 5N NaOH ile reaksiyonları sonucunda konjuge karboksilik asitlere (99e-h) hidrolizlendiler. Bu asitler; sırasıyla (*E*)-3-fenilbüt-2-enoik asit (99e) %94, 3,3-difenilakrilik asit (99f) %65, (*E*)-3-(5-metilfuran-2-il)büt-2-enoik asit (99g) %60 ve (*E*)-3-(tiyofen-2-il)büt-2-enoik asit (99h) %65 verim ile sentezlendi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Doymamış karboksilik asitlerin (99e-h) sentezi

Sıra	Ester	Konjuge Karboksilik Asit	Ürün, Verim %
1	 98a	 99e, 94	
2	 98b	 99f, 65	
3	 98c	 99g, 60	
4	 98d	 99h, 65	

Hazırlanan tüm konjuge karboksilik asitlerin (99a-h), SOCl_2 ile reaksiyonlarından sırasıyla; (*E*)-3-(5-metilfuran-2-il)akriloil klorür (100a), (*E*)-3-(tiyofen-2-il)akriloil klorür (100b), (*2E,4E*)-5-fenilpenta-2,4-dienoil klorür (100c), (*2E,4E*)-hekza-2,4-dienoil klorür (100d), (*E*)-3-fenilbüt-2-enoil klorür (100e), 3,3-difenilakriloil klorür (100f), (*E*)-3-(5-metilfuran-2-il)büt-2-enoil klorür (100g) ve (*E*)-3-(tiyofen-2-il)büt-2-enoil klorür (100h) bileşiklerine dönüştürüldüler (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Doymamış açıl klorürlerin sentezi

Sıra	Konjuge Karboksilik Asit	Açıl Klorür	Ürün
1			100a
2			100b

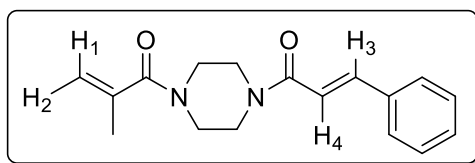
Tablo 4.4. (Devam) Doymamış açıl klorürlerin sentezi

3			100c
4			100d
5			100e
6			100f
7			100g
8			100h

Açıl klorürlerin sentezinden sonra bu bileşikler, tezde amaçlanan diaçil piperazin türevlerinin elde edilmesinde kullanıldı. Piperazin halkasındaki azotların biri metakriloil grubu içermektedir. Bundan dolayı önce mono metakriloil piperazin elde edildi. Bu bileşik piperazin ve metakriloil klorür ile sentezlenmeye çalışıldı. Ancak hiç bir şartta mono türevi elde edilemedi ve sürekli olarak dimetakriloil piperazin (102a) elde edildi. Bundan dolayı metakrilik anhidritin soğuktaki tepkimesinden literatüre uygun olarak iyi verimle mono metakriloil piperazin (101a) elde edildi (Tablo 4.5).

Diğer tüm piperazin türevleri (102b hariç) bu bileşik ve açıl klorürler kullanılarak iyi verimlerle elde edildiler. 102b bileşiği sinamilpiperazinin metakrilik anhidritle tepkimesinden elde edildi. Elde edilen tüm ürünler kromatografik yöntemlerle saflaştırıldı ve yapıları FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve HRMS yöntemleriyle karakterize edildi.

Piperazin türevlerinin çoğunda bir uç alken ve bir de iç alken vardır. Bu bileşiklerin ^1H -NMR spektrumlarında; 5ppm de uç alkenlerin her biri için tekli pik görülürken, iç alkenlerdeki protonlar 15-16 Hz lik eşleşmeyle ikilinin ikilisi şeklinde yarılmaktadır. Bu eşleşme sabitinden bu protonların trans konumda olduğu anlaşılmaktadır.



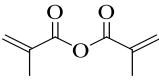
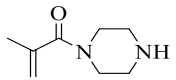
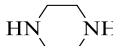
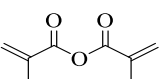
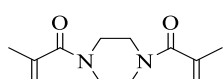
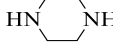
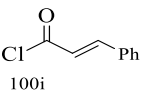
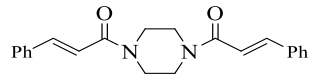
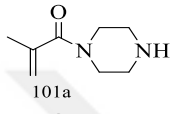
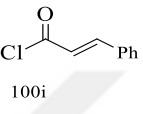
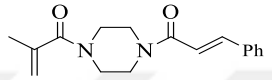
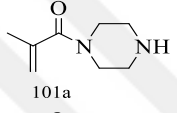
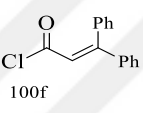
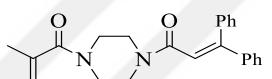
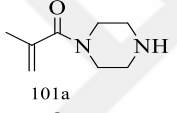
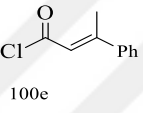
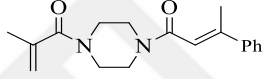
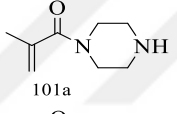
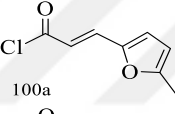
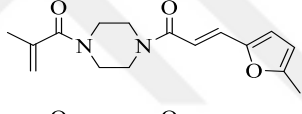
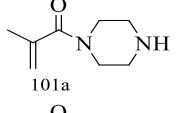
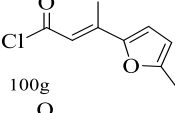
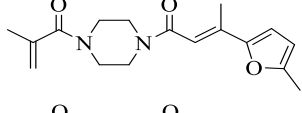
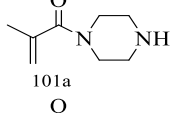
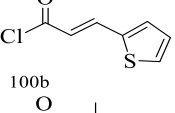
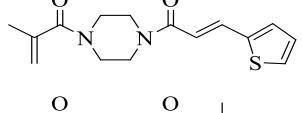
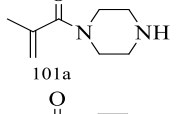
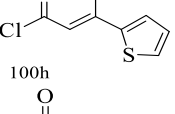
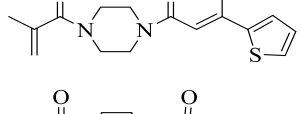
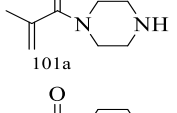
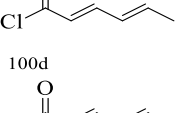
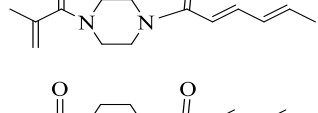
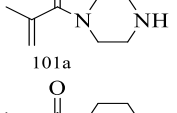
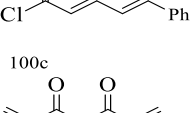
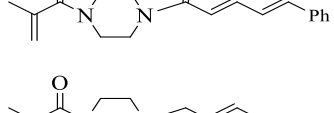
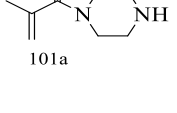
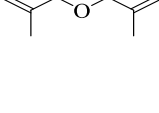
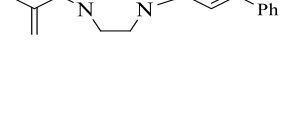
Şekil 4.1. 102c bileşiğinin yapısı

Elde edilen ürünlerin verimleri incelendiğinde 101a ve 102a bileşikleri sırasıyla %92 ve %72 verim ile elde edildi. Metakriloil piperazin ile yalnızca 100e ve 100f klorürleri kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonda metil yerine fenil kullanılması durumunda verimlerde düşüş gözlemlendi. 102d ürünü %63, 102e ürünü %79 verim ile elde edildi.

102f ve 102g ürünlerinde furan halkası 102h ve 102i ürünlerinde tiyofen halkası sübstitüe olarak kullanılmış olup yapıda metil bulunması durumunda verimde ciddi anlamda bir düşüş gözlemlendi. Furan halkası içeren 102f ürünü %65, 102g ürünü %18 verim ile elde edilirken tiyofen halkası içeren 102h ürünü %55, 102i ürünü %43 verim ile elde edildi.

102j ve 102k ürünlerinde fenil yerine metil bulunması durumunda verimin az da olsa düştüğü gözlemlendi. 102j ürünü %45, 102c ürünü %41 verim ile elde edildi.

Tablo 4.5. Açıl piperazin türevlerinin sentezleri (101a-102l)

Sıra	Piperazin türevleri	Açılleme Reaktifi	Ürün	Verim %
1				101a, 92
2				102a, 72
3		 100i		102b, 81
4	 101a	 100i		102c, 42
5	 101a	 100f		102d, 63
6	 101a	 100e		102e, 79
7	 101a	 100a		102f, 65
8	 101a	 100g		102g, 18
9	 101a	 100b		102h, 55
10	 101a	 100h		102i, 43
11	 101a	 100d		102j, 45
12	 101a	 100c		102k, 41
13	 101a			102l, 98

Sonuç olarak bu tez çalışmasında, sentetik açıdan önemli doymamış diaçil piperazinler elde edildi. Bu doymamış diaçil piperazinlerin; 1,3-dikarbonil bileşikleriyle $Mn(OAc)_3$ veya Cerium(iv) amonyum nitrat gibi tek elektron aktarımı yapabilen radikal yükseltgenlerle halkalaşma tepkimeleri sonucunda dihidrofuranların sentezindeki uygulamaları bir Tübitak projesi kapsamında devam etmektedir. Ayrıca bu bileşiklerdeki çift bağların epoksitlenmesi, Pd-katalizli alkil halojenürlerle coupling tepkimeleri, nitriloksitlerle oksazol bileşiklerinin eldesi veya metakril grubunun polimerizasyonu ile çok farklı alanlarda uygulama imkanı bulabilecek son derece kullanışlı ara ürünler olup, ileriki çalışmalara büyük katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- [1] Doğruer Akan B., Bazı Piperazin Alkanol Türevlerinin Antinosiseptif Etkinliklerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, 2013, 365954.
- [2] Chaudhary P., Sharma P. K., Sharma A., Varshney J., Recent Advances İn Pharmacological Activity Of Benzothiazole Derivatives, *Int J Cur Pharm Res.*, 2010, **2**(4), 5-11.
- [3] Martin W. B., Martell A. E., Preparation of Piperazine, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, **70**(5), 1817–1818.
- [4] Katritzky A.R, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 1nd ed., Academic press, Gainesville, 1973.
- [5] Teophil-Eicher S. H., *The Chemistry Of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis And Applications*, 1rd ed., Wiley-Vch, Weinheim, 2003.
- [6]. <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/p45907?lang=en®ion=TR>, (Ziyaret Tarihi: 01.06.2014).
- [7] Teophil-Eicher S. H., *The chemistry of heterocycles: Structures, reactions, synthesis and applications*, 1rd ed., Wiley-Vch, Weinheim, 2003.
- [8] Maurer H. H., Mass Spectra of Select Benzyl- And Phenyl- Piperazine Designer Drugs, *Microgram Journal*, 2004, **2**, 1-4.
- [9] Luevano H. C., Todorovic A., Peptides, *SCIENCE@DIRECT*, 2005, **26**, 2026
- [10] Donnelly L. E., Roger D. F., Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the 21st Century, *Curr. Opin Drug Discov. Develop*, 2003, **6**, 815.
- [11]. Kerns R. J., Rybak M. J., Kaatz G. W., Vaka F., Cha R., Grucz R. G. & Diwadkar V. U., Structural Features Of Piperazinyl-Linked Ciprofloxacin Dimers Required For Activity Against Drug-Resistant Strains Of Staphylococcus Aureus, *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, **13**, 2109.
- [12]. Ryckebusch A., Poulain R., Maes L., Debreu-Fontaine M. A., Mouray E., Grellier P. and Sergheraert C., Synthesis and in Vitro and in Vivo Antimalarial Activity of N¹-(7-Chloro-4-quinolyl)-1,4-bis(3-aminopropyl)piperazine Derivatives, *J Med Chem*, 2003, **46**(4), 542.
- [13] Yevich J. P., New J. S., Smith D. W., Lobeck W. G., Catt J. D., Minielli J. L., Eison M. S., Taylor D. P., Riblet L. A. and Temple D. L., Synthesis and biological evaluation of 1-(1,2-benzisothiazol-3-yl)- and (1,2-benzisoxazol-3-

- yl)piperazine derivatives as potential antipsychotic agents, *J Med Chem*, 1986, **29**(3), 359.
- [14] Upadhayaya R. S., Sinha N., Jain S., Kishore N., Chandra R. & Arora S. K., Optically active antifungal azoles: synthesis and antifungal activity of (2R,3S)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(5-[2-[4-aryl-piperazin-1-yl]-ethyl]-tetrazol-2-yl/1-yl)-1-[1,2,4]-triazol-1-yl-butan-2-ol, *Bioorg Med Chem*, 2004, **12**(9), 2225.
- [15] Glase S. A., Akunne H. C., Georgia L. M., Heffner T. G., Mackenzie R. G., Manley P. J., Pugsley T. A. & Wise L. D., Substituted [(4-phenylpiperazinyl)-methyl]benzamides: selective dopamine D4 agonists, *J Med Chem*, 1997,**40**, 1771.
- [16] Matulenko M. A., Hakeem A. A., Kolasa T., Nakane M., Terranova M. A., Uchic M. E., Miller L. N., Chang R., Donnelly-Roerts D L, Namovic M T, Moreland R B, Brioni J D, Stewart A O, Kimara M, Masuda T & Yamada K, Synthesis and in vitro antibacterial activity of N-alkyl and N- aryl piperazine derivatives, *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, **12**, 3471.
- [17] Kimara M., Masuda T. and Yamada K., Crystal Structure Analysis of a Bioactive Piperazine Analog: 1-[Bis-(4-fluorophenyl)-methyl]-4-methane Sulfonyl Piperazine, *Bioorg Med Chem*, 2003, **11**, 3953.
- [18] Chandra J. N., Sadashiva C. T., Kavita C. V. and Rangappa K. S., Synthesis and efficacy of 1-[bis(4-fluorophenyl)-methyl]piperazine derivatives for acetylcholinesterase inhibition, as a stimulant of central cholinergic neurotransmission in Alzheimer's disease, *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, **14**, 6621.
- [19] Hooper D. C., Mode of action of fluoroquinolones, *Drugs*, 1999, **58**, 6-10.
- [20] McNeil M. M., Nash S. L., Hajjeh R. A., Phelan M. A., Conn L., Plikaytis B. D. and Warnock D. W., Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, *Clin Infect Dis*, 2001, **33**, 641.
- [21] Orjales A., Alonso-Cires L., Labeaga L. and Corco'stegui R., 2,3-Dihydro-2-oxo-1 H -benzimidazole-1-carboxamides with Selective Affinity for the 5-HT₄ Receptor: Synthesis and Structure–Affinity and Structure–Activity Relationships of a New Series of Partial Agonist and Antagonist Derivatives, *J. Med. Chem.*, 1995, **38**, 1273.
- [22] Ahmad Y. E., Laurent E., Maillet P., Talab A., Teste J. F., Dohkan R., Tran G. and Ollivier V., New benzocycloalkylpiperazines, potent and selective 5-HT_{1A} receptor ligands, *J. Med. Chem.*, 1997, **40**, 952.
- [23] Chaudhary P., Nimesh S., Yadav V., Verma A. K. and Kumar R., Synthesis, characterization and in vitro biological studies of novel cyano derivatives of N-alkyl and N-aryl piperazine, *Eur. J. Med. Chem.*, 2007, **42**, 471.

- [24] Tomar V., Bhattacharjee G., Kamaluddin and Kumar A., Synthesis and antimicrobial evaluation of new chalcones containing piperazine or 2,5-dichlorothiophene moiety, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, **17**, 5321.
- [25] Shiv K., Agarwal, K. S., Anil, Sur R. N., Srimal and N.D. Bhola, Effect of new synthesized piperazine derivative containing 1, 2, 4 –triazole ring on the growth of some pathogenic microorganisms, *Ind. J. Chem.*, 1990, **29**, 80.
- [26] David B. R., Wilfred J. F. and Dallas K. B., Synthesis of small-medium ring thioanhydrides, *J. Heterocyclic Chem.*, 1995, **32**(3), 707.
- [27] Orjales A., Bordell M., Rubio V., Synthesis of some 2,9-disubstituted-1,10-phenanthrolines, *Heterocyclic Chem.*, 1981, **18**, 157.
- [28] Araki K., Kuroda T., Uemri S., Noriguchi A., Ikeda Y., Hirayama F., Yokoyama Y., Iwao E. and Yakushiji T., Quinolone antimicrobial agents substituted with morpholines at the 7-position. Syntheses and structure-activity relationships, *J. Med. Chem.*, 1993, **36**(10),1356.
- [29] Yerich J. P., New J.S ., Lobeck W. G., Dextraze P., Bernstein E., Taylor D. P., Yocca F. D., Eison M. S. and Temple D. L. J., Synthesis and biological characterization of .alpha.-(4-fluorophenyl)-4-(5-fluoro-2-pyrimidinyl)-1-piperazinebutanol and analogs as potential atypical antipsychotic agents, *J. Med. Chem.*, 1992, **35**(24), 4516.
- [30] Shaalan N. H., Extractive spectrophotometric assay of cyclizine in a pharmaceutical formulation and biological fluids, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2012, **20**(3), 255-262.
- [31] Rober B. M., Synthesis of (s)-2-(2-methylbutyl)thiophene, *J. Heterocyclic Chem.*, 1980, **17**,753.
- [32] Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Cancer statistics, *A Cancer Journal for Clinicians*, 2007, **57**, 43-66.
- [33] Yarden Y., Caldes C., Basic cancer research is essential for the success of personalized medicine, *Eur. J. Cancer.*, 2013, **49**, 2619-2620.
- [34] Hanahan D., Weinberg R. A., The hallmarks of cancer, *Cell*, 2000, **100**, 57-70.
- [35] Sun J., Ren S. Z., Lu X. Y., Li J. J., Shen F. Q., Xu C., Zhu H. L., Discovery of a series of 1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione derivatives containing piperazine skeleton as potential FAK inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2017, **25**(9), 2593-2600.
- [36] Yikai Z., Hanyu Z., Tiantian W., Dongping G., Mingfeng Z., Ke L., Synthesis of novel 2, 5-dihydrofuran derivatives and evaluation of

their anticancer activity, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, **48**, 69-80.

- [37] Mao Z. W., Zheng X., Lin Y. P., Hu C. Y., Wang X. L., Wan C. P., Rao G. X., Design, synthesis and anticancer activity of novel hybrid compounds between benzofuran and *N*-aryl piperazine, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, **26**, 3421–3424.
- [38] Kalaga M. N., Hunsur N. N., Manjeet S., Dharmarajan S., Perumal Y., Novel amide and sulphonamide derivatives of 6-(piperazin-1-yl)phenanthridine as potent Mycobacterium tuberculosis H37Rv inhibitors, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, **92**, 415-426
- [39] Preeti C., Surendra N., Veena Y., Akhilesh V., Rupesh K., Synthesis, characterization and *in vitro* biological studies of novel cyano derivatives of *N*-alkyl and *N*-aryl piperazine, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, **42**, 471-476.
- [40] Preeti C., Rupesh K., Akhilesh K., Devender S.,a Vibha Y., Anil K. C., Synthesis and antimicrobial activity of *N*-alkyl and *N*-aryl piperazine derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2006, **14**, 1819–1826.
- [41] Sandra S., . *Depression: Questions You Have – Answers You Need, People's*, 1rd ed., Medical Society, Allentown, 1997.
- [42] Brunton L., Lazo J., Parker K., *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed., McGraw-Hill, New York, 2006.
- [43] Sweetman S., *Martindale The Complete Drug Reference*. The Pharmaceutical Press, 33rd ed., London, 2002.
- [44] Sweetman S., *Martindale: The Complete Drug Reference*. The Pharmaceutical Press, 33rd ed., London, 2002.
- [45] Zheng-Song G., Ying X., Qing-Wei Z., Jian-Qi L., Synthesis and antidepressant activity of a series of arylalkanol and aralkyl piperazine derivatives targeting SSRI/5-HT_{1A}/5-HT₇, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2017, **27**, 5420–5423.
- [46] Eisenberg D. M., Davis R. B., Ettner S. L.; Appel S.; Wilkey S., Van Rompay M., Kessler R. C., Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey, *JAMA*, 1998, **280**, 1569.

- [47] Clement Y., Chapouthier G., Biological bases of anxiety, *Neurosci. Biobehav. Rev*, 1998, **22**, 623.
- [48] Manisha K., Santosh Kumar R., Sameena A., Anjana V., Manisha T., Synthesis and pharmacological evaluation of new arylpiperazines *N*-{4-[4-(aryl) piperazine-1-yl]-phenyl}-amine derivatives: Putative role of 5-HT_{1A} Receptors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2009, **17**, 1890–1897.
- [49] Tedeschi G., Cirillo M., Tessitore A., Alzheimer's disease and other dementing conditions, *Neurol Sci.*, 2008, **29**, 301-307.
- [50] Ülger Z, Arıoğul S., Geriatri ve Gerontoloji, Arıoğul S , *Kolinesteraz İnhibitörleri ve Memantin*, 1. Baskı, MN Medikal & Nobel, Ankara, 991, 2006.
- [51] Temel H. E., Demanslı Hastalarda Asetilkolinesteraz Aktivitesi Ve Oksidatif Stresin Asetilkolinesteraz Enzim İnhibitörleri İle Değişimi, Doktora Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, 2008, 225218.
- [52] Çalış Ü., *Farmasötik Kimya, Alzheimer Tedavisinde Kullanılan İlaçlar*, 1 nd. ed., Irmak Matbaası, Ankara, 2000.
- [53]. Ercan S., Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan kolinesteraz inhibitörleri, *Demans Dergisi*, 2002, **2**, 5-9.
- [54] Khairia M. Youssef, Iten M. Fawzy, Hussein I. El-Subbagh, *N*-Substituted-Piperidines As Novel Anti-Alzheimer Agents: Synthesis, Antioxidant Activity, And Molecular Docking Study, *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, **10**, 1-7.
- [55] Keriman O., Tuba T. K., Beyza A., Ayla B., Oya U., Novel multi-targeted agents for Alzheimer's disease: Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of novel 2-[4-(4-substitutedpiperazin-1-yl)phenyl]benzimidazoles, *Bioorganic Chemistry*, 2017, **72**, 208–214.
- [56] Gaofei X., Xinling Y., Biaobiao J., Peng L., Xili L., Qingmin W., Xuebo Z., Yun L., Synthesis and bioactivities of novel piperazine-containing 1,5-Diphenyl-2-penten-1-one analogues from natural product lead, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006, **26**, 1849–1853.
- [57] Veenu B., Dhanaraju. Sonal G., Santosh J., Bhavana K., Yashpal S. C., Hardik C., Shagun K., Kavita R., Atul K., Mala S., Satya N. S., Praveen K. S., Jagdamba P. M., Rabi S. B., Mohammad I. S., Rajkamal T., Gopal G., Vishnu L. S., *N*-Alkyl/aryl-4-(3-substituted-3-phenylpropyl)piperazine-1- carbothioamide as dual-action vaginal microbicides with reverse transcriptase inhibition, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, **101**, 640-650.

- [58] Pinna, G. A.; Cignarella, G., Ruiu, S., Loriga, G., Murineddu, G., Villa, S.; Grella, G. E., Cossu, G. and Fratta, Synthesis of novel diazatricyclodecanes (DTDs). Effects of structural variation at the C3' allyl end and at the phenyl ring of the cinnamyl chain on mu-receptor affinity and opioid antinociception, *W. Bioorg. Med. Chem.* 2003, **11**, 4015.
- [59] Miller E. R., Nord F. F. J., Studies On The Scope Of The Reformatsky Reaction, *The Journal of Org. Chem.*, 1951, **16**(5), 728-740.
- [60] Yan, Q., Kong D., Zhao W., Zi G., Hou G., Enantioselective Hydrogenation of β,β -Disubstituted Unsaturated Carboxylic Acids under Base-Free Conditions, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 2070-2077.
- [61] Li J., Chen H., Negrieri, D. Z., Du Y., Zhao K., Synthesis of coumarins via PIDA/I₂-mediated oxidative cyclization of substituted phenylacrylic acids, *RSC Adv.*, 2013, **3**, 4311-4320.
- [62] Freeman F., Lilian Y. C., Permanganate ion oxidations. 17. Kinetics and mechanism of the oxidation of (E)-3-(2-thienyl)-2-propenoates and (E)-3-(3-thienyl)-2-propenoates in phosphate-buffered solutions, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 4504-4509.
- [63] Pontiki E., Hadjipavlou-Litina D., Litinas K., Nicolotti O., Carotti A., Design, synthesis and pharmacobiological evaluation of novel acrylic acid derivatives acting as lipoxygenase and cyclooxygenase-1 inhibitors with antioxidant and anti-inflammatory activities, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 191-200.
- [64] Xu G., Yang X., Jiang B., Lei P., Liu X., Wang Q., Zhang X., Ling Y., Synthesis and bioactivities of novel piperazine-containing 1,5-Diphenyl-2-penten-1-one analogues from natural product lead, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, **26**, 1849-1853.
- [65] Dunnivant W. R., Hauser C. R., Synthesis of β -Hydroxy Esters from Ethyl Acetate and Ketones or Aldehydes by Means of Lithium Amide. Some Results with Esters, *J. Org. Chem.*, 1960, **25**, 503.
- [66] Shimao D., Faming Zhuanli Shenqing, Method for preparing polymer by atom transfer radical polymerization method, 2011, C. N. Patent No. 102181003, *China Enfei Engineering Technology Co. Ltd.*
- [67] Shea K. J., Stoddard G. J., Shavelle D. M., Wakui F., Choate R. M., Synthesis and characterization of highly crosslinked poly(acrylamides) and poly(methacrylamides). A new class of macroporous polyamides, *Macromolecules*, 1990, **23**, 4497-4507.
- [68] Pap D., Schwenk E., Villani F., Klingsberg E., The Analgesic Activity of N,N-Dialkyl Amides, *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 3885-3886.

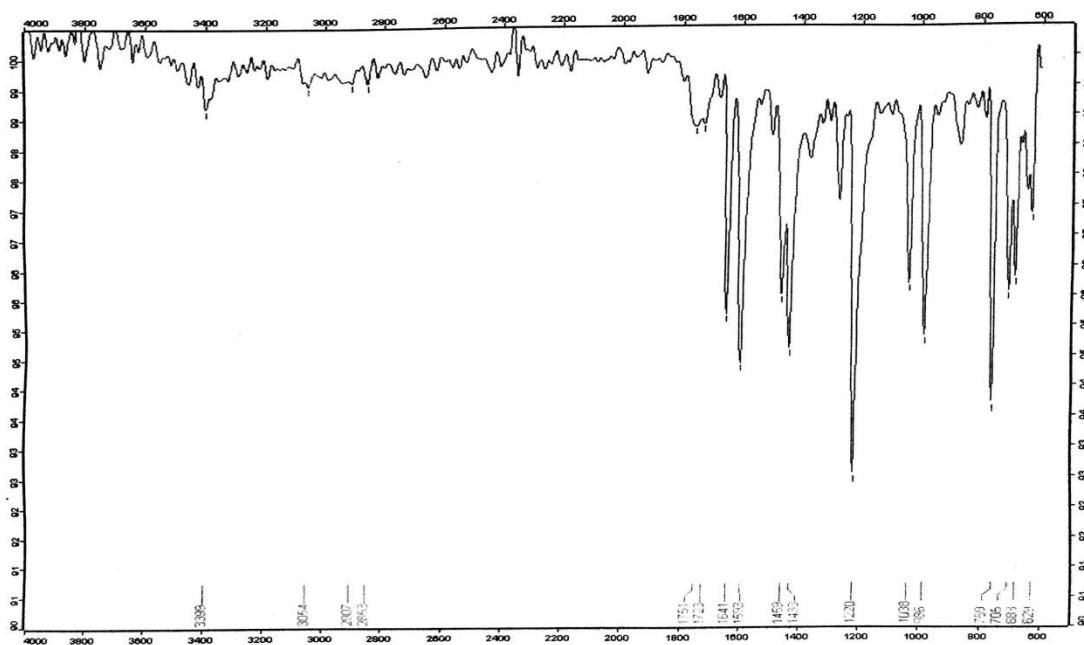


EKLER

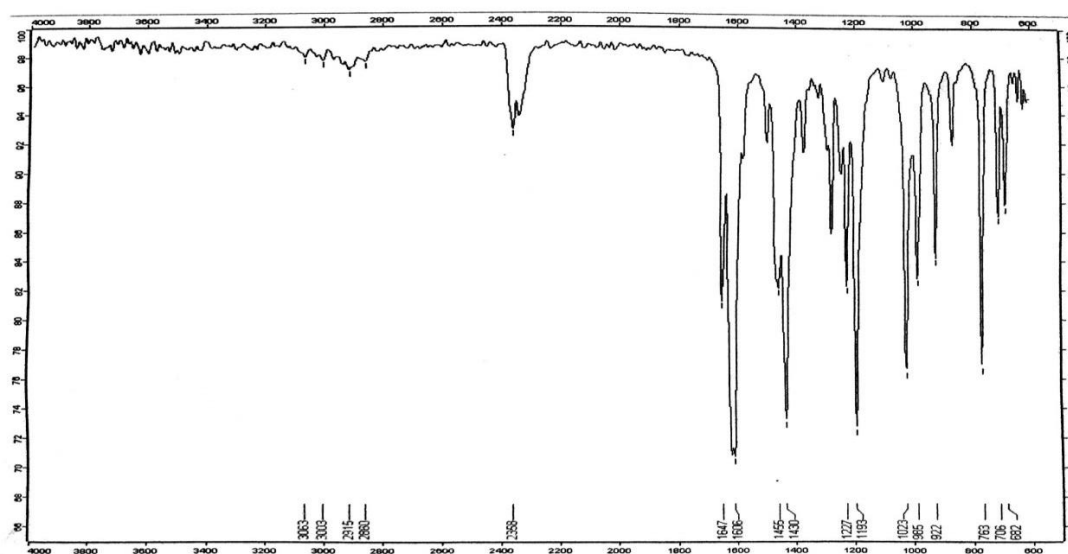
EK-1

IR Spektrumları

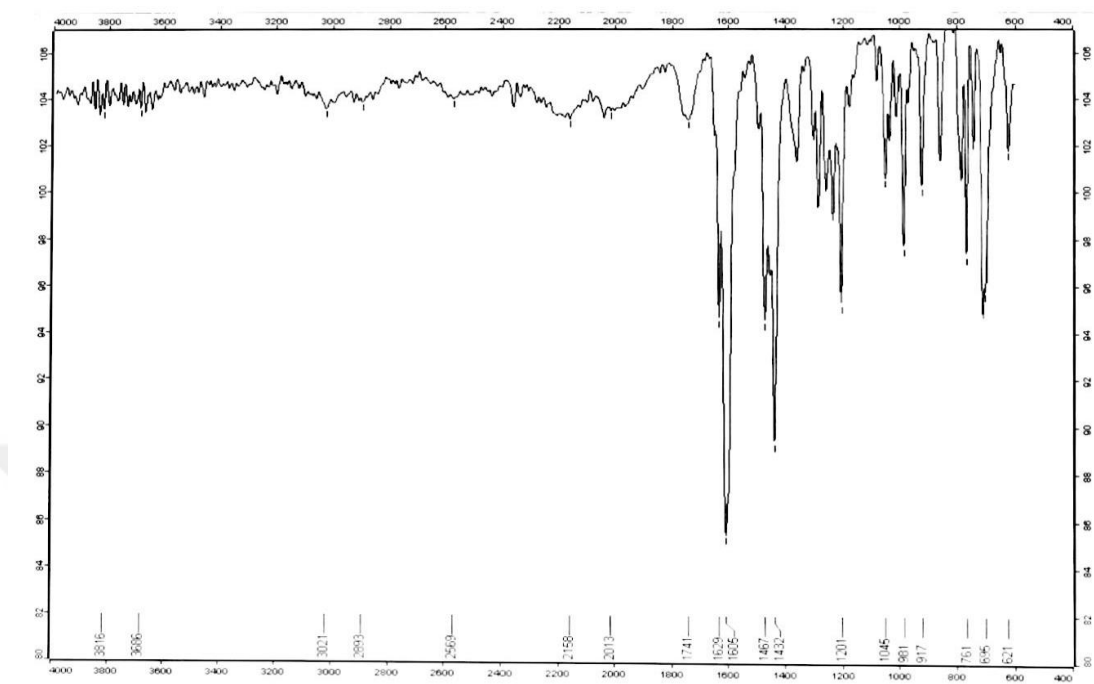
1.1. (2E,2'E)-1,1'-(Piperazin-1,4-diil)bis(3-fenilprop-2-en-1-one) (102b)



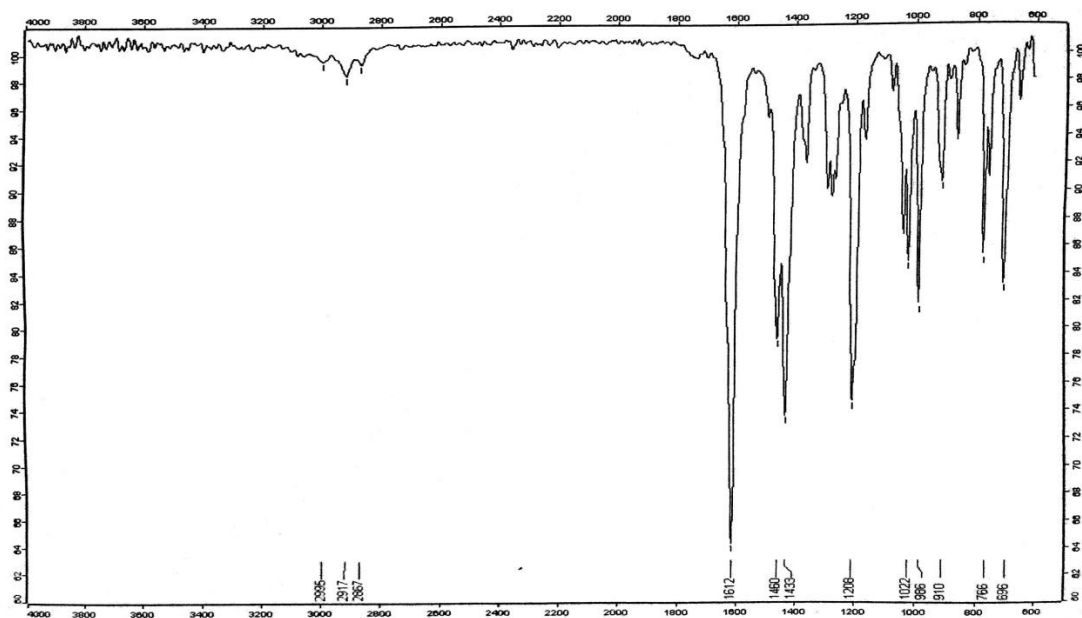
1.2. (E)-1-(4-Sinnamoilpiperazin-1-il)-2-metillprop-2-en-1-on (102c)



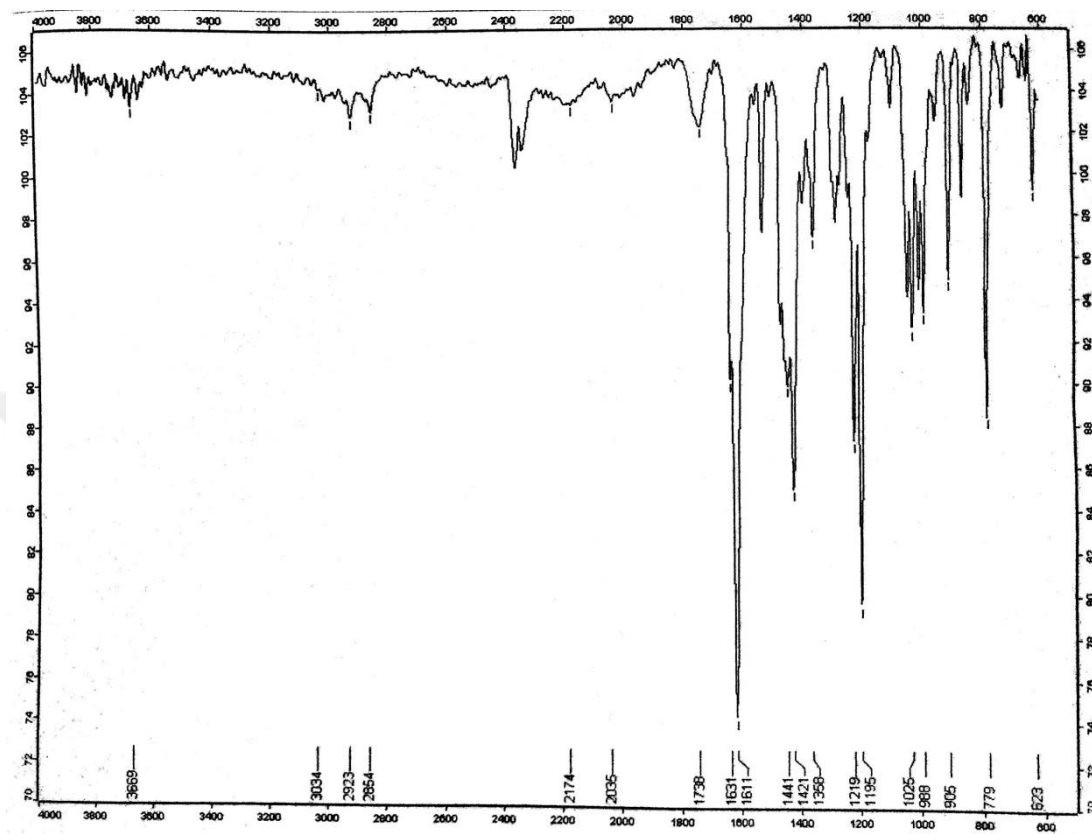
1.3. 1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3,3-difenilprop-2-en-1-on (102d)



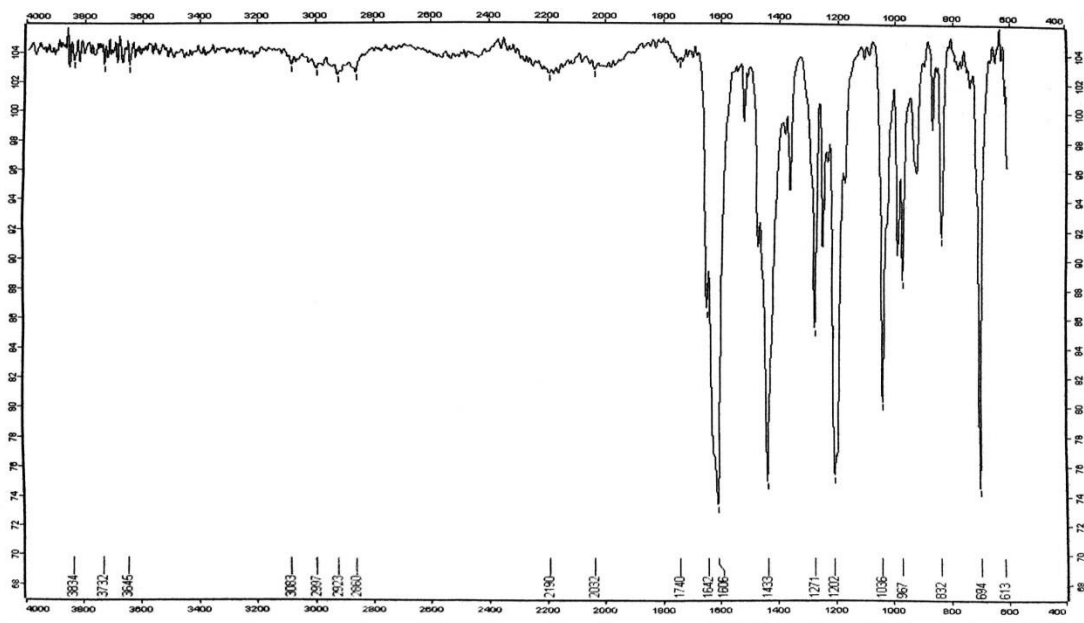
1.4. (E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-fenilbüt-2-en-1-on (102e)



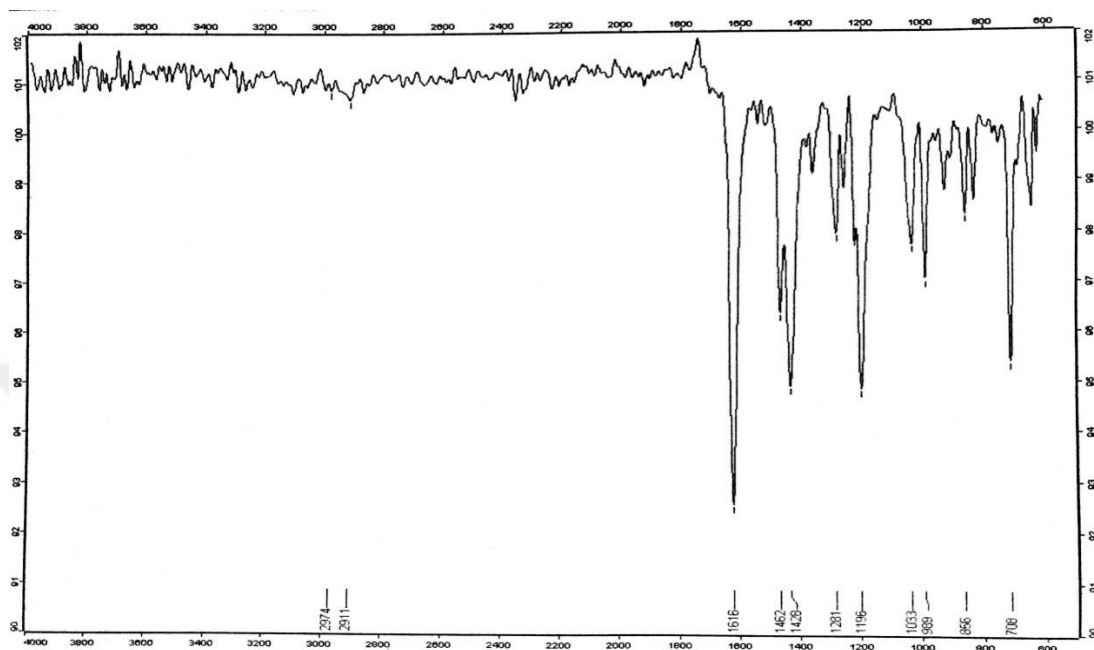
1.5. (E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-(5-metilfuran-2-il)büt-2-en-1-on (102g)



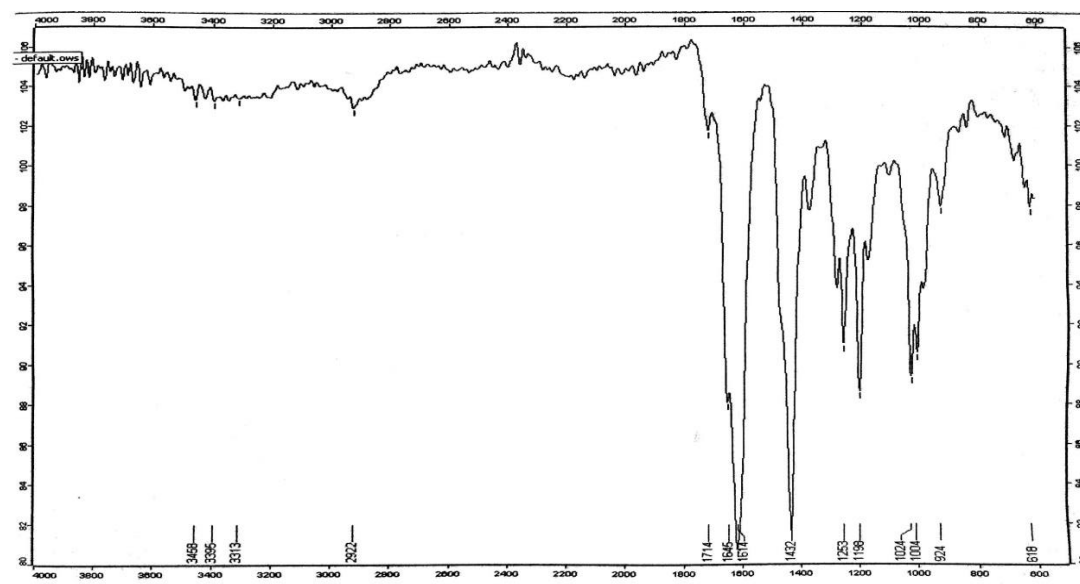
1.6. (E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (102h)



1.7. (E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-(tiyofen-2-il)büt-2-en-1-on (102i)



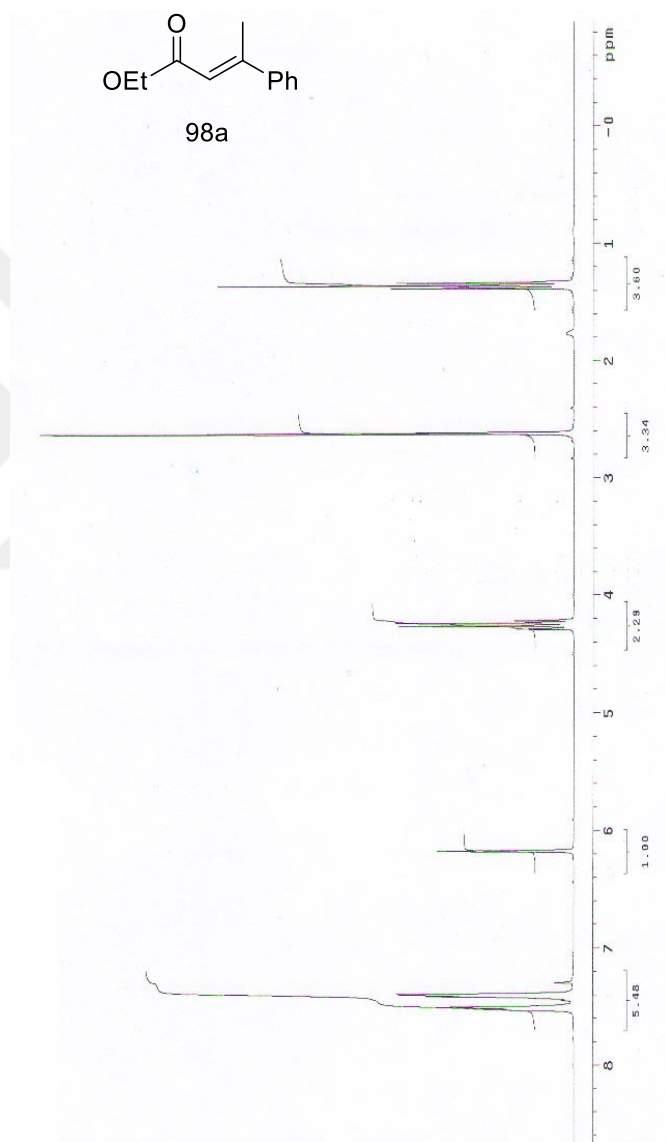
1.8. (2E,4E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)hekza-2,4-dien-1-on (102j)



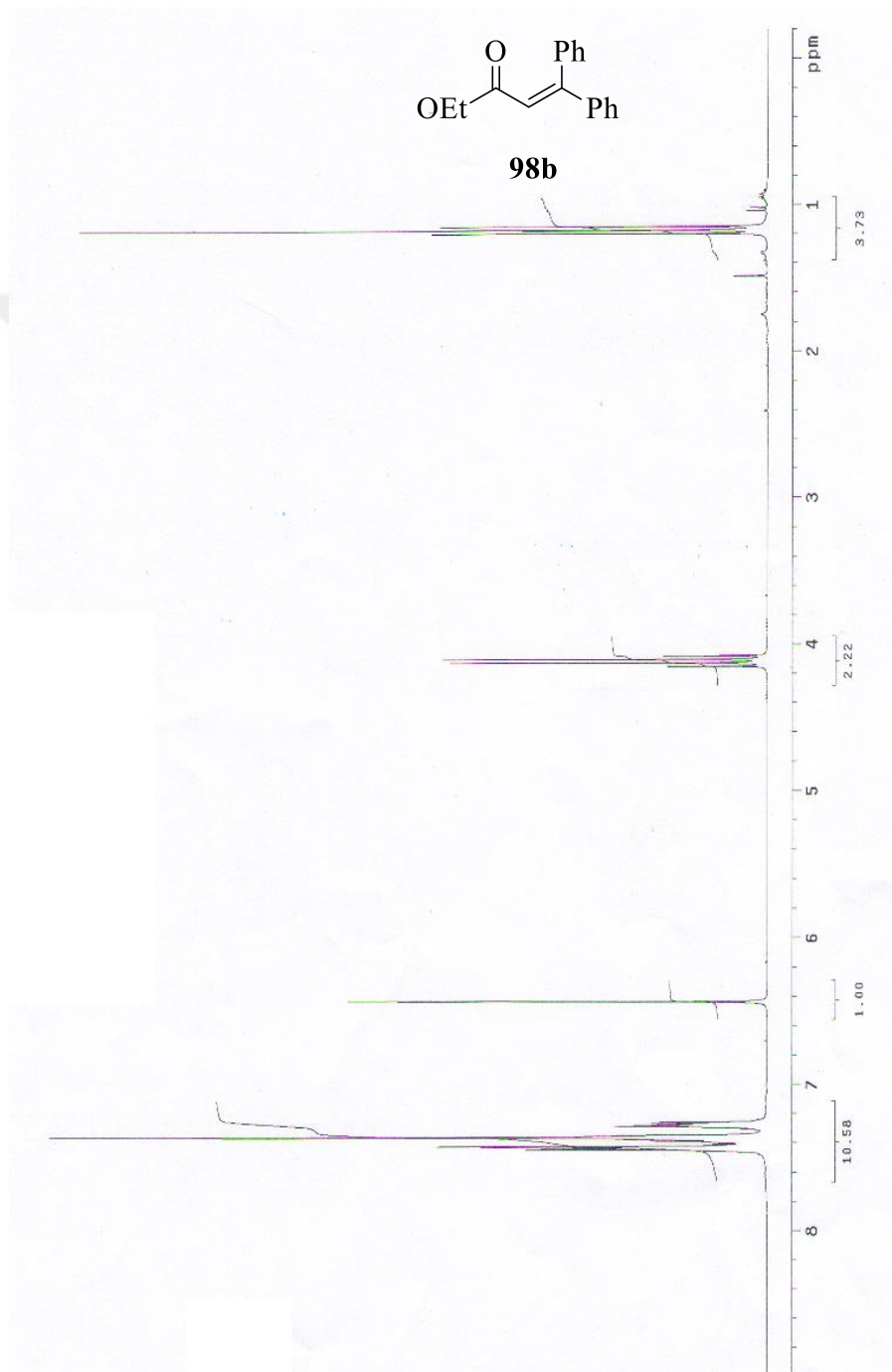
EK-2

H-NMR SPEKTRUMLARI

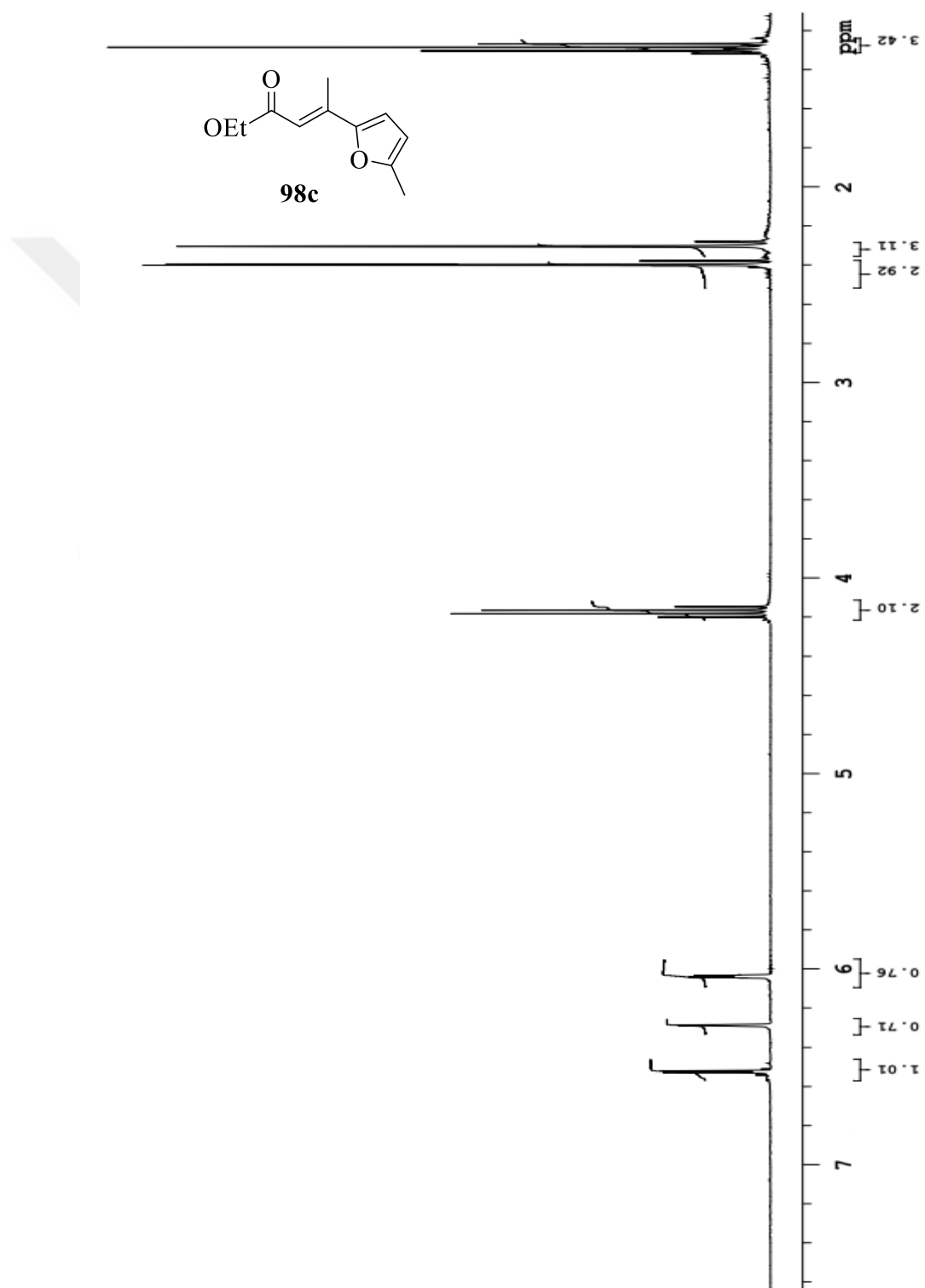
2.1. (E)-Etil 3-fenilbüt-2-enoat (98a)



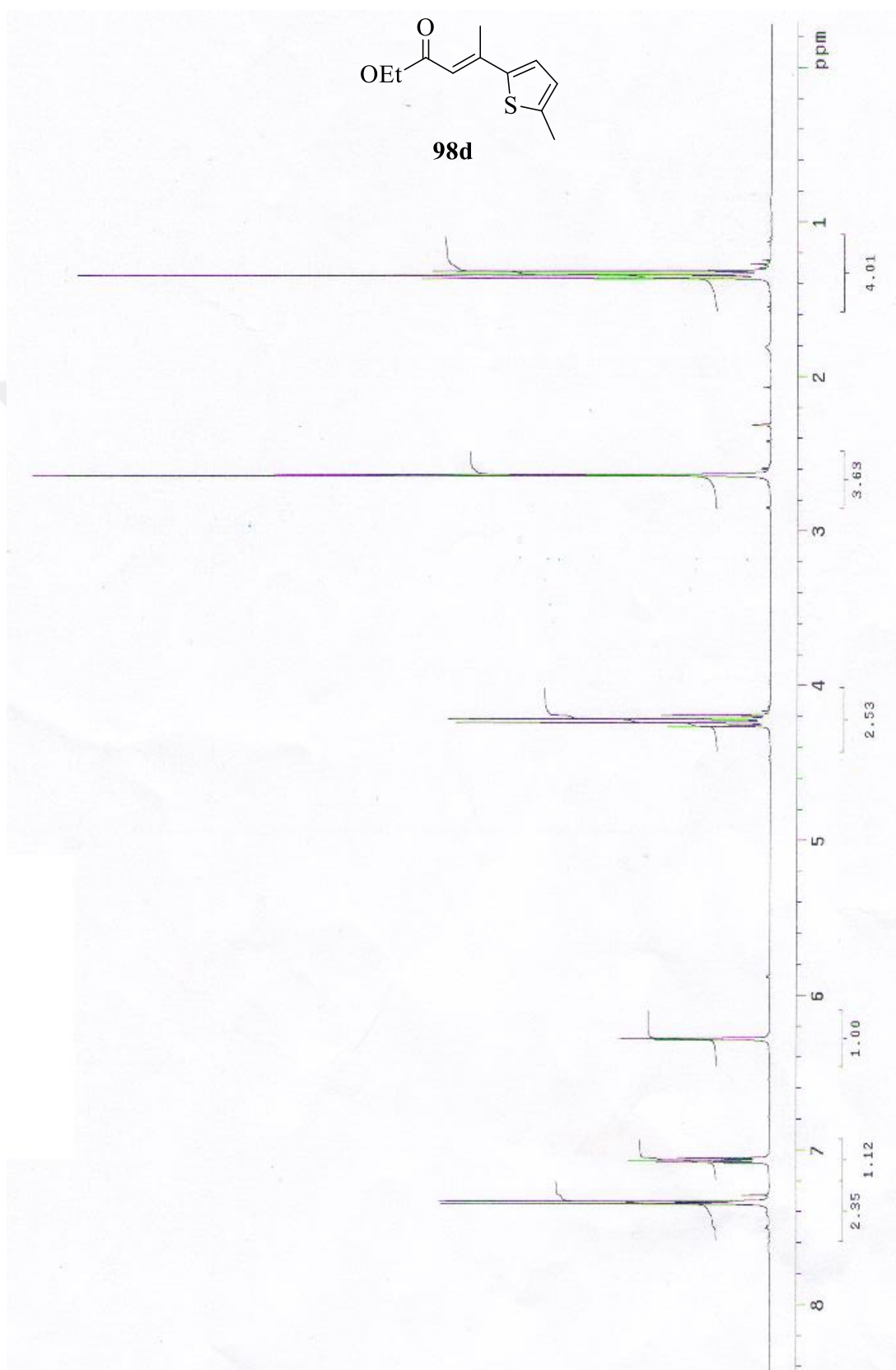
2.2. Etil 3,3-difenilakrilat (98b)



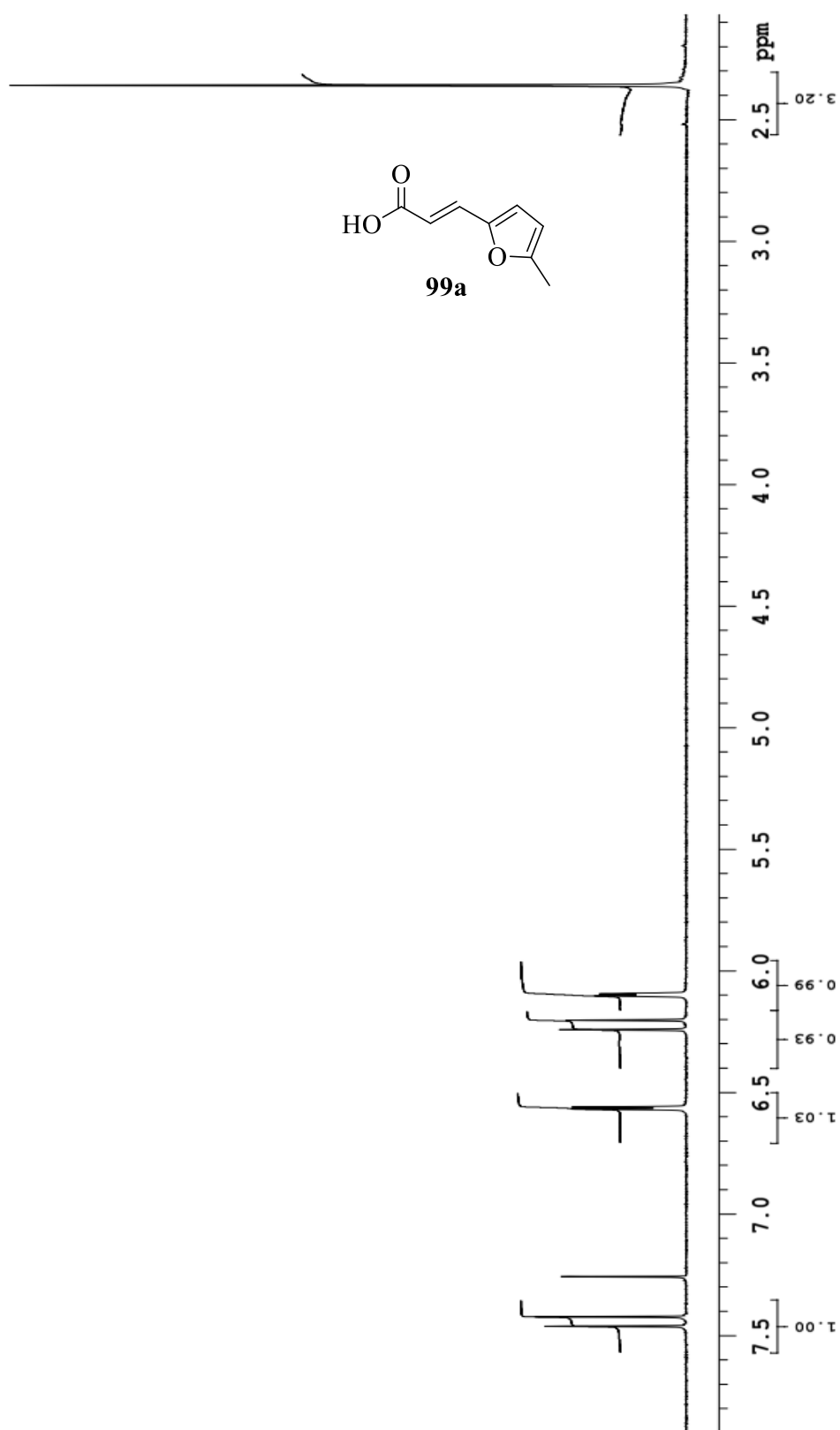
2.3. (E)-Etil 3-(5-metilfuran-2-il)büt-2-enoat (98c)



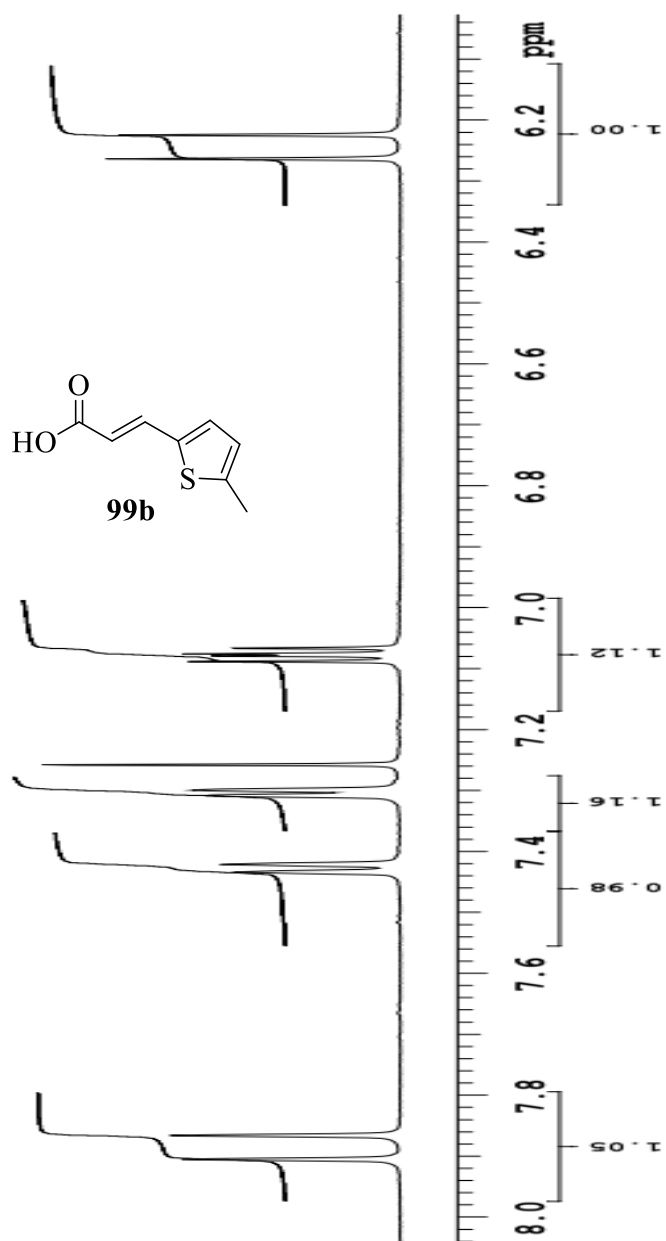
2.4. (E)-Etil 3-(tiyofen-2-il)büt-2-enoat (98d)



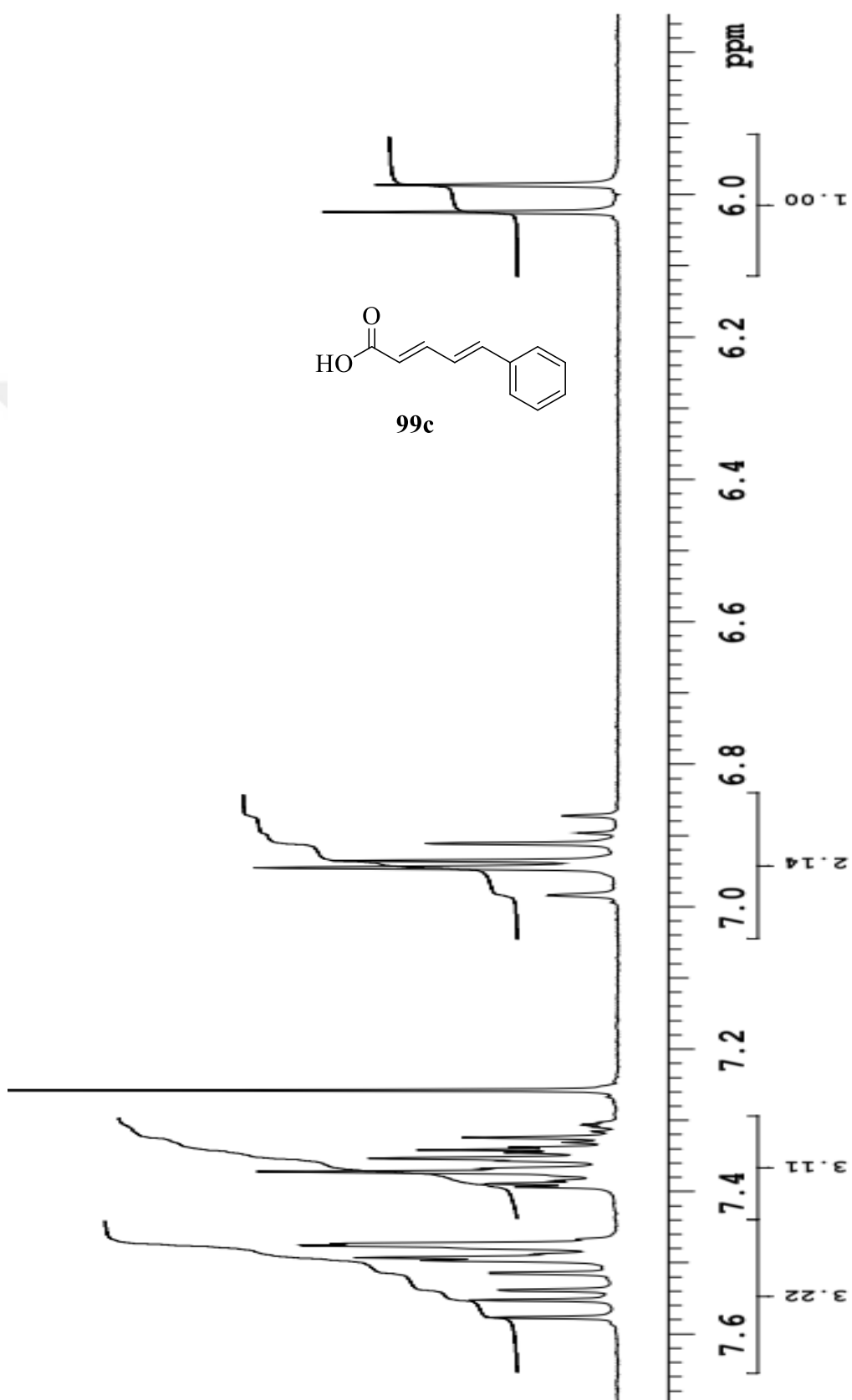
2.5. (E)-3-(5-Metilfuran-2-il)akrilik asit (99a)



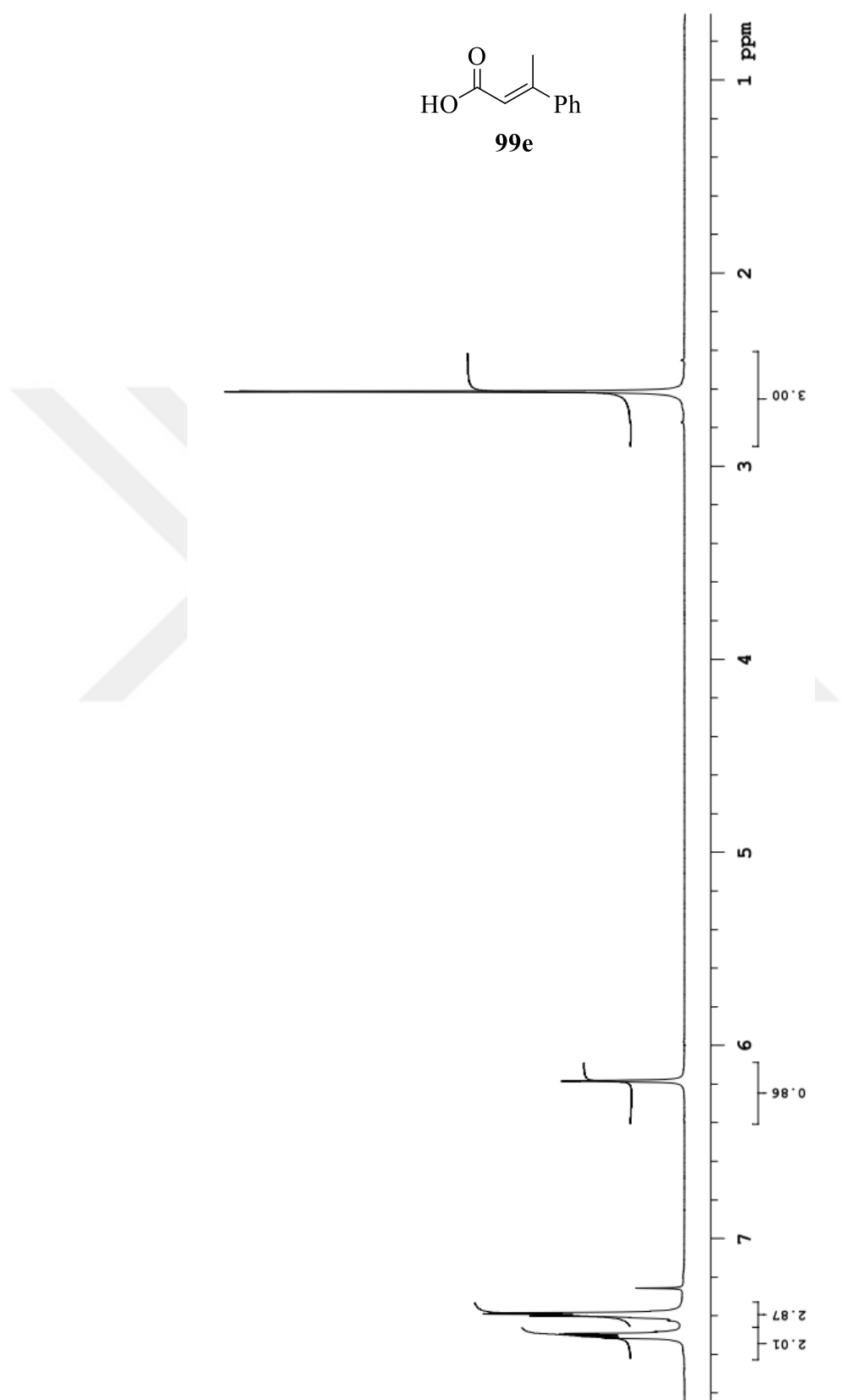
2.6. (E)-3-(Tiyofen-2-il)akrilik asit (99b)



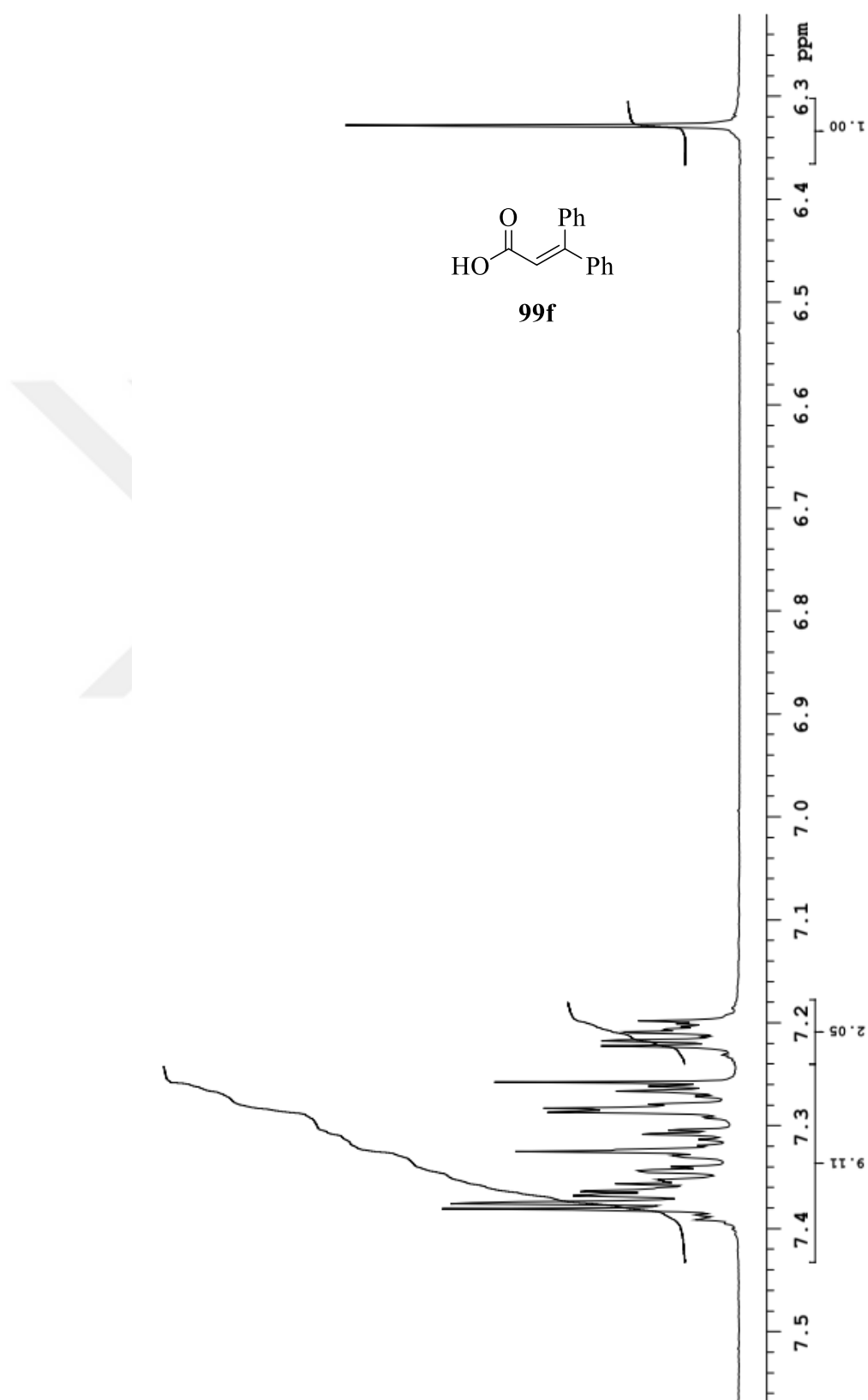
2.7. (2E,4E)-5-Fenilpenta-2,4-dienoik asit (99c)



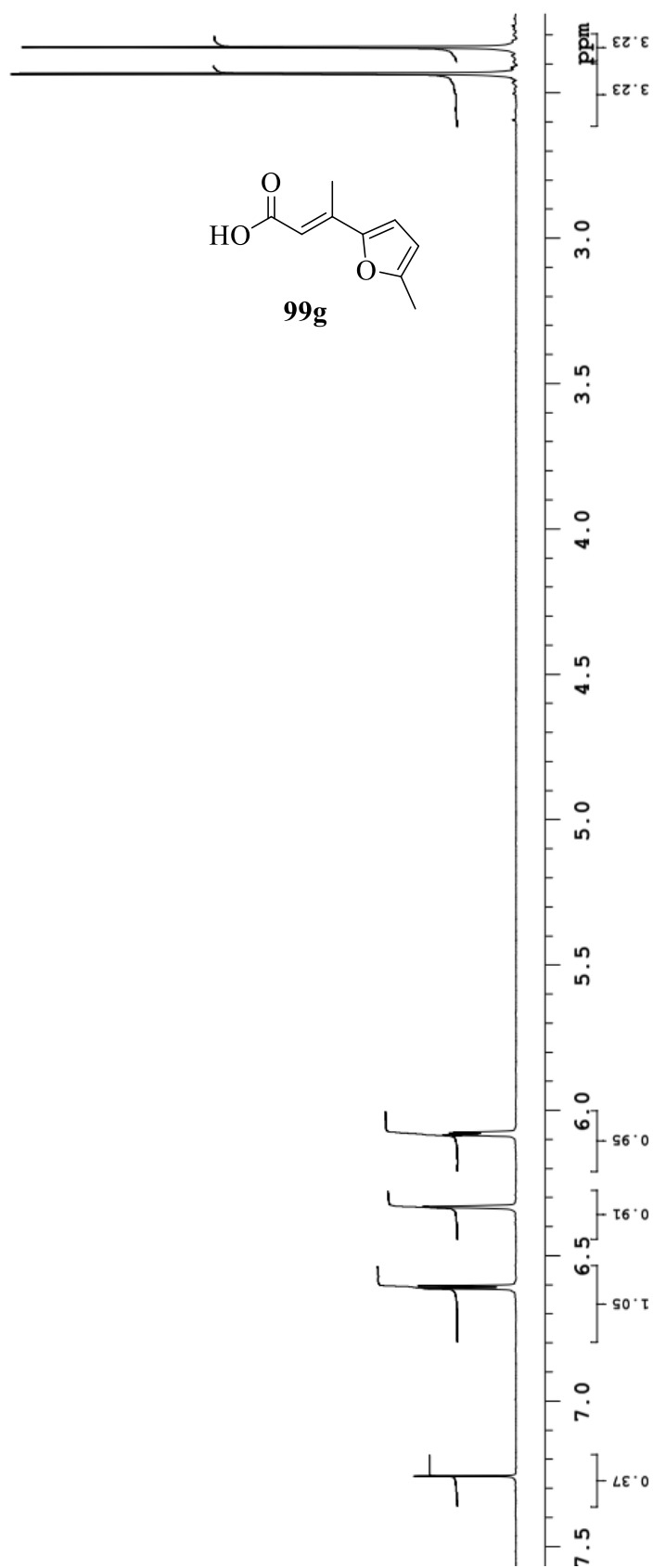
2.8. (E)-3-Fenilbüt-2-enoik asit (99e)



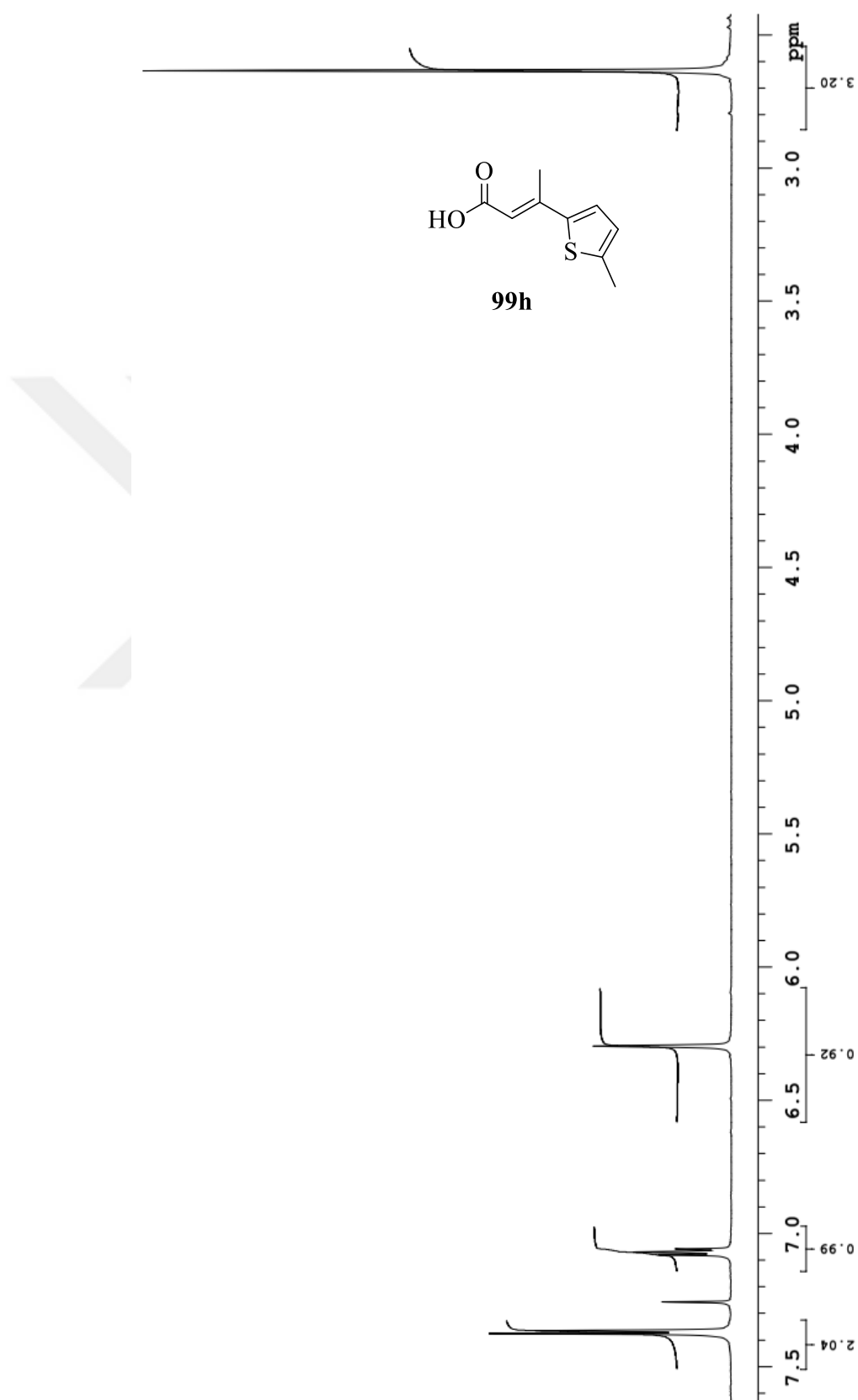
2.9. 3,3-Difenilakrilik asit (99f)



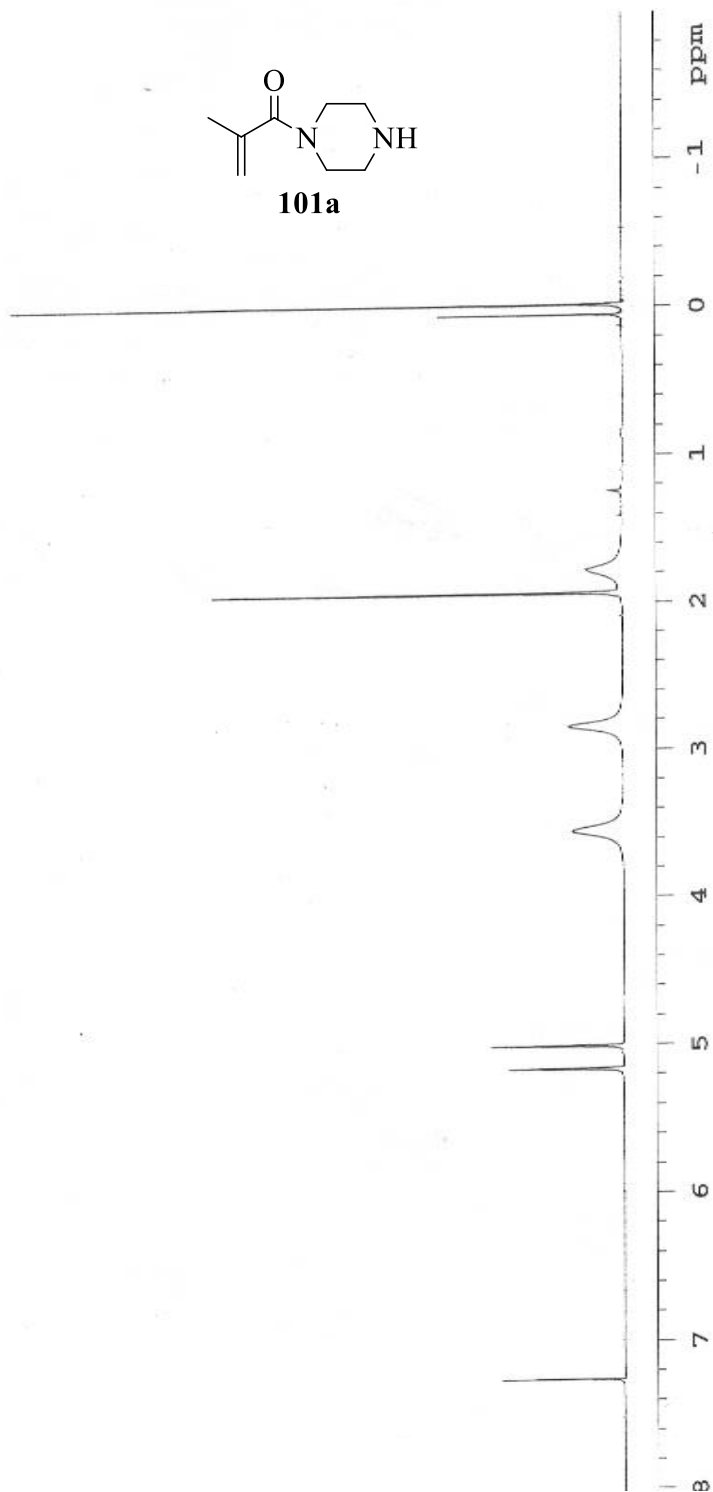
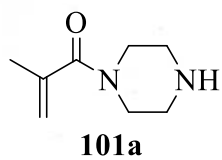
2.10. (E)-3-(5-Metilfuran-2-il)büt-2-enoik asit (99g),



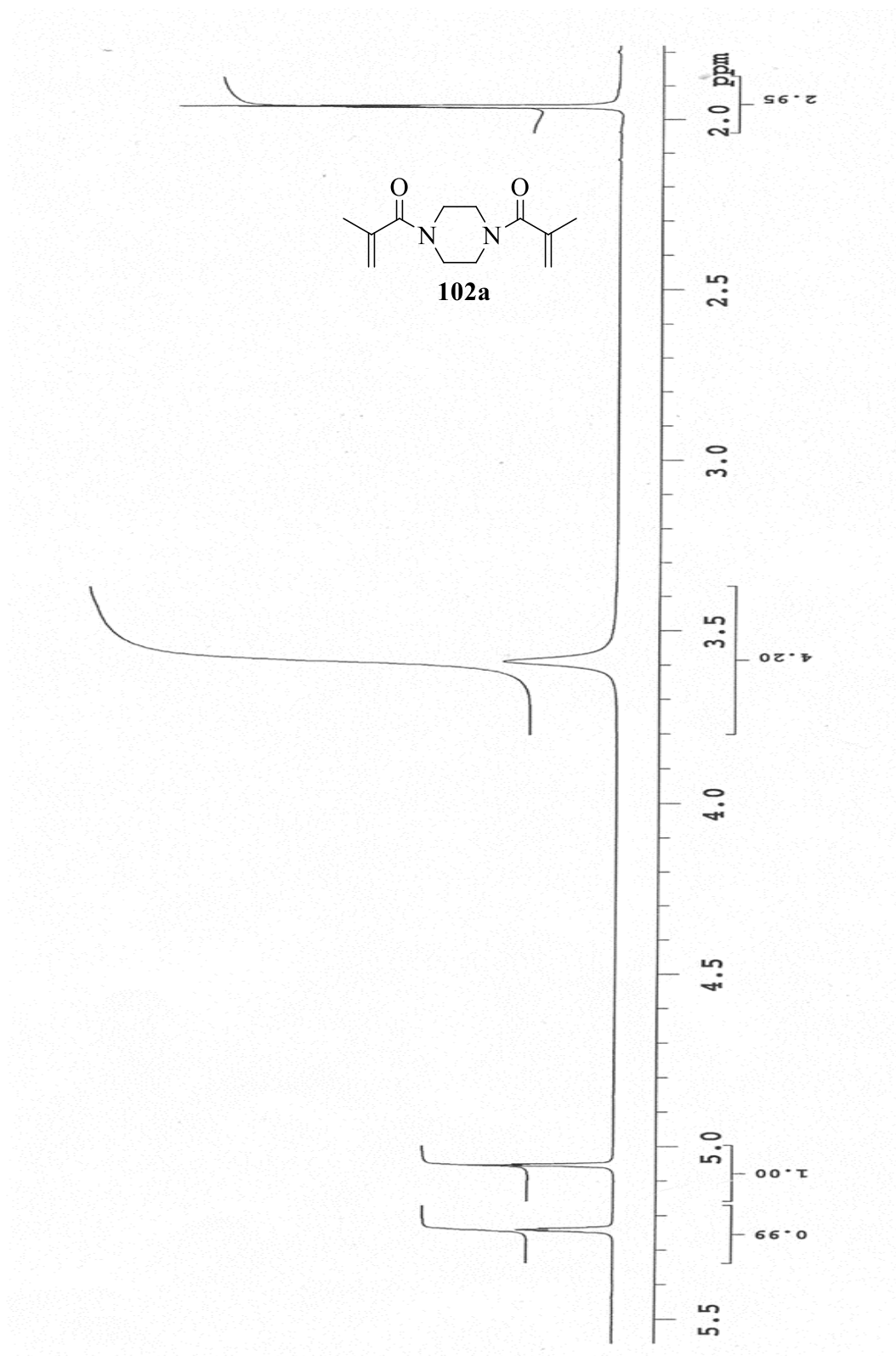
2.11. (E)-3-(Tiyofen-2-il)büt-2-enoik asit (99h)



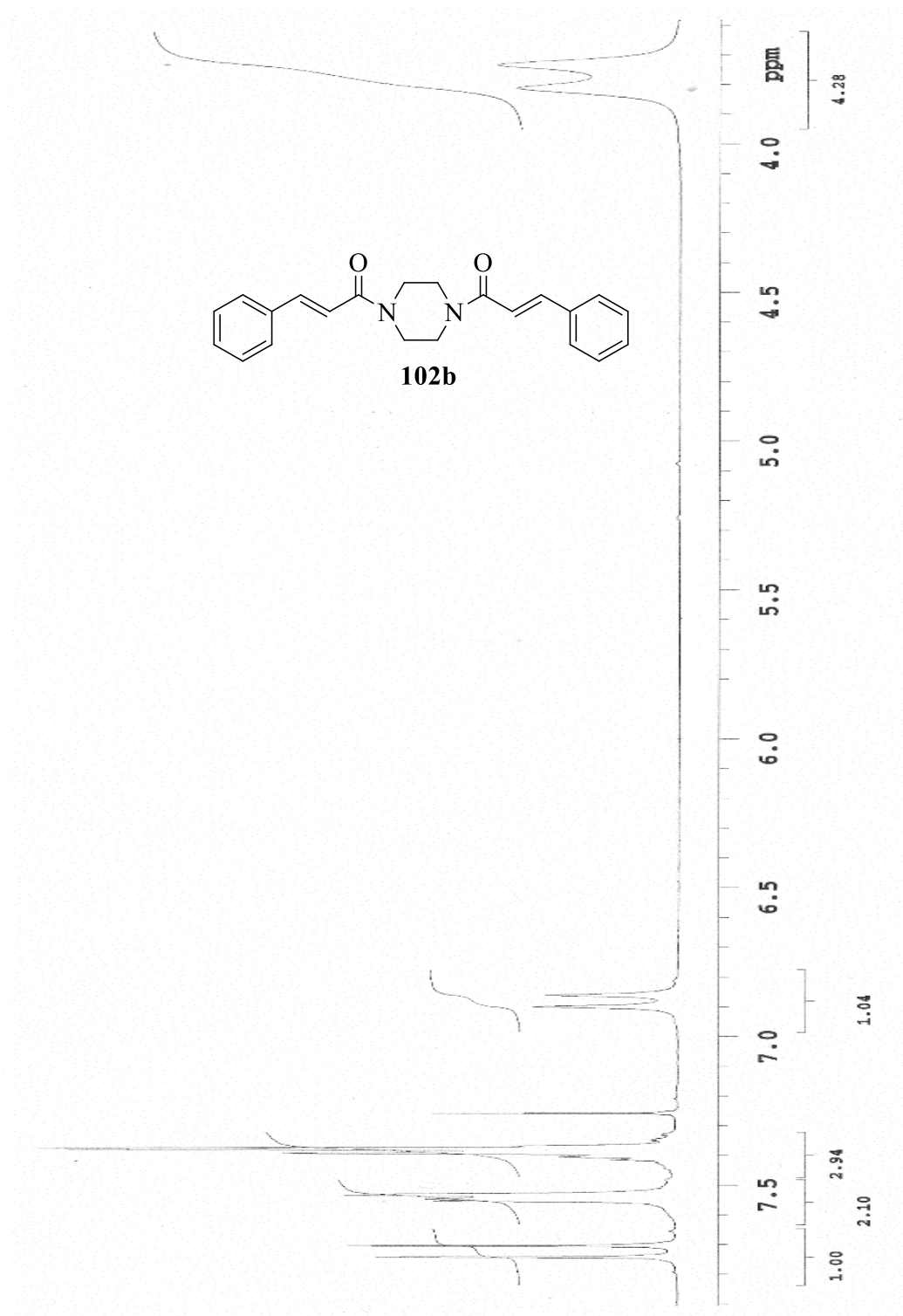
2.12. Metil-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-on (metakriloil piperazin) (101a)



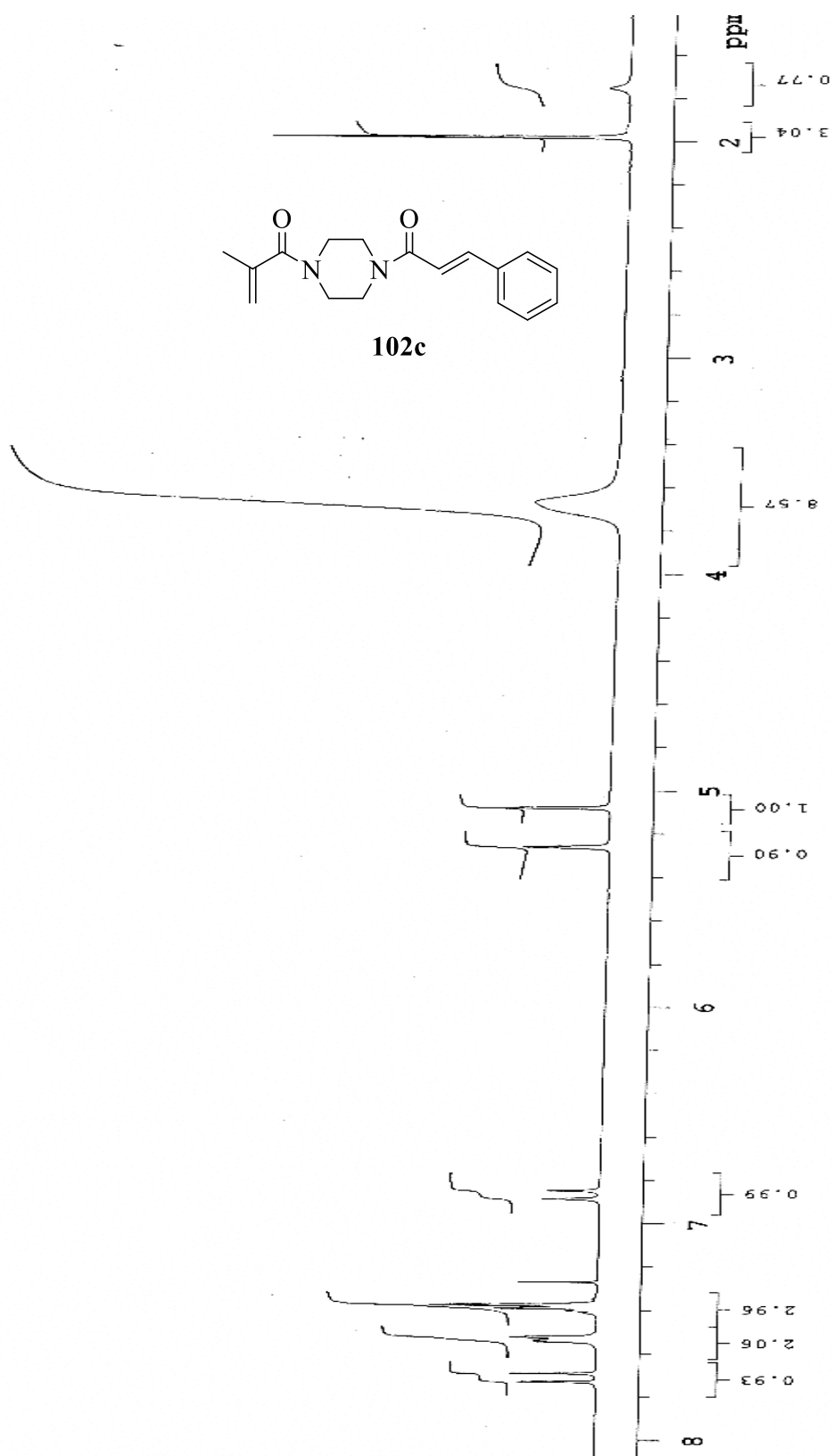
2.13. 1,1'-(Piperazin-1,4-diil)bis(2-metilprop-2-en-1-on) (102a)



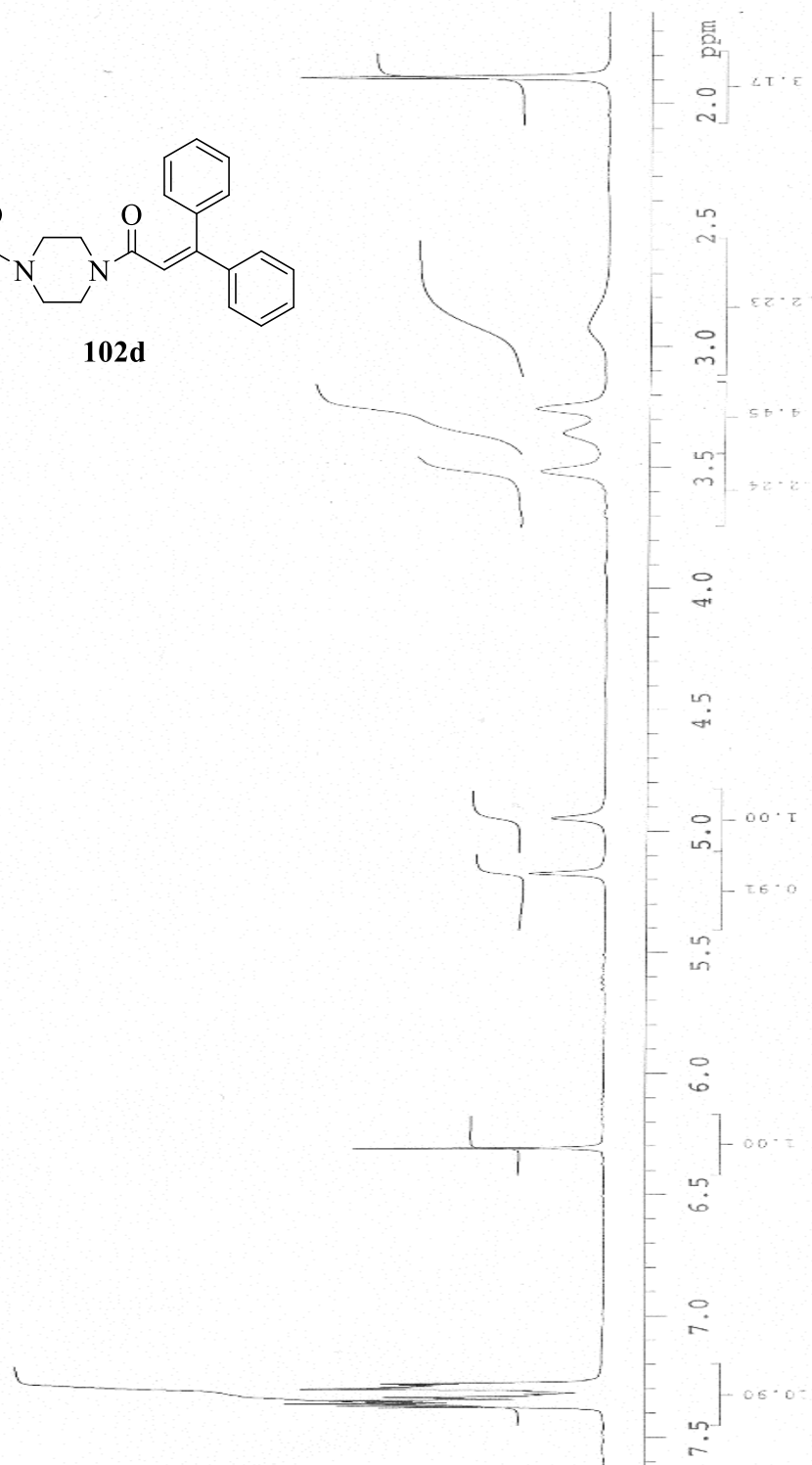
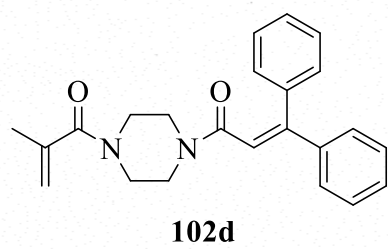
2.14. (2E,2'E)-1,1'-(Piperazin-1,4-diil)bis(3-fenilprop-2-en-1-one) (102b)



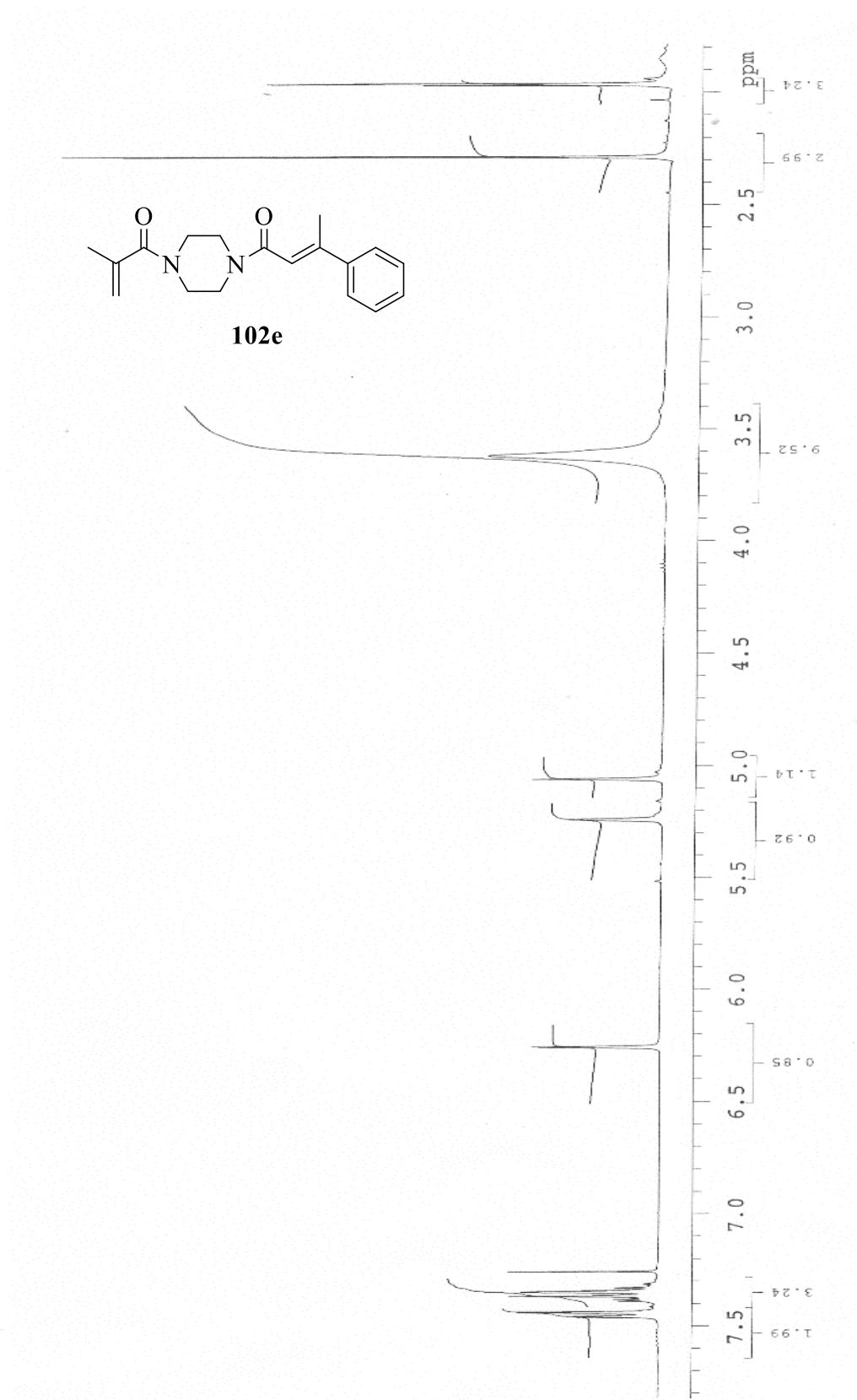
2.15. (E)-1-(4-Sinamoilpiperazin-1-il)-2-metillprop-2-en-1-on (102c)



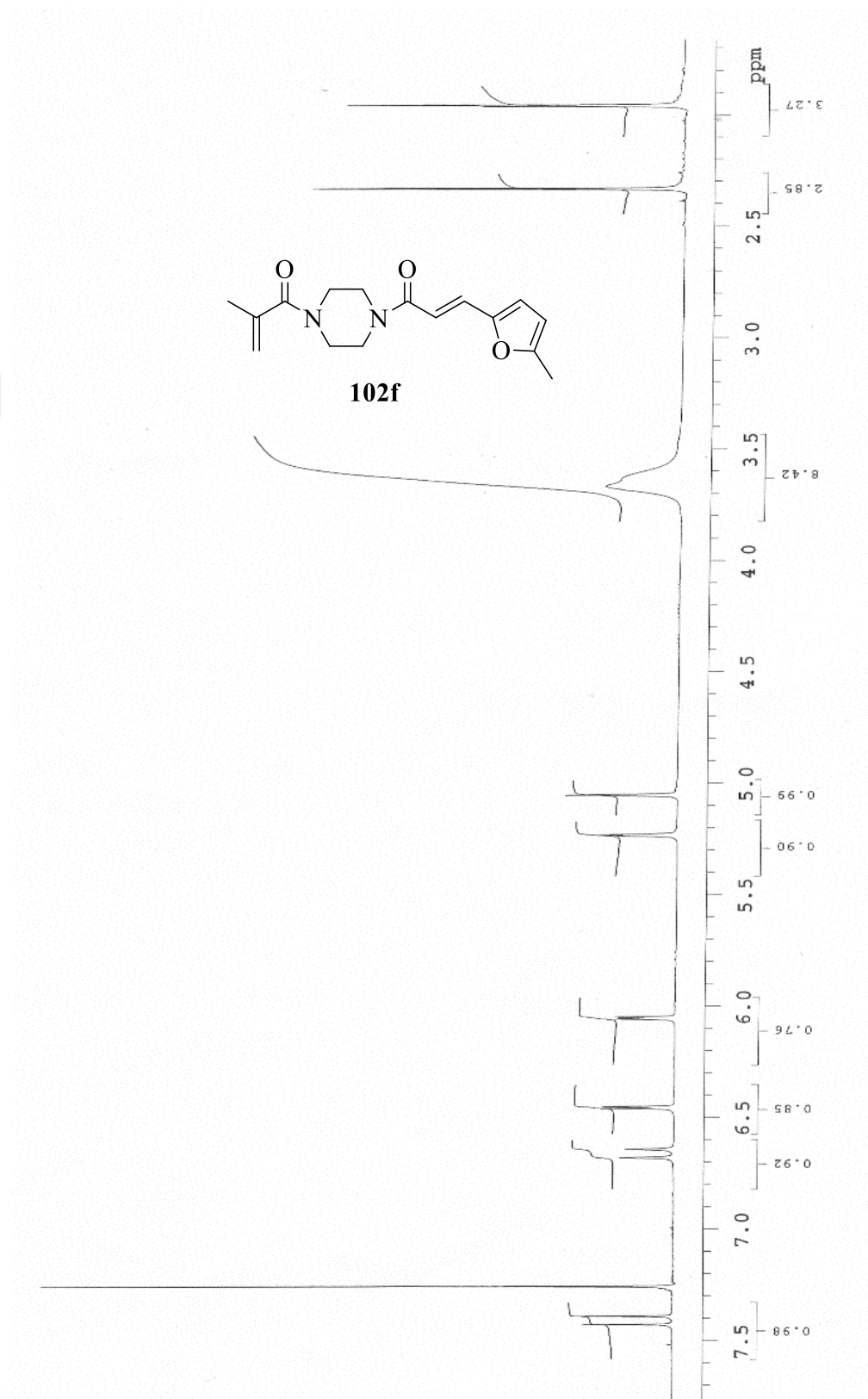
2.16. 1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3,3-difenilprop-2-en-1-on (102d)



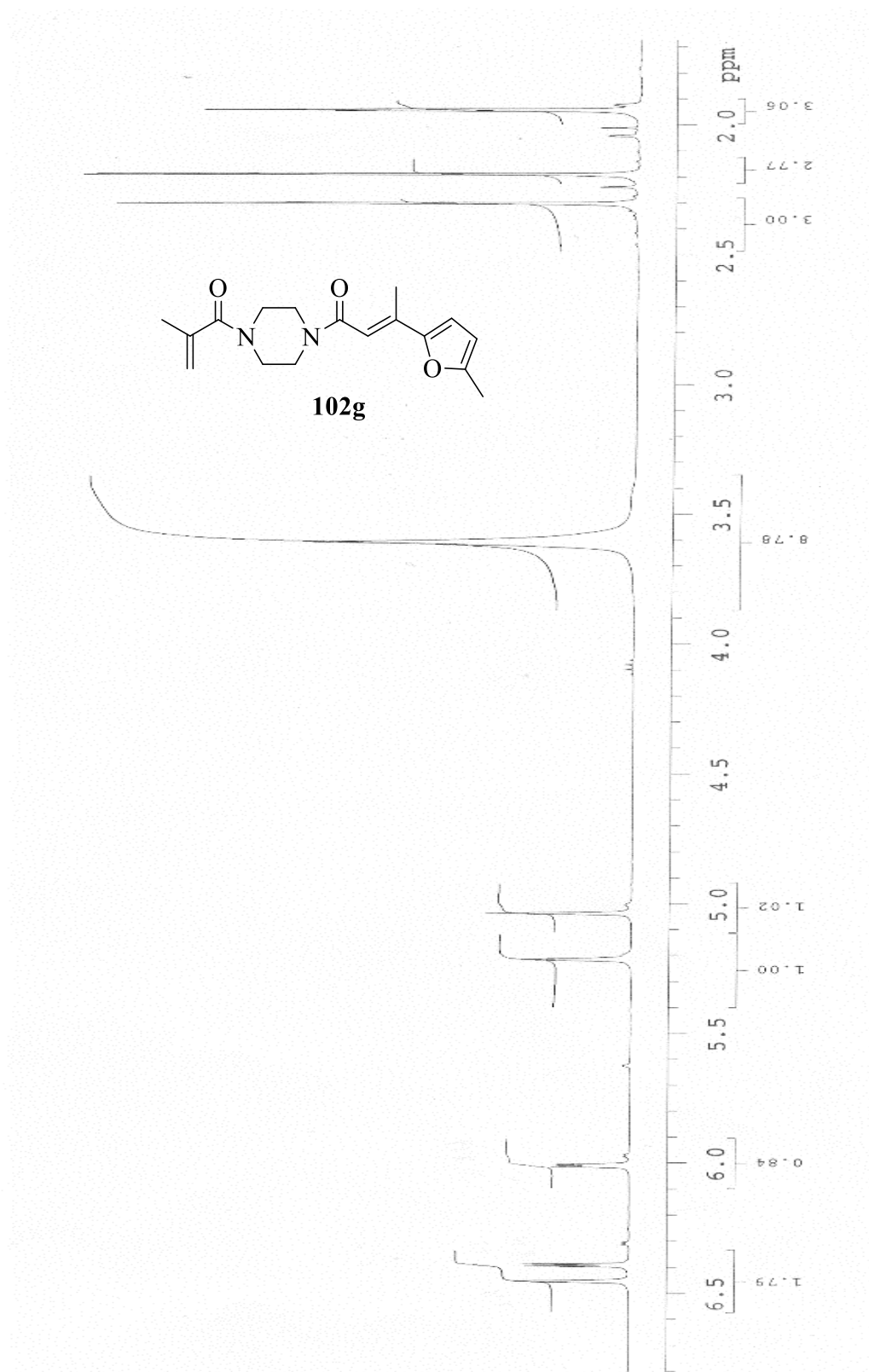
2.17. (E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-fenilbüt-2-en-1-on (102e)



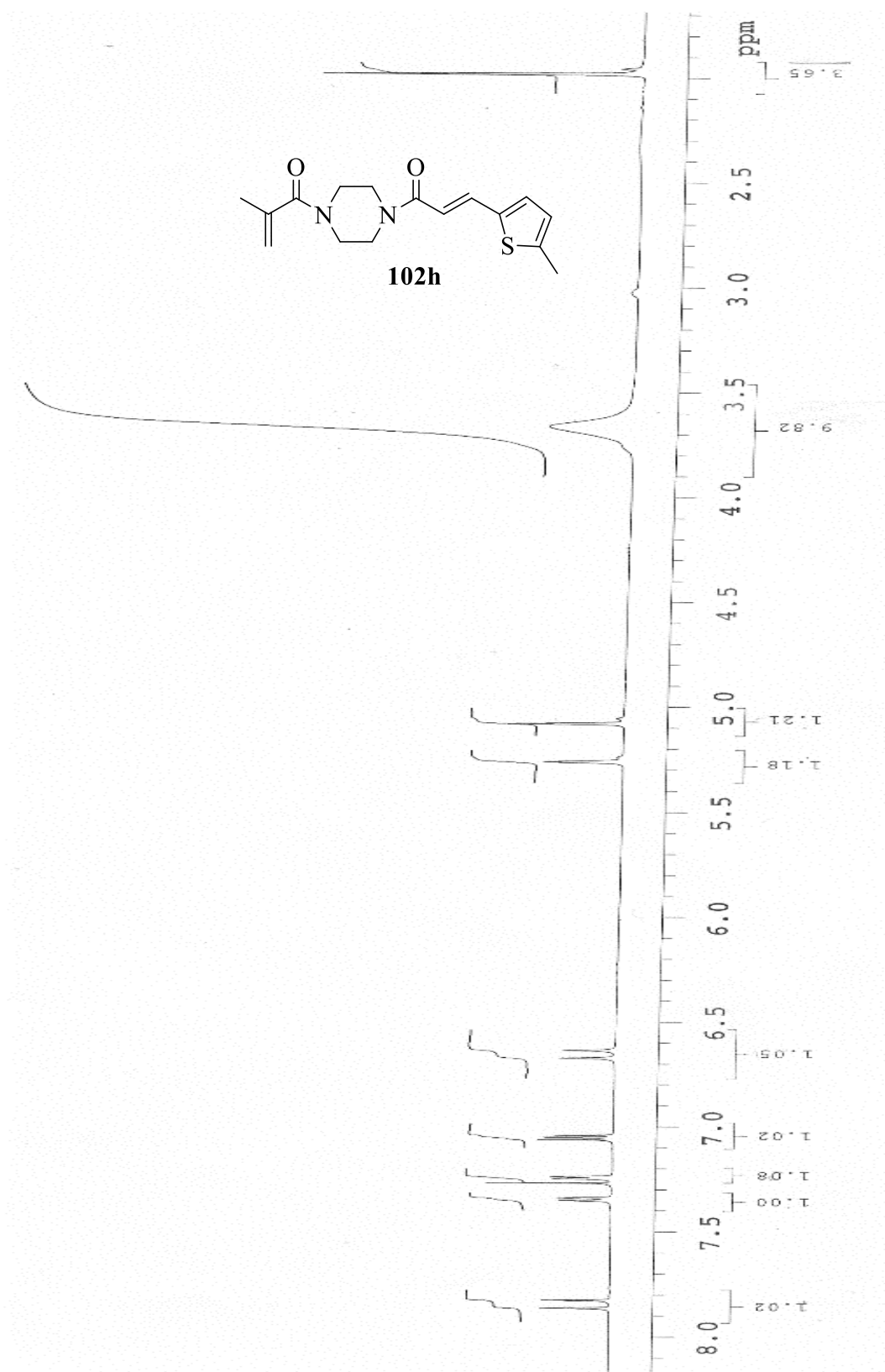
2.18. (E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-(5-metilfuran-2-il)prop-2-en-1-on (102f)



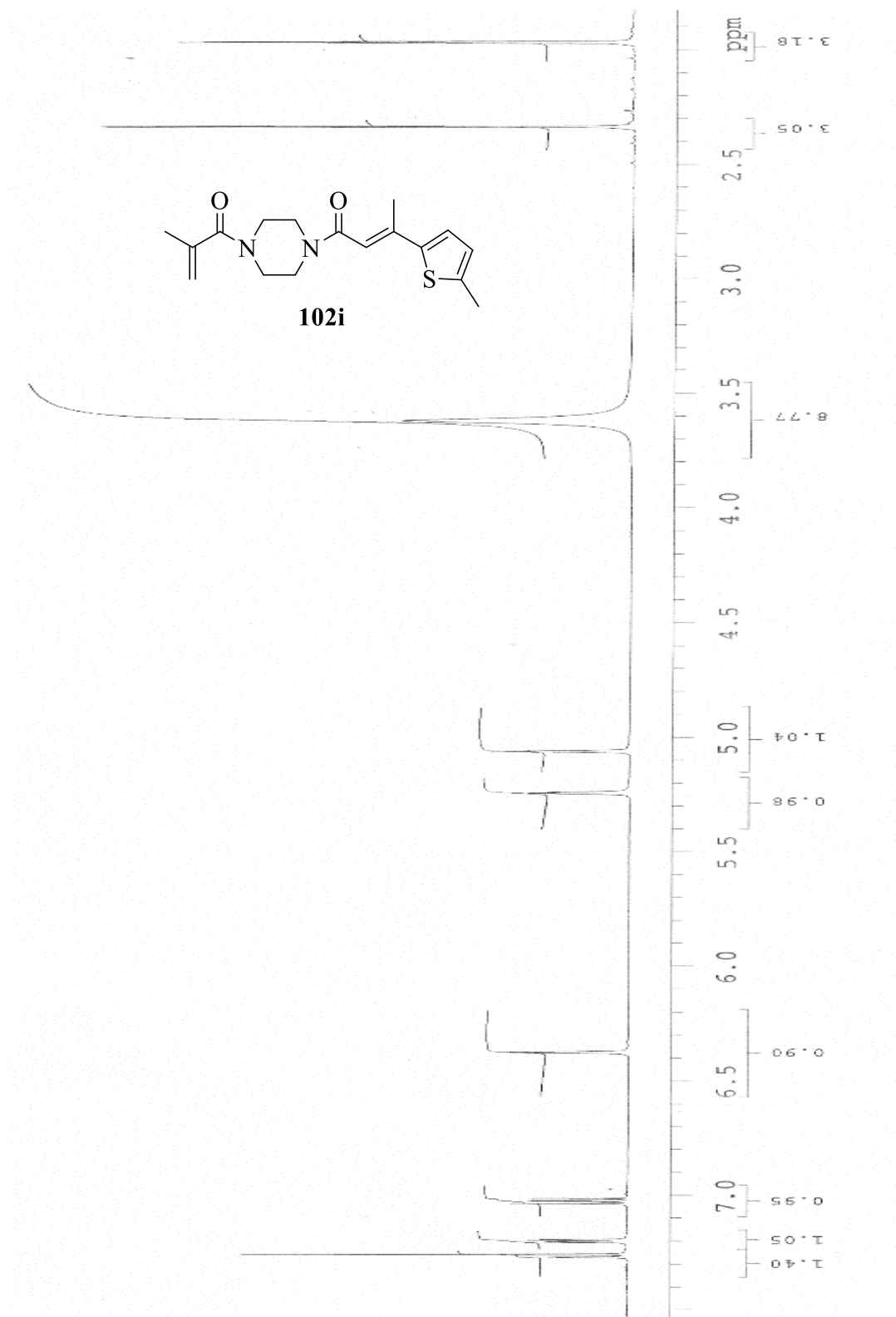
2.19. (E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-(5-metilfuran-2-il)büt-2-en-1-on
(102g)



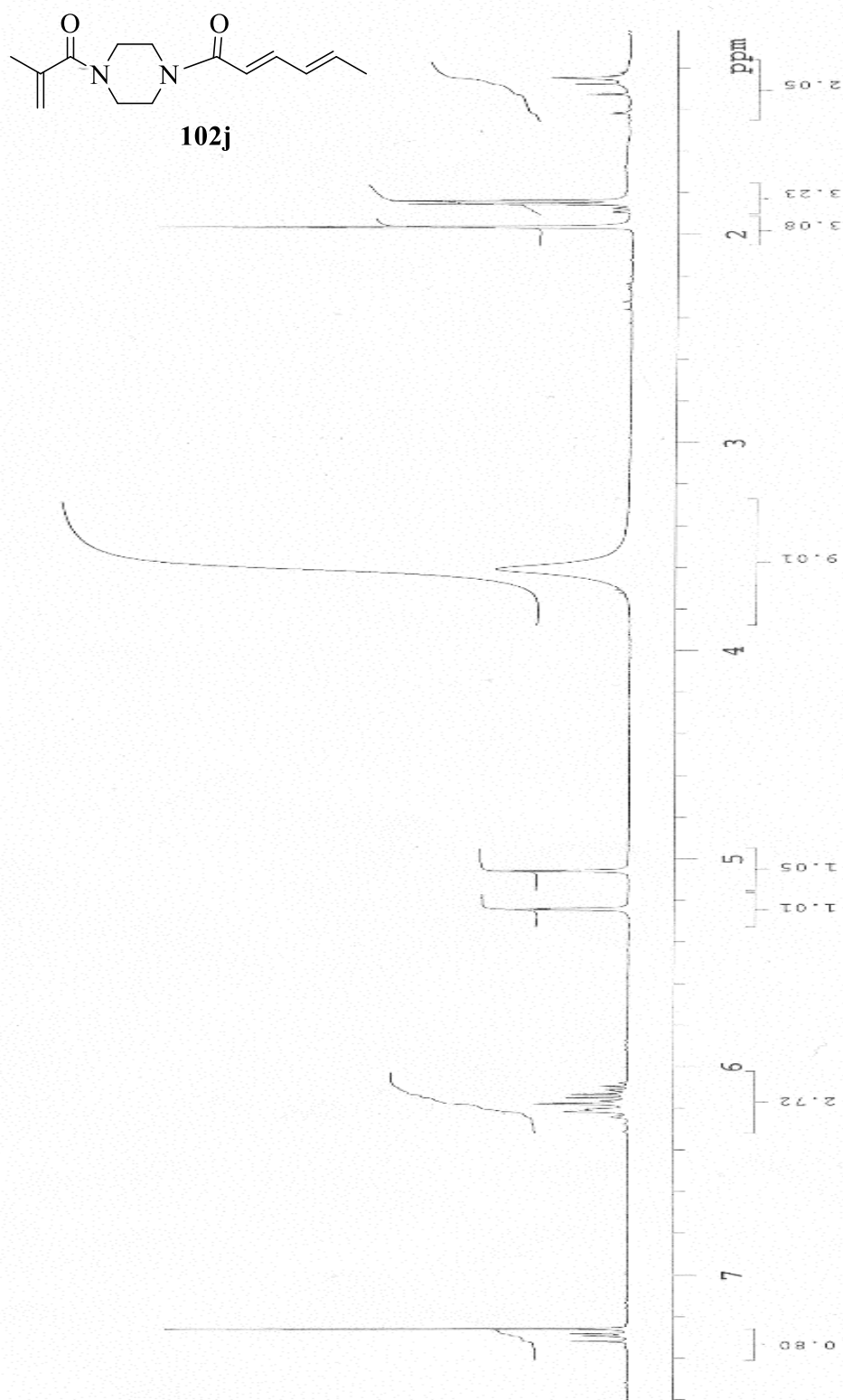
2.20. (E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (102h)



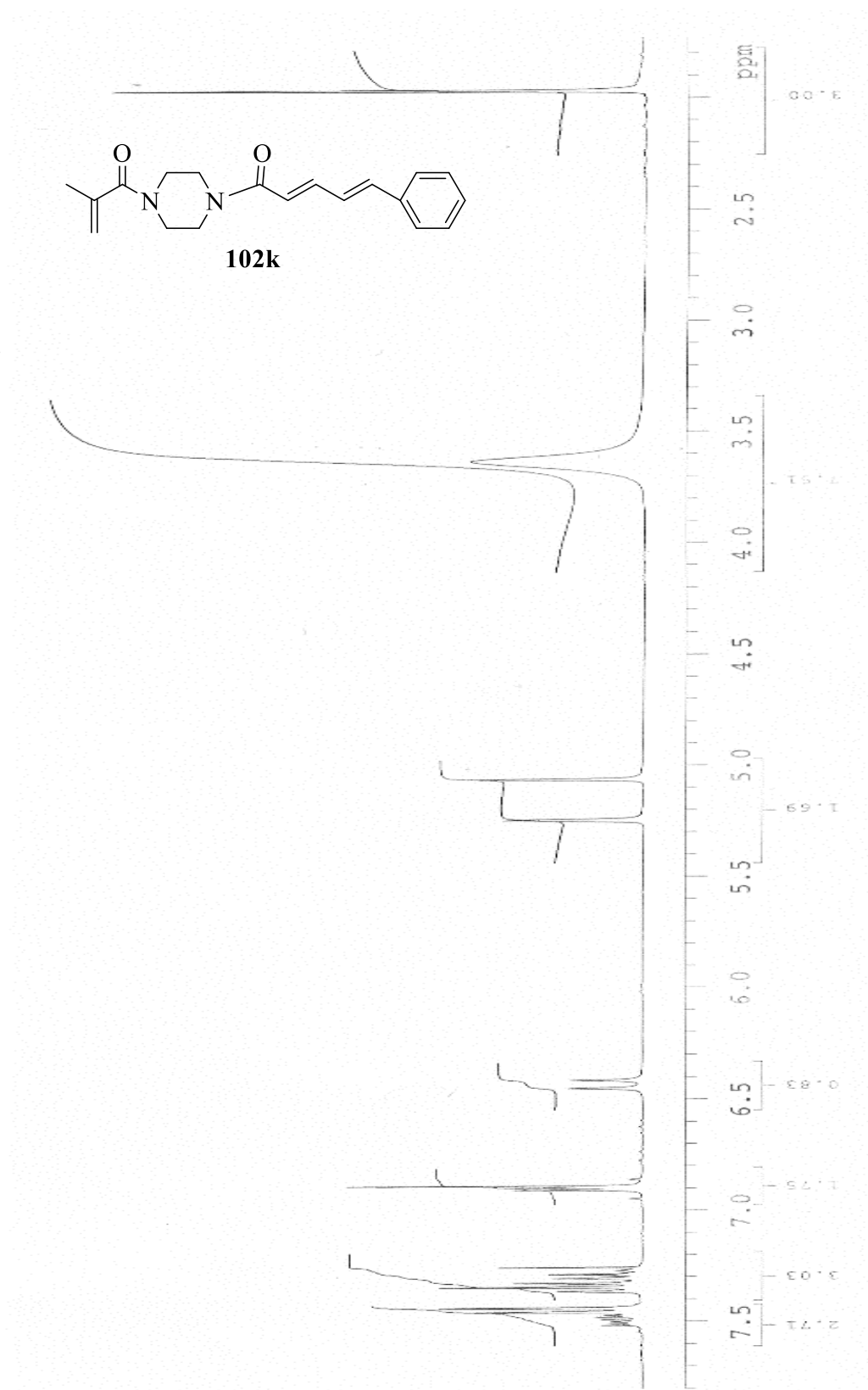
2.21. (E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-(tiyofen-2-il)büt-2-en-1-on (102i),



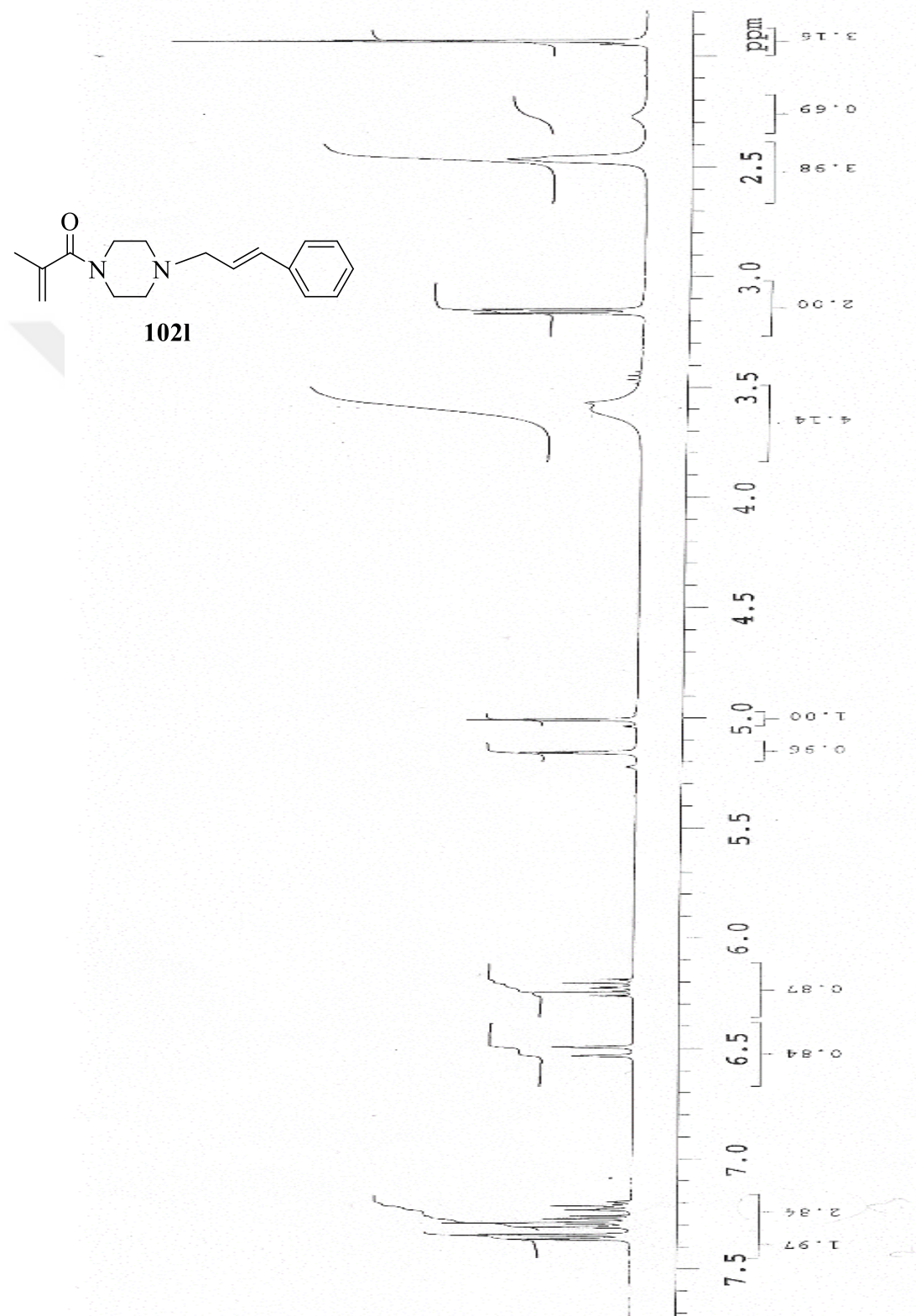
2.22. (2E,4E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)hekza-2,4-dien-1-on (102j)



2.23. (2E,4E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-on (102k)



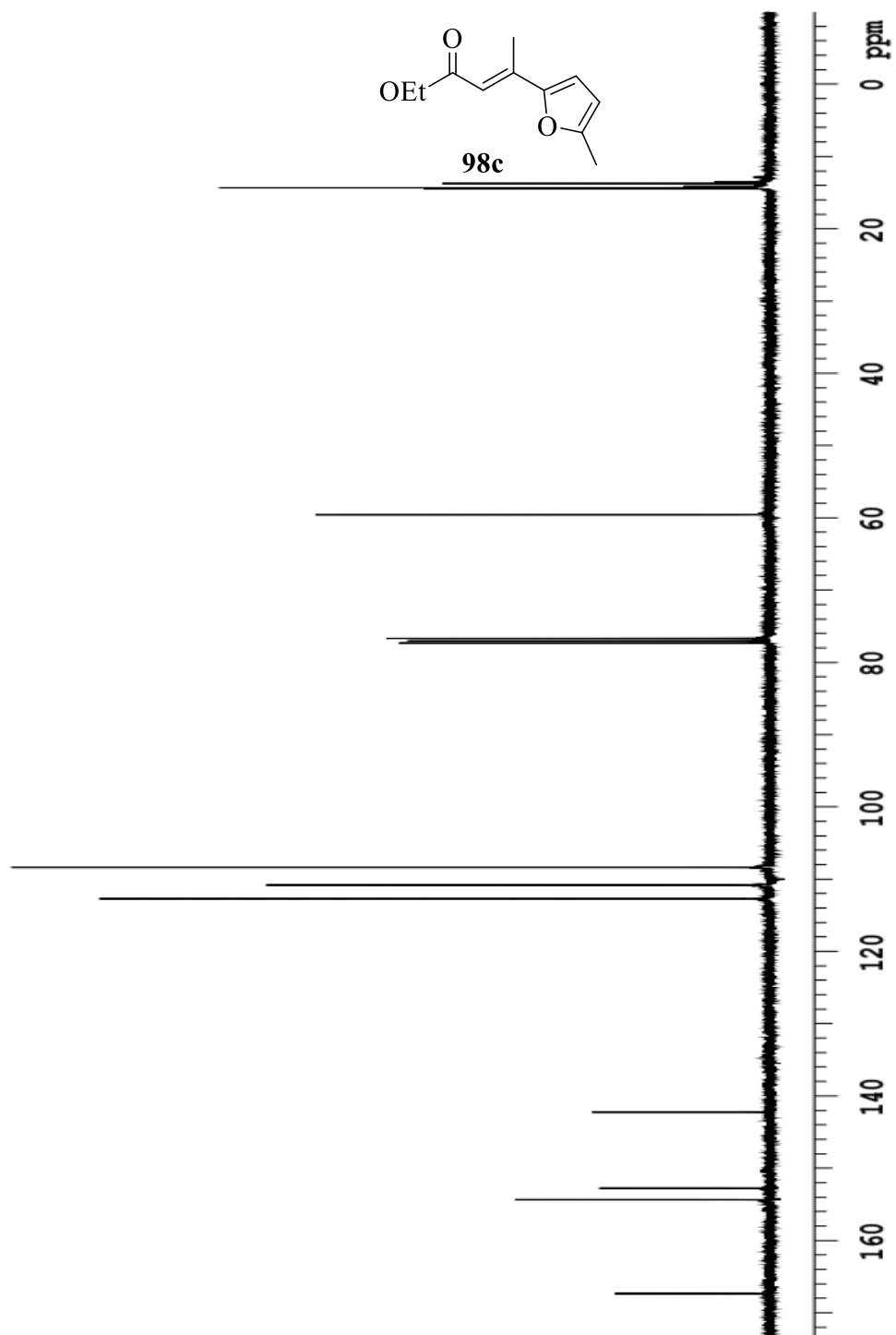
2.24. (E)-1-(4-Sinamilpiperazin-1-il)-2-metillprop-2-en-1-on (1021)



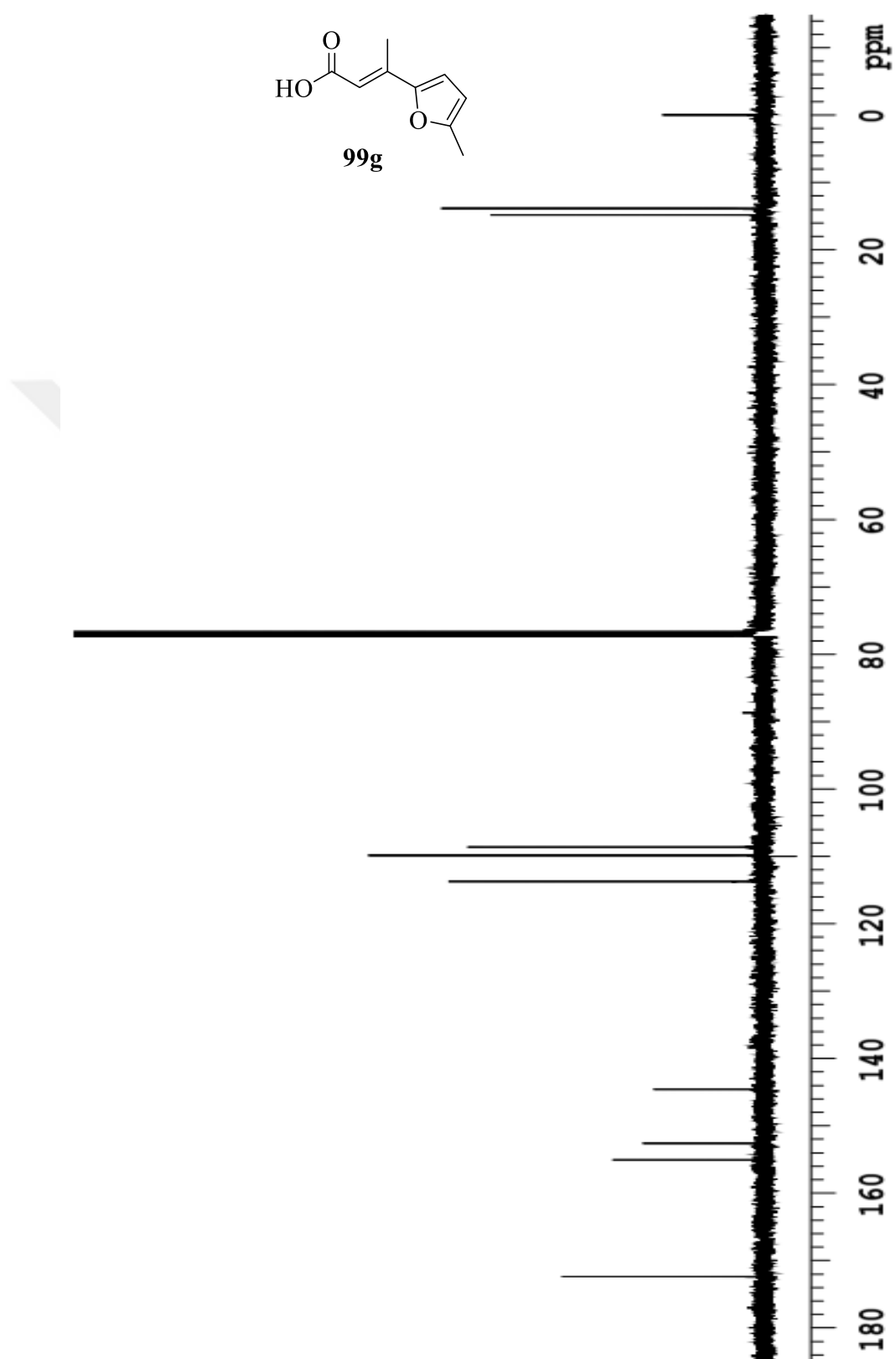
EK-3

¹³C-NMR SPEKTRUMLARI

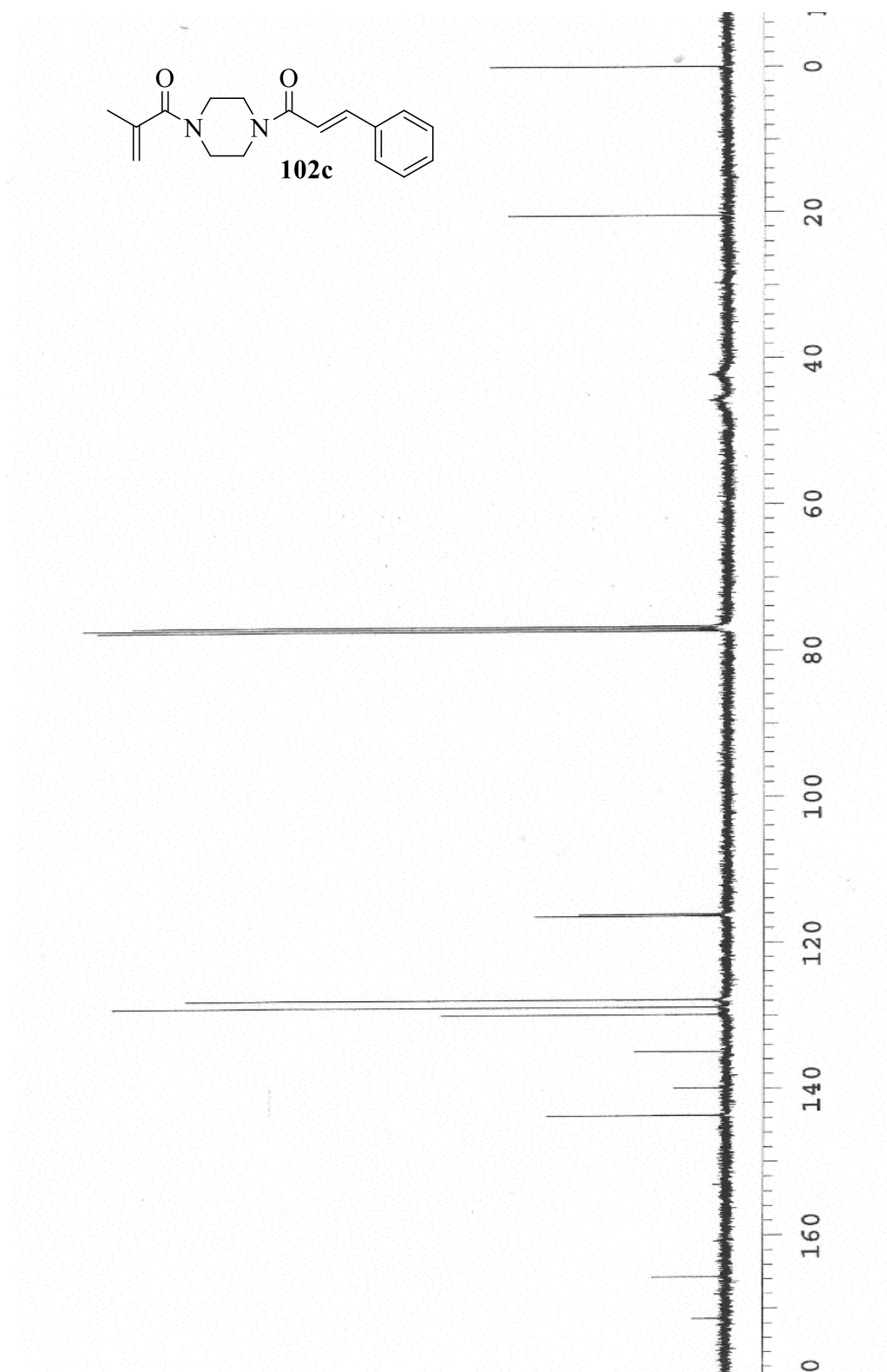
3.1. (E)-Etil 3-(5-metilfuran-2-il)büt-2-enoat (98c)



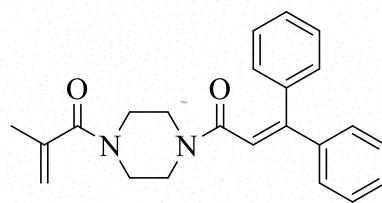
3.2. (E)-3-(5-Metilfuran-2-il)büt-2-enoik asit (99g),



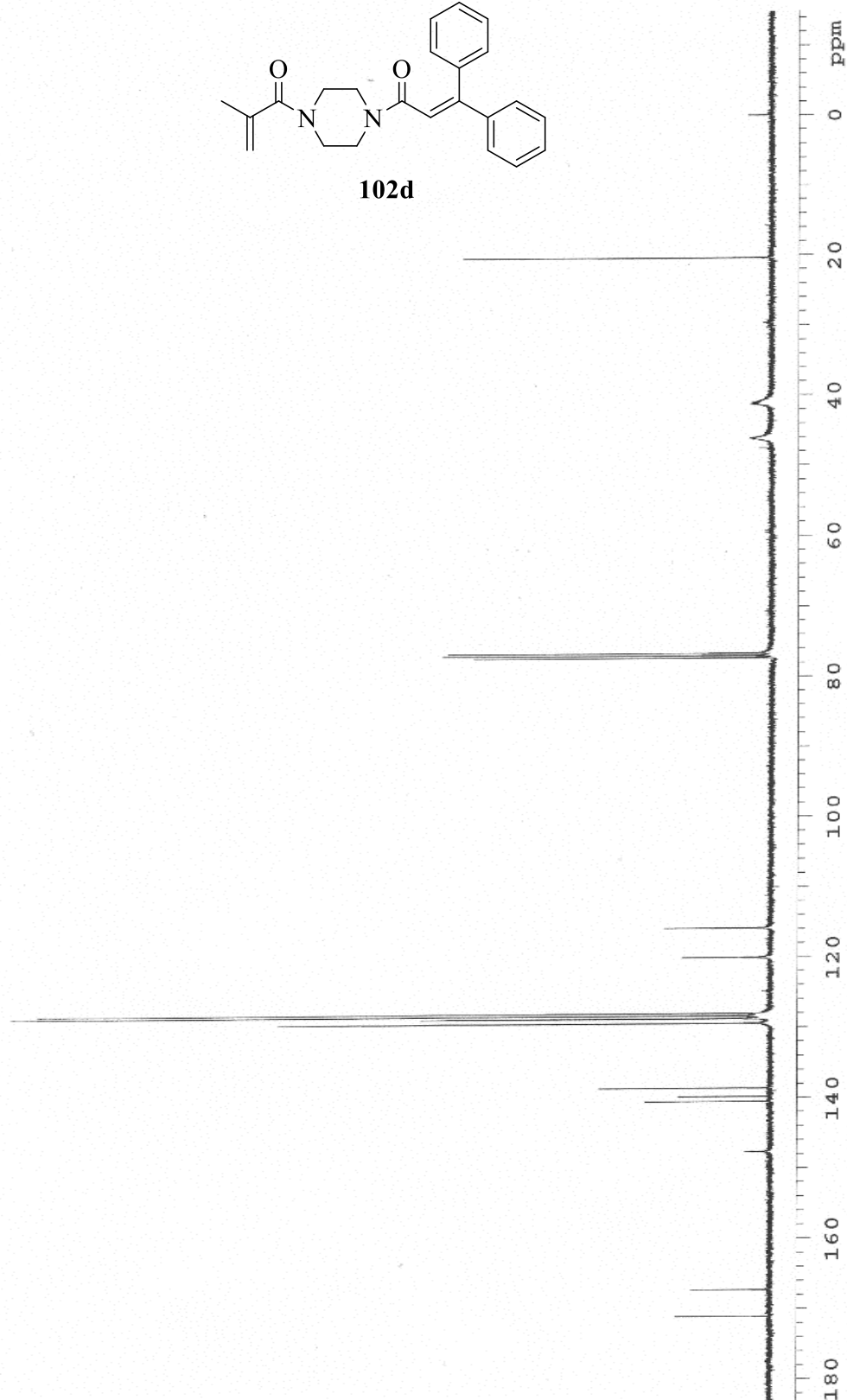
3.3 (E)-1-(4-Sinamoilpiperazin-1-il)-2-metillprop-2-en-1-on (102c)



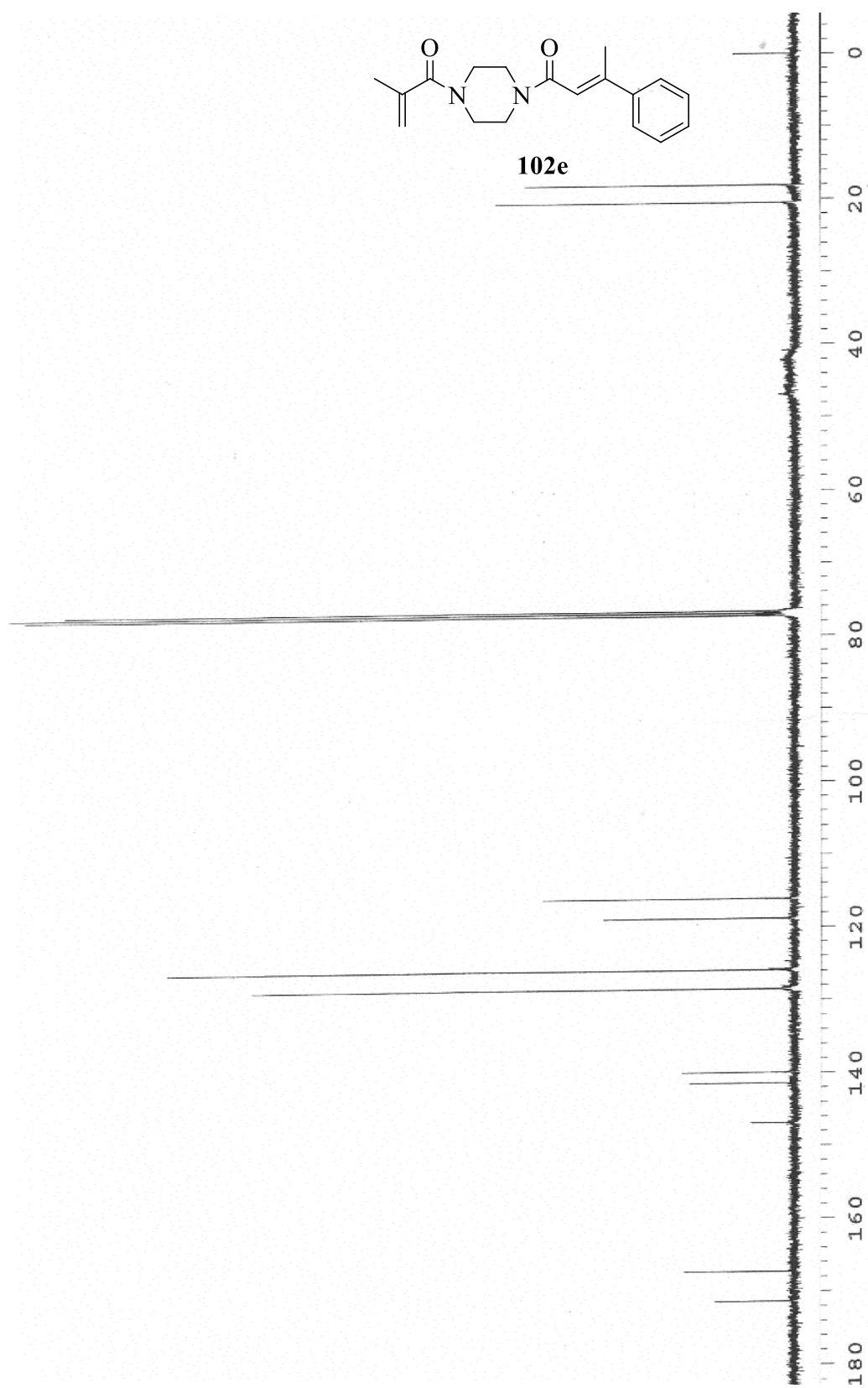
3.4. 1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3,3-difenilprop-2-en-1-on (102d)



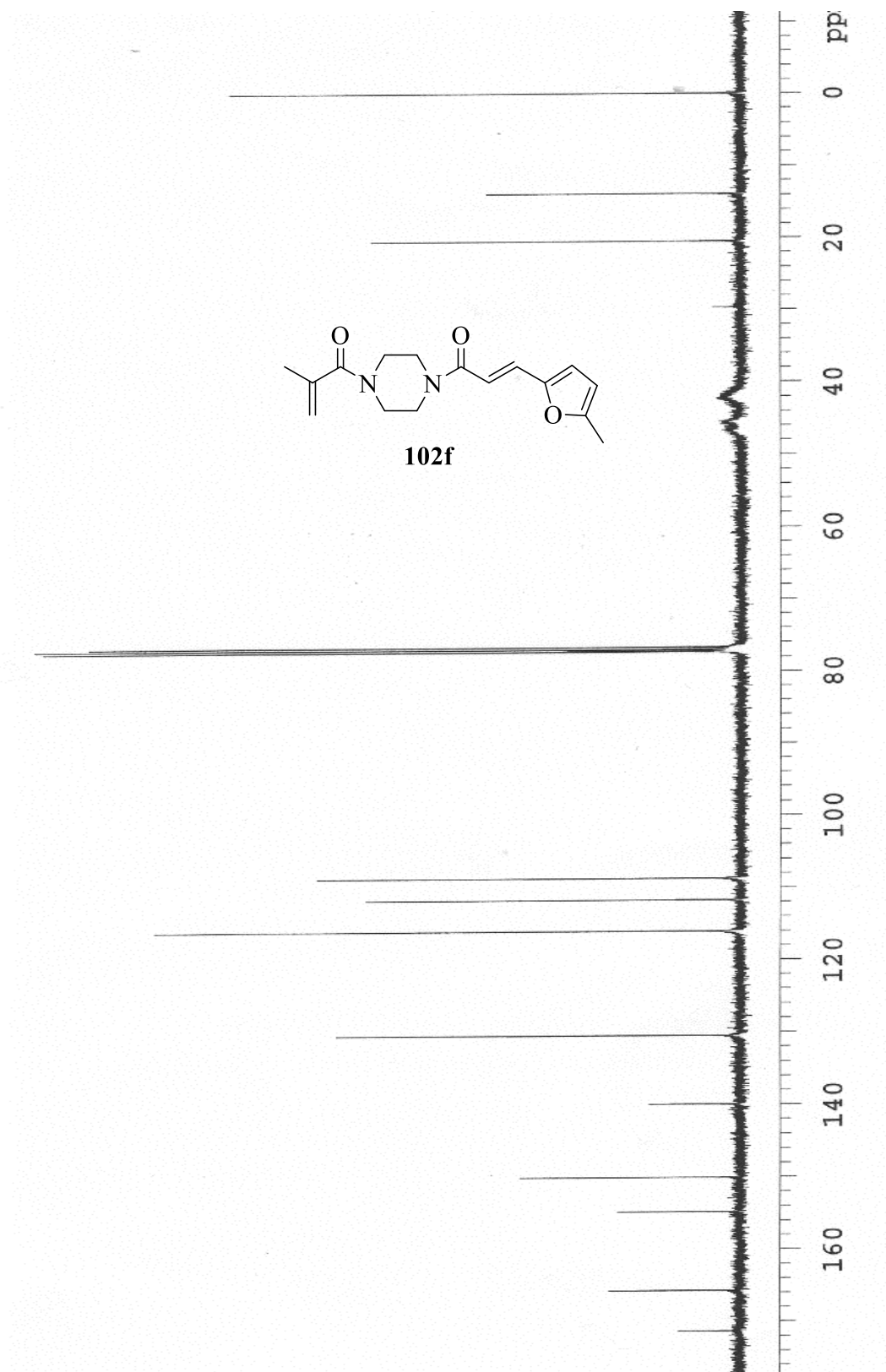
102d



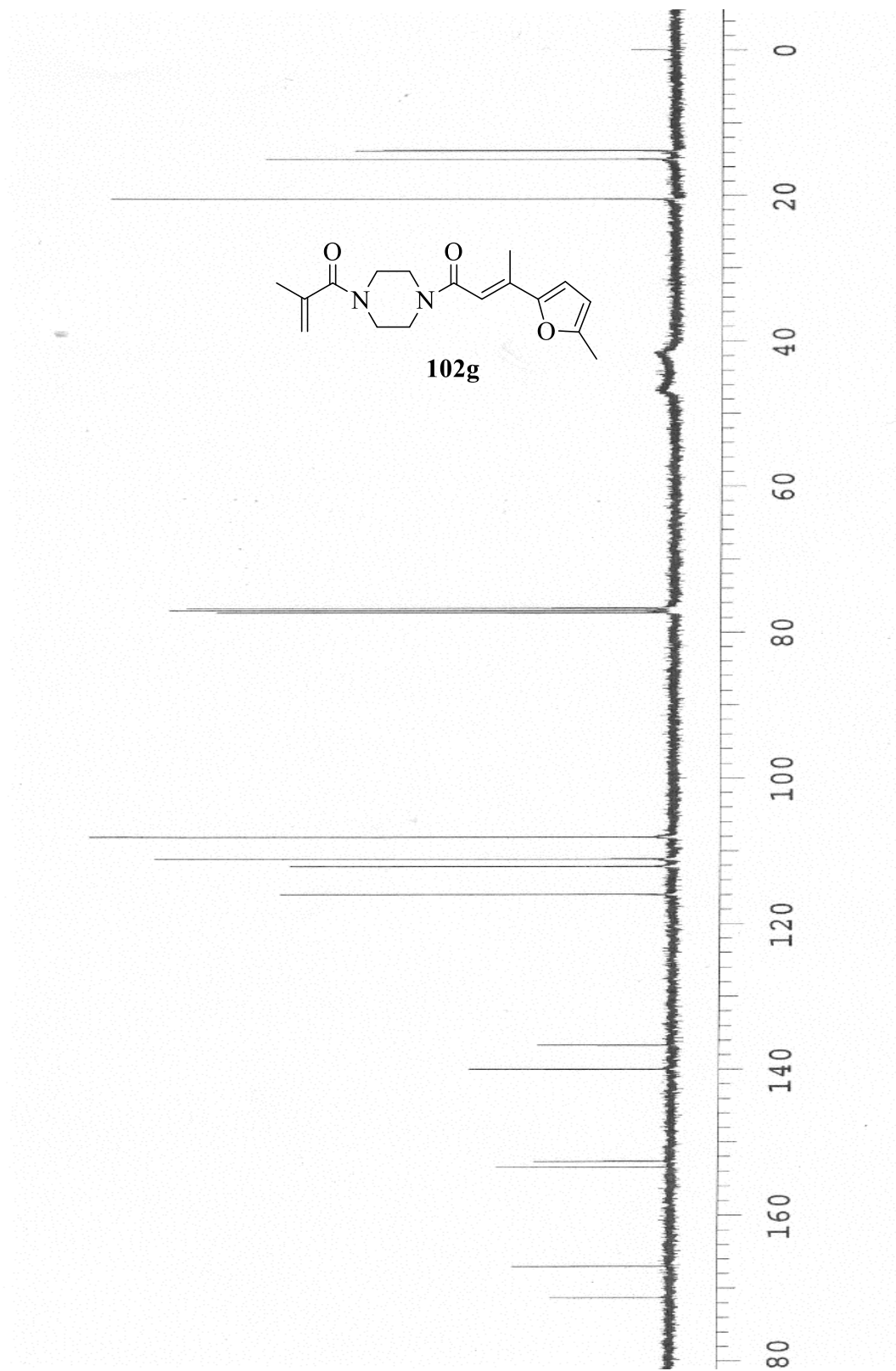
3.5. (E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-fenilbüt-2-en-1-on (102e)



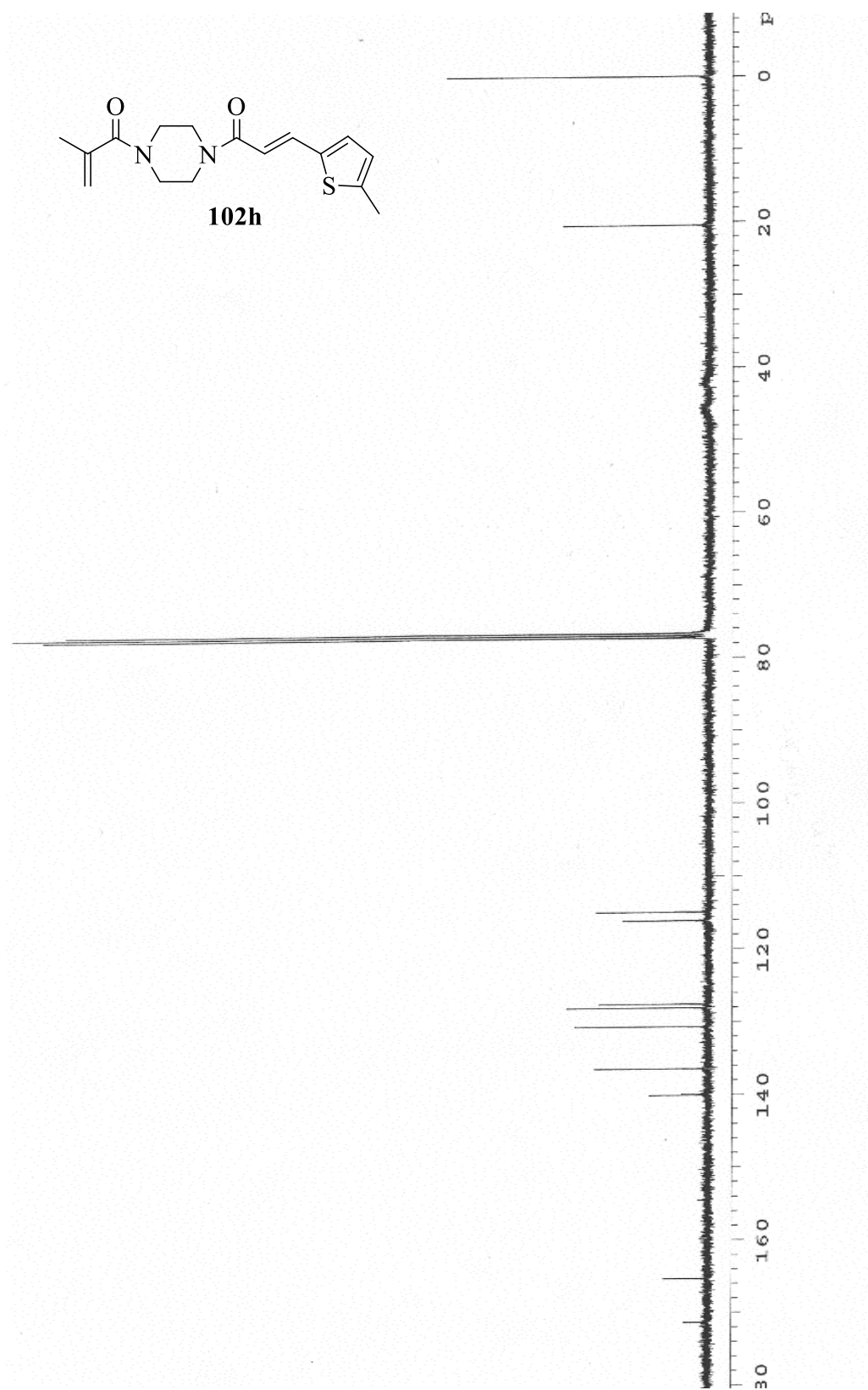
3.6. (E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-(5-metilfuran-2-il)prop-2-en-1-on (102f)



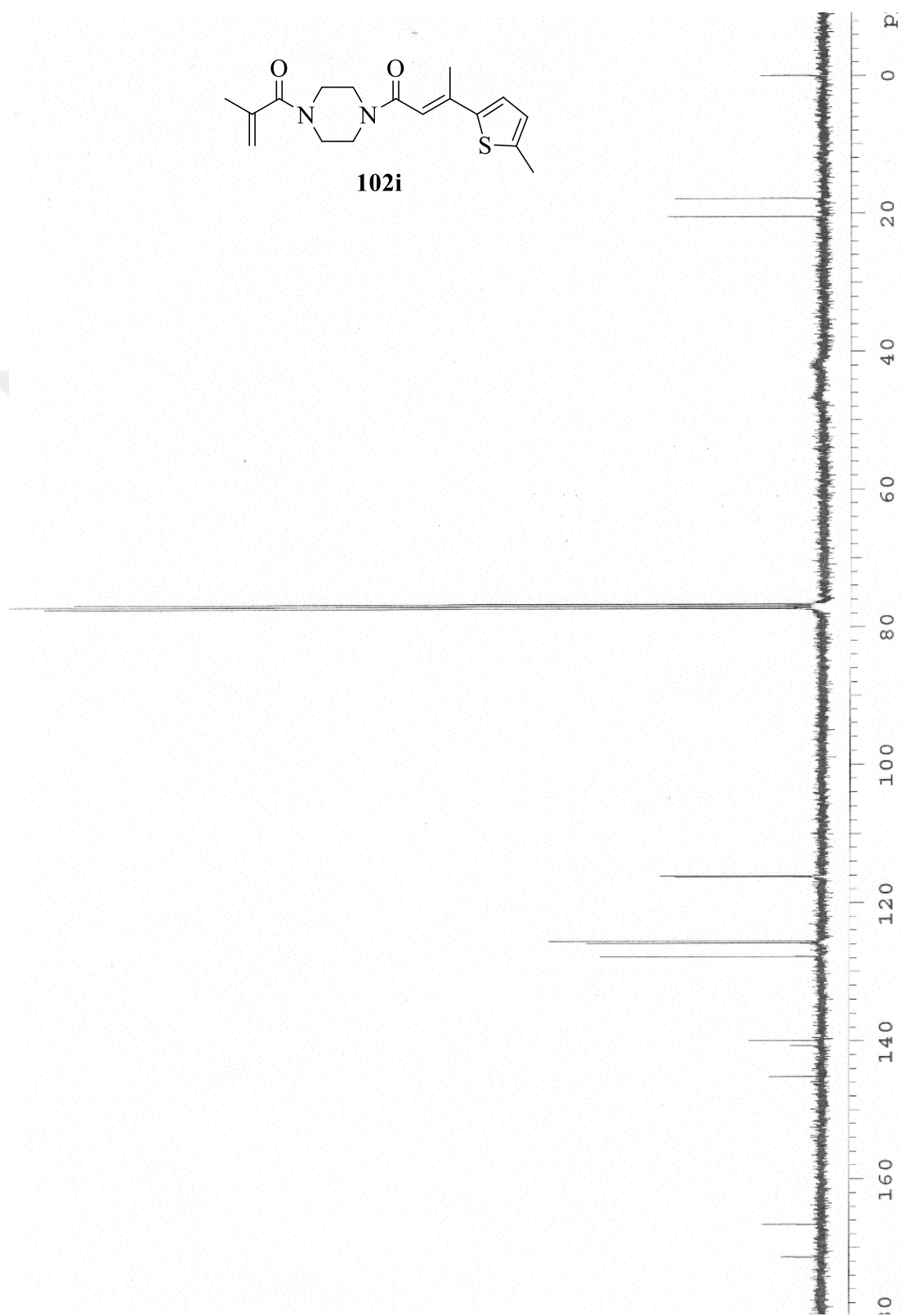
3.7. (E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-(5-metilfuran-2-il)büt-2-en-1-on
(102g)



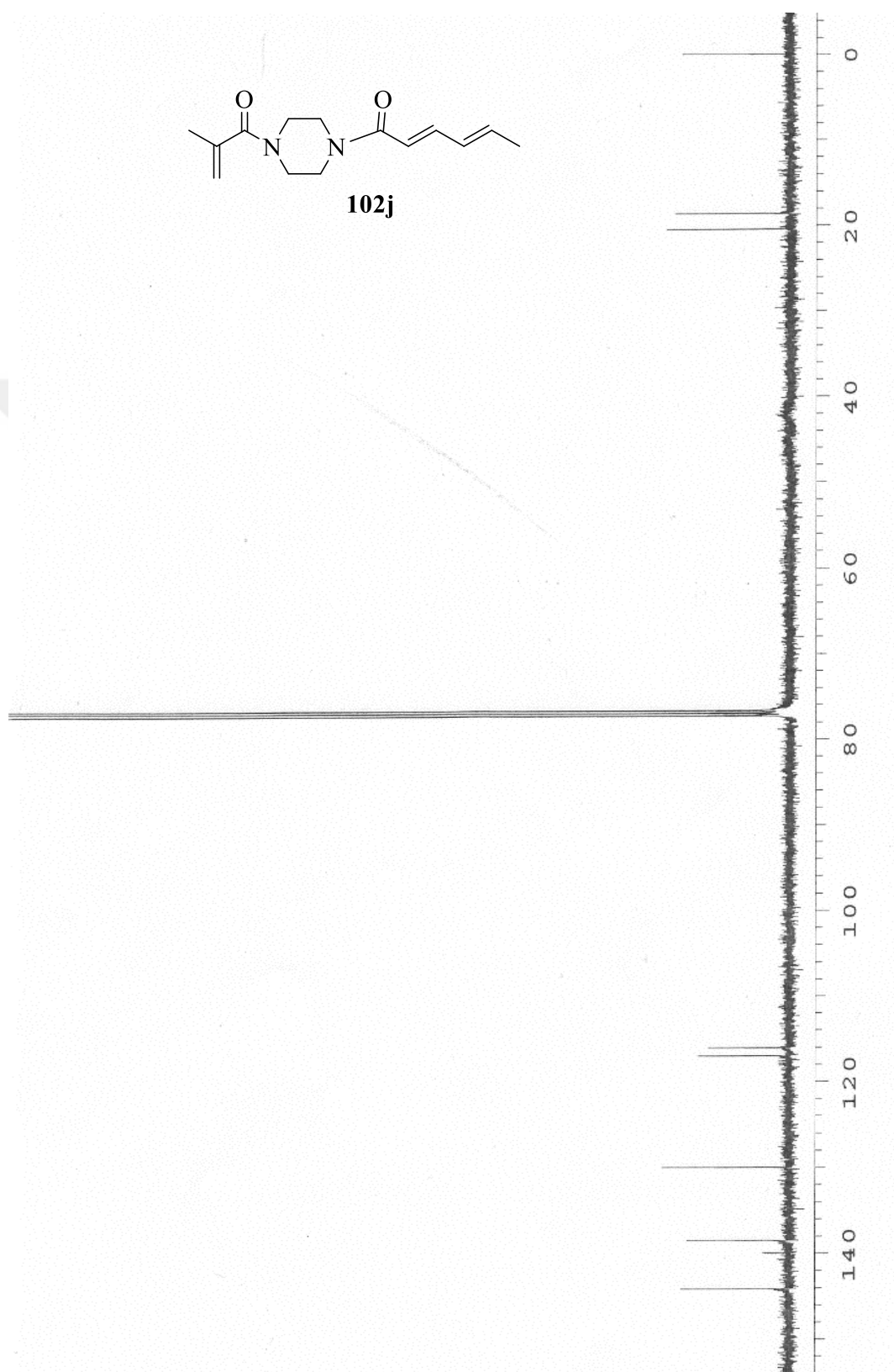
3.8. (E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (102h)



3.9. (E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-(tiyofen-2-il)büt-2-en-1-on (102i)



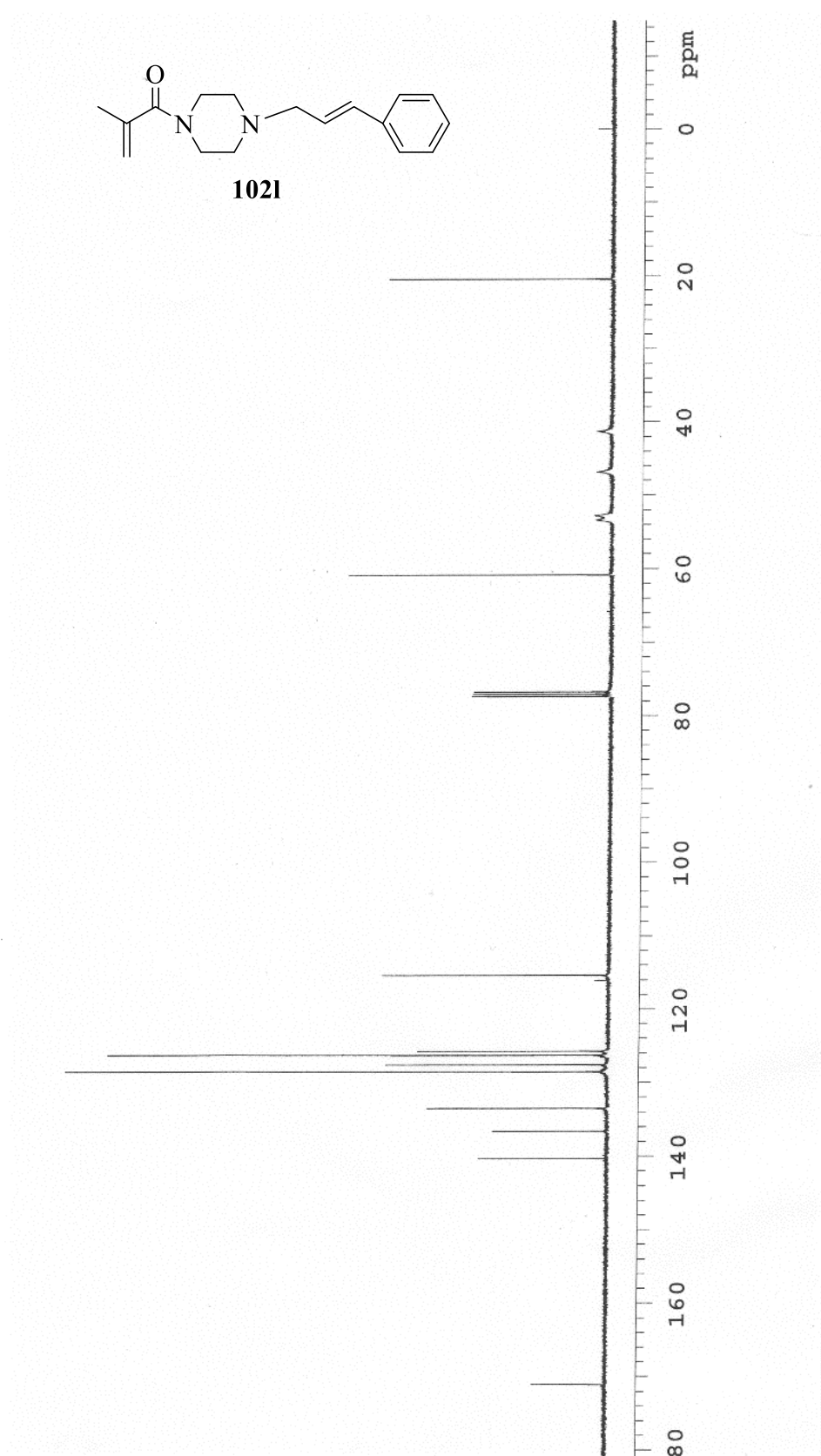
3.10. (2E,4E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)hekza-2,4-dien-1-on (102j)



3.11. (2E,4E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-on (102k)



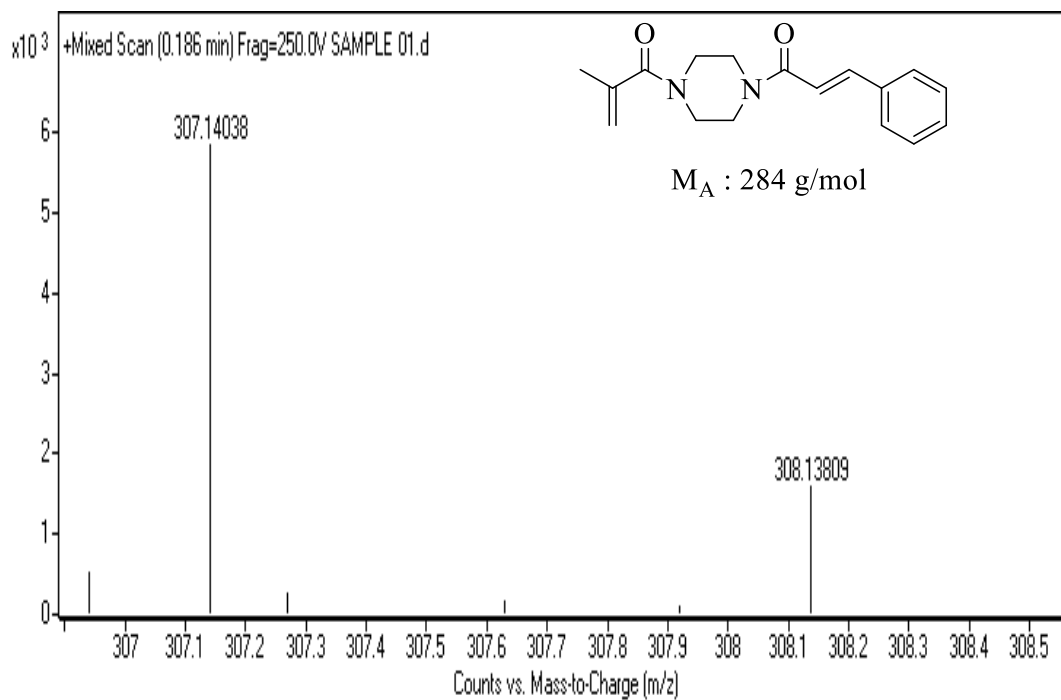
3.12. (E)-1-(4-Sinamilpiperazin-1-il)-2-metillprop-2-en-1-on (1021)



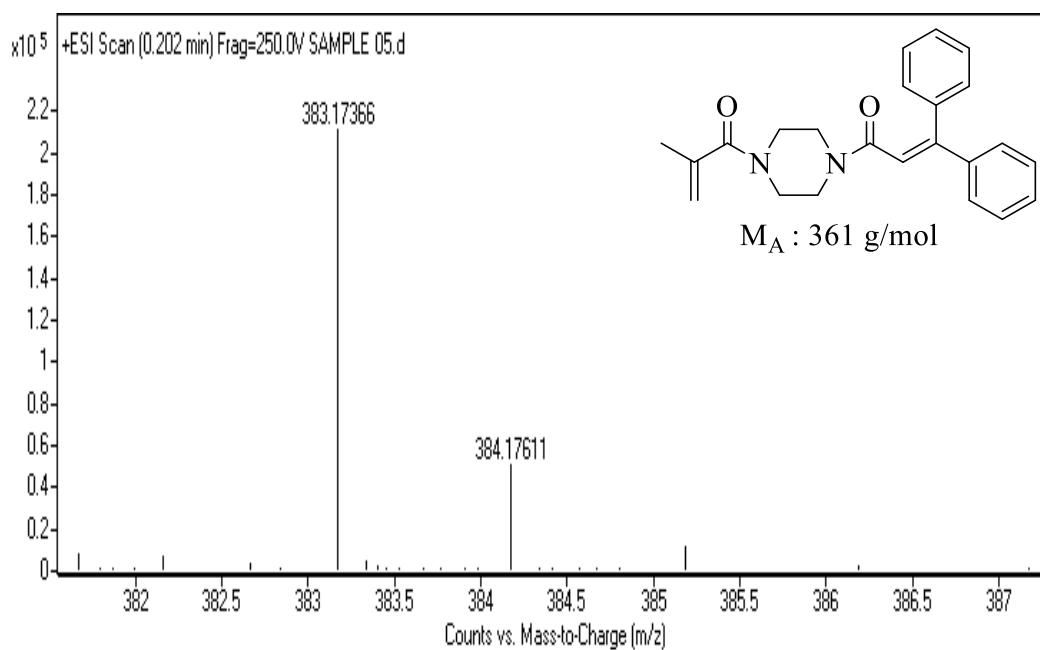
EK-4

Kütle Spektrumları

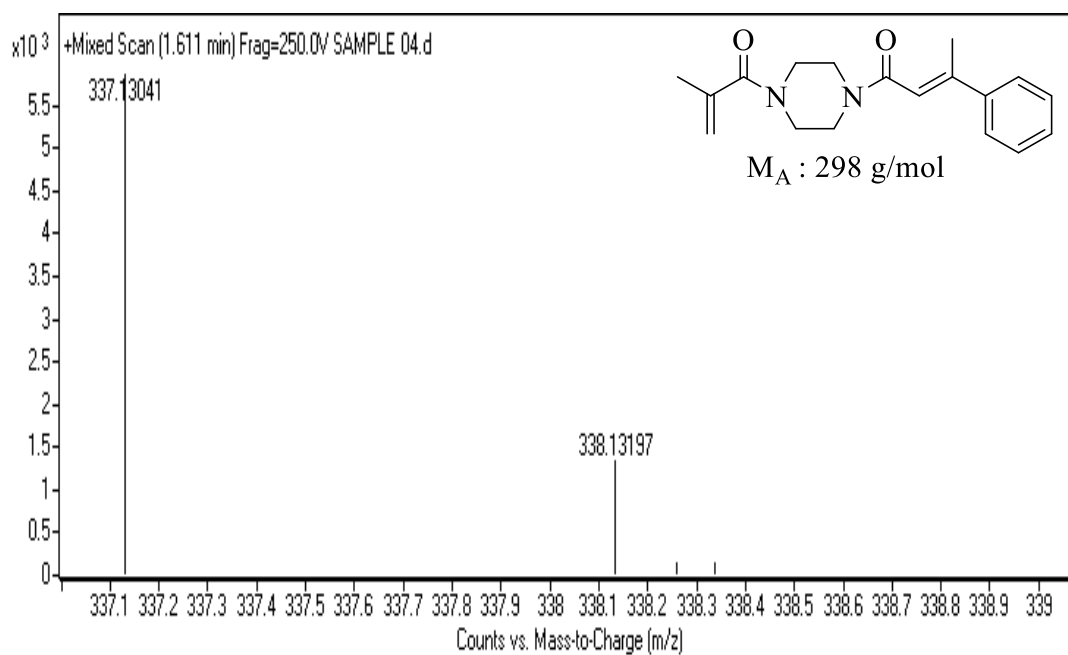
4.1. (E)-1-(4-Sinamoilpiperazin-1-il)-2-metillprop-2-en-1-on (102c)



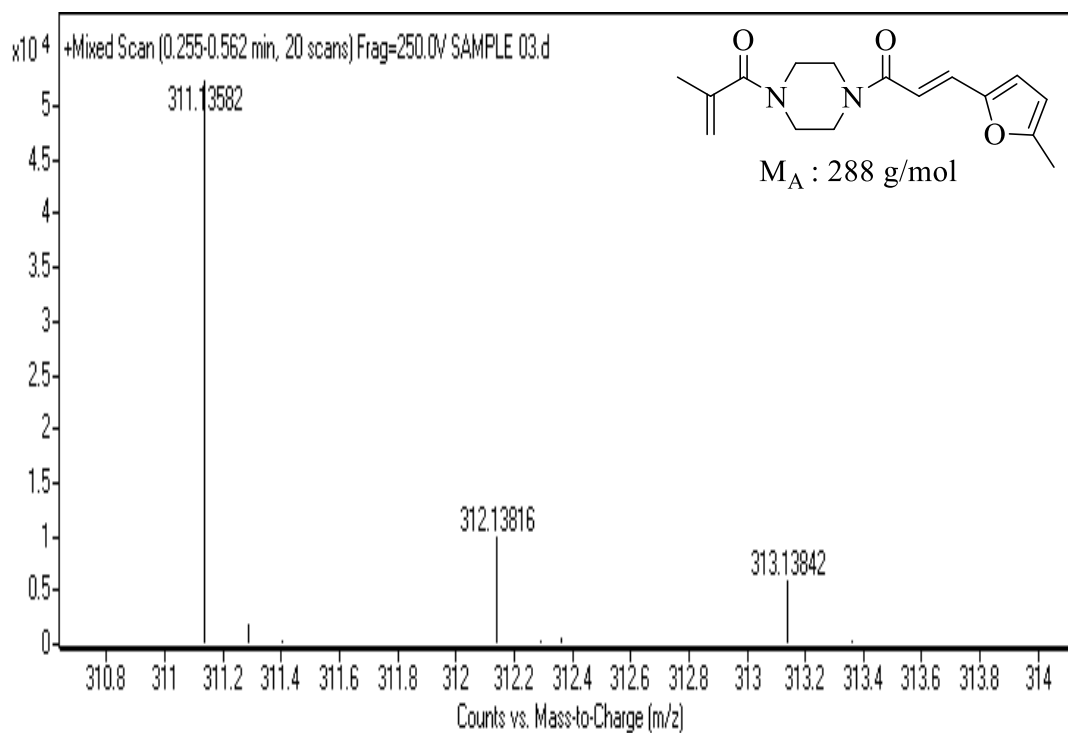
4.2. 1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3,3-difenilprop-2-en-1-on (102d)



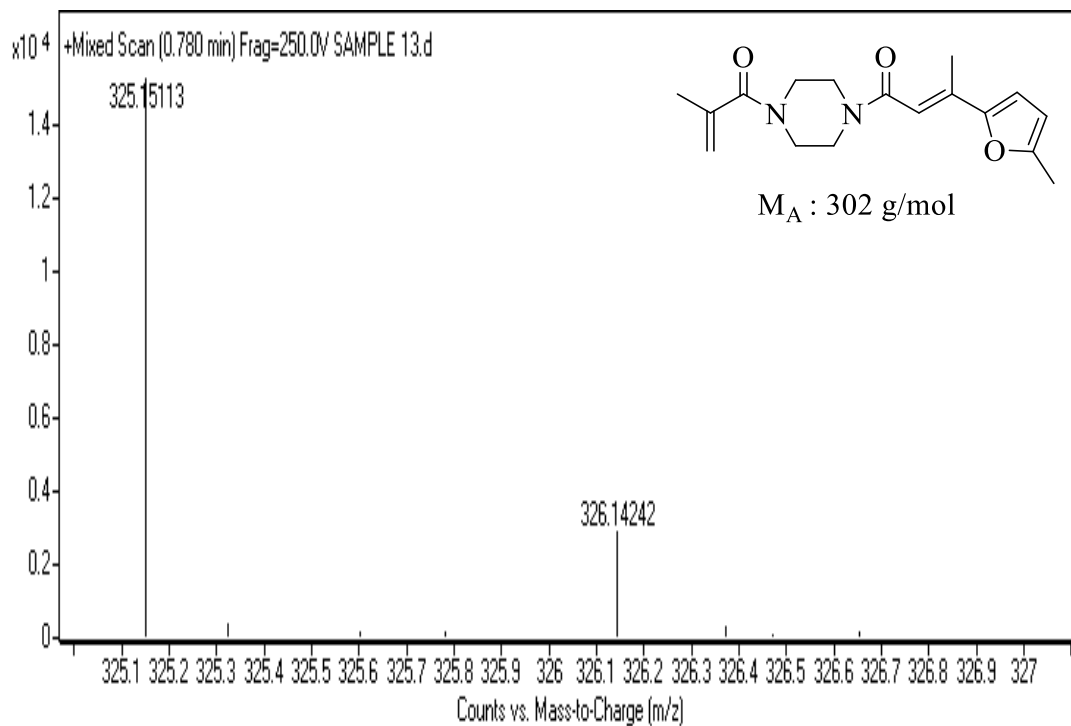
4.3 (E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-fenilbüt-2-en-1-on (102e)



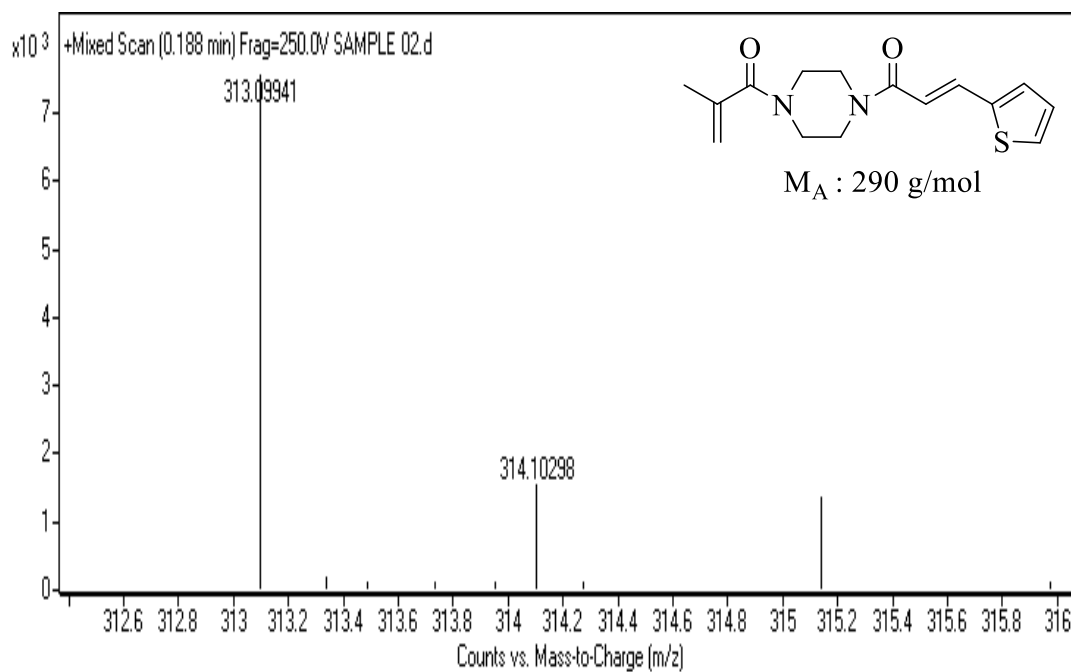
4.4 (E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-(5-metilfuran-2-il)prop-2-en-1-on (102f)



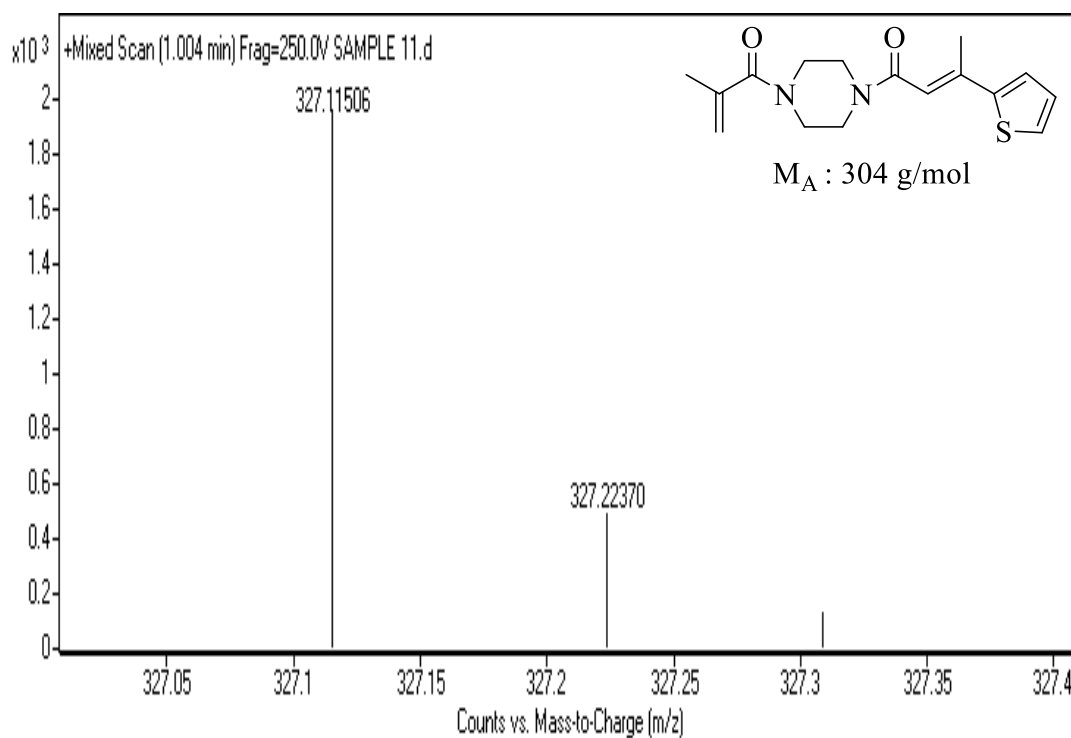
4.5 (E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-(5-metilfuran-2-il)büt-2-en-1-on (102g)



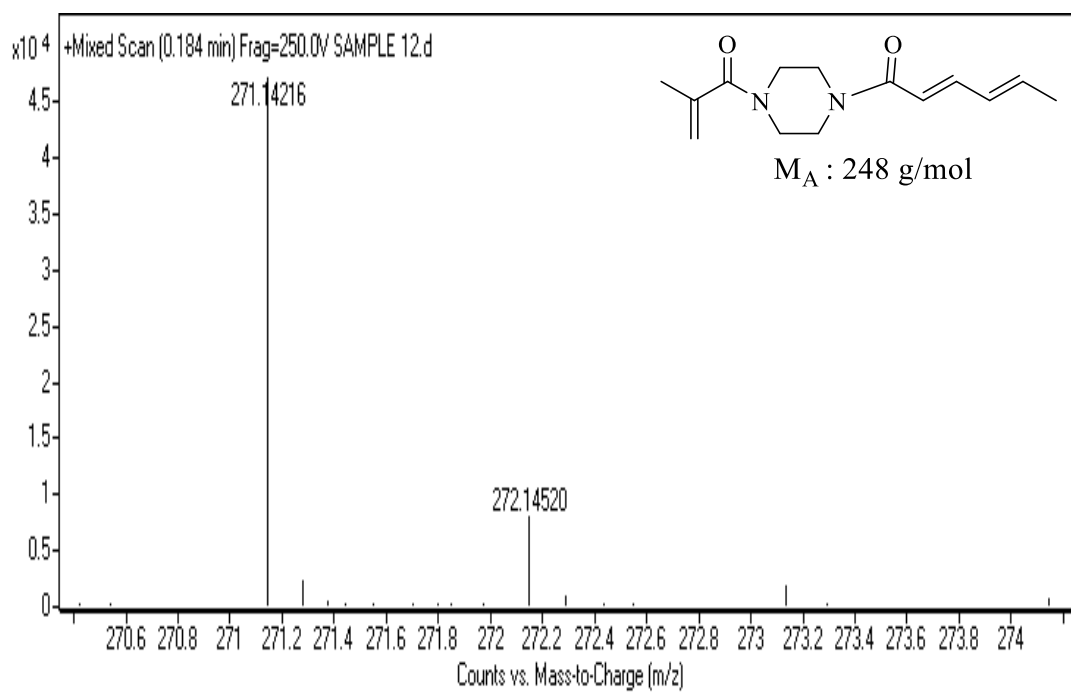
4.6 (E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (102h)



4.7 (E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)-3-(tiyofen-2-il)büt-2-en-1-on (102i)



4.8 (2E,4E)-1-(4-Metakriloilpiperazin-1-il)hekza-2,4-dien-1-on (102j)



KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

Ünalın S., Yılmaz M., Ustalar A., Diaçıl Piperazitlerin Sentezi Ve Karakterizasyonu., *III. Ulusal Organik Kimya Kongresi (Orgkon 2016)*, Trabzon, 05-08 Eylül 2016.



ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında İstanbul'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini İstanbul'da tamamladı. 2009 yılında girdiği Kocaeli Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden 2014 yılında Kimyager olarak mezun oldu. 2015 yılında, Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans öğrenimine başladı. 2016 yılından beri Betek Boya ve Kimya San. A.Ş.'de Ar&Ge Uzmanı olarak görev yapmaktadır.

