

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**4'MORFOLİNOASETOFENON'DAN
TÜREYEN YENİ ŞALKON TÜREVLERİNİN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYON VE
ANTİKANSER AKTİVİTELERİ**

**KİMYA BÖLÜMÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Bedriye Seda KURŞUN
MART 2011**

**4'MORFOLİNOASETOFENON'DAN
TÜREYEN YENİ ŞALKON TÜREVLERİNİN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYON VE
ANTİKANSER AKTİVİTELERİ**

**Gaziantep Üniversitesi
Kimya Bölümü
Yüksek Lisans Tezi**

**Danışman
Doç.Dr. Emine Elçin EMRE**

**Bedriye Seda KURŞUN
MART 2011**

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA BÖLÜMÜ

Tezin Adı : 4'-Morfolinoasetofenon'dan Türeyen Yeni Şalkon
Türevlerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antikanser
Aktiviteleri
Öğrencinin, Adı Soyadı : Bedriye Seda KURŞUN
Tez Savunma Tarihi : 10/03/2011

Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı


Prof. Dr. Ramazan KOÇ
FBE Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.


Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ
Enstitü ABD Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.


Doç. Dr. Emine Elçin EMRE
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri:

Doç. Dr. İbrahim DEMİRTAŞ.....

Doç. Dr. Emine Elçin EMRE.....

Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN.....


Doç. Dr. İbrahim DEMİRTAŞ

Doç. Dr. Emine Elçin EMRE

Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN

ÖZET

4'Morfolinoasetofenon'dan Türeyen Yeni Şalkon Türevlerinin Sentezi, Karakterizasyonu Ve Antikanser Aktiviteleri

KURŞUN, Bedriye Seda
Yüksek Lisans Tezi, Kimya Bölümü
Tez Yöneticisi: Doç.Dr. Emine Elçin EMRE
2011, 141 sayfa

Günümüzde özellikle antikanser ilaç tasarımında iyi bir bileşik olması sebebiyle organik sentezde sıklıkla kullanılan bileşik sınıflarından biri de şalkonlardır. Bu konuda yapılan literatür çalışmaları neticesinde şalkonların, antiviral, antineoplastik, antimalaryal, antifungal ve antimikrobiyal gibi önemli biyolojik aktiviteler göstermesinden dolayı pek çok araştırma grubu tarafından ilgi çektiği belirlenmiştir. Kimyasal olarak şalkonlar, üç karbonlu bir α,β -doymamış karbonil sistemiyle birbirine bağlanan iki aromatik halkadan (1-3-diaril-2-propen-1-on) iskeletinden oluşurlar. Bitkilerden izole edilen ve kimyasal olarak sentezlenen pek çok şalkon türevide geniş bir biyolojik aktiviteye sahiptir. Bu yüzden şalkon türevleri üzerine çok sayıda araştırma yapılmaktadır.

Bu çalışmada 13 adet şalkon türevi substitue benzaldehit ve morfolin asetofenon/4-metilsülfonil asetofenonun oda sıcaklığında, metanol içerisinde, NaOH ile etkileştirilmesi suretiyle sentezlenmiştir.

Gerçekleştirilen tüm reaksiyonlar İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile izlendi ve ham ürün uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırıldı. Sentezlenen bileşiklerinin yapılarının aydınlatılması için UV-vis, FTIR, ^{13}C NMR, ^1H NMR, DEPT 90, DEPT 135 DEPT, APT, HETCOR, HMBC ve elemental analiz (C,H,N,S) tekniklerinden yararlanıldı.

Anahtar Kelimeler: Şalkon, Antikanser Aktivite, Morfolin

ABSTRACT

The synthesis and characterization of novel chalcone derivated from 4'-morfolinoacetophenone and anticancer activity

KURŞUN, Bedriye Seda
Master Thesis, Chemistry Department
Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Emine Elçin EMRE
2011, 141 pages

Nowadays, chalcone derivatives are one of the most used compounds in organic synthesis in order to being good compounds in design of the anticancer drugs. In result of article researches about this subject, the chalcones were possessed important biological activity such as antiviral, antineoplastic, antimalarial, antifungal and antimicrobial, so that it is interested in many research groups.

The chalcones chemically, they consist of two aromatic rings are joined by a three-carbon α,β -unsaturated carbonyl system (1,3-diaril-2-propen-1-one) The chalcone derivatives which extracted from plants also synthesized chemically, posses largely biologically active. Therefore, many investigations have been done on the chalcone derivatives. In this study, thirteen chalcone derivatives were synthesized from the substituted benzaldehyde and 4-morfolinyl/4-methylsulfonyl acetophenone by treatment with NaOH in methanol at room temperature.

All reactions was monitored by Thin Layer Chromatography (TLC) and the crude product purified by crystalization from appropriate solvents. The structures of synthesized compounds were identified by UV-vis IR, ^{13}C NMR, ^1H NMR, DEPT 90 NMR, DEPT 135 DEPT, APT, HETCOR, HMBC and elemental analysis (C, H, N, S).

Key Words: Chalcone, Anticancer Activity, Morfoline

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca, bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, karşılaştığım güçlüklerin üstesinden gelmemde ilgi ve anlayışıyla yardımcı olan danışmanım Sayın Doç. Dr. Emine Elçin EMRE'ye,

Lisans yıllarımda bana akademisyenliği sevdiren ve her türlü imkanı vererek deneysel anlamda gelişmemi sağlayan lisans tez danışmanım Sayın Doç. Dr. İbrahim DEMİRTAŞ'a,

Üniversite yıllarımdan beri, desteklerini bir an olsun üzerimden çekmeyen, her daim yardımına koşan, pozitif davranışlarıyla hayatımın merkezinde yer alan Yrd.Doç. Dr. Ayşe ŞAHİN'e,

Deneysel çalışmalarımdaya fikirleriyle yön veren, elinden gelen her türlü yardımı gösteren Arş. Grv. Hayrettin GEZEĞEN'e,

Bilgi birikimlerinden yararlandığım hocalarım Sayın Yrd.Doç.Dr. Ayşegül İYİDOĞAN, Yrd.Doç.Dr. Hidayet MAZİ'ya,

Yaşamımın her aşamasında benden yardım ve desteklerini esirgemeyen, bana her zaman pozitif düşünce yükleyen Uzman Hüseyin AKŞİT'e ve doktora öğrencisi Fatih GÜL'e,

Yüksek lisansa başladığım günden beri her türlü sorunumla yakından ilgilenen ve her zaman destek olan tez arkadaşlarım Yusuf SİCAK ve Erdem ERGAN'a,

Sentezlenen bileşiklerin FTIR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Fatih Üniversitesi master öğrencisi Hamide AYDIN'a,

Sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim üyesi Doç.Dr. Ramazan ERENLER'e,

Müslüm ATSAL, Eyüp BAŞARAN ve Yusuf YILMAZ'a,

Sayın hocam Prof.Dr. Hasan KARAMAN'ı rahmetle anarak,

Beni yetiştirip bu günlere gelmeme vesile olan, hiçbir fedakarlığı esirgemeyen ve dualarıyla hep yanımda olan annem ve babam başta olmak üzere tüm KURŞUN ailesine,

Teşekkürlerimi Sunarım...

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER LİSTESİ.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
ŞEMALAR LİSTESİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
BÖLÜM 1: GİRİŞ	1
BÖLÜM 2: GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Şalkonların Genel Yapısı ve Sentez Yöntemleri	3
2.2. Şalkon Türevlerinden Halka Sentezleme Yöntemleri.....	11
2.3. Kanserli Hücreler ve Dokular	16
2.3.1. Kanser tanımı	16
2.3.2. Hücrelerin çoğalması, farklılaşması ve apoptozis.....	17
2.4. Şalkonların Antikanser Aktivitesi.....	20
BÖLÜM 3: GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
3.1. Gereçler	29
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	29
3.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Yapılan Reaksiyon İzlemeleri ve Saflık Kontrolleri	30
3.1.3. Erime Noktası Tayinleri	30
3.1.4. Elementel analizler (C, H, N, S tayini).....	31
3.1.5. Spektral Analizler.....	31
3.1.5.1. UV-vis Spektrumları.....	31
3.1.5.2. FTIR Spektrumları.....	31
3.1.5.3. NMR Spektrumları.....	31
3.2. Yöntemler	32
3.2.1. Şalkonların Genel Sentez Yöntemi	32

3.3. Antikanser Aktivite Çalışmaları	33
3.3.1. Biyolojik Aktivite Testleri İçin Kullanılan Kimyasallar ve Hücreler	33
3.3.2. Cihazlar	33
3.3.3. Biyolojik Materyaller	34
3.3.3.1. C6 Hücrelerinin Hücre Kültürü	34
3.3.3.2. Hücrelerin Sayılması İşlemi	36
3.3.4. Biyolojik Aktivite Testleri	36
3.3.4.1. Testler için ekstraların elde edilmesi ve stok çözeltilerin hazırlanması ..	36
3.3.4.2. <i>In Vitro</i> Tümör Hücreleri (Vero, HeLa, C6) proliferasyon deneyi (kolorimetrik)	36
3.3.4.3. BrdU cell ELISA testinini yapılışı	38
BÖLÜM 4: BULGULAR.....	39
4.1. Sentezlenen maddeler	39
4.1.1. 3-(Furan-2-il)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (I) Sentezi	39
4.1.2. 1-[4-(Morfolin-4-il)fenil]-3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (II) Sentezi	40
4.1.3. 1-[4-(Morfolin-4-il)fenil]-3-fenilprop-2-en-1-on (III) Sentezi	42
4.1.4. 3-(4-Klorofenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (IV) Sentezi	43
4.1.5. 3-(2,4-Diklorofenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (V) Sentezi ...	44
4.1.6. 3-(3,4-Diklorofenil)-1-[4-(morfolin-4-yl)fenil]prop-2-en-1-on (VI) Sentezi..	46
4.1.7. 3-(4-Florofenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (VII) Sentezi.....	47
4.1.8. 3-[4-(Metilsülfenil)fenil]-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (VIII) Sentezi	48
4.1.9. 3-(4-Metoksifenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (IX) Sentezi.....	50
4.1.10. 1-[4-(Morfolin-4-il)fenil]-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on (X) Sentezi	51
4.1.11. 1-[4-(Morfolin-4-il)fenil]-3-[4-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on (XI) Sentezi	53
4.1.12. 1-[4-(Morfolin-4-il)fenil]-3-[4-(triflorometoksi)fenil]prop-2-en-1-on (XII) Sentezi	54
4.1.13. 3-(4-Florofenil)-1-[4-(metilsülfenil)fenil]prop-2-en-1-on (XIII) Sentezi	55
4.2. Antiproliferatif Aktivite Bulguları	57

4.2.1. 3-(4-Florofenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (VII) maddesinin antiproliferatif aktivite sonuçları	57
4.2.2. 3-[4-(Metilsülfanil)fenil]-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (VIII) maddesinin antiproliferatif aktivite sonuçları	58
4.2.3. 3-(4-Metoksifenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (IX) maddesinin antiproliferatif aktivite sonuçları	59
BÖLÜM 5: TARTIŞMA VE SONUÇ	61
5.1. Sentez Şeması	61
5.2. Reaksiyon Mekanizması.....	62
5.3. Sentezlenen Bileşiklerin UV-VIS Değerlendirmesi	63
5.4. Sentezlenen Bileşiklerin FTIR Değerlendirmesi	65
5.5. Sentezlenen Bileşiklerin NMR Değerlendirmesi.....	66
5.6. Sentezlenen Bileşiklerin Antikanser Sonuçlarının Değerlendirmesi.....	79
KAYNAKLAR.....	80
EKLER.....	87

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Sentezlenen bileşiğin fonksiyonel grupları.....	28
Tablo 2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	29
Tablo 3. Proliferasyon Denemeleri Deney Dizaynı (500 µg/ml).....	37
Tablo 4. Proliferasyon Denemeleri Deney Dizaynı (250 µg/ml).....	37
Tablo 5. Proliferasyon Denemeleri Deney Dizaynı (100 µg/ml).....	37
Tablo 6. (VII) nolu bileşiğin C6 hücresine karşı antiproliferatif etkisinin % inhibisyon sonuçları.....	57
Tablo 7. (VIII) nolu bileşiğin C6 hücresine karşı antiproliferatif etkisinin % inhibisyon sonuçları.....	58
Tablo 8. (IX) nolu bileşiğin C6 hücresine karşı antiproliferatif etkisinin % inhibisyon sonuçları.....	59
Tablo 9. Sentezlenen bileşiklerin fonksiyonel gruplarının tablosu.....	62
Tablo 10. Bileşik (XII)'nin C ve H Değerleri	71
Tablo 11. HMBC etkileşimleri	72
Tablo 12. Tüm Karbon ve Hidrojen Değerleri	72
Tablo 13. C ve H değerleri	75
Tablo 14. HMBC etkileşimleri	75
Tablo 15. (X)'in C ve H değerleri.....	77
Tablo 16. (VIII)'in C ve H değerleri	78
Tablo 17. Bileşiklerin C ₆ hücresine karşı antiproliferatif etkisinin % inhibisyon sonuçları.....	79
Tablo A1. Sentezlenen Bileşiklerin Kapalı Formülü, Molekül Ağırlığı, Erime Derecesi ve Verimi	87
Tablo A2. Sentezlenen Bileşiklerin Açık Formülleri, İsimleri ve Rengi	88
Tablo A3. Sentezlenen Bileşiklerin Kapalı Formülü ve Elementel Analiz (C, H, N, S tayini) Verileri	90
Tablo A4. FTIR Spektrumları Sonuçları	137
Tablo A5. Furan ve tiyofen halkası içeren bileşiklerin ¹ H NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	138

Tablo A6. Fenil halkası içeren bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarının değerlendirmesi	139
Tablo A7. Cl'lu bileşiklerin NMR değerlendirmesi	141

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. C6 (Sıçan Beyin Tümör Hücresi).....	33
Şekil 2. HeLa (İnsan Rahim Kanser Hücresi)	33
Şekil 3. İnkübatör	34
Şekil 4. Inverted (ters) mikroskop.....	34
Şekil 5. Besi yerlerinin hücre kültür kaplarına alınışı (Pasajlama)	35
Şekil 6. Hücre sayma işlemi.....	36
Şekil 7. 96 kuyucuklu mikropate.....	38
Şekil 8. (VII) nolu bileşiğin C6 hücrelerine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi	57
Şekil 9. (VIII) nolu bileşiğin C6 hücrelerine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi	58
Şekil 10. (IX) nolu bileşiğin C6 hücrelerine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi	59
Şekil 11. Çatı sistemi	67
Şekil 12. Bileşik (XII)'in 7.7-8.0 arası ¹ H NMR spektrumu.....	67
Şekil 13. Bileşik (XII)'in 3.36-3.80 arası ¹ H NMR spektrumu	67
Şekil 14. Bileşik (XII)'nin DEPT 90, DEPT 135, APT ve ¹³ C NMR spektrumu.....	69
Şekil 15. Bileşik (XII)'nin HETCOR spektrumu	70
Şekil 16. Bileşik (XII)'nin HMBC spektrumu.....	71
Şekil 17. (X) Maddesinin DEPT 90, DEPT 135, APT ve ¹³ C spekturumu	73
Şekil 18. Bileşik (X)'un Hetcor NMR spektrumu.....	74
Şekil 19. Bileşik (X)'un HMBC spektrumu.....	75
Şekil 20. Bileşik (X)'un COSY spektrumu.....	76
Şekil 21. (VIII) bileşiğinin HETCOR NMR spektrumu	78
Şekil A1. Bileşik (I)'in IR spektrumu	91
Şekil A2. Bileşik (I)'un ¹ H NMR spektrumu.....	92
Şekil A3. Bileşik (I)'un ¹³ C NMR spektrumu	93
Şekil A4. Bileşik (II)'in IR spektrumu.....	94
Şekil A5. Bileşik (II)'un ¹ H NMR spektrumu	95
Şekil A6. Bileşik (II)'un ¹³ C NMR spektrumu	96
Şekil A7. Bileşik (III)'in IR spektrumu	97
Şekil A8. Bileşik (III)'un ¹ H NMR spektrumu.....	98

Şekil A9. Bileşik (III)'un ^{13}C NMR spektrumu	99
Şekil A10. Bileşik (IV)'in IR spektrumu.....	100
Şekil A11. Bileşik (IV)'un ^1H NMR spektrumu.....	101
Şekil A12. Bileşik (IV)'un ^{13}C NMR spektrumu.....	102
Şekil A13. Bileşik (V)'in IR spektrumu	103
Şekil A14. Bileşik (V)'un ^1H NMR spektrumu	104
Şekil A15. Bileşik (V)'un ^{13}C NMR spektrumu	105
Şekil A16. Bileşik (VI)'in IR spektrumu.....	106
Şekil A17. Bileşik (VI)'un ^1H NMR spektrumu.....	107
Şekil A18. Bileşik (VII)'in IR spektrumu	108
Şekil A.19. Bileşik (VII)'un ^1H NMR spektrumu	109
Şekil A20. Bileşik (VII)'un ^{13}C NMR spektrumu	110
Şekil A21. Bileşik (VIII)'in IR spektrumu.....	111
Şekil A22. Bileşik (VIII)'un ^1H NMR spektrumu.....	112
Şekil A23. Bileşik (VIII)'un ^{13}C NMR spektrumu.....	113
Şekil A24. Bileşik (VIII)'un ^1H NMR spektrumu.....	114
Şekil A25. Bileşik (VIII)'un HETCOR NMR spektrumu.....	115
Şekil A26. Bileşik (IX)'in IR spektrumu.....	116
Şekil A27. Bileşik (IX)'un ^1H NMR spektrumu.....	117
Şekil A28. Bileşik (IX)'un ^{13}C NMR spektrumu.....	118
Şekil A29. Bileşik (X)'in IR spektrumu	119
Şekil A30. Bileşik (X)'un ^1H NMR spektrumu	120
Şekil A31. Bileşik (X)'un ^{13}C NMR spektrumu	121
Şekil A32. Bileşik (X)'un DEPT 90 spektrumu.....	122
Şekil A33. Bileşik (X)'un APT spektrumu.....	122
Şekil A34. Bileşik (X)'un COSY spektrumu.....	123
Şekil A35. Bileşik (X)'un HETCOR spektrumu.....	123
Şekil A36. Bileşik (X)'un HMBC spektrumu.....	124
Şekil A37. Bileşik (XI)'in IR spektrumu.....	125
Şekil A38. Bileşik (XI)'un ^1H NMR spektrumu.....	126
Şekil A39. Bileşik (XI)'un ^{13}C NMR spektrumu.....	127
Şekil A40. Bileşik (XII)'in IR spektrumu	128
Şekil A41. Bileşik (XII)'un ^1H NMR spektrumu	129

Şekil A42. Bileşik (XII)'un ^{13}C NMR spektrumu	130
Şekil A43. Bileşik (XII)'un DEPT 90 spektrumu.....	131
Şekil A44. Bileşik (XII)'un DEPT 135 spektrumu.....	131
Şekil A45. Bileşik (XII)'un APT spektrumu.....	132
Şekil A46. Bileşik (XII)'un HETCOR spektrumu.....	132
Şekil A47. Bileşik (XII)'un HMBC spektrumu.....	133
Şekil A48. Bileşik (XIII)'in IR spektrumu.....	134
Şekil A49. Bileşik (XIII)'un ^1H NMR spektrumu.....	135
Şekil A50. Bileşik (XIII)'un ^{13}C NMR spektrumu.....	136

ŞEMALAR

Şema 1. Şalkon Bileşiklerinin Sentez Şeması.....	61
---	----

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

APT	Attached Proton Test
C	Santigrad
CDCl ₃	Döterokloroform
CH ₂ Cl ₂	Diklorometan
COSY	Correlation Spectroscopy
Ç.S.	Çözücü sistemi
¹³ C NMR	Karbon 13 nükleer manyetik rezonans
d	Dublet
dak	Dakika
dd	Duble dublet (çift dublet)
DEPT	Distortionless enhanced by polarization transfer
DMF	Dimetlformamid
DMSO- <i>d</i> ₆	Döterodimetilsülfoksit
FTIR	Fourier transform infrared
g	Gram
HETCOR	Heteronuclear Correlation
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
Hz	Hertz
¹ H NMR	Proton nükleer manyetik rezonans
<i>In vivo</i>	Canlı ortamda ya da yaşayan koşullarda
<i>In vitro</i>	Laboratuar ortamında, yapay koşul
İTK	İnce tabaka kromatografisi
J	Etkileşme sabiti
M	Molarite
m	Multiplet
mg	Miligram
MİK	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
mmol	Milimol

mL	Mililitre
Ph	Fenil
ppm	Parts per million (milyonda bir)
s	Singlet
t	Triplet
THF	Tetrahidro furan
TMS	Tetrametilsilan
δ	Kimyasal kayma
$\bar{\nu}$ maks	Maksimum Dalga sayısı
λ maks	Maksimum Dalga boyu

BÖLÜM 1

Giriş

Son yıllarda önemi hızla artan heterosiklik halka taşıyan bileşikler başta; biyokimya, pestisit kimyası, farmasötik ve medisinal kimya olmak üzere birçok bilim dalının ilgi alanına girmektedir. İlk olarak sentez çalışmaları ile başlayan araştırmalar daha sonraları bu bileşiklerin fonksiyonlarının, özellikle de farmakolojik aktivitelerinin belirlenmesine yönüne kaymıştır. Heterosiklik bileşiklerin en popüler araştırma alanlarından biri, deney hayvanlarında ve izole edilen tümörlerde yapılan antikanser aktivite çalışmalarıdır. Günümüzde tedavide kullanılan antikanser ilaçları belli tümörlere karşı çok etkili oldukları halde, sonradan kazanılan rezistans gelişimi kullanılışlarını sınırlamaktadır. Bu nedenle klinikteki antikanser ilaçlarından daha etken ve daha az toksik özelliklere sahip yeni kanser ilaçlarının geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Kanser rahatsızlıkları, günümüzün önde gelen sağlık problemlerinden birisi olup ölümcül hastalık nedeni olarak da ön görülmektedir. Tedavi için hala cerrahi ve ışın tedavi yöntemleri kullanılmakta ve öncelikli klinik tedavi işlemi olarak uygulanmaktadır. Bunlara ilaveten ağrıyı azaltma, yaşam süresini bir miktar uzatma, daha kaliteli bir yaşam için cerrahi müdahalenin ardından metastazları önlemeye yönelik kemoterapi uygulanmaktadır. Geçici olsa da belirli bir süre tümörü ortadan kaldıran antikanserojen ilaçlar kullanılmaktadır.

Günümüzde kanserin herhangi bir şeklini tedavi edecek kimyasal bir ajan bilinmemektedir. Kanser rahatsızlık vakaları günden güne artmasıyla birlikte daha etkili kanser ajanlarının sentezi üzerine araştırmalar yoğunlaşmaktadır. Yapılan literatür taramaları sonucu şalkon türevi bileşiklerin oldukça iyi antikanser aktivite göstermeleri göz önüne alındığında bizi yeni modifiye şalkon türevlerinin sentezine yönlendirmiştir.

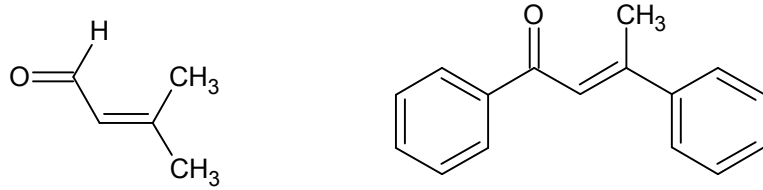
Flavonoid ve izoflavonoidlerin öncüsü olarak tanımlanan şalkonlar, doğal ya da sentetik bileşiklerdir. Şalkonlar kimyasal olarak, üç karbonlu bir α,β -doymamış karbonil sistemi ve uç karbonlara bağlanan iki aromatik halkadan (1,3-diaril-2-propen-1-on) oluşurlar. Bitkilerden izole edildiği gibi kimyasal olarak sentezlenebilen pek çok şalkon türevi bileşikler geniş bir farmakolojik aktiviteye sahiptir. Başta antikanser olmak üzere sitotoksik, antimikrobiyal, antifungal, antitüberküloz ve antioksidant gibi farklı birçok farmakolojik aktivite göstermektedirler. Bu yüzden bir ketovinil grubuna sahip, şalkon türevi bileşikler üzerinde son yıllarda çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Bu bulgular ışığında bu çalışmada, şalkon türevi bileşiklerin sentezlenmesi ve yapılarının aydınlatılmasının yanı sıra antikanser aktivite araştırmasının yapılması amaçlanmıştır.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1.Şalkonların Genel Yapısı ve Sentez Yöntemleri

Şalkonlar -COCH=CH- yapısını içeren en basit alifatik ve aromatik şalkon 3-metil-2-bütenal ve 1,3-difenil-2-büten-1-on'dur.

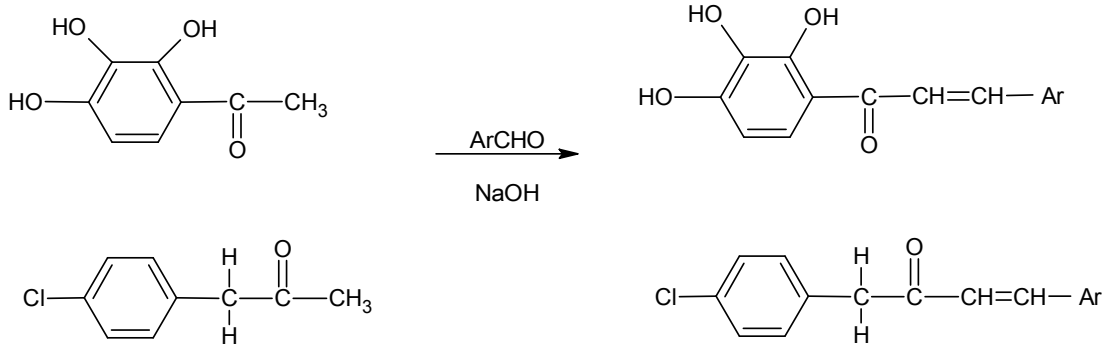


Şalkonlar (1,3-diaril-2-propenon), bitkilerden doğal olarak elde edildiği gibi, sentetik olarakda hazırlanmaktadır. Şalkonlar, direkt aldol kondenzasyonuna göre veya Claisen-Schmidt kondenzasyonuna göre sentezlenmektedirler. Aldol reaksiyonunda HCl, BF₃, B₂O₃, p-toluen sülfonik asit gibi katalizörlerin yanı sıra son zamanlarda doğal fosfat, lityum nitrat, amino grafted zeolit, SOCl₂, Na₂CO₃, ZrCl₄, PEG-400 gibi katalizörlerinde kullanılabildiği literatür araştırmasında göze çarpmaktadır. Sarda vd. (2009), tarafından yapılan bir çalışmada şalkonlar uygun yoğunlaşan ajanın varlığında aromatik aldehitlerle yoğunlaşan aril ketonlarla hazırlanmaktadır. Şalkonlar bir çeşit kimyasal reaksiyon başlangıç maddesini oluşturup çeşitli heterosiklik bileşiklerin sentezinde kullanılmaktadır (Kalirajan vd, 2009).

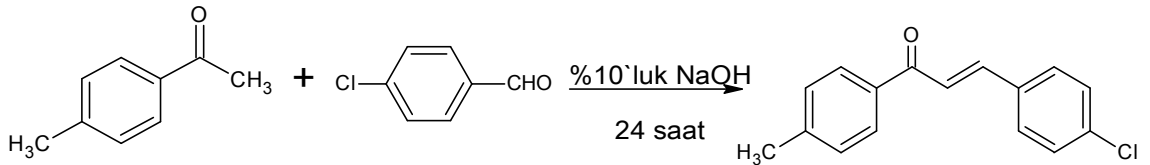
Şalkon sentezinde sodyum hidroksit, potasyum hidroksit gibi bazik katalizörlerin farklı oranlarda kullanıldığı literatürlerde kayıtlıdır. Şalkonlar tıbbi tedavide kullanıldıkları gibi polimerlerde UV-absorbsiyon filtreleri olarak farklı çeşitteki optik materyallerde, yiyecek endüstrisinde, halografik kayıt teknolojileri gibi birçok uygulama alanlarında da kullanılmaktadırlar (Fayed vd, 2004).

Parmar vd. (1974) gallasetofenonu ve 4-klorobenzilmetil ketonu, farklı süstitüent taşıyan aldehitler ile katı NaOH varlığında C₂H₅OH/H₂O karışımı çözücü sisteminde

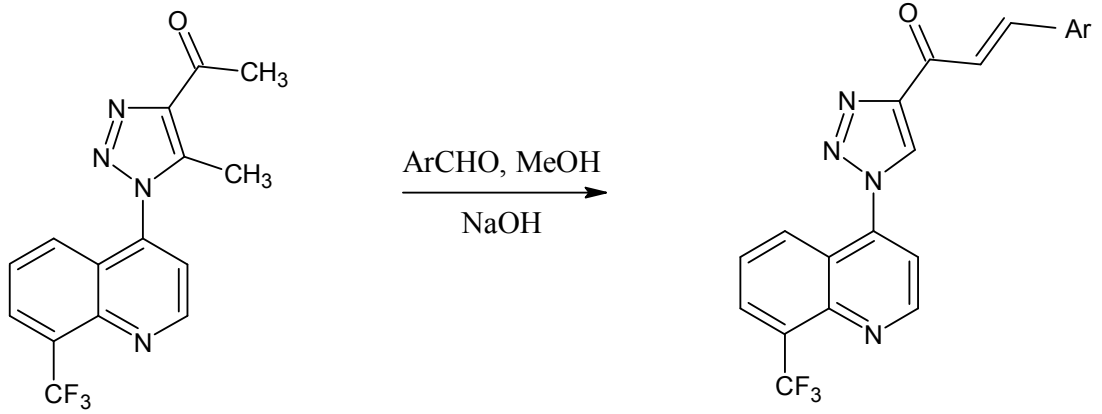
şalkon türevi bileşikler oluşturana kadar karıştırmışlardır. Reaksiyon ortamını bir gece buzdolabında beklettikten sonra HCl ile nötralleştirerek elde ettikleri şalkonları etanol ile billurlandırmışlardır.



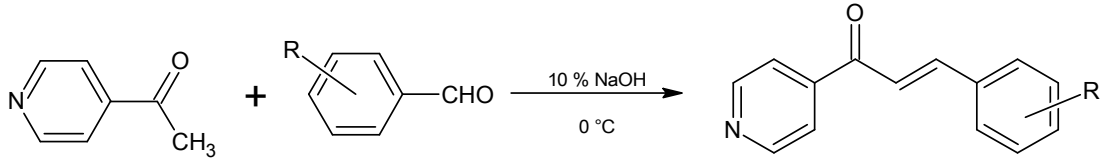
Pandeya vd. (1999) aynı mol sayıdaki 4-metilasetofenon ile 4-klorobenzaldehiti, %10' luk NaOH varlığında etanollü ortamda oda sıcaklığında bir gece boyunca karıştırmışlar, reaksiyon tamamlandıktan sonra karışımın üzerine su dökülerek HCl asitle nötralleştirmişlerdir. Oluşan sarı renkli katı, etanol ile kristallendirilerek hedef şalkonu saf bir şekilde elde etmişlerdir.



Holla vd. (2005) eşit molar miktardaki 1-(1-süstitüe -5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) etanon ile aromatik aldehytleri metanolde çözerek karışımı 10°C' ye soğuttuktan sonra katı sodyum hidroksiti bir miktar suda (0.25g/5 mL) çözerek ilave etmişlerdir. Karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırmışlar, tamamlanan reaksiyon ortamının içine buz ilave ettikten sonra katı ürünü metanolden saflaştırmışlardır.



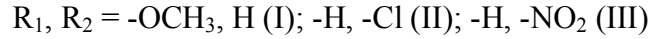
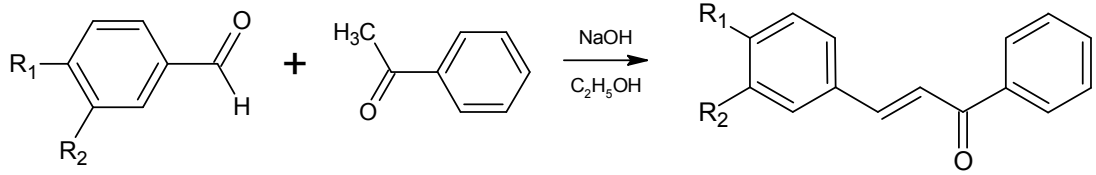
Şalkon sentezinde diğ er araştırmalar gibi %10'luk NaOH çö zeltisini kullanan Sunduru vd. (2006) 4-asetil piridin ve sü bstitü e aldehytleri reaksiyon ortamına ilave ederken farklı iki metot kullanarak % verimleri karşılaştırmışlardır. İlk metotda 4-asetilprimidin in ü zerine 0°C'de 10'luk NaOH çö zeltisini ekledikten sonra 30 dakika içinde sü bstitü e aldehytleri ilave etmişler ve oda sıcaklığ ında karıştırmışlardır. İkinci metotda ise bu işlemin tam tersini yaparak ö nce sü bstitü e aldehyt ü zerine sodyum hidroksit çö zeltisini ilave etmişler ve aynı işlemleri tekrarlamışlardır. Sonuçta verimler mukayese edildiğ inde birinci metodun daha başarılı olduğ u kanısına varmışlardır.



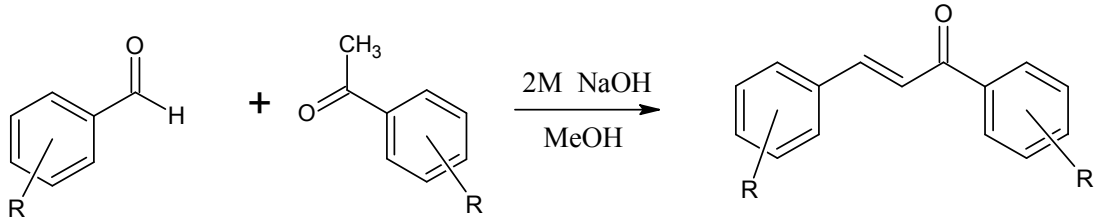
Değ işik sü bstitü entli aromatik aldehytlerin, 2-asetiltiyofen veya 2-asetil-5-bromotiyofen ile reaksiyona girmesiyle oluş an şalkon tü revlerini sentezleyen Bag vd. (2008) daha ö nceki araştırmacılar gibi ortamda %10'luk NaOH çö zeltisi ile buz banyosunda 3-4 saat gibi bir sü rede reaksiyonu tamamlamışlardır.

Kalirajan vd. (2009) eř it mol sayıdaki 3 farklı aldehyti (anisaldehyt/3-klorobenzaldehyt/3-nitrobenzaldehyt) asetofenon ile minimum miktarda alkol varlığ ında karıştırarak sodyum hidroksit solüsyonu ile 2 saat soğ ukta karıştırmışlardır. Daha sonra karışıma su eklemiş ve buzdolabında 24 saat

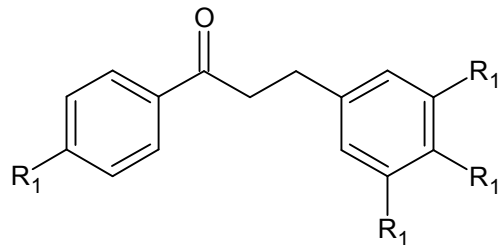
bekletilmiş, çökelti oluşunca filtrasyon yapılmış ve uygun çözücüde kristallendirme yaparak saflaştırmışlardır.



Sivakumar vd. (2006) farklı konumlarda hidroksil, nitro, metil, metoksi, kloro gibi grupları taşıyan benzaldehitler ile süstitüe asetofenonu metanollü ortamda oda sıcaklığında belli bir süre karıştırdıktan sonra ortama 2M'lık NaOH eklenmiş ve karıştırmaya devam etmişlerdir. Sarı katıların oluştuğunu gözlemledikten sonra oluşan hedef ürünü %50'lik alkolle yıkama işlemiyle saflaştırmışlardır.



Awasthi vd. (2008) 4-konumunda 4-metoksi/3,4-dimetoksi/3,5-dimetoksi/3,4,5-dimetoksi benzaldehitleri, heterosiklik halka taşıyan asetofenon ile minimum miktarda metanol ile çözdükten sonra ortama katı NaOH ekleyerek 0°C'de bir süre karıştırmışlar ve daha sonra oda sıcaklığında 18-20 saat katı ürün elde edene kadar karıştırmaya devam etmişlerdir. Oluşan ürünü suyla yıkadıktan sonra kolon kromatografisi yöntemiyle ayırmışlardır.

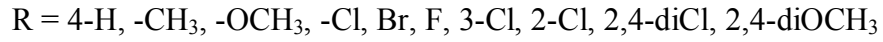
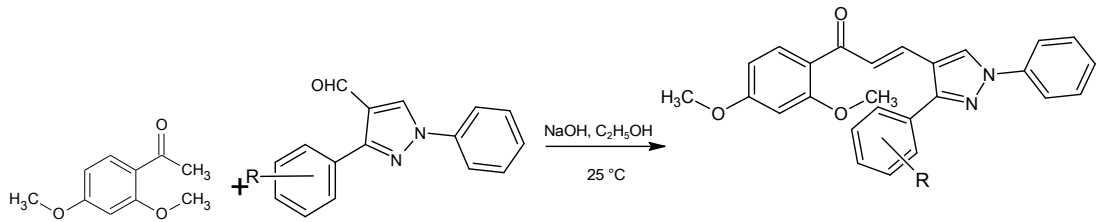


R = 5 ve 6 üyeli heterosiklik halkalar

R₁ = -OCH₃

Şalkon türevi bileşiklerin sentezinde genellikle katı sodyum hidroksit veya %10'luk NaOH çözeltisinin kullanılmasının yanı sıra yüzde konsantrasyonda değişiklikler yapılarak ta kondenzasyon gerçekleştirilebilmektedir.

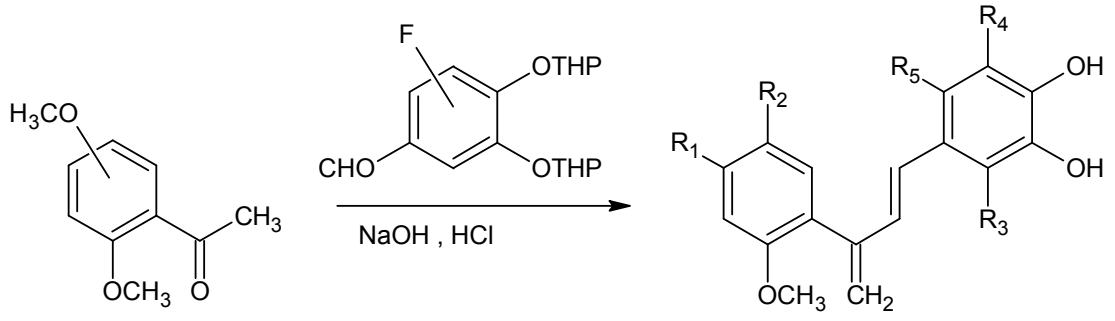
Bandgar vd. (2009) 1-(2,4-dimetoksifenil)etanon ve 1,3-difenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehit türevleri, etanol içinde %40'luk NaOH varlığında 2,5 saat oda sıcaklığında karıştırmak suretiyle 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(1,3-difenil-1*H*-pirazol-4-il)propenon'ları kazanmışlardır.



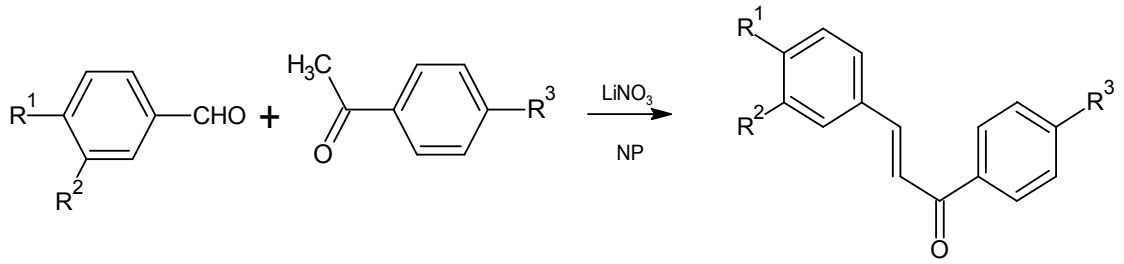
Yadav vd. (2010) aynı mol sayıda asetofenon ve farklı süstitüe aldehitler ile alkollü %60'luk sodyum hidroksitli ortamda oda sıcaklığında 14-16 saat reaksiyona sokarak şalkon ürünlerini elde etmişlerdir.

Aldehit ve ketonların kondensasyonu sonucu oluşan α,β -doymamış karbonil yapısı taşıyan şalkon türevlerinin sentezinde sodyum hidroksit dışında farklı katalizörlerin de kullanıldığı literatürlerde görülmektedir.

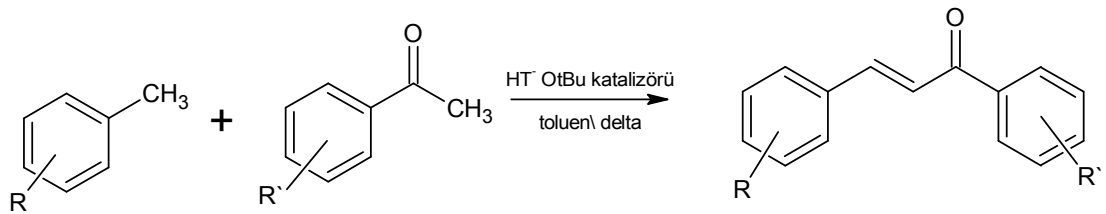
Nakamura vd. (2002) metanol ve baryum hidroksit oktahidratlı ortamda 3,4-bis-(tetrahidroipiran-2-iloksi)-florobenzaldehit ile 2',4'-/2',5'-dimetoksi asetofenonu 40°C'de 12 saat karıştırarak bunlara karşı gelen şalkonları elde etmiş ve %5'lik NaHCO₃ çözeltisi ile nötrale ederek kolon kromatografisi ile saflaştırmışlardır.



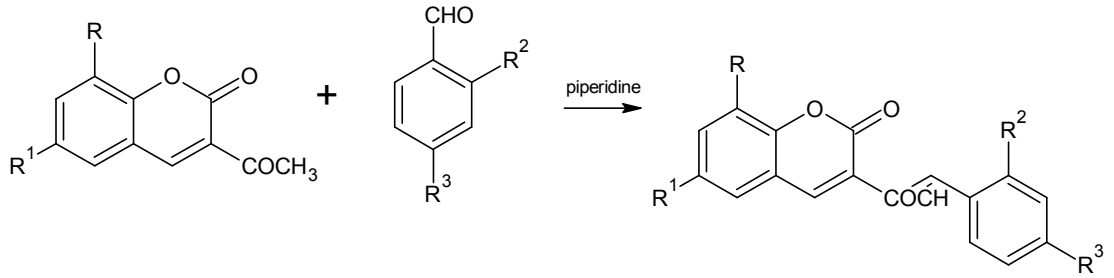
Sebti vd, (2002) etkili bir sentez metodu olarak arilaldehit ve asetofenon metanollü ortamda lityum nitrat ve doğal fosfattan oluşan katalizör ile birlikte oda sıcaklığında karıştırmışlar ve bu yöntemin şalkon sentezinde basit ve uygulanabildiği yüksek bir metot olduğunu ifade etmişlerdir.



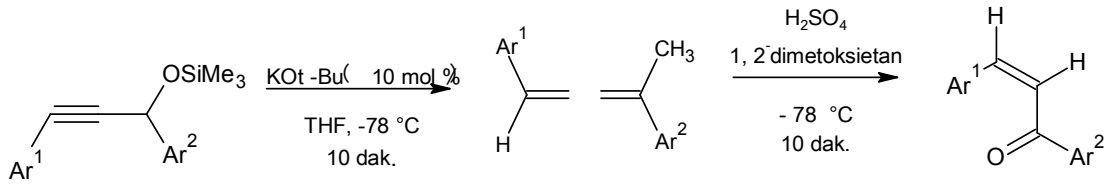
Kantam vd. (2005) eşit mol sayıdaki sübtitüe aldehit ve asetofenonları toluende çözüldükten sonra araştırmacıların kendilerinin geliştirdiği bir katı baz katalizörü olan Mg-Al-O-t-butil hidrotalsit ile birlikte ısıtmışlardır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra kullanılan katalizörü ortamdaki filtrasyon yaparak uzaklaştırdıktan sonra ürünü kolon kromatografisi yaparak saflaştırmışlardır.



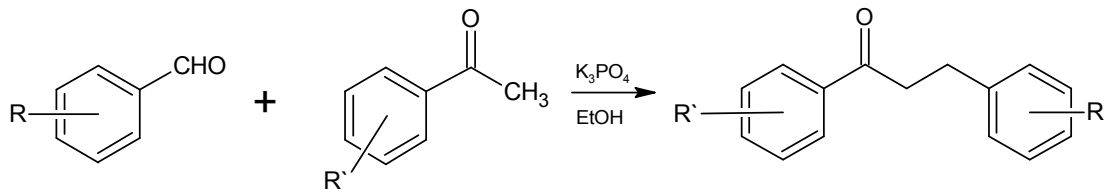
Rao vd. (2006) 3-asetilkumarini sübtitüe aromatik aldehitler ile piperidin katalizörlüğünde 30 dak. boyunca su banyosunda 45-50°C'de ısıtmışlar ve elde ettikleri ürünlerin verimlerinin %80-93 aralığında bulduklarını bildirmişlerdir.



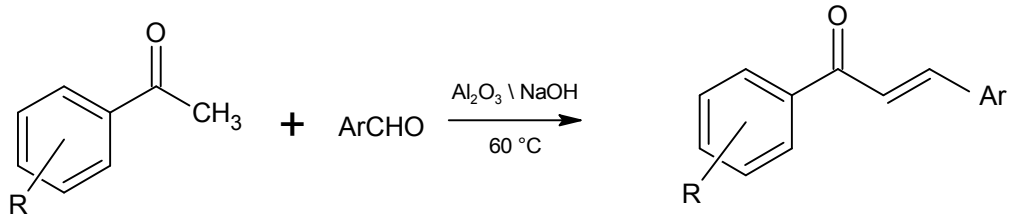
Yoshizawa vd. (2006) çeşitli (*Z*)-şalkon türevlerinin stereoselektif olarak sentezlemek için 1,3-diaril-2-propeniltrimetilsilil eterleri tetrahidrofuranlı ortamda potasyum *tert*-butoksit (KO-*t*-Bu) katalizörlüğünde azot gazı altında -78°C 'de reaksiyona sokmuşlardır. 10 dakika sonra konsantre H_2SO_4 ve 1,2-dimetoksietan ilave etmişler ve karıştırmaya devam etmişler. Saflaştırmaya ise durgun fazı silikajel, hareketli fazı hekzan/etilasetat olan kolon kromatografi ile gerçekleştirmişlerdir.



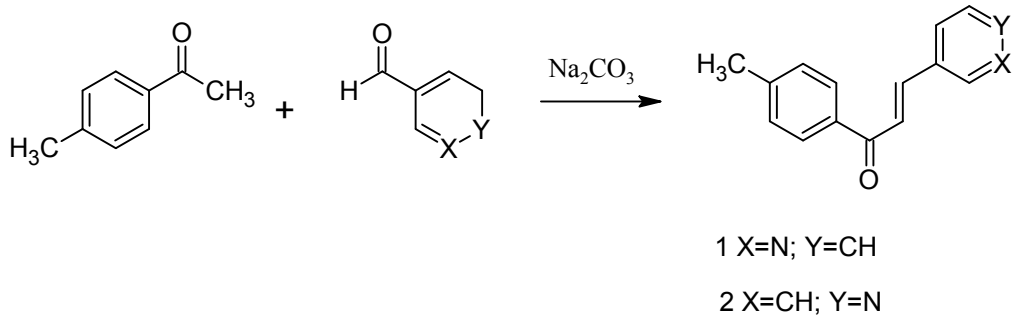
α,β -Doymamış aromatik keton olarak ifade edilen şalkonları sentezleyen Pore vd. (2007) potasyum fosfatı katalizör olarak kondensasyonun gerçekleşmesi için reaksiyon ortamına katmışlar ve %71-96 gibi yüksek verimle şalkon türevlerini sentezlemişlerdir.



Sarda vd. (2009) 4-hidroksiasetofenon ve sübtitüe benzaldehit ve sodyum hidroksiti diklormetan ile çözdükten sonra nötr alümina ilave ederek, ortamı kurutmuşlar. Karışım 60°C 'de çözücüsüz ortamda karıştırmışlar ve diğer reaksiyon proseslerine göre daha temiz olan ve istenmeyen yan ürün oluşmadığını gözlemlemişlerdir.

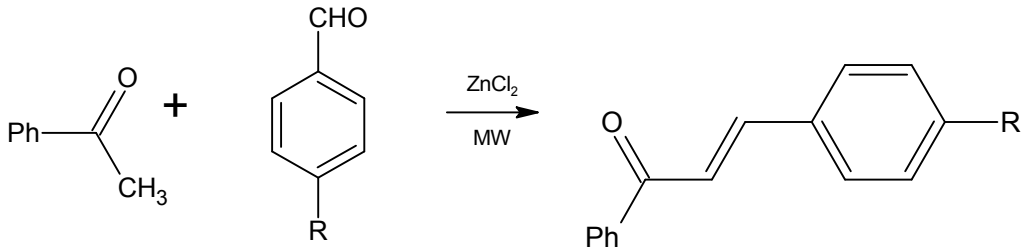


Yaylı vd. (2010) aldehit ve ketonu Na_2CO_3 katalizörlüğünde etkileştirerek şalkon ürünlerini elde etmişlerdir.



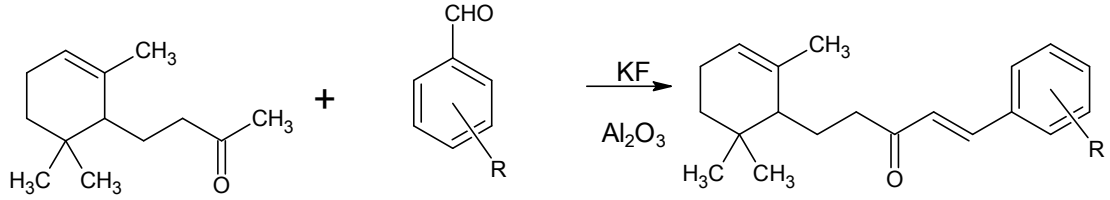
Literatürde, yukarıda belirtilen yöntemlerin yanı sıra mikrodalga ile ışınlama yöntemi kullanılarak şalkon türevi bileşiklerin sentezlendiği görülmektedir.

Reddy vd. (2001) şalkon sentezinde aynı mol sayıda aromatik aldehit, ile asetofenonu çinko klorür varlığında mikrodalgada radyasyona 5 dakika maruz bırakmışlar ve termal koşullarda yapılan reaksiyonlar ile karşılaştırdıklarında, mikrodalga ışınlama yöntemi daha hızlı yüksek verimli ve izolasyonu kolay ürünler elde edildiğini bildirmişlerdir.

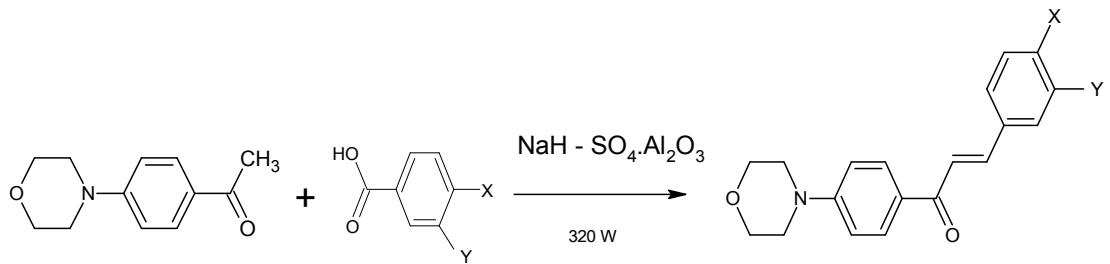


Suryawanshi vd. (2007) dihidro- α -iyonon ile sübtitüe benzaldehytlerin kondenzasyonu sonucunda oluşan şalkon türevlerini yine mikrodalga ışınlama

yöntemi kullanılarak gerçekleştirmişlerdir. Burada katalizör olarak $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ kullanmışlar ve reaksiyon 5 dakika gibi kısa bir sürede tamamlanmıştır.



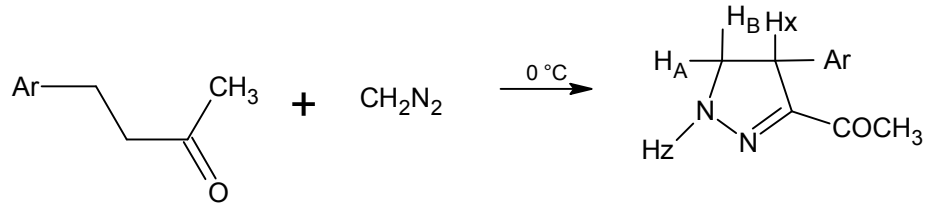
Gopalakrishnan vd. (2008) (*E*)-1-(morfolinofenil)-3-aril-prop-2-en-1-on'ları sentezlemek için üç farklı yöntem kullanmışlardır. İlk iki yöntemde katalizör olarak NaOH çözeltisi ile birinde $0-5^\circ\text{C}$ 'de 4-6 saat, diğesinde $45-50^\circ\text{C}$ 'de 2-3 saat karıştırmışlardır. Son yöntemde ise $\text{NaH}-\text{SO}_4\cdot\text{Al}_2\text{O}_3$ katalizörlüğünde kuru ortamda mikrodalga ışınlama yöntemi ile kondenzasyonu gerçekleştirmişlerdir. Bu üç yöntemi karşılaştırdıklarında yine mikrodalga ile yapılan çalışmaların üstünlüğünü ifade etmişlerdir.



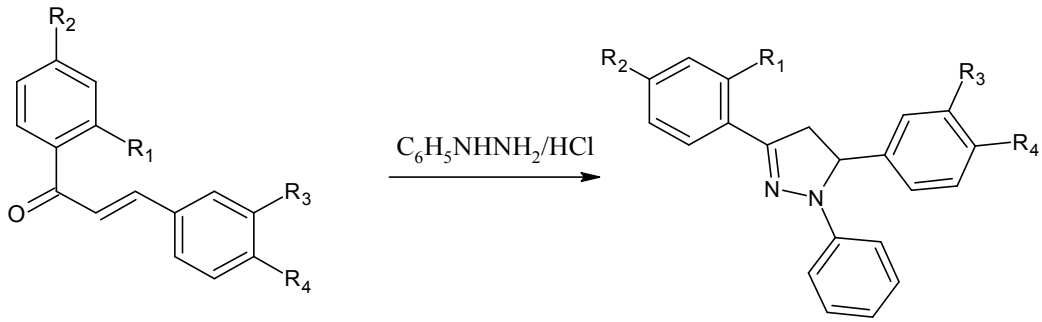
2.2. Şalkon Türevlerinden Halka Sentezleme Yöntemleri

Şalkon yapısı taşıyan türevler, çeşitli ajanlar kullanarak siklizasyona uğrayarak 5 ve 6 üyeli heterosiklik bileşiklere dönüşebilmektedirler. Bunlardan biri 5 üyeli iki azot atomu taşıyan pirazol halkasının siklizasyonudur. Pirazol halkasının sentezinde hidrazin hidrat, süstitüe hidrazin veya tiyosemikarbazitlerin kullanıldığı literatürlerde kayıtlıdır.

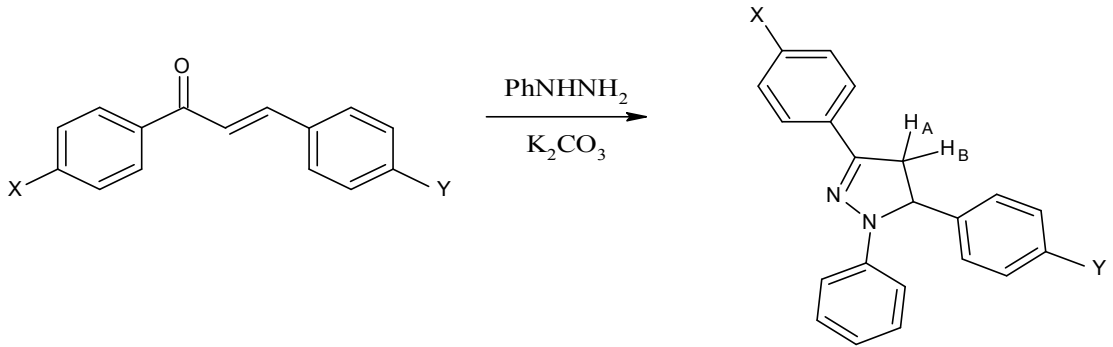
Raju vd. (1988) şalkon ve diazometan eterli veya kloroformlu ortamda 0°C 'da 60 saat karıştırarak pirazol halkası elde etmişlerdir.



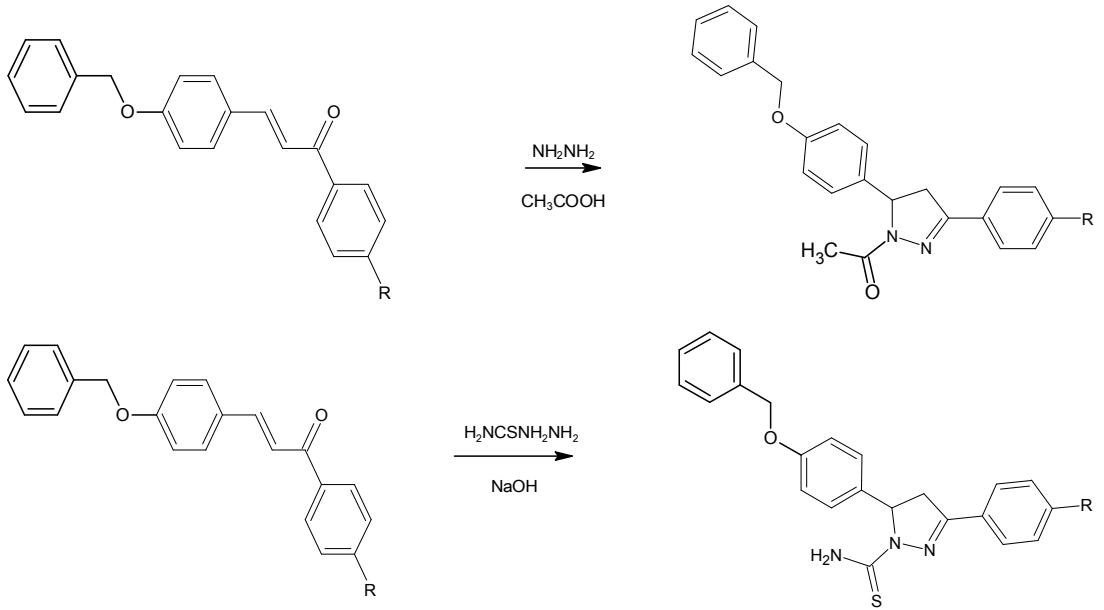
Prasad vd. (2005) şalkon türevi bileşikleri hidroklorik asit varlığında etanollü ortamda fenilhidrazin ile reaksiyona sokarak pirazol halkasını kazanmışlardır.



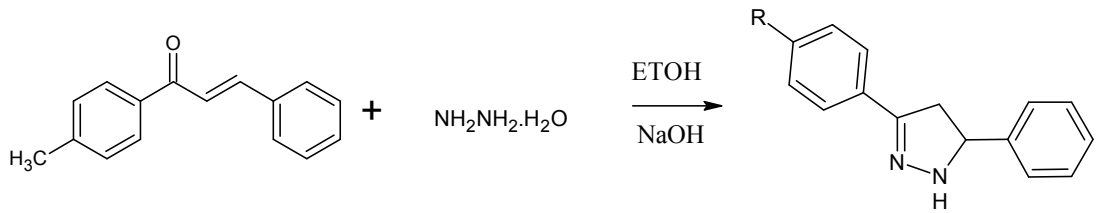
Ghomi vd. (2006) şalkon ve fenilhidrazin asetik asitli ortamda geri çeviren soğutucu altında ısıtarak elde ettiği gibi ikinci bir yöntem olarak ta şalkon ve fenilhidrazini asidik bir katalizör yerine %10'luk potasyum karbonat gibi bazik bir katalizör varlığında pirazol halkasının kapanmasını sağlamışlardır.



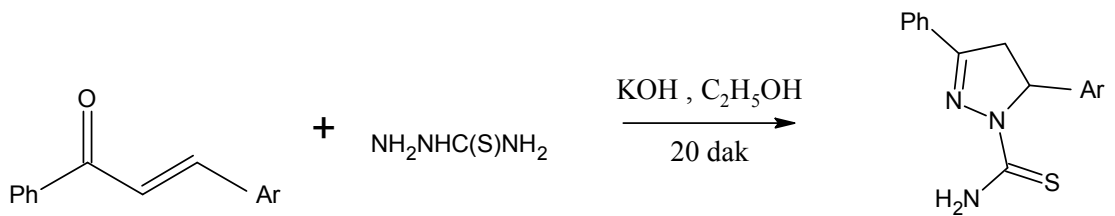
El-Sabbagh vd. (2009) 1-[4-(benziloksi)fenil]-3-süstitüefenilprop-2-en-1-on ve tiyosemikarbaziti, katı NaOH varlığında etanollü ortamda 8 saat geri soğutucu altında ısıtarak *N*-tiyokarmoil pirazol türevi bileşikler elde etmişlerdir. Araştırmacıların, pirazol eldesinde yapmış oldukları bir diğer metotta ise şalkon türevi bileşikleri ve hidrazin hidrati, asetik asitli ortamda 4 saat ısıtarak *N*-asetilpirazolün siklizasyonu gerçekleştirmişlerdir.



Siddqui vd. (2009) hidrazin hidrat ile yapılan halka kapanmasında etanollü ortamda sodyum hidroksit kullanıldığında 1-konumundaki azotun nonsüstitüe olarak hazırlanabildiğini belirtmişlerdir.

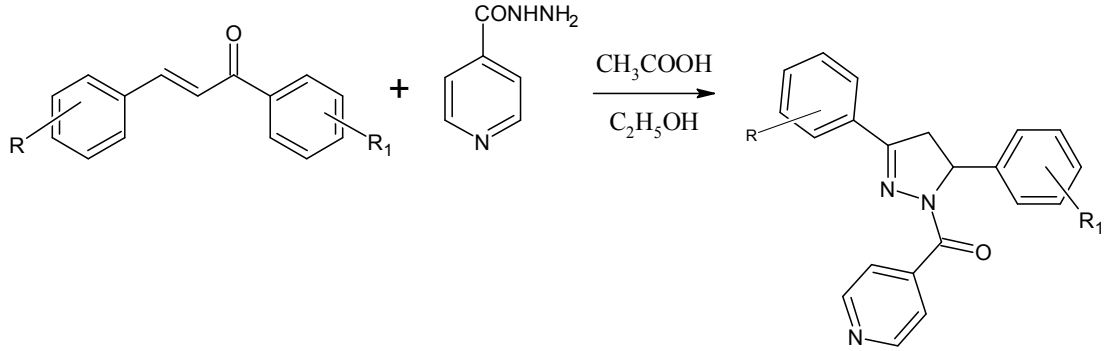


Pizzuti vd. (2009) şalkondan tiyosemikarbazitle halka kapatmada bazik katalizör olarak potasyumhidroksitin kullanıldığı bir çalışmada, ısıtma yerine ultrasonik banyo içerisinde ısıtma metodu ile yapılan sentezde daha iyi verimle daha kısa sürede 1-tiyokarbomil-3,5-diaril-4,5-dihidro-1H-pirol pirazoller elde edildiğini bildirmişlerdir.

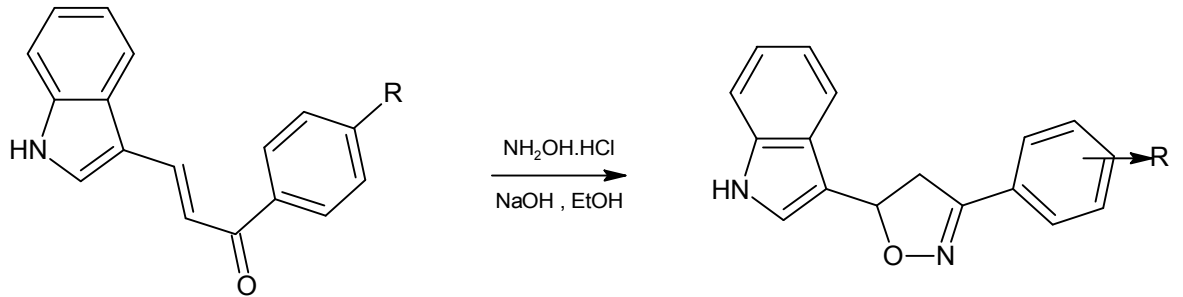


Eşit molar şalkon ve izoniyaziol glasiyel asetik asitli ortamda 36-48 saat geri çeviren soğutucu altında ısıttıktan sonra soğutup ve buzlu suda çöktürme işlemi

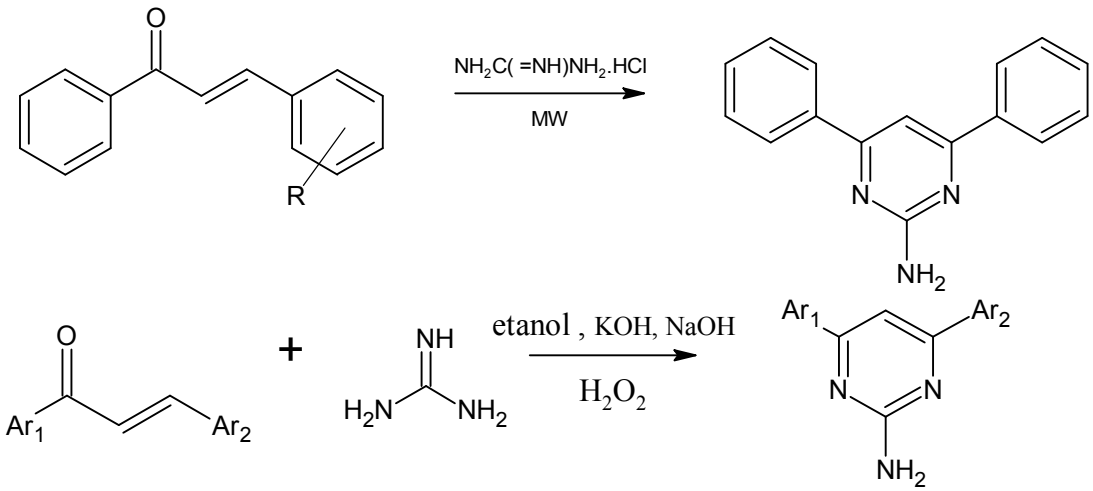
gerçekleştirildikten sonra oluşan katı filtrasyon yapılmıştır. Elde edilen katı suyla yıkanmış ve etanolde kristallendirilerek pirazol halkası elde edilmiştir (Revanasiddappa 2010).



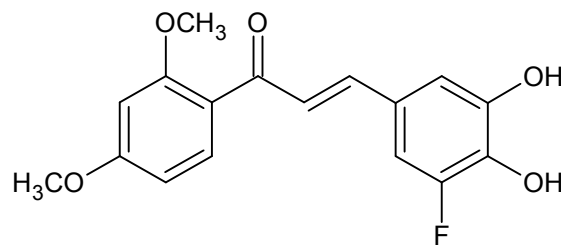
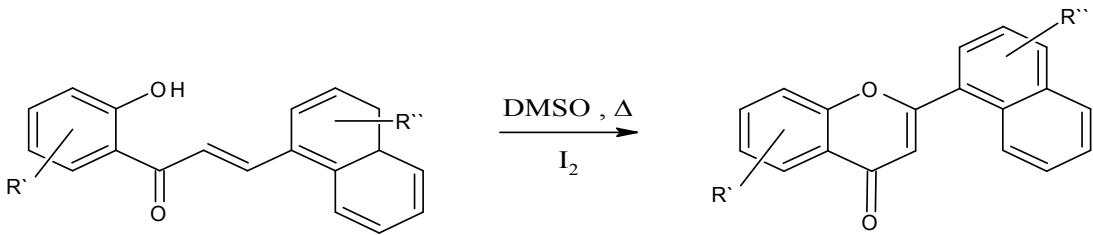
Şalkon türevlerinin siklizasyonu sonucu oluşan bir diğer yapıda bir azot ve oksijen hetero atomu taşıyan beş üyeli heterosiklik halka olan izoksazoldür. Şalkon grubu taşıyan bileşikler, sodyum hidroksit varlığında etanollü ortamda hidroksilamin hidroklorür ile 4-6 saat boyunca geri çeviren soğutucu altında ısıtıldığında izoksazolin halkasının kapandığı literatürlerde görülmektedir (Sharma 2009, Amir 2009).



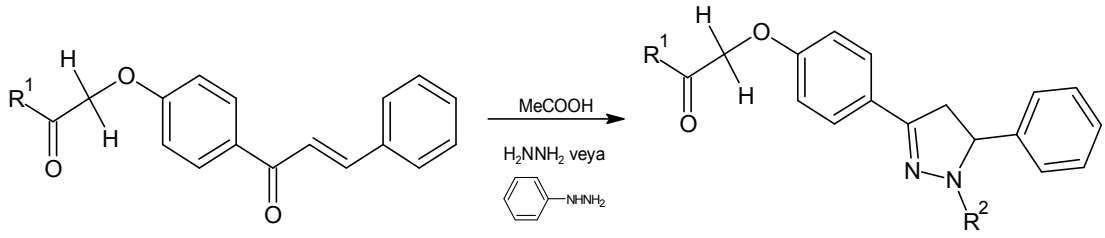
Şalkondan türeyen bir diğer halka da 6 üyeli, 4,6-diaril-2-amino pirimidin halkasıdır. 1,3-diaril-propenon türevi bileşikler etanol, metanol gibi polar bir çözücünde çözüldükten sonra üzerine guanidin HCl ve katı sodyum hidroksit veya potasyum hidroksit ilave edilerek su banyosunda veya mikrodalga metodu ile ısıtılarak halkanın kapanması sağlanır. Bazı araştırmalarda, H_2O_2 gibi oksidasyon ajanlarının kullanılması ile reaksiyon hızının ve veriminin artırıldığı literatürlerde görülmektedir (Thanh 2009, Varga 2002).



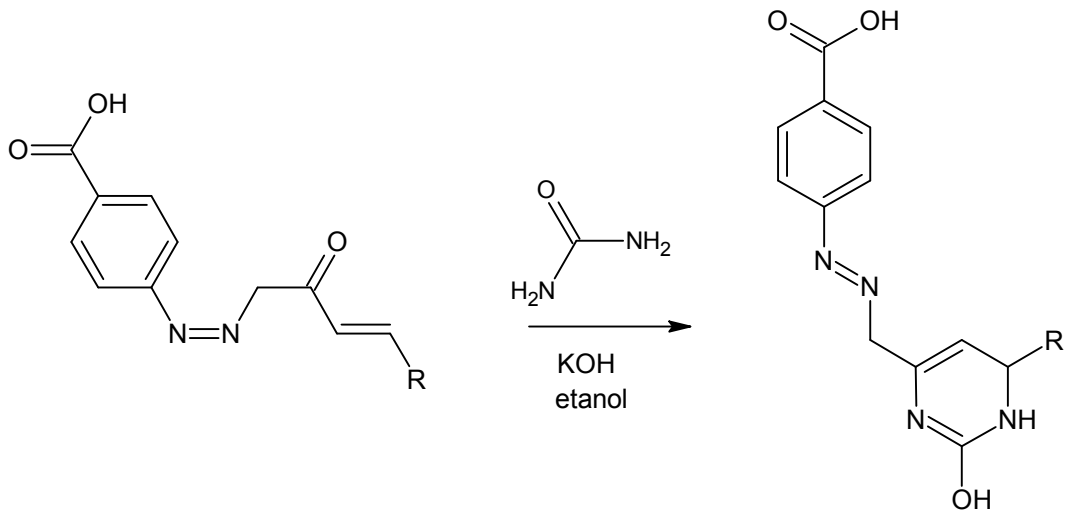
Zangade vd. (2010) belirli oranda şalkon ve iyot DMSO ortamında karıştırılarak 1 saat boyunca geri soğutucu altında ısıtmışlar ve 20°C' ye kadar soğutmuşlardır. Oluşan katıyı soğuk suyla yıkadıktan sonra dioksanda kristallendirmişler ve flavon yapısını elde etmişlerdir.



Levai vd. (2007) belirli oranda şalkon, hidrazin hidrat veya fenil hidrazin asetik asitli ortamda 4 saat ısıtılmış ve ürün oluştuğundan sonra buzlu suda çöktürmüşlerdir. Oluşan katı kısım süzülüp ve suyla yıkayıp metanol ile saflaştırılarak pirazol halkası elde edilmiştir.



Trivedi vd. (2008) aynı mol sayıdaki şalkon ve üreyi, KOH ve etanollü ortamda geri soğutucu altında 6 saat boyunca ısıtmıştır ve 6 üyeli bir heterosiklik halka olan pirimidin yapısını sentezlemişlerdir.



2.3. Kanserli Hücreler ve Dokular

2.3.1. Kanser tanımı

Kanser, tüm yüksek canlıların yakalanabildiği bir hastalık grubudur. Doğal ve laboratuvar hayvanlarında her yönden insan kanserlerine benzeyen hastalıklar vardır. İnsan kanserleri ise biyolojik ve klinik bakımlardan birbirlerinden çok farklı özellikleri olan ortalama 100 değişik hastalıktan oluşmaktadır. Bunlardan bazıları çok yavaş ilerleyen, tedavi edilmediklerinde bile uzun yıllar boyu yaşama olanak veren durumlardır. Diğer yandan tedavi edilmediklerinde genelde aylar içinde yayılarak ölüme yol açabilen saldırgan kanserler de bilinmektedir. Bu niteliklerinden dolayı bir hastalık olarak kanseri tüm özellikleri ile tanımlayacak bir ifade bulunamamıştır. İngiliz onkolog Willis'in tanımı, yeni görüşler ışığında bazı eksiklikler içermekle birlikte, en yaygın kabul gören tanımdır: "Kanser anormal bir

doku kitlesidir. Büyümesi normal hücrelerden hızlıdır ve onlarla eşgüdüm içinde değildir. Bu büyüme hızı onu başlatan uyarının ortadan kalkmasından sonra da aynı aşırı biçimde devam eder” (Ruacan, 2003).

Kanser, genetik bir hastalıktır. Hücresel gelişimi kontrol eden genlerdeki bozukluklar kontrolsüz hücre büyümelerine yol açmaktadır. Bu genetik bozukluk birçok olguda kalıtsal değildir (Karp, 2005). Ancak, kanser olgularının %1’inde, eşey-kök hücrelerinin çeşitli genlerinde meydana gelen mutasyonlar sonraki nesillere aktarılır ve bu değişim, yeni neslin kansere yatkınlığını oluşturur (Klug ve Cummings, 2002; Güzey, 2007).

Kanserli dokuları (tümörleri) üç grup altında inceleyebiliriz; benign, premalign ve malign. Benign (iyi huylu) tümörler: herhangi bir dokudan oluşabilir, bölgesel olarak büyür, kenarları düzenlidir, genelde bir bağ dokusu kapsülü ile etrafındaki dokudan ayrılır, tek zararı büyüdüğü bölgede basınç oluşturmasıdır. İyi huylu tümörler etraflarındaki dokuları istila etmezler ve vücudun diğer bölümlerine metastaz yapmazlar. Bazı iyi huylu tümörler değişime uğrayıp malign (kötü huylu) tümörlere dönüşme kapasitesine sahiptir. Bunlara da intermediyer (premalin) tümörler denir. Üçüncü grup kanser türü ise malign (kötü huylu) tümörlerdir. “Malign” in kelime anlamı hızlı şekilde çoğalan ve ölüme sebep olan demektir. Kötü huylu kanserin özellikleri; hücrelerin hızlı çoğalması, kan damarına veya lenfatik dolaşıma geçerek (invazyon) bulunduğu dokuda ikincil bir tümör oluşturması veya vücudun başka bir bölgesinde tümör oluşturması, yani metastaz yapmasıdır (Franks ve Teich, 1996; Karp, 2005; Klug ve Cummings, 2002; Güzey, 2007).

2.3.2. Hücrelerin çoğalması, farklılaşması ve apoptosis

Hücrelerin bölünmesi, farklılaşması ve apoptosis normal hücrelerle kanserli hücreler arasında benzerlik göstermektedir. Kanserli hücreleri normal hücrelerden ayıran şey, bu aşamaların düzenlenmesidir. Kanserde dört hücresel fonksiyon düzensizdir: birincisi, hücresel çoğalmayı sınırlayan faktörler inaktiftir. İkincisi, farklılaşma düzensizdir. Tümör hücreleri farklılaşmanın belli bir aşamasında bloke olurlar veya anormal hücre tipine dönüşürler. Üçüncüsü, kromozomal ve genetik stabilite

bozulmuştur, farklı hücreler oluşur. Bu farklı hücrelerin bazıları invazyon ve metastaz sağlayan hareket ve enzim üretme yeteneği kazanmışlardır. Son olarak, sıkı bir şekilde denetlenen hücre ölüm programı (apoptozis) denetlenemez hale gelmiştir. Kanserin biyolojisini anlayabilmek için bu aşamaların normal hücrelerde nasıl kontrol edildiğini, kanserli hücrelerde ise nasıl kontrolsüz hale geldiğini öğrenmek gerekir (Klug ve Cummings, 2002; McPhee ve ark., 2000; Güzey, 2007).

Ökaryotik hücrelerde hücre döngüsü, mitoz bölünme safhaları (profaz, metafaz, anafaz, telofaz) arasında bir dizi olay ortaya koyar. Hücre döngüsünün süreci, mitoz (M fazı) sırasında iki nükleusa kromozom dağılımı için gerekli olan DNA replikasyon (S fazı) işleviyle devam etmektedir. Bu işlevin arasına boşluk olarak anılan, G1 ve G2 adı verilen iki basamak katılmıştır. G1, S ve G2 hep birlikte hücre döngüsünün interfaz bölümünü oluşturmaktadır. G1 basamağı mitozdan hemen sonra başlar; ribozomlar, enzimler, membran türevi organeller gibi pek çok sitoplazmik elementin sentezi bu zaman süreci içerisinde yapılmaktadır. S fazında, DNA replikasyonu her kromozomun kopyasını yaparak kromozom sayısının ikiye katlanmasını sağlamaktadır. G2 fazı, büyümenin ve sentezin ikinci dönemi olarak mitozun başlamasına öncülük etmektedir. Hücreler ayrıca, mitozdan sonra hücre döngüsünden çıkarak çoğalmanın olmadığı dinlenme fazı olan G0'a girmektedir (Klug ve Cummings, 2002; Güzey, 2007).

Hücre döngüsünün kontrol noktaları G1/S geçiş ve G2/M geçiş noktalarının yakınında olmaktadır. Her iki noktada döngünün ilerlemesine veya durmasına karar verilmektedir. Bu kararların verilmesinin kontrolü iki sınıf protein tarafından yapılmaktadır: birincisi protein kinazlar olarak bilinen enzimlerdir. İkinci grup proteinler ise siklinlerdir. Siklinler, siklin bağımlı kinazlar ile birleşerek (CDK) protein kinazların fosforile edeceği hedef proteinleri seçmektedir (Andreeff ve ark., 2000; Klug ve Cummings, 2002).

Hücre döngüsünde diğer bir denetim merkezi M kontrol noktasıdır. M kontrol noktası ile bağlantılı olan proteinler iğ ipliklerinin oluşumu ve bunların kromozom sentromerlerinin kinetoruyla yaptığı bağlanmayı engelleyerek hücrelerin anafaza girişini inhibe eder. Pek çok kinaz enzimi ve diğer proteinler iğ ipliklerinin

kurulduğu bu kontrol noktasında işe karışır. Bu kontrol mekanizmalarından hepsinde olmasa da bazılarında meydana gelen bir değişiklik normal hücreden kanserli hücre oluşumuna neden olur. Normal çoğalma kontrollerinin, düzenleyici mekanizma bileşenlerini kodlayan hücresel genlerdeki mutasyonlardan dolayı, etkilerini kaybettikleri görülür. Kinazları ve siklinleri kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar hücrelerin maliyn hale dönüşümlerinde önemlidir. Kanser kontrolsüz hücre bölünmesi ve metastaz yeteneği kazanması bu genetik değişikliklerin sonucudur. Genetik değişiklikler ise geniş kapsamlı olarak genomik dayanıksızlık, kromozom kaybı, kromozomların yeniden düzenlenmesi veya insan kromozomlarının lokuslarına yabancı DNA dizilerinin (genellikle viral DNA dizileri) girmesini kapsar (Klug ve Cummings, 2002; Güzey, 2007).

Apoptosis, hücrelerin normal ölüm mekanizmasıdır. Programlanmış biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerin bir setini kapsamaktadır. Normal dokuların oluşumunda, bakımında ve bozulmasında önemli bir rol oynamakla birlikte, çok hücreli organizmalarda sık ve yaygın olan bir işlemdir. Gelişme sırasında hemen hemen her dokuda ve birçok olgun dokuda gerçekleşmektedir. Apoptosis, büyüme sinyalinin olmadığı durumlarda otomatik olarak tetiklenmekte, aksi durumda hücreye canlılığını devam ettirmesi için devamlı sinyal verilmektedir. Hücre bölünmesi ve apoptosis arasındaki denge, organizmadaki hücre sayı dengesinin korunmasında kritik öneme sahiptir. Böylece olgun bir organizmadaki doku kitlesi sadece büyüme, farklılaşma ve hücre göçü ile korunmaz, aynı zamanda ve büyük oranda, apoptosis yöntemi ile hücrelerin kontrollü kaybedilmesiyle de korunmaktadır. Nekrozdan farkı, hücre zarı bütünlüğü kaybolmamakta ve hücre içeriği ortama yayılmamaktadır (Turner ve ark., 2004).

Apoptosis için üç önemli biyokimyasal yol bulunmuştur; hepsi sonuçta bir aspartat özellikli sitozin proteinaz olan kaspazlardan kaynaklanmaktadır. Birinci yol *Bcl-2* ailesinin aracılık ettiği mitokondriyal sitokrom C yoludur. *Apaf-1* aktive olması sonucu, kaspaz-9 ve sonra da kaspaz-3 aktive (Kaspazlar apoptotik hücre ölümü esnasında önemli rol oynayan multigen ailesinden oluşan sistein-proteaz grubu enzimlerdir.) olmaktadır. İkinci yol tümör nekroze edici faktör (TNF) reseptör ailesinin hücreye bağlanması kaspaz-8'i ve kaspaz-3'ü aktive etmektedir. Son olarak

da, granzime B (sitolik T hücresi ürünü) bir takım kaspazları aktive etmekte ve apoptozis başlamaktadır (Andreeff ve ark., 2000; Hostanska ve ark., 2003; Yin ve ark., 2004; Güzey, 2007).

Apoptosis süresince, çekirdek büzüşür ve kromatin yoğunlaşır. Bu olay gerçekleşince, DNA genelde nükleozomlar arasından nükleazlarca katalizlenmiş koparmalarla parçalara ayrılır. Hücrelerin komşularıyla bağlantısı kopar, yuvarlaklaşır, büzüşür ve genelde organelleri yalın plazma zarını içeren apoptotik cisimciklere parçalanır. Bu cisimcikler T hücreleri tarafından işaretlenir. Komşu hücreler tarafından fagosite edilir. Bu apoptosis sürecinin düzenlenmesi çok önemlidir. Çünkü bu süreçteki bir bozukluk ölmesi gereken bir hücrenin yaşaması ve belki de mutasyona uğramış bu hücrenin neoplastik (kanserli) hücre patlamasına yol açabilecek olmasıdır. Hücrelerin ölmemesi genetik bozukluğa ve mutasyonlu hücrelerin çoğalmasına yol açar (Andreeff ve ark., 2000; Turner ve ark., 2004).

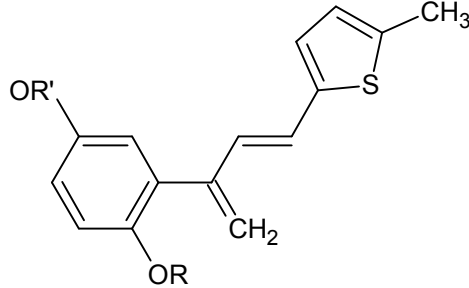
2.4.Şalkonların Antikanser Aktiviteleri

Şalkonların başta antikanser olmak üzere antimalaryal, antimikrobiyal, antiinflammatuvar, anti-anginal, anti-hepatotoksik, antioksidan ve anti-allerjik aktivite gibi geniş biyolojik aktiviteleri vardır (Kantam vd., Bandgar vd., Lunardi vd., 2003).

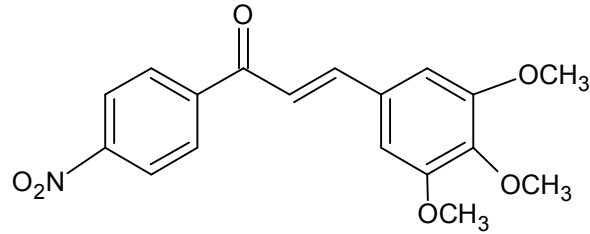
Nakamura vd. (2002) florlanmış 3,4-dihidroksişalkonlar üzerinde yaptıkları araştırmada, bu bileşiklerin antiperoksidasyon ve *in vitro* koşullarda antitümör aktivitelerini incelemişlerdir. Bu şalkonların fare bazofilik lösemi-1 hücreleri (RBL-1) üzerinde 5-lipoksigenaz inhibisyonu ve fare karaciğer mikrozomlarında Fe^{+3} -ADP indüklenmiş NADPH bağımlı lipid peroksidasyon üzerinde inhibisyon etkisi gösterdikleri belirlenmiştir. 6-floro-3,4-dihidroksi -2',4'-dimetoksi şalkonun HCC panelinde etkili olduğu belirlenmiştir.

Cheng vd. (2008) sentezledikleri 2',5'-dialkoksişalkon şalkon türevi bileşiklerin antikanser aktivite çalışması yaparak, bu seriden 2,5-dietoksi-(5-metildifenil)şalkon

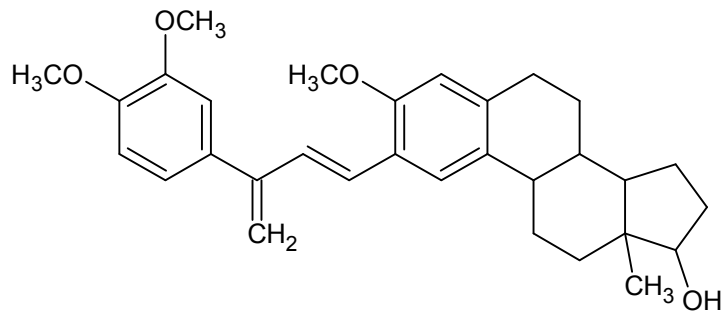
ve 2-etoksi-5metoksi-2-(5-metildifenil)şalkon insan kanser hücreleri üzerinde etkin olduklarını tespit etmişlerdir.

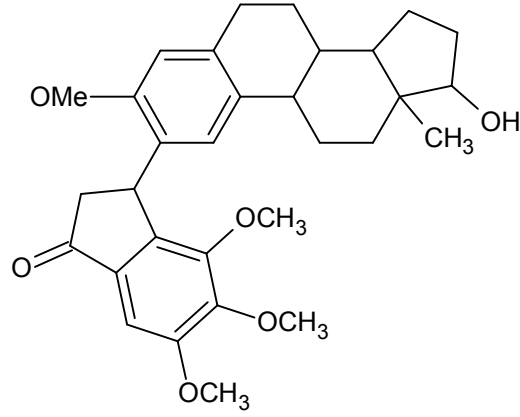


Bandgar vd. (2009) sentezledikleri metoksilat şalkon türevlerinde (2E)-1-(4-nitrofenil-3-(3,4,5-trimetoksifenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin kanser ile mücadelede etkili bir antikanser ajan olabileceğini gözlemlemişlerdir.

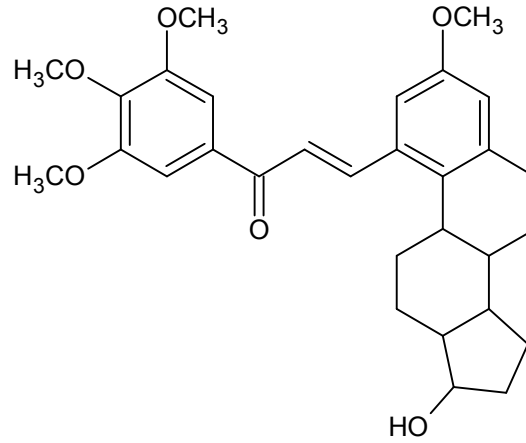


Lawrence vd. (2006) sentezledikleri şalkon türevlerinde 1-(3,4,dimetoksifenil)-3-[metoksiekstra-1,3,5-(10)-trien-17β-ol-2-il] ve 4,5,6-trimetoksi-3-[3-methoksiekstra-1,3,5 8(10)-trien-17-asetat-2-il]-indan-1-on bileşiklerinin göğüs kanserinde etkili olduğunu gözlemlemişlerdir.

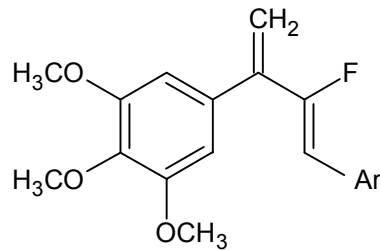




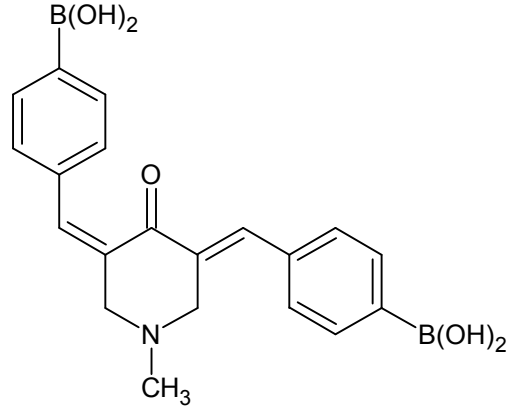
Saxena vd. (2007) sentezlemiş oldukları şalkon ürünleri içerisinde 1-(3,4,5-trimetoksifenil)-3-[metoksiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol-2-il]-2-propen-1-o bileşiğinin yapılan antikanser taraması sonucu aktif olduğunu belirtmişlerdir.



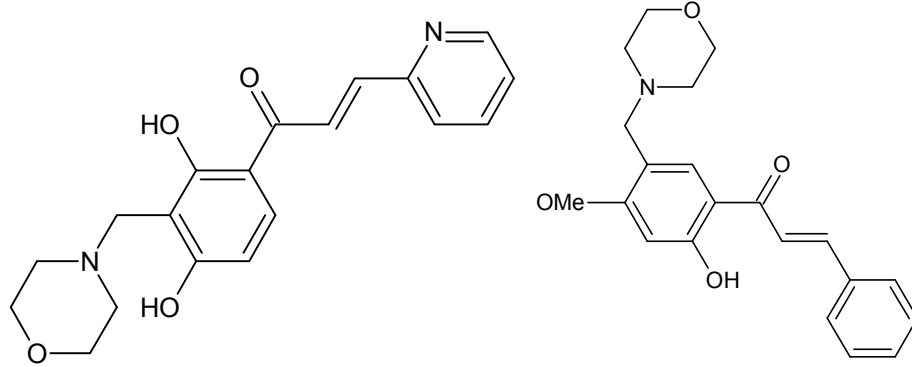
Lawrence vd. (2006) 3,4,5-trimetoksibenzoik asitten yola çıkarak sentezlemiş oldukları bileşikler α -nitril ve α -etil ester şalkonlarının, flor türevleri hariç, biyolojik aktivitesi açısından çok iyi sonuçların elde edilmediğini belirtmişlerdir.



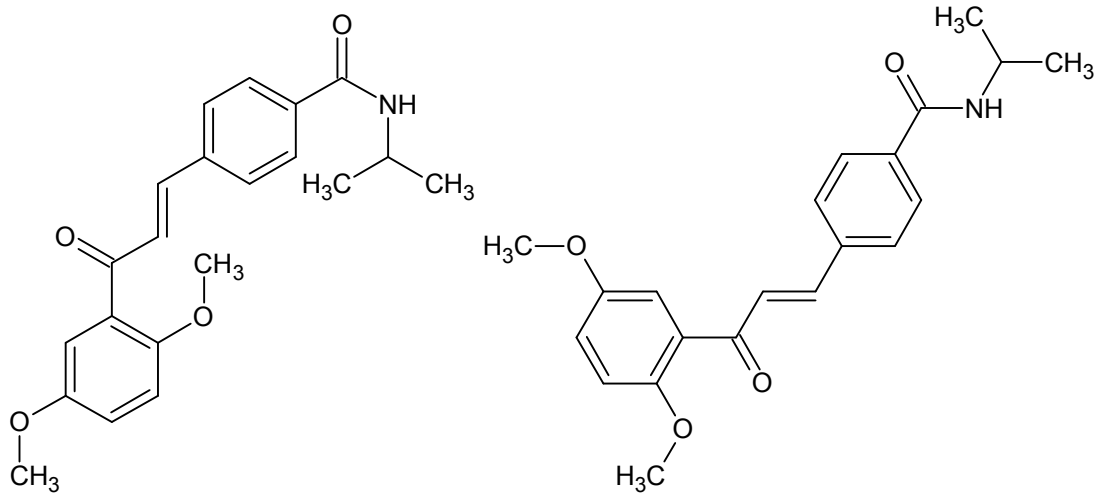
Modzelewska vd. (2006) borik asit yapısını barındıran yeni şalkon ürünlerini sentezlemişlerdir. Sentezlemiş oldukları şalkon serisinden 3,5-bis-(4-boronik asit benziliden)-1-metil-piperidin-4-on bileşiğinin kolon kanser hücrelerini inhibe ederek yüksek koruma sergilediğini bildirmişlerdir.



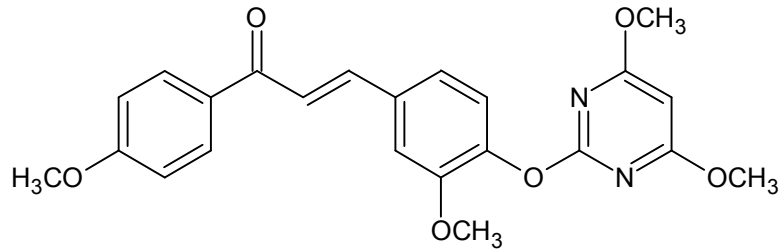
Bhaskar vd. (2008) 1,3-difenil-2-propen-1-on iskelet yapısını taşıyan bir seri heterosiklik şalkon türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezlemiş oldukları bileşiklerin insan kanser hücresi üzerinde sitotoksitesini incelediklerinde, (*E*)-1-[2,4-dihidroksi-3-(morfolinometil)fenil]-3-(piridin-2-il)prop-2-en-1-on ve (*E*)-1-[2-hidroksi-4-metoksi-5-(morfolinometil)fenil]-3-fenilprop-2-en-1-on bileşiklerinin seri içerisindeki en aktif bileşikler olduğunu bildirmişlerdir.



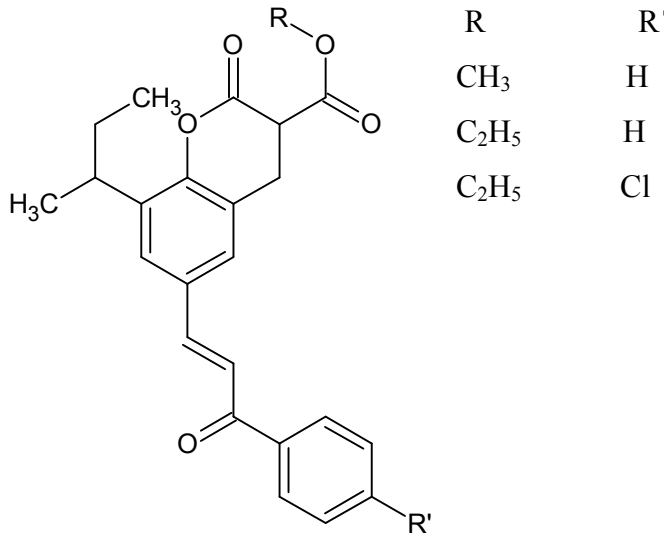
Tu vd. (2010) 2',5'-dimetoksi şalkon türevlerini sentezlemişler ve bu bileşikler içerisinde 4-(2-metiletil)karbamoil-2',5'-dimetoksi şalkon ve 4-tetra hidropirrolil-karbamoil-2',5'-dimetoksi şalkon bileşiklerinin mesane ve prostat kanser hücre dizilerine karşı sitotoksik etki sergilediğini belirtmişleridir. Ayrıca 4-tetrahidrohidropirrolil-karbamoil-2',5'-dimetoksi şalkonun antimitotik ajan olarak kullanılabileceğini tarama sonucundaki verilerin desteklediğini bildirmişlerdir.



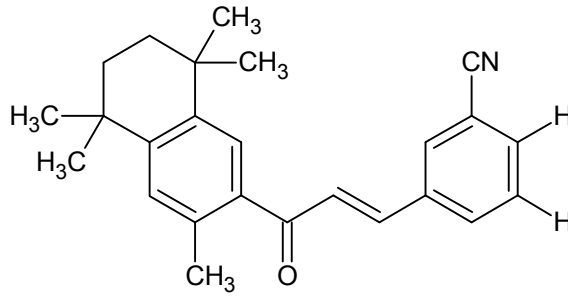
Jin vd. (2011) sentezlemiş oldukları şalkon türevlerinin çeşitli insan kanser hücre dizisindeki sitotoksitesini inlemişler ve 3-(4-(4,6-dimetoksi pirimidin-2-iloksi)fenil)-1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on'un insan kanser hücre dizisinin sitotoksik etkisi Curcumin ile karıştırıldığında sentezlenen bileşiğinin daha fazla koruma sağladığını bildirmişlerdir.



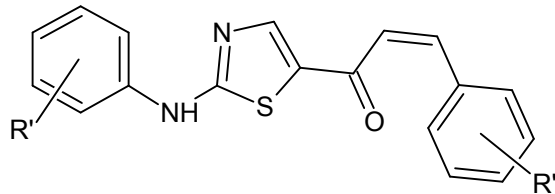
Sashidhara vd. (2010) kumarin-şalkon hibritleşmesiyle oluşan yeni bir seri bileşik sentezlemişler ve biyolojik açıdan antikanser aktivitesini incelediklerinde 3.59-8.12 μM IC_{50} ' de metil 8-sec-butil-2-okso-6-(3-okso-3-fenilprop-1-enil)-2H-kromen-3-karboksilat, etil 8-sec-butil-2-okso-6-(3-okso-3-fenilprop-1-enil)-2H-kromen-3-karboksilat ve etil 8-sec-bütül-6-(3-(4-klorofenil)-3-oksoprop-1-enil)-2-okso-2H-kromen-3-karboksilat bileşiklerinin seri içerisindeki aktif bileşikler olduğunu belirtmişlerdir.



Mizuno vd. (2010) retinoid şalkon ürünlerini sentezlemişler ve bu türevlerin antikanser aktivitesini incelediklerinde (*E*)-3-(3-okso-3-(3,5,5,8,3-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-il)prop-1-enil)benzanitrilin, IC₅₀ değerinin 0.66 µM konsantrasyonunda inhibitör aktivite gösterdiğini bulmuşlardır.



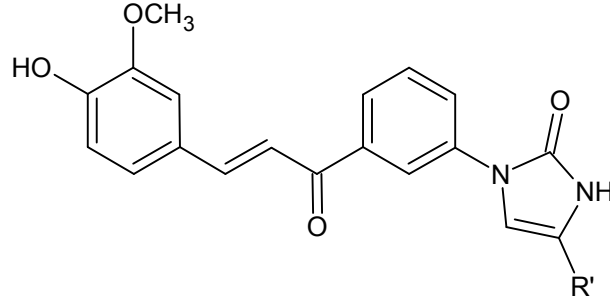
Shi vd. (2010) (*E*)-1-(4-metil-2-arilaminotiyazol-5-il)-3-arilprop-2-en-1-on türevlerinin antikanser aktivitesini incelediklerinde, seri içerisindeki -Cl, -F, CH₃, R, -OCH₃ yapıları taşıyan türevlerin aktif olduklarını tespit etmişlerdir.



R : 3,4-Cl, 3,4-Cl, 2-CH₃, 3-Cl, 3-Cl-4-F

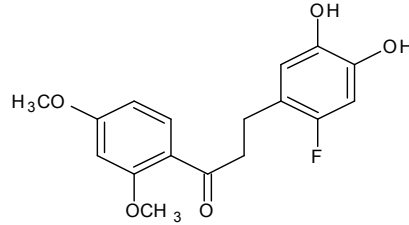
R'' : H, 3-OCH₃, 3,4,5-OCH₃, 3-OCH₃, 3,4,5-OCH₃

Kamal vd. (2010) hazırladıkları imidazol bağlı yeni şalkon türevlerinin lösemi, akciğer, kolon CNS, melanoma, yumurtalık, böbrek, prostat ve göğüs kanserleri üzerine yapmış oldukları antikanser aktivite tarama testlerinde, sentezlemiş oldukları bileşikler içerisinde, 4-fenil, 4-metoksifenil ve 4 klorofenil süstituentleri taşıyan bileşiklerin kanser hücrelerine karşı iyi aktivite gösterdiği ve yeni antikanser ilaç tasarımında önder bileşikler olabileceğini belirtmişlerdir.

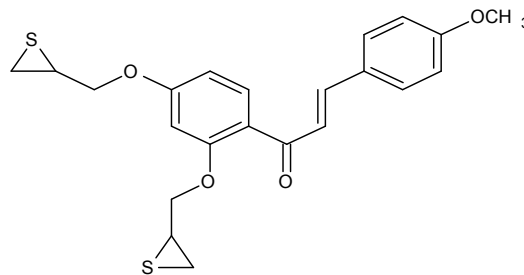


R': Fenil, 4-metoksi fenil, 4-kloro fenil

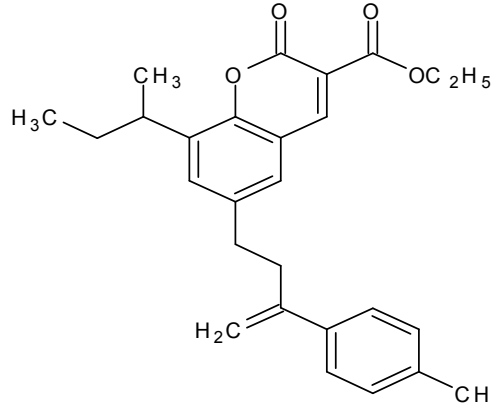
2,5 veya 2,4 dimetoksiasetofenondan yola çıkarak farklı konumlarda flor atomu içeren benzaldehitler ile yeni şalkon türevlerini sentezleyen Nakamura vd. (2002) bu bileşiklerin *in vitro*, antitümör aktivitelerini test ederek bu seri içerisinde 6-floro-3,4-dihidroksi-2',4'-dimetoksi şalkonun en aktif bileşik olduğunu bulmuşlardır.



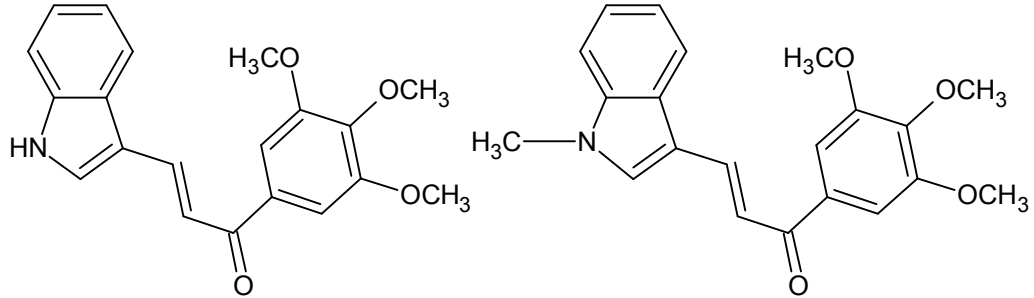
NaveNam vd. (2011) topoizomeraz enzim hedefli antikanser ajanı bulmak amacıyla oksiranilmetoksi ve tiiranilmetoksi şalkon türevlerini hazırlamışlardır. Sentezlemiş oldukları bileşiklerin antikanser çalışması sonucu bu seri içerisinde belirtmiş oldukları en aktif bileşik aşağıda verilmiştir.



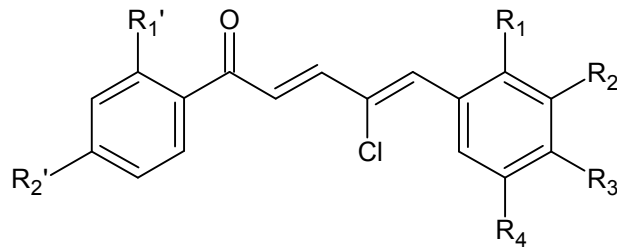
Bir seri kumarin şalkon hibritlerinin sentezini gerçekleştiren Sashidhara vd. (2010), bu seri içerisinde 3 tane bileşiğin %50'lik inhibisyon konsantrasyonunun 3.59-8.12 Mm aralığında olduğunu ve özellikle 4-metilfenil taşıyan türevin seçici olarak antikanser aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



Kumar vd. (2010) indolil şalkonları sentezleyerek, bu bileşiklerin pankreas kanseri hücre dizisinde antikanser aktivitesini değerlendirdiklerinde nonsübstitüe indol ve N-metil indol türevlerinin aktif olduklarını tespit etmişlerdir.



Bandgar ve Gawande (2010) sentezledikleri β -klorovinil şalkonlarının antikanser aktivite çalışması sonucunda 5-kloro-1-(2,4-dimetoksifenil)-5-(sübstitüe fenil)-penta-2,4-dien-1-on türevinde en aktif çıkan bileşikler aşağıdaki tabloda verilmiştir.



Tablo1. Sentezlenen bileşğin fonksiyonel grupları

R ₁ '	R ₂ '	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
OCH ₃	OCH ₃	H	H	Cl	H
OCH ₃	OCH ₃	H	Cl	H	H
OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H
H	OCH ₃	H	H	Cl	H

BÖLÜM 3

GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Gereçler

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Çalışmada kullanılan çözücüler ve tüm kimyasal maddeler sentez için uygun niteliktedirler. Bu kimyasal maddeler ve katalog numaraları aşağıda verilmiştir.

Tablo 2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Madde adı	Firma adı	Katalog no
Benzaldehit	Aldrich	B1334
4-Florobenzaldehit	Fluka	46570
Anisaldehit	Fluka	10440
4-Nitrobenzaldehit	Merck	S5112666905
4-Triflorometil benzaldehit	Aldrich	22,494-4
4-Triflorometiltiyo benzaldehit	Aldrich	AL529141
4-Triflorometoksibenzaldehit	Aldrich	370606
2-Tiyofenkarboksaldehit	Aldrich	T32409
2-Furaldehit	Aldrich	18,591-4
4-Klorobenzaldehit	Aldrich	112216
3,4-Diklorobenzaldehit	Aldrich	D56608
2,4-Diklorobenzaldehit	Acros	11316
4'-Morfolin asetofenon	Aldrich	119865-5G
4'-(Metilsülfonil)asetofenon	Aldrich	549304-5G
Sodyum sülfat	Fluka	719262
Sodyum hidroksit	Riedel-de Haen	06203

3.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Yapılan Reaksiyon İzlemeleri ve Saflık Kontrolleri

Reaksiyon takibi ve elde edilen maddelerin saflık derecelerini saptamak amacıyla İnce Tabaka Kromatografisinden (İTK) yararlanıldı.

Plaklar: İnce tabaka kromatografisi analizlerinde; adsorban olarak 25 mm kalınlığında Silika Jel 60 F₂₅₄ (Merck) ile kaplanmış 20x20 cm boyutlarındaki hazır alüminyum plaklar kullanıldı.

Çözücü sistemleri: Sentezlenen bileşiklerin kromatografik kontrollerinde; ÇS-1: Etil asetat: Kloroform (3: 2)
Çözücülerinden oluşan hareketli faz kullanıldı.

Sürükleme işlemi: Oda sıcaklığında kromatografi tanklarına hareketli faz konulduktan ve tankların çözücü buharı ile doyurulmasından sonra sürükleme işlemi gerçekleştirildi. Sürükleme işlemi tamamlandıktan sonra plaklar açık havada kurutuldu.

Lekelerin görünür hale getirilmesi: Başlangıç maddeleri ve ürünlerin lekelerinin belirlenmesinde aşağıdaki teknikler uygulanmıştır.

-254 nm dalga boyundaki UV ışığı altında bakıldı.

-İyot buharı ile doyurulmuş, kapalı bir tankın içerisine plakların yerleştirilmesi ile lekeler görünür hale getirildi.

3.1.3. Erime noktası tayinleri

Sentezlenen bileşiklerin erime derecesi tayini, Stuart Melting Point SMP30 ile ISOLAB marka kapiler mikro tüpler içerisinde yapıldı ve sonuçlar düzeltilmeden verildi.

3.1.4. Elementel Analizler (C, H, N, S tayini)

Sentezlenen orijinal bileşiklerin Elementel analizleri (CHNS), Thermo Scientific Flash 2000 Organic Elementar Analyzer cihazı kullanılarak yapıldı.

3.1.5. Spektral Analizler

3.1.5.1. UV-vis Spektrumları

UV-vis spektrumları, PG Instruments marka T80+ UV/VIS spektrofotometre ile 190-1100 nm dalga boyu aralığında alınmıştır.

3.1.5.2 FTIR spektrumları

Numuneler Fourier-Transform IR spektrumları, Bruker Alpha 4000-400 cm^{-1} dalga boyu aralığında, ATR modülü kullanılarak incelenmiştir. FTIR ölçümlerinden önce numuneler vakumda 60 °C'de kurutulmuştur.

3.1.5.3. NMR spektrumları

Elde edilen orijinal bileşikler ^1H NMR spektrumları, Gaziosmanpaşa Üniversitesi'nde Bruker Avance 400 MHz spektroskopisinde, kullanılarak yaklaşık 20 mg maddenin CDCl_3 ve $\text{DMSO}-d_6$ içindeki çözeltisinde TMS'ye karşı alındı. Piklerin kimyasal kayma değerleri ppm cinsinden değerlendirildi ve etkileşme sabitleri Hz olarak verildi.

3.2. Yöntemler

3.2.1. Şalkonların Genel Sentez Yöntemi

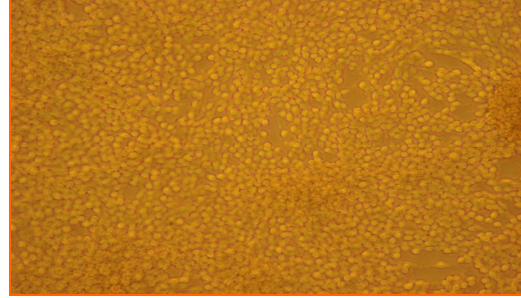
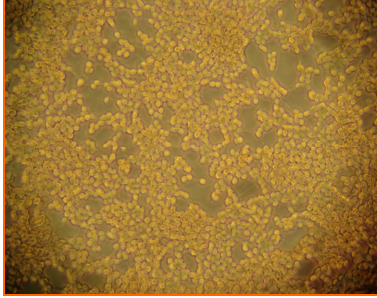
Eşdeğer mollerde alınan süstitüe benzaldehit veya keton türevleri 25 mL metanolde çözümlere oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Karışmakta olan çözeltiler üzerine bileşiklerinin 3 ekivalenti kadar katı NaOH ilave edildi. Karıştırma işlemine 2 gün süreyle devam edildi. Bir gece boyunca buzdolabında bekletildi. Reaksiyonun tamamlandığı İTK ile belirlendikten sonra diklorometan ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutuldu. Kurutulan organik faz içerisindeki $MgSO_4$ süzülerek uzaklaştırıldı. Organik faz içerisindeki çözücü evaporatörde uçuruldu ve elde edilen katı az miktarda DCM/n-hekzan karışımı ilave edilerek kristallendirilmeye bırakıldı. Elde edilen kristaller süzme işlemi esnasında diyetilerle yıkanarak saflaştırıldı.

3.3. Antikanser aktivite çalışmaları *

3.3.1. Biyolojik Aktivite Testleri İçin Kullanılan Kimyasallar ve Hücreler

- * Tripsin EDTA (%25) (Sigma)
- * Penicilin streptomycin solüsyonu (Sigma)
- * Fetal Bovine Serum (Heat inactivated) (Sigma)
- * Dulbecco's Modified Eagle's Medium- High glucose (Sigma)
- * Cell proliferation ELISA, BrdU kit (Roche)

C6 (Sıçan Beyin Tümör Hücresi) hücreleri İstanbul Üniversitesi Moleküler Biyoloji Bölümü'nden temin edildi.



Şekil 1. C6 (Sıçan Beyin Tümör Hücresi) Şekil 2. HeLa (İnsan Rahim Kanseri Hücresi)

3.3.2. Cihazlar

ELİSA (Rayto RT-2100C microplate reader)

Manyetik karıştırıcı (IKA)

Vakum pompası

Etüv

İnkübatör CO₂ Water-jacketed (Nuair US Autoflow)

Steril kabin (Esco class II type A2)

Santrifüj (Hettich EBA20)

Mikroskop (Olympus CX21)

*Antikanser aktivite çalışmaları Gaziosmanpaşa Üniversitesi'nde Ayşe Şahin, İbrahim Demirtaş ve Şaban Tekin tarafından yapılmıştır.

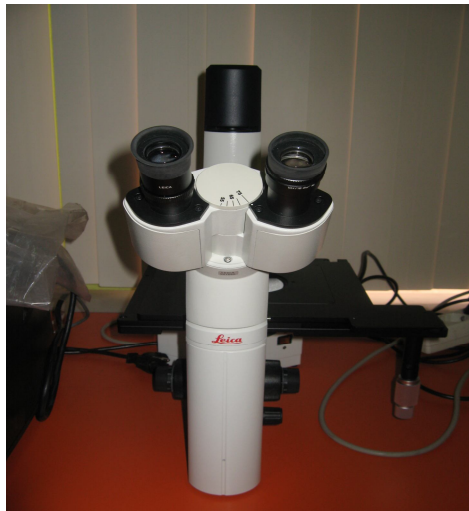
3.3.3. Biyolojik Materyaller

3.3.3.1. C6 Hücrelerinin Hücre Kültürü

Tüm işlemler steril kabinde gerçekleştirildi. Steril kaplarda bulunan Vero hücrelerinin bulunduğu besiyeri uzaklaştırıldı, hücreler tripsin-EDTA (10 mL) ile 1-2 dakika inkübe edildi (veya CO₂ inkübatöründe, 37°C). Böylece yüzeye yapışan hücrelerin yüzeyden sökülmesi sağlandı. İnkübatörden çıkarılan kap içerisine besi yeri DMEM- (10 mL) eklenerek ortam nötralize edildi ve kap çalkalanarak hücre süspansiyonu falkon tüpüne aktarıldı, (600 RPM, 5 dk.) santrifüj edilerek hücrelerin çökeltmesi sağlandı.

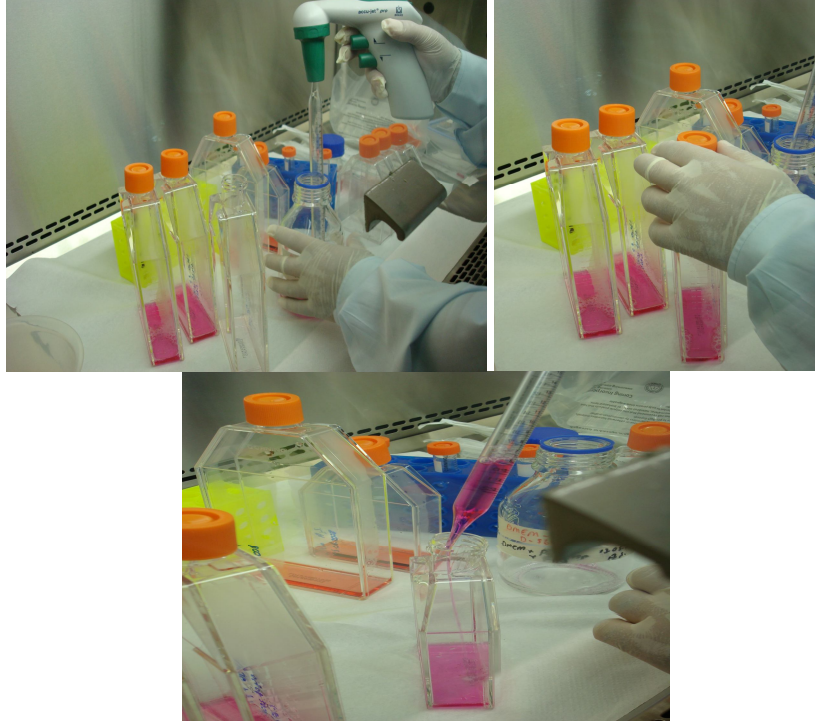


Şekil 3. İnkübatör



Şekil 4. Inverted (ters) mikroskop

Besiyeri steril olarak boşaltıldıktan sonra, hücre çökeltisi DMEM + besi yeri (1-3 mL) ile bir pipet yardımı ile süspansiyon haline getirildi. Diğer taraftan steril 250 mL'lik kaplara 20 mL DMEM besi yerinden konuldu.

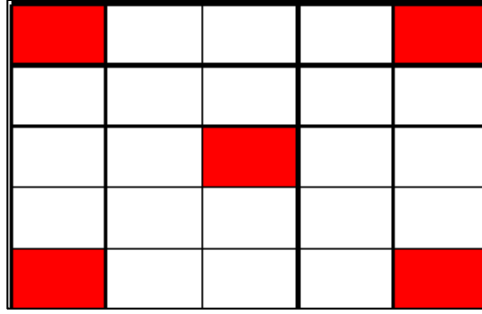


Şekil 5. Besi yerlerinin hücre kültür kaplarına alınışı (Pasajlama)

Bu kaplara süspansiyon edilen hücrelerden 1 mL konuldu ve kaplar kapakları yarı açık halde inkübatöre yerleştirildi. Bu işlem (split) her 4 günde bir tekrarlandı. Her seferde hücrelerin büyümesi ve kontamine olup olmadığı inverted mikroskop altında kontrol edildi.

3.3.3.2. Hücrelerin Sayılması İşlemi

Besi yeri ile süspansiyon edilen karışımdan 10 µL alınarak Thoma Lamına damlatıldı. 5 kuyucukta bulunan hücreler mikroskop altında sayıldı.



Şekil 6. Hücre sayma işlemi

Hücre sayısı= 5 kuyucuktan sayılan hücre sayısı x 50.000 x seyreltme faktörü

3.3.4. Biyolojik Aktivite Testleri

3.3.4.1. Testler için ekstrelerin elde edilmesi ve stok çözeltilerin hazırlanması

Örneklerin DMSO daki çözeltileri (20 mg/mL) hazırlandı. Oluşan yeni çözeltiler 0,22 mikronluk steril filtreler kullanılarak steril falcon (15 ml) tüplerine süzüldü ve -20°C'de saklandı.

3.3.4.2. *In Vitro* Tümör Hücreleri (Vero, HeLa, C6) proliferasyon deneyi (kolorimetrik):

Hücre kültür flaskları içinde yer alan hücrelerden besi yeri uzaklaştırıldı. Daha sonra flasklara 10 mL Tripsin EDTA çözeltisi eklendi, böylece yüzeye yapışan hücrelerin yüzeyden sökülmesi sağlandı ve 5 dakika CO₂ inkübatörde (37°C) bekletildi. Üzerine DMEM (+) (10 mL) eklendi Oluşan karışım falcon tüpüne alındı, santrifüj (600 RPM, 5 dakika) edildi. Süpernatant kısım döküldü ve beyaz kısım üzerine DMEM (+) (2-3 mL) eklendi. Bu karışımdan 20 µL alınarak 40 µL Trypan blue boyası ile karıştırıldı ve 20 µL Thoma Lamına damlatıldı. Üzeri bir lamelle kapatıldı ve sayım alanındaki toplam 5 kuyucukta bulunan hücreler (mavi boyanmayan canlı hücreler) mikroskop altında sayıldı.

Kontrol haricindeki tüm kuyucuklara kimyasal maddelerin stok çözeltilerinden steril stok çözeltilerinden 2 değişik konsantrasyon (1000 ve 500 µg/ml) verecek şekilde belirlenen kuyucuklara eklenmesinden sonra kuyucuklardaki toplam sıvı hacmi 200 µl ye tamamlandı.

Negatif kontrol kuyucuklarına test maddeleri yerine steril çözücü madde (DMSO) eklendi ve hücreler 24 saat inkübe edildi. Tüm işlemler steril kabinde gerçekleştirildi.

Bu süre sonunda hücre proliferasyon deneyi üretici firmanın protokolüne göre BrdU cell ELİSA yöntemiyle tespit edildi. Tüm testler üç tekrarlı ve üç kez yapılmıştır.

Tablo 3. Proliferasyon Denemeleri Deney Dizaynı (500 µg/ml)

	KONTROL	DMSO/DPBS (1:3)	ÖRNEK
HÜCRE	100 µL	100 µL	100 µL
DMSO	-----	5 µL	-----
ÖRNEK	-----	-----	5 µL
DMEM	100 µL	95 µL	95 µL
TOPLAM	200 µL	200 µL	200 µL

Tablo 4. Proliferasyon Denemeleri Deney Dizaynı (250 µg/ml)

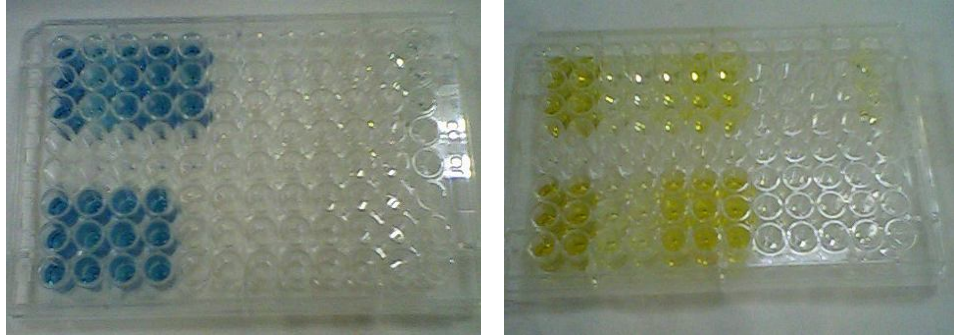
	KONTROL	DMSO	ÖRNEK
HÜCRE	100 µL	100 µL	100 µL
DMSO	-----	2,5 µL	-----
ÖRNEK	-----	-----	2,5 µL
DMEM	100 µL	97,5 µL	97,5 µL
TOPLAM	200 µL	200 µL	200 µL

Tablo 5. Proliferasyon Denemeleri Deney Dizaynı (100 µg/ml)

	KONTROL	DMSO	ÖRNEK
HÜCRE	100 µL	100 µL	100 µL
DMSO	-----	1 µL	-----
ÖRNEK	-----	-----	1 µL
DMEM	100 µL	99 µL	99 µL
TOPLAM	200 µL	200 µL	200 µL

3.3.4.3. BrdU cell ELİSA testinini yapılışı

- 1) 96-well'lik mikroplatelerde Çizelge 3.1. ve Çizelge 3.2. belirtilen çizelgedeki deney dizaynı gerçekleştirildi ve 24 saat 37°C, %5 CO₂ inkübatörde inkübasyona bırakıldı.
- 2) 24 saatin sonunda kuyucuklara 20 µl BrdU etiketleme solüsyonundan eklendi ve 4 saat 37°C, %5 CO₂ inkübatörde inkübasyona bırakıldı.
- 3) Etiketlenen kuyucuklardaki çözelti ters çevrilerek boşaltıldı ve 200 µl FixDenat eklendi ve 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
- 4) FixDenat solüsyonu uzaklaştırıldıktan sonra 200 µl anti-BrdU-POD solüsyonu eklendi ve 90 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
- 5) Anti-BrdU-POD solüsyonu uzaklaştırıldıktan sonra tüm kuyucuklar 3 x 200 µl yıkama solüsyonu ile yıkandı. Daha sonra tüm kuyucuklara 100 µl substrat solüsyonu eklendi ve 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
- 6) Tüm kuyucuklara 25 µl 1M H₂SO₄ çözeltisi ilave edilmeden önce ve sonra ELİSA okuyucuda 450 ve 650 nm deki absorbanları ölçüldü.

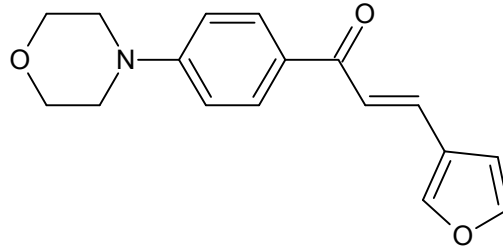


Şekil 7. 96 kuyucuklu mikroplate

BÖLÜM 4 BULGULAR

4.1. Sentezlenen Maddeler

4.1.1. 3-(Furan-2-il)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (I) Sentezi:



0,200 g (1 mmol) 4-morfolin-asetofenon ile 0,094 g (1 mmol) 2-furaldehit, 0,12 g (3 mmol) NaOH, 25 mL MeOH kullanılarak **3.2.1.**'de verilen yöntemle göre 3-(furan-2-il)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (**I**) elde edilmiştir. Verim % 68.8. Koyu yeşil renkli toz madde, e.n.: 179,9-182°C. Sıcak etanol ve metanolda, diklormetanda, kloroformda, asetonunda, etilasetatda, DMSO'da çözünüyor.

Elementel Analiz (C, H, N tavrini)

Analiz : C₁₇H₁₇NO₃ için :

Hesaplanan : C, 72,07; H, 6,05; N,4,94

Bulunan : C, 71,84; H, 6,01; N,5,11

Spektral Bulgular

UV Spektrumu λ_{maks} (nm): 264, 358 (100 mL'sinde 1 mg madde içeren DMC'li çözelti).

FTIR Spektrumu λ_{maks} (cm⁻¹):

3077, 3003 (aromatik C-H gerilme bandı); 2970, 2893, 2852 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandı); 1644 (C=O gerilme bandı); 1580, 1542, 1515, 1472

(aromatik halka ve şalkon grubuna ait C=C); 1381, 1356, 1301 (alifatik C-H eğilme bandı); 1188 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1126 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 813 (1,4-di substitüentine ait C-H eğilme bandı).

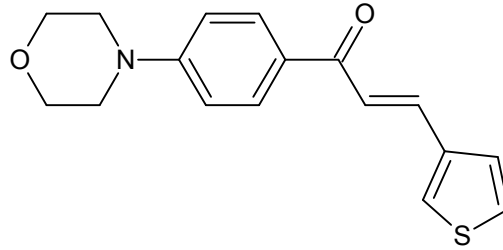
¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm:

3.32 (t, 4H, morfolin halkasındaki C3 ve C5'e ait -CH₂), 3.75 (t, 4H, morfolin halkasındaki C2 ve C6' ya ait -CH₂), 6.68 (dd, 1H, *J*₁=2 Hz, *J*₂=1.6 Hz furan halkasına C₃'e ait -CH-), 7.03 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, karbonilin meta konumundaki -CH-), 7.06 (d, 1H, *J*₁=3.2 Hz, furan halkasına C₄'e ait -CH-), 7.50 (d, 1H, *J*₁=15.6 Hz, karbonile bağlı -CH=), 7.56 (d, 2H, *J*=15.2 Hz, furana bağlı =CH-), 7.89 (d, 1H, *J*=0.8 Hz, furana ait C₂'e -CH-), 7.99 (d, 2H, *J*=9.2 Hz, karbonilin orto konumundaki -CH-).

¹³C NMR:

(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 47.2, 66.3 (-NCH₂CH₂O-); 186.4 (C=O); 129.4, 119.4 (-CO-CH=CH-); 154.5, 151.9, 146.2, 130.8, 127.9, 116.4, 113.6, 113.4 (Ar-C).

4.1.2. 1-[4-(Morfolin-4-il)fenil]-3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (II) Sentezi:



0,2 g (1 mmol) 4-morfolino-asetofenon ile 0,1 g (1 mmol) 2-tiyofen karbaldehit, 0,12 g (3 mmol) NaOH, 25 ml MeOH kullanılarak **3.2.1.**'de verilen yönteme göre 1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (**II**) elde edilmiştir. Verim % 45. Sarı renkli kristal madde, e. n.: 156,2–158,1°C. Sıcak etanol ve metanolda, diklormetanda, kloroformda, asetonunda, etilasetatda, DMSO'da çözünüyor.

Elementel Analiz (C, H, N tavinini)

Analiz : C₁₇H₁₇NO₂S için,

Hesaplanan : C, 68,20; H, 5,72; N,4,68; S,10,09

Bulunan : C, 68,02; H, 5,53; N,4,46; S,10,39

Spektral Bulgular

UV Spektrumu λ_{maks} (nm): 244, 227, 358 (100 mL'sinde 1 mg madde içeren DCM'li çözelti).

FTIR Spektrumu λ_{maks} (cm⁻¹):

2961 (aromatik C-H gerilme bandı); 2889, 2840 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandı); 1641 (C=O gerilme bandı); 1598, 1574, 1444, 1422 (aromatik halka ve şalkon grubuna ait C=C); 1380, 1356, 1307 (alifatik C-H eğilme bandı); 1188 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1120 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 1096-1089 (C-Cl); 809 (1,4-disübstitüentine ait C-H eğilme bandı); 714 (C-S gerilme bandı).

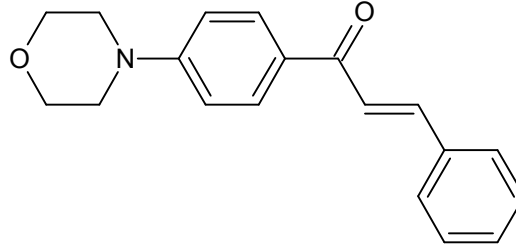
¹H NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm:

3.33 (t, 4H, morfolin halkasındaki C3 ve C5'e ait -CH₂), 3.75 (t, 4H, morfolin halkasındaki C2 ve C6' ya ait -CH₂), 7.04 (d, 2H, *J*=9.2 Hz karbonilin orto konumundaki -CH-), 7.19 (dd, 1H, *J*=3.6 Hz tiyofen halkasındaki C₃ -CH-), 7.57 (d, 1H, *J*=15.2 Hz, karbonile bağlı -CH=), 7.66 (d, 1H, *J*=3.2 Hz tiyofen halkasındaki C₄-CH-), 7.76 (d, 1H, *J*=5.2 Hz tiyofen halkasındaki C₂ -CH-), 7.84 (d, 1H, *J*=15.2 Hz tiyofen halkasındaki =CH-), 8.01 (d, 2H, *J*=9.2 Hz, karbonilin meta konumundaki -CH-).

¹³C NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm:

47.2, 66.3 (-NCH₂CH₂O-); 186.5 (C=O); 140.5, 127.8 (-CO-CH=CH-); 154.5, 135.5, 132.5, 130.8, 130.2, 129.1, 121, 113.6 (Ar-C).

4.1.3. 1-[4-(Morfolino-4-il)fenil]-3-fenilprop-2-en-1-on (III) Sentezi:



0,2 g (1 mmol) 4-morfolin-asetofenon ile 0,1 g (1 mmol) benzaldehit, 0,12 g (3 mmol) NaOH, 25 mL MeOH kullanılarak **3.2.1.**'de verilen yönteme göre 1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-fenilprop-2-en-1-on (**III**) elde edilmiştir. Verim % 67. Açık yeşil renkli kristal madde, e. n: 173,3-175,6°C. Sıcak etanol ve metanolda, diklormetanda, kloroformda, asetonda, etilasetatda, DMSO'da çözünüyor.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₁₉H₁₉NO₂ için,

Hesaplanan : C, 77,79; H, 6,53; N, 4,77

Bulunan : C, 77,50; H, 6,55; N, 4,96

Spektral Bulgular

UV Spektrumu λ_{maks} (nm): 227, 264, 304, 354, 357 (100 mL'sinde 1 mg madde içeren DMC'li zelti).

FTIR Spektrumu λ_{maks} (cm⁻¹):

3180,3151 (aromatik C-H gerilme bandı); 2867-2847 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1643 (C=O gerilme bandı); 1583, 1515, 1495, 1445 (aromatik halka ve şalkon grubuna ait C=C); 1378, 1339, 1307 (alifatik C-H eğilme bandı); 1220 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1118 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 818 (1,4-disübstitüentine ait C-H eğilme bandı); 766 (mono substitüent C-H).

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm:

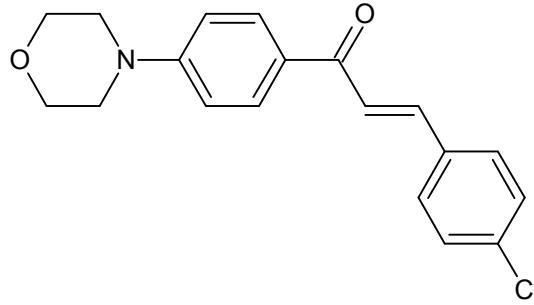
3.33 (t, 4H, morfolin halkasındaki C3 ve C5'e ait -CH₂), 3.75 (t, 4H, morfolin halkasındaki C2 ve C6' ya ait -CH₂), 7.44-7.48 (m, 3H, nonsbstite fenil halkasına

ait *para* ve orto konumundaki -CH-), 7.68 (d, 1H, $J=15.6$ Hz, karbonile bağlı -CH=), 7.88 (dd, 2H, $J_1=J_2=2.4$ Hz, nonsüstitüe fenil halkasına ait -CH-), 7.94 (d, 1H, $J_1=15.6$ Hz, nonsüstitüe fenil halkasına ait =CH-), 8.09 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, karbonilin meta konumundaki -CH-).

¹³C NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm:

47.2, 66.3 (-NCH₂CH₂O-); 187 (C=O); 142.7, 122.6 (-CO-CH=CH-); 154.6, 135.5, 131.04, 130.7, 129.34, 129.14, 127.9, 113.54 (Ar-C).

4.1.4. 3-(4-Klorofenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (IV) Sentezi:



0,2 g (1 mmol) 4'-morfolino-asetofenon ile 0,137 g (1 mmol) 4-klorobenzaldehit, 0,12 g (3 mmol) NaOH, 25 mL MeOH kullanılarak **3.2.1.**'de verilen yöntemle göre 3-(4-klorofenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (**IV**) elde edilmiştir. Verim % 69. Sarı renkli kristal madde, e. n: 203-205°C. Diklormetanda, kloroformda, asetonda, etilasetatda, DMSO'da çözünür, etanol ve metanolde çözünmez.

Elementel Analiz (C, H, N tavini)

Analiz : C₁₉H₁₈ClNO₂ için,

Hesaplanan : C, 69,62; H, 5,53; N,4,27

Bulunan : C, 69,47; H, 5,52; N,4,57

Spektral Bulgular

UV Spektrumu λ_{maks} (nm): 230, 311, 355 (100 mL'sinde 1 mg madde içeren DMC'li çözelti).

FTIR Spektrumu λ_{maks} (cm^{-1}) :

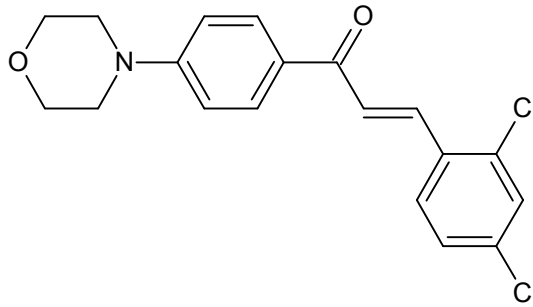
2967 (aromatik C-H gerilme bandı); 2895, 2845 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1644 (C=O gerilme bandı); 1583, 1487, 1445 (aromatik halka ve şalkon grubuna ait C=C); 1379, 1337, 1313 (alifatik C-H eğilme bandı); 1188 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1079 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 1118 (C-Cl gerilme bandı).

 ^1H NMR (400 MHz) ($\text{CDCl}_3-d_6/\text{TMS}$) δ ppm:

3.36 (t, 4H, morfolin halkasındaki C3 ve C5'e ait $-\text{CH}_2$), 3.89 (t, 4H, morfolin halkasındaki C2 ve C6' ya ait $-\text{CH}_2$), 6.94 (d, 2H, $J=9.2$ Hz, karbonilin meta konumundaki $-\text{CH}$ -), 7.40 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, Cl'a göre meta konumundaki $-\text{CH}$ -), 7.55 (d, 1H, $J=15.6$ Hz, karbonile bağlı $-\text{CH}=\text{C}$), 7.59 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, Cl'a göre orto konumundaki $-\text{CH}$ -), 7.76 (d, 1H, $J=15.6$ Hz, *p*-Cl fenil halkasına bağlı $=\text{CH}$ -), 8.03 (d, 2H, $J=9.2$ Hz, karbonilin orto konumundaki $-\text{CH}$ -).

 ^{13}C NMR (400 MHz) ($\text{CDCl}_3-d_6/\text{TMS}$) δ ppm:

47.4, 66.5 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 187.8 ($\text{C}=\text{O}$); 141.8, 122.4 ($-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$); 154.3, 135.9, 133.8, 131.2, 129.4, 129.2, 128.6, 113.3 (Ar- C).

4.1.5. 3-(2,4-Diklorofenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (V) Sentezi:

0,2 g (1 mmol) 4'-morfolino-asetofenon ile 0,171 g (1 mmol) 2,4 diklorobenzaldehit, 0,12 g (3 mmol) NaOH, 25 ml MeOH kullanılarak 3.2.1.'de verilen yönteme göre 3-(2,4-diklorofenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (V) elde edilmiştir. Verim %42. Sarı renkli kristal madde, e.n: 135-137°C. Diklormetanda, kloroformda, asetonunda, etilasetatda, DMSO'da çözünüyor, etanol ve metanolde çözünmüyor.

Elementel Analiz (C, H, N tavrini)

Analiz : C₁₉H₁₇Cl₂NO₂ için,

Hesaplanan : C, 63,00; H, 4,73; N, 3,87

Bulunan : C, 63,17; H, 4,78; N, 4,17

Spektral Bulgular

UV Spektrumu λ_{maks} (nm): 235, 300, 355 (100 mL'sinde 1 mg madde içeren DMC'li çözelti).

FTIR Spektrumu λ_{maks} (cm⁻¹):

2962 (aromatik C-H gerilme bandı); 2880, 2847 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandı); 1649 (C=O gerilme bandı); 1583, 1547, 1464 (aromatik halka ve şalkon grubuna ait C=C); 1378, 1352, 1305 (alifatik C-H eğilme bandı); 1186 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1120 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 1096-1089 (C-Cl gerilme bandı); 926 (1,3,5 trisübstitüentine ait C-H eğilme bandı); 805 (1,4-di substitüentine ait C-H eğilme bandı).

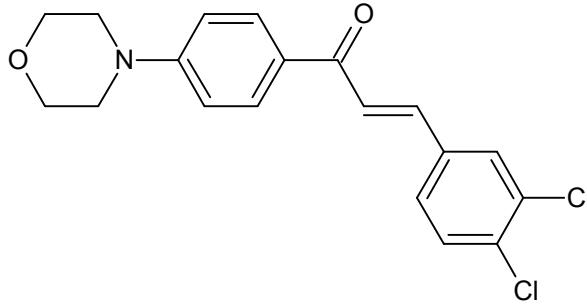
¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm:

3.35 (t, 4H, morfolin halkasındaki C3 ve C5'e ait -CH₂), 3.75 (t, 4H, morfolin halkasındaki C2 ve C6' ya ait -CH₂), 7,04 (d, 2H, *J*=9.2 Hz, karbonilin meta konumundaki -CH-), 7,65-7,53 (dd, 1H, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=2 Hz, 2,4,-diklorofenil halkasının C5'deki H), 7,74 (d, 1H, *J*=2 Hz, 2,4,-diklorofenil halkasının C3'deki H), 7,9 (d, 1H, *J*=15,6 Hz, karbonile bağlı -CH=), 8,03 (d, 1H, *J* =15,2 Hz, 2,4,-diklorofenil halkasının =CH), 8.1 (d, 2H, *J*=9.2 Hz, karbonilin orto konumundaki -CH-). 8,3 (d, 1H, *J* =8,8 Hz, 2,4,-diklorofenil halkasının C6'deki H).

¹³C NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm:

47.1, 66.3 (-NCH₂CH₂O-); 186.5 (C=O); 136.1, 126 (-CO-CH=CH-); 154.7, 135.6, 135.4, 132.2, 131.3, 130.2, 129.9, 128.3, 127.5, 113.5 (Ar-C).

4.1.6 3-(3,4-Diklorofenil)-1-[4-(morfolin-4-yl)fenil]prop-2-en-1-on (VI) Sentezi:



0,2 g (1 mmol) 4'-morfolino-asetofenon ile 0,171 g (1 mmol) 3,4-diklorobenzaldehit, 0,12 g (3 mmol) NaOH, 25 mL MeOH kullanılarak **3.2.1.**'de verilen yönteme göre 3-(3,4-diklorofenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (**VI**) elde edilmiştir. Verim % 66,47. sarı renkli kristal madde, e. n: 177-179°C. Diklormetanda, kloroformda, asetonunda, etilasetatda, DMSO'da çözünür, etanol ve metanolde çözünmez.

Elementel Analiz (C, H, N tavini)

Analiz : C₁₉H₁₇Cl₂NO₂ için,

Hesaplanan : C, 63,00; H, 4,73; N, 3,87

Bulunan : C, 62,78; H, 4,70; N, 4,12

Spektral Bulgular

UV Spektrumu λ_{maks} (nm): 230-235, 300, 355 (100 mL'sinde 1 mg madde içeren DMC'li çözelti).

FTIR Spektrumu λ_{maks} (cm⁻¹):

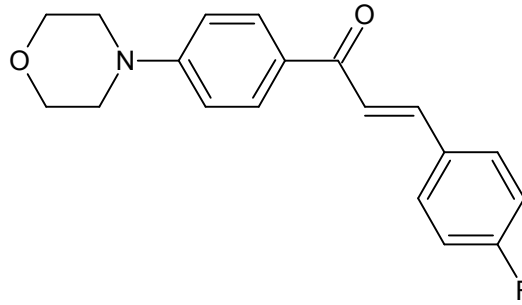
2958 (aromatik C-H gerilme bandı); 2868, 2845 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1648 (C=O gerilme bandı); 1592, 1547, 1516, 1470 (aromatik halka ve şalkon grubuna ait C=C); 1382, 1356, 1307 (alifatik C-H eğilme bandı); 1189 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1116 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 1076 (C-Cl gerilme bandı); 926 (1,3,5 trisübstitüentine ait C-H eğilme bandı); 809

(1,4-disübstitüentine ait C-H eğilme bandı); 743 (1,2,4 trisübstitüe C-H eğilme bandı).

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm:

3.36 (t, 4H, morfolin halkasındaki C3 ve C5'e ait -CH₂), 3.89 (t, 4H, morfolin halkasındaki C2 ve C6' ya ait -CH₂), 6,93 (d, 2H, *J*=9.2 Hz, karbonilin meta konumundaki -CH-), 7,45-7,52 (m, 2H, 3,4,-diklorofenil halkasının C5 ve C6'daki H), 7,55 (d, 1H, *J*=15,6 Hz, karbonile bağlı -CH=), 7,69 (d, 1H, *J*=15,6 Hz, 3,4,-diklorofenil halkasının =CH), 7,73 (s, 1H, 3,4,-diklorofenil halkasının C2'daki H), 8,02 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, karbonilin orto konumundaki -CH-).

4.1.7. 3-(4-Florofenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (VII) Sentezi:



0,2 g (1 mmol) 4'-morfolino-asetofenon ile 0,122 g (1 mmol) 4-floro benzaldehit, 0,12 g (3 mmol) NaOH, 25 mL MeOH kullanılarak 3.2.1.'de verilen yöntemle göre 3-(4-florofenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (VII) elde edilmiştir. Verim %70 sarı renkli kristal madde, e.n: 197-199°C. Sıcak etanol ve metanolda, diklormetanda, kloroformda, asetonunda, etilasetatda, DMSO'da çözünür.

Elementel Analiz (C, H, N tavrini)

Analiz : C₁₉H₁₈FNO₂ için,

Hesaplanan : C, 73,29; H, 5,83; N, 4,50

Bulunan : C, 73,37; H, 5,85; N, 4,81

Spektral Bulgular

UV Spektrumu λ_{maks} (nm): 230, 306, 354, 358 (100 mL'sinde 1 mg madde içeren DMC'li çözelti).

FTIR Spektrumu λ_{maks} (cm^{-1}):

3065 (aromatik C-H gerilme bandı); 2901, 2848 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandı); 1645 (C=O gerilme bandı); 1580, 1503, 1446, 1417 (aromatik halka ve şalkon grubuna ait C=C); 1375, 1354, 1312 (alifatik C-H eğilme bandı); 1224 (C-F gerilme bandı); 1187 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1116 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 810 (1,4-disübstitüentine ait C-H eğilme bandı).

^1H NMR (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm:

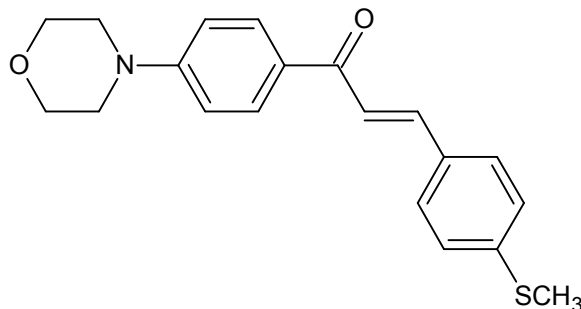
3.33 (t, 4H, morfolin halkasındaki C3 ve C5'e ait $-\text{CH}_2$), 3.75 (t, 4H, morfolin halkasındaki C2 ve C6' ya ait $-\text{CH}_2$), 7.04 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, karbonilin orto konumundaki $-\text{CH}$ -), 7.30 (d, 2H, F'un meta konumundaki $-\text{CH}$ -), 7.70 (d, 1H, $J=15.6$ Hz, karbonile bağlı $-\text{CH}=\text{)$, 7.91 (d, 1H, $J=15.2$ Hz, p -F fenil halkasına bağlı $-\text{CH}=\text{)$, 7,94-7,98 (m, 2H, F'un orto konumundaki $-\text{CH}$ -), 8,09 (d, 2H, $J=9.2$ Hz, karbonilin meta konumundaki $-\text{CH}$ -),

^{13}C NMR (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm:

47.2, 66.3 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 186.9 ($\text{C}=\text{O}$); 141.5, 122.6 ($-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$); 162.4, 154.6, 132.2, 131.4, 131, 127.9, 116.4, 116.2 (Ar-C).

4.1.8. 3-[4-(Metilsülfanil)fenil]-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (VIII)

Sentezi :



0,2 g (1 mmol) 4'-morfolino-asetofenon ile 0,149 g (1 mmol) 4-metiltiyobenzaldehit, 0,12 g (3 mmol) NaOH, 25 mL MeOH kullanılarak 3.2.1.'de verilen yonteme g6re 3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (VIII) elde edilmiştir. Verim %70,76. Sarı renkli kristal madde, e. n: 145- 147,4°C. Sıcak etanol ve metanolde, diklorometanda, kloroformda, asetonda, etilasetatta, DMSO'da ç6zünür.

Elementel Analiz (C, H, N tayini):

Analiz : C₂₀H₂₁NO₂S için,

Hesaplanan : C, 70,77; H, 6,24; N,4,13; S,9,45

Bulunan : C, 70,01; H, 6,14; N,4,08; S, 9,06

Spektral Bulgular

UV Spektrumu λ_{maks} (nm): 227, 250, 358 (100 mL'sinde 1 mg madde içeren DCM'li ç6zelti).

FTIR Spektrumu λ_{maks} (cm⁻¹):

2965 (aromatik C-H gerilme bandı); 2899 (metil grubuna ait alifatik C-H); 2859, 2818 (morfolin halkasındaki -CH₂- grubunun C-H gerilme bandı); 1646 (C=O gerilme bandı); 1580, 1548, 1489, 1443 (aromatik halka ve şalkon grubuna ait C=C); 1401, 1354, 1309 (alifatik C-H eğilme bandı); 1219 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1115 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 805 (1,4-disübstitüentine ait C-H eğilme bandı); 667 (C-S gerilme bandı).

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm:

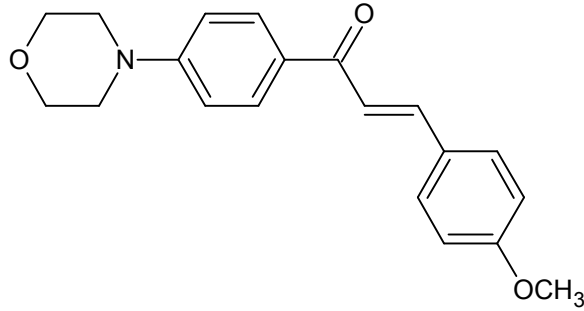
2.50 (ç6zücü ve -SCH₃), 3.32 (t, 4H, morfolin halkasındaki C3 ve C5'e ait -CH₂), 3.75 (t, 4H, morfolin halkasındaki C2 ve C6' ya ait -CH₂), 7.03 (d, 2H, J=9.2 Hz, karbonilin meta konumundaki -CH-), 7.31 (d, 2H, J=8.4 Hz, SCH₃'ün meta konumundaki -CH-), 7.65 (d, 1H, J=15.6 Hz, karbonile bağlı -CH=), 7.82 (d, 2H, J=8.4 Hz, SCH₃'ün orto konumundaki -CH-), 7.90 (d, 1H, J=15.2 Hz, p-metil tiyo fenil halkasına bağlı =CH-), 8.08 (d, 2H, J=8.8 Hz, karbonilin orto konumundaki -CH-).

¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃ / TMS) δ ppm:

2.54 (s, 3H, -SCH₃), 3.36 (t, 4H, morfolin halkasındaki C3 ve C5'e ait -CH₂), 3.89 (t, 4H, morfolin halkasındaki C2 ve C6' ya ait -CH₂), 6.94 (d, 2H, *J*=9.2 Hz, karbonilin meta konumundaki -CH-), 7.27 (d, 2H, *J*=8 Hz, -SCH₃'ün meta konumundaki -CH-), 7.54 (d, 1H, *J*=15.6 Hz, karbonile bağlı -CH=), 7.58 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, SCH₃'ün orto konumundaki -CH-), 7.78 (d, 1H, *J*=15.6 Hz, *p*-metil tiyo fenil halkasına bağlı =CH-), 8.03 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, karbonilin orto konumundaki -CH-).

(400 MHz) (CDCl₃-*d*₆/TMS) δ ppm: 14.69(SCH₃); 47.21, 66.33 (-NCH₂CH₂O-); 186.9 (C=O); 141.8, 122.4 (-CO-CH=CH-); 154.3, 135.9, 133.8, 131.2, 129.4, 129.2, 128.6, 113.3(Ar-C).

4.1.9. 3-(4-Metoksifenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (IX) Sentezi:



0,200 g (1 mmol) 4'-morfolino-asetofenone, 0,133 g (3 mmol) anisaldehyt, 0,12 g (3 mmol) NaOH, 25 mL MeOH kullanılarak 3.2.1.'de verilen yöntemle göre 3-(4-metoksifenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (IX) elde edilmiştir. Verim % 79,36. Sarı renkli kristal madde, e. n: 138,4 -140,4°C. Sıcak etanol ve metanolda, diklormetanda, kloroformda, asetonunda, etilasetatda, DMSO'da çözünür.

Elementel Analiz (C, H, N tavrini)

Analiz : C₂₀H₂₁NO₃ için :

Hesaplanan : C, 74,28; H, 6,55; N, 4,33

Bulunan : C, 74,00; H, 6,54; N, 4,47

Spektral Bulgular

UV Spektrumu λ_{maks} (nm) : 227, 354, 368, 372 (100 mL'sinde 1 mg madde içeren DCM'li çözelti).

FTIR Spektrumu λ_{maks} (cm^{-1}) :

2958 (aromatik C-H gerilme bandı); 2896, 2835 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandı); 1643 (C=O gerilme bandı); 1598, 1564, 1509, 1445 (aromatik halka ve şalkon grubuna ait C=C gerilme bandı); 1380, 1353, 1293 (alifatik C-H eğilme bandı); 1224 (C-F gerilme bandı); 1193 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1117 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 808 (1,4-disübstitüentine ait C-H eğilme bandı).

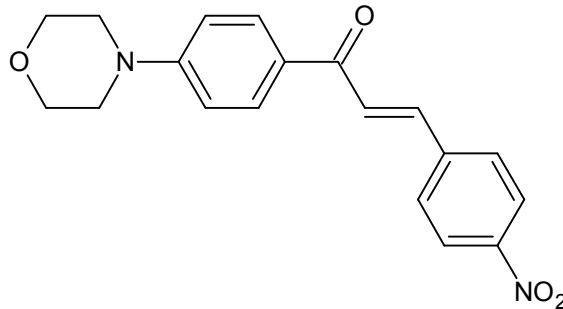
^1H NMR (400 MHz) (CDCl_3 /TMS) δ ppm:

3.34 (t, 4H, morfolin halkasındaki C3 ve C5'e ait $-\text{CH}_2$), 3.87 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.88 (t, 4H, morfolin halkasındaki C2 ve C6' ya ait $-\text{CH}_2$), 6.93 (d, 2H, $J=7.2$ Hz, karbonilin meta konumundaki $-\text{CH}$), 6.95 (d, 2H, $J=6.8$ Hz, $-\text{OCH}_3$ 'ün meta konumundaki $-\text{CH}$), 7.47 (d, 1H, $J=15.6$ Hz, karbonile bağılı $-\text{CH}=\text{C}$), 7.62 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, $-\text{OCH}_3$ 'ün orto konumundaki $-\text{CH}$), 7.80 (d, 1H, $J=15.6$ Hz, p - OCH_3 fenil halkasına bağılı $=\text{CH}$), 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, karbonilin orto konumundaki $-\text{CH}$).

^{13}C NMR (400 MHz) (CDCl_3 /TMS) δ ppm:

42.8, 50.6, 61.9 (Alifatik C'lar); 188.2 ($\text{C}=\text{O}$); 138.4, 114.8 ($-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$); 156.6, 149.3, 125.8, 125.2, 123.2, 124.4, 109.6, 108.7 (Ar-C).

4.1.10. 1-[4-(Morfolin-4-il)fenil]-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on (X) Sentezi:



0,2 g (1 mmol) 4'-morfolino-asetofenon 0,147 g (1 mmol) 4-nitrobenzaldehit, 0,12 g (3 mmol) NaOH, 25 mL MeOH kullanılarak 3.2.1.'de verilen yönteme göre 1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on (**X**) elde edilmiştir. Verim % 53,2. Turuncu renkli toz madde, e. n: 143,2 -145°C. Sıcak etanol ve metanolda az, diklormetanda, kloroformda, asetonda, etilasetatda, DMSO'da znr.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₁₉H₁₈N₂O₄ için :

Hesaplanan : C, 67,44; H, 5,36; N, 8,28

Bulunan : C, 67,40; H,5,31; N, 8,24

Spektral Bulgular

UV Spektrumu λ_{maks} (nm) : 227, 312, 388 (100 mL'sinde 1 mg madde içeren DMC'li zelti).

FTIR Spektrumu λ_{maks} (cm⁻¹) :

3102, 3077 (aromatik C-H gerilme bandı); 2843 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme 1654 (C=O gerilme bandı); 1594, 1448, 1420 (aromatik halka ve şalkon grubuna ait C=C); 1512 (NO₂ asimetrik gerilme bandı); 1342 (simetrik gerilme bandı); 1379, 1342, 1309 (alifatik C-H eğilme bandı); 1190 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1108 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 815 (1,4-disübstitüentine ait C-H eğilme bandı).

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm:

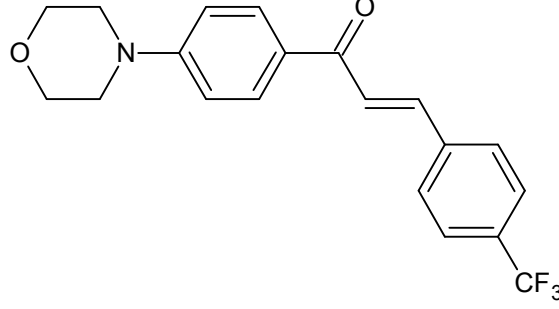
3.34 (t, 4H, morfolin halkasındaki C3 ve C5'e ait -CH₂), 3.75 (t, 4H, morfolin halkasındaki C2 ve C6' ya ait -CH₂), 7.05 (d, 2H, *J*=9.2 Hz, karbonilin orto konumundaki -CH-), 7.75 (d, 1H, *J*=15.2 Hz, karbonile bağlı -CH=), 8.10(d, 2H, *J*=8.8 Hz karbonilin meta konumundaki -CH-), 8.12 (d, 2H, *J*=8.8 Hz NO₂'ye göre meta konumundaki -CH-),8.15 (d, 1H, *J*=14.4 Hz, *p*-NO₂ fenil halkasına bağlı =CH-).

¹³C NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm:

47.1, 66.3 (-NCH₂CH₂O-); 186.6 (C=O); 142, 126.8 (-CO-CH=CH-); 154.7, 148.3, 139.8, 131.3, 130, 127.5, 124.3, 113.5 (Ar-C).

4.1.11. 1-[4-(Morfolin-4-il)fenil]-3-[4-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on (XI)

Sentezi:



0,200 g (1 mmol) 4'-morfolino-asetofenon ile 0,170 g (1 mmol) 4-triflorometil benzaldehit, 0,120 g (3 mmol) NaOH, 25 mL MeOH kullanılarak 3.2.1.'de verilen yöntemle göre 1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[4-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on (XI) elde edilmiştir. Verim % 71. Sarı renkli kristal madde, e. n: 130,7 -132,5°C. Sıcak etanol/metanolde, diklorometanda, kloroformda, asetonunda, etilasetatda ve DMSO'da çözünür.

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

Analiz : C₂₀H₁₈F₃NO₂ için,

Hesaplanan : C, 66,48; H, 5,02; N, 3,88

Bulunan : C, 66,71; H, 5,05; N, 4,18

Spektral Bulgular

UV Spektrumu λ_{maks} (nm) : 227, 292, 358 (100 mL'sinde 1 mg madde içeren DMC'li çözelti).

FTIR Spektrumu λ_{maks} (cm⁻¹):

2982 (aromatik C-H gerilme bandı); 2898, 2850 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandı); 1651 (C=O gerilme bandı); 1585, 1517, 1449, 1416 (aromatik halka ve şalkon grubuna ait C=C gerilme bandı); 1381, 1321 (alifatik C-H eğilme bandı); 1320 (alifatik C-F gerilme bandı); 1159 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1104

(morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 810 (1,4-disübstitüentine ait C-H eğilme bandı).

¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃-d₆/TMS) δ ppm:

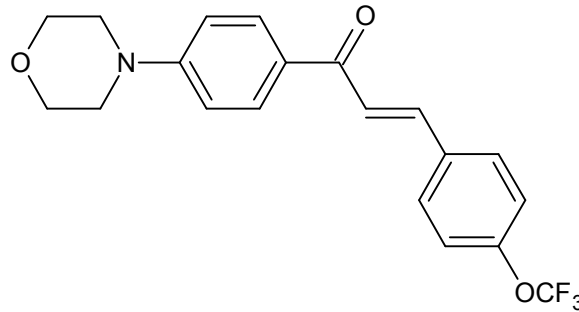
3.72 (t, 4H, morfolin halkasındaki C3 ve C5'e ait -CH₂), 3.90 (t, 4H, morfolin halkasındaki C2 ve C6' ya ait -CH₂), 6,95 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, karbonilin meta konumundaki -CH-), 7.63-7.69 (m, 3H, -CF₃'ün meta konumundaki -CH- ve karbonile bağlı -CH=), 7,76 (d, 2H, *J*=8 Hz, -CF₃'ün orto konumundaki -CH-), 7.81 (d, 1H, *J*=15,6 Hz, *p*-CF₃ fenil halkasına bağlı =CH-), 8.04 (d, *J*=9.2 Hz, 2H, karbonilin orto konumundaki -CH-).

¹³C NMR (400 MHz) (CDCl₃-d₆/TMS) δ ppm:

47.4, 66.5 (-NCH₂CH₂O-); 187.3 (C=O); 140.4, 123.5 (-CO-CH=CH-); 154.4, 135.4, 133.5, 130.8, 130.7, 129.6, 128.3, 127.5, 113.4 (Ar-C).

4.1.12. 1-[4-(Morfolin-4-il)fenil]-3-[4-(triflorometoksi)fenil]prop-2-en-1-on (XII)

Sentezi:



0,200 g (1 mmol) 4"-morfolino-asetofenon ile 0,186 g (1 mmol) 4-triflorometoksi benzaldehit, 0,120 g (3 mmol) NaOH, 25 mL MeOH kullanılarak 3.2.1.'de verilen yöntemle göre 1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[4-(triflorometoksi)fenil]prop-2-en-1-on (XII) elde edilmiştir. Verim %75. Sarı renkli kristal madde, e.n: 119,4-121°C. Soğuk etanol ve metanolda, diklormetanda, kloroformda, asetonunda, etilasetatda, DMSO'da çözünür.

Elementel Analiz (C, H, N tavini)

Analiz : C₂₀H₁₈F₃NO₃ için,

Hesaplanan : C, 63,66; H, 4,81; N, 3,71

Bulunan : C, 64,16; H, 4,84; N, 3,96

Spektral Bulgular

UV Spektrumu λ_{maks} (nm) : 227, 297, 358 (100 mL'sinde 1 mg madde içeren DMC'li çözelti).

FTIR Spektrumu λ_{maks} (cm^{-1}):

2966 (aromatik C-H gerilme bandı); 2900, 2847 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandı); 1647 (C=O gerilme bandı); 1602, 1581, 1504, 1448 (aromatik halka ve şalkon grubuna ait C=C gerilme bandı); 1379 (alifatik C-H eğilme bandı); 1261 (C-F gerilme bandı); 1157 (morfoline ait C-O-C gerilme bandı); 1119 (morfoline ait C-N-C gerilme bandı); 840, 806 (1,4-disübstitüentine ait C-H eğilme bandı).

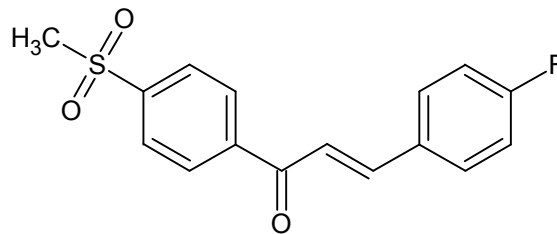
^1H NMR (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm:

3.33 (t, 4H, morfolin halkasındaki C3 ve C5'e ait $-\text{CH}_2-$), 3.74 (t, 4H, morfolin halkasındaki C2 ve C6' ya ait $-\text{CH}_2-$), 8.03 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, karbonilin meta konumundaki $-\text{CH}-$), 7.44 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, $-\text{OCF}_3$ 'ün meta konumundaki $-\text{CH}-$), 7.69 (d, 1H, $J=15.6$ Hz, karbonile bağlı $-\text{CH}=\text{}$), 7.97 (d, 1H, $J=15,6$ Hz, $p\text{-OCF}_3$ fenil halkasına bağlı $=\text{CH}-$), 7.03 (d, 2H, $J=9.2$ Hz, $-\text{OCF}_3$ 'ün orto konumundaki $-\text{CH}-$), 8.09 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, karbonilin orto konumundaki $-\text{CH}-$).

^{13}C NMR (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm:

47.2, 66.3 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 186.9 ($\text{C}=\text{O}$); 140.9, 123.8 ($-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$); 154.6, 149.7, 134.8, 131.1, 131.02, 127.8, 121.7, 119.2, 113.5 (Ar-C).

4.1.13. 3-(4-Florofenil)-1-[4-(metilsülfonil)fenil]prop-2-en-1-on (XIII) Sentezi:



0,200 g (1 mmol) 4-(metilsülfonil)asetofenon ile 0,122 g (1 mmol) 4 floro benzaldehit, 0,120 g (1 mmol) NaOH 25 mL MeOH kullanılarak 3.2.1.'de verilen yöntemle göre 3-(4-florofenil)-1-[4-(metilsülfonil)fenil]prop-2-en-1-on (XIII) elde

edilmiştir. Verim % 67. Açık sarı renkli kristal madde, e.n.: 196-198°C. Sıcak etanol/metanolde, diklorometanda, kloroformda, asetonada, etilasetatda, DMSO'da çözünür.

Elementel Analiz (C, H, S tayini)

Analiz : C₁₆H₁₃FO₃S için,

Hesaplanan : C, 63,49; H, 4,31; S, 10,54

Bulunan : C, 65,88; H, 4,72; S, 11,23

Spektral Bulgular

UV Spektrumu λ_{maks} (nm) : 244-236, 318 (100 mL'sinde 1 mg madde içeren DMC'li çözelti).

FTIR Spektrumu λ_{maks} (cm⁻¹) :

3028, 3010 (aromatik C-H gerilme bandı); 1661 (C=O gerilme bandı); 1583, 1504, 1413 (aromatik halka ve şalkon grubuna ait C=C); 1333 (asimetrik SO₂ gerilme bandı); 1333 (alifatik C-H eğilme bandı); 1204 (C-F gerilme bandı); 1142 asimetrik SO₂ gerilme bandı); 818 (1,4-di süstitüentine ait C-H eğilme bandı).

¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃-d₆/TMS) δ ppm:

3.13 (s, 3H, -**CH**₃), 7.16 (t, 2H, F'a göre meta konumundaki -**CH**-), 7.42 (d, 1H, *J*=15.6 Hz, karbonile bağlı -**CH**=), 7.66-7.70 (m, 2H, F'a göre orto konumundaki -**CH**-), 7.83 (d, 1H, 4-florofenil halkasına bağlı =**CH**-), 8.11 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, karbonilin meta konumundaki -**CH**-), 8.18 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, karbonilin orto konumundaki -**CH**-).

¹³C NMR (400 MHz) (CDCl₃-d₆/TMS) δ ppm:

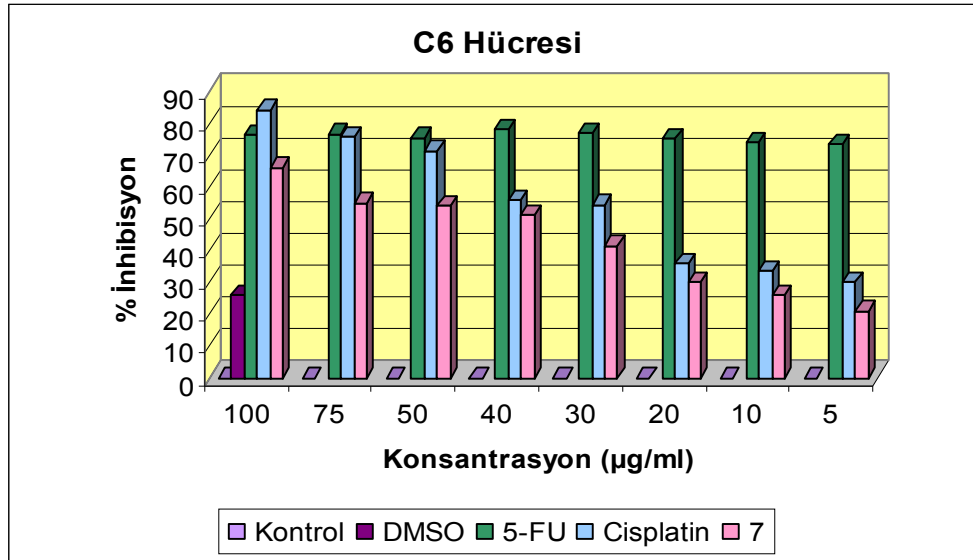
44.4 (Alifatik C); 189.2 (**C**=O); 142.5, 121,2 (-CO-**CH**=**CH**-); 145.3, 143.9, 130.7, 130.6, 129.2, 127.8, 116.2, 116.4 (Ar-**C**).

4.2 Antiproliferatif Aktivite Bulguları

4.2.1. 3-(4-florofenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (VII) maddesinin antiproliferatif aktivite sonuçları:

Tablo 6: (VII) nolu bileşiğin C6 hücresine karşı antiproliferatif etkisinin % inhibisyon sonuçları

Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	Kontrol	DMSO	5-FU	Cisplatin	(VII)
100	0	26	76	84	66
75	0		77	76	55
50	0		75	71	54
40	0		78	56	51
30	0		77	54	41
20	0		75	36	30
10	0		74	34	26
5	0		73	30	21



Şekil 8. (VII) nolu bileşiğin C6 hücresine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi

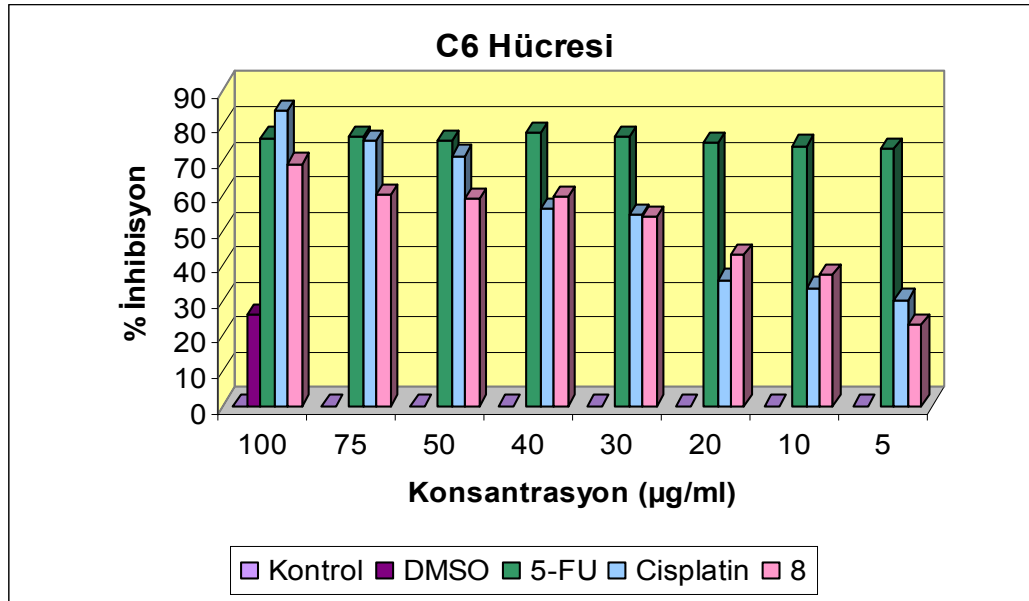
Şekil 62 b. incelendiğinde (VII) nolu bileşiğin standart olarak kullanılan cisplatine karşı düşük aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Diğer bir standart olan 5-FU (fluorourasil) ile karşılaştırıldığında ise düşük aktiviteye sahip olduğu tespit edilmektedir. Negatif kontrol olarak kullanılan DMSO'nun en yüksek dozda bile (100 $\mu\text{g/ml}$), önemli ölçüde aktiviteye sahip olmadığı anlaşılmaktadır. Tüm

değerlendirmeler neticesinde (VII) nolu bileşiğin yüksek dozlarda antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

4.2.2. 3-[4-(metilsülfanil)fenil]-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (VIII) maddesinin antiproliferatif aktivite sonuçları:

Tablo 7. (VIII) nolu bileşiğin C₆ hücresine karşı antiproliferatif etkisinin % inhibisyon sonuçları

Konsantrasyon (µg/ml)	Kontrol	DMSO	5-FU	Cisplatin	(VIII)
100	0	26	76	84	69
75	0		77	76	60
50	0		75	71	59
40	0		78	56	59
30	0		77	54	54
20	0		75	36	43
10	0		74	34	37
5	0		73	30	23



Şekil 9. (VIII) nolu bileşiğin C6 hücresine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi

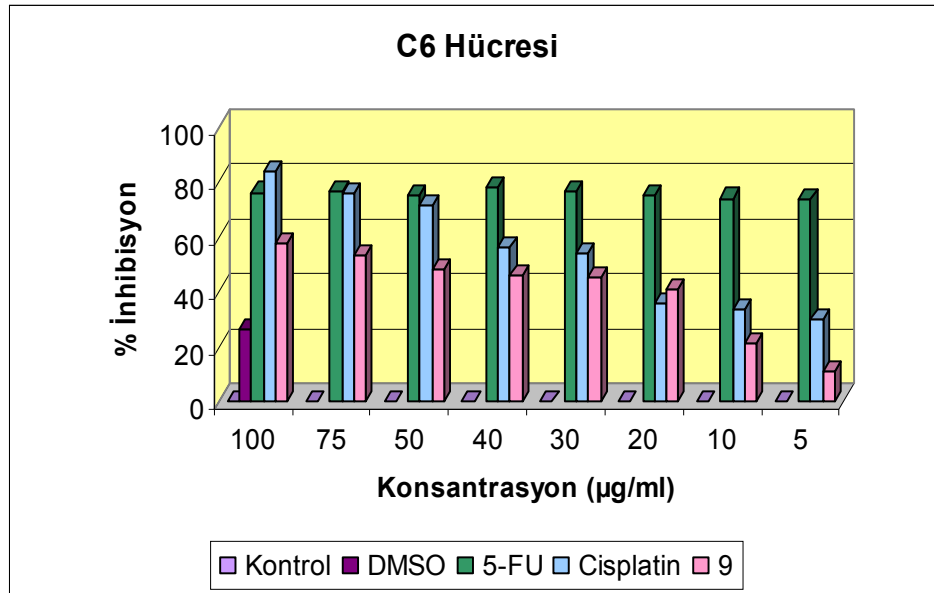
Şekil 63 b. incelendiğinde (VIII) nolu bileşiğin standart olarak kullanılan cisplatinine karşı özellikle de düşük dozlarda (20 ve 10 µg/ml) oldukça yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. 30 ve 40 µg/ml'de ise hemen hemen aynı etkiyi göstermektedirler. Diğer bir standart olan 5-FU (fluorourasil) ile karşılaştırıldığında

ise düşük aktivite göstermektedirler. Negatif kontrol olarak kullanılan DMSO'nun en yüksek dozda bile (100 µg/ml), önemli ölçüde aktiviteye sahip olmadığı anlaşılmaktadır. Tüm değerlendirmeler neticesinde (VIII) nolu bileşiğin önemli ölçüde antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

4.2.3. 3-(4-metoksifenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (IX) maddesinin antiproliferatif aktivite sonuçları:

Tablo 8. (IX) nolu bileşiğin C6 hücresine karşı antiproliferatif etkisinin % inhibisyon sonuçları

Konsantrasyon (µg/ml)	Kontrol	DMSO	5-FU	Cisplatin	(IX)
100	0	26	76	84	58
75	0		77	76	53
50	0		75	71	48
40	0		78	56	46
30	0		77	54	45
20	0		75	36	41
10	0		74	34	21
5	0		73	30	11



Şekil 10. (IX) nolu bileşiğin C6 hücresine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi

Şekil 64 b. incelendiğinde **(IX)** nolu bileşiğin standart olarak kullanılan cisplatin ve 5-FU (fluorourasil) ile karşılaştırıldığında düşük aktiviteye sahip oldukları görülmektedir. Negatif kontrol olarak kullanılan DMSO'nun en yüksek dozda bile (100 µg/ml), önemli ölçüde aktiviteye sahip olmadığı anlaşılmaktadır. Tüm değerlendirmeler neticesinde **(IX)** nolu bileşiğin önemli ölçüde antiproliferatif aktiviteye sahip olmadığı belirlenmiştir.

BÖLÜM 5

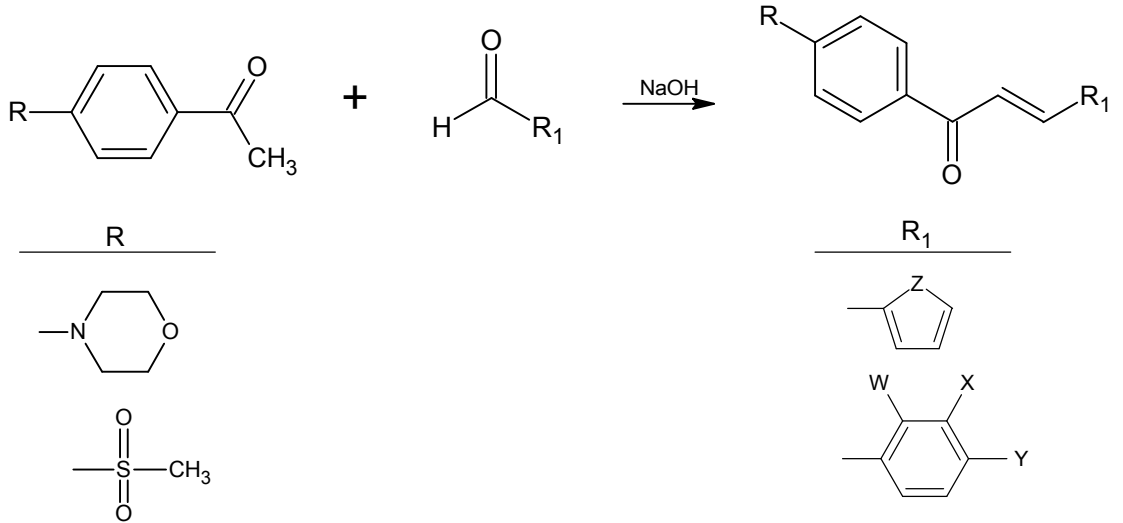
TARTIŞMA ve SONUÇ

Kanser hastalığının günden güne artması nedeniyle antikanser ilaç tasarımında, şalkon türevlerinin sentezi ön plana çıkmaktadır. Bu bağlamda, tez kapsamında antikanser aktivite göstermesi muhtemel bir seri şalkon türevi bileşik sentezlenmiştir.

Başlangıç maddesi olarak seçilen 4'-(metilsülfonil)asetofenon/4'-(metilsülfonil)asetofenon ketonununun çeşitli aldehitlerle kondenzasyonu sonucu (Claisen-Schmidt kondensasyonu) 3-(4-florofenil)-1-[4-(metilsülfonil)fenil]prop-2-en-1-on ve 1-[4-morfolin-4-il)fenil]-3-[-(süstitüe)furanyl/tiyofenil]prop-2-en-1-on türevi bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bazı bileşiklerin antikanser aktivitesi C6 hücre dizilerinde incelenmiştir.

5.1. Sentez Şeması

Sentez şeması ve sentezlenen bileşiklerin fonksiyonel gruplarının tablosu, Şema 1 ve Tablo 16'da verilmiştir.



Şema 1. Şalkon Bileşiklerinin Sentez Şeması

Tablo 9. Sentezlenen bileşiklerin fonksiyonel grupları

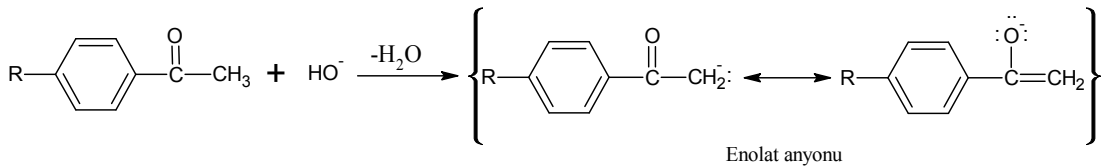
W	X	Y	Z
-	-	-	O
-	-	-	S
	H	Cl	
H	H	OCH ₃	
H	H	OCF ₃	
H	H	SCH ₃	
H	H	NO ₂	
H	H	CF ₃	
Cl	H	Cl	
H	Cl	Cl	

5.2. Reaksiyon Mekanizması

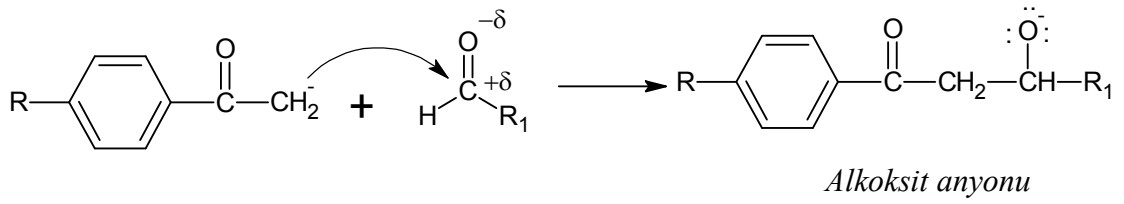
Bileşenlerden biri keton olmak üzere çapraz aldol tepkimelerine Alman kimyacılar J.G.Schmidt ve Ludwig Claisen tarafından geliştirilmiş tepkimelere Claisen-Schmidt tepkimeleri adı verilmektedir.

Bu tür tepkimeler KOH ve NaOH gibi bazlar kullanılmaktadır. Bazik ortam şartları sağlandığında ketonların reaksiyona gireceği aldehitler ile kondenzasyon ürünü gerçekleşmemektedir.

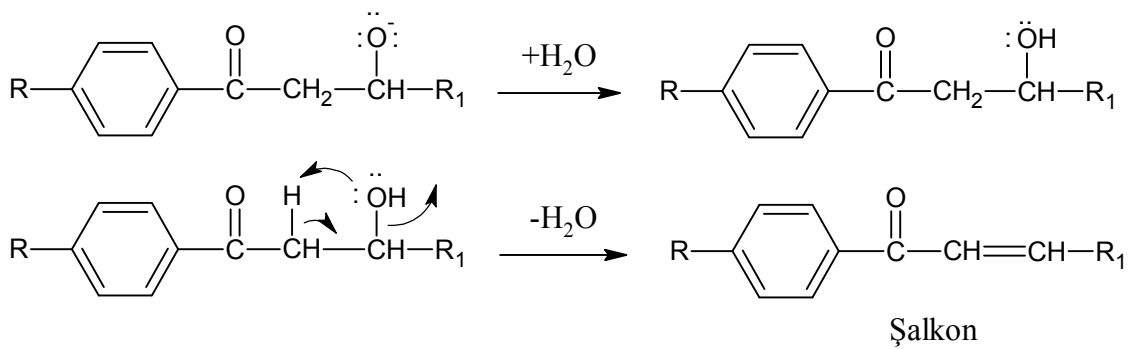
Kondenzasyon başlangıcında baz keton molekülünün α -karbonundaki bir protonu kopararak enolat anyonunun oluşumunu sağlamaktadır.



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



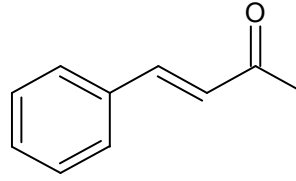
Alkoksit anyonu sudan bir proton almasıyla oluşan kararsız molekülden 1 mol su çıkarak molekülün yeniden düzenlenmesiyle, eliminasyon reaksiyonu gerçekleşmektedir.



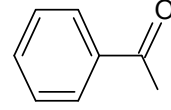
Şalkon ürünlerinin hazırlanmasında 4 farklı yöntem kullanılmıştır. İlk olarak %10'luk NaOH ve etanollü ortam, ikinci olarak %50'lik NaOH ve metanollü ortam, üçüncü olarak %30'luk KOH ve petrol eterli ortam kullanılmıştır. Bu üç metotta da kazanılmış olan şalkonların veriminin düşük ve saf olarak elde edilememesi üzerine son olarak **3.2.1**'de belirtilen yöntem kullanılarak saf ve yüksek verimde (**I-XIII**) bileşikleri kazanılmıştır.

5.3. Sentezlenen Bileşiklerin UV-VIS Spektrumlarının Değerlendirmesi

Tez kapsamında sentezlenen şalkon ürünlerinin renkli olması moleküldeki iki konjugasyondan kaynaklanmaktadır. Literatürlerde, şalkonlara ait UV spektrumlarında maksimum absorpsiyon dalga boylarıyla ilgili 3 tür band gözlemlenmektedir. (Wheeler vd. 1964, Ferguson vd. 1948, Black vd. 1955). Bunlar I. Band 300-390 nm, II. Band 220-270 nm, III. Band 205 nm.(Wheeler vd. 1964, Ferguson vd. 1948, Black vd. 1955). Bunlardan 300-390 nm arasındaki band; sinneroil grubuna ait, 220-270 nm arasındaki band; benzoil grubuna ait absorpsiyon bandları olup oksokrom gruplara göre değişimler göz önüne alınarak değerlendirilmektedir.

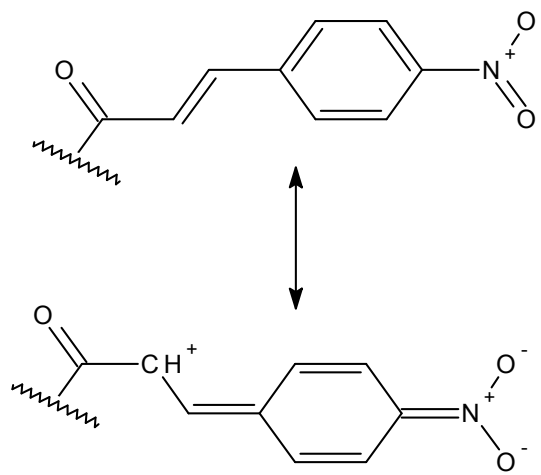


Sinamoil grubu



Benzoil grubu

UV-vis spektrumları incelendiğinde, sinamoil grubu nonsüstitüe iken gözlemlenen 304, 354 ve 357 nm'deki bandlar, sinamoil fonksiyonel grubuna $-NO_2$ gibi bir kromofor grup bağlı olduğunda bu bandın 312 ve 388 nm'de absorplanması, $-NO_2$ grubunun halkadan elektron çekerek batokromik kayma yaptığı tespit edilmiştir.



Sinnamoil grubunun 4 konumunda -SCH₃'ün grubu bağlı iken, 358 nm'de maksimum absorplanan bileşik -OCH₃ grubu bağlı olan bileşikte ise, bu değerin 368 ve 372 nm'ye batokromik kaymasının sebebi, oksijenin kükürtten daha fazla elektronegatifiteye sahip olması sonucu -OCH₃'ün -SCH₃ göre halkadan daha fazla elektron çekmesidir.

Sentezlediğimiz bileşikler içerisinde 4 konumunda flor atomu taşıyan sinnamoil grubu taşıyan (VII) ve (XIII) numaralı bileşiklere ait UV-vis spektrumlarında gözlemlenen benzoil grubuna ait absorpsiyon sırasıyla 230 nm ve 236 nm'dedir. 236 nm'de absorpsiyon bandı veren türevin 230 nm'de absorpsiyon bandı veren türev büyük değere sahip olması XIII numaralı bileşikteki benzoile bağlı metil sülfonilin, VII numaralı bileşikteki benzoile bağlı morfoline göre benzoil halkasından daha az elektron çektiği şeklinde yorumlanmaktadır.

5.4. Sentezlenen Bileşiklerin FTIR Spektrumlarının Değerlendirmesi

Tez kapsamında sentezlenen maddelerin FTIR spekturumlarında yapılar ait absorpsiyon bandlarının literatürlerde belirtilen uygun bölge aralıklarıyla örtüştüğü saptanmıştır.

Aromatik halkaya ait =C-H gerilme bandı ile C=C gerilme bandları karakteristik olarak sırasıyla 3180-2982 cm⁻¹ ve 1602-1413 cm⁻¹ aralığında gözlemlenmiştir. Sinnamoil fenilinin 1,4-disübstitüentine ait C-H eğilme bandlarının 840-805 cm⁻¹'de, alifatik C-H gerilme bandlarının 2970-2835 cm⁻¹'de, alifatik C-H asimetric ve simetric eğilme bandlarının 1400-1293 cm⁻¹'de absorpsiyon yaptığı belirlenmiştir.

Literatürlerde şalkonlara ait C=O gerilme bandlarının 1660-1630 cm⁻¹'de absorpsiyon yaptığı bildirilmiştir. Zhang vd. (2009) Aynı şekilde sentezlediğimiz maddelerin C=O gerilme bandına ait absorpsiyon bandlarının 1661-1641 cm⁻¹'de bulunmaktadır.

Aromatik halkaya bağlı halojenlerin IR spekturumlarına bakıldığında IV, V, VI bileşiklerinde (C-Cl) gerilme bandları 1105-1090 cm⁻¹'de, 4- konumunda fluor atomu taşıyan bileşiklerde (C-F) gerilme bandları 1235-1120 cm⁻¹, aralığında saptanmıştır (Karakuş vd. 2001, Keshtov vd. 2002).

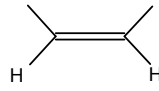
Sentezlenen bileşiklerin 870-792 cm^{-1} arasında 1,4-disübstitüe benzen halkalarına, 762-739 cm^{-1} arasında ise monosübstitüe benzen halkalarına ait bandlar gözlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin FTIR bulguları, literatürdeki veriler ile uyuşmaktadır (Rollas vd. 2002, Yılmaz 1997, Karakuş 2001).

Sentezlenen bileşiklerin FTIR verileri **Tablo A4.**'de verilmektedir.

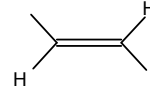
5.5. Sentezlenen Bileşiklerin NMR Değerlendirmesi

Bütün maddelerin ^1H -NMR, ^{13}C NMR, DEPT 90, DEPT 135, APT, HETCOR, HMBC spektrumları DMSO- d_6 ve CDCl_3 içinde alınmıştır.

Olefinlerde yapı düzlemsel olduğundan, cis protonlar arasında dihedral açısı 0° , trans protonlar arasında ise 180° 'dir. Bu nedenle olefinlerde trans etkileşme sabiti, cis etkileşme sabitine göre büyüktür. Olefinlerde etkileşme sabitinin ölçülmesi ile molekülün konfigürasyonu kolayca belirlenir. Yapı cis ise $J_{\text{cis}} = 7.0\text{-}10.0$ Hz arasında, trans ise $J_{\text{trans}} = 12.0\text{-}18.0$ Hz arasındadır (Balcı, 2005).

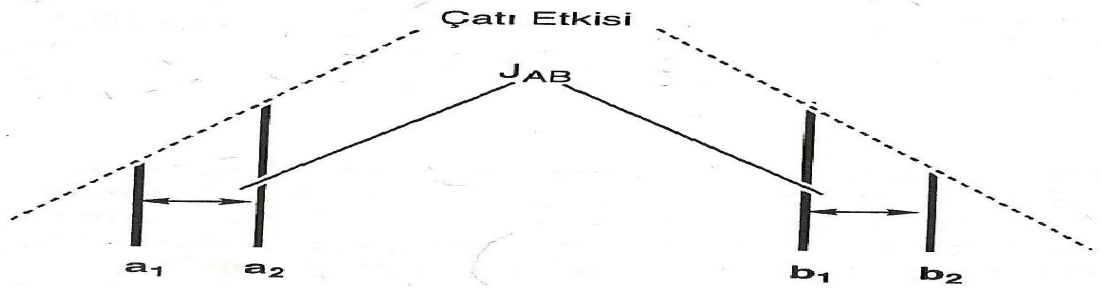


$$J_{\text{cis}} = 7.0\text{-}10.0 \text{ Hz}$$

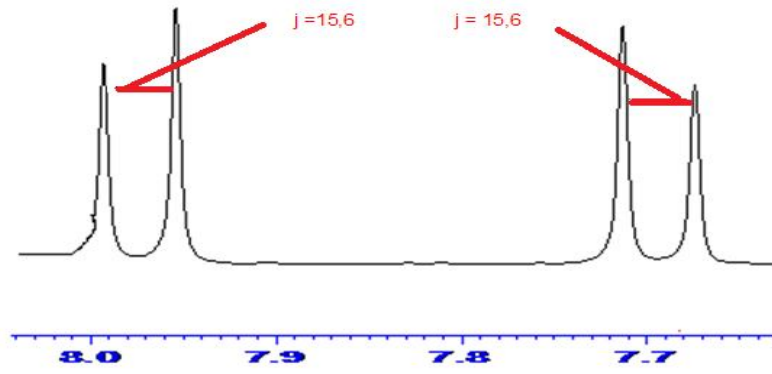


$$J_{\text{trans}} = 12.0\text{-}18.0 \text{ Hz}$$

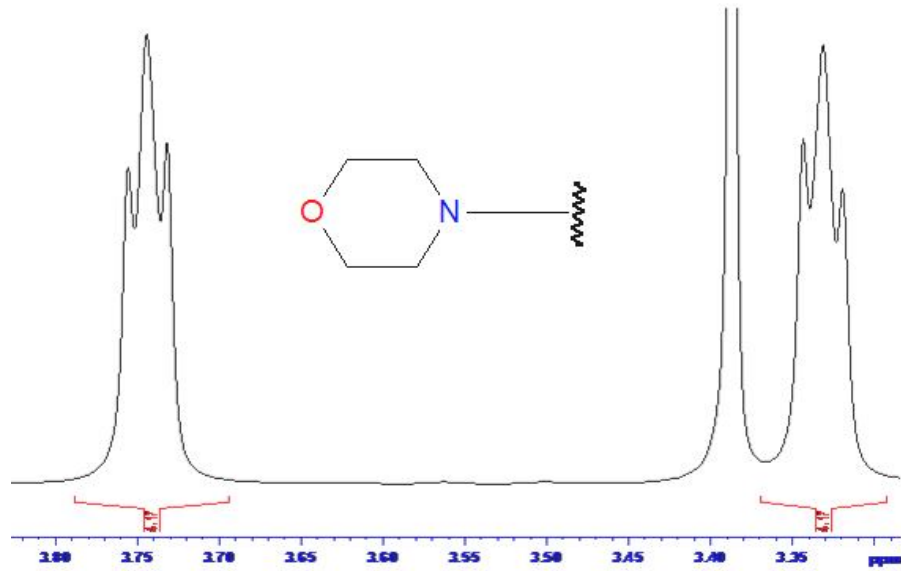
Etkileşen iki protonun kimyasal kayma farklarına göre oluşturduğu sinyal gruplarına AB veya AX spin sistemi denir. AB sistemine ait olan çizgiler genel olarak bir çatı görünümündedir. Bu çatı görünümünden faydalanarak, AB-sistemleri, sinyaller arasında kolayca tanınır. **Şekil 68** görüldüğü gibi **(XII)** bileşiğinde AB çatı sistemi ve J değerleri 15.2-16 Hz arasında gözlenmesinden yapının trans konumunda olduğu tespit edilmiştir. Şalkon yapısındaki α ve β karbon atomlarındaki protonlar sırasıyla 7.47-7.90 ppm ve 7.56-8.09 ppm arasında rezonans olması literatürlerde verilen değerlerle uygunluk göstermektedir (Zhang vd. 2009; Tiwari vd. 2010).



Şekil 11. Çatı sistemi



Şekil 12. (XII)'in 7.7-8.0 arası ¹H NMR spektrumu



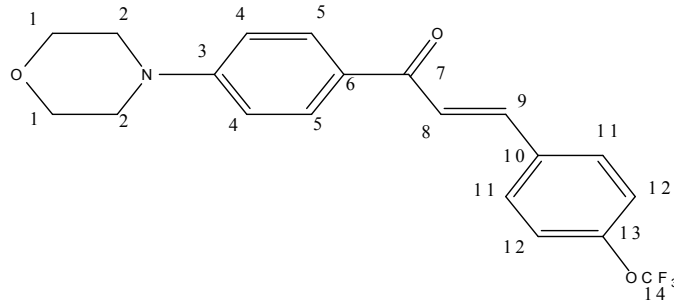
Şekil 13. (XII)'in 3.36-3.80 arası ¹H NMR spektrumu

Bileşiklerinin (I-XII) ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, morfolin halkasında azota komşu $-\text{CH}_2-$ protonlarının 3.32-3.72 ppm aralığında, oksijene komşu $-\text{CH}_2-$ protonlarının 3.74-3.90 ppm aralığında rezonans oldukları görülmüştür.(Şekil 13)

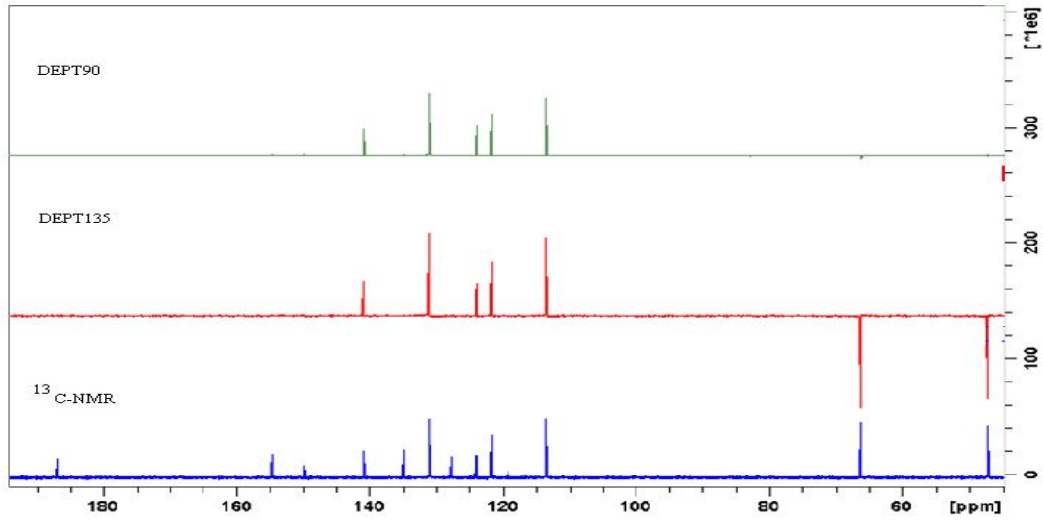
Şalkon bileşiklerinden (VIII) ve (IX)'in ^1H NMR spektrumları incelendiğinde, bu bileşiklerin B halkasındaki 4- konumunda bulunan (SCH_3) ve (OCH_3) süstitüe aldehit gruplarının protonlarının farklı yerlerde rezonans olduğu gözlemlenmektedir. Bunun nedeni ise O atomunun S atomundan elektronegativitesinin daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Yani metilsulfanil (SCH_3) gruplu şalkon bileşiğinde kükürt metil gruplarındaki elektron yoğunluğunu üzerine doğru çeker ve metil grubundaki protonların elektron yoğunluğu azalır ve metil protonları aşağı alanda rezonans olur (SCH_3 ; 2.54 ppm). Fakat oksijen kükürte göre daha fazla elektron çektiğinden metil protonlarını daha fazla aşağı alana kaydırmaktadır (OCH_3 ; 3.87 ppm).

4-florofenil grubu taşıyan (VII) ve (XIII) bileşiklerde flor atomunun orto konumundaki protonlar, komşu karbon atomları ile proton-proton spin etkileşmesi yanında spin sayısı $1/2$ olan flor atomu ile flor-proton spin etkileşmesi nedeniyle multipler şeklinde gözükmektedir. Bu protonların komşu karbon protonları ile proton-proton spin etkileşmesiyle oluşan dubletlerin tekrar flor atomuyla etkileşmesi sonucu çift dublet verdikleri bilinmektedir (Oruç vd. 2004).

Sentezlenen şalkon bileşiklerin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde aromatik bölgede çıkan protonların kimyasal kayma değerleri literatürlere uygun olarak 6.0-8.5 ppm aralığında çıktığı gözlemlenmektedir (Tablo A5., Tablo A6., Tablo A7.).



Bileşik (XII)'nin DEPT 90, DEPT 135, APT ve ^{13}C NMR spektrum yorumları



Şekil 14. Bileşik (XII)'nin DEPT 90, DEPT 135, APT ve ^{13}C NMR spektrumu

DEPT 135'te CH ve CH_3 pikleri pozitifken CH_2 negatiftir. DEPT 90'da ise sadece CH pikleri görülür ve pozitifdir. Dolayısıyla DEPT 90 ve DEPT 135 spektrumlarının pozitif kısmını karşılaştırdığımızda DEPT 135'te görülen, fakat DEPT 90'da görülmeyen piklerin CH_3 grubuna ait olması gerekir. Fakat bileşik (XII)'de CH_3 piki olmadığı için DEPT 135'in ve DEPT 90'nın pozitif kısmı maddemizin CH piklerini (113,3, 121,69, 123,89, 140,9, 131,1, 131,03) göstermektedir. DEPT 135'deki negatif sinyaller ise (XII) bileşiğinin morfolin halkasına ait CH_2 gruplarını (66,3 ve 47,15 ppm'deki pikler) belirtmektedir. APT spektrumu ile C ve CH_2 'ler pozitif; CH ve CH_3 'ler negatif olarak gözlenmektedir. Buna göre ^{13}C NMR spektrumunda 127,8, 134,84, 134,7, 154,4, 186,87 ve 149,73 ppm'deki sinyallerin DEPT 90 ve DEPT 135 spektrumlarında görülmemesi, aynı pikin APT spektrumunda pozitif olarak gözlenmesi, bileşikte kuarterner karbon olduğunu göstermektedir.

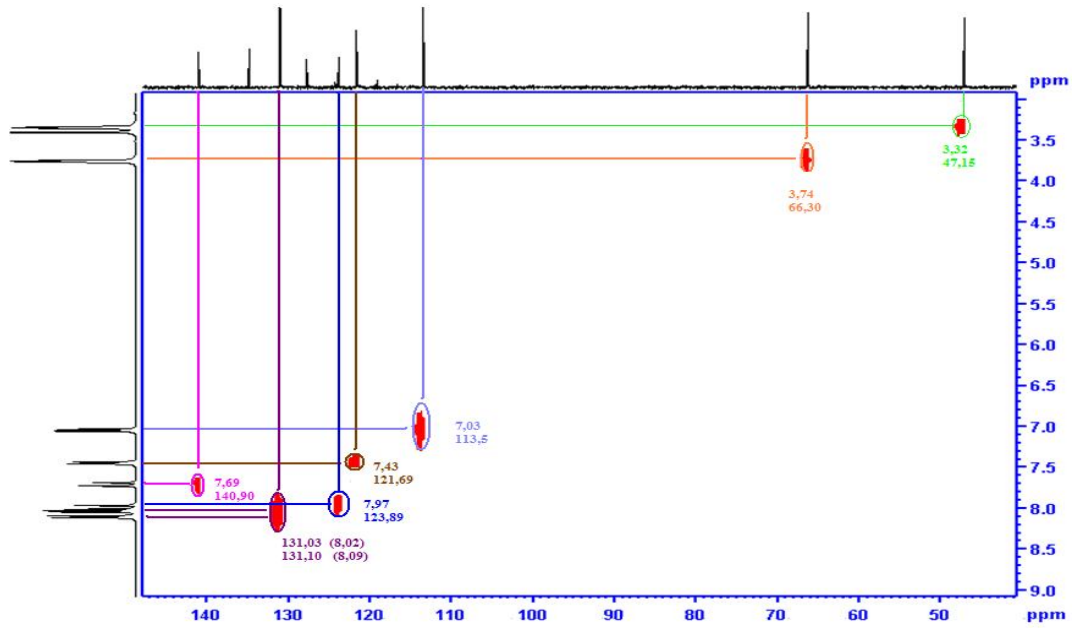
Bileşik (XII)'nin HETCOR ve HMBC spektrum yorumları;

HETCOR spektrumu hangi protonunun hangi karbon atomuna bağlı olduğunu gösteren bir NMR tekniğidir. Protonun sinyalinden, ^{13}C NMR değerlerini gösteren yatay eksene paralel çizilerek karşısındaki kontüre dik çıkıldığında görülen sinyal protonun bağlı olduğu C atomunu verir. 3.32 ppm'de görülen ve N atomuna bağlı protonun çapraz pikinin değeri 47.15 ppm olarak belirlenmiştir. 3.74 ppm, 66.3

ppm'de, 7.03 ppm, 113.5 ppm'de, 7.43 ppm, 121.69 ppm'de, 7.97 ppm, 123.89 ppm'de, 8.03 ppm, 131.03 ppm'de, 8.09 ppm, 131.1 ppm ve 7.69 ppm, 140.9 ppm değerlerinde rezonans olmaktadır (**Şekil 15**).

HMBC spektrumu bir bağ üzerinden olan korrelasyonların elimine edildiği ve yalnız iki ve üç bağ üzerinden olan korelasyonların göstermektedir.

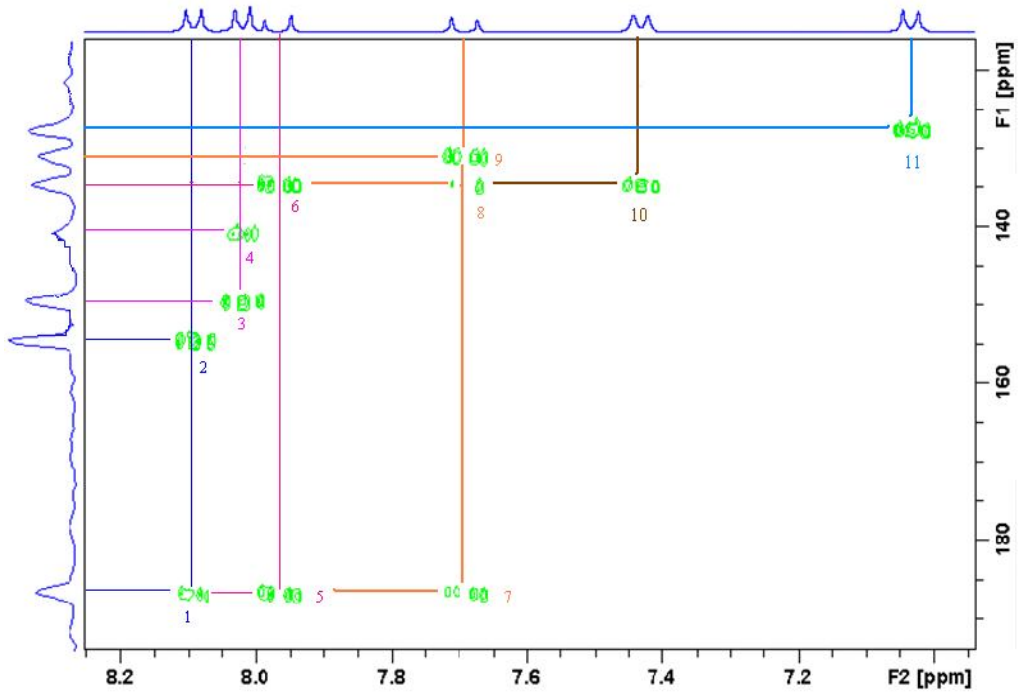
HMBC spektrumu incelendiğinde aşağıdaki tabloda hangi protonun hangi karbonla etkileştiği yer almaktadır. Etkileşmeler incelendiğinde 2-propen-1-on yapısındaki CH protonlarının aromatik halkardaki H etkileşmesinden (9'ncü protonun 7'nci karbonla etkileşmesi ve 8'nci protonun 5'nci karbonla etkileşmesi) şalkon bileşiğinin oluştuğu anlaşılmaktadır (**Tablo 11**).



Şekil 15. Bileşik (XII)'nin HETCOR spektrumu

Tablo 10. (XII)'in C ve H NMR değerleri kimyasal kaymaları

C Türü	C değerleri	H değerleri
CH ₂	47,15	3,32
CH ₂	66,3	3,74
CH	113,5	7,03
CH	121,69	7,43
CH	123,89	7,97
CH	131,03	8,03
CH	131,1	8,09
CH	140,9	7,69



Şekil 16. Bileşik (XII)'nin HMBC spektrumu

Tablo 11. HMBC etkileşimleri

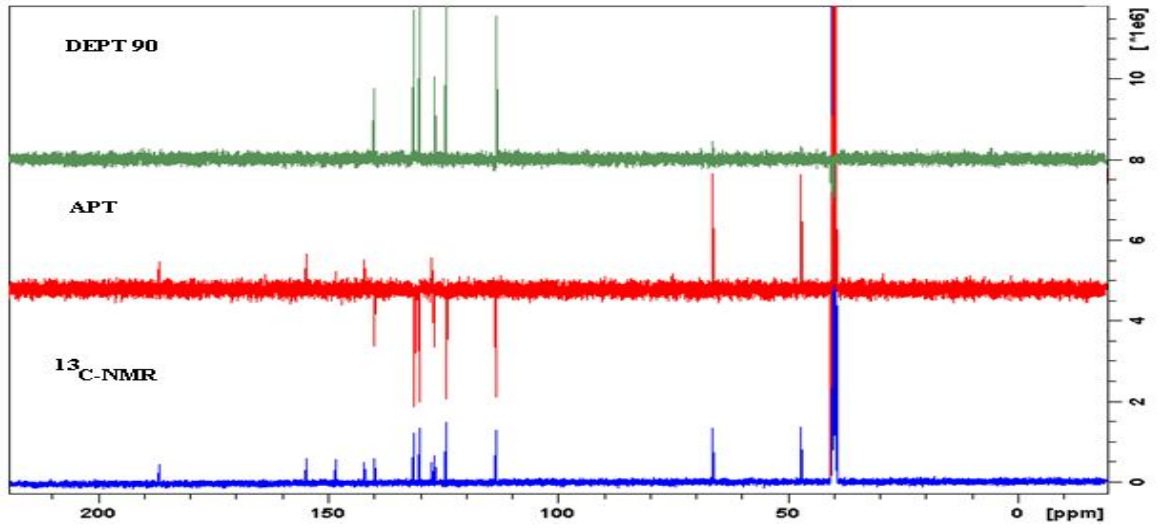
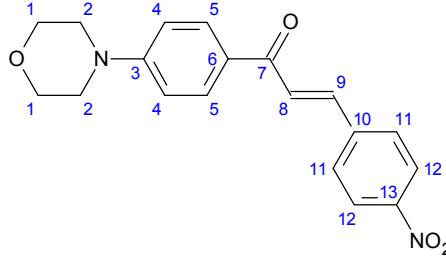
Etkileşim no	PROTON NO	KARBON NO
1	5	7
2	5	6
3	4	3
4	4	8
5	9	7
6	9	10
7	8	7
8	8	10
9	8	5
10	11	10
11	12	14

Tüm bu NMR spektumların yorumlanması sonucunda bileşik **(XII)**'deki maddesindeki C ve H'lerin yerleri tam olarak belirlenmiştir (**Tablo 12**).

Tablo 12. **(XII)**'in C ve H değerleri

Sıralama	C türü	C değerleri	H değerleri
1	CH ₂	66,3	3,74
2	CH ₂	47,15	3,32
3	C	149,73	-----
4	CH	131,03	8,03
5	CH	131,1	8,09
6	C	154,4	-----
7	C=O	186,87	-----
8	CH	140,9	7,69
9	CH	123,89	7,97
10	C	134,7	-----
11	CH	121,69	7,43
12	CH	113,5	7,03
13	C	134,84	-----
14	C	127,8	-----

Bileşik (X)'in DEPT 90, DEPT 135, APT ve ¹³C spektrum yorumları:



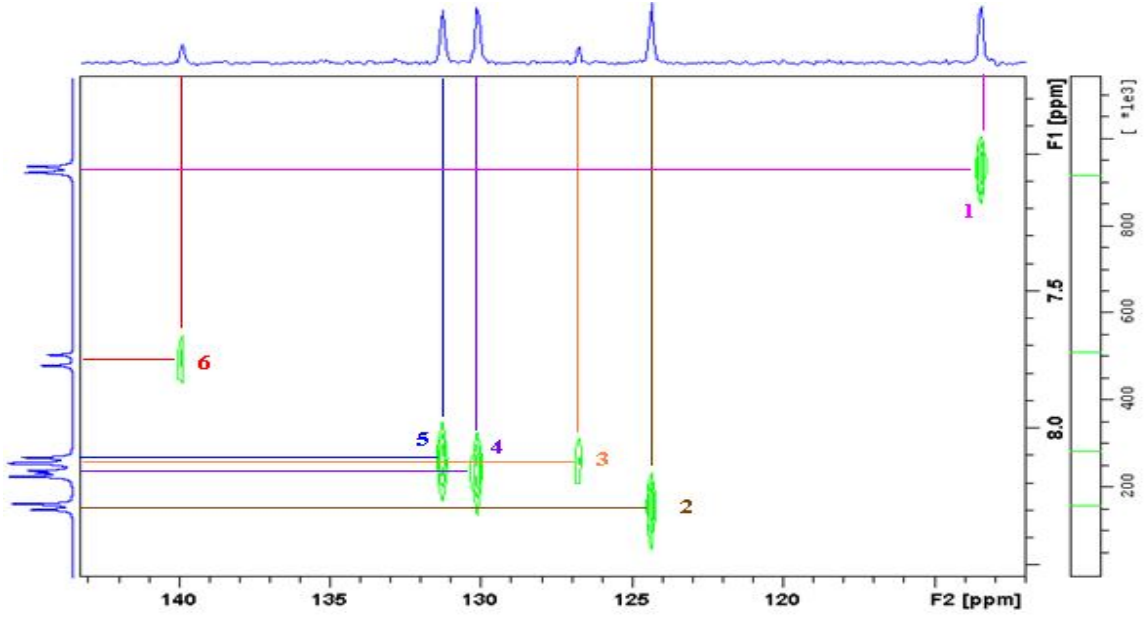
Şekil 17. (X) Maddesinin DEPT 90, DEPT 135, APT ve ¹³C spektrumu

DEPT 90 ve DEPT 135 spektrumlarının pozitif kısmını karşılaştırdığımızda DEPT 135'te görülen, fakat DEPT 90'da görülmeyen pikler CH₃ grubuna ait olması gerekir fakat madde (X)'de CH₃ piki olmadığı için DEPT 135'in ve DEPT 90'nun pozitif kısmı maddemizin CH piklerini (113.46, 124.34, 126.80, 130.07, 131.27, 139.88) göstermektedir. DEPT 135'deki negatif sinyaller, morfolin halkasına ait CH₂ gruplarını (66,3 ve 47,09 ppm'deki pikler) göstermektedir. APT spektrumu ile C ve CH₂'ler pozitif; CH ve CH₃'ler negatif olarak gözlenmektedir. Buna göre ¹³C-NMR spektrumunda 127.53, 142.04, 148.26, 154.72 ve 186.63 ppm'deki sinyallerin DEPT 90 ve DEPT 135 spektrumlarında görülmemesi, aynı pikin APT spektrumunda pozitif olarak gözlenmesi, kuarterner karbon olduğunu gösterir.(Şekil 17)

Bileşik (X)'un HETCOR ve HMBC spektrum yorumları:

HETCOR spektrumu incelendiğinde, 3.32 ppm, 47.15 ppm'de, 3.74 ppm, 66.3 ppm'de, 7.03 ppm, 113.5 ppm'de, 7.05 ppm, 124.34 ppm'de, 8.28 ppm, 124.34 ppm'de, 8.12 ppm, 126.80 ppm'de, 8.15 ppm, 130.07 ppm ve 8.10 ppm, 131.27 ppm, 7.74 ppm, 139.88 ppm'de, değerlerinde rezonans olmaktadır. (Şekil 18, Tablo 13)

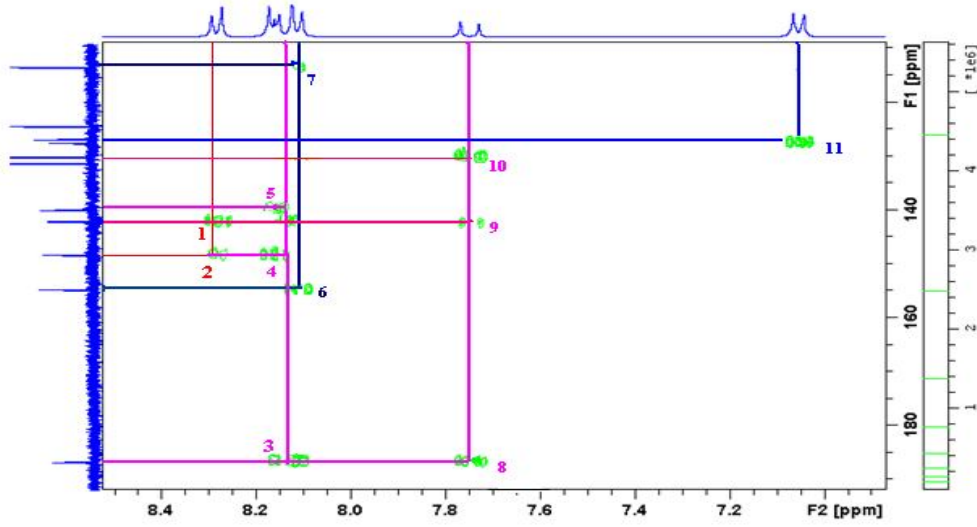
HMBC spektrumu incelendiğinde aşağıdaki tabloda hangi protonun hangi karbonla etkileştiği Tablo 14'de yer almaktadır. Etkileşmeler incelendiğinde 2-propen-1-on yapısındaki CH protonlarının aromatik halkalardaki H etkileşmesinden (9'ncu protonun 7'nci karbonla etkileşmesi) şalkon bileşiğinin oluştuğu anlaşılmaktadır.



Şekil 18. Bileşik (X)'un HETCOR spektrumu

Tablo 13. Bileşik (X)'in C ve H değerleri

Etkileşim No	C Türü	C değerleri	H değerleri
	CH ₂	47.15	3.32
	CH ₂	66.3	3.74
1	CH	113.46	7.05
2	CH	124.,34	8.28
3	CH	126.80	8.12
4	CH	130.07	8.15
5	CH	131.27	8.10
6	CH	139.88	7.74



Şekil 19. Bileşik (X)'un HMBC spektrumu

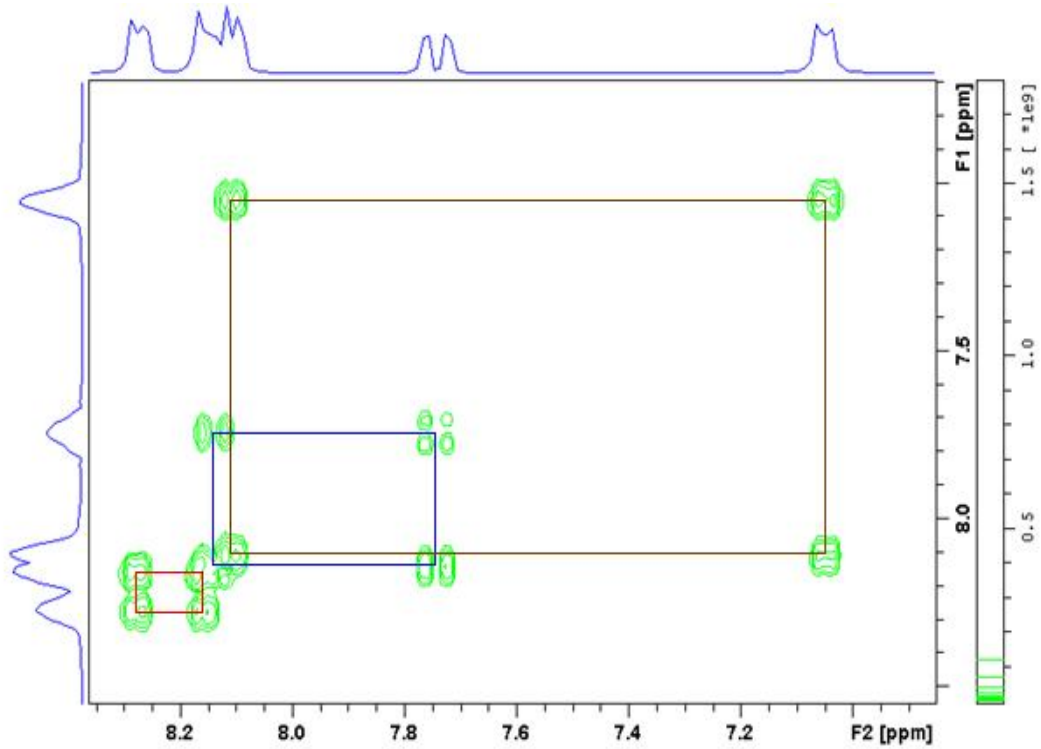
Tablo 14. HMBC etkileşimleri

HMBC ETKİLEŞİMLERİ		
ETKİLEM NO	KARBON NO	PROTON NO
1	13	12
2	10	12
3	7	9
4	10	9
5	8	9
6	3	4
7	5	4
8	7	8
9	10	8
10	9	8
11	6	5

Bileşik (X)'un COSY spektrum yorumu:

2D-NMR tekniklerinden olan COSY; spin-spin etkileşimlerini belirleyerek moleküldeki bağlanmaları tayin etmeye yarar. COSY'de komşu protonların uzaysal etkileşimleri ile üç bağa kadar etkileşimler görülebilir (proton-protonun bağlı olduğu karbon- bu karbona komşu karbon ve komşuya bağlı proton arasındaki etkileşimler) olarak sayılabilir. COSY spektrumlarında her iki ekseninde de proton spektrumu yer alır ve moleküldeki protonların hangi protonlarla etkileştiği açıkça görülür (Tablo 26).

11 ve 12 nolu protonların etkileşimi orto etkileşimi $j=8.76$ Hz; 8 ve 9 nolu protonların etkileşimi trans etkileşimi $j=15,6$ Hz; 4 ve 5 nolu protonların etkileşimi orto etkileşimi $j=8.80$ Hz olduğu belirlenmiştir (Şekil 20).

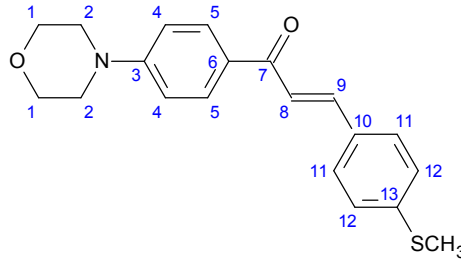


Şekil 20. Bileşik (X)'un COSY spektrumu

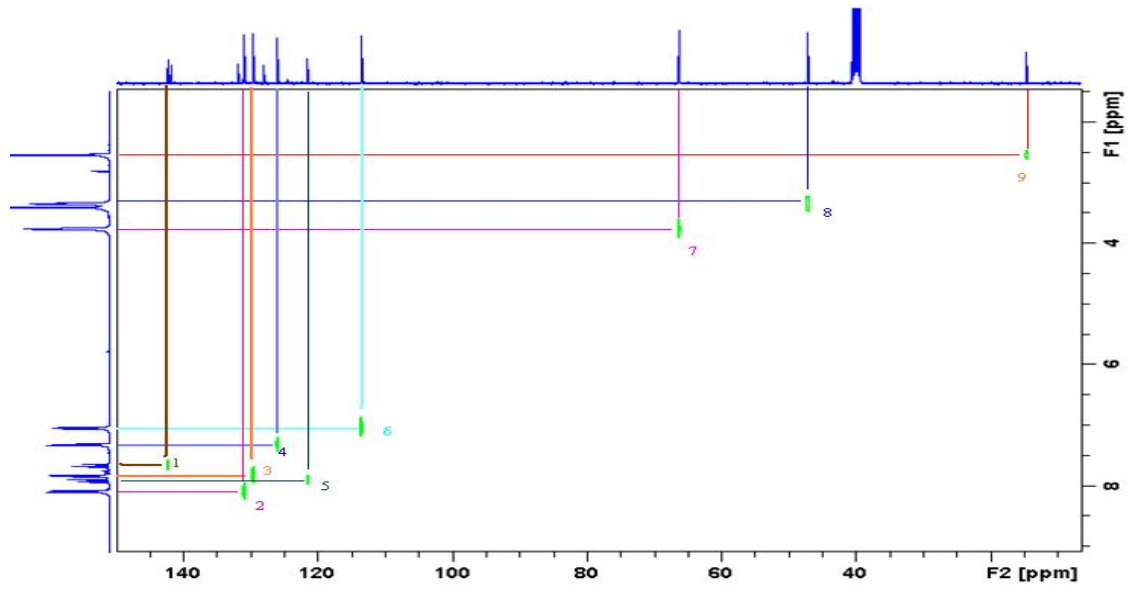
Tablo 15. (X)'in C ve H değerleri

Sıralama	C türü	C değerleri	H değerleri
1	CH ₂	66,3	3,74
2	CH ₂	47,09	3,34
3	C	154.72
4	CH	131.27	8.10
5	CH	113.46	7.05
6	C	127.53
7	C=O	186.63
8	CH	139.88	7.74
9	CH	130.07	8.15
10	C	142.04
11	CH	126.80	8.12
12	CH	124.34	8.28
13	C	148.26

Bileşik (VIII)'in HETCOR spektrum yorumları



2.53 ppm, 14.69 ppm'de, 3.32 ppm, 47.21 ppm'de, 3.74 ppm, 66.33 ppm'de, 7.03 ppm, 113.53 ppm'de, 7.88 ppm, 121.55 ppm'de, 7.31 ppm, 126.05 ppm'de, 7.82 ppm, 139.61 ppm'de, 8.07 ppm, 130.95 ppm'de ve 7.64 ppm, 142.31 ppm'de, değerlerinde rezonans olmaktadır (**Şekil 21, Tablo 16**).



Şekil 21. (VIII) bileşiğinin HETCOR spektrumu

Tablo 16. (VIII)'in C ve H değerleri

Etkileşim No:	C DEĞERLERİ	H DEĞERLERİ
1	142,31	7,64
2	130,95	8,07
3	139,61	7,82
4	126,05	7,31
5	121,55	7,88
6	113,53	7,03
7	66,33	3,74
8	47,21	3,32
9	14,69	2,53

5.6. Sentezlenen Bileşiklerin Antikanser Sonuçlarının Değerlendirmesi:

Tablo 17: Bileşiklerin C₆ hücrelerine karşı antiproliferatif etkisinin % inhibisyon sonuçları

Konsantrasyon (µg/ml)	Kontrol	DMSO	5-FU	Cisplatin	VII	VIII	IX
100	0	26	76	84	66	69	58
75	0		77	76	55	60	53
50	0		75	71	54	59	48
40	0		78	56	51	59	46
30	0		77	54	41	54	45
20	0		75	36	30	43	41
10	0		74	34	26	37	21
5	0		73	30	21	23	11

Sentezlediğimiz şalkonlarda bağlanan süstitüentlere ve konsantrasyonlara göre inhibisyon sonuçları değişmektedir. 5 µg/ml' de Cisplatine göre en etkili bileşik (VIII) iken etkisi az olan (IX) olduğu gözlemlenmiştir. 5-FU'ya karşı ise yüksek konsantrasyonlarda bileşiklerimizin etkisi oldukça yakındır.

Bu çalışmanın devamında, sentezlenen tüm bileşiklerin başta C₆ hücre dizisi olmak üzere farklı kanser hücre dizilerinde antiproliferatif etkilerinin daha sonraki aşamalarda ise *in vivo* ortamda antitümör etkilerinin incelenmesi planlanmaktadır. Bunun yanı sıra değişik ajanlar kullanılarak çeşitli halkaların kapatılması ile yeni bileşiklerin sentezlenmesi, bunların biyolojik aktiviteleri incelenerek tez kapsamında sentezlenen maddelerin aktiviteleri ile kıyaslanması düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Amir, M., Javed, S.A. ve Kumar, H., (2010) Design and synthesis of 3-[3-(substituted phenyl)-4-piperidin-1-ylmethyl]-4-morpholin-4-ylmethyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]-1*H*-indoles as potent anti-inflammatory agents. *Medicinal Chemistry Research*, **19**, 299-310.

Andreeff, M., Goodrich, D. ve W., Pardee, A. B., (2000). Cell proliferation, differentiation, and apoptosis, *Cancer Medicine* e.5, R. C. Bast (Ed.), B. C. Decker Inc., London, UK, 17-19, 24-26,

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

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

Bandgar, B.P., Gawande, S.S., Bodade, R.G., Gawande, N.M. ve Khobragade, C.N., (2009). Synthesis and biological evaluation of a novel series of pyrazole chalcones as anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **17**, 8168-8173.

Bandgar, B.P., Gawande, S.S., Bodade, R.G., Totre, J.V. ve Khobragade, C.N., (2010). Synthesis and biological evaluation of simple methoxylated chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antioxidant agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **18**, 1364-1370.

Bandgar, B.P.; Gawande, S.S., (2010). Synthesis and biological screening of a combinatorial library of β -chlorovinyl chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **18**, 2060-2065.

Black, W.B. ve Lutz, R.E., (1955). Ultraviolet Absorption Spectra of Chalcones. Identification of Chromophones. *Journal of American Chemical Society*, **77**, 5134-5140.

Cheng, J.H., Hung, C.F., Yang, S.C., Wang, J.P., Won, S.J. ve Lin, C.N., (2008). Synthesis and cytotoxic, anti-inflammatory, and anti-oxidant activities of 2',5'-dialkoxylchalcones as cancer chemopreventive agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**, 7270-7276.

El-Sabbagh, O.I., Baraka, M.M., Ibrahim, S.M., Pannecouque, C., Andrei, G., Snoeck, R., Balzarini, J. ve Rashad, A.A., (2009). Synthesis and antiviral activity of new pyrazole and thiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemical*, **44**, 3746-3753.

Ferguson, L.N. ve Barnes, R.P., (1948). The Absorption Spectra of Some Enols and Related Intermediates. *Journal American Chemistry Society*, **70**, 3907-3908.

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

Gezegen H., (2006) Bazı Kalkon Türevlerinin Sentezi Ve Reaksiyonlarının Araştırılması. (Yüksek Lisans Tezi), Gaziosmanpaşa Üniversitesi, TOKAT.

Güzey, G., 2007. A549, HeLa ve NIH3T3 Hücre Kültürlerinde *Hypericum perforatum*, *Hypericum montbrettii* ve *Hypericum organifolium* Türlerinin Sitotoksik Ve Antiproliferatif Etkileri. (Doktora Tezi), Anadolu Üniversitesi, ESKİŞEHİR.

Gopalakrishnan, M., Thanusu, J., Kanagarajan, V. ve Govindaraju, R., (2009). Synthesis, antibacterial, and antifungal activities of biolabile (E)-1-(4-morpholinophenyl)-3-aryl-prop-2-en-1-ones. *Medicinal Chemistry Research*, **18**, 341-350.

Holla, B.S., Mahalinga, M., Karthikeyan, M.S., Poojary, B., Akberali, P.M. ve Kumari, N.S., (2005). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some substituted 1,2,3-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **40**, 1173-1178.

Hostanska, K., Reichling, J., Bommer, S., Weber, M., Saller, R., (2003). Hyperforin a constituent of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) extract induces apoptosis by triggering activation of caspases and with hypericin synergistically exerts cytotoxicity towards human malignant cell lines. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. **56**, 121-132.

Jin,C., Liang, Y-J., He,H. ve Fu, L., (2010) Synthesis and antitumor activity of novel chalcone derivatives. *Biomedicine & Pharmacotherapy*.

Kalirajan, R., Sivakumar, S.U., Jubie, S., Gowramma, B. ve Suresh, B. (2009). Synthesis and Biological evaluation of some heterocyclic derivatives of Chalcones. *International Journal of Chem Tech Research*, **1**, 27-34.

Kamal, A., Ramakrishna, G., Raju, P., Viswanath, A., Ramaiah, M.J. ve Balakishan, G., (2010). Synthesis and anti-cancer activity of chalcone linked imidazolones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **20**, 4865-4869.

Kantam, M.L., Prakash, B.V. ve Reddy, C.V., (2005). Efficient Synthesis of Chalcones by a Solid Base Catalyst. *Synthetic Communications*, **35**, 1971-1978.

- Karakuş, S. (2001). 2-(4-Aminofenil)-5-sübstitüe-amino-1,3,4-tiyadiazollerden türeyen bazı bileşiklerin sentezi ve spektral verileri. M.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, İstanbul
- Karp, G., Cell and Molecular Biology Concepts and Experiments, (2005). 4. Edition, John Wiley & Sons, USA, 669.
- Keshtov M.L., Rusanov A.L., Keshtova S.V., Petrovskii P.V., Shegolikhin A.A., New unsymmetrical difluoroaromatic compounds and estimation of their reactivities in nucleophilic substitution. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, **51**, 117-123.
- Klug, . S., Cummings, M. R., (2002). Genetik, 6. Baskı, Palme Yayıncılık, Ankara, 24, 28, 635–651.
- Kocabalkanlı A., 1990. 4-Sinamoilantipirin Türevleri (Antipirin türevli şalkon analogları üzerinde çalışmalar). (Yüksek Lisans Tezi), İstanbul Üniversitesi, İSTANBUL.
- Kumar, D., Kumar, N.M., Akamatsu, K., Kusaka, E., Harada, H. ve Ito, T., (2010). Synthesis and biological evaluation of indolyl chalcones as antitumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter*, **20**, 3916-3919.
- Lawrence, N.J., Patterson, R.P., Ooi, L.L., Cook, D. ve Ducki, S., (2006). Effects of α -substitutions on structure and biological activity of anticancer chalcones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **16**, 5844-5848.
- Lévai, A. ve Jekő, J., (2007). Synthesis of carboxylic acid derivatives of 2-pyrazolines. *Arkivoc*, **i**, 134-145.
- McPhee, S. J., Lingappa, V. R., Ganong, W. F. ve Lange, J. D., (2000). Pathophysiology of Disease, 3. Edition, Lange Medical Books McGraw-Hill, 79-81.
- Mizuno, C.S., Paul, S., Suh, N. ve Rimando, A.M., (2010). Synthesis and biological evaluation of retinoid-chalcones as inhibitors of colon cancer cell growth. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **20**, 7385-7387.
- Modzelewska, A., Pettit, C., Achanta, G., Davidson, N.E., Huang, P. ve Khan, S.R., (2006). Anticancer activities of novel chalcone and bis-chalcone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **14**, 3491-3495.
- Nakamura, C., Kawasaki, N., Miyataka, H., Jayachandran, E., Kim, I.H., Kirk, K.L., Taguchi, T., Takeuchi, Y., Hori, H. ve Satoh, T., (2002). Synthesis and Biological Activities of Fluorinated Chalcone Derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **10**, 699-706.
- Na, Y. ve Nam, J-M., (2011). Synthesis and topoisomerase II inhibitory and cytotoxic activity of oxiranylmethoxy- and thiranylmethoxy-chalcone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter*, **21**, 211-214.

Oruç, E.E., Rollas, S., Kandemirli, F., Shvets, N. ve Dimoglo, A.S., (2004). 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. Synthesis, Structure Elucidation, and Structure-Antituberculosis Activity Relationship Investigation. *Journal of Medicinal Chemistry*, **47**, 6760-6767.

Pandeya, S.N., Sriram,D., Nath. G. ve Clercq, E.De., (1999). Synthesis and antimicrobial activity of Schiff and Mannich bases of isatin and its derivatives with pyrimidine. *Il Farmaco*, **54**, 624-628.

Parmar,S.S., Pandey,B.R., Dwivedi, C. ve Harbison,R.D., (1974). Anticonvulsant Activity and Monoamine Oxidase Inhibitory. *Journal of Pharmaceutical Science*,**63**, 1152-1155.

Pizzuti, L., Piovesan, L.A., Flores, A.F.C., Quina, F.H. ve Pereira, C.M.P., (2009). Environmentally friendly sonocatalysis promoted preparation of 1-thiocarbamoyl-3,5-diaryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles. *Ultrasonics Sonochemistry*, **16**, 728-731.

Pore, D.M., Desai, U.V., Thopate, T.S. ve Wadgaonkar, P.P., (2007). Efficient Synthesis of Chalcones at Room Temperature in the Presence of Potassium Phosphate.

Prasad, Y.R., Rao, A.L., Prasoona, L., Murali, K. ve Kumar, P.R., (2005). Synthesis and antidepressant activity of some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines and 3-(2''-hydroxy naphthalen-1''-yl)-1,5-diphenyl-2-pyrazolines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter*, **15**, 5030-5034.

Rao, V.R. ve Reddy, M.M.M., (2006). A Facile One Pot Synthesis of 2-aryl-4-[2*h*-2-oxo-[1]benzopyran-3-yl] 2,3-dihydro and 2,5-Dihydro-1,5-benzothiazepines. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **181**, 461-471.

Reddy, G.V., Maitraie, D., Narsaiah, B., Rambabu, Y. ve Rao, P.S., (2001). Microwave Assisted Knoevenagel Condensation: A Facile Method For The Synthesis of Chalcones. *Synthetic Communications*, **31(18)**, 2881-2884.

Reddy, M.V.B., Su, C.R., Chiou, W-F., Liu, Y-N., Chen, R.Y-H., Bastow, K.F., Lee, K-H. ve Wu, T-S., (2008) Design, synthesis, and biological evaluation of mannich bases of heterocyclic chalcone analogs as cytotoxic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**, 7358-7370.

Revanasiddappa, B.C., Nagendra Rao, R., Subrahmanyam, E.V.S. ve Satyanarayana, D., (2010). Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines. *E-Journal of Chemistry*, **7**, 295-298.

Rollas S., Gülerman N., Erdeniz H. (2002) Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-fluorobenzoic acid hydrazide and 3-acetyl-2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazolines. *Il Farmaco*, **57**,171-174.

Ruacan, S., Karsinogenez, (2003). Klinik Onkolojinin Biyolojik Temelleri, XV. Ulusal Kanser Kongresi, Nisan, 23, Antalya, 5–11.

Safaei-Ghomi, J., Bamoniri, A.H. ve Soltanian-Telkabadi, M., (2006). A Modified And Convenient Method For The Preparation of N-Phenylpyrazoline Derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **42**, 892-896.

Sarda, S.R., Jadhav, W.N., Bhusare, S.R., Wasmatkar, S.K., Dake, S.A. ve Pawar, R.P., (2009). Solvent-free NaOH-Al₂O₃ supported synthesis of 1,3-diaryl-2-propene-1-ones. *International Journal of Chem Tech Research*, **1**, 265-269.

Sashidhara, K.V., Kumar, A., Kumar, M., Sarkar, J. ve Sinha, S., (2010). Synthesis and in vitro evaluation of novel coumarin-chalcone hybrids as potential anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **20**, 7205-7211.

Saxena, H.O., Faridi, U., Kumar, J.K., Suaib, L., Darokar, M.P., Shanker, K., Chanotiya, C.S., Gupta, M.M. ve Negi, A.S., (2007). Synthesis of chalcone derivatives on steroidal framework and their anticancer activities. *Steroids*, **72**, 892-900.

Sebti, S., Solhy, A., Smahi, A., Kossir, A. ve Oumimoun, H., (2002). Dramatic activity enhancement of natural phosphate catalyst by lithium nitrate. An efficient synthesis of chalcones. *Catalysis Communications*, **3**, 335-339.

Sharma, P.C., Sharma, S.V., Jain, S., Singh, D. ve Suresh, B., (2009). Synthesis Of Some New Isoxazoline Derivatives As possible Anti-Candida Agents. *Acta Poloniae Pharmaceutica- Drug Research*, **66**, 101-104.

Shi, H-B., Zhang, S-J., Ge, Q-F., Guo, D-W., Cai, C-M. ve Hu, W-X., (2010). Synthesis and anticancer evaluation of thiazolyl-chalcones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **20**, 6555-6559.

Siddiqui, N., Alam, P. ve Ahsan, W., (2009). Design, Synthesis, and *In-vivo* Pharmacological Screening of N,3-(Substituted Diphenyl)-5-phenyl-1H-pyrazoline-1-carbothioamide Derivatives. *Archiv der Pharmazie - Chemistry in Life Sciences* **342**, 173-181.

Sivakumar, P.M., Seenivasan, S.P., Kumar, V. ve Doble, M., (2007). Synthesis, antimycobacterial activity evaluation, and QSAR studies of chalcone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **17**, 1695-1700.

Sunduru, N., Agarwal, A., Katiyar, S.B., Nishi.; Goyal, N., Gupta, S. ve Chauhan, P.M.S., (2006). Synthesis of 2,4,6-trisubstituted pyrimidine and triazine heterocycles as antileishmanial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **14**, 7706-7715.

Suryawanshi, S.N., Chandra, N., Kumar, P., Porwal, J. ve Gupta, S., (2007). Chemotherapy of leishmaniasis part-VIII: Synthesis and bioevaluation of novel chalcones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**, 2473-2478.

Tiwari, V., Ali, P. ve Meshram J., (2010). Microwave Assisted Synthesis of 3-(2-chloroquinolin-3-yl)-1-substituted phenyl prop-2-en-1-ones Using K_2CO_3 as a Mild, Cheap and Inexpensive Catalyst. *International Journal of Chemical Technology Research*, **2**, 1031-1035.

Thanh, N.D. ve Mai, N.T.T., (2009). Synthesis of *N*-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl-*N'*-(4',6'-diarylpyrimidin-2'-yl) thioureas. *Carbohydrate Research*, **344**, 2399-2405.

Trivedi, A.R., Dodiya, D.K., Ravat, N.R. ve Shah, V.H., (2008) Synthesis and biological evaluation of some new pyrimidines via a novel chalcone series. *Arkivoc*, **xi**, 131-141.

Tu, H-Y., Huang, A-M., Hour, T-C., Yang, S-C., Pu, Y-S. ve Lin, C-N., (2010). Synthesis and biological evaluation of 2'5'-dimethoxychalcone derivatives as microtubule-targeted anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **18**, 2089-2098.

Turner, P.C., Bates, A.D., White, M.R.H., (2004). Moleküler Biyoloji, 2. Baskı, Nobel Yayıncılık, 312–315.

Varga, L., Nagy, T., Kövesdi, I., Benet-Buchholz, J., Dorman, G., Üрге, L. ve Darvas, F., (2003). Solution-phase parallel synthesis of 4,6-diaryl-pyrimidine-2-ylamines and 2-amino-5,5-disubstituted-3,5-dihydro-imidazol-4-ones via a rearrangement. *Tetrahedron*, **59**, 655-662.

Wheeler, O.H., Gore, P.H., Santiago, M. ve Baez, R., (1964). Ultraviolet Absorption of Substituted Phenyl and Polycyclic aryl Chalcones. *Canadian Journal of Chemistry*, **42**, 2580-2583.

Yadav, H.L., Gupta, P., Pawar, R.S., Singour, P.K. ve Patil, U.K., (2010). Synthesis and biological evaluation of anti-inflammatory activity of 1,3-diphenyl propenone derivatives. *Medicinal Chemistry Research*,

Yaylı, N., Mısır, G., Yaylı, N., Yaşar, A., Demir, E. ve Demirbağ, Z., (2009). Synthesis and antimicrobial activity of *N*-alkyl substituted *p*-methyl (*E*)-3- and 4-azachalconium bromides. *Turkish Journal Chemistry*, **34**, 219-228.

Yılmaz N. (1997). 4-Nitrobenzoik asit hidrazidinden türeyen 3,4,5-trisubstitüe-1,2,4-triazollerin , bazı metabolitlerinin sentezi ve spektral verileri. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, İstanbul.

Yin, X., Zhou, J., Jie, C., Xing, D. ve Zhang, Y., (2004). Anticancer activity and mechanism of *Scutellaria barbata* extract on human lung cancer cell line A549. *Life Sci.*, **75**, 2233–2244.

Yoshizawa, K. ve Shiori, T., (2006). Convenient stereoselective synthesis of (*Z*)-chalcone derivatives from 1,3-diaryl-2-propynyl silyl ethers. *Tetrahedron*, **47**, 4943-4945.

Zangade, S.B., Jadhav, J.D., Lalpod, Vibhute, Y.B. ve Dawane, B.S., (2010). Synthesis and antimicrobial activity of some new chalcones and flavones containing substituted naphthalene moiety. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, **2**, 310-314.

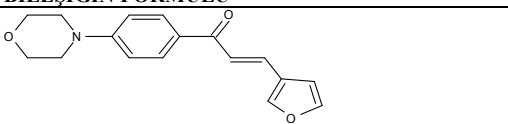
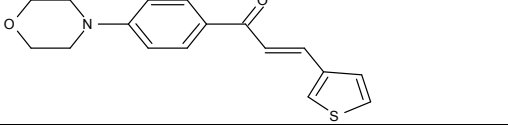
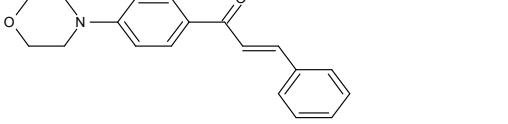
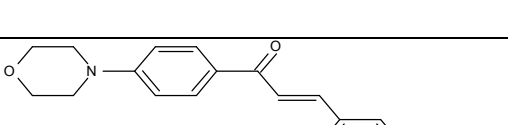
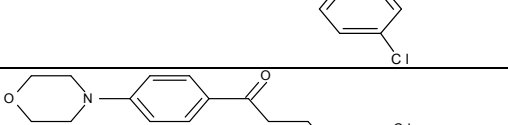
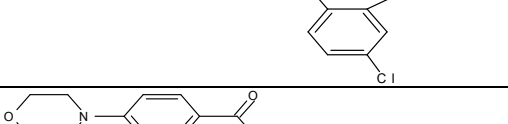
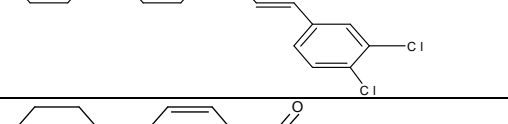
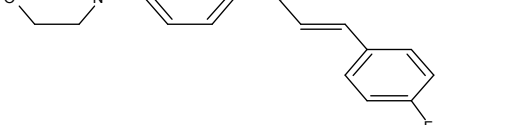
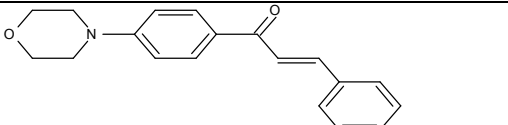
Zhang, L., Wang, X.J., Wang, J., Grinberg, N., Krishnamurthy, D. ve Senanayake, C.H., (2009). An improved method of amide synthesis using acyl chlorides. *Tetrahedron Letters*, **50**, 2964-2966.

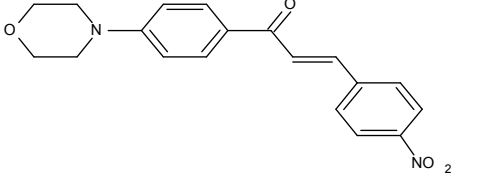
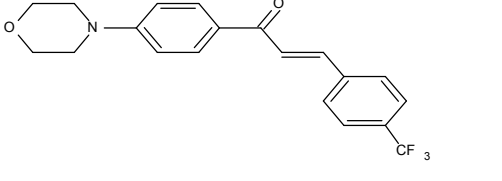
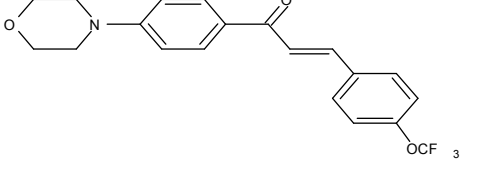
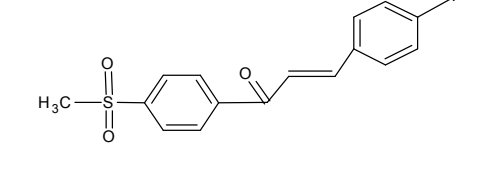
EKLER

Tablo A1. Sentezlenen Bileşiklerin Kapalı Formülü, Molekül Ağırlığı, Erime Derecesi ve Verimi

Kod	Kapalı Formülü	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Erime derecesi (°C)	Verim (%)
(I)	C ₁₇ H ₁₇ NO ₃	283,321	179,9-182	69
(II)	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂ S	299,387	156,2 -158,1	45
(III)	C ₁₉ H ₁₉ NO ₂	293,3596	173,3 – 175,6	67
(IV)	C ₁₉ H ₁₈ ClNO ₂	327,8047	203 - 206	69
(V)	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂	362,2497	135-137	42
(VI)	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂	362,2497	177-179	67
(VII)	C ₁₉ H ₁₈ FNO ₂	311,3501	197-200	70
(VIII)	C ₂₀ H ₂₁ NO ₂ S	339,4512	145-147,4	71
(IX)	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃	323,3856	138,4 – 140,4	79
(X)	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄	338,3577	143,2-145	53
(XI)	C ₂₀ H ₁₈ F ₃ NO ₂	361,357	130,7 -132,5	71
(XII)	C ₂₀ H ₁₈ F ₃ NO ₃	377,3570	119,4-121	75
(XIII)	C ₁₆ H ₁₃ FO ₃ S	304,336	196-198	67

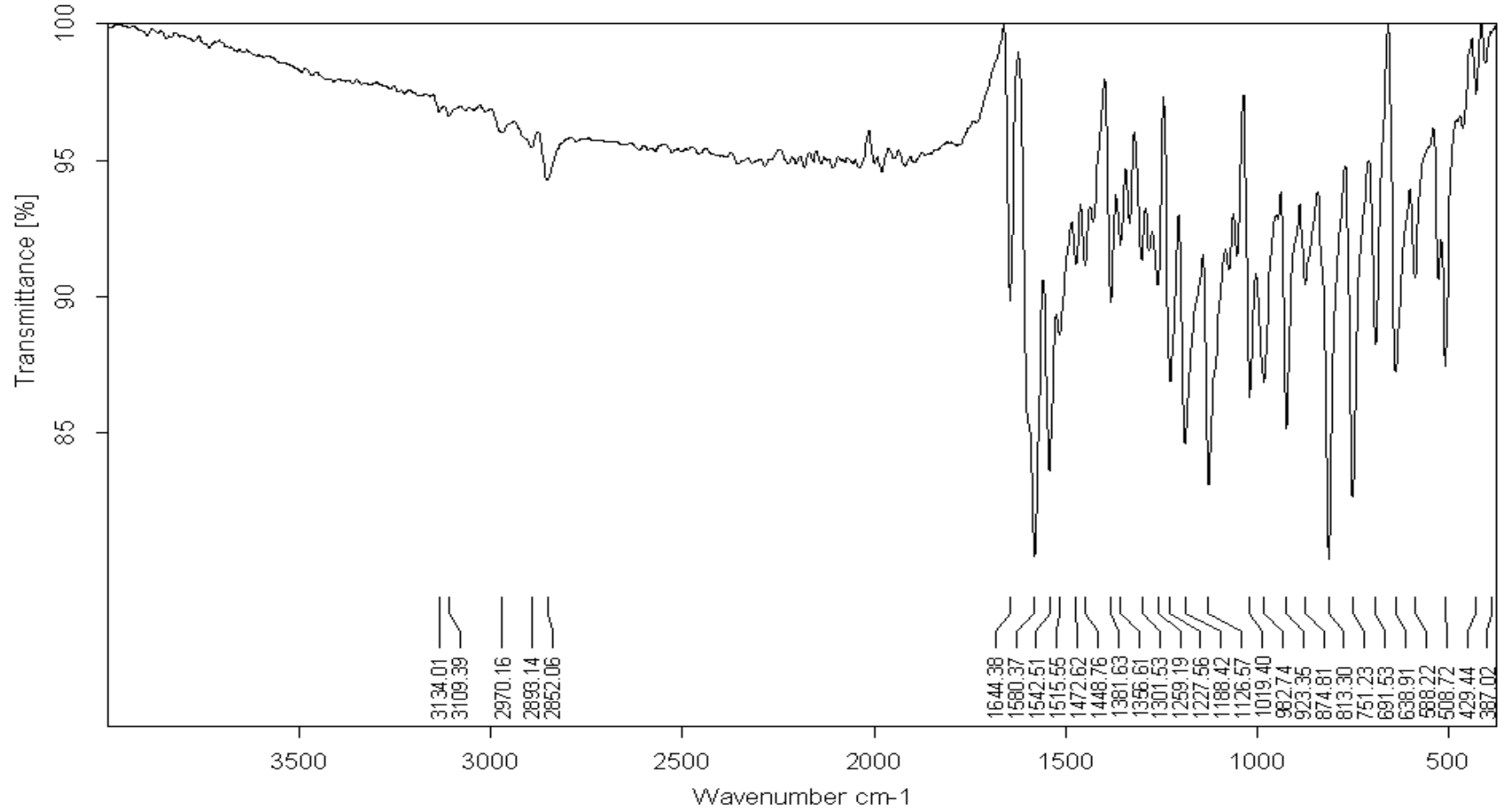
Tablo A2. Sentezlenen Bileşiklerin Açık Formülleri, İsimleri ve Rengi

KOD	BİLEŞİĞİN FORMÜLÜ	BİLEŞİĞİN ADI	RENK
(I)		3-(furan-2-il)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on	Koyu yeşil
(II)		1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on	Sarı
(III)		1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-fenilprop-2-en-1-on	Açık yeşil
(IV)		3-(4-klorofenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on	Sarı
(V)		3-(2,4-diklorofenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on	Sarı
(VI)		3-(3,4-diklorofenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on	Sarı
(VII)		3-(4-florofenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on	Sarı
(VIII)		3-[4-(metilsülfanil)fenil]-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on	Sarı
(IX)		3-(4-metoksifenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on	Sarı

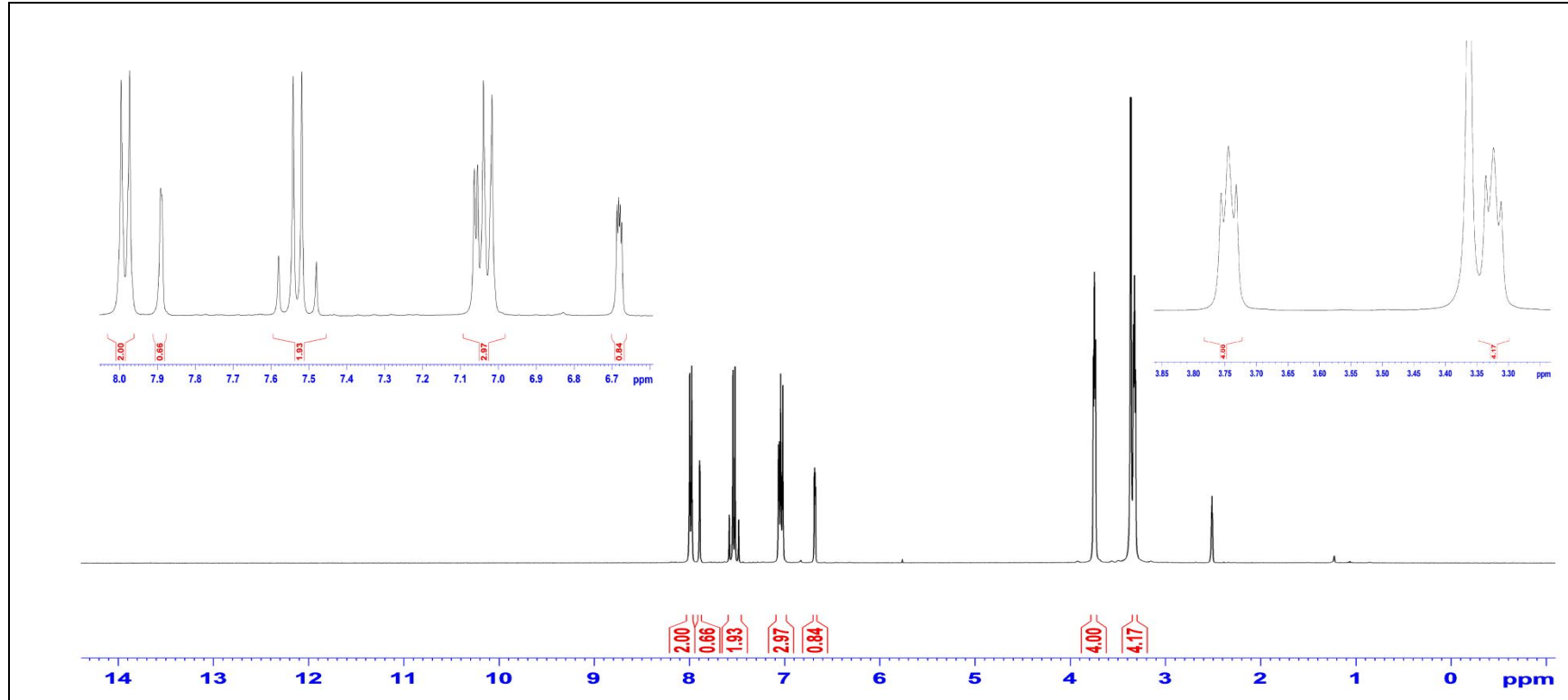
(X)		1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on	Turuncu
(XI)		1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[4-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on	Sarı
(XII)		1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-[4-(triflorometoksi)fenil]prop-2-en-1-on	Sarı
(XIII)		3-(4-florofenil)-1-[4-(metilsülfonil)fenil]prop-2-en-1-on	Sarı

Tablo A3. Sentezlenen Bileşiklerin Kapalı Formülü ve Elementel Analiz (C, H, N, S tayini) Verileri

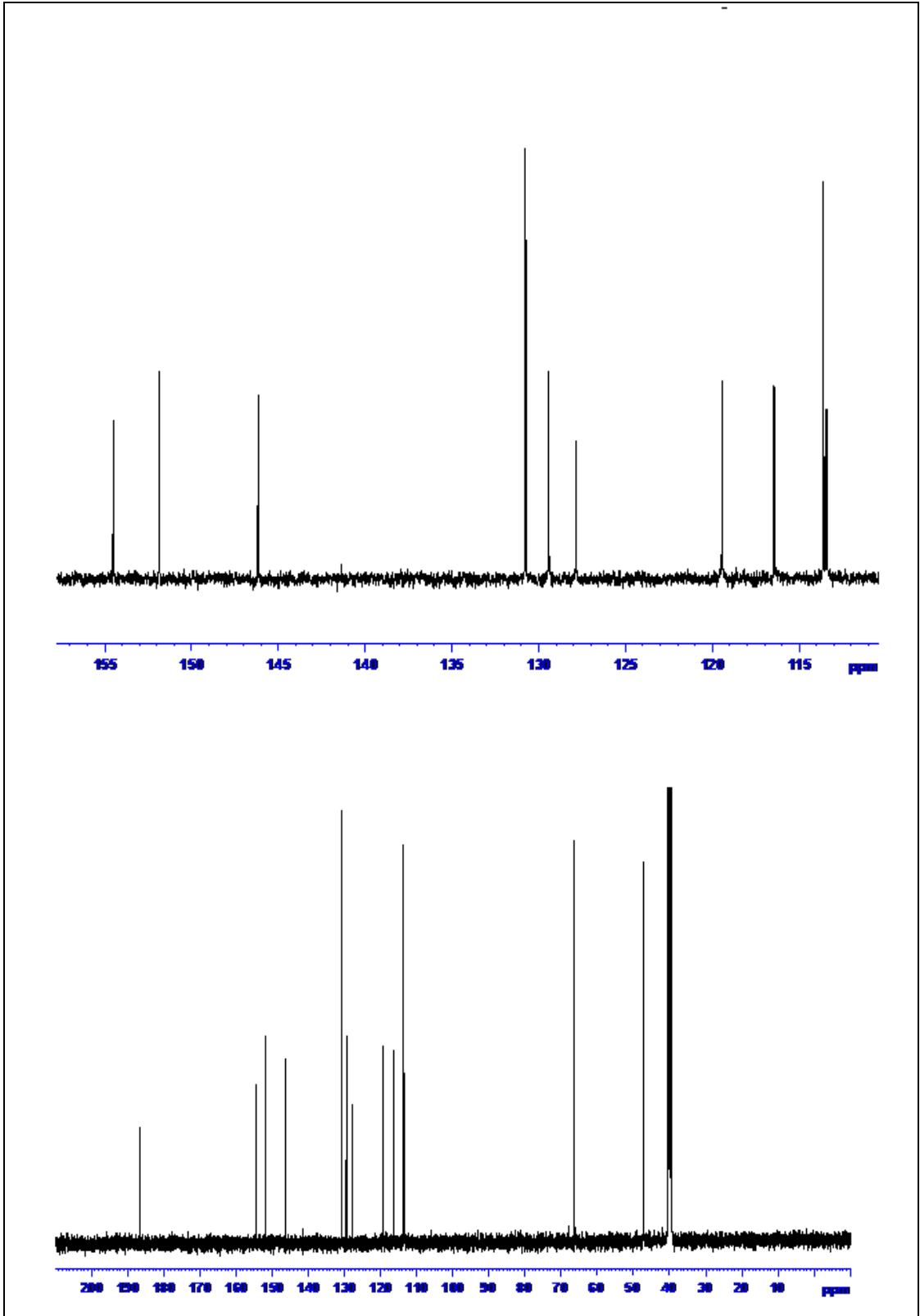
Madde	Kapalı Formülü	Elementel Analiz			
		% Bulunan/(% Hesaplanan)			
		C	H	N	S
(I)	C ₁₇ H ₁₇ NO ₃	71,84/(72,07)	6,01/ (6,05)	5,11/ (4,94)	-
(II)	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂ S	68,02/(68,20)	5,53/ (5,72)	4,46/ (4,68)	10,39/(10,09)
(III)	C ₁₉ H ₁₉ NO ₂	77,50/(77,79)	6,55/(6,53)	4,96/(4,77)	-
(IV)	C ₁₉ H ₁₈ ClNO ₂	69,47 / (69,62)	5,52/ (5,53)	4,57/ (4,27)	-
(V)	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂	63,17 / (63,00)	4,78/ (4,73)	4,17/ (3,87)	-
(VI)	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂	62,78 / (63,00)	4,70/ (4,73)	4,12/ (3,87)	-
(VII)	C ₁₉ H ₁₈ FNO ₂	73,37 / (73,29)	5,85/ (5,83)	4,81/ (4,50)	-
(VIII)	C ₂₀ H ₂₁ NO ₂ S	70,24 / 70,77)	6,03/ (6,24)	5,09/ (4,13)	7,88 / (9,45)
(IX)	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃	74,00 / (74,28)	6,54/ (6,55)	4,47/ (4,33)	-
(X)	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄	59,79 / (67,44)	5,27/ (5,36)	7,19/ (8,28)	-
(XI)	C ₂₀ H ₁₈ F ₃ NO ₂	66,71 / (66,48)	5,05/ (5,02)	4,18/ (3,88)	-
(XII)	C ₂₀ H ₁₈ F ₃ NO ₃	64,16 / (63,66)	4,84/ (4,81)	3,96/ (3,71)	-
(XIII)	C ₁₆ H ₁₃ FO ₃ S	65,88 / (63,4)	4,72/ (4,31)	-	11,23/(10,54)



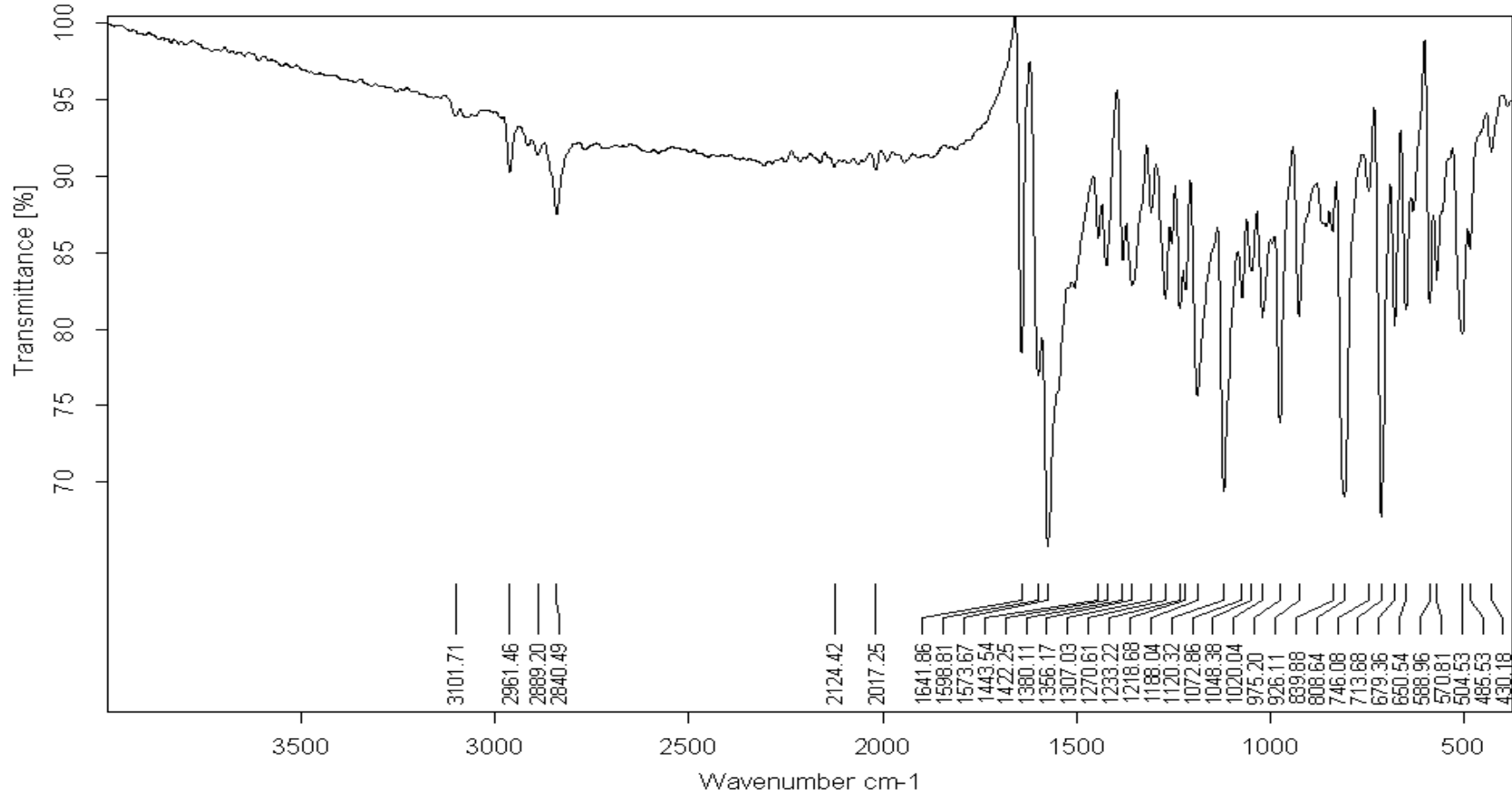
Şekil A1. Bileşik (I)'in IR spektrumu



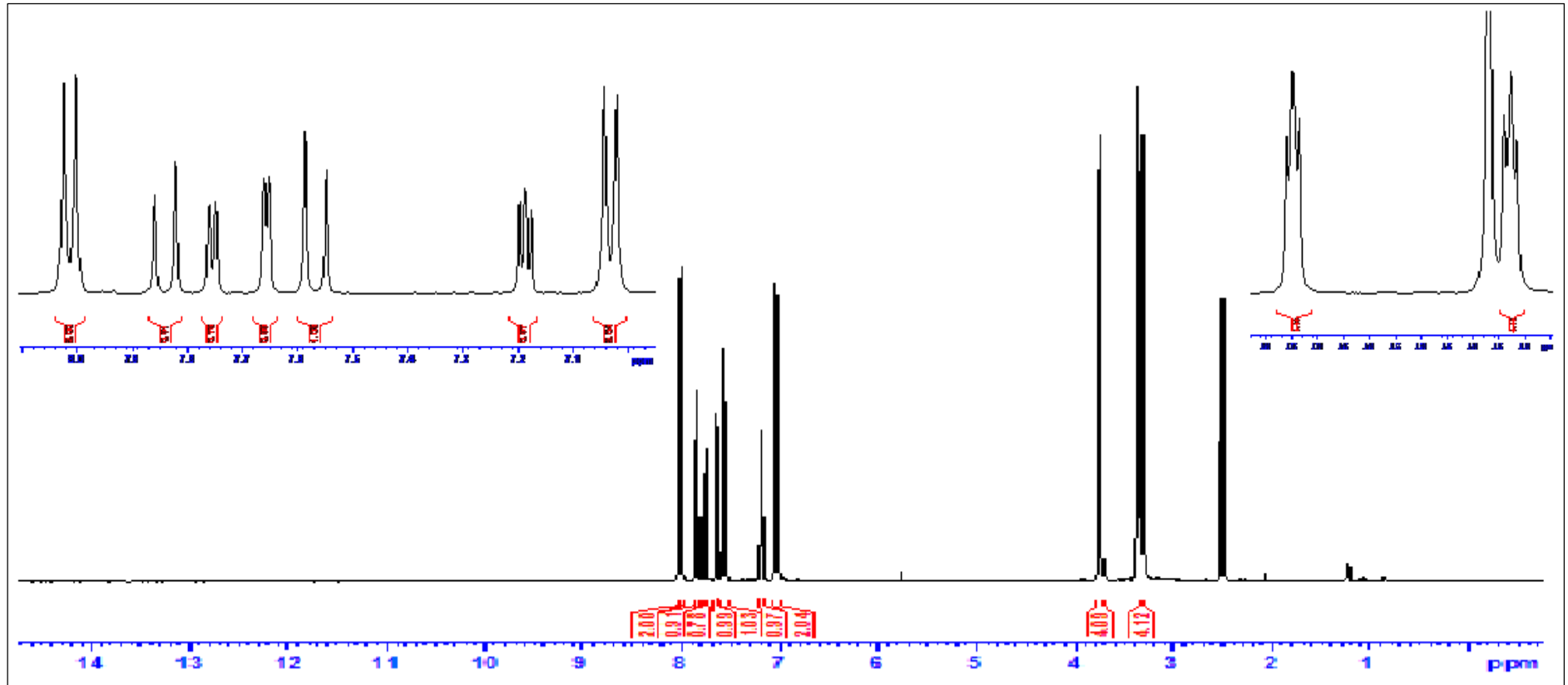
Şekil A2. Bileşik (I)'un ¹H NMR spektrumu



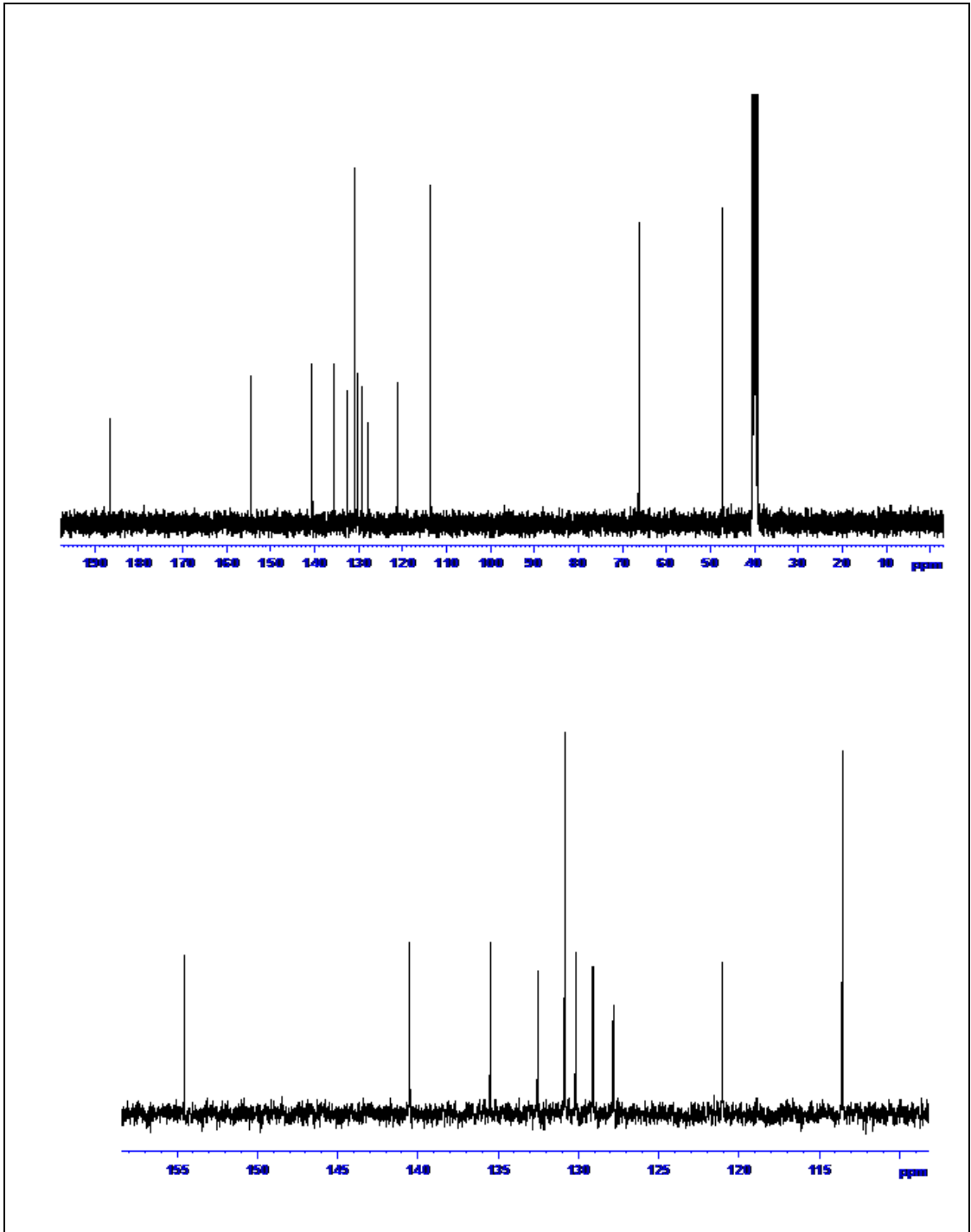
Şekil A3. Bileşik (I)'un ^{13}C NMR spektrumu



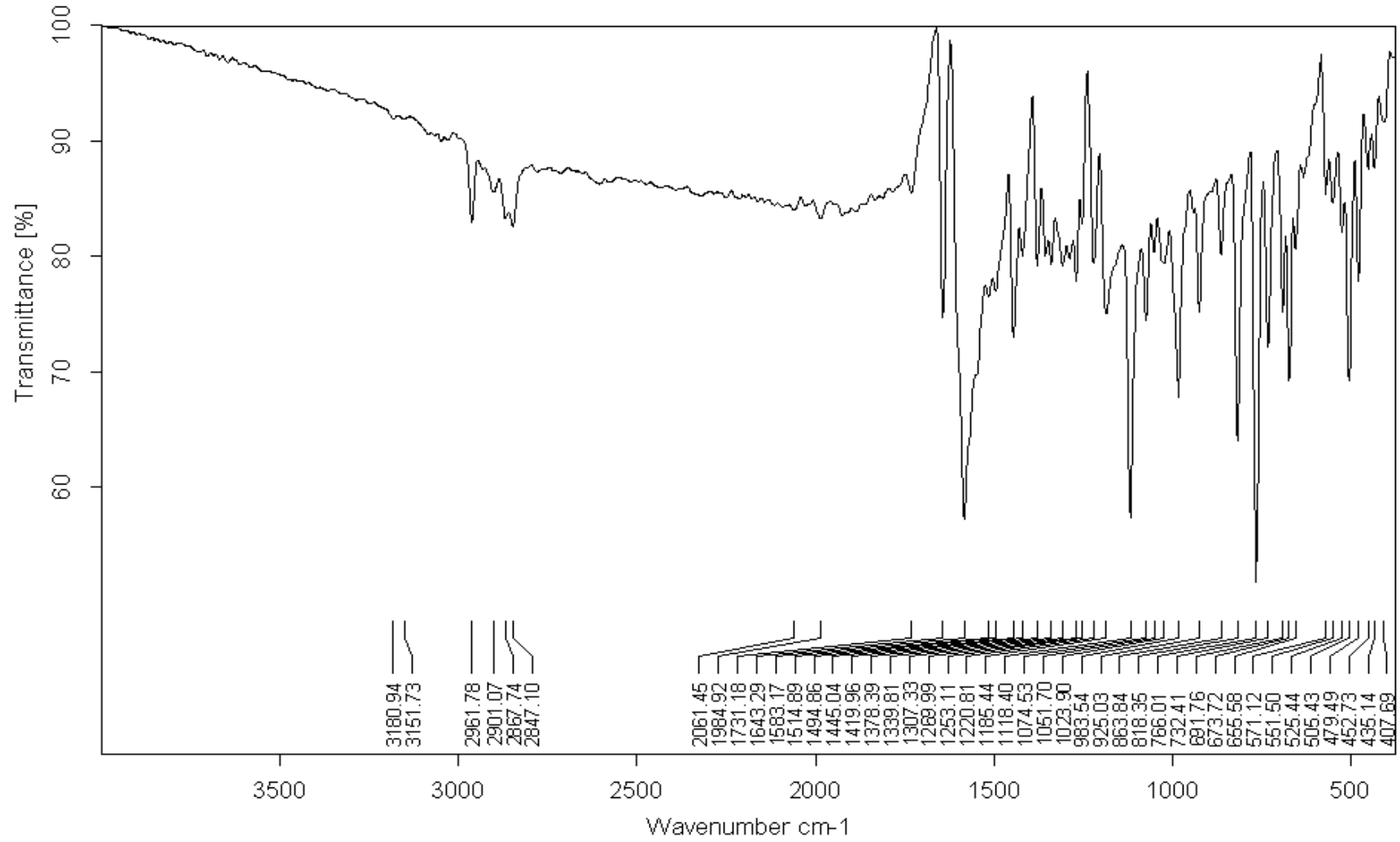
Şekil A4. Bileşik (II)'in IR spektrumu



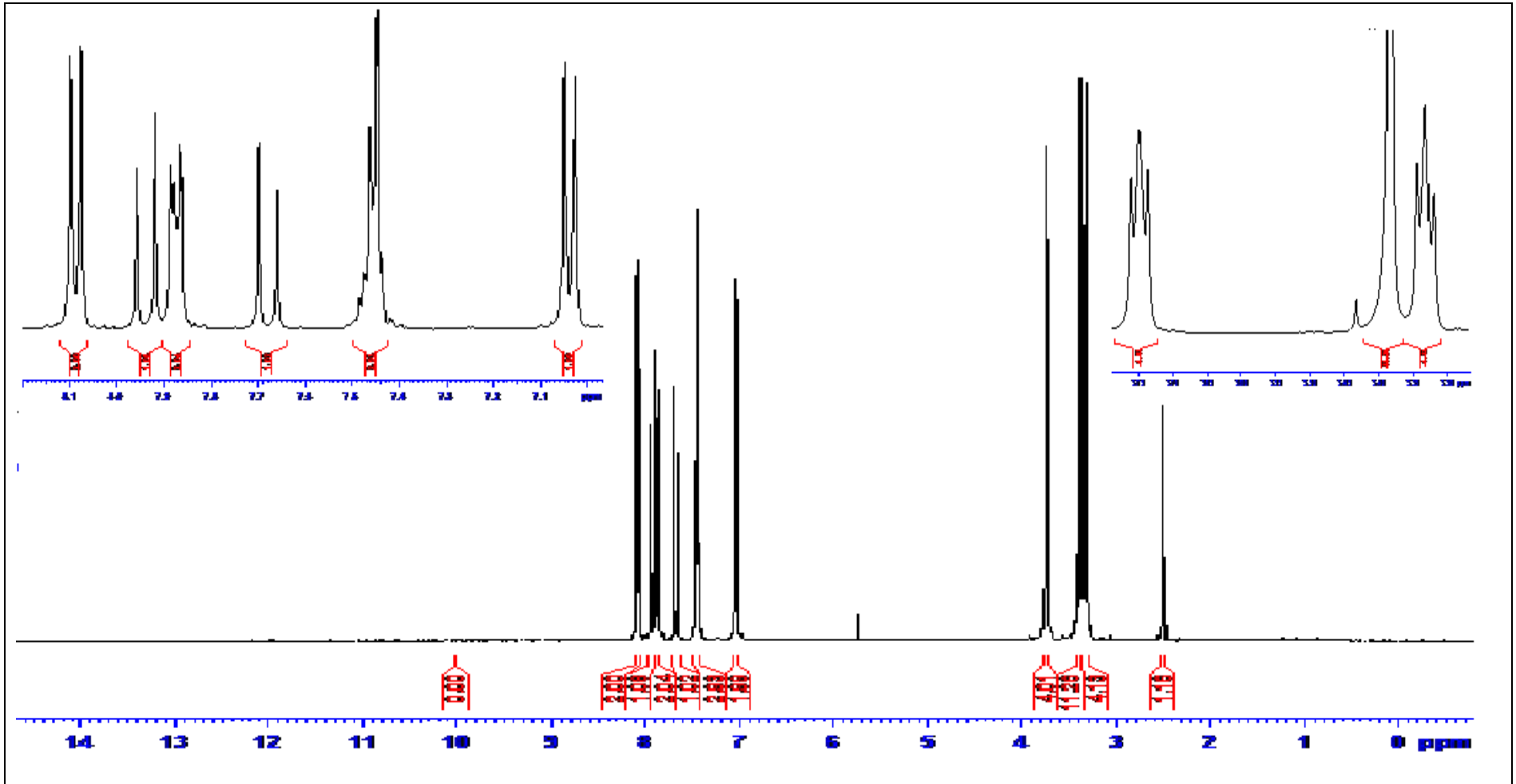
Şekil A5. Bileşik (II)'un ^1H NMR spektrumu



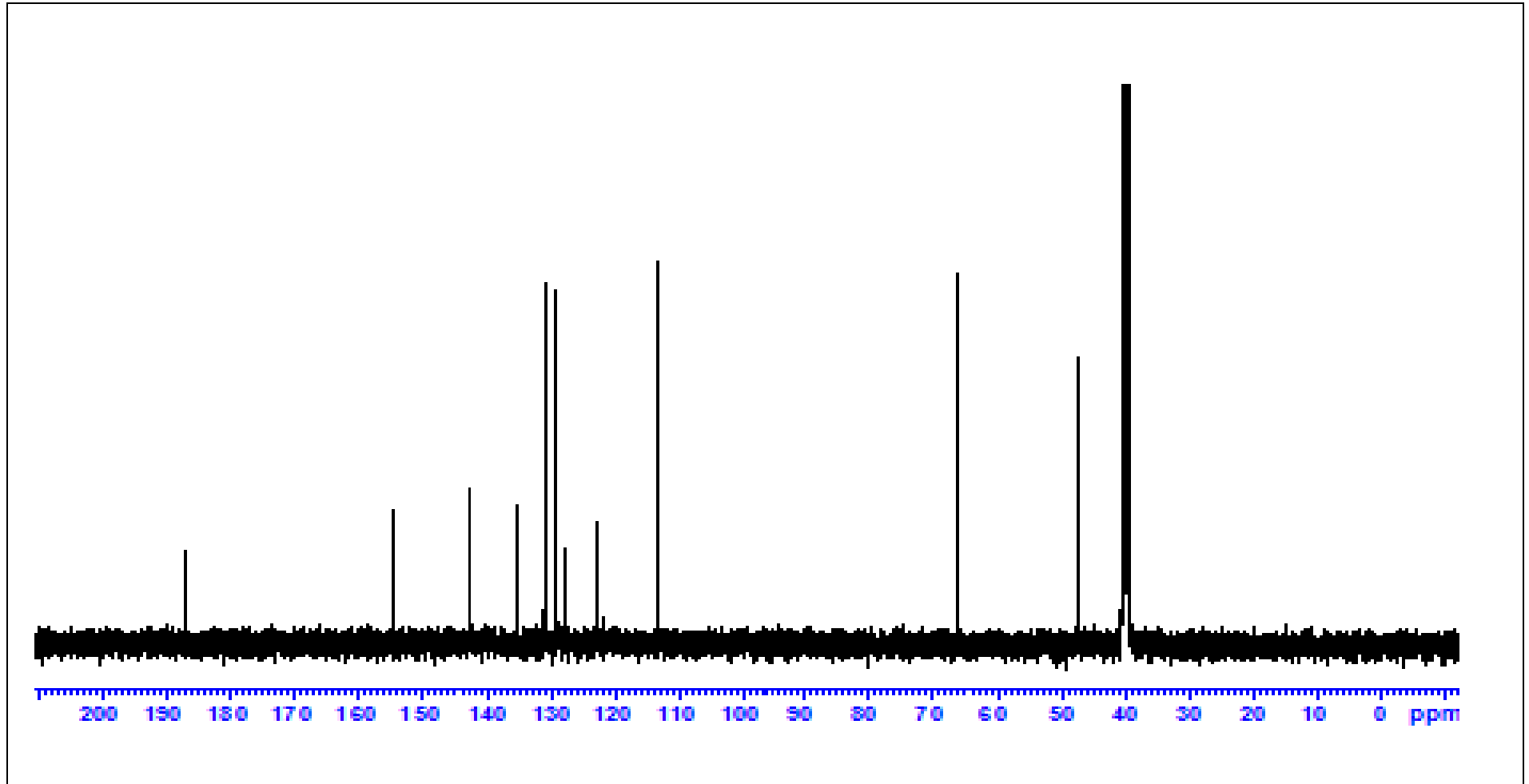
Şekil A6. Bileşik (II)'un ^{13}C NMR spektrumu



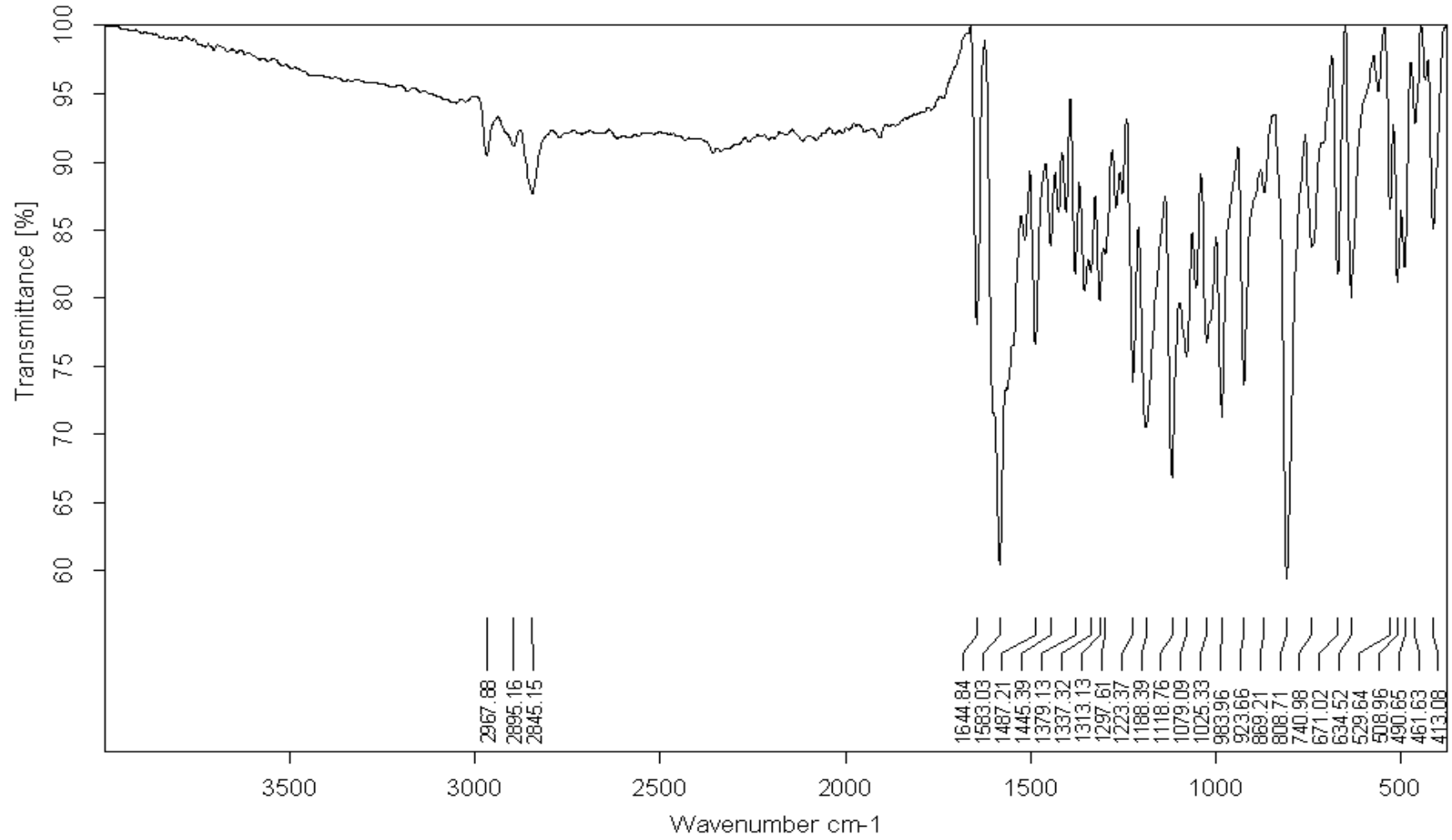
Şekil A7. Bileşik (III)'in IR spektrumu



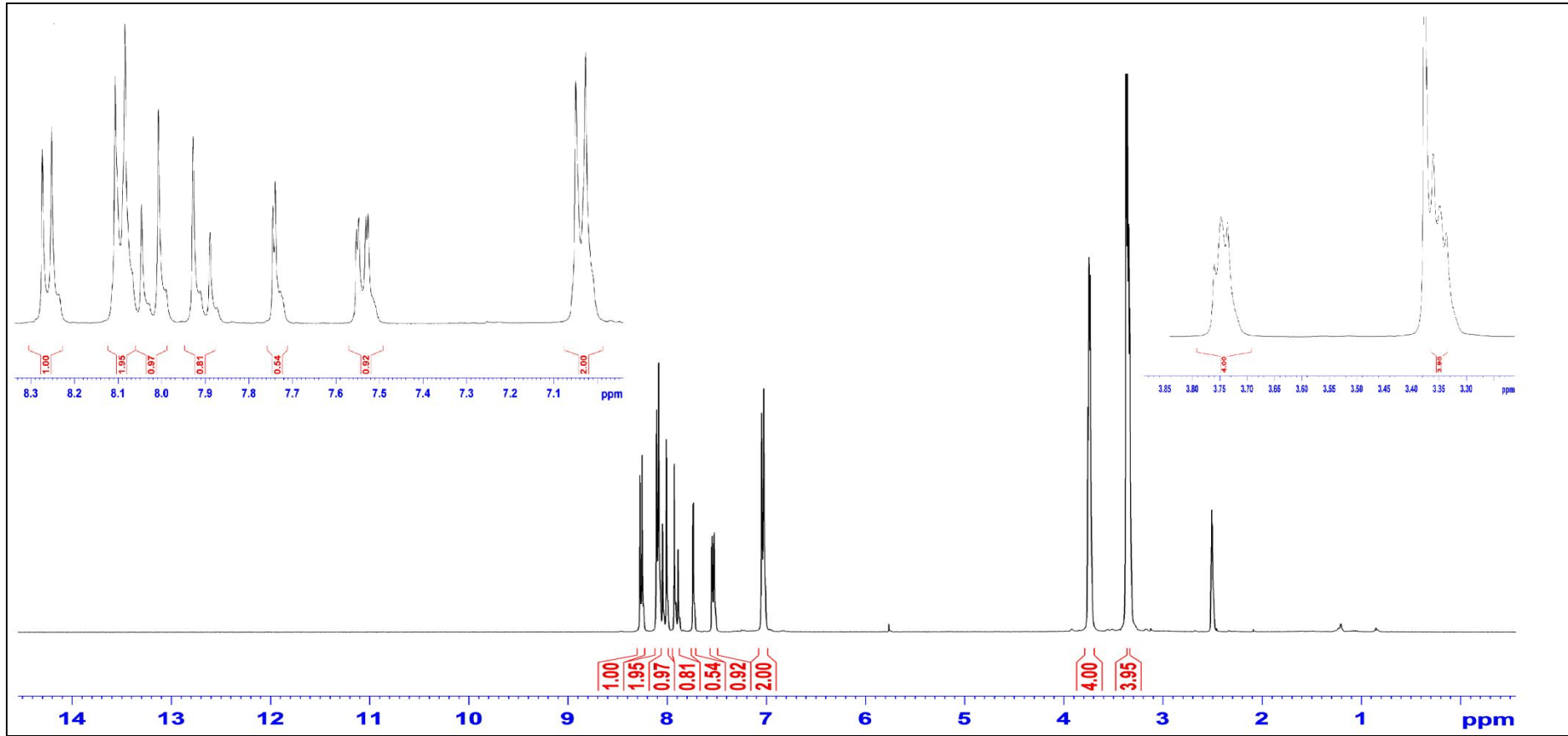
Şekil A8. Bileşik (III)'un ^1H NMR spektrumu



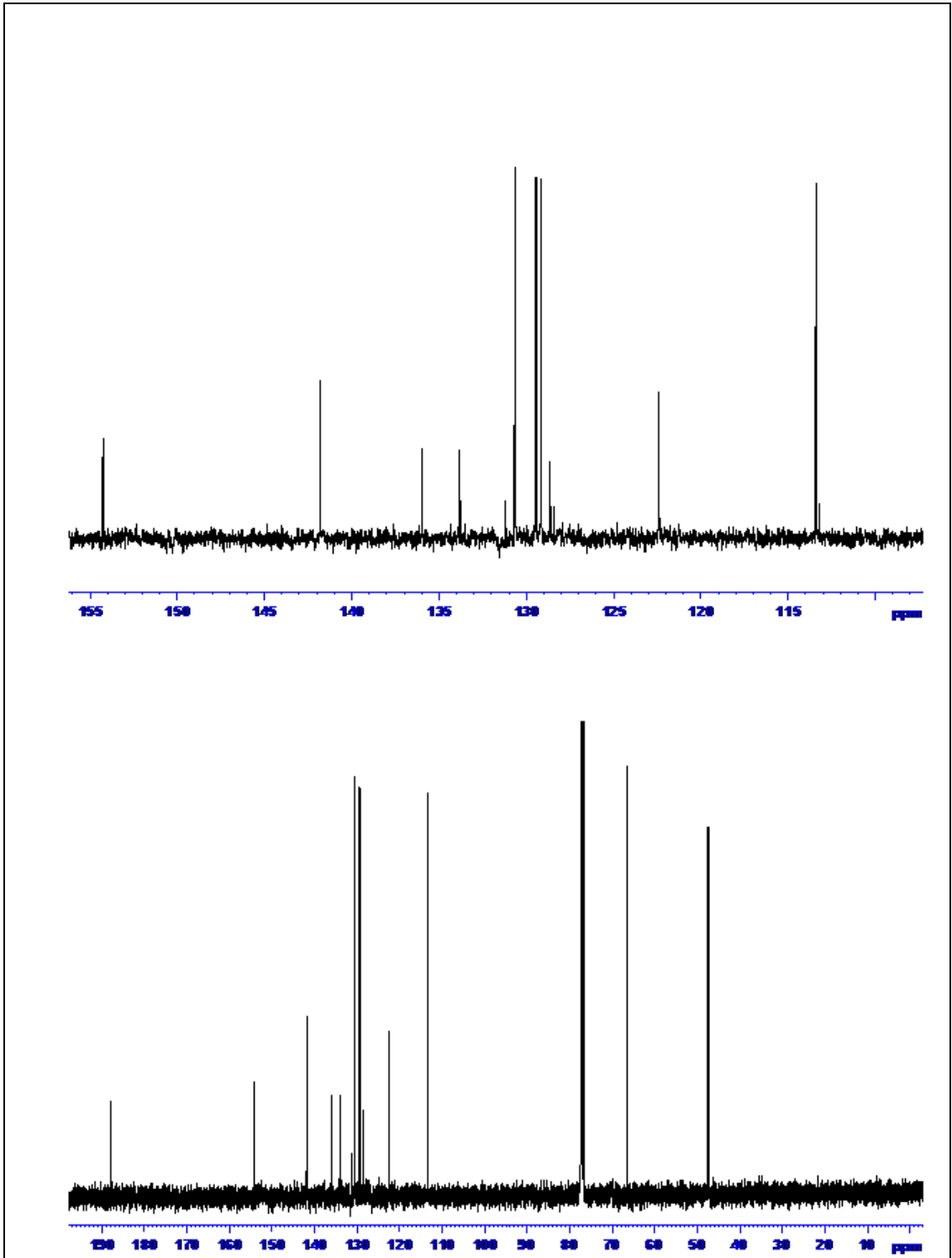
Şekil A9. Bileşik (III)'un ^{13}C NMR spektrumu



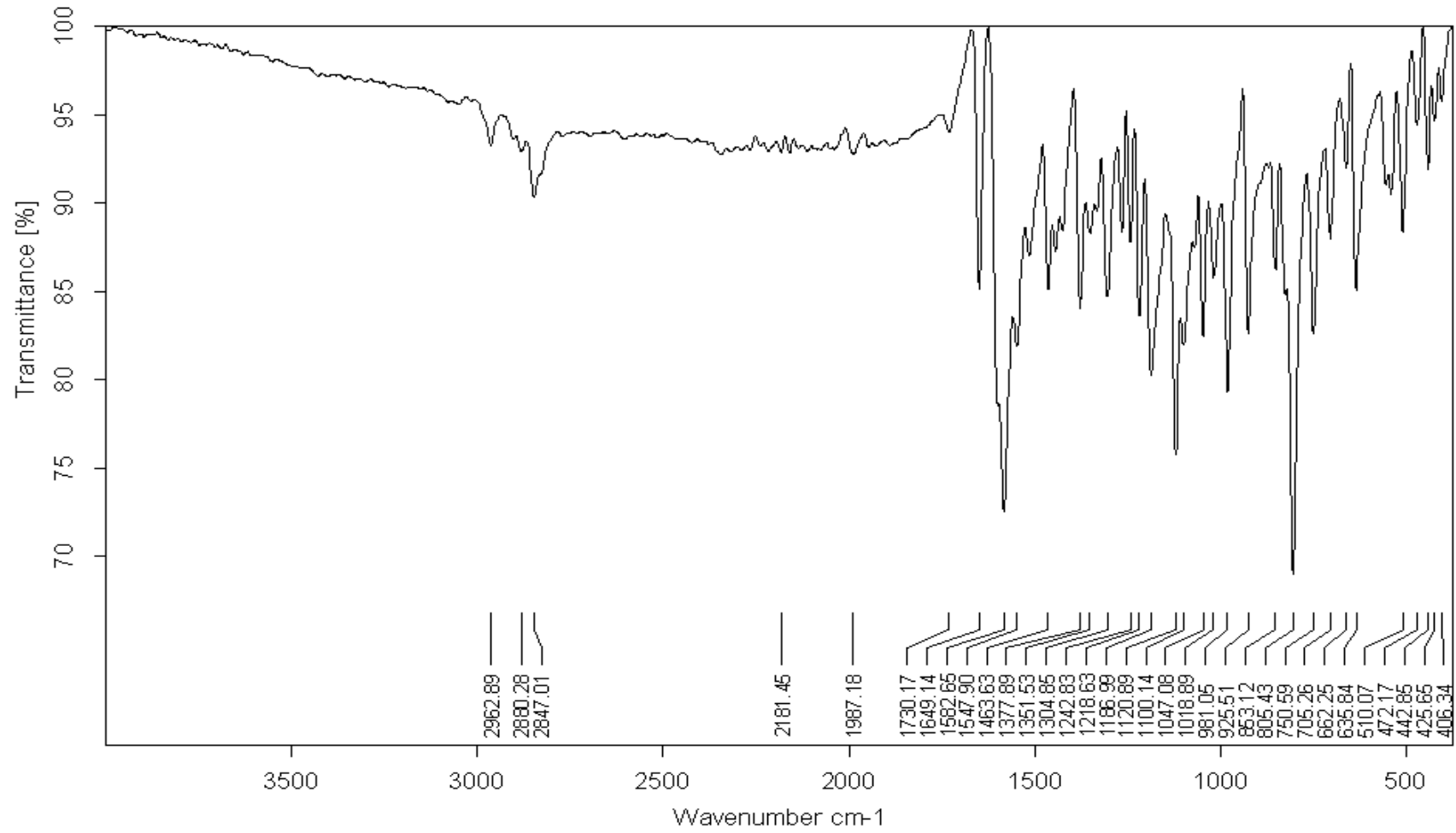
Şekil A10. Bileşik (IV)'in IR spektrumu



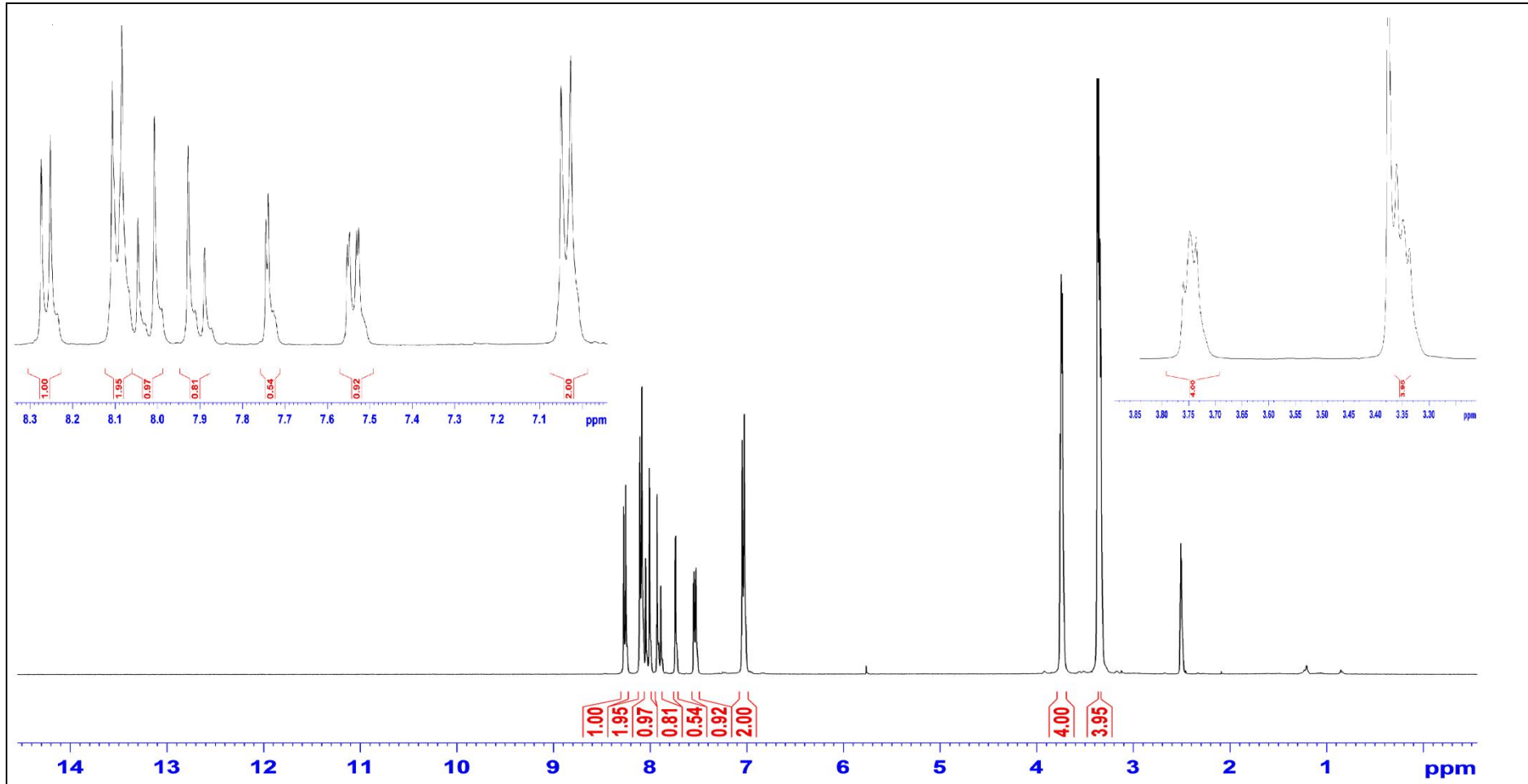
Şekil A11. Bileşik (IV)'un ¹H NMR spektrumu



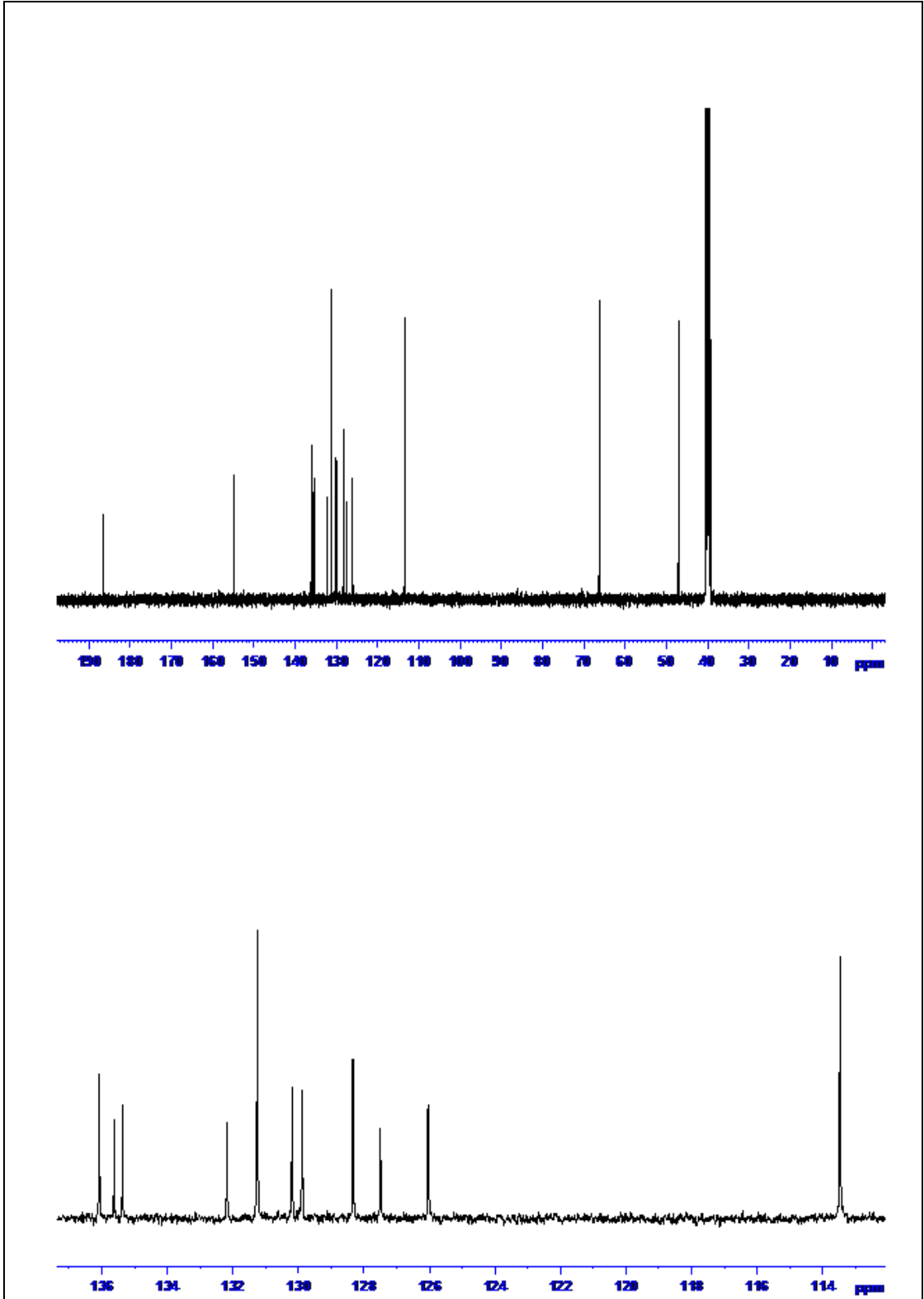
Şekil A12. Bileşik (IV)'un ^{13}C NMR spektrumu



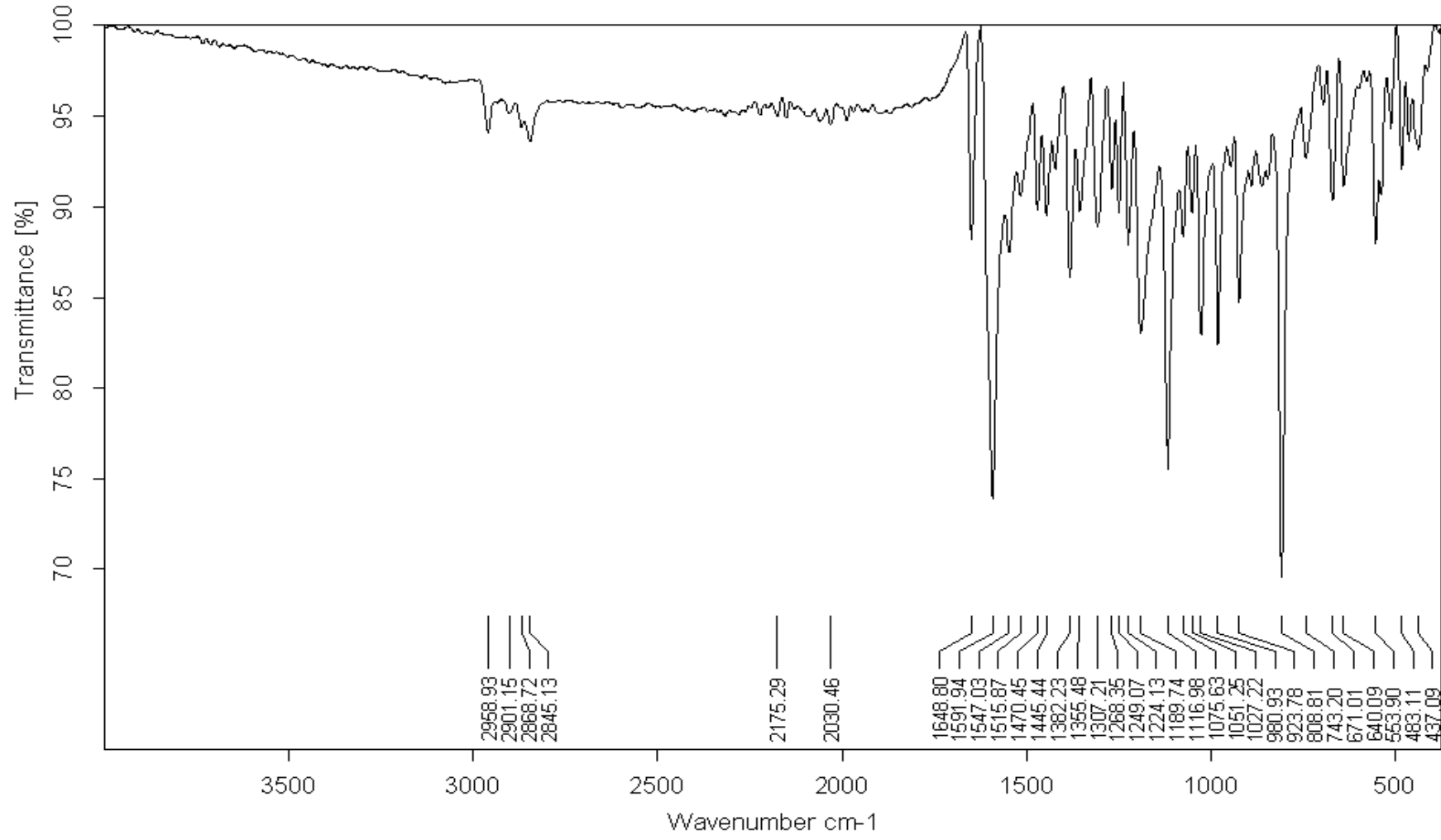
Şekil A13. Bileşik (V)'in IR spektrumu



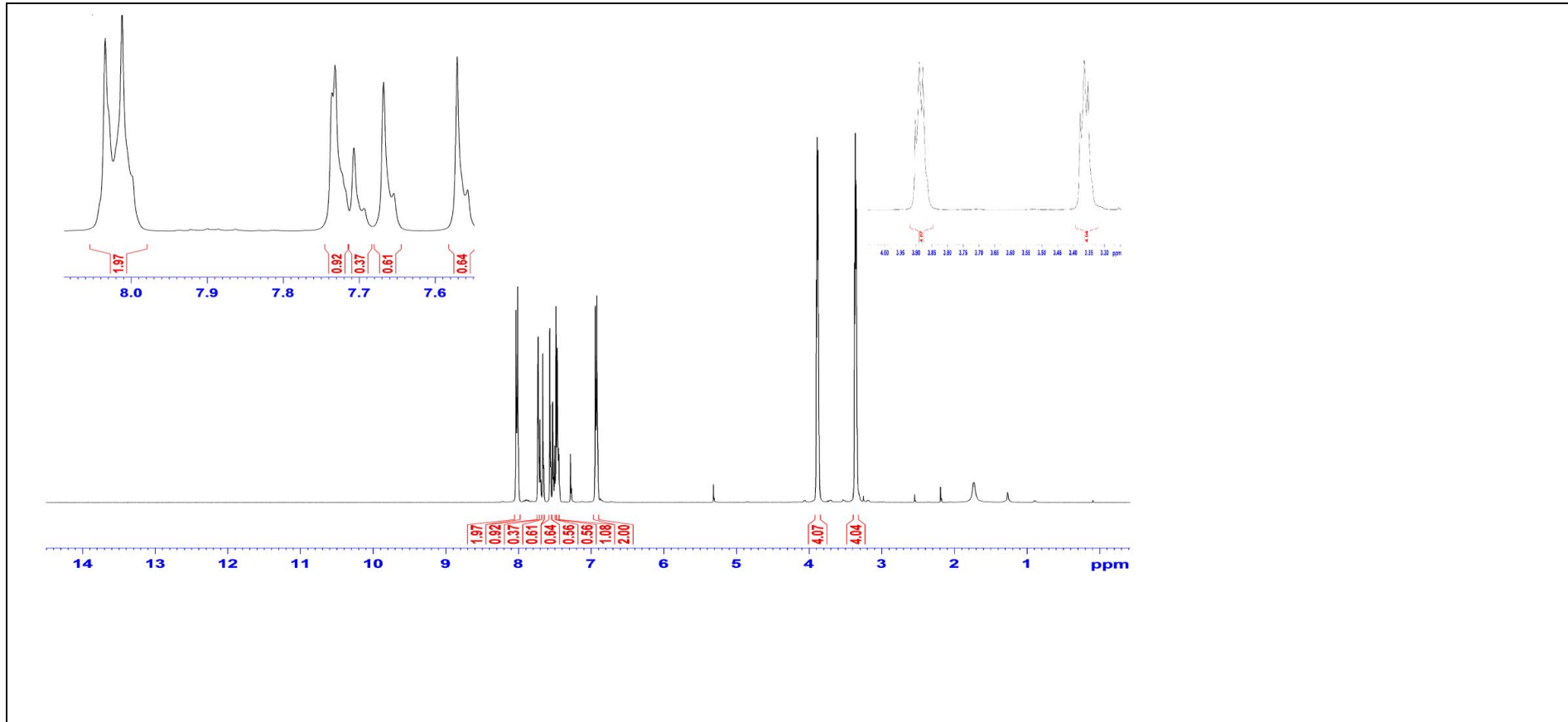
Şekil A14. Bileşik (V)'un ^1H NMR spektrumu



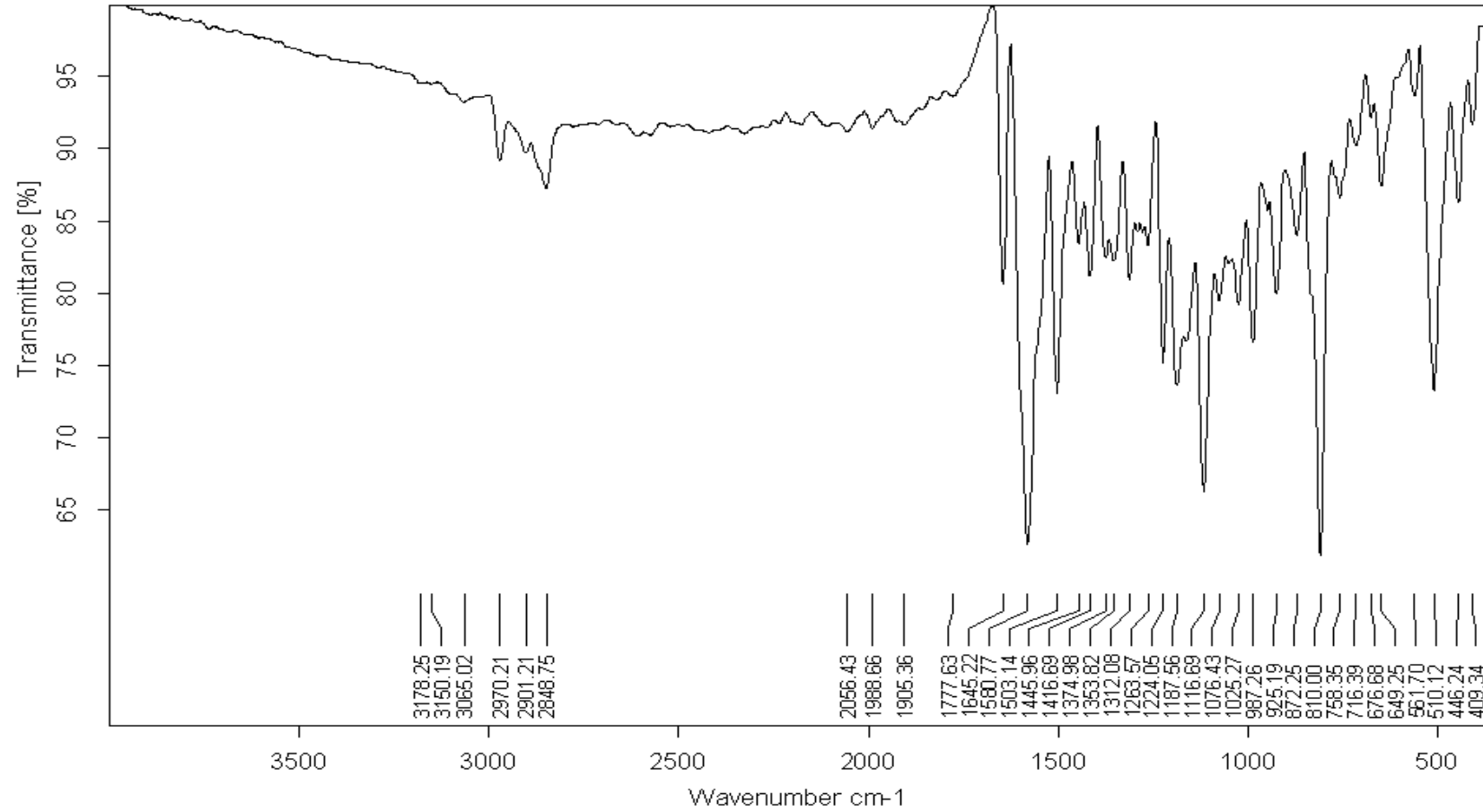
Şekil A15. Bileşik (V)'un ^{13}C NMR spektrumu



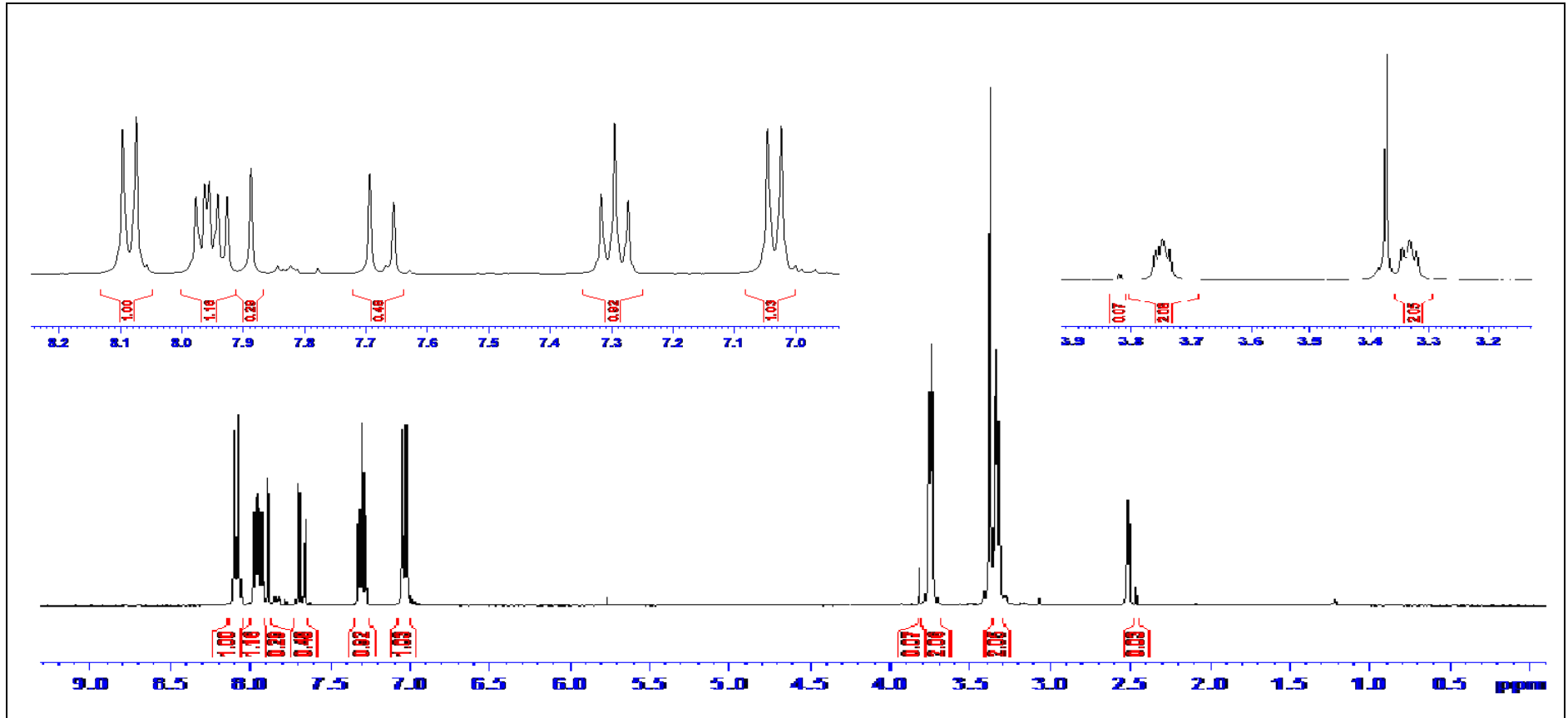
Şekil A16. Bileşik (VI)'in IR spektrumu



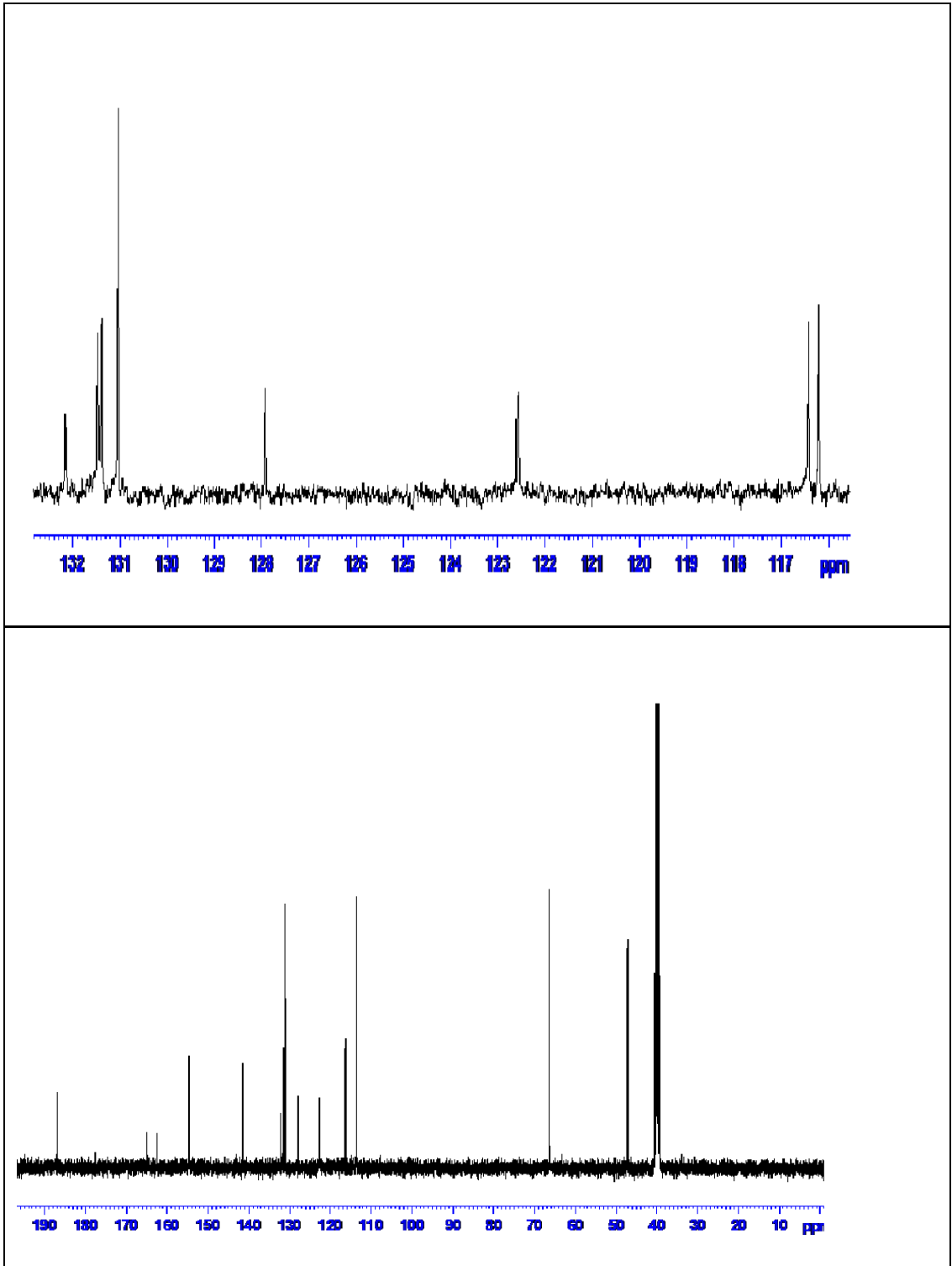
Şekil A17. Bileşik (VI)'un ^1H NMR spektrumu



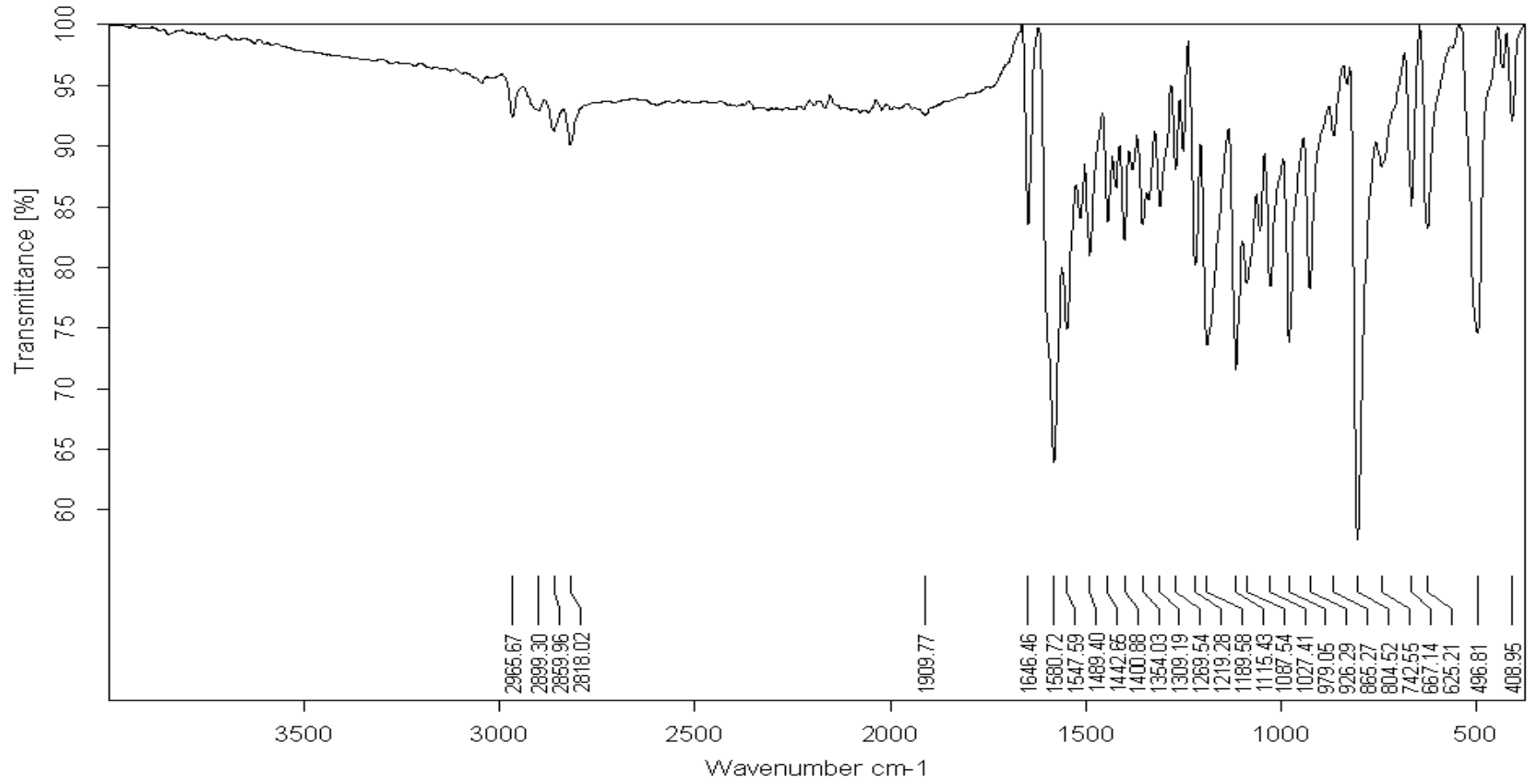
Şekil A18. Bileşik (VII)'in IR spektrumu



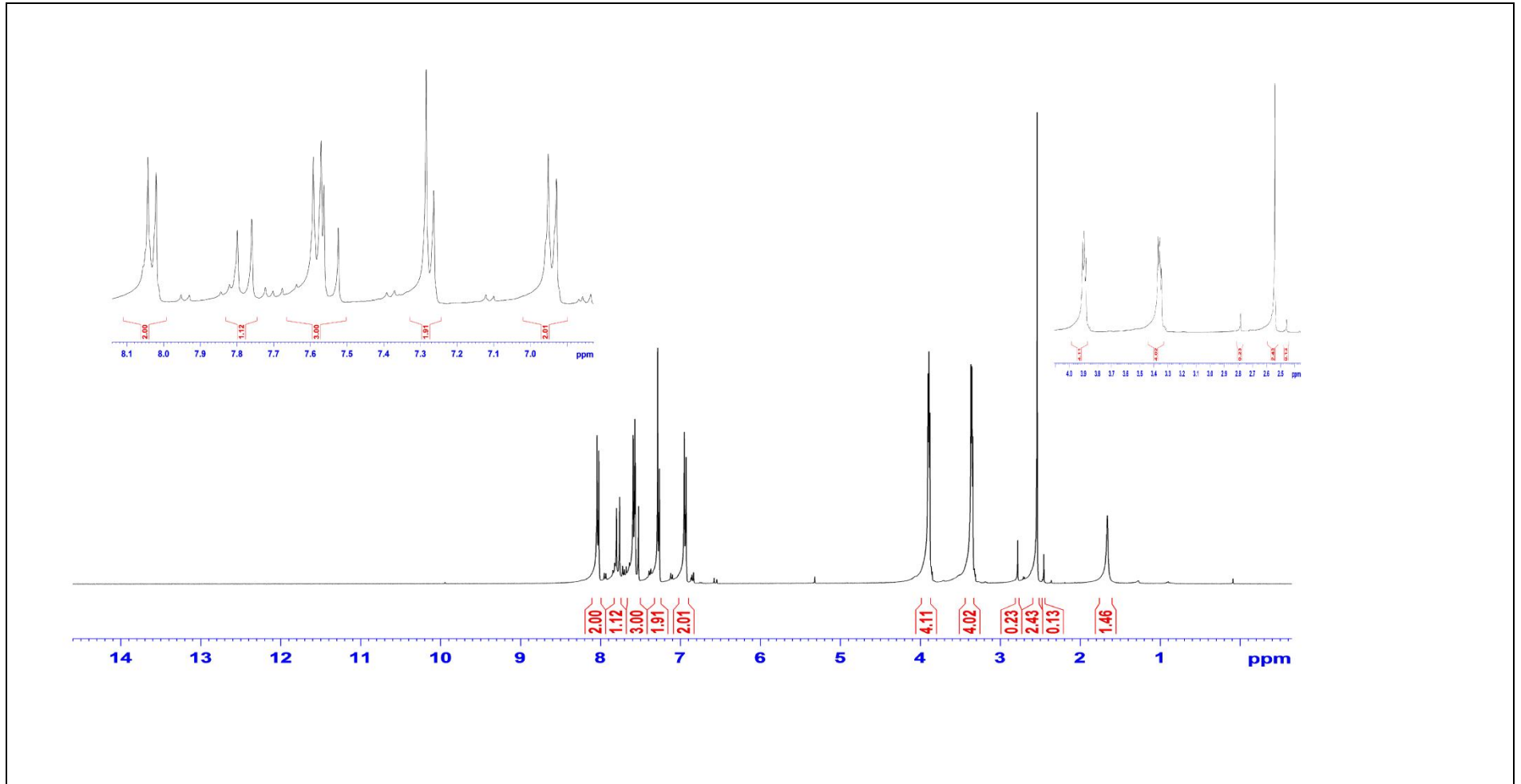
Şekil A19. Bileşik (VII)'un ¹H NMR spektrumu



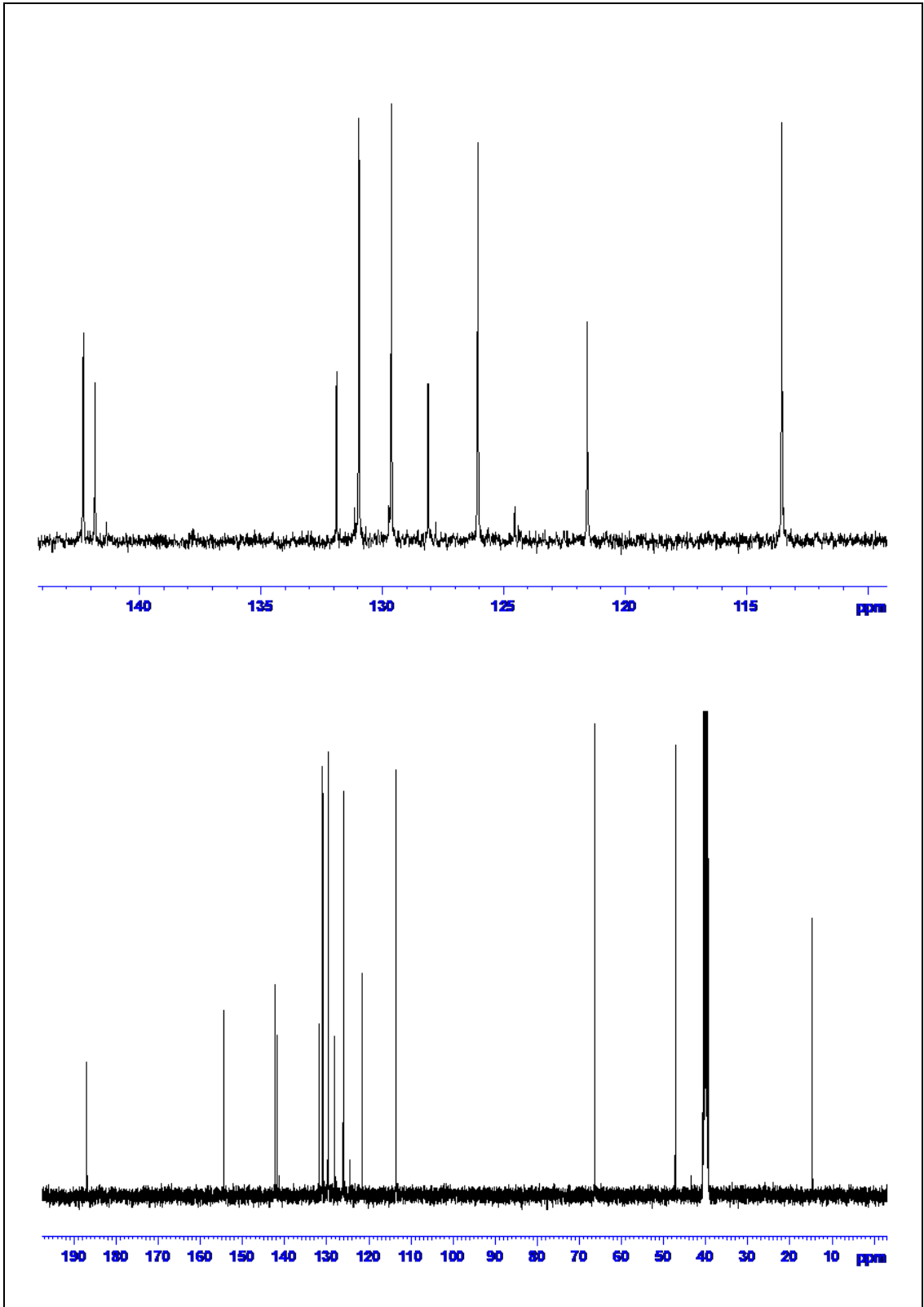
Şekil A20. Bileşik (VII)'un ^{13}C NMR spektrumu



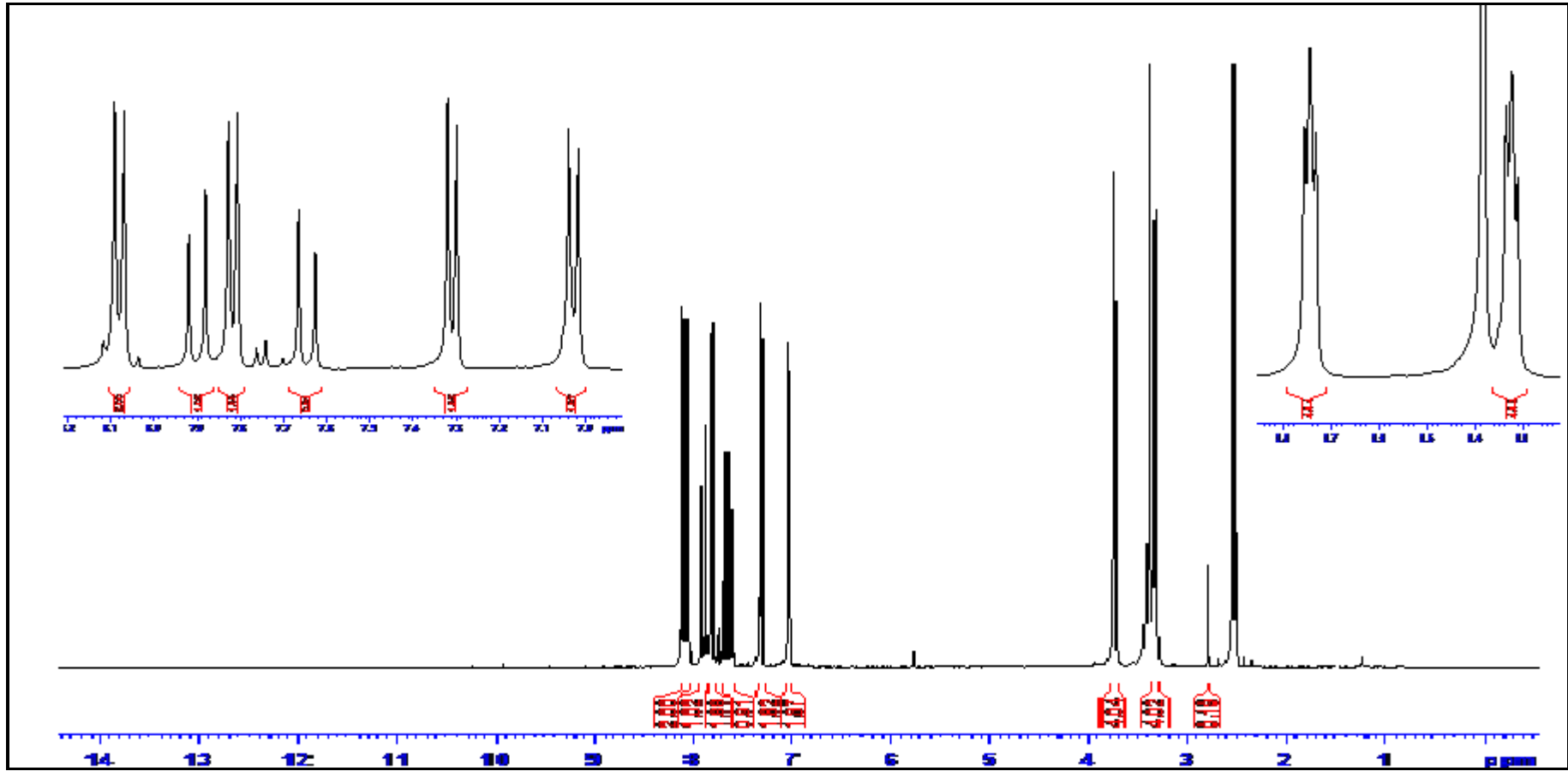
Şekil A21. Bileşik (VIII)'in IR spektrumu



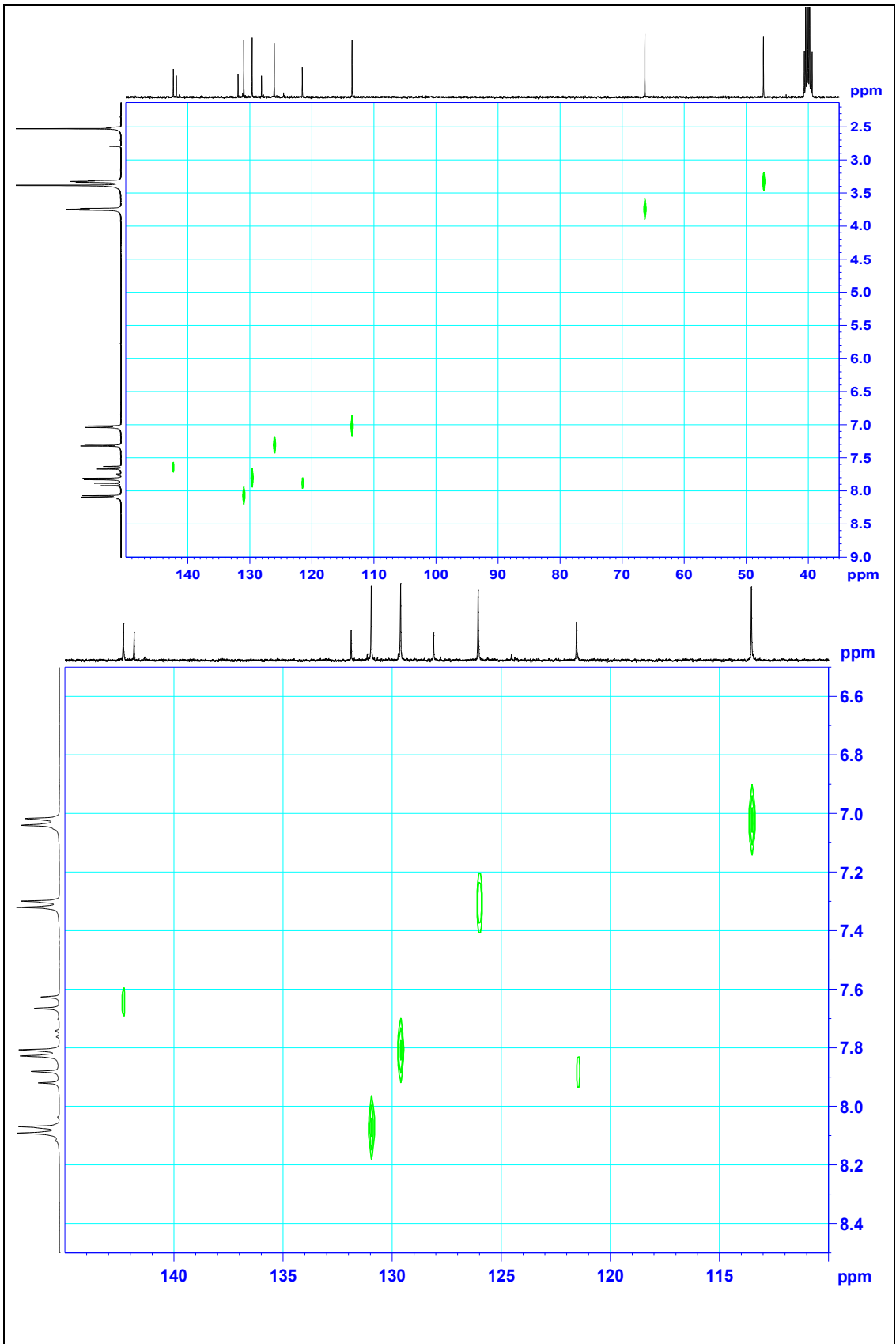
Şekil A22. Bileşik (VIII)'un ¹H NMR spektrumu



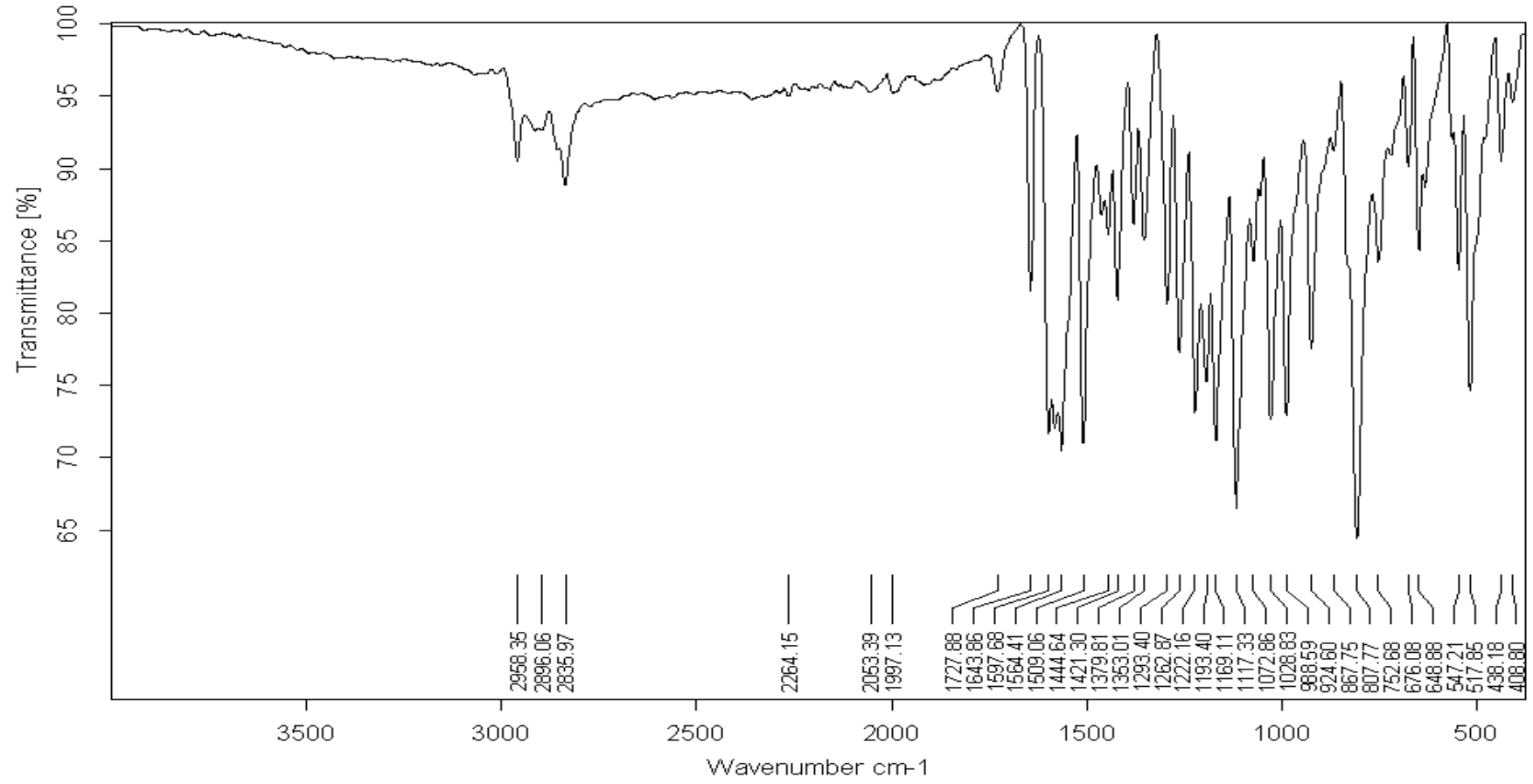
Şekil A23. Bileşik (VIII)'un ^{13}C NMR spektrumu



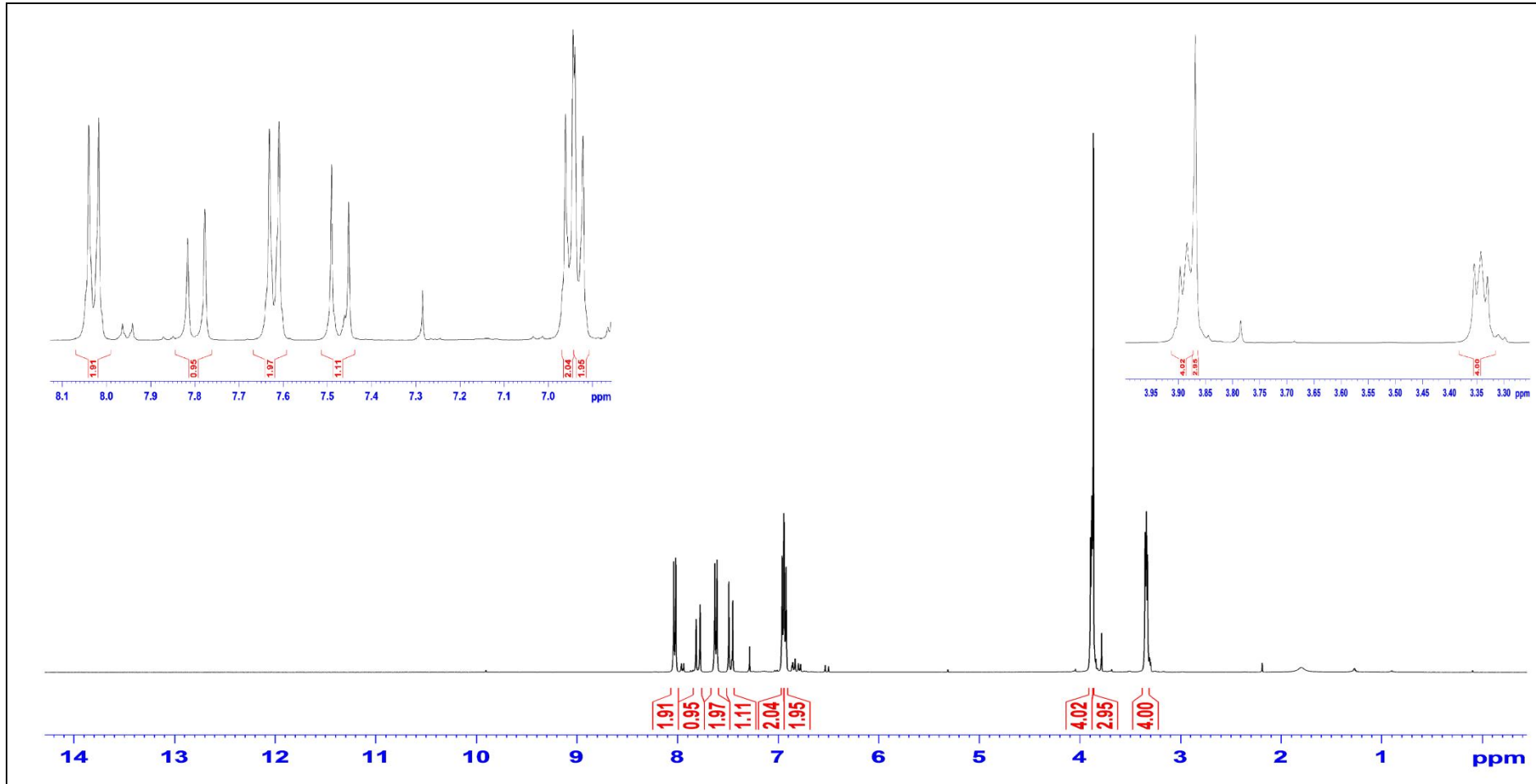
Şekil A24. Bileşik (VIII)'un ^1H NMR spektrumu



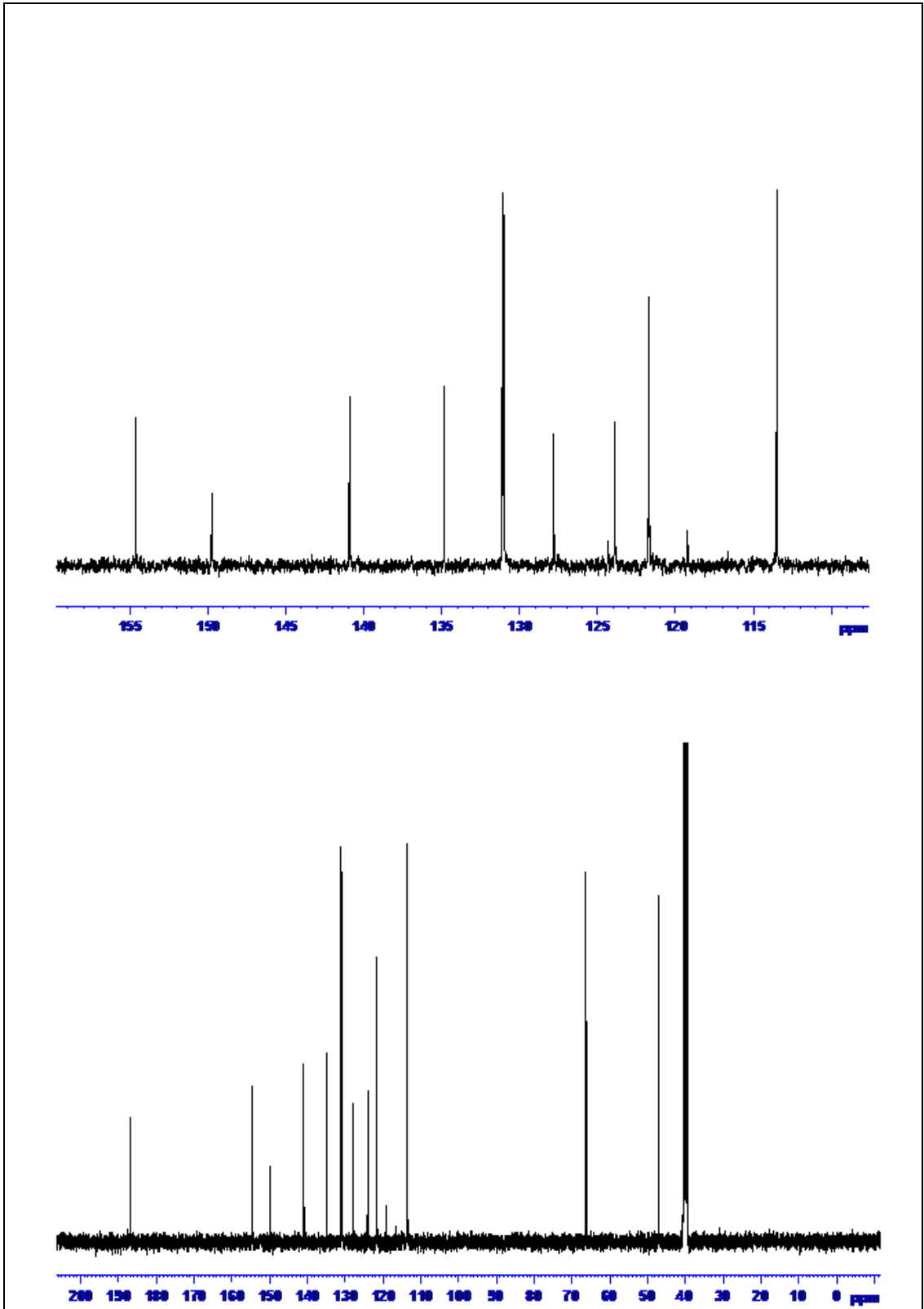
Şekil A25. Bileşik (VIII)'un HETCOR NMR spektrumu



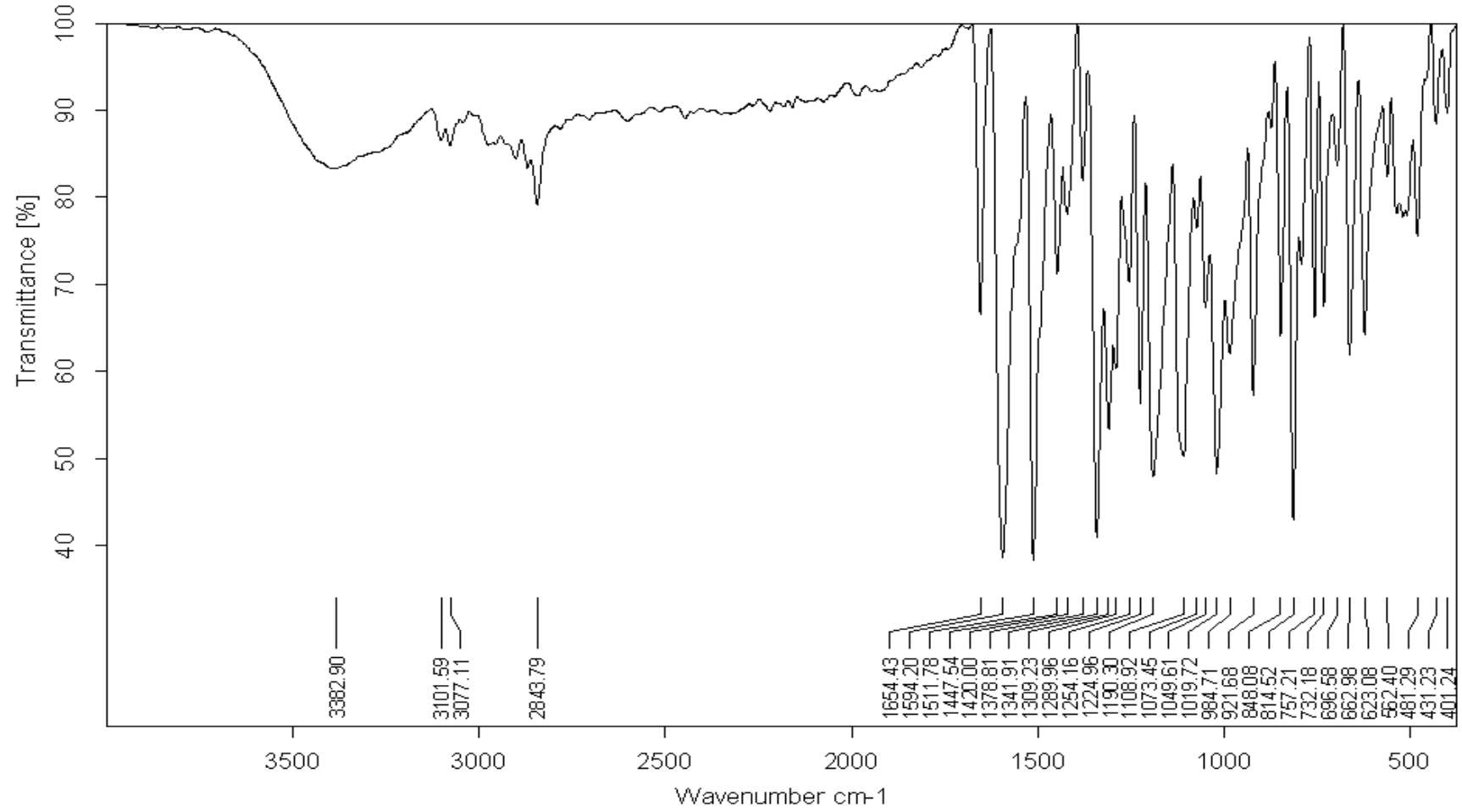
Şekil A26. Bileşik (IX)'in IR spektrumu



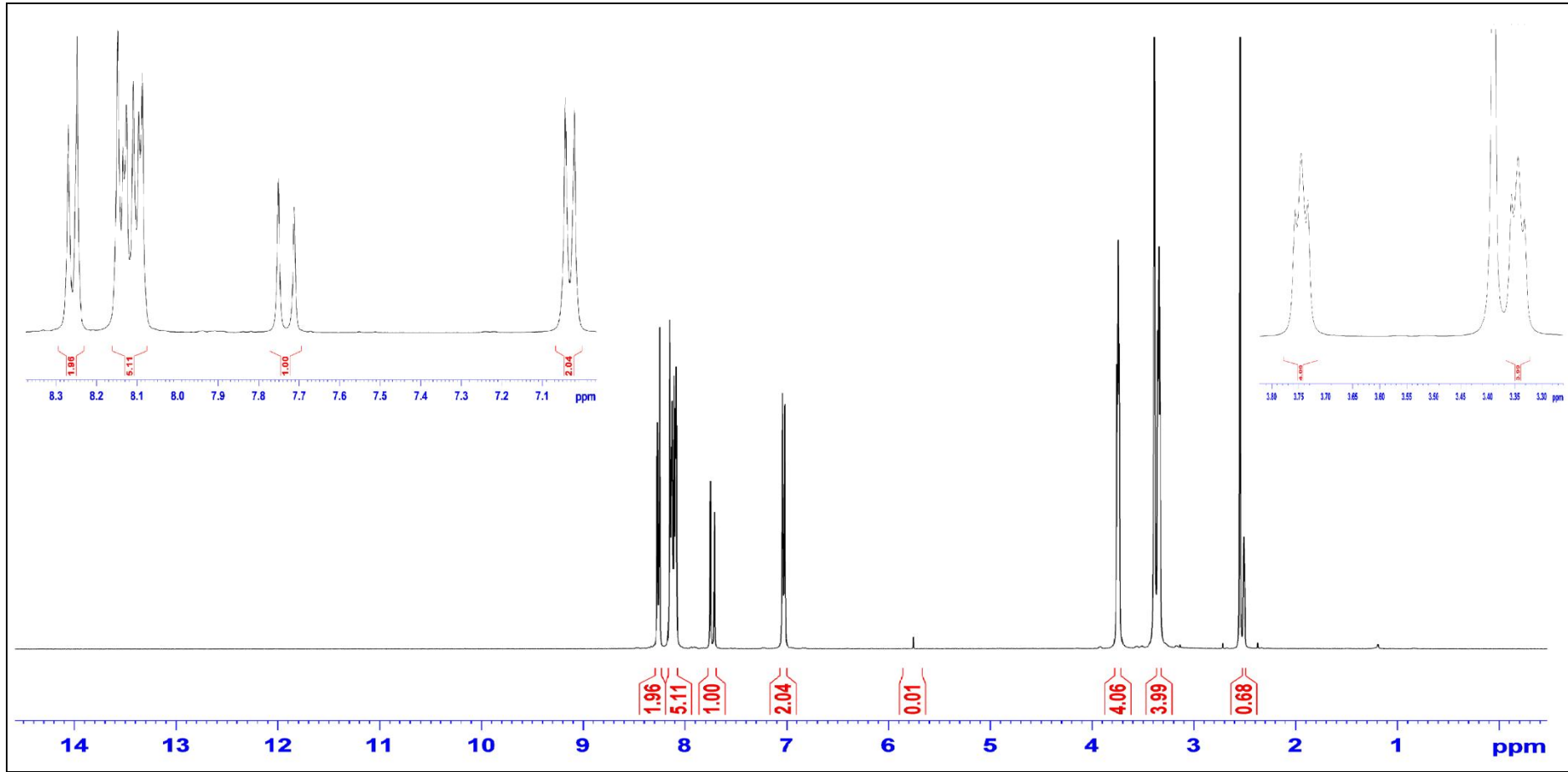
Şekil A27. Bileşik (IX)'un ^1H NMR spektrumu



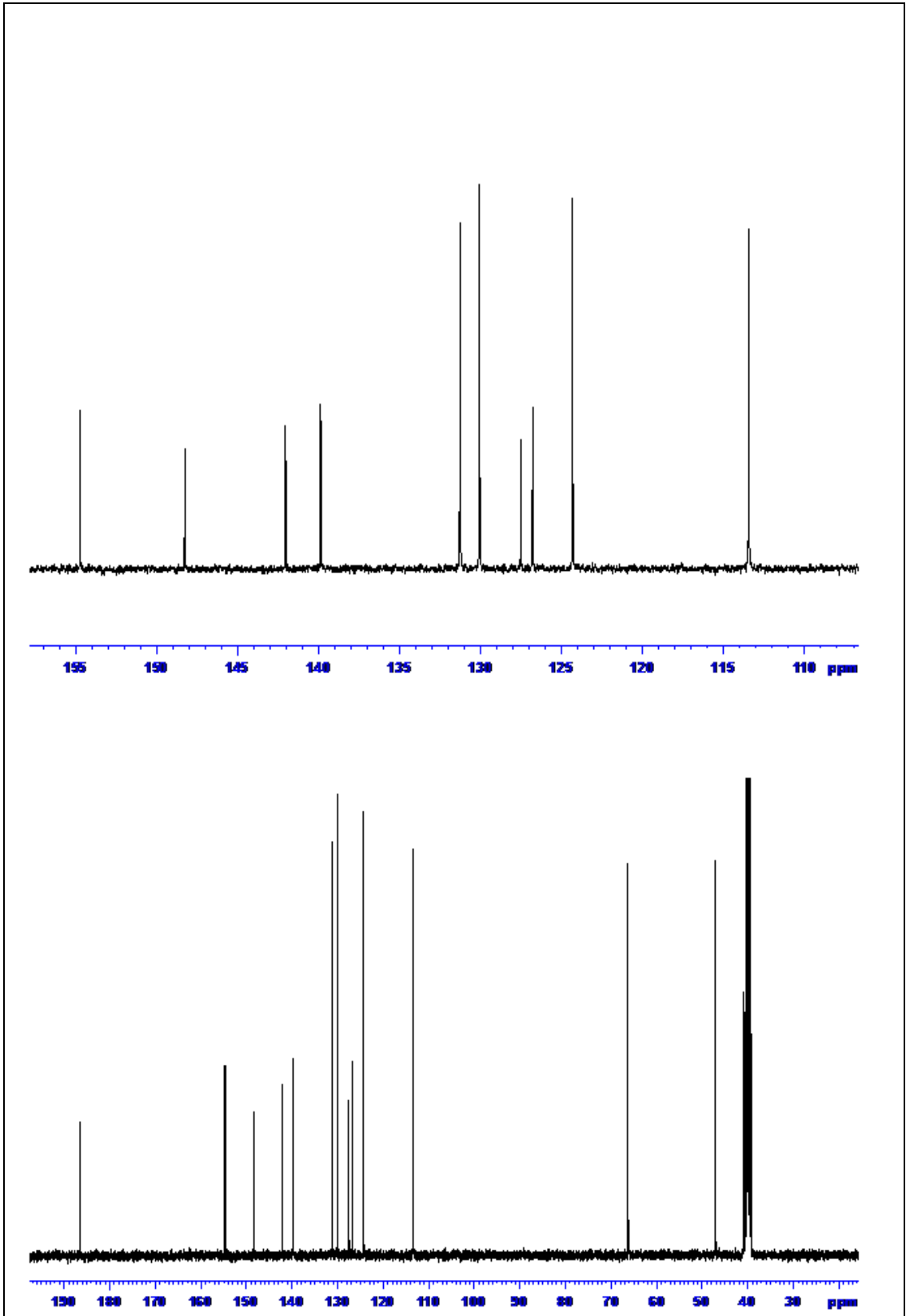
Şekil A28. Bileşik (IX)'un ^{13}C NMR spektrumu



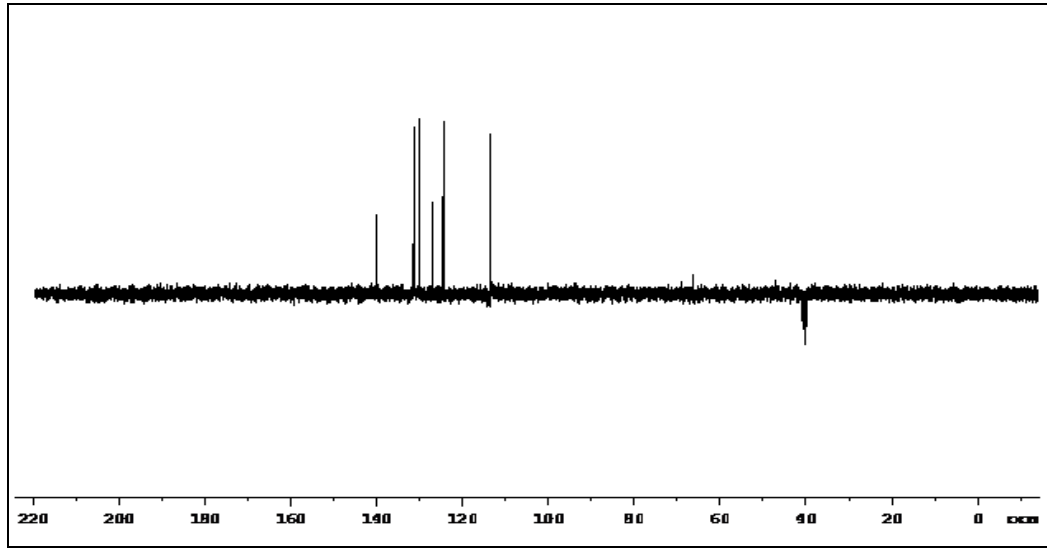
Şekil A29. Bileşik (X)'in IR spektrumu



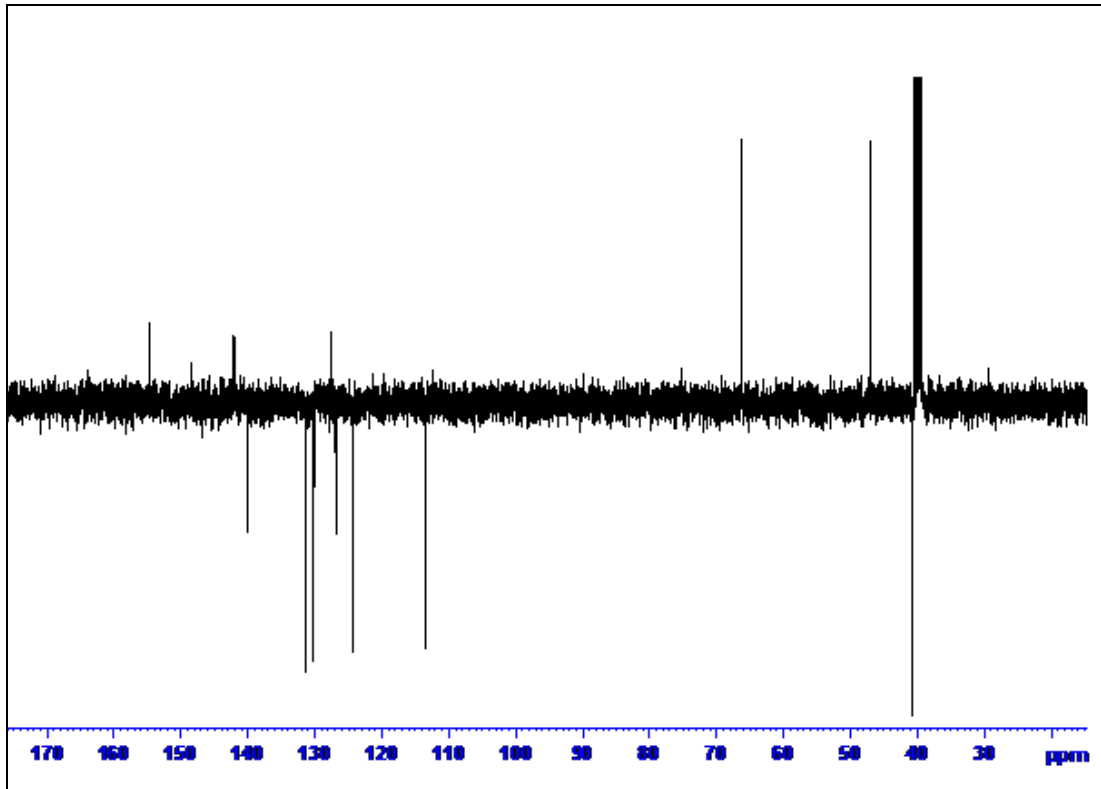
Şekil A30. Bileşik (X)'un ^1H NMR spektrumu



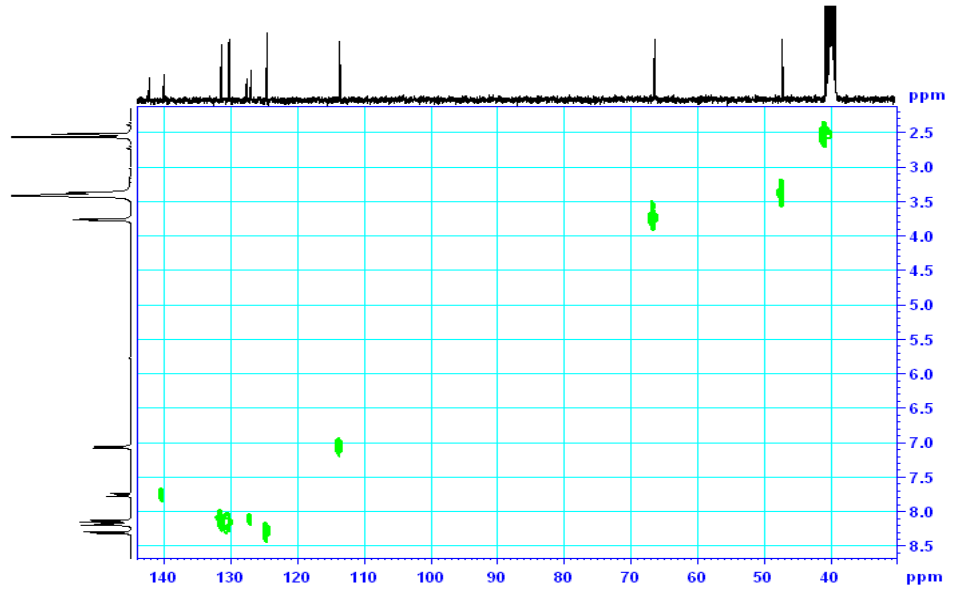
Şekil A31. Bileşik (X)'un ^{13}C NMR spektrumu



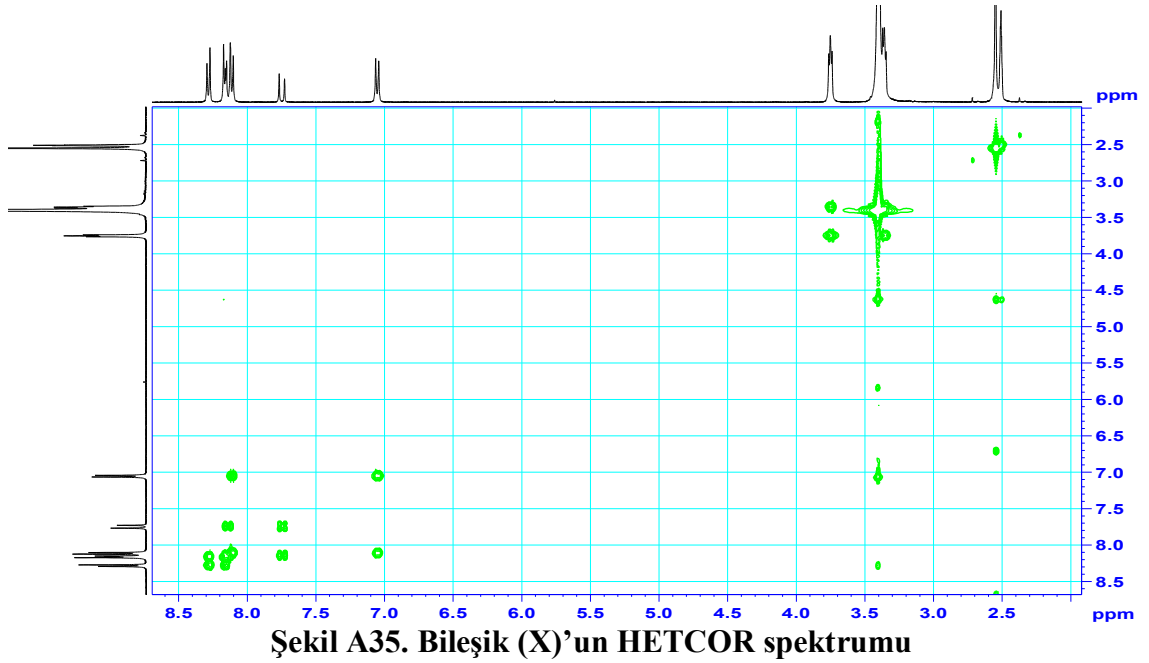
Şekil A32. Bileşik (X)'un DEPT 90 spektrumu



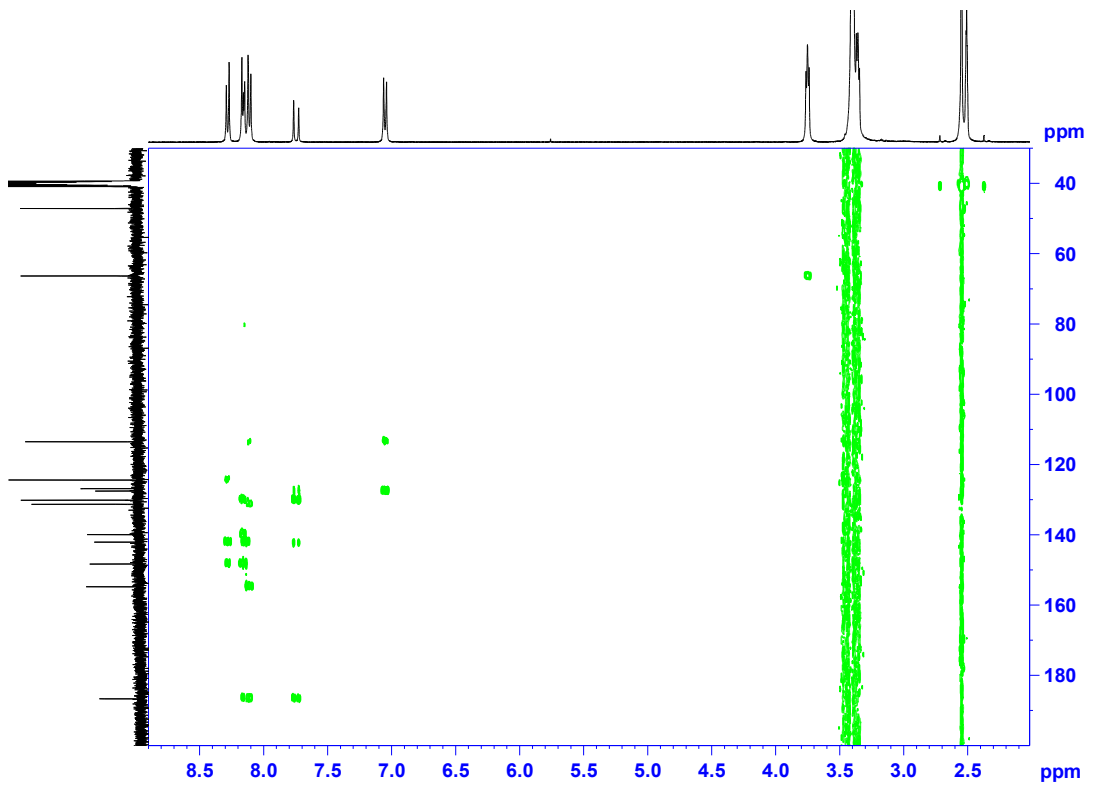
Şekil A33. Bileşik (X)'un APT spektrumu



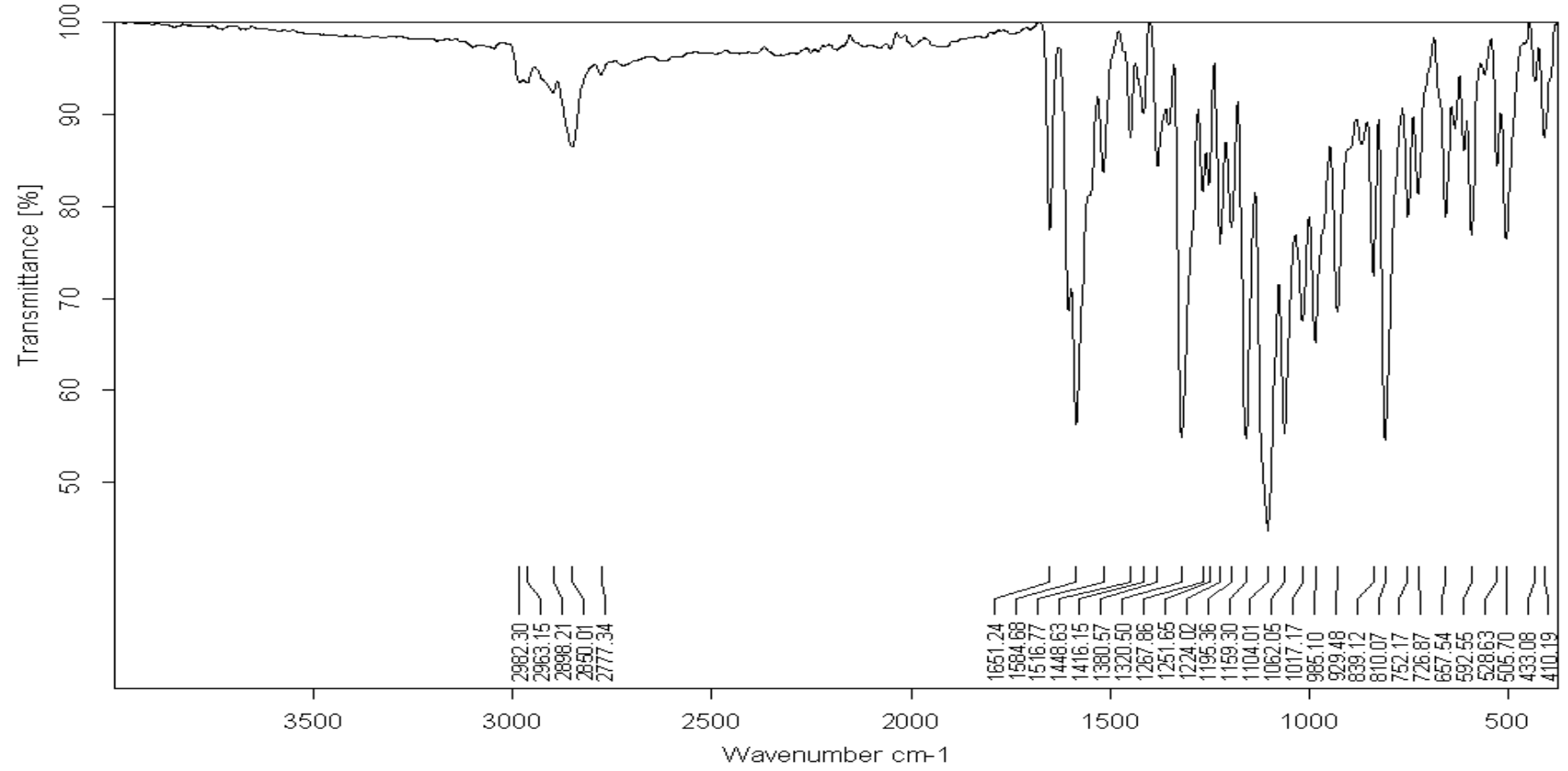
Şekil A34. Bileşik (X)'un COSY spektrumu



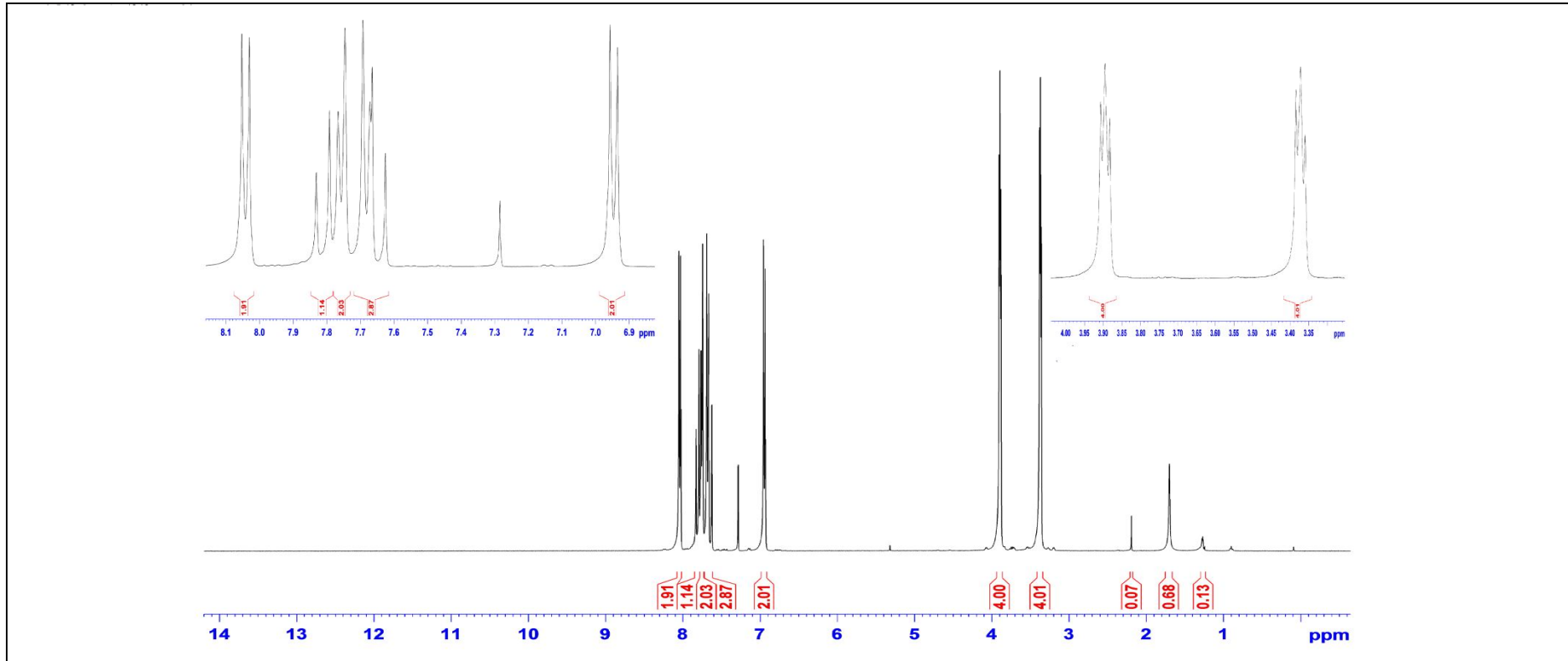
Şekil A35. Bileşik (X)'un HETCOR spektrumu



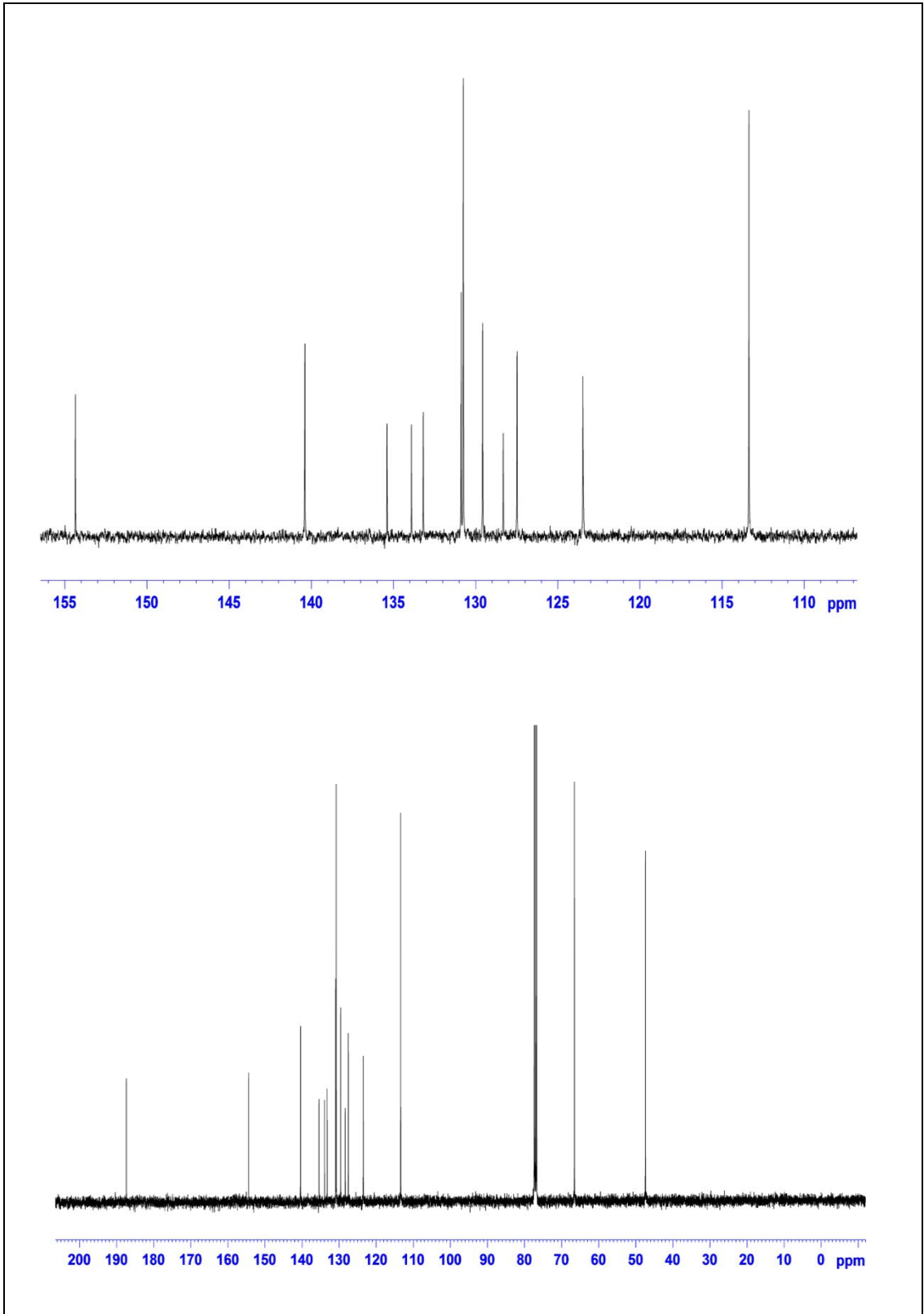
Şekil A36. Bileşik (X)'un HMBC spektrumu



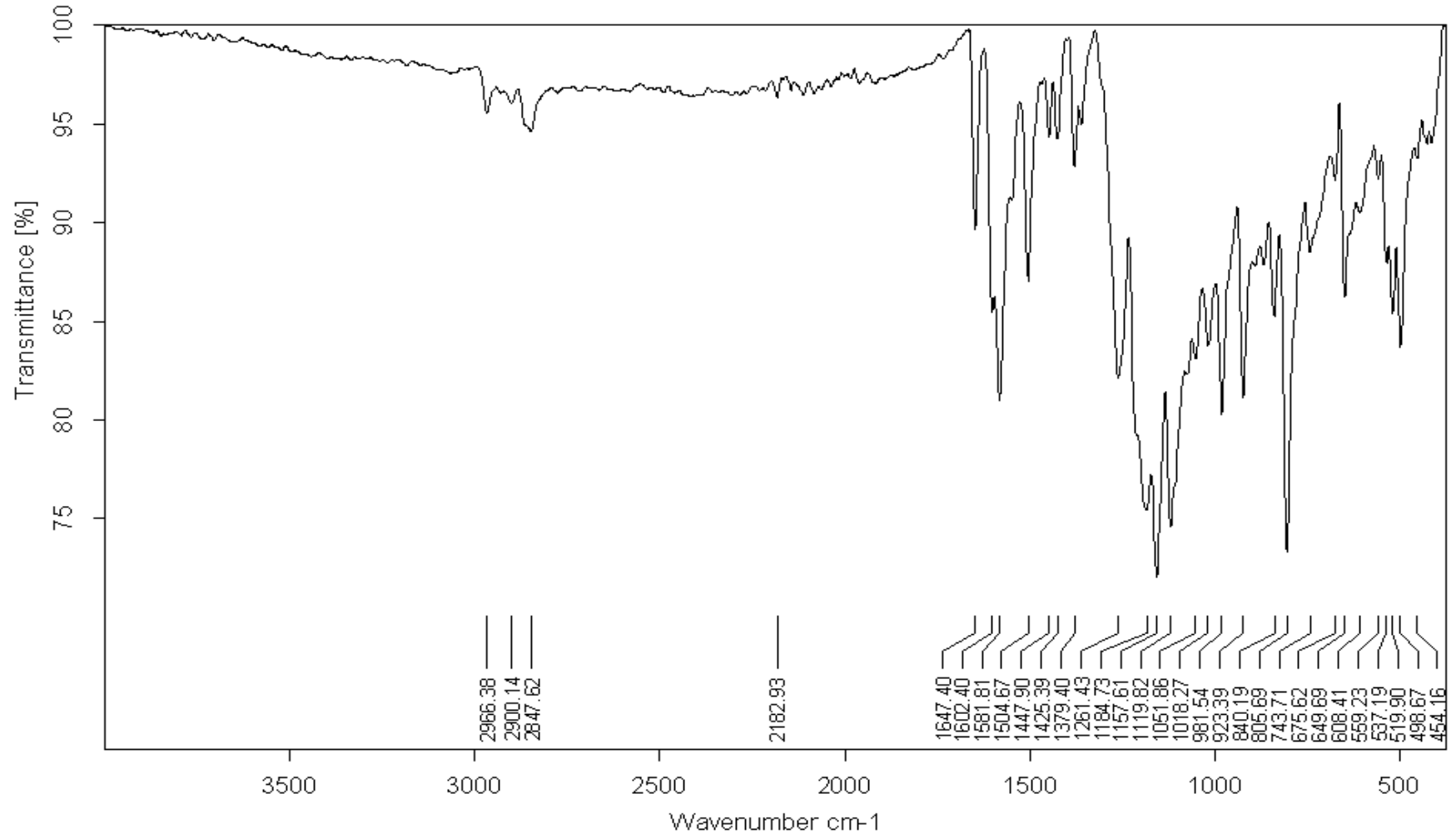
Şekil A37. Bileşik (XI)'in IR spektrumu



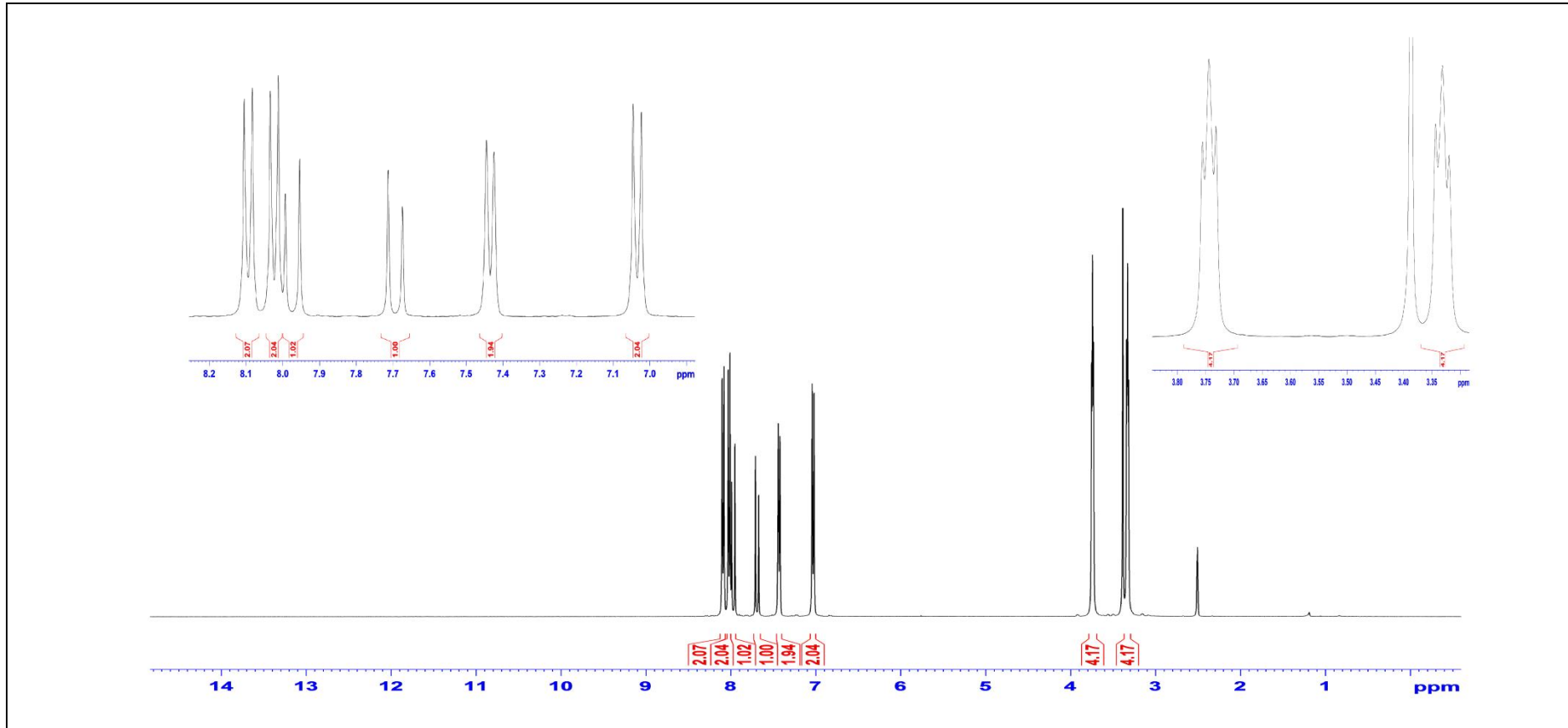
Şekil A38. Bileşik (XI)'un ¹H NMR spektrumu



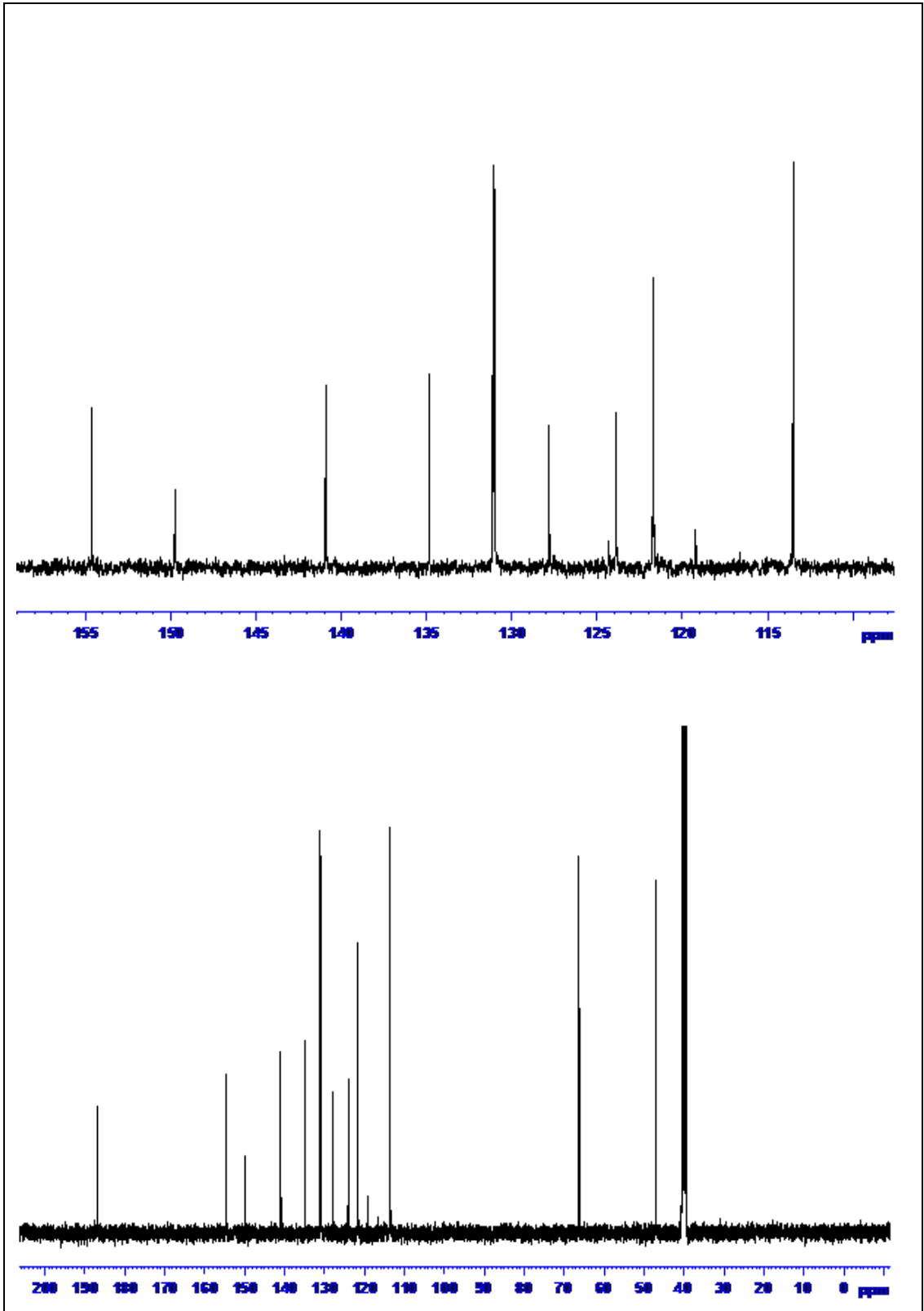
Şekil A39. Bileşik (XI)'un ^{13}C NMR spektrumu



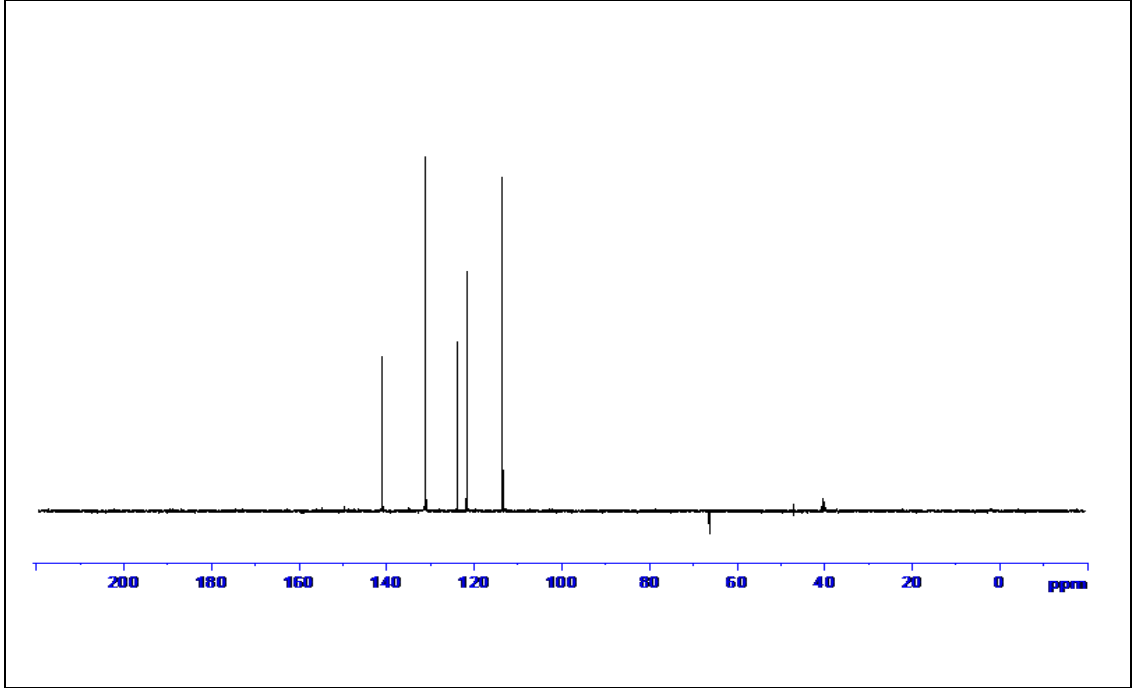
Şekil A40. Bileşik (XII)'in IR spektrumu



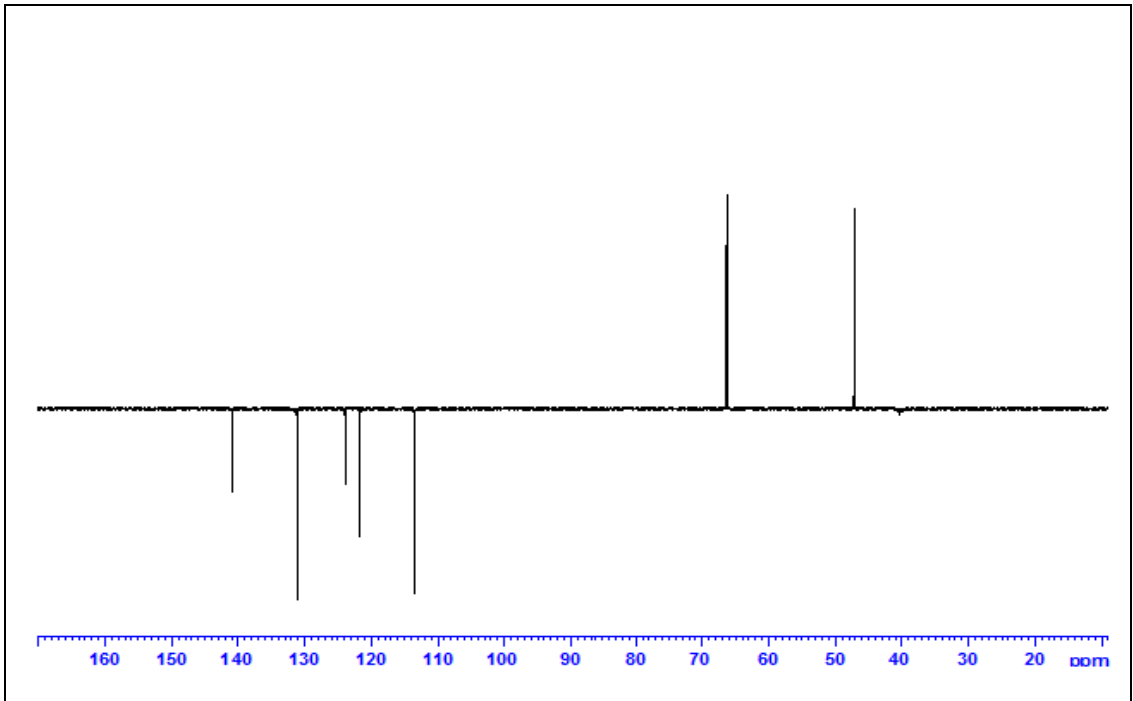
Şekil A41. Bileşik (XII)'un ¹H NMR spektrumu



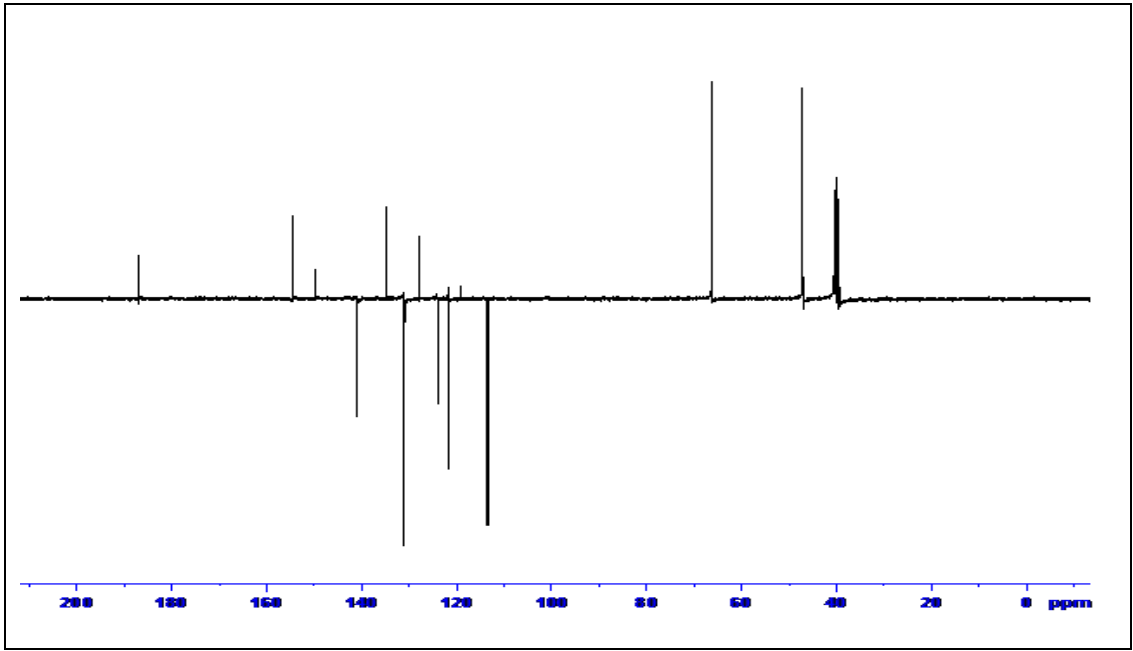
Şekil A42. Bileşik (XII)'un ^{13}C NMR spektrumu



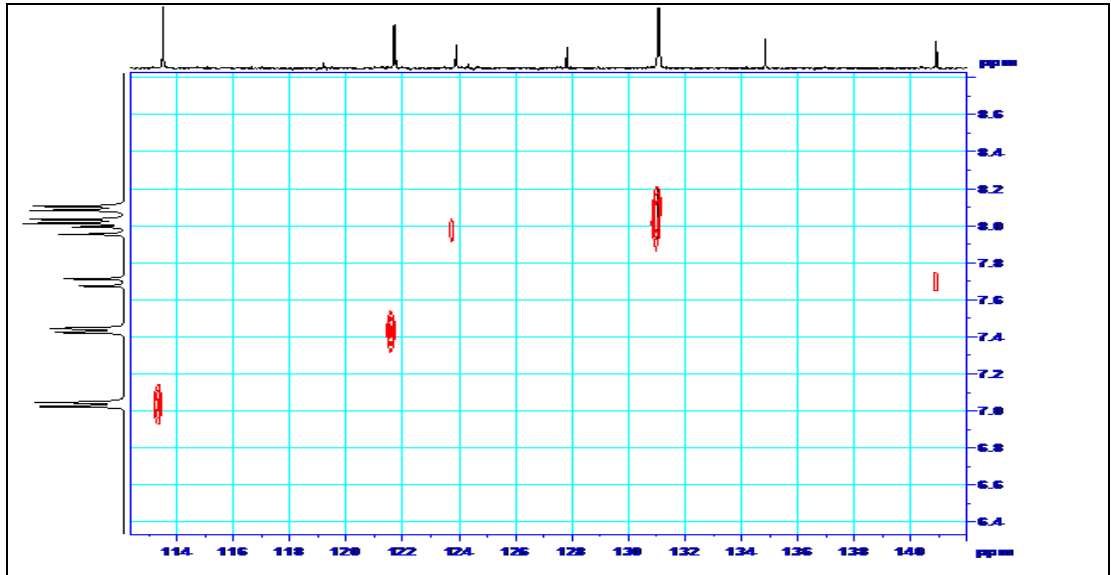
Şekil A43. Bileşik (XII)'un DEPT 90 spektrumu



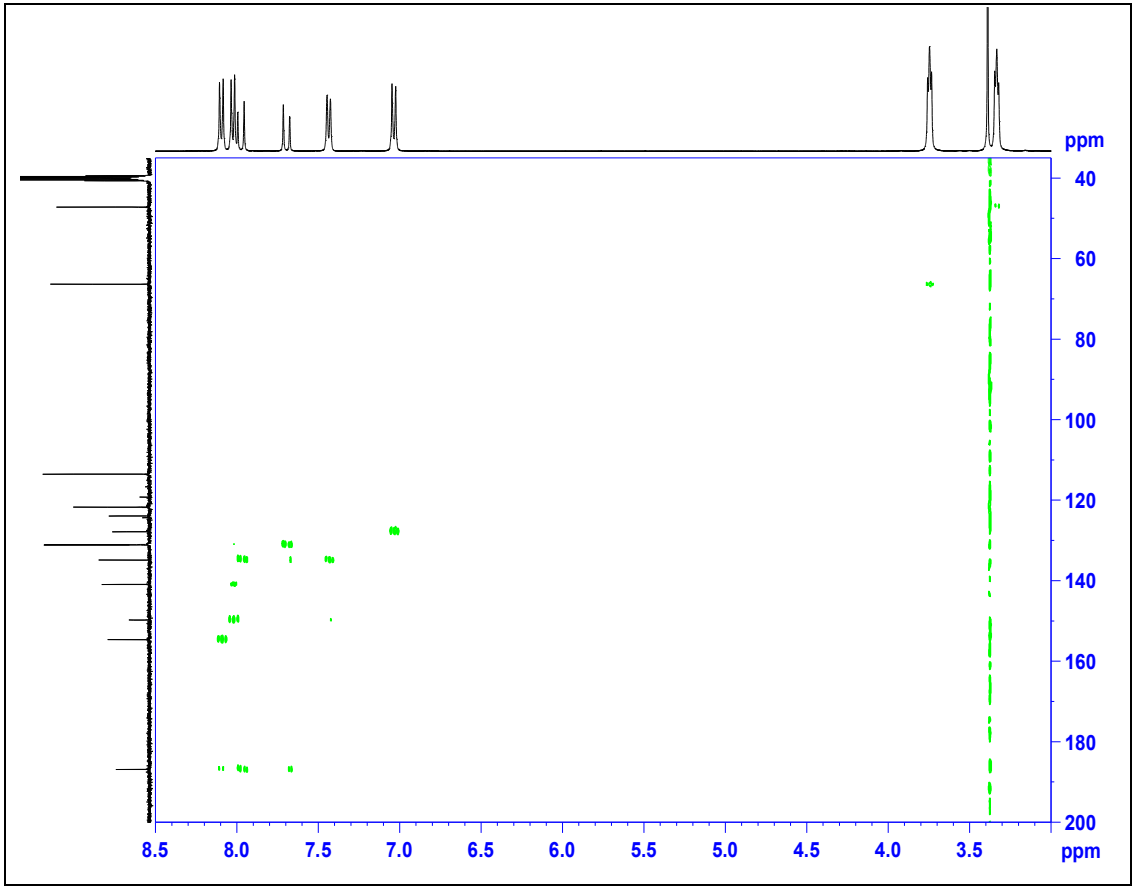
Şekil A44. Bileşik (XII)'un DEPT 135 spektrumu



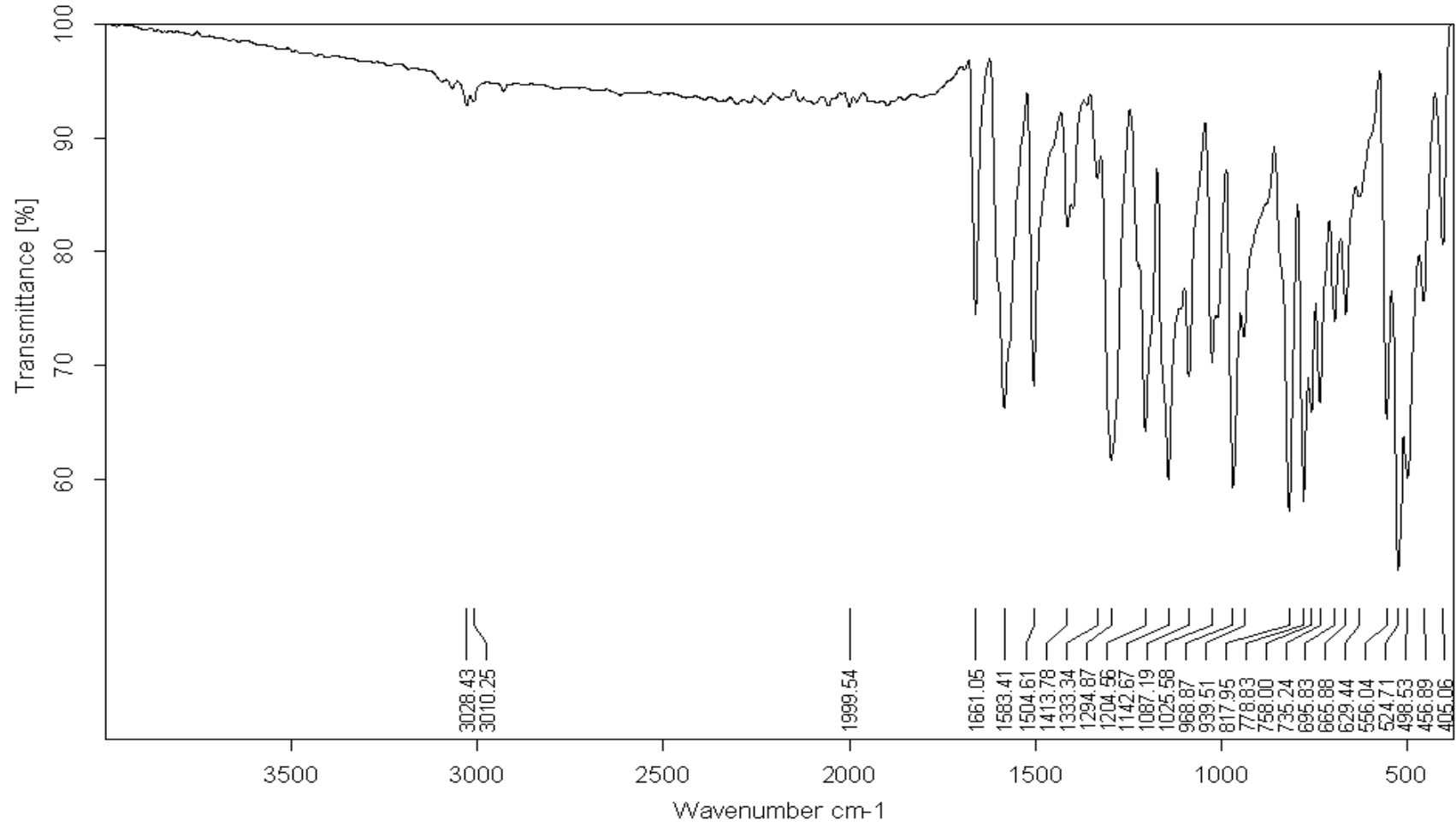
Şekil A45. Bileşik (XII)'un APT spektrumu



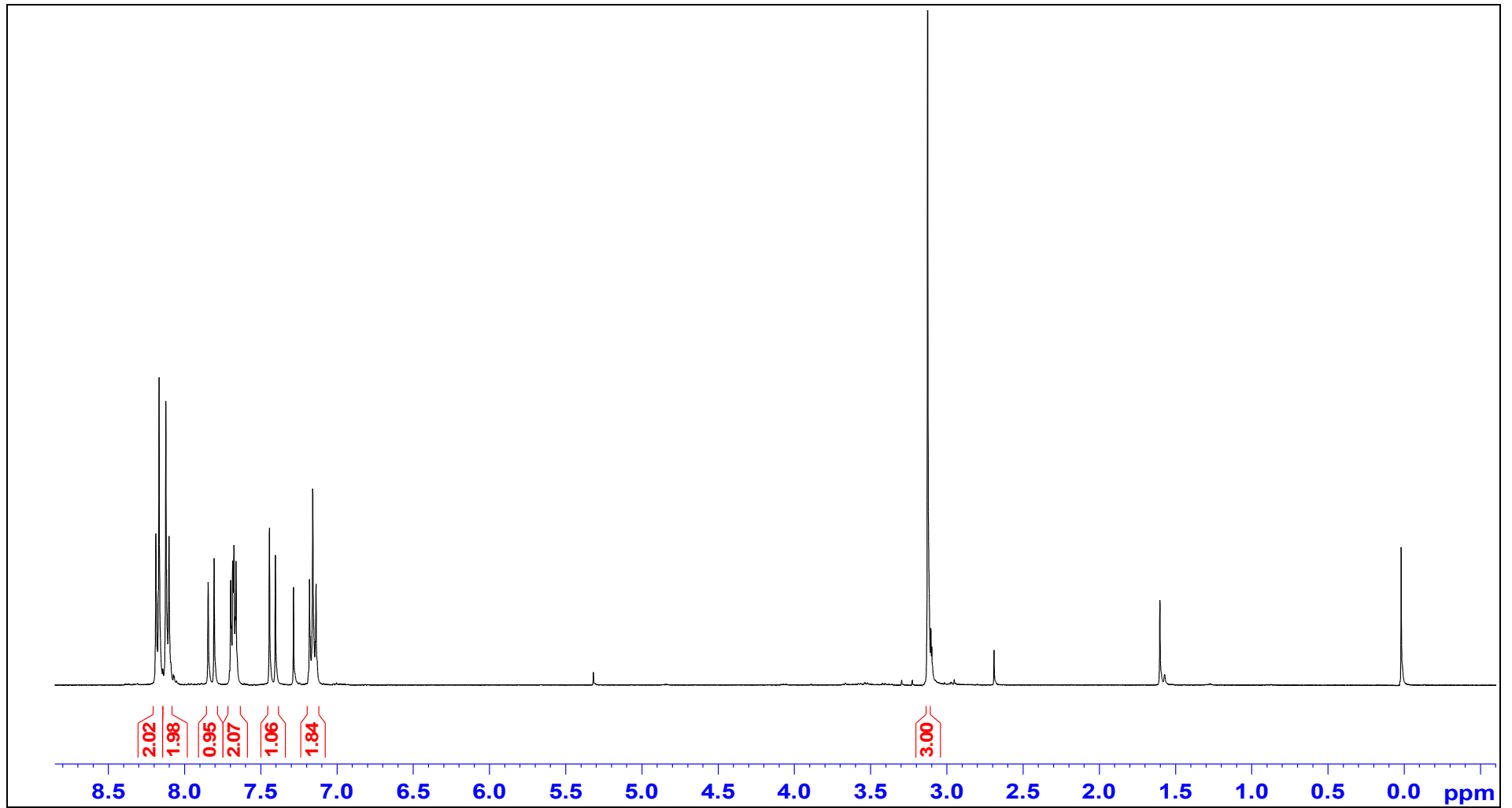
Şekil A46. Bileşik (XII)'un HETCOR spektrumu



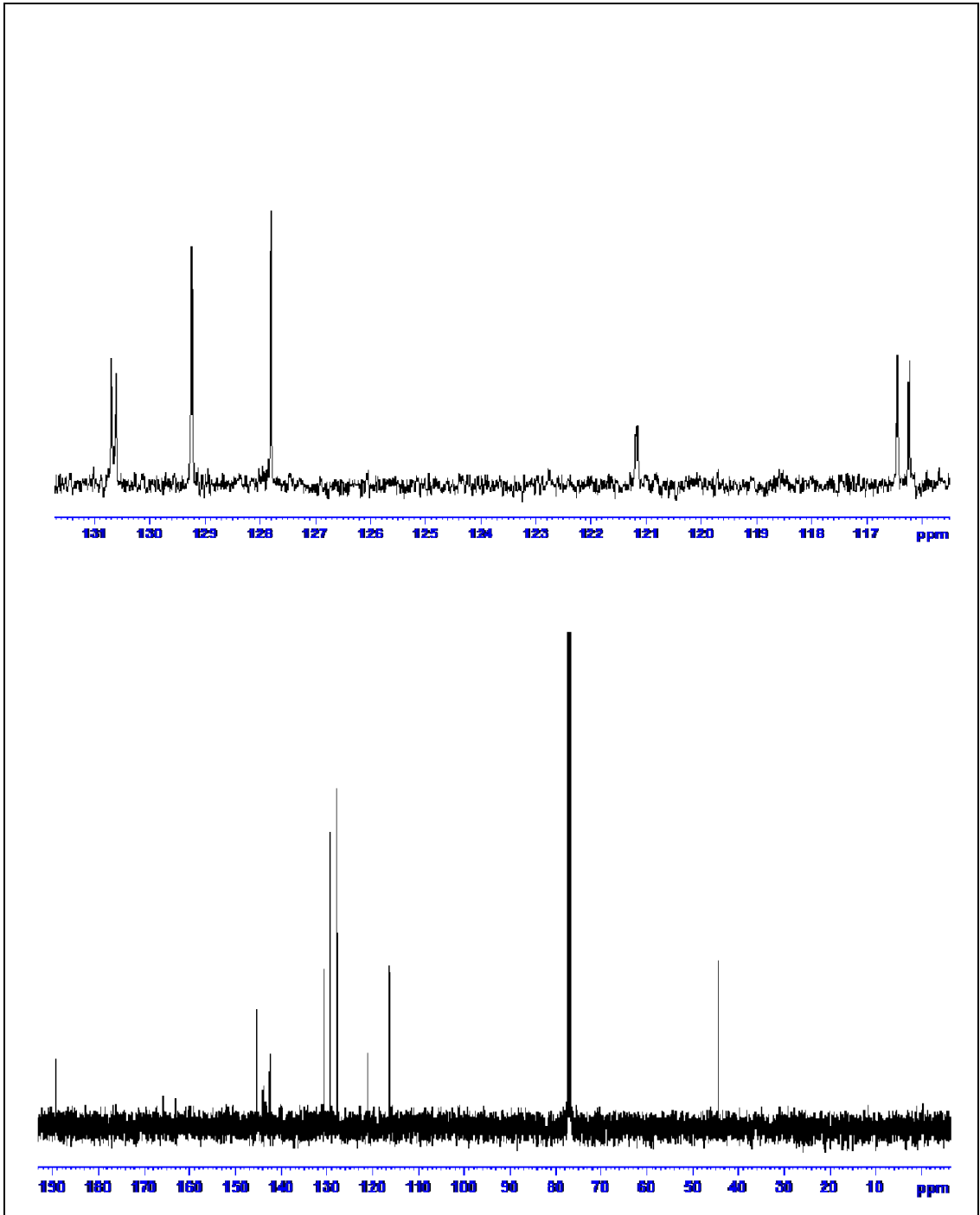
Şekil A47. Bileşik (XII)'un HMBC spektrumu



Şekil A48. Bileşik (XIII)'in IR spektrumu



Şekil A49. Bileşik (XIII)'un ^1H NMR spektrumu

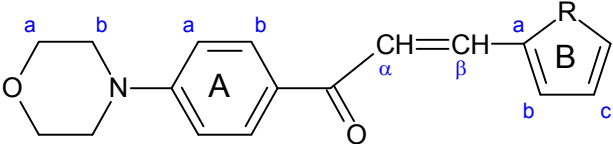
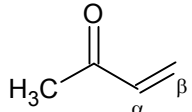


Şekil A50. Bileşik (XIII)'un ^{13}C NMR spektrumu

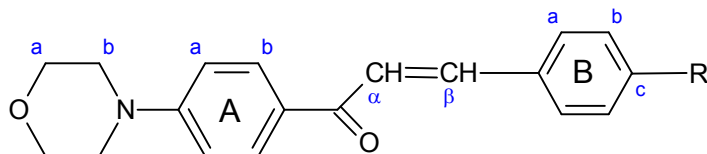
Tablo A4. FTIR Spektrumları Sonuçları

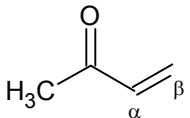
Madde	Aromatik C-H gerilme bandı	Alifatik C-H gerilme bandı	C=O gerilme bandı	Aromatik halka ve şalkon grubuna ait C=C gerilme bandı	Morfoline ait C-O-C gerilme bandı	Alifatik C-H eğilme bandı	Morfoline ait C-N-C gerilme bandı	1,4-di substitüentine ait C-H eğilme bandı
(I)	3077, 3003	2970,2893,2852	1644	1580, 1542, 1515, 1472	1188	1381, 1356, 1301	1126	813
(II)	2961	2889, 2840	1641	1598, 1574, 1444, 1422	1188	1380, 1356, 1307	1120	809
(III)	3180,3151	2867-2847	1643	1583, 1515, 1495, 1445	1220	1378, 1339, 1307	1118	818
(IV)	2967	2895, 2845	1644	1583, 1487, 1445	1188	1379, 1337, 1313	1079	
(V)	2962	2880, 2847	1649	1583, 1547, 1464	1186	1378, 1352, 1305	1120	805
(VI)	2958	2868, 2845	1648	1592, 1547, 1516, 1470	1189	1382,1356,1307	1116	809
(VII)	3065	2901, 2848	1645	1580, 1503, 1446, 1417	1187	1375, 1354, 1312	1116	810
(VIII)	2965	2899, 2859,	1646	1580, 1548, 1489, 1443	1219	1401, 1354, 1309	1115	805
(IX)	2958	2896, 2835	1643	1598, 1564, 1509, 1445	1193	1380, 1353, 1293	1117	808
(X)	3102,3077	2843	1654	1594, 1448, 1420	1190	1379, 1342, 1309	1108	815
(XI)	2982	2898, 2850	1651	1585, 1517, 1449, 1416	1159	1381,1321	1104	810
(XII)	2966	2900, 2847	1647	1602, 1581, 1504, 1448	1157	1379	1119	840,806
(XIII)	3028, 3010		1661	1583, 1504, 1413		1333		818

Tablo A.5. Furan ve tiyofen halkası içeren bileşiklerin ¹H NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

					
MADDE	R	MORFOLİN	A HALKASI		B HALKASI
(I)	O	3,75 (a), 4H, t 3,32 (b), 4H, t	7,03 (a) 2H, d, $J=8,8$ Hz 7,99 (b) 2H, d, $J=9,2$ Hz	7,50 (α) H, d, $J=15,6$ Hz 7,56 (β) 2H, d, $J=15,2$ Hz	7,06 (a) H, d, $J=3,2$ Hz 6,68 (b) H, dd, $J_1=2$ Hz, $J_2=1,6$ Hz 7,89 (c) H, d, $J=0,8$ Hz
(II)	S	3,75 (a), 4H, t 3,33 (b), 4H, t	8,01 (a) 2H, d, $J=9,2$ Hz 7,04 (b) 2H, d, $J=9,2$ Hz	7,57 (α) H, d, $J=15,2$ Hz 7,84 (β) H, d, $J=15,2$ Hz	7,66 (a) H, d, $J=3,2$ Hz 7,19 (b) H, dd, $J_1=3,6$ Hz, $J_2=3,6$ Hz 7,76 (c) H, d, $J=5,2$ Hz

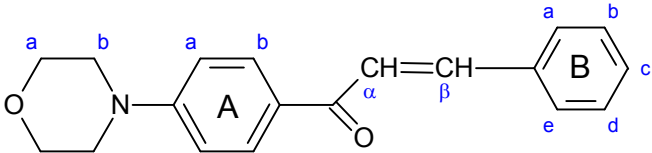
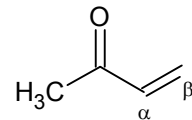
Tablo A.6. Fenil halkası içeren bileşiklerin ¹H NMR spektrumlarının değerlendirilmesi



MADDE	R	MORFOLİN	A HALKASI		B HALKASI
(XI)	CF ₃	3,90 (a), 4H, t 3,72 (b), 4H, t	6,95 (a) 2H, d, <i>J</i> =8,8 Hz 8,04 (b) 2H, d, <i>J</i> =9,2 Hz	7,63-7,69 (α) 3H, m 7,81 (β) H, d, <i>J</i> =15,6 Hz	7,63-7,69 (a) 3H, m 7,76 (b) 2H, d, <i>J</i> =8 Hz
(XIII)	F	3,75 (a), 4H, t 3,33 (b), 4H, t	8,09 (a) 2H, d, <i>J</i> =9,2 Hz 7,04 (b) 2H, d, <i>J</i> =8,8 Hz	7,70 (α) H, d, <i>J</i> =15,6 Hz 7,91 (β) H, d, <i>J</i> =15,2 Hz	7,30 (a) 2H, t 7,94-7,98 (b) 2H, m
(VIII)	SCH ₃ (CDCl ₃)	3,89 (a), 4H, t 3,36 (b), 4H, t	6,94 (a) 2H, d, <i>J</i> =9,2 Hz 8,03 (b) 2H, d, <i>J</i> =8,8 Hz	7,55-7,59 (α) 3H, m 7,78 (β) H, d, <i>J</i> =15,6 Hz	7,55-7,59 (a) 3H, m 7,27 (b) 2H, d, <i>J</i> =8 Hz
(VIII)	SCH ₃ (DMSO)	3,75 (a), 4H, t 3,32 (b), 4H, t	7,03 (a) 2H, d, <i>J</i> =9,2 Hz 8,08 (b) 2H, d, <i>J</i> =8,8 Hz	7,65 (α) H, d, <i>J</i> =15,6 Hz 7,90 (β) H, d, <i>J</i> =15,2 Hz	7,82 (a) 2H, d, <i>J</i> =8,4 Hz 7,31 (b) 2H, d, <i>J</i> =8,4 Hz

(XII)	OCF ₃	3,74 (a), 4H, t 3,33 (b), 4H, t	8,02 (a) 2H, d, $J=8,8$ Hz 8,09 (b) 2H, d, $J=8,8$ Hz	7,69 (α) H, d, $J=15,6$ Hz 7,97 (β) H, d, $J=15,6$ Hz	7,44 (a) 2H, d, $J=8,4$ Hz 7,04(b) 2H, d, $J=9,2$ Hz
(III)	H	3,75 (a), 4H, t 3,33 (b), 4H, t	8,09 (a) 2H, d, $J=8,8$ Hz 7,04 (b) 2H, d, $J=9,2$ Hz	7,68 (α) H, d, $J=15,6$ Hz 7,94 (β) H, d, $J=15,6$ Hz	7,44-7,48 O-p = m, 3H 7,88 m = 2H, $J_1=J_2=2,4$ Hz
(X)	NO ₂	3,75 (a), 4H, t 3,34 (b), 4H, t	8,10 (a) 2H, d, $J=8,8$ Hz 7,05 (b) 2H, d, $J=9,2$ Hz	7,75 (α) H, d, $J=15,2$ Hz 8.15 (β) H, d, $J=14,4$ Hz	8.12 (a) 2H d, $J=8,8$ Hz 8,28 (b) 2H, d, $J=8,8$ Hz
(IX)	OCH ₃	3,88(a), 4H, t 3,34 (b), 4H, t	6,93 (a) 2H, d, $J=7,2$ Hz 8,03 (b) 2H, d, $J=8,8$ Hz	7,47(α) H, d, $J=15,6$ Hz 7,80 (β) H, d, $J=15,6$ Hz	6,95 (a) 2H, d, $J=6,8$ Hz 7,62 (b) 2H, d, $J=8,4$ Hz

Tablo A.7. Cl'lu bileşiklerin NMR değerlendirmesi

					
MADDE	R	MORFOLİN	A HALKASI		B HALKASI
(IV)	Cl	3,89 (a), 4H, t 3,36 (b), 4H, t	8,03 (a) 2H, d, $J=9,2$ Hz 6,94 (b) 2H, d, $J=9,2$ Hz	7,55 (α) H, d, $J=15,6$ Hz 7,76 (β) H, d, $J=15,6$ Hz	7,40 (a) 2H, d, $J=8,4$ Hz 7,59 (b) 2H, d, $J=8,4$ Hz
(V)	2,4 Cl	3,75 (a), 4H, t 3,35 (b), 4H, t	7,04 (a) 2H, d, $J=9,2$ Hz 8,1 (b) 2H, d, $J=9,2$ Hz	7,9 (α) H, d, $J=15,6$ Hz 8,03 (β) H, d, $J=15,2$ Hz	7,74 (b) H, d, $J=2$ Hz 7,65-7,53 (d) H, d,d, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=2$ Hz 8,3 (e) H, d, $J=8,8$ Hz
(VI)	3,4 Cl	3,89 (a), 4H, t 3,36 (b), 4H, t	6,93 (a) 2H, d, $J=9,2$ Hz 8,02 (b) 2H, d, $J=8,8$ Hz	7,55 (α) H, d, $J=15,6$ Hz 7,69 (β) H, d, $J=15,6$ Hz	7,73 (a) H, s 7,45-7,52 (d-e) m, 2H