



**ASETÖVANİLON TÜREVLİ YENİ BENZİL
ETERLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU,
TEORİK ANALİZLERİ VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Nazire Merve ÇALKILIÇ

**2020
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Hakan TAHTACI**

**ASETÖVANİLON TÜREVLİ YENİ BENZİL ETERLERİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU, TEORİK ANALİZLERİ VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Nazire Merve ÇALKILIÇ

T.C.

Karabük Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalında

Yüksek Lisans Tezi

Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Hakan TAHTACI

KARABÜK

Aralık 2020

Nazire Merve ÇALKILIÇ tarafından hazırlanan “ASETOVANİLON TÜREVLİ YENİ BENZİL ETERLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, TEORİK ANALİZLERİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI” başlıklı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Hakan TAHTACI

.....

Tez Danışmanı, Kimya Anabilim Dalı

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 25/12/2020

Ünvanı, Adı SOYADI (Kurumu)

İmzası

Başkan : Prof. Dr. Ahmet COŞKUN (NEÜ)

.....

Üye : Prof. Dr. Ziya Erdem KOÇ (SÜ)

.....

Üye : Prof. Dr. Şaban UYSAL (KBÜ)

.....

Üye : Doç. Dr. Erdal KOCABAŞ (NEÜ)

.....

Üye : Doç. Dr. Hakan TAHTACI (KBÜ)

.....

KBÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu, bu tez ile, Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Prof. Dr. Hasan SOLMAZ

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

Nazire Merve ÇALKILIÇ

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ASETOVANİLON TÜREVLİ YENİ BENZİL ETERLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, TEORİK ANALİZLERİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Nazire Merve ÇALKILIÇ

Karabük Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Hakan TAHTACI

Aralık 2020, 137 sayfa

Yeni ilaç adayları için doğa birincil kaynaktır. Örneğin, çeşitli bitki ve bitki ekstraksiyonları, biyoaktif bir bileşik olan 3,4-dihidroksifenil fragmanını ortaya çıkarmıştır. Ayrıca, piyasadaki bir dizi ilaç; DOPA, izoprenalin, formoterol ve salbutamol 3,4-dihidroksifenil grubunu içerir. İlaç ve ilaç adaylarının çoğu stereojenik merkez içerir. Bu durum hedef moleküllerin ve potansiyel olarak yeni analogların sentezi için başlangıç maddelerinin sentez yöntemlerinin gerekli olduğu anlamına gelir. Asetovanilon, bu tür bileşiklerin sentezinde kullanılan bir başlangıç maddesidir.

Bu amaçla bu çalışmada ilk olarak, 1-(4-hidroksi-3- metoksifenil)etanon (**1**) bileşiği ile *p*-bromobenzil bromür (**2a**) ve *p*-klorobenzil bromür (**2b**) bileşikleri ayrı ayrı reaksiyona sokularak, başlangıç bileşikleri olan 1-(4-((4-bromobenzil)oksi)-3- metoksifenil)etanon (**3a**) ve 1-(4-((4-klorobenzil)oksi)-3- metoksifenil)etanon (**3b**)

bileşikleri (keton türevleri) elde edildi. Daha sonra bu keton türevlerinin (**3a-b**) sodyum borhidrür (NaBH₄) ile indirilmesi sonucunda bir alkol türevleri olan 1-(4-((4-bromobenzil)oksi)-3-metoksifenil)etanol (**4a**) ve 1-(4-((4-klorobenzil)oksi)-3-metoksifenil)etanol (**4b**) bileşikleri elde edildi. Sentez çalışmasının son basamağında alkol türevlerinin (**4a-b**) sodyum hidrür (NaH) varlığında çeşitli benzil halojenürler (**5a-h**) ile reaksiyonundan hedef bileşikler olan ve asetovanilon içeren benzil eter türevleri (**6a-h, 7a-h**) % 32 ile % 71 arası değişen verimlerle elde edildi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları; çeşitli spektroskopik yöntemlerle (FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, kütle spektrometresi ve elementel analiz) karakterize edildi.

Sonrasında sentezlenen tüm bileşiklere antilayşmanyal ve antibakteriyel aktivite testleri uygulandı. Biyolojik aktivite testlerinden, bileşiklerden sadece birkaçında antilayşmanyal aktivite gözlenirken, bileşiklerden çoğunun antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlendi.

Son olarak da tüm bileşiklerin ADME parametreleri, farmakokinetik özellikleri ve ilaç benzeri doğaları SwissADME webserver kullanılarak araştırıldı. Ayrıca hem *in vitro* çalışmalarının desteklenebilmesi hem de sentezlenen bileşiklerin Pdb ID: 3IW2 (Mycobacterium tuberculosis (Mtb) CYP125) reseptör yapısı üzerindeki inhibisyon etkisinin değerlendirilebilmesi için moleküler kenetlenme simülasyonları gerçekleştirilmiş olup, bazı yüksek afinite gösteren bileşiklerin Mtb Cyp125' ye muhtemel bağlanma bölgeleri tespit edildi.

Anahtar Sözcükler : Asetovanilon, benzil eter, biyolojik aktivite, ADME, moleküler kenetlenme simülasyonu.

Bilim Kodu : 20114

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, THEORETICAL ANALYSES, AND INVESTIGATION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITIES OF ACETOVANILLONE-DERIVED NOVEL BENZYL ETHERS

Nazire Merve ÇALKILIÇ

Karabük University
Institute of Graduate Programs
Department of Chemistry

Thesis Advisor:

Assoc. Prof. Dr. Hakan TAHTACI

December 2020, 137 pages

Nature is the primary resource for new drug candidates. For example, the 3,4-dihydroxyphenyl fragment, which is a bioactive compound, has been revealed in various plants and plant extractions. Furthermore, several drugs on the market include DOPA, isoprenaline, formoterol, and salbutamol 3,4-dihydroxyphenyl group. Most of the drugs and drug candidates contain stereogenic center. This means that the synthesis methods of the starting materials are required for the synthesis of target molecules and potentially new analogs. Acetovanillone is a starting material used in the synthesis of such compounds.

In this study, first, a 1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)ethanone (**1**) compound was reacted separately with *p*-bromobenzyl bromide (**2a**) and *p*-chlorobenzyl bromide (**2b**) compounds, and the starting compounds of 1-(4-((4-bromobenzyl)oxy)-3-

methoxyphenyl)ethanone (**3a**) and 1-(4-((4-chlorobenzyl)oxy)-3-methoxyphenyl)ethanone (**3b**) (ketone derivatives) were obtained. Next, alcohol derivatives of 1-(4-((4-bromobenzyl)oxy)-3-methoxyphenyl)ethanol (**4a**) and 1-(4-((4-chlorobenzyl)oxy)-3-methoxyphenyl)ethanol (**4b**) were obtained from the reduction of these ketone derivatives (**3a-b**) with sodium borohydride (NaBH₄).

In the last step of the synthesis study, benzyl ether derivatives (**6a-6h, 7a-7h**), which were the target compounds containing acetovanillone, were obtained with yields varying between 32% and 71% from the reaction of alcohol derivatives (**4a-4b**) with various benzyl halides (**5a-5h**) in the presence of sodium hydride (NaH). The structures of the synthesized compounds were characterized using various spectroscopic methods (FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR, mass spectrometry, and elemental analysis).

Afterwards, antileishmanial and antibacterial activity tests were applied to all of the synthesized compounds. Antileishmanial activity was observed in only a few of the compounds after applying biological activity tests, while it was determined that most of the compounds demonstrated antibacterial activity.

Finally, the ADME parameters, pharmacokinetic properties, and drug-like nature of all the compounds were examined using the SwissADME webserver. Furthermore, molecular docking simulations were performed to both support *in vitro* studies and evaluate the inhibition effect of the synthesized compounds on the Pdb ID: 3IW2 (Mycobacterium tuberculosis (Mtb) CYP125) receptor structure, and the possible docking sites of some high affinity compounds to Mtb Cyp125 were determined.

Key Word : Acetovanillone, benzyl ether, biological activity, ADME, molecular docking simulation.

Science Code : 20114

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgilerinden yararlandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca bilgi ve tecrübelerinden faydalanırken hoşgörüsünü, sabrını, ve ilgisini benden hiçbir zaman esirgemeyen, katkıları buraya sığmayacak kadar değerli olan, kıymetli hocam Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Merhum Prof. Dr. Mustafa ER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Mekanı cennet olsun.

Tez çalışmalarım boyunca her konuda yardım ve desteğini esirgemeyen, tezimin devam etmesini sağlayan, iş disiplini ve motivasyonu ile rol model olan, profesyonelliği ile bu çalışmanın üstüne hep +1 ekleyerek daha iyi olmasını sağlayan, danışman hocam Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyesi Doç. Dr. Hakan TAHTACI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın biyolojik aktivite çalışmalarını yapan Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan Doç. Dr. Şahin DİREKEL'e teşekkür ederim.

Bu çalışmanın teorik çalışmalarını yapan Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü'nde görev yapmakta olan Araş. Gör. Dr. Hakan ALICI'ya teşekkür ederim.

Bu çalışmanın yapılabilmesi için gerekli imkânların sağlanmasına katkıda bulunan Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'ndeki hocalarıma, arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Karabük Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu (Proje No: FYL-2019-2064)'na maddi desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Hayatımın en yorucu ve en keyifli yolculuğu süresince benden desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olduklarını hissettiren özellikle de sevgili anneme, babama, kardeşlerime, tez çalışmamın her aşamasında maddi ve manevi olarak bana yardımcı olmaya çalışan sevgili eşime ve oyun vakitlerini bana veren canım oğluma teşekkürüm sonsuz.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL.....	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
ÇİZELGELER DİZİNİ	xix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xix
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ VE AMAÇ	1
BÖLÜM 2	5
GENEL BİLGİLER	5
2.1. ETERLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER.....	5
2.1.1. Eterlerin Adlandırılması	7
2.2. ETERLERİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ	8
2.2.1. Alkollerin Moleküller Arası Dehidrasyonu ile Eterlerin Sentezi	8
2.2.2. Alkenlere Oksiciva Katılması-Civa Ayrılması İle Eterlerin Eldesi.....	9
2.2.3. Alkaloatlardan Eter Sentezi (Williamson Eter Sentezi)	10
2.2.4. Alkollerin Alkillenmesi ile ter-Bütül Eterler: Koruyucu Gruplar	12
2.2.5. Koruyucu Grup Olarak Silil Eterler.....	12
2.3. ETERLERİN TEPKİMELERİ	13
2.3.1. Eterlerin Parçalanma Tepkimeleri	13
2.4. EPOKSİTLER (OKSİRANLAR).....	14
2.4.1. Epoksitlerin Tepkimeleri	16
2.5. HALKALI ETERLER.....	17
2.6. TAÇ (CROWN) ETERLER.....	18

	<u>Sayfa</u>
BÖLÜM 3	20
LİTERATÜR ARAŞTIRMASI	20
BÖLÜM 4	42
DENEYSEL ÇALIŞMALAR	42
4.1. 1-(4-(4-SÜBSTİTÜEBENZİLOKSİ)-3-METOKSİFENİL) ETANON TÜREVLERİNİN (3a,b) GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ.....	42
4.1.1. 1-(4-(4-Bromobenziloksi)-3-metoksifenil) etanon (3a)	43
4.1.2. 1-(4-(4-Klorobenziloksi)-3-metoksifenil)etanon (3b)	43
4.2. 1-(4-(4-SUBSTİTÜEBENZİLOKSİ)-3-METOKSİFENİL)ETANOL TÜREVLERİNİN (4a,b) GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ	44
4.2.1. 1-(4-(4-Bromobenziloksi)-3-metoksifenil)etanol (4a)	44
4.2.2. 1-(4-(4-Klorobenziloksi)-3-metoksifenil)etanol (4b).....	45
4.3. BENZİL ETER TÜREVLERİNİN (6a-h, 7a-h) GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ.....	45
4.3.1. 4-(1-(Benziloksi)etil)-1-((4-bromobenzil)oksi)-2-metoksibenzen) (6a).....	46
4.3.2. 1-((4-Bromobenzil)oksi)-4-(1-((4-bromobenzil)oksi)etil)-2-metoksi- benzen (6b).....	47
4.3.3. 1-((4-Bromobenzil)oksi)-4-(1-((4-klorobenzil)oksi)etil)-2- metoksibenzen (6c)	47
4.3.4. 1-((4-Bromobenzil)oksi)-4-(1-((4-florobenzil)oksi)etil)-2-metoksi- benzen (6d)	48
4.3.5. 1-((4-Bromobenzil)oksi)-4-(1-((2,4-diklorobenzil)oksi)etil)-2- metoksi-benzen (6e)	49
4.3.6. 2-((1-(4-((4-Bromobenzil)oksi)-3-metoksifenil)etoksi)metil)-1,3- diklorobenzen (6f).....	49
4.3.7. 2-((1-(4-((4-Bromobenzil)oksi)-3-metoksifenil)etoksi)metil)-1,3- diflorobenzen (6g).....	50
4.3.8. 2-((1-(4-((4-Bromobenzil)oksi)-3-metoksifenil)etoksi)metil)- 1-kloro-3-florobenzene (6h)	51
4.3.9. 4-(1-(Benziloksi)etil)-1-((4-klorobenzil)oksi)-2-metoksibenzen (7a)	51
4.3.10. 4-(1-((4-Bromobenzil)oksi)etil)-1-((4-klorobenzil)oksi)-2- metoksibenzen (7b).....	52
4.3.11. 1-((4-Klorobenzil)oksi)-4-(1-((4-klorobenzil)oksi)etil)-2- metoksibenzen (7c)	53

	<u>Sayfa</u>
4.3.12. 1-((4-Klorobenzil)oksi)-4-(1-((4-florobenzil)oksi)etil)-2-metoksibenzen (7d).....	53
4.3.13. 2,4-Dikloro-1-((1-(4-((4-klorobenzil)oksi)-3-etoksifenil)etoksi)metil)benzen (7e).....	54
4.3.14. 1,3-Dikloro-2-((1-(4-((4-klorobenzil)oksi)-3-etoksifenil)etoksi)metil) benzen (7f)	55
4.3.15. 2-((1-(4-((4-Klorobenzil)oksi)-3-metoksifenil)etoksi)metil)-1,3-difloro-benzen (7g).....	55
4.3.16. 1-Kloro-2-((1-(4-((4-klorobenzil)oksi)-3-metoksifenil)etoksi)metil)-3-florobenzen (7h).....	56
4.4. Antilayşmanyal Ve Antibakteriyel Aktivite Çalışmaları	57
4.4.1. Antilayşmanyal Aktivite.....	57
4.4.1.1. L. infantum Ve L. major Promastigotlarının Hazırlanması	57
4.4.1.2. İn Vitro Antilayşmanyal Aktivite Testi	57
4.4.2. Antibakteriyel Aktivite Çalışmaları.....	58
4.4.2.1. Standart Bakteri İzolatlarının Hazırlanması.....	58
4.4.2.2. İn vitro Antibakteriyel Aktivite Testi	59
4.5. ADME; Moleküler Yerleşirme Simülasyonu.....	60
4.5.1. İn silico Hesaplamaların Detayları	60
 BÖLÜM 5	 61
BULGULAR TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	61
5.1. ASETOVANİLON TÜREVLİ YENİ BENZİL ETERLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, TEORİK ANALİZLERİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI	61
5.2. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTE TEST SONUÇLARI	68
5.2.1. Antilayşmanyal Aktivite Çalışmaları	68
5.2.2. Antibakteriyel Aktivite Çalışmaları.....	73
5.3. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN TEORİK OLARAK FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE MOLEKÜLER KENETLENME ÇALIŞMALARI	76
 KAYNAKLAR	 86

	<u>Sayfa</u>
EK A. BİLEŞİKLERİN ¹ H NMR SPEKTRUMLARI	93
EK B. BİLEŞİKLERİN ¹³ C NMR SPEKTRUMLARI.....	104
EK C. BİLEŞİKLERİN FT-IR SPEKTRUMLARI.....	115
EK D. BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI.....	126
ÖZGEÇMİŞ	137

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Kiral merkez içeren asetovanilon türevleri	1
Şekil 1.2. Eterlerin hazırlanması için önerilen bir yöntem.....	2
Şekil 2.1. Farklı eter yapıları.....	6
Şekil 2.2. Eterin peroksidede dönüşme reaksiyonu.	7
Şekil 2.3. Eterlerin adlandırılması için örnekler.....	7
Şekil 2.4. Epoksitlerin adlandırılması.	8
Şekil 2.5. Alkollerin moleküller arası dehidrasyonu ile eterlerin genel sentez reaksiyonu.	8
Şekil 2.6. Alkollerin moleküller arası dehidrasyonu ile eter oluşum mekanizması. ..	9
Şekil 2.7. Alkenlere oksiciva katılması-civa ayrılması ile eter oluşum reaksiyonu.	10
Şekil 2.8. Williamson eter sentezi.....	10
Şekil 2.9. Üçüncül alkil halajenürlerin alkoksitlerle tepkimesi.	10
Şekil 2.10. Aromatik eter sentezi.	11
Şekil 2.11. Williamson eter sentezi yöntemiyle halkalı eter sentezi.....	11
Şekil 2.12. Williamson eter senteziyle oksiranların eldesi.	11
Şekil 2.13. Ter-bütül eterlerin eldesi.....	12
Şekil 2.14. Eterlerin parçalanma reaksiyonları.	14
Şekil 2.15. Epoksitlerin adlandırılması için bazı örnekler	14
Şekil 2.16. Alkenlerin epoksitleme reaksiyonu.	15
Şekil 2.17. Alkenlerden epoksit oluşum mekanizması.	15
Şekil 2.18. En çok kullanılan peroksi asidin yapısı	15
Şekil 2.19. Bir epoksidin asit katalizli hidrolizi.....	16
Şekil 2.20. Bir epoksitin baz katalizli hidrolizi.....	16
Şekil 2.21. Simetrik olmayan epoksitlerin baz katalizli hidrolizi.	17
Şekil 2.22. Simetrik olmayan epoksitlerin asit katalizli halka açılması.....	17
Şekil 2.23. Halkalı eterlere örnekler	18
Şekil 2.24. Taç eterlere örnek	18
Şekil 3.1. Chen vd. (2019) tarafından sentezi gerçekleştirilen yapılar	20

Şekil 3.2. Suttisintong vd. (2018) tarafından gerçekleştirilen süstitüsyon reaksiyonu.....	23
Şekil 3.3. Nanao vd. (2018) tarafından sentezlenen bileşik.....	24
Şekil 3.4. Patel vd. (2017) tarafından sentezlenen bileşik.....	25
Şekil 3.5. Li vd. (2015) tarafından gerçekleştirilen sentez yöntemi	27
Şekil 3.6. Arunadevi vd. (2015) tarafından sentezi gerçekleştirilen yapılar.....	27
Şekil 3.7. Benzer hidroksifenil benzil eterlerin sentezi.....	31
Şekil 3.8. 32-36 bileşiklerinin hidrokinondan sentezi.....	31
Şekil 3.9. Benzotriazol grubu içeren eterlerin sentezi.....	32
Şekil 3.10. Kuwano ve Kusano (2008) tarafından önerilen dönüşüm mekanizması.	33
Şekil 3.11. Odejinmi ve Wiemer (2005) tarafından gerçekleştirilen reaksiyon.....	38
Şekil 5.1. Hedef bileşiklerin sentez şeması	62
Şekil 5.2. Keton türevlerinin (3a-b) oluşum mekanizması	63
Şekil 5.3. Alkol türevlerinin (4a-b) oluşum mekanizması.....	65
Şekil 5.4. Hedef bileşiklerin (6a-h, 7a-h) sentez mekanizması	67
Şekil 5.5. Leishmania major promastigotuna karşı antilayşmanyal aktivite sonuçları	69
Şekil 5.6. Leishmania infantum promastigotuna karşı antilayşmanyal aktivite sonuçları.....	70
Şekil 5.7. Bileşik 4b'nin antibakteriyel aktivite sonuçları.....	74
Şekil 5.8. Bileşik 6d'nin antibakteriyel aktivite sonuçları.....	73
Şekil 5.9. Bileşik 6b ve 3IW2 reseptörü arasındaki etkileşimlerin 2B ve 3B gösterimi	79
Şekil 5.10. Bileşik 6c ve 3IW2 reseptörü arasındaki etkileşimlerin 2B ve 3B gösterimi	80
Şekil 5.11. Bileşik 7b ve 3IW2 reseptörü arasındaki etkileşimlerin 2B ve 3B gösterimi	80
Şekil 5.12. Bileşik 7c ve 3IW2 reseptörü arasındaki etkileşimlerin 2B ve 3B gösterimi	80
Şekil 5.13. EKO ve 3IW2 reseptörü arasındaki etkileşimlerin 2B ve 3B gösterimi..	81
Şekil Ek A.1. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (3a).....	94
Şekil Ek A.2. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (3b).....	94
Şekil Ek A.3. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (4a).....	95
Şekil Ek A.4. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (4b).....	95
Şekil Ek A.5. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (6a).....	96

Sayfa

Şekil Ek A.6. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (6b).....	96
Şekil Ek A.7. ^1H NMR spektrumu (DMSO-d_6) (6c).....	97
Şekil Ek A.8. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (6d).....	97
Şekil Ek A.9. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (6e).....	98
Şekil Ek A.10. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (6f).....	98
Şekil Ek A.11. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (6g).....	99
Şekil Ek A.12. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (6h).....	99
Şekil Ek A.13. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (7a).....	100
Şekil Ek A.14. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (7b).....	100
Şekil Ek A.15. ^1H NMR spektrumu (DMSO-d_6) (7c).....	101
Şekil Ek A.16. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (7d).....	101
Şekil Ek A.17. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (7e).....	102
Şekil Ek A.18. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (7f).....	102
Şekil Ek A.19. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (7g).....	103
Şekil Ek A.20. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (7h).....	103
Şekil Ek B.1. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO-d_6) (3a).....	105
Şekil Ek B.2. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO-d_6) (3b).....	105
Şekil Ek B.3. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (4a).....	106
Şekil Ek B.4. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (4b).....	106
Şekil Ek B.5. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO-d_6) (6a).....	107
Şekil Ek B.6. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (6b).....	107
Şekil Ek B.7. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO-d_6) (6c).....	108
Şekil Ek B.8. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (6d).....	108
Şekil Ek B.9. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (6e).....	109
Şekil Ek B.10. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (6f).....	109
Şekil Ek B.11. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (6g).....	110
Şekil Ek B.12. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (6h).....	110
Şekil Ek B.13. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (7a).....	111
Şekil Ek B.14. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (7b).....	111
Şekil Ek B.15. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (7c).....	112
Şekil Ek B.16. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (7d).....	112

Sayfa

Şekil Ek B.17. ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃) (7e)	113
Şekil Ek B.18. ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃) (7f).....	113
Şekil Ek B.19. ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃) (7g)	114
Şekil Ek B.20. ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃) (7h).....	114
Şekil Ek C.1. FT-IR spektrumu (3a).....	116
Şekil Ek C.2. FT-IR spektrumu (3b).....	116
Şekil Ek C.3. FT-IR spektrumu (4a).....	117
Şekil Ek C.4. FT-IR spektrumu (4b).....	117
Şekil Ek C.5. FT-IR spektrumu (6a).....	118
Şekil Ek C.6. FT-IR spektrumu (6b).....	118
Şekil Ek C.7. FT-IR spektrumu (6c)	119
Şekil Ek C.8. FT-IR spektrumu (6d).....	119
Şekil Ek C.9. FT-IR spektrumu (6e)	120
Şekil Ek C.10. FT-IR spektrumu (6f)	120
Şekil Ek C.11. FT-IR spektrumu (6g).....	121
Şekil Ek C.12. FT-IR spektrumu (6h).....	121
Şekil Ek C.13. FT-IR spektrumu (7a).....	122
Şekil Ek C.14. FT-IR spektrumu (7b).....	122
Şekil Ek C.15. FT-IR spektrumu (7c)	123
Şekil Ek C.16. FT-IR spektrumu (7d).....	123
Şekil Ek C.17. FT-IR spektrumu (7e)	124
Şekil Ek C.18. FT-IR spektrumu (7f)	124
Şekil Ek C.19. FT-IR spektrumu (7g).....	125
Şekil Ek C.20. FT-IR spektrumu (7h).....	125
Şekil Ek D.1. Kütle spektrumu (3a).....	127
Şekil Ek D.2. Kütle spektrumu (3b).....	127
Şekil Ek D.3. Kütle spektrumu (4a).....	128
Şekil Ek D.4. Kütle spektrumu (4b).....	128
Şekil Ek D.5. Kütle spektrumu (6a).....	129
Şekil Ek D.6. Kütle spektrumu (6b).....	129
Şekil Ek D.7. Kütle spektrumu (6c)	130
Şekil Ek D.8. Kütle spektrumu (6d).....	130

	<u>Sayfa</u>
Şekil Ek D.9. Kütle spektrumu (6e).....	131
Şekil Ek D.10. Kütle spektrumu (6f).....	131
Şekil Ek D.11. Kütle spektrumu (6g).....	132
Şekil Ek D.12. Kütle spektrumu (6h).....	132
Şekil Ek D.13. Kütle spektrumu (7a).....	133
Şekil Ek D.14. Kütle spektrumu (7b).....	133
Şekil Ek D.15. Kütle spektrumu (7c).....	134
Şekil Ek D.16. Kütle spektrumu (7d).....	134
Şekil Ek D.17. Kütle spektrumu (7e).....	135
Şekil Ek D.18. Kütle spektrumu (7f).....	135
Şekil Ek D.19. Kütle spektrumu (7g).....	136
Şekil Ek D.20. Kütle spektrumu (7h).....	136

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 3.1. Ramprasad vd. (2015) tarafından sentezlenen bileşiklerin yapıları.....	21
Çizelge 3.2. López vd. (2019) tarafından sentezi gerçekleştirilen bazı yapılar	22
Çizelge 3.3. Suttisintong vd. (2018) tarafından sentezlenen bileşikler ve verimleri	23
Çizelge 3.4. Wang vd. (2018) tarafından sentezlenen bazı eterler yapıları	25
Çizelge 3.5. Zhang vd. (2016) tarafından sentezi gerçekleştirilen yapılar.....	26
Çizelge 3.6. Ruso vd. (2014) tarafından sentezlenen simetrik yapılar.....	28
Çizelge 3.7. Ruso vd. (2014) tarafından sentezlenen asimetric yapılar.....	29
Çizelge 3.8. Patrick vd. (2013) tarafından sentezi gerçekleştirilen yapılar	30
Çizelge 3.9. Bhaskar vd. (2010) tarafından sentezi gerçekleştirilen bazı bileşikler..	33
Çizelge 3.10. Özel Güven vd. (2007) tarafından sentezi gerçekleştirilen bazı yapılar	34
Çizelge 3.11. Özel Güven vd. (2007b) tarafından sentezlenen eterik yapılar.....	35
Çizelge 3.12. Chen vd. (2007) sentezi gerçekleştirilen yapılar.....	35
Çizelge 3.13. Manivel vd. (2007) tarafından sentezi gerçekleştirilen bazı yapılar....	36
Çizelge 3.14. 3D-CoMFA modelini doğrulamak için sentezlenen eter yapıları.....	37
Çizelge 3.15. D'Angelo vd. (2006) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler	37
Çizelge 3.16. Watanabe vd. (1999) sentezi gerçekleştirilen bazı yapılar	39
Çizelge 3.17. Rano vd. (1995) tarafından sentezi gerçekleştirilen bazı yapılar.....	39
Çizelge 3.18. Godrey vd. (1994) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler	40
Çizelge 3.19. Nakib vd. (1994) tarafından sentezlenen süstitüe eterik yapılar.....	41
Çizelge 5.1. Bileşiklerin L. major ve L. infantum promastigotlarına karşı minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri	71
Çizelge 5.2. Bileşiklerin 5 farklı bakteriye karşı minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri.....	74
Çizelge 5.3. Sanal taramanın farmasötik özellikleri	78
Çizelge 5.4. Bileşik 6b ve 3IW2 reseptörü arasındaki etkileşim detayları	81
Çizelge 5.5. Bileşik 6c ve 3IW2 reseptörü arasındaki etkileşim ayrıntıları.....	82
Çizelge 5.6. Bileşik 7b ve 3IW2 reseptörü arasındaki etkileşim ayrıntıları.....	82
Çizelge 5.7. Bileşik 7c ve 3IW2 reseptörü arasındaki etkileşim ayrıntıları.....	83
Çizelge 5.8. EKO (Co-ligand) ve 3IW2 reseptörü arasındaki etkileşim ayrıntıları.	84

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

δ	: Kimyasal kayma
J	: Etkileşme sabiti

KISALTMALAR

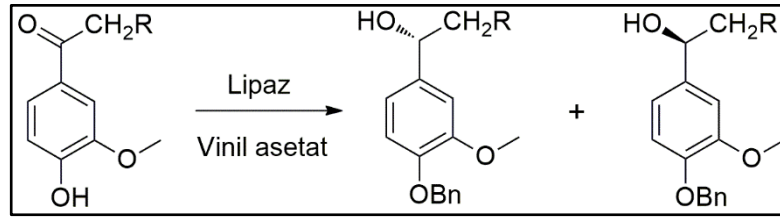
ADME	: Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion (Emilim, Dağılım, Metabolizma ve Atılım)
Ar	: Aril
Bn	: Benzil
Br	: Brom
CLSI	: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
DCE	: 1,2-Dikloroetan
DMF	: Dimetilformamid
DPPH	: 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil
EtOH	: Etil alkol
E ⁺	: Elektrofil
EN	: Erime noktası
FT-IR	: Fourier dönüşümlü infrared spektrofotometre
H	: Hidrojen
HBA	: Hidrojen bağ alıcısı sayısı
HBD	: Hidrojen bağ verici sayısı
Hz	: Hertz
I	: İyot
IC ₅₀	: Enzimin %50' sini inhibe eden inhibitörün molar konsantrasyonu
IUPAC	: International Union of Pure and Applied Chemistry (Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği)
K ₂ CO ₃	: Potasyum karbonat

KOH	: Potasyum hidroksit
MA	: Molekül ağırlığı
Me	: Metil
MR	: Molar refraction (molar kırılma)
Mtb	: Mycobacterium tuberculosis
MIC	: Minimum inhibitör konsantrasyon
MMPP	: Magnezyum monoperoksifitalat
MRSA	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	: Metisiline duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
MTBE	: Metil tersiyer bütül eter
NaBH ₄	: Sodyum borhidrür
NaOH	: Sodyum hidroksit
Nu	: Nükleofil
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
PBS	: Phosphate buffered saline (Fosfat tamponu tuzlu su)
Pd	: Paladyum
PPM	: Parts per million (milyonda bir)
PMB	: Para-metoksibenzil
R	: Alkil
NaH	: Sodyum hidrür
THF	: Tetrahidrofuran
TBAI	: Tetrabütül amonyum iyodür
TBDMS	: Ter-bütildimetilsilil eter
THC	: Tetrahidrokannabinol
TLC	: Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)
α -MSH	: Melanofor stimüle edici hormon

BÖLÜM 1

GİRİŞ VE AMAÇ

Yeni ilaç adayları için doğa birincil kaynaktır. Asetovanilon ise, yeni ilaç adayları için sentetik yollarda potansiyel bir başlangıç materyali olarak görev almaktadır. Bu maddelerden yola çıkılarak doğada bulunan birçok fitoterapik ajanların sentezlenmesi sentetik olarak da mümkün olmaktadır (Şekil 1.1) [1].

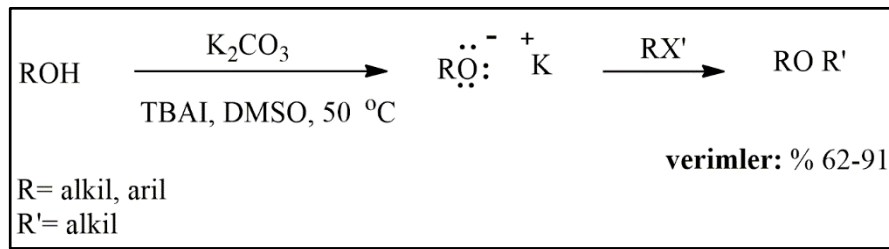


Şekil 1.1. Kiral merkez içeren asetovanilon türevleri.

Ayrıca aromatik eterler ve bunların türevleri üzerinde son on yılda yoğun bir şekilde çalışılmıştır. Aromatik eterler çok yönlü doğası gereği gün geçtikçe insan sağlığını iyileştirmek için sıklıkla kullanılmaktadır. Çok sayıda aril eter ve türevlerinin ziraat, mühendislik ve biyokimya alanlarında uygulanabilirliği bulunmaktadır [2]. Bu nedenle bu bileşikler farmakolojik açıdan önemli yapılardır. Eterler; teikoplanin, vankomisin ve biyolojik olarak etkili farmasötik malzemeler alanında yaygın olarak kullanılan önemli organik bileşiklerdir [3]. Büyük esneklikleri ve yapısal yönleri nedeniyle çok çeşitli aril eterler sentezlenmiş ve fonksiyonel yönleri çalışılmıştır. Eter bileşiklerindeki C-O-C bağlantısı ilaç etkisinde önemli rol oynar [4]. Örneğin; difenil eterler ve bunların halo türevleri, herbisit ve fungusitler gibi agrokimyasal kullanımlara sahiptir. Benzer şekilde, fenolik eterlerin de gıda mühendisliği, parfüm ve polimer endüstrisi gibi alanlarda birçok uygulamaları bulunmaktadır. Eterlerin bazıları organik reaksiyonlarda sentetik reaktif olarak kullanılmaktadır [5]. Eterlerin sentezi için kullanılan geleneksel yöntemlerden biri, alkil halojenürler ile bir alkolün Lewis asitleri/bazları arasındaki reaksiyonu içerir. Hidroksil grubunun zayıf ayrılma

özelliğinden dolayı alkollerin aktivasyonu zordur. Bu yüzden bu reaksiyonlar katalitik miktarlarda organik veya inorganik asitlerin varlığında gerçekleştirilir. Lewis asitlerinin, alkollerin katalitik aktivasyonunda eterlerin oluşumuyla sonuçlanan etkili yapılar olduğu tespit edilmiştir. Lewis asidi reaksiyonda bir yan ürün olarak oluşan suyla ayrılır [6]. Eterlerin hazırlanmasında en yaygın yöntemlerden biri Williamson eter sentezidir. Bu sentez, bir alkolün güçlü bir baz ile muamelesinden bir alkoksit oluşumunu ve ardından bu alkoksit iyonunun bir S_N2 reaksiyonu sayesinde bir halojen atomunun yer değiştirmesini içerir.

Bu yöntemle elde edilen ürünlerin tıp ve endüstri alanlarında büyük kullanımları vardır. Endüstride bu yöntem, çoğunlukla organik çözücülerin kullanımıyla ve güçlü bir baz varlığında faz transfer katalizörleri ile gerçekleştirilir. Ancak bu sentez primer alkil halojenürler kullanıldığında etkilidir. Çünkü sekonder ve tersiyer alkil halojenürlerin kullanımında eliminasyon reaksiyonları gözlenir. Alkollerin alkilasyonu çok uygun ve yaygın bir yöntemdir ve genellikle simetrik ve asimetrik eterlerin sentezi için uygundur. Yapılan araştırmalar eterleri sentezlemenin birçok yolu olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bu yöntemlerin çoğu güçlü bazik katalizör kullanımı, düşük verim, yüksek sıcaklık ve daha uzun reaksiyon süresi gibi bazı sınırlamalara sahiptir. Ancak eterlerin hazırlanması için K₂CO₃, DMSO ve TBAI'nin 50 °C'de bu tür sınırlamaların üstesinden gelebileceği faz transfer katalizörleri kullanılmasıyla etkili, basit ve pratik bir yöntem Şekil 1.2'de gösterilmiştir [3].



Şekil 1.2. Eterlerin hazırlanması için önerilen bir yöntem.

Aynı zamanda benzil gruplarının sentez kolaylığı sağlamakla birlikte uygun alkol ve fenol gruplarının korunmasında, korumanın kaldırılması için yaygın olarak kullanılır. Ayrıca benzil eterler Claisen ve Cope gibi sigmatropik yeniden düzenlenme reaksiyonlarında ara madde olarak kullanılmaktadır [7]. Benzil grubu (Bn) hem

asitlere hem de bazlara karşı kararlıdır ve oldukça genel bir koruma grubudur. Benzil eterler, bazik (benzil bromür, sodyum hidrür, DMF ya da benzil bromür, sodyum hidrür, tetrabütülamonyum iyodür, THF), asidik (benzil trikloroasetidat, triflik asit difenil metan, tetrafloroik asit) veya nötr (benzil bromür, gümüş triflat) koşullar altında hidroksil grubu için çok yönlü bir koruma grubudur [8].

Ayrıca, sıvı amonyak içinde sodyum ile katalitik hidrojenasyon veya indirgeyici bölünme ile kolayca ayrılır. Bununla birlikte, substrat ilavesi indirgenebilir fonksiyonlar içeriyorsa bu prosedür uygun olmayacak ve bunun yerine başka yöntemlere ihtiyaç duyulacaktır. Benzil eterlerin oksidatif bölünmesi normal indirgeyici korumanın kaldırılması yöntemine uygun bir alternatif sağlar [9]. Alkollerin veya fenollerin eterlere dönüşümü ve sonraki bölünmeleri organik sentezde özellikle karmaşık doğal ürünlerin çok aşamalı sentezinde ve birçok farmasötik kimyasalların üretiminde çok önemlidir. Benzil eterler organik sentezlerde de önemli koruyucu gruplardır. Ancak Williamson eter sentezi gibi geleneksel sentez yöntemleri genellikle asidik veya asidik koşulları tolere edemeyen fonksiyonel gruplar içeren substratlarla oluşumlarını zorlaştırır [10]. Sübstitüe benzil eterler organik sentez için kolayca koruyucu gruplar olarak yaygın şekilde kullanılmıştır. Elektronca zengin *p*-metoksibenzil (PMB) eterlerinin oksidatif koşullar altında benzil veya diğer elektronca zayıf benzil eterler üzerinde etkili olabileceği bilinmektedir [11]. *p*-metoksibenzil (PMB) grubu, alkoller için çok faydalı bir koruma grubudur. Çünkü çeşitli reaksiyon koşullarına karşı kararlı ve unsübstitüe (sübstitüe olmayan) benzil eterlerin varlığında seçici bir şekilde ayrılabilir [12].

Son yıllarda çeşitli biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerin sentezlerinde ve karakterizasyonlarında önemli artışlar olmasına rağmen bunların büyük bir kısmının kullanımları; uygulama zorluğu, yüksek toksisite riski, ilaç direncinin ortaya çıkması, istenmeyen yan etkilerin gözlenmesi, farmakokinetik eksiklik ve/veya antimikrobiyal aktivitesindeki yetersizlik gibi nedenlerden dolayı oldukça sınırlı kalmıştır.

Öte yandan, *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) tüberküloza yol açan ve dünya çapında önde gelen ölümcül bakteriyel enfeksiyonlardan biridir [13,14]. Ayrıca bilindiği gibi, Mtb genomunun kodladığı P450 enzimleri ilaç hedefleri olarak oldukça

ilgi çekicidir [15-17]. Ek olarak bakterilerin *in vivo* yayılması ve kalıcılığı için kolesterol degradasyonu çok önemli olup [18-22] bu enzimlerden Cyp125'in Mtb'de kolesterol degradasyon metabolizmasında önemli rol oynadığı rapor edilmiştir [23,24]. Bu sebeplerden dolayı ilaç kimyasında kullanılabilecek çeşitli biyolojik aktivitelere sahip ve yan etkilerinin minimum olduğu bileşiklerin sentezi için büyük çabalar harcanmaktadır.

Bu önemli literatür verileri ışığında bu çalışmanın temel amaçlarından biri; asetovanilon yapısı içeren benzil eter türevlerinin (**6a-h**, **7a-h**) sentezi, yapılarının çeşitli spektroskopik yöntemlerle aydınlatılması ve ardından sentezlenen tüm bileşiklerin çeşitli biyolojik aktivite testlerine tabi tutulmasıdır. Ayrıca sentezlenen tüm bileşiklerin farmakokinetik özelliklerini ve ADME parametrelerini araştırarak bileşiklerin detaylı olarak ilaç benzerliği özelliklerinin değerlendirilmesidir. Son olarak da Mtb Cyp125 (PDB ID: 3IW2) [23]'e ait kristal yapısı hedef alınarak sentezlenen tüm bileşiklerin bu reseptör üzerindeki inhibisyon etkilerinin moleküler kenetlenme simülasyonları ile araştırılması diğer bir amacımızdır.

Bu bağlamda yapılan çalışma; giriş ve amaç, eterler hakkında genel bilgi, literatür araştırması, deneysel çalışmalar ve son olarak da deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçların tartışılması olmak üzere beş temel bölümden oluşmaktadır.

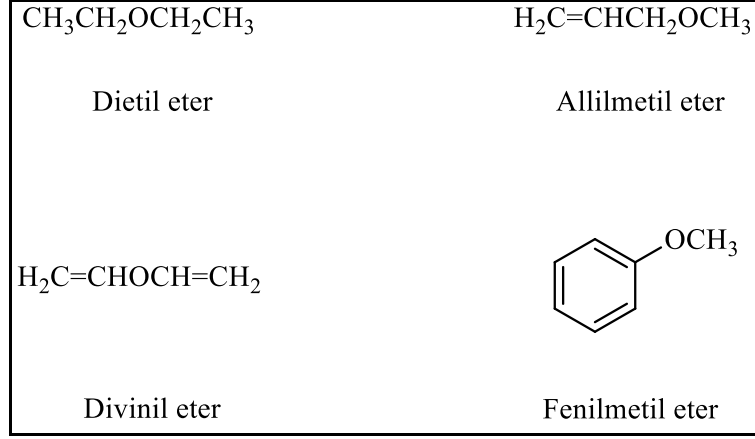
BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1. ETERLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Eter, çok yaygın olarak bilinen bir bayıltıcının (anestetik) diğer ismidir. Eterler, araba motorlarının ilk ateşlenmesi için kullanılan sıvının katkı maddesini oluşturmaktadır. Aynı zamanda, bu madde eterler adı verilen bileşik sınıfının sadece bir üyesidir. Doğal antibiyotik monensin ve feromon disparlurun her ikisi de eter işlevsel grubu taşır. Tetrahidrokannabinol (THC) olarak bilinen ilaç, haşhaşın etkin kısmı halkalı eter içerir. Benzin katkı maddesi metil tert-bütül eter (MTBE) ve etilen oksit (antifiriz olarak kullanılan ve poliester sentezinin ham maddesi etilen glikolün endüstriyel çıkış maddesi) sentetik eterlerdendir [25].

Bununla beraber eterler, organik bileşiklerin genel bir üyesidir. Bu bileşikler tek bir oksijen atomuna bağlı iki organik grup içerirler. Eterler, bir oksijen atomunun iki alifatik ya da aromatik gruba sigma bağıyla bağlanmasıyla elde edilen organik bileşiklerdir. Eterler, R-O-R' genel formülü ile gösterilirler ve karbonla oksijen arasındaki elektronegativite farkından dolayı polar bileşiklerdir. Burada R ve R' aynı ya da farklı alkil veya aril grupları olabilir [9]. Hidrokarbon grupları; alkil, alkenil, vinil, alkinil veya aril yapıları olabilirler. En yaygın kullanılan ve bayıltıcı olarak bildiğimiz eterde, hem R hem de R' etil gruplarıdır (dieter) [25]. Şekil 2.1'de çeşitli eter yapıları gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Farklı eter yapıları.

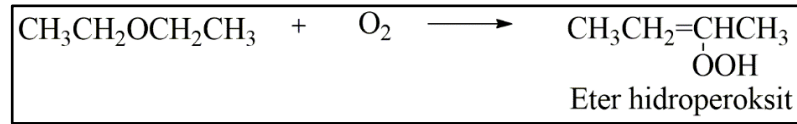
Eterler renksiz ve kendilerine özgü kokuları olan bileşiklerdir. Gerçekte bir eterin kaynama noktası, eterin oksijeni yerine bir $-\text{CH}_2-$ grubunun geçtiğini düşündüğümüzde karşılık gelen hidrokarbonun kaynama noktasına çok yakındır. Eterler yapılarında $-\text{OH}$ barındırmadığından, kendi aralarında hidrojen bağı oluşturamazlar. Bundan dolayı kaynama ve erime noktaları, izomerleri olan alkollerinkinden daha düşüktür [25].

Eter molekülleri, kendi aralarında hidrojen bağı yapamamalarına karşın, alkoller ile hidrojen bağları oluşturabilirler. Bu yüzden alkoller ve eterler genelde birbirlerini karşılıklı olarak çözerler. Dietil eter izomeri olan 1-bütanol gibi suda az çözünür, çünkü her ikisi de su ile hidrojen bağı yapabilir. Eterlerin yoğunluğu sudan daha azdır [25].

İnert bileşikler olan eterler yapılarında bulunan C-O bağının çok kuvvetli olması sebebiyle kolay kolay kimyasal tepkimelere girmezler. Genelde seyreltik asitlerle, seyreltik bazlarla ve yaygın olarak kullanılan yükseltgen ve indirgenlerle tepkime vermezler, fakat derişik HI ve HBr asitleri ile reaksiyon verirler. Ayrıca metalik sodyumla da tepkime vermemeleri ile alkollerden ayrılırlar. Eterlerin bu inertlikleri organik bileşiklerin çoğunun eterde çözünebilir olması gerçeğiyle birleşince; onları, içerisinde organik tepkimelerin başarı ile gerçekleştiği mükemmel çözücüler yapar [25].

Eterler, doğal kaynaklardan organik bileşiklerin özütlenmesinde de sıklıkla kullanılırlar. Dietil eter bu amaç için özellikle çok iyidir. Düşük kaynama noktasına sahip oluşu, bir özütten kolaylıkla uzaklaştırılabilmesini ve damıtılarak kolaylıkla geri kazanılmasını sağlar. Bununla birlikte yüksek tutuşabilirlik özelliğine sahiptir. Bir laboratuvarında çıplak alev ile çalışılıyorsa aynı laboratuvarında kesinlikle eter kullanılmamalıdır [25].

Eterlerin bir diğer riski de uzun süre bir laboratuvarında açıkta bırakılması halinde hava ile karşılıklı etkileşimleri sonucu bir kısım eterin organik peroksitlere dönüşmesidir (Şekil 2.2).

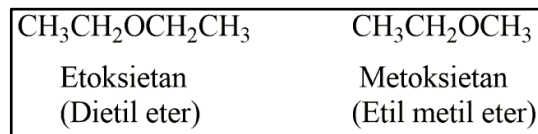


Şekil 2.2. Eterin peroksitlere dönüşme reaksiyonu.

Bu peroksitler oldukça patlayıcıdır ve kullanmadan önce eterin içerisinde mutlaka uzaklaştırılmalıdır. Sulu demir (II) sülfat'la (FeSO_4) çalkalama, bu peroksitleri indirgeyerek parçalar.

2.1.1. Eterlerin Adlandırılması

Eterler alkanların alkoksi türevleri olarak adlandırılırlar. Ayrıca eterler, iki alkil grubunun alfabetik sırada ayrı kelimeler olarak belirtilerek ve en sona "eter" kelimesi eklenerek de adlandırılabilirler. Her iki alkil grubu da aynı olduğunda başına "di" ön eki getirilir [26] (Şekil 2.3).

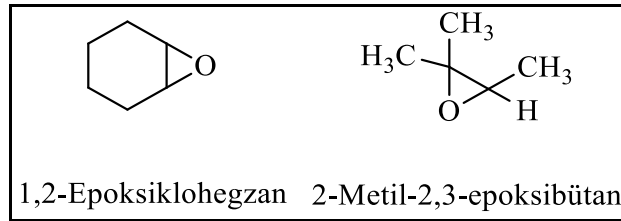


Şekil 2.3. Eterlerin adlandırılması için örnekler.

Eterler, oksijene bağlı olan iki grubun aynı ya da farklı olmasına bağlı olarak simetrik veya asimetrik eterler olarak tanımlanırlar. Dietil eter bir simetrik eter, etil metil eter

ise asimetric bir eterdir.

Halkalı eterlerde oksijen halkanın bir kısmıdır ve bu bileşikler hetero halkalı bileşiklerdir. Genelde halkalı eterlerin özellikleri halkalı olmayan eşdeğer yapılarla çok benzerdir. Fakat epoksitler bunun dışındadırlar. Epoksitler bir zamanlar alkanların oksitleri olarak da adlandırılırlardı. Örneğin; etilen oksit ve propilen oksit, endüstriyel olarak önemli iki epoksitin yaygın adıdır. Epoksitler, alkanların epoksi türevleri olarak adlandırılabilirler. Bu sisteme göre etilen oksit, epoksietan ve propilen oksit de 1,2-epoksipropan olarak adlandırılır. “Epoksi” ön eki daima alkan adından hemen önce gelir, diğer süstitüentler gibi alfabetik sırada verilmez [26] (Şekil 2.4).

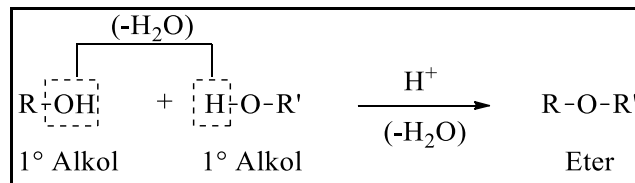


Şekil 2.4. Epoksitlerin adlandırılması.

2.2. ETERLERİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ

2.2.1. Alkollerin Moleküller Arası Dehidrasyonu ile Eterlerin Sentezi

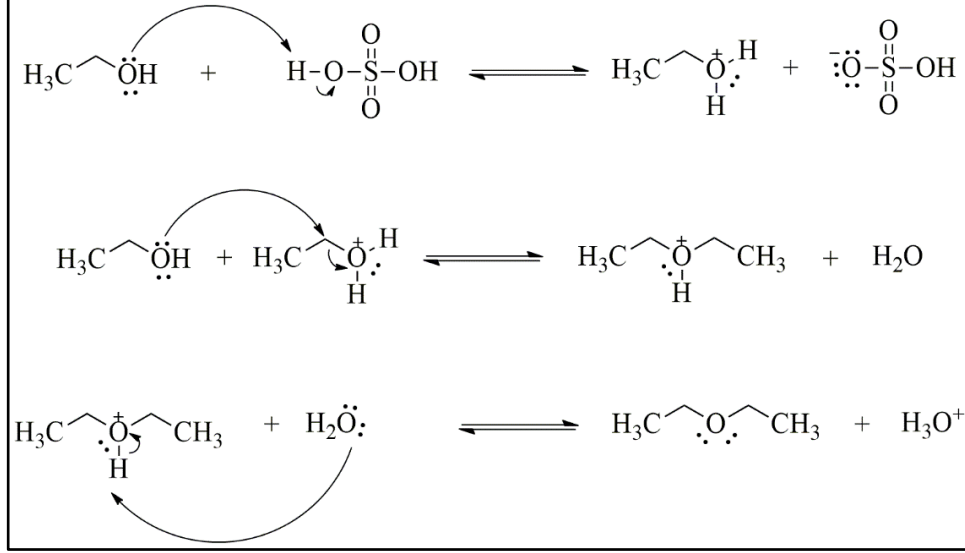
Primer alkoller dehidrasyona uğrayarak yani su kaybederek eterleri oluşturabilirler (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Alkollerin moleküller arası dehidrasyonu ile eterlerin genel sentez reaksiyonu.

Eter oluşum amacıyla uygulanan dehidrasyon, genellikle alken oluşumu için uygulanan dehidrasyondan daha düşük sıcaklıkta yapılır (140 °C civarında).

Eter oluşumu S_N2 mekanizmasıyla gerçekleşir, alkolün bir molekülü nükleofil ve protonlanmış bir diğer alkol molekülü de substrat olarak etki gösterir. Şekil 2.6’da alkollerin moleküller arası dehidrasyonu ile eter oluşum mekanizması gösterilmiştir [27].

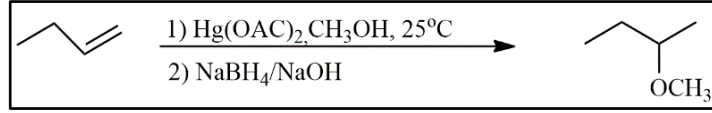


Şekil 2.6. Alkollerin moleküller arası dehidrasyonu ile eter oluşum mekanizması.

Bu sentez yöntemi sadece primer alkoller kullanıldığında yararlıdır. Sekonder alkollerin moleküller arası dehidrasyonu ile sekonder alkil grupları içeren eterlerin sentez girişimi, kolaylıkla alken oluşması nedeniyle genellikle başarılı olmaz. Tersiyer alkil grupları içeren eterlerin elde edilmesi denendiğinde de sadece alkenler meydana gelir. Ayrıca bu yöntem primer alkollerden asimetrik eterlerin elde edilmesinde de yararlı olmaz çünkü tepkime sonunda bir ürün karışımı elde edilir. Bu yöntemle ancak simetrik eterler iyi bir verimle elde edilebilirler. Örneğin “eter sülfürik” olarak belirtilen dietil eter bu şekilde elde edilen eterlerden biridir [27].

2.2.2. Alkenlere Oksiciva Katılması-Civa Ayrılması İle Eterlerin Eldesi

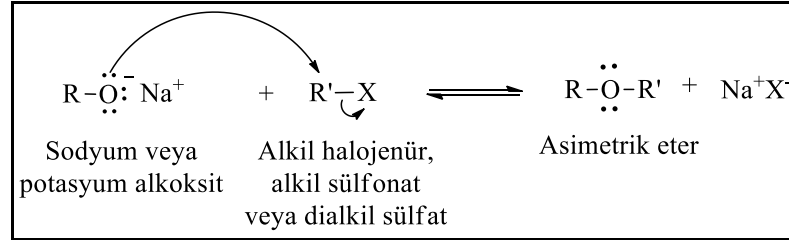
Alkol sentezine benzer şekilde eterler, alkenlere oksiciva katılması-civa ayrılması tepkimesiyle de elde edilebilirler. Bu tepkimelerde çözücü olarak su yerine alkol kullanılırsa tepkime ürünü eter olacaktır [28] (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Alkenlere oksiciva katılması-civa ayrılması ile eter oluşum reaksiyonu.

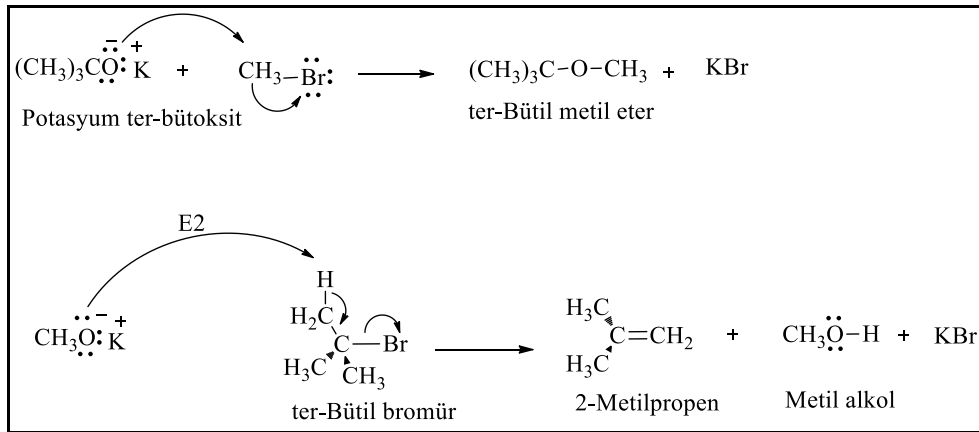
2.2.3. Alkalotlardan Eter Sentezi (Williamson Eter Sentezi)

Eterlerin eldeleri için en uygun yöntem olarak bilenen Williamson eter sentezi, simetrik olmayan eterlerin sentezi için önemli bir yoldur. Bu sentez yöntemi, bir alkoksitin ya da fenoksitin alkil halojenürler, alkil sülfonoatlar veya alkil sülfatlarla verdiği bir S_N2 tepkimesidir [26] (Şekil 2.8).



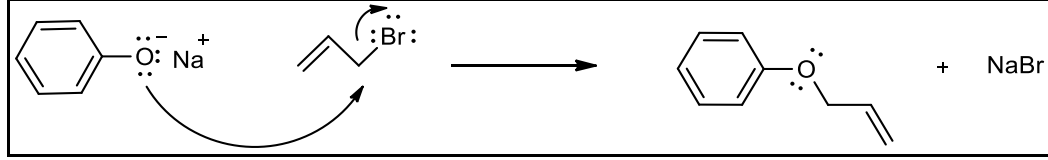
Şekil 2.8. Williamson eter sentezi.

Alkoksit iyonu substrat ile S_N2 tepkimesi vererek eter oluşturur. Bu tepkimede primer alkil halojenürler kullanılmalıdır. Alkoksit iyonları güçlü bazlar olduklarından dolayı, sekonder alkil halojenürler ve tersiyer alkil halojenürlerin alkoksitlerle tepkimelerinde ana ürün E2'dir. Bu tepkimelerde eterler ancak yan ürün olarak oluşabilirler [28] (Şekil 2.9).



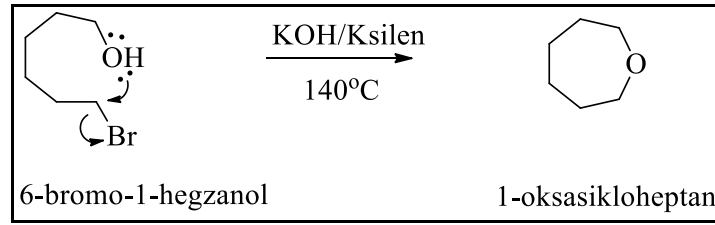
Şekil 2.9. Üçüncül alkil halojenürlerin alkoksitlerle tepkimesi.

Bu tepkimelerde alkoksit iyonu yerine fenoksit iyonlarının nükleofil olarak kullanılması sonucu aromatik eterler elde edilir [28] (Şekil 2.10).



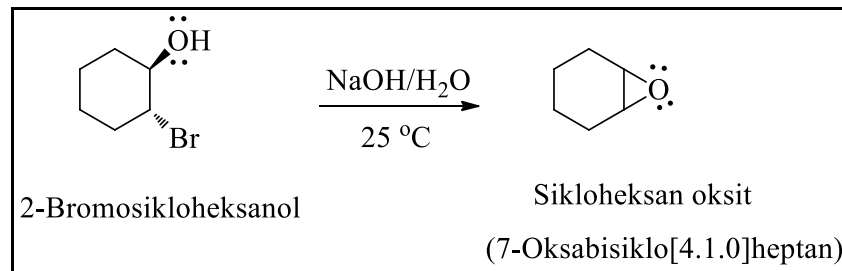
Şekil 2.10. Aromatik eter sentezi.

Williamson eter sentezi yöntemiyle halkalı eterler de elde edilebilir. Eğer hidroksi grubu ile halojen atomu aynı molekül yapısında bulunuyorsa, molekül içi bir tepkime sonucu halkalı eterler oluşur [28] (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Williamson eter sentezi yöntemiyle halkalı eter sentezi.

Williamson eter senteziyle halkalı eter sentezinin önemli bir uygulaması, oksiranların eldesidir. 2-Halo-1-hidroksi bileşikler yani halohidrinler bir bazla etkileştirildiklerinde oksiranları verirler [28] (Şekil 2.12).



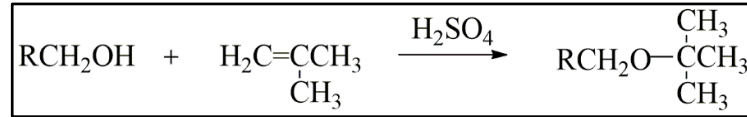
Şekil 2.12. Williamson eter senteziyle oksiranların eldesi.

Oksiranlar, yaygın olarak, alkenlerin peroksi asitlerle olan tepkimelerinden elde edilmektedir. Tepkimede peroksi asitten alkene tek basamaklı uyumlu bir tepkime sonucu bir oksijen atomu aktarılır. Oksijen atomunun alkene aktarılması sin-katılma

şeklinde. Peroksiasetik asit (CH₃COOOH), trifloroperoksiasetik asit (CF₃COOOH), *m*-kloroperoksibenzoik asit (MCPBA veya *m*-ClC₆H₄COOOH) ve kararlı olması nedeni ile tercih edilen magnezyum monoperoksiflat (MMPP) çok kullanılan peroksi asitlerdendir [28].

2.2.4. Alkollerin Alkillenmesi ile *ter*-Bütil Eterler: Koruyucu Gruplar

Primer alkollerin, sülfürik asit gibi kuvvetli asitte çözülüp sonra bu çözeltiliye izobütülen ilave edildiğinde *ter*-bütil eterlere dönüştürülebilir (Şekil 2.13). Bu işlem, izobütülenin dimerleşme ve polimerleşme olasılığını en aza indirir [26].



Şekil 2.13. *Ter*-bütil eterlerin eldesi.

Bu yöntem, molekülün başka kısmında başka bir tepkime gerçekleştirildiğinde primer alkolün hidroksil grubunun korunmasında sık sık kullanılır. Koruyucu *ter*-bütil grubu, eterle seyreltik asit çözeltilisinin etkileştirilmesi ile kolayca uzaklaştırılabilir [26].

Örneğin, 3-bromo-1-propanol ve sodyum asetilenürden 4-pentin-1-ol'ü elde etmek istediğimizi varsayalım. Eğer iki bileşiği doğrudan tepkimeye sokarsak kuvvetli baz olan sodyum asetilenür, önce hidroksil grubu ile tepkimeye girecektir. Ancak önce -OH grubunu korursak sentez gerçekleşir [26].

2.2.5. Koruyucu Grup Olarak Silil Eterler

Bir hidroksil grubu, silil eter grubuna dönüştürülerek de elde edilebilir. Trietilsilil, triizopropilsilil, *ter*-bütildifenilsilil ve diğerleri de kullanılabilmesine rağmen en yaygın olanlardan biri, *ter*-bütil dimetilsilil eter grubudur [*ter*-bütil (CH₃)₂Si-O-R veya TBDMS-O-R]. *ter*-Bütil dimetilsilil eter pH 4-12 aralığında karardır. Koruyucu grup olarak alkole TBDMS grubu takılması, imidazol veya pridin gibi bir aromatik amin (bir baz) varlığında bir alkolün *ter*-bütilklorodimetilsilan'la tepkimesiyle

gerçekleştirilebilir. TBDMS grubu, florür iyonu (tetrabütülamonyum florür sıkça kullanılır) ile etkileştirilerek uzaklaştırılabilir [26].

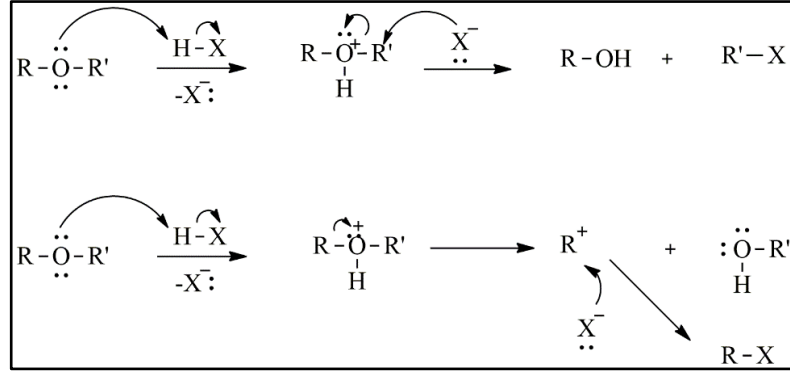
Bir alkolün silil etere dönüştürülmesi alkolü daha uçucu hale getirir. Uçuculuklarının artışı, alkollerin (silil eter olarak) gaz kromatografisiyle analiz edilmelerini çok daha uygun hale getirir. Trimetilsilil eterler çoğu zaman bu amaçla kullanılır. Ancak trimetil-silil grubu oldukça kararsız olduğundan, çoğu tepkimelerde koruyucu olarak kullanılmaz [26].

2.3. ETERLERİN TEPKİMELERİ

Eterlerin kimyasal tepkimelerdeki davranışları kısmen polar C-O bağları içermelerine rağmen daha çok alkanların davranışlarına benzer. Eterler laboratuvarında kullanılan yükseltgen maddelerle tepkimeye girmezler, indirgenme ve ayrılma tepkimeleri vermezler. Ayrıca bazlara karşı da dirençlidirler. Fakat kolaylıkla kendi kendilerine yükseltgenebilirler ve parlayarak yanabilirler [28].

2.3.1. Eterlerin Parçalanma Tepkimeleri

Eterler HBr, HI ve H₂SO₄ gibi kuvvetli asitlerle oksonyum iyonları oluştururlar. Oluşan oksonyum iyonları nükleofilik tepkimelere yatkın olduklarından eğer kuvvetli asidin anyonu güçlü bir nükleofilik özellik taşıyorsa tepkime eterin parçalanması ile son bulur. HBr ve HI güçlü asitlerdir ve bunun yanında anyonları güçlü nükleofilleri oluştururlar. Parçalanma tepkimesi, eterdeki alkil grupları primer ya da sekonder ise S_N2 mekanizmasına göre yürürken; alkil gruplarından en az birisi tersiyer ise tepkime S_N1 mekanizmasına göre gerçekleşir. Tepkime S_N2 mekanizmasına göre yürüyorsa doğal olarak nükleofil en engelsiz konumu tercih edecektir [28] (Şekil 2.14).

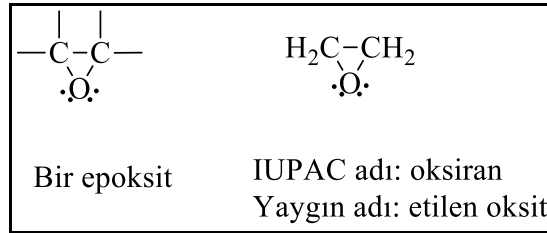


Şekil 2.14. Eterlerin parçalanma reaksiyonları.

Eter, alkil-aril eter yapısında ise asidik parçalanma sonucunda, tepkime hangi mekanizmaya göre yürürse yürüsün, bir fenol ile bir alkil halojenür oluşacaktır. Alkil-alkil eterlerin kullanıldığı tepkimelerde, kullanılan HI ya da HBr'ün aşırısı kullanılırsa ürünler yalnızca alkil halojenürler olacaktır [28].

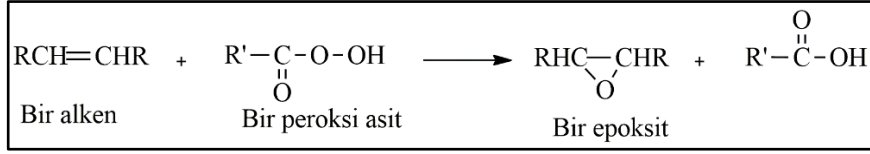
2.4. EPOKSİTLER (OKSİRANLAR)

Epoksitler üç üyeli halkalı eterlerdir. IUPAC adlandırmasında epoksitler oksiranlar olarak adlandırılmaktadır. En yaygın epoksidin yaygın adı etilen oksittir [27] (Şekil 2.15).



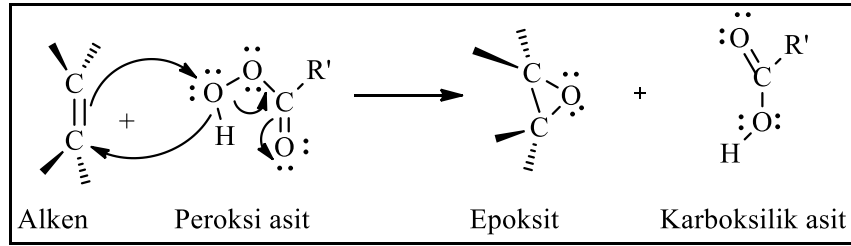
Şekil 2.15. Epoksitlerin adlandırılması için bazı örnekler.

Epoksitlerin sentezinde en fazla kullanılan yöntem, bir alkenin bir organik peroksi asit (bazen basitçe perasit de denir) ile tepkimeye girmesidir. Bu işleme “epoksitleme” denir [27] (Şekil 2.16).



Şekil 2.16. Alkenlerin epoksitleme reaksiyonu.

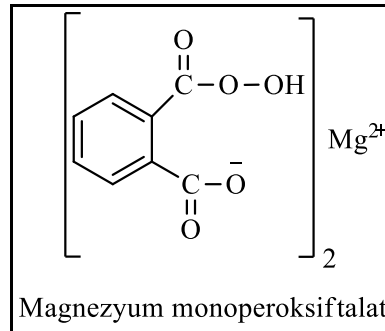
Bu tepkimede peroksi asit, alkene bir oksijen atomunu aktarır. Tepkime için aşağıdaki mekanizma (Şekil 2.17) önerilmektedir [27].



Şekil 2.17. Alkenlerden epoksit oluşum mekanizması.

Peroksi asit; halkalı, tek basamaklı bir mekanizmayla bir oksijen atomunu alkene aktarır. Sonuç, bir epoksit ve bir karboksilik asidin oluşumuyla, oksijen atomunun alkene sin katılmasıdır. Bir epoksitleme tepkimesinde, oksijenin ikili bağa katılmasının sin katılma şeklinde olması gerekir. Çünkü üç üyeli halka oluşumu için, oksijen atomunun ikili bağ karbon atomlarına aynı taraftan katılması gerekir [27].

Epoksitlerin elde edilmesinde kullanılan bazı peroksi asitler kararsızdır ve dolayısı ile güvenli değildirler. Kararlı olması nedeniyle, günümüzde en çok kullanılan peroksi asit magnezyum monoperoksiftalat (MMPP)'tır [27] (Şekil 2.18).

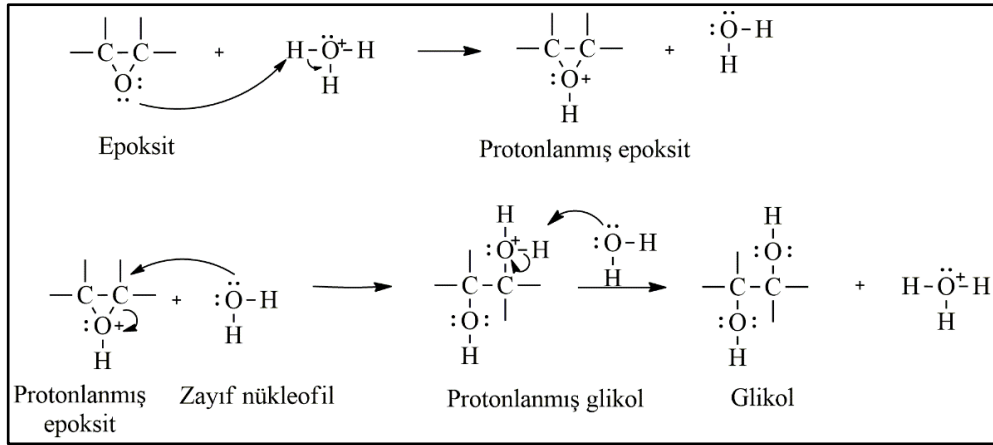


Şekil 2.18. En çok kullanılan peroksi asidin yapısı.

2.4.1. Epoksitlerin Tepkimeleri

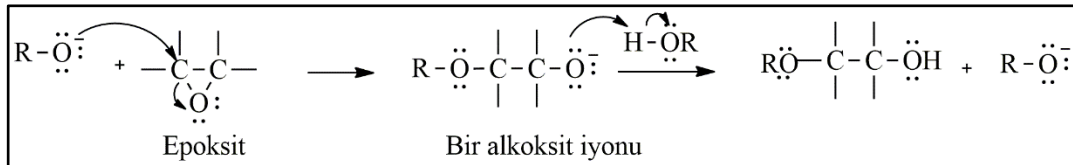
Epoksit molekülleri gergin üç üyeli halkaya sahip olduğu için diğer eterlere göre nükleofilik yerdeğiştirme tepkimelerinde çok daha etkindir [27].

Asit katalizör, karbon atomuna bağlı grubu daha iyi ayrılan grup haline getirerek (bir alkol), karbon nükleofilik atağa uğradığında epoksit halkasının açılmasına yardımcı olur. Nükleofil, su ya da alkol gibi zayıf bir nükleofil olduğunda, asit katalizör özellikle önem kazanır. Bir epoksidin asit katalizli hidrolizi buna örnektir [27] (Şekil 2.19).



Şekil 2.19. Bir epoksidin asit katalizli hidrolizi.

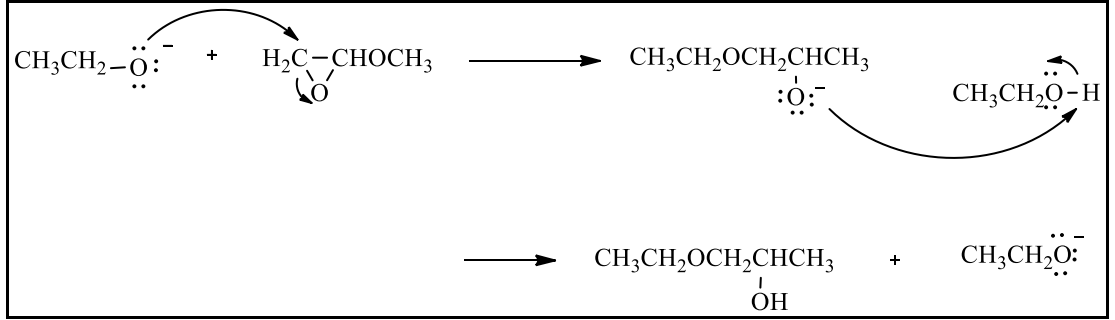
Epoksitler baz katalizli halka açılmasına da uğrarlar. Bu tür tepkimeler diğer eterlerle olmaz, fakat epoksitlerle mümkündür (halka gerginliği nedeniyle). Epoksit halkasına atak yapan nükleofiller de bir alkoksit iyonu veya bir hidroksit iyonu gibi kuvvetli bazlardır [27] (Şekil 2.20).



Şekil 2.20. Bir epoksitin baz katalizli hidrolizi.

Epoksit simetrik değilse baz katalizli halka açılmasında, alkoksit iyonu daha az sübstitüe karbon atomuna atak yapar. Örneğin, metiloksiran, bir alkoksit iyonuyla

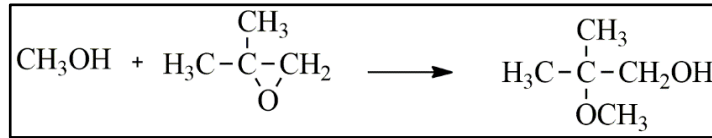
birincil karbon atomu üzerinden tepkimeye girer [27] (Şekil 2.21).



Şekil 2.21. Simetrik olmayan epoksitlerin baz katalizli hidrolizi.

Tepkimenin bu şekilde olması beklenen bir durumdur. Tepkime bir S_N2 tepkimesidir. Bundan dolayı daha az sterik engelli olmaları nedeniyle, S_N2 tepkimelerinde birincil substratlar daha hızlı tepkimeye girerler [27].

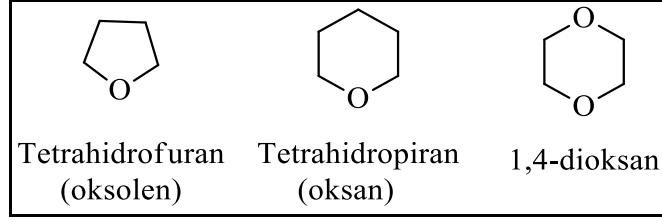
Simetrik olmayan epoksitlerin asit katalizli halka açılmasında, nükleofil başlıca daha fazla sübstitüe olmuş karbon atomuna atak yapar [27]. Bunun nedeni; protonlanmış epoksitteki bağlanma simetrik değildir, daha fazla sübstitüe olmuş karbon atomu, dikkate değer pozitif yük taşır; tepkime S_N1 benzeridir. Dolayısıyla nükleofil, daha fazla sübstitüe olmuş olan bu karbon atomuna atak yapar [27] (Şekil 2.22).



Şekil 2.22. Simetrik olmayan epoksitlerin asit katalizli halka açılması.

2.5. HALKALI ETİRLER

Halka büyüklükleri üç üyeli epoksitten daha büyük olan eterlerdir. En yaygın olanları 5 ve 6 üyeli olan halkalardır [25]. Şekil 2.23'de halkalı eterlere bazı örnekler verilmiştir.

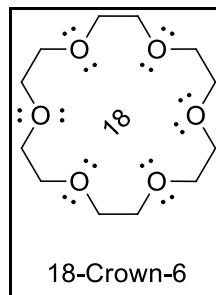


Şekil 2.23. Halkalı eterlere örnekler.

Tetrahydrofuran (THF), yalnızca organik bileşikleri çözmekle kalmayıp aynı zamanda su ile karışabilme özelliği gösteren faydalı ve özel bir çözücüdür. THF, grignard bileşiklerinin hazırlanmasında kullanılan (dietil etere göre bazı üstünlükleri olan) mükemmel bir çözücüdür. Dietil eterle aynı sayıda karbon atomu içerir, fakat karbonlar halka içinde ardarda dizilmişlerdir. Bu yüzden THF'deki oksijen daha az sterik engellidir ve bir grignard bileşiğindeki magnezyum atomuyla daha iyi etkileşir. Tetrahydropyran ve 1,4-dioksan da hem su hem de organik çözücülerde çözünürler [25].

2.6. TAÇ (CROWN) ETERLER

Birden fazla oksijen atomu içeren büyük halkalı eterlerle de karşılaşmak mümkündür. Bu tür eterler son yıllarda çok dikkat çeken ve üzerinde çalışılan moleküllerdir. Bu moleküller crown eterler (taç eterler) olarak adlandırılırlar. Bu bileşikler, faz transfer katalizörleridir ve iyonik bileşikleri bir organik faza taşıyabilirler. Taç eterler, 18-crown-6 gibi, etilen glikolün halkalı polimerleridir [27]. Şekil 2.24'de taç eterlere bir örnek verilmiştir.



Şekil 2.24. Taç eterlere örnek.

Taç eterler, x-crown-y şeklinde adlandırılırlar; burada x, halkadaki toplam atom sayısını; y ise oksijen atomları sayısını gösterir. Taç eterlerle taşıyacağı iyon arasındaki ilişkiye, konukçu-konuk ilişkisi denir. Taç eter konukçu olarak tutunan iyon da konuk olarak davranır [27].

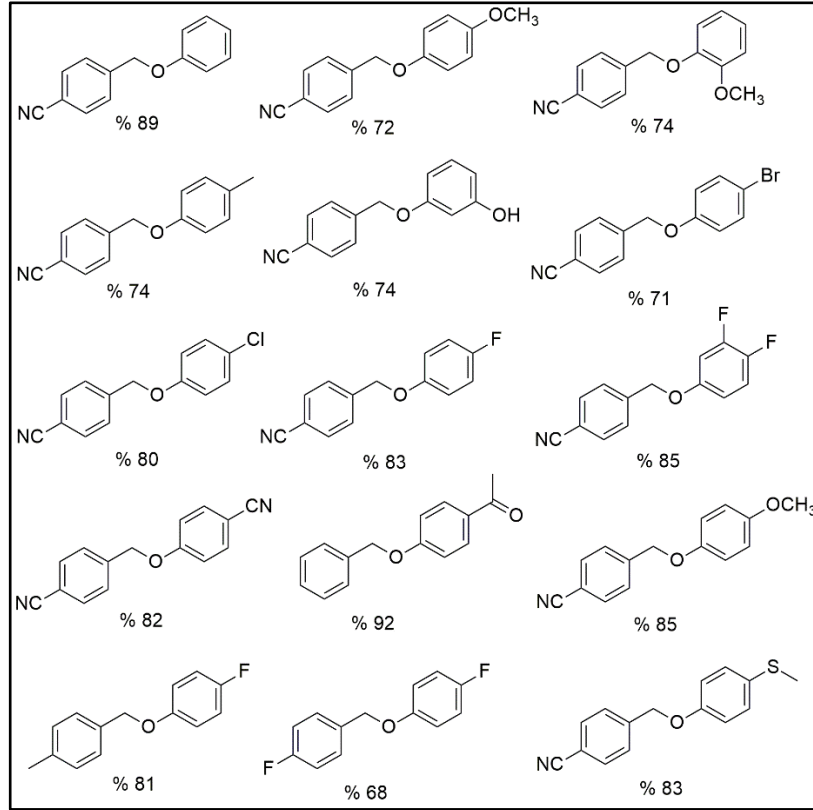
Taç eterler bir metal katyonuyla koordine olduklarında; metal katyonunu, dışı hidrokarbona benzeyen bir türe dönüştürürler. Örneğin, 18-crown-6 potasyum iyonları ile etkin şekilde koordine olur; çünkü oyuk çapı uygundur ve altı oksijen atomu elektronlarını merkezdeki iyona vermek için elverişli durumdadır [27].

Taç eterler birçok tuzun polar olmayan çözücülerde çözünmesini sağlar. Örneğin; KF, KCN ve CH₃CO₂K gibi tuzlar, katalitik miktarda 18-crown-6 kullanılarak aprotik çözücülere geçirilebilirler. Organik fazda bağlı olarak çözünmeyen bu tuzların anyonları, organik substratlarla nükleofilik yer değiştirme tepkimesi verebilirler [27].

BÖLÜM 3

LİTERATÜR ARAŞTIRMASI


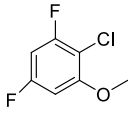
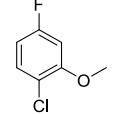
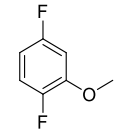
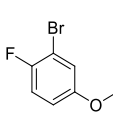
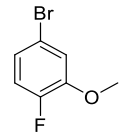
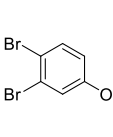
Chen vd. (2019) tarafından yapılan çalışmada paladyum (II) asetat ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) katalizörlüğünde H_2O_2 varlığında benzil fenil eter türevleri sentezlemiştir (Şekil 3.1). Yapılan sentezler atmosferik oksijen altında, oksidan olarak H_2O_2 ve fosfin varlığında *N*-bazlı ligandlar kullanılmadan ve çözücü olarak da çevre dostu H_2O ile gerçekleştirilmiştir. Yani bu çalışmada, benzil fenil eter türevleri elde etmek için benzil bromürlerin ve arilboronik asitlerin, katalizör olarak ligand içermeyen $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ve oksidan olarak H_2O_2 kullanılarak yeni ve etkili bir reaksiyon geliştirilmiştir [29]. Chen vd. (2019) tarafından sentezlenen bileşikler verimleri ile birlikte Şekil 3.1’de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Chen vd. (2019) tarafından sentezi gerçekleştirilen yapılar.

Nikolova vd. (2019) tarafından yapılan çalışmada, anti-viral ajan olan MDL-860'ın bir dizi nitrobenzonitril türevleri sentezlenmiştir. Tüm hedef bileşikler; fenollerin, tiyollerin, aminlerin ve *N*-heterosikliklerin 2-klorolu basit bir aşamalı nükleofilik aromatik yer değiştirme reaksiyonları ile elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin üç tip enterovirüse (coxsackievirüs B1, coxsackievirüs B3 ve poliovirüs 1) karşı aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bunlar arasından, 6 adet diaril eterde (**20e**, **27e**, **28e**, **29e**, **33e** ve **35e**), test edilen virüslerin en az birine karşı yüksek *in vitro* aktivite ve insan hücrelerine karşı çok düşük sitotoksite gösterdiği gözlenmiştir. Bileşik **27e**, test edilen tüm virüslere karşı MDL-860 ile aynı şekilde en geniş aktivite yelpazesine sahip olduğu görülmüştür. Coxsackievirüs B1'e karşı en aktif türevler (**27e**, **29e** ve **35e**) deneysel olarak enfekte edilmiş yenidoğan farelerde *in vivo* olarak test edilmiştir. Bileşik **29e**, *in vivo* aktivitede iyi derecede bir etki göstermiştir. Sentezlenen diaril eterlerden bazıları Çizelge 3.1'de gösterilmektedir [30].

Çizelge 3.1. Nikolova vd. (2019) tarafından sentezlenen eter yapıları.

			
Eter	RO-	Eter	RO-
20e		29e	
27e		33e	
28e		35e	

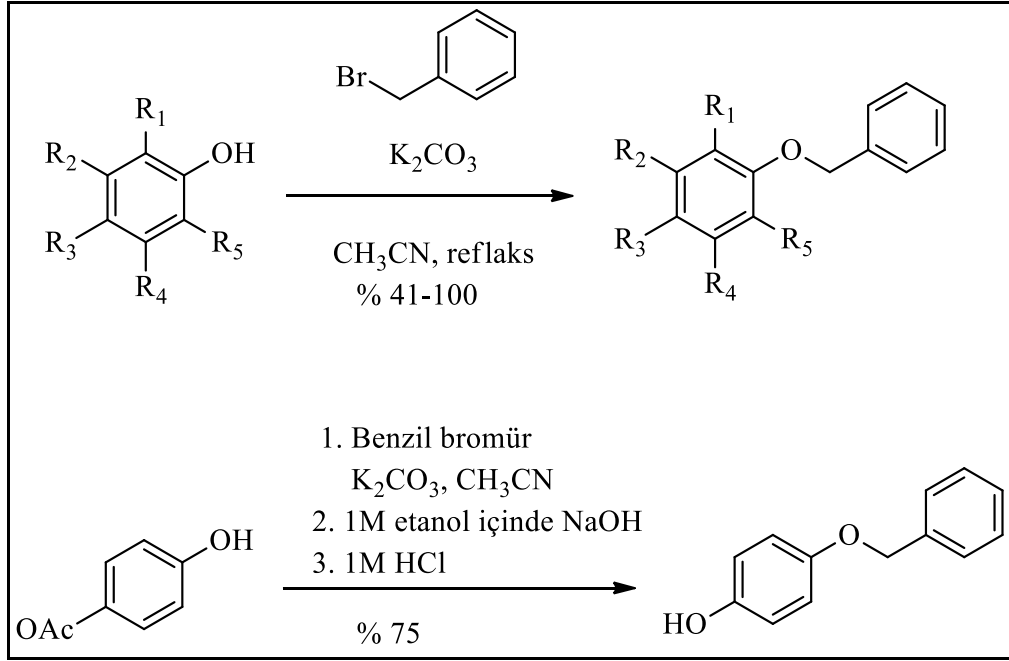
López vd. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada yeni bir yöntem kullanılarak bir bisiklik amin içeren amino benzil eter türevleri sentezlenmiştir (Çizelge 3.2). Bu yöntem; amino benzil eterlerin, mevcut yöntemlere kıyasla daha iyi verimlerle hazırlanmasına etkili bir alternatif sağladığı şeklinde rapor edilmiştir. Bazı bileşiklerin

sentezi gerçekleştirilememiştir (Verim % 0). Sentezlenen bileşikler verimleri ile birlikte Çizelge 3.2’de verilmiştir [31].

Çizelge 3.2. López vd. (2019) tarafından sentezi gerçekleştirilen bazı yapılar.

Bileşikler	R ₁	R ₂	Verim
1	OCH ₃	Tropin	44
2	O(CH ₂) ₇ CH ₃	Tropin	77
3	O(CH ₂) ₆ CH ₃	Pseudotropine	48
4	OCH ₃	3-Kinüklidinol	85
5	O(CH ₂) ₄ CH ₃	3-Kinüklidinol	89
6	OCH ₃	2- Piperidinetanol	0
7	OCH ₃	2- Morfolinoetanol	0

Suttisintong vd. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada, 13 adet fenil benzil eter türevleri sentezlemiştir. Fenil benzil eter analoglarının süstitüsyon reaksiyonu Şekil 3.2’de ve sentezlenen tüm bileşikler Çizelge 3.3’de gösterilmektedir. Bu maddelerin melanogenez’de hız belirleyici enzim olan tirozinaza karşı *in vitro* inhibe edici aktiviteleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak *p*-süstitüe fenil benzil eterlerin özellikle *p*-klorofenil türevlerinin, süstitüe *orto* ve *meta* eterlere göre önemli ölçüde daha yüksek inhibisyon yüzdesi gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca çoğu sentetik çoklu süstitüe fenil analoglarının, tirozinazı tek süstitüe olanlardan daha etkili bir şekilde inhibe ettiği görülmüştür. Bu çalışma, fenil benzil eterlerin farmakolojik ve kozmetik ürünler için anti-esmerleşme ve beyazlatıcı ajanlar için potansiyel adaylar olduğu belirtilmiştir [32].

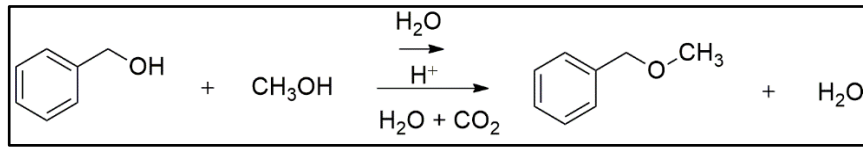


Şekil 3.2. Suttisintong vd. (2018) tarafından gerçekleştirilen süstitüsyon reaksiyonu.

Çizelge 3.3. Suttisintong vd. (2018) tarafından sentezlenen bileşikler ve verimleri.

Madde	Bağlı Gruplar					% Verim	% inhibisyon 500 µM'de	IC ₅₀ (µM)
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅			
1	H	H	H	H	H	91	23.4 ± 0.20	-
2	H	H	OH	H	H	75	44.9 ± 0.40	-
3	H	H	F	H	H	76	27.7 ± 0.18	-
4	H	H	Cl	H	H	88	66.0 ± 0.18	55.7 ± 0.29
5	H	H	Br	H	H	69	17.6 ± 0.24	-
6	H	OH	H	H	H	41	19.3 ± 0.27	-
7	OH	H	H	H	H	66	0.29 ± 0.10	-
8	F	H	H	H	H	100	11.0 ± 0.18	-
9	Cl	H	H	H	H	77	29.2 ± 0.09	-
10	Br	H	Br	H	H	100	25.6 ± 0.50	-
11	Br	H	CH ₃	H	Br	95	56.0 ± 0.24	216 ± 1.8
12	Br	H	Br	H	Br	100	79.1 ± 0.18	164 ± 0.8
13	Br	CH ₃	Br	H	Br	94	84.8 ± 0.24	93.8 ± 0.33

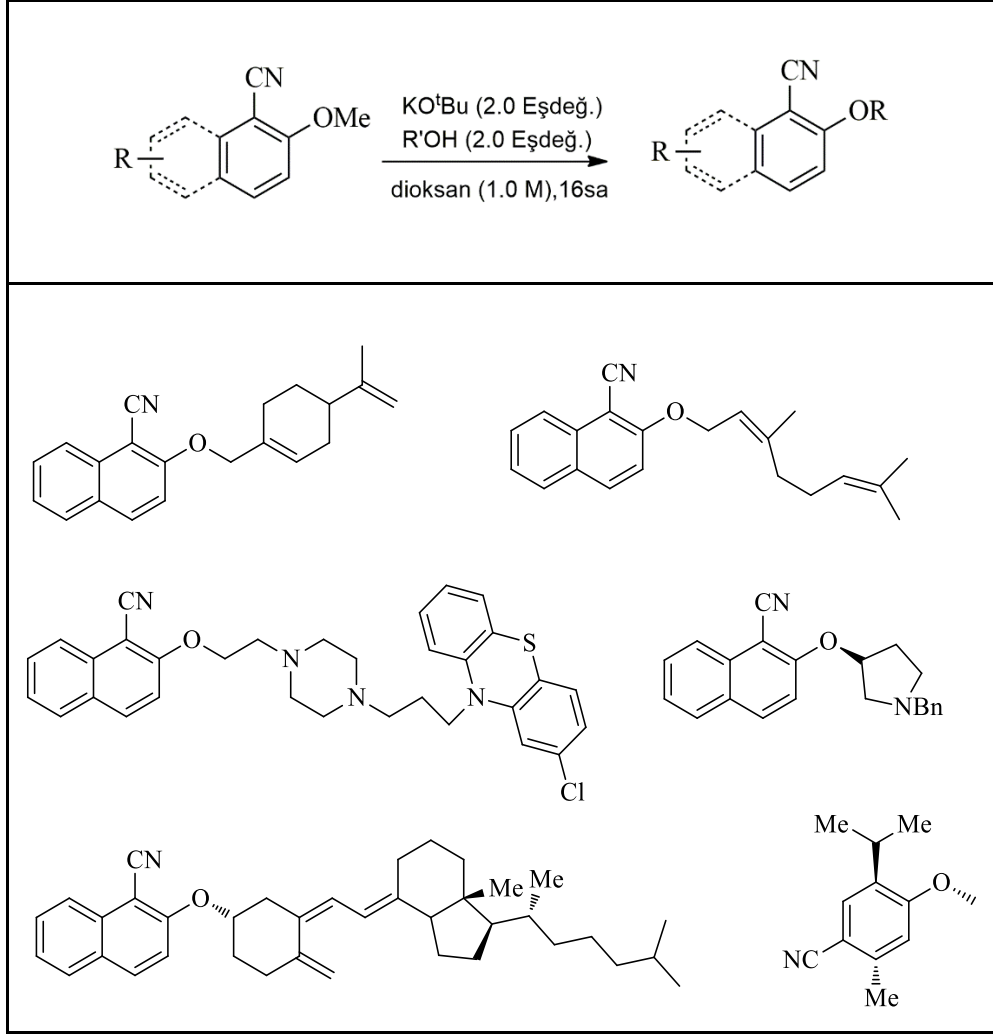
Nanao vd. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada kesikli reaktörde yüksek sıcaklıkta karbonik su içerisinde benzil alkol ve metanolden, benzil metil eter sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşik Şekil 3.3'te gösterilmektedir. Benzil metil eter veriminin, sulu metanol çözeltisinin konsantrasyonuna bağlı olduğu tespit edilmiştir ve maksimum verim; 0.11 mol / 0.025 mol su / metanol oranları ile elde edilmiştir. Sulu metanol çözeltisine karbondioksit ilavesi ile bu çözelti içinde protonların üretilmesinin, benzil alkol ve metanolden benzil metil eter oluşumundan sorumlu olduğu rapor edilmiştir [33].



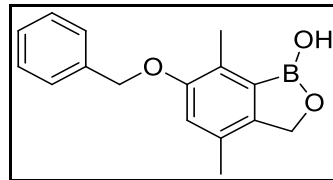
Şekil 3.3. Nanao vd. (2018) tarafından sentezlenen bileşik.

Wang vd. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada ılıman reaksiyon koşulları altında metal içermeyen C-OMe bağ kırılması yoluyla aril alkil eterlerin sentezi için yeni bir metot rapor edilmiştir. Bu yöntemin primer, sekonder ve hatta hacimli tersiyer alkoller de dahil olmak üzere çok çeşitli metoksiazenler ve alkollerle uyumlu olduğu görülmüştür. Yöntemin genelliğini daha iyi göstermek için bir dizi karmaşık alkol, doğal ürünler, farmasötikler ve biyolojik olarak aktif moleküller dahil olmak üzere standart reaksiyon koşullarına tabi tutularak aril alkil eterlere başarıyla dönüştürülmüştür. Deneysel ve hesaplamalı çalışmaların sonuçları çerçevesinde, metal içermeyen aril metil eterlerin, C-O-Me bağ kırılmasıyla eterleştirilmesinin bir S_NAr tipi (katılma-ayırılma) mekanizması içerdiği rapor edilmiştir [34]. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.4'de gösterilmektedir.

Çizelge 3.4. Wang vd. (2018) tarafından sentezlenen bazı eterler yapıları.



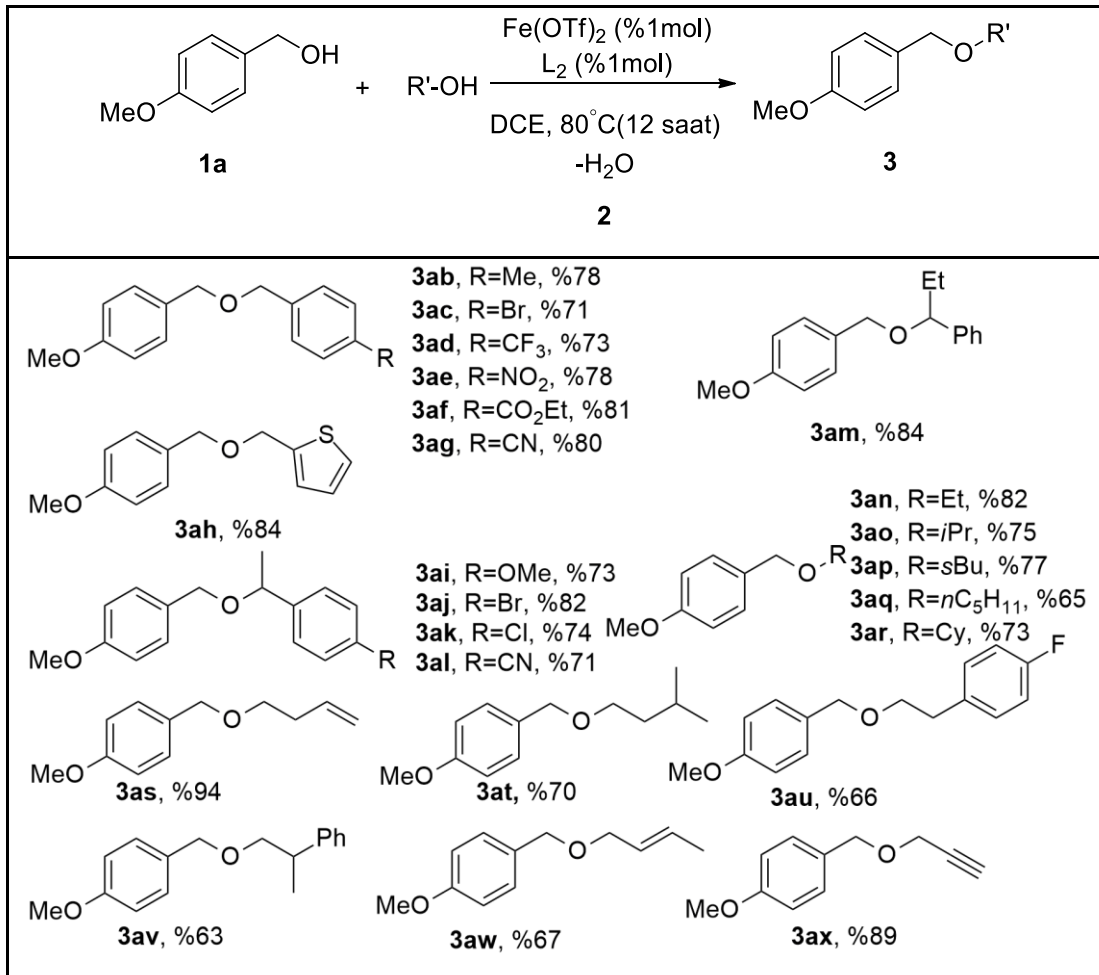
Patel vd. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı etkinliği olan yeni 6-benzil eter benzoksaborole sentezlenmiştir (Şekil 3.4). Sonuç olarak hem katı hem de sıvı ortamda *M. Tuberculosis*'e karşı etkinliği yüksek ve hücre içi bakterilere karşı aktif olan non-sitotik yeni bir bileşik sentezlenmiştir [35].



Şekil 3.4. Patel vd. (2017) tarafından sentezlenen bileşik.

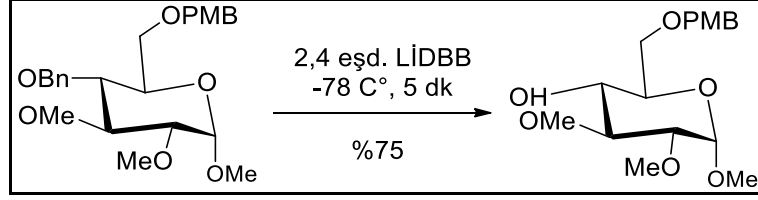
Zhang vd. (2017) tarafından yapılan çalışmada asimetrik benzil eterler oluşturmak için alkollerin demir katalizli çapraz eterleştirilmesi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.5'te gösterilmektedir. Bu çalışmada demir (II) triflorometansülfonat (Fe(OTf)₂)'ın 1,2-dikloroetan (DCE) içindeki bir piridin bisimidazolin ligandı ile kombinasyonunun, farklı alkollerden asimetrik benzil eterlerin oldukça seçici bir şekilde hazırlanmasına izin veren etkili bir katalitik sisteme yol açtığı bildirilmektedir. Ligand seçiminin reaksiyon verimi üzerinde güçlü bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Diğer çalışmalar, çözücünün varyasyonu daha iyi sonuç vermediğinden DCE'nin optimal seçim olarak ortaya çıktığını ortaya koymuştur [36].

Çizelge 3.5. Zhang vd. (2016) tarafından sentezi gerçekleştirilen yapılar.



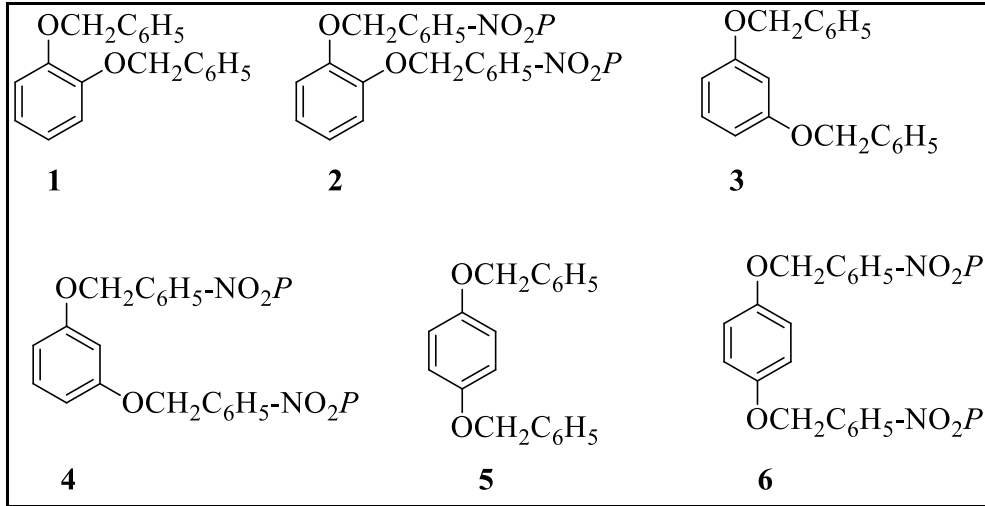
Li vd. (2015) yapılan bir çalışmada indirgeyici koşullar altında *p*-metoksibenzil eterlerin (PMB) varlığında benzil eterlerin seçici korumasının kaldırılmasına yönelik bir sentez gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.5). Bu yeni yöntemin, sübstitüe benzil eterlerin

organik sentezlerde özellikle de karbonhidrat sentezinde kullanılmasının var olan yöntemleri tamamlamasına imkan sağladığı belirtilmiştir [37].



Şekil 3.5. Li vd. (2015) tarafından gerçekleştirilen sentez yöntemi.

Arunadevi vd. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada aril benzil eterlerin sentezi için yeni çok yönlü ve çevre dostu bir yaklaşım gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşikler Şekil 3.6'da gösterilmektedir. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler geleneksel yöntemlerde gerçekleştirilen reaksiyonlara kıyasla daha kısa sürede ve daha iyi verim gözlenmiştir. Sentezlenen bileşiklere antimikrobiyal aktivite testleri uygulanmıştır. Bu testlerden 1 ve 3 nolu maddeler, *B. cereus*, *S. aureus* ve *A. niger*'e karşı önemli aktivite gösterip diğer bileşikler protein mirabilisine ve *C. albicans*'a karşı zayıf aktivite gösterdiği belirlenmiştir [38].

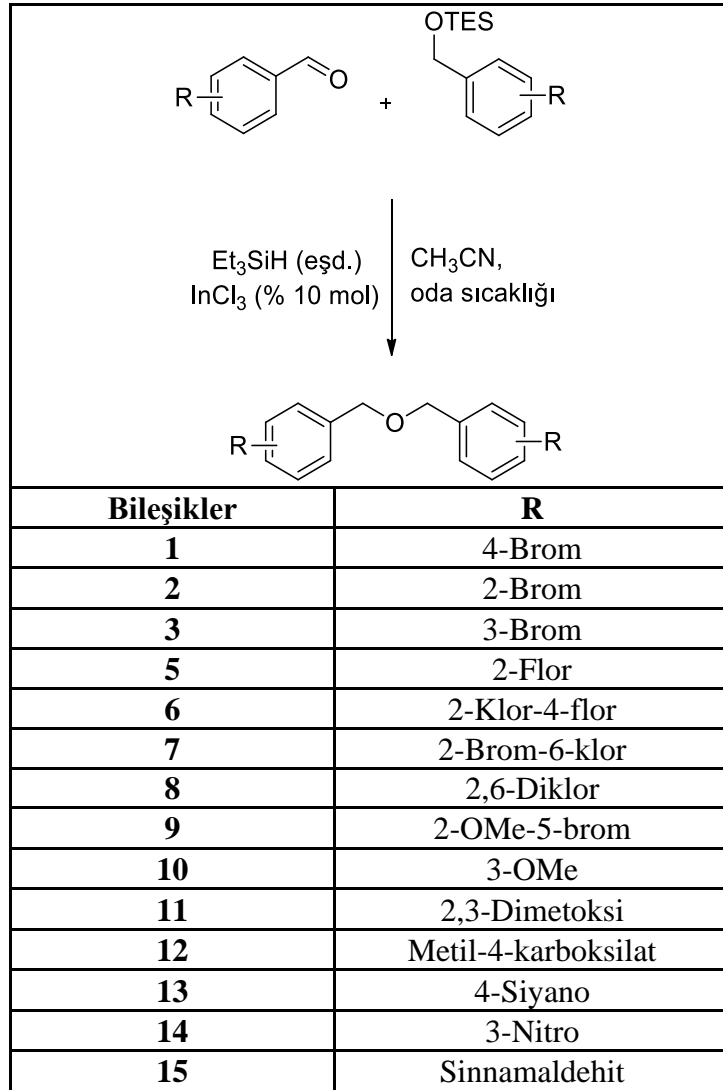


Şekil 3.6. Arunadevi vd. (2015) tarafından sentezi gerçekleştirilen yapılar.

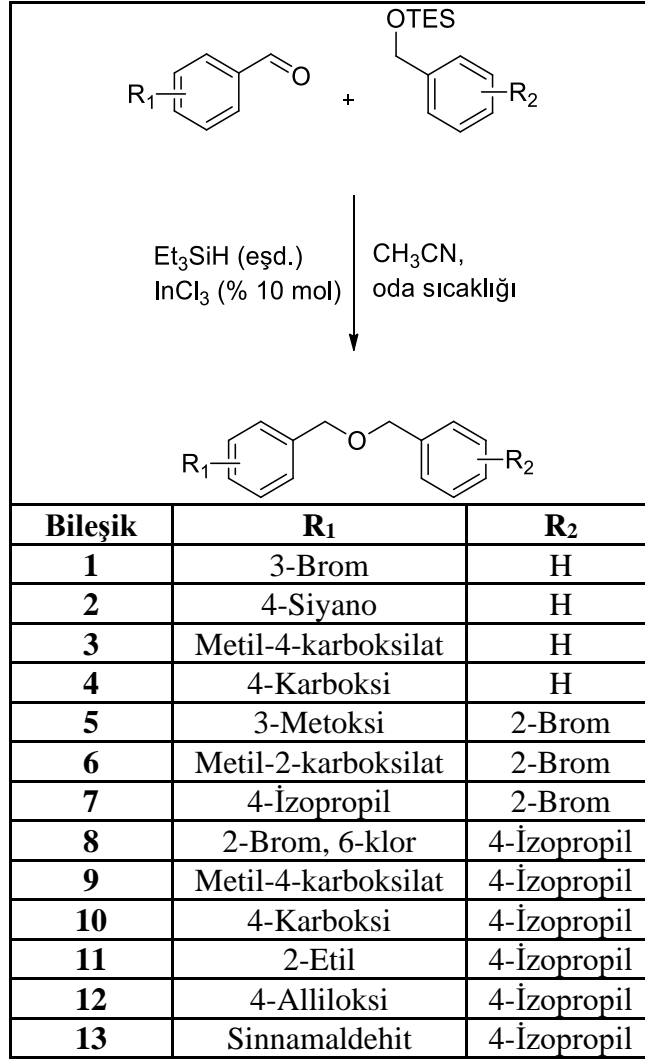
Ruso vd. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada indirgeyici eterifikasyon kullanılarak aril aldehitten dibenzil eteri doğrudan sentezlemek için yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler Çizelge 3.6. ve Çizelge 3.7'de gösterilmiştir. Sonuç olarak aril aldehitler indirgeyici eterifikasyon ile uygun şekilde simetrik dibenzil

eterlere dönüştürülmüştür. Katalitik indiyum (III) klorür (InCl_3)'ün verimi en çok arttırdığı belirtilmiştir. Ek olarak trietilsilan (TES) korumalı benzil alkol ile birlikte aril aldehit kullanıldığında asimetrik dibenzil eterler elde edilmiştir [39].

Çizelge 3.6. Ruso vd. (2014) tarafından sentezlenen simetrik yapılar.

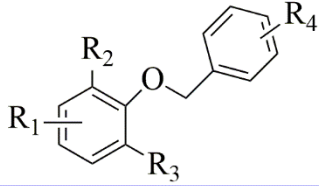
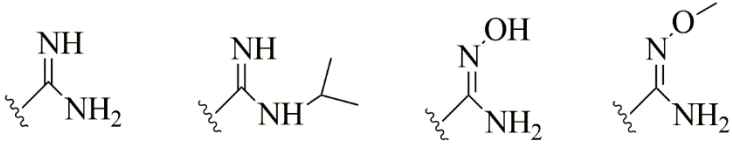


Çizelge 3.7. Ruso vd. (2014) tarafından sentezlenen asimetrik yapılar.

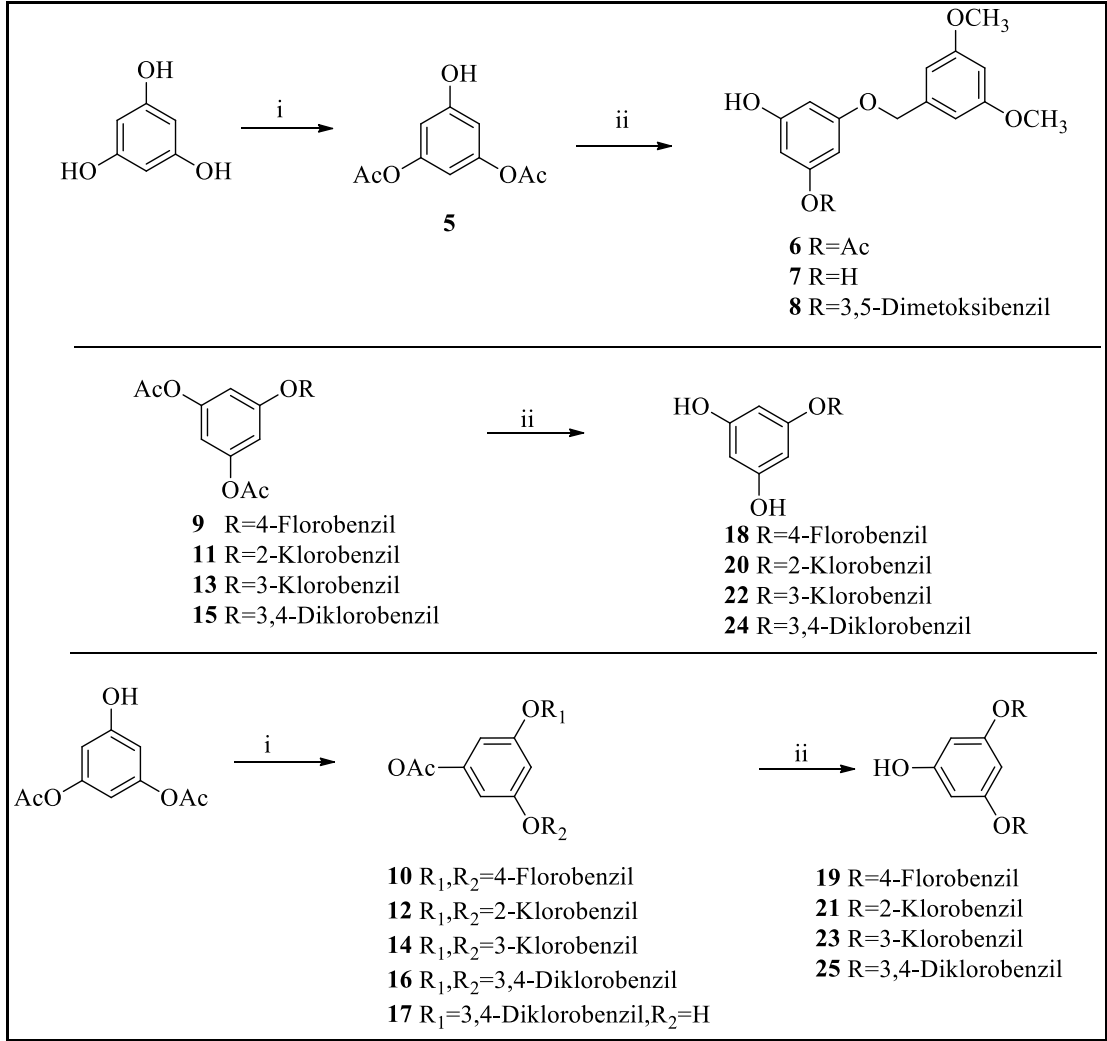


Patrick vd. (2013) tarafından yapılan bir çalışmada benzil fenil eter diamidin türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.8’de gösterilmiştir. Sentezlenen bileşiklere biyolojik aktivite testleri uygulanmış ve bileşiklerden çoğunun antiprotozoal aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir [40].

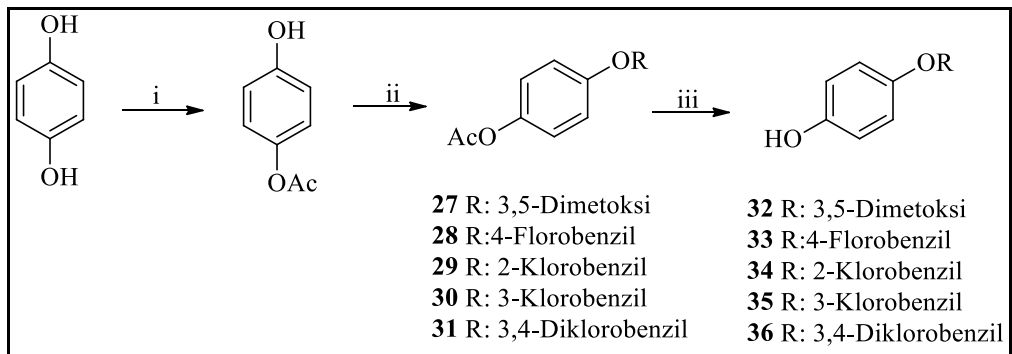
Çizelge 3.8. Patrick vd. (2013) tarafından sentezi gerçekleştirilen yapılar.

				
				
<p style="text-align: center;">Am iPrAm AmOH AmOMe</p>				
Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	4-Am	I	I	3-NO ₂
2	3-Am	H	H	H
3	H	H	H	4-Am
4	4-NO ₂	H	H	4-Am
5	4-Cl	H	H	4-Am
6	4-iPr	H	H	4-Am
7	4-OMe	H	H	4-Am

Sapkota vd. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada güçlü bir cilt beyazlatma maddesi geliştirmek için, 17 hidroksifenil benzil eter bileşimini sentezleyip ve onların melanin sentezi inhibe edici aktivitesi, 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) serbest radikal temizleme aktivitesi ve tirozinaz inhibe edici aktivitesi test edilmiştir. Sentezlenen bileşikler Şekil 3.7’de ve Şekil 3.8’de gösterilmektedir. 4-Hidroksifenil benzil eter yapısına sahip **32**, **35** ve **36** nolu bileşikler B-16 hücrelerinde bir Melanofor stimüle edici hormon (α -MSH) ile uyarılmış melanin sentezinin inhibisyon testinde referans olarak kullanılan arbutinden neredeyse 50 kat etkili inhibe edici aktivite göstermiştir. 4-Hidroksifenil benzil eter bileşikleri ayrıca iyi antioksidan aktivite göstermiştir. Tirosiyaz fonksiyonu, 3,5-dihidroksifenil benzil eter analogları, özellikle **18**, **22** ve **24** nolu bileşiklerde etkili bir şekilde inhibe edildiği görülmüştür [41].



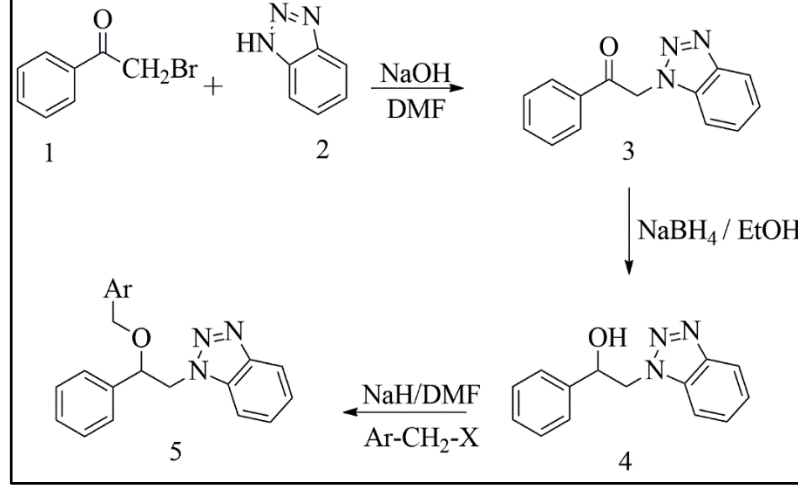
Şekil 3.7. Benzer hidroksifenil benzil eterlerin sentezi.



Şekil 3.8. 32-36 bileşiklerinin hidrokinondan sentezi.

Özel Güven vd. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada antifungal aktivite gösteren bir bileşik olan mikonazol'un yapısına benzer benzotriazol grubu içeren yeni eter türevleri sentezlenmiştir. Bu çalışmada sırası ile fenasil bromür'ün (**1**) benzotriazol (**2**)

ile reaksiyonu sonucu 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1- feniletanon (**3**), bu ketonun (**3**) indirgenmesi sonucu 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1-feniletanol (**4**) ve bu alkolün (**4**) çeşitli benzil halojenürlerle reaksiyonu sonucu yeni benzil eterler (**5**) sentezlenmiştir [30] (Şekil 3.9).

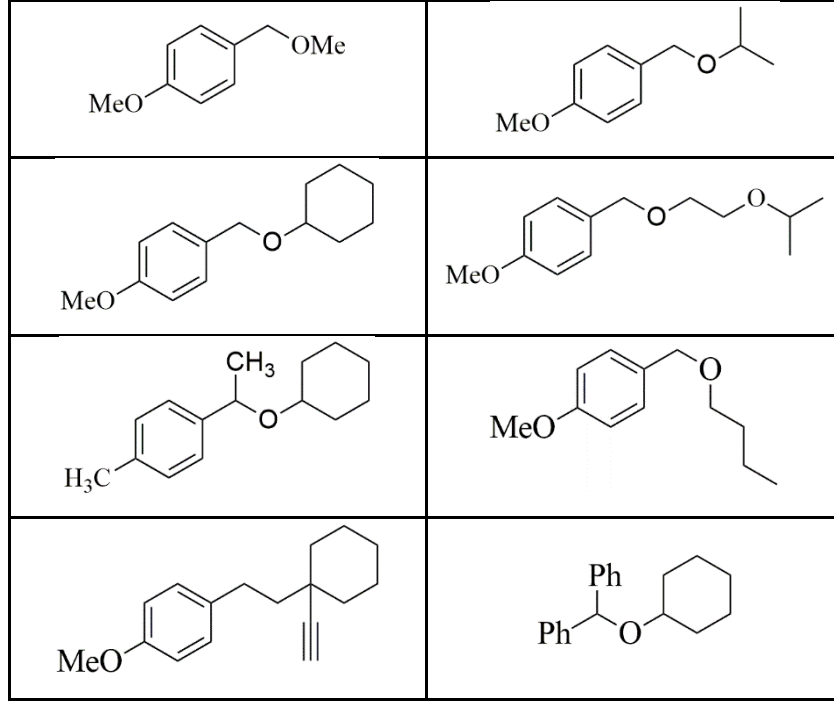


Ar: Süstitüe fenil grupları.

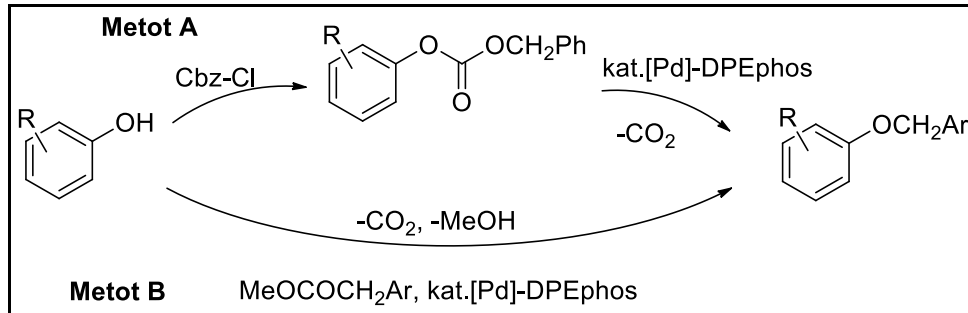
Şekil 3.9. Benzotriazol grubu içeren eterlerin sentezi.

Bhaskar vd. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada çözücüsüz ortamda katalitik miktarda indiyum (III) klorür (InCl₃) varlığında alkollerin alkil, alil ve propargil alkoller ile reaksiyonundan benzil eterlerin sentezi için etkili bir yöntem geliştirilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler Çizelge 3.9'da gösterilmektedir. İndiyum (III) klorür olmadığında reaksiyonun gerçekleşmediği görülmüştür. Reaksiyonda benzilik-OH seçici olarak eterleştirilmiş ve fenolik -OH'a dokunulmamıştır. Bu durumun InCl₃'ün zayıf bir Lewis asit katalizörü olduğunu gösterdiği şeklinde rapor edilmiştir [6].

Çizelge 3.9. Bhaskar vd. (2010) tarafından sentezi gerçekleştirilen bazı bileşikler.



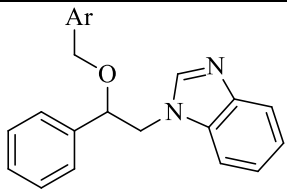
Kuwano ve Kusano (2008) yaptıkları bir çalışmada fenollerin nötr koşullar altında benzil koruması, bir Pd ($\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5$) Cp-DPEphos katalizörü kullanılarak sağlanmıştır. Paladyum katalizörü, dekarboksilat eterifikasyonu yoluyla aril benzil karbonatları yüksek verimlerle benzil korumalı fenollere dönüştürmektedir. Alternatif olarak benzil metil karbonatların fenollerle nükleofilik sübstitüsyonu, katalizör varlığında gerçekleşmiş ve aril benzil eterleri verdiği görülmüştür. Önerilen dönüşüm mekanizması Şekil 3.10'da verilmiştir [43].



Şekil 3.10. Kuwano ve Kusano (2008) tarafından önerilen dönüşüm mekanizması.

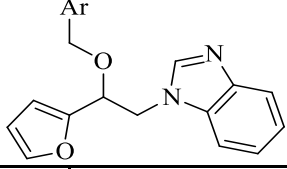
Özel Güven vd. (2007a) tarafından yapılan bir çalışmada ilk olarak 2-(1*H*-benzimidazol-1-il)-1-feniletanon yapısı sentezlenmiş, ardından bu yapının indirgenmesiyle alkolü elde edilmiştir. Son olarak da sentezlenen bu alkol, çeşitli süstitüe benzil halojenür türevleri ile reaksiyona sokularak benzil eter türevleri elde edilmiştir. Sentezlenen yapılar Çizelge 3.10’da verilmiştir. Sentezlenen bu eterik yapıların daha çok antibakteriyel aktivite gösterdiği ortaya konmuştur [44].

Çizelge 3.10. Özel Güven vd. (2007a) tarafından sentezi gerçekleştirilen bazı yapılar.

	
Bileşik	Ar
1	Fenil
2	4-Bromfenil
3	2,4-Diklorfenil
4	2,6-Diklorfenil
5	4-Florfenil
6	4-Klorfenil
7	4-(Triflormetil)fenil
8	2,5-Diklorfenil
9	3,4-Diklorfenil

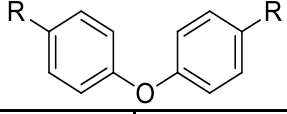
Özel Güven vd. (2007b) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise öncelikle 2-(1*H*-benzimidazol-1-il)-1-(furan-2-il) etanon yapısı sentezlenmiş ardından bu yapının indirgenmesiyle alkolü elde edilmiştir. Bu sentezlenen alkol türevi, çeşitli benzil halojenür türevleriyle reaksiyona sokularak benzil eter türevlerine çevrilmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.11’de verilmiştir. Sentezlenen bu eterik yapılar antifungal ve antibakteriyel aktivite testleri uygulanmış ve bu bileşiklerin daha çok antibakteriyel aktivite gösterdiği rapor edilmiştir [45].

Çizelge 3.11. Özel Güven vd. (2007b) tarafından sentezlenen eterik yapılar.

	
Bileşikler	Ar
1	Fenil
2	4-Bromfenil
3	2,4-Diklorfenil
4	2,6-Diklorfenil
5	4-Florfenil
6	4-Klorfenil
7	4-(Triflormetil)fenil
8	2,5-Diklorfenil
9	3,4-Diklorfenil

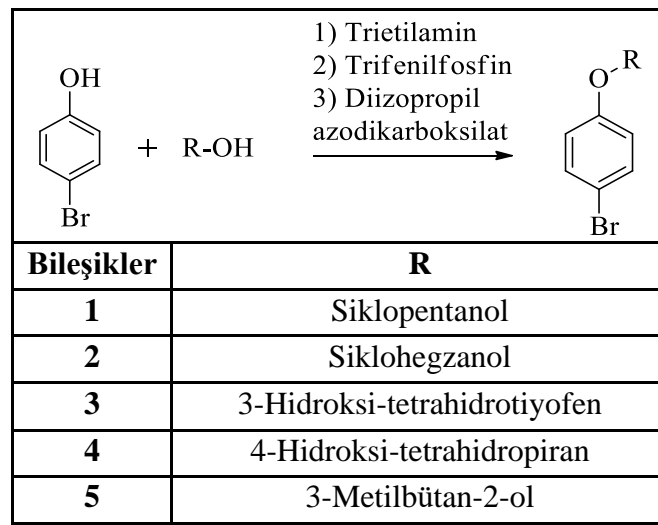
Chen vd. (2007) tarafından yapılan bir çalışmada aril halojenürlerden fenoller ve aril/alkil eterler, paladyum katalizli olarak sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.12’de verilmektedir. Sentezlenen diaril eterler, paladyum-tri-tert-bütülfosfin kompleksi, tripotasyum fosfat monohidrat ve dioksan çözücüsünün varlığında yüksek verimlerle elde edilmiştir. Yani bu çalışmada, ticari olarak temin edilebilen paladyum kompleksi kullanılarak aril halojenürlerden fonksiyonelleştirilmiş fenollerin basit bir şekilde sentezi için basit ve etkili bir katalitik sistem geliştirilmiştir. Bu yeni yöntem, aril halojenürlerin ve alifatik alkollerin (elektrofil ve nükleofil tarzı) mevcut Pd katalizli katılma reaksiyonları ile karşılaştırıldığında eterasyonda alternatif bir yol sunmaktadır [46].

Çizelge 3.12. Chen vd. (2007) sentezi gerçekleştirilen yapılar.

	
Bileşikler	R
1	<i>p</i> -Me
2	<i>p</i> -OMe
3	<i>p</i> -t-Bu
4	<i>m</i> -OMe

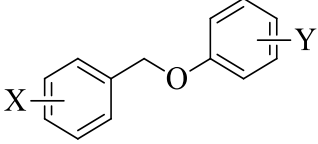
Manivel vd. (2007) tarafından yapılan bir çalışmada baz varlığında alkollerin fenoller ile tepkimesinden aril alkil eterlerin sentezi “Mitsunobu reaksiyonu” ile gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem ile primer alkollerin fenollerle tepkimesiden, alkoksaril eterlerin oluşumu gerçekleştirilmiştir. Sekonder alkollerle yapılan reaksiyonlarda ise, ilgili eterlerin sadece özel durumlarda oluşabildiği belirlenmiştir [47]. Sentezi gerçekleştirilen bazı bileşikler Çizelge 3.13’te verilmektedir.

Çizelge 3.13. Manivel vd. (2007) tarafından sentezi gerçekleştirilen bazı yapılar.



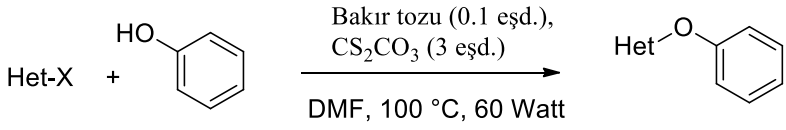
Kim vd. (2006) tarafından yapılan bir çalışmada aril benzil eter analoglarının LTD4'e karşı antagonistik aktivitesini tahmin etmek için uygulanabilecek pranlukast analogları ile bir 3D-CoMFA modeli tasarlanmıştır. Bu çalışmanın amacı, aril benzil eter türevlerinin biyolojik aktivitesinin yapısal modifikasyonlarla nasıl iyileştirileceği hakkında yararlı bilgiler sağlamak olmuştur (Çizelge 3.14). Sonuç olarak bu çalışmada, aril benzil eter çekirdeğinin, pranlukast analoglarının merkezi düzlemsel kısmı ile uygun üç boyutlu bir eşleşmede olduğu gözlenmiştir [48].

Çizelge 3.14. 3D-CoMFA modelini doğrulamak için sentezlenen eter yapıları.

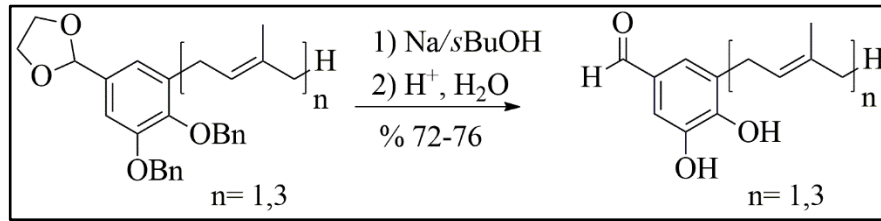
					
Bileşik	X	Y	Bileşik	X	Y
1	4-OMe	4-OH	8	2-OMe	2-OH
2	4-OMe	3-OH	9	3,4-dimetilenoksi	3-OH
3	3-OMe	4-OH	10	3,4-dimetilenoksi	2-OH
4	3-OMe	3-OH	11	3,4-di-OMe	4-OH
5	3-OMe	2-OH	12	3,4-di-OMe	2-OH
6	2-OMe	4-OH	13	3,5-di-OMe	4-OH
7	2-OMe	3-OH	14	3,5-di-OMe	2-OH

D'Angelo vd. (2006) tarafından yapılan bir çalışmada mikrodalga ile ısıtma yapılarak kloro-heterosiklikler kullanılarak Ullmann tipi heterosiklik-aril eterler sentezlenmiştir. Sentezi yapılan maddelerin mikrodalga ile ısıtmanın, geleneksel ısıtma koşullarına kıyasla daha kısa reaksiyon sürelerinde daha yüksek verimlerle oluştuğu gözlenmiştir [49]. D'Angelo vd. (2006) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler Çizelge 3.15'te gösterilmiştir.

Çizelge 3.15. D'Angelo vd. (2006) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

			
Bileşikler	Het.	Geleneksel ısıtma Verim (%)	Mikrodalga ile ısıtma Verim (%)
1	4-Klorokinolin	72	80
2	2-Kloropirimidin	85	97
3	2-klorobenzotiyazol	76	87
4	4-Bromopiridin	32	83
5	4-İyodopiridin	82	85
6	2-Bromopiridin	64	83
7	2-kloropiridin	11	49
8	2-İyodopiridin	91	96

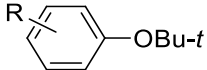
Odejinmi ve Wiemer (2005) tarafından yapılan bir çalışmada benzil eterlerin izoprenoid zincirleri taşıyan fenollerin sentezi için koruyucu grup olarak faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Çünkü benzil grupları yan zincirleri tanımlamak için kullanılan halojen-metal değiştirme koşullarını tolere edebilmektedir. Ancak sodyum, S-bütanol ile muamele edildikten sonra yüksek verimlerle bölünebilmektedir [50]. Odejinmi ve Wiemer (2005) tarafından geręekleřtirilen reaksiyon Şekil 3.11’de gsterilmiştir.



Şekil 3.11. Odejinmi ve Wiemer (2005) tarafından geręekleřtirilen reaksiyon.

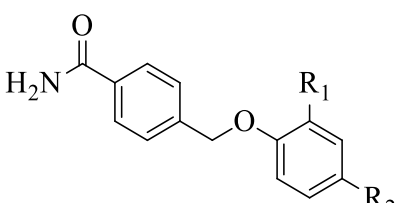
Watanabe vd. (1999) tarafından yapılan bir çalışmada Pd/P(*t*-Bü)₃, aril halojenürlerin, sodyum *t*-bütoksit ile tepkimeye girmesiyle aril *t*-bütül eterlerin sentezi geręekleřtirilmiřtir. Sentezi geręekleřtirilen bileşikler Çizelge 3.16’da verilmektedir. Bu çalışma sayesinde aril dihalojenür’ün seçici mono-*t*-bütoksilasyonu kullanılarak 4-klorobenzofuran’ın ilk sentezi geręekleřtirilmiřtir. P(*t*-Bü)₃ paladyum katalizörünün, piperazin ve diarilaminlerle aril halojenürlerin aminasyonunda aşırı derecede yüksek katalitik aktivite verdiği rapor edilmiştir. Ayrıca hacimli ve elektronca zengin P(*t*-Bü)’in, sadece aril halojenürün paladyum’a oksidatif eklenmesinin yanı sıra Pd kompleksinden indirgeyici eliminasyonu kolaylaştırılmasında da etkili olduğu ileri sürülmüştür [51].

Çizelge 3.16. Watanabe vd. (1999) sentezi gerçekleştirilen bazı yapılar.

	
Bileşikler	R
1	Brombenzen
2	4-Brombenzaldehit
3	(4-Bromfenil)fenilmetanon
4	1-Brom-4-(triflorometil)benzen
5	4-Klorbenzaldehit
6	(4-Klorfenil)fenilmetanon
7	1-Brom-4-(<i>t</i> -bütil)benzen
8	1-Brom-3-metoksibenzen
9	1-Brom-4-metoksibenzen
10	5-Brombenzo[<i>d</i>][1,3]diokzol
11	3-Brompridin
12	1,3-Diklor-2-metilbenzen

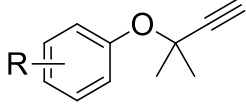
Rano vd. (1995) tarafından yapılan bir çalışmada “Mitsunobu reaksiyonu” kullanılarak aril eterler sentezlenmiştir. Reaksiyon ılıman şartlarda gerçekleştirilmiş olup yüksek saflığa sahip ürünler elde edilmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.17’de verilmektedir [52].

Çizelge 3.17. Rano vd. (1995) tarafından sentezi gerçekleştirilen bazı yapılar.

		
Bileşikler	R ₁	R ₂
1	H	H
2	H	CH ₃
3	H	OCH ₃
4	H	OPh
5	H	Br
6	H	CO ₂ CH ₃
7	H	CN
8	CH ₃	H
9	Ph	H
10	OMe	CHO

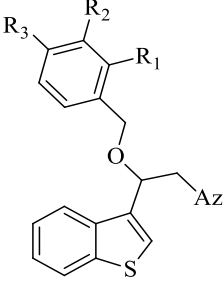
Godrey vd. (1994) tarafından yapılan bir çalışmada aril 1-dimetilpropargil eterlerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezi yapılan bileşikler Çizelge 3.18’de verilmiştir. Bu çalışma; fenollerin, 3-klor-3-metilbütiran’ın *o*-alkilasyonu, ardından elde edilen 1,1-dimetil propargil eterin termal olarak yeniden düzenlenmesi, sonrasında 2,2-dimetilkromenlerin hazırlanması ve basit aril propargil eterlerinin termal olarak yeniden düzenlenmesini içermektedir. Cu(II) tuzlarının da bu reaksiyon için etkili katalizörler olduğu belirtilmiştir. Bu bakır katalizli işlemde, elektron çekici gruplara sahip fenollerin varlığında daha iyi sonuçların elde edildiği görülmüştür [53].

Çizelge 3.18. Godrey vd. (1994) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

	
Bileşikler	R
1	4-CN
2	4-NO ₂
3	2-CHO
4	4-COCH ₃
5	4-OCH ₃
6	3-NO ₂
7	4-I
8	H
9	3-CF ₃
10	NHCOCH ₃

Nakib vd. (1994) tarafından yapılan bir çalışmada 1-[2-(benzo[*b*]tiyofen-3-il)-2-benziloksietil]-1*H*-1,2,4-triazol yapıları sentezlenmiştir. Benzil grubu üzerine farklı sübstitüentler bağlanarak çeşitli eterik yapılar sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.19’da verilmiştir. Yapılan biyolojik aktivite testleri, bu eterik yapıların antifungal aktivite gösterdiklerini ortaya koymuştur [54].

Çizelge 3.19. Nakib vd. (1994) tarafından sentezlenen süstitüe eterik yapılar.

			
Az: İmidazol; 1,2,4-Triazol			
Bileşik	R₁	R₂	R₃
1	H	H	H
2	F	H	H
3	H	F	H
4	H	H	F
5	Cl	H	Cl
6	Cl	H	H
7	H	Cl	H
8	F	F	Cl

BÖLÜM 4

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında Agilent Annual Refill (400 MHz) cihazında alınmıştır. Bileşiklerin kütle spektrumları yine Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında Thermo TSQ Quantum Access cihazında ESI (+) metodu kullanılarak alınmıştır. Bileşiklerin elementel analizleri Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında LECO 932 CHNS (Leco-932, St. Joseph, MI, USA) cihazında yapılmıştır. Bileşiklerin FT-IR spektrumları Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Araştırma Laboratuvarında Thermo Scientific Nicolet iS5 cihazı ile ATR'de alınmıştır. Maddelerin erime noktaları Karabük Üniversitesi Kimya Araştırma laboratuvarında bulunan Thermo Scientific IA9000 cihazı kullanılarak belirlenmiştir.

İnce tabaka kromatografisi (TLC) silika jel 60 F₂₅₄ alüminyum TLC plakaları ile yürütülmüştür ve 254 nm'lik UV ışığında gözlenmiştir. Kolon kromatografisi silikajel 70-230 mesh ASTM ile gerçekleştirilmiştir.

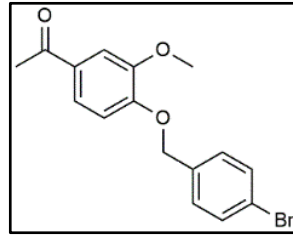
Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmaları Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

4.1. 1-(4-(4-SÜBSTİTÜEBENZİLOKSİ)-3-METOKSİFENİL)ETANON TÜREVLERİNİN (3a-b) GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ

250 mL'lik çift (iki) boyunlu bir balon içerisinde 1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)etanon (16.62 g; 0,1 mol) absolüt etil alkol içerisinde çözüldü. Üzerine potasyum karbonat (13.82 g, 0,1 mol) eklendi. Yarım saat ısıtılarak karıştırıldı. Karışıma bir damlatma hunisi yardımıyla absolüt alkol içerisinde çözülmüş 4-süstitüe benzil bromür türevleri

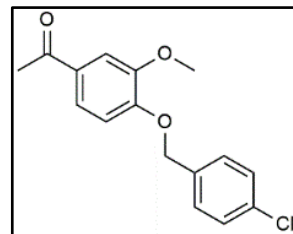
(2a-b) (0,1 mol) damla damla ilave edildi. 5 saat geri soğutucu altında reaksiyon karışımı kaynatıldı. Bu süre sonunda ürün sinterli huniden süzüldü. Süzüntü etanol ile kristallendirildi ve elde edilen saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, kütle spektroskopisi ve elementel analiz teknikleri kullanılarak sentezlenen bileşiklerin yapıları aydınlatıldı.

4.1.1. 1-(4-(4-Bromobenziloksi)-3-metoksifenil)etanon (3a)



Beyaz katı, verim: 28.49 g (% 85), E.N.:134-136 °C (EtOH). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3038 (Ar-CH), 2953 (Alif. CH), 1671 (C=O). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm): 2.48 (s, 3H, -CH₃), 3.81 (s, 3H, -OCH₃), 5.16 (s, 2H, -OCH₂), Ar-CH [7.57 (d, J=8.4 Hz, 3H), 7.40 (t, J=7.2 Hz, 3H), 7.10 (d, J=8.0 Hz, 1H)]. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 26.78 (-CH₃), 56.01 (-OCH₃), 69.49 (-OCH₂), Ar-C [110.91 (CH), 112.80 (CH), 121.59 (C), 123.34 (CH), 130.33 (CH), 130.65 (CH), 131.84 (C), 136.44 (C), 149.24 (C), 152.19 (C)], 196.79 (C=O). MS (ESI-m/z): 335.04 (M⁺, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₆H₁₅BrO₃) (MA: 335.19): C: 57.33; H: 4.51. Bulunan: C: 57.25; H: 4.44.

4.1.2. 1-(4-(4-Klorobenziloksi)-3-metoksifenil)etanon (3b)



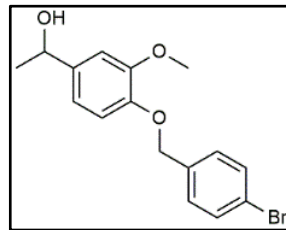
Beyaz katı, verim: 25 g (% 86), E.N.: 136-138 °C (EtOH). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3035 (Ar-CH), 2953 (Alif. CH), 1672 (C=O). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 2.51

(s, 3H, -CH₃), 3.81 (s, 3H, -OCH₃), 5.18 (s, 2H, -OCH₂), Ar-CH [7.58 (dd, J=2.0 Hz, J=2.0 Hz, 1H), 7.46-7.44 (m, 5H), 7.11 (d, J=8.0 Hz, 1H)]. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 26.80 (-CH₃), 56.02 (-OCH₃), 69.44 (-OCH₂), Ar-C [110.92 (CH), 112.79 (CH), 123.35 (CH), 128.93 (CH), 130.06 (CH), 130.66 (C), 133.04 (C), 136.03 (C), 149.24 (C), 152.20 (C)], 196.80 (C=O). MS (ESI-*m/z*): 290.94 (M⁺, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₆H₁₅ClO₃) (MA: 290.74): C: 66.10; H: 5.20. Bulunan: C: 66.01; H: 5.11.

4.2. 1-(4-(4-SÜBSTİTÜEBENZİLOKSİ)-3-METOKSİFENİL)ETANOL TÜREVLERİNİN (4a-b) GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ

250 mL'lik iki boyunlu dibi yuvarlak bir balonda keton türevleri (**3a-b**) (0.05 mol) absöüt etil alkol içerisinde çözüldü. Çözeltilinin sıcaklığı buz banyosu ile 0-5 °C'ye düşürüldü. Bu karışıma absöüt etil alkolde çözülmüş NaBH₄ (3.783 g; 0,1 mol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 30 dakika 0-5 °C'de ve sonrasında 4 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile kontrol edildi. Bu süre sonunda çözücü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen kalıntı tuzlu su ve kloroformla ekstrakte edildi. Organik faz (alt faz) susuz sodyum sülfat (Na₂SO₄) ile kurutuldu ve süzüldü. Ardından çözücü evaporatörde buharlaştırıldı. Elde edilen ham ürün kloroform ile kristallendirildi. Saflaştırılan bileşikler, P₂O₅ ile bir vakum etüvünde kurutuldu. Elde edilen maddeler çeşitli analiz yöntemleriyle (NMR, FT-IR, Kütle, Elementel Analiz vb.) karakterize edildi. Elde edilen ürünlerin fiziksel özellikleri ve spektral verileri aşağıda listelenmiştir.

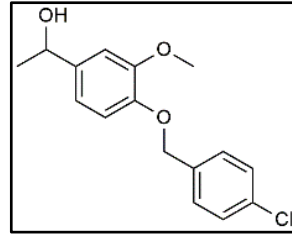
4.2.1. 1-(4-(4-Bromobenziloksi)-3-metoksifenil)etanol (4a)



Beyaz katı, verim: 15.00 g (% 89), E.N.: 67-69 °C (Kloroform). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3303 (OH), 3086 (Ar-CH), 2949 (Alif. CH). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.44

(s, 3H, -CH₃), 2.10 (s, 1H, -OH), 3.89 (s, 3H, -OCH₃), 4.81 (q, J=6.4 Hz, 1H, O-CH-Ph), 5.06 (s, 2H, -OCH₂), Ar-CH [7.47 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 2H)], 6.95 (s, 1H), 6.79 (s, 2H)]. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 25.11 (-CH₃), 55.93 (-OCH₃), 70.06 (-OCH₂), 70.40 (HO-CH-), Ar-C [109.26 (CH), 114.03 (CH), 117.49 (CH), 121.69 (C), 128.93 (CH), 131.62 (CH), 136.24 (C), 139.53 (C), 147.07 (C), 149.72 (C)]. MS (ESI-*m/z*): 360.91 (M+Na, 87). Anal. Hesaplanan (C₁₆H₁₇BrO₃) (MA: 337.21): C: 56.99; H: 5.08. Bulunan: C: 56.85; H: 5.01.

4.2.2. 1-(4-(4-Klorobenziloksi)-3-metoksifenil)etanol (4b)



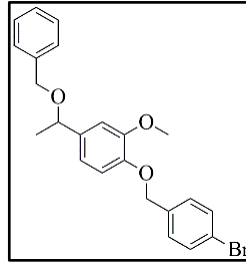
Beyaz katı, verim:13.32 g (% 91), E.N.: 60-61 °C (Kloroform). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3300 (OH), 3086 (Ar-CH), 2950 (Alif. CH), 1523, 1476 (C=C). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.43 (d, J=8.0 Hz, 3H, -CH₃), 2.47 (bs, 1H, -OH), 3.85 (s, 3H, -OCH₃), 4.77-4.75 (m, 1H, O-CH-Ph), 5.05 (s, 2H, -OCH₂), Ar-CH [7.31-7.27 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 6.78 (s, 2H)]. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 25.13 (-CH₃), 55.90 (-OCH₃), 69.95 (-OCH₂), 70.36 (HO-CH-), Ar-C [109.31 (CH), 114.03 (CH), 117.51 (CH), 127.22 (CH), 128.67 (CH), 133.52 (C), 135.73 (C), 139.60 (C), 147.03 (C), 149.68 (C)]. MS (ESI-*m/z*): 314.94 (M+Na, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₆H₁₇ClO₃) (MA: 292.76): C: 65.64; H: 5.85. Bulunan: 65.58; H: 5.79.

4.3. BENZİL ETER TÜREVLERİNİN (6a-h, 7a-h) GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ

100 mL'lik yuvarlak dibi yuvarlak balona sübstitüe alkol türevi (**4a-b**) (1.75 mmol) koyuldu ve DMF (6 mL) içerisinde çözüldü. Herhangi bir ısınmayı önlemek için küçük parçalar halinde NaH (% 60 mineral yağ dispersiyonu) (2.625 mmol; 0.105 g) ilave edildi. Uygun benzil halojenürler (**5a-h**) (1.75 mmol), DMF (4 mL) içerisinde çözüldü

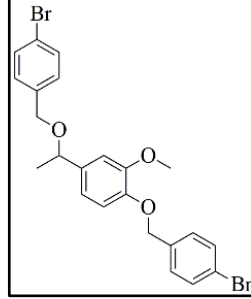
ve bu çözeltiye damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi uygun zaman aralıklarında İTK ile izlendi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra, NaH'ün fazlası az miktarda metil alkol ile bozuldu, daha sonra çözücü uzaklaştırıldı. Ham ürün, su ve kloroform ile ekstrakte edildi. Organik faz susuz sodyum sülfat ile kurutuldu, süzüldü ve buharlaştırıldı. Ham ürün, hedef bileşikler (**6a-h** ve **7a-h**) elde etmek için kloroform kullanılarak silikajel üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sentezlenen saf bileşikler vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, kütle spektroskopisi ve elementel analiz teknikleri kullanılarak sentezlenen bileşiklerin yapıları aydınlatıldı. Elde edilen ürünlerin fiziksel özellikler ve spektral verileri aşağıda listelenmiştir.

4.3.1. 4-(1-(Benziloksi)etil)-1-((4-bromobenzil)oksi)-2-metoksibenzen) (6a)



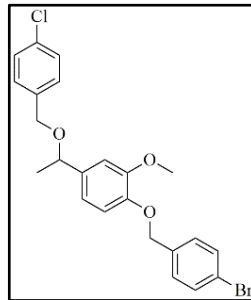
Krem rengi katı, verim: 0.36 g (% 48), E.N.: 60-61 °C (Kloroform / Hekzan: 10:1). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3043 (Ar-CH), 2996 (Alif. CH), 1111 (ROR). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.37 (s, 3H, -CH₃), 3.76 (s, 3H, -OCH₃), 4.29 (d, J=4.4 Hz, 2H, OCH₂), 4.45 (q, J=5.6 Hz, 1H, O-CH-Ph), 5.04 (s, 2H, -OCH₂), Ar-CH [7.57 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.29-7.26 (m, 5H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.83 (d, J=8.0 Hz, 1H)]. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 24.19 (-CH₃), 55.98 (-OCH₃), 69.65 (-OCH₂), 71.07 (OCH₂), 76.95 (OCH-Ph), Ar-C [110.43 (CH), 114.05 (CH), 118.67 (CH), 121.34 (C), 128.61 (CH), 128.71 (CH), 129.50 (CH), 129.71 (CH), 130.20 (CH), 131.75 (C), 132.21 (CH), 136.93 (CH), 137.18 (C), 137.71 (C), 138.25 (C), 147.37 (C), 149.68 (C)]. MS (ESI-*m/z*): 465.14 (M+K 100). Anal. Hesaplanan (C₂₃H₂₃BrO₃) (MA: 427.33): C: 64.64; H: 5.42. Bulunan: C: 64.59; H: 5.36.

4.3.2. 1-((4-Bromobenzil)oksi)-4-(1-((4-bromobenzil)oksi)etil)-2-metoksibenzen (6b)



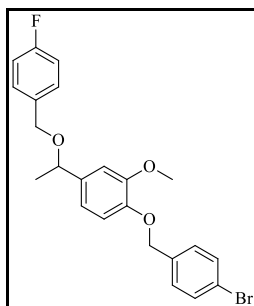
Yeşilimsi katı, verim: 0.28 g (% 32), E.N.: 50-52 °C (Kloroform / Hekzan: 10:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3026 (Ar-CH), 2979 (Alif. CH), 1146 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.49 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.90 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.37-4.25 (dd, $J=12.0, 12.0$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2$), 4.43-4.38 (m, 1H, O-CH-Ph), 5.10 (s, 2H, $-\text{OCH}_2$), Ar-CH [7.49 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.82-6.78 (m, 2H)]. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 24.12 ($-\text{CH}_3$), 55.99 ($-\text{OCH}_3$), 69.43 ($-\text{OCH}_2$), 70.40 ($-\text{OCH}_2$), 77.10 (OCH-Ph), Ar-C [109.62 (CH), 113.84 (CH), 118.73 (CH), 121.31 (C), 121.73 (C), 128.94 (CH), 129.34 (CH), 131.44 (CH), 131.56 (CH), 131.67 (CH), 136.26 (C), 136.89 (C), 137.68 (C), 147.36 (C), 149.92 (C)]. MS (ESI- m/z): 506.97 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{O}_3$) (MA: 506.23): C: 54.57; H: 4.38. Bulunan: C: 54.48; H: 4.26.

4.3.3. 1-((4-Bromobenzil)oksi)-4-(1-((4-klorobenzil)oksi)etil)-2-metoksibenzen (6c)



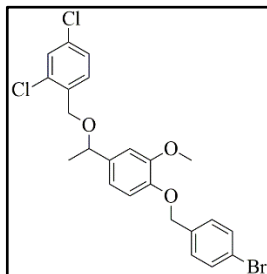
Beyaz katı, verim: 0.52 g (% 57), E.N.: 60-61 °C (Kloroform / Hekzan: 10:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3007 (Ar-CH), 2948 (Alif. CH), 1146 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm): 1.37 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.76 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.28 (s, 2H, $-\text{OCH}_2$), 4.50-4.43 (m, 1H, O-CH-Ph), 5.03 (s, 2H, $-\text{OCH}_2$), Ar-CH [7.56 (dd, $J=2.0$ Hz, 1.6 Hz, 2H), 7.40-7.28 (m, 7H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.83 (dd, $J=2.0$ Hz, 2.0 Hz, 1H)]. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm): 24.19 ($-\text{CH}_3$), 55.98 ($-\text{OCH}_3$), 69.65 ($-\text{OCH}_2$), 71.07 ($-\text{OCH}_2$), 76.95 (OCH-Ph), Ar-C [110.42 (CH), 114.05 (CH), 118.67 (CH), 121.34 (C), 128.61 (C), 128.71 (CH), 129.50 (CH), 129.71 (CH), 130.20 (CH), 131.75 (CH), 136.26 (C), 138.25 (C), 147.37 (C), 149.68 (C)]. MS (ESI- m/z): 462.83 ($\text{M}+1$, 100). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BrClO}_3$) (MA: 461.78): C: 59.82; H: 4.80. Bulunan: C: 59.71; H: 4.67.

4.3.4. 1-((4-Bromobenzil)oksi)-4-(1-((4-florobenzil)oksi)etil)-2-metoksibenzen (6d)



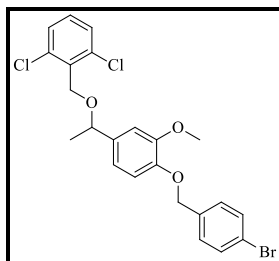
Pembemsi katı, verim: 0.46 g (% 59), E.N.: 72-73 °C (Kloroform / Hekzan: 10:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3008 (Ar-CH), 2996 (Alif. CH), 1100 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.46 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.90 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.32 (dd, $J=11.6$, 11.2 Hz, 2H, $-\text{OCH}_2$), 4.42-4.38 (m, 1H, O-CH-Ph), 5.10 (s, 2H, $-\text{OCH}_2$), Ar-CH [7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.01 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.82 (q, $J=8.0$ Hz, 2H)]. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 24.12 ($-\text{CH}_3$), 55.98 ($-\text{OCH}_3$), 69.52 ($-\text{OCH}_2$), 70.40 ($-\text{OCH}_2$), 77.35 (OCH-Ph), Ar-C [109.60 (CH), 113.81 (CH), 115.28 (CH), 118.72 (CH), 121.71 (C), 128.91 (CH), 129.47 (C), 131.66 (CH), 134.32 (C), 136.27 (CH), 137.02 (C), 147.30 (C), 149.90 (C), 161.07 (C)]. MS (ESI- m/z): 445.33 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BrFO}_3$) (MA: 445.32): C: 62.03; H: 4.98. Bulunan: C, 61.97; H: 4.90.

4.3.5. 1-((4-Bromobenzil)oksi)-4-(1-((2,4-diklorobenzil)oksi)etil)-2-metoksi-benzen (6e)



Beyazımsı katı, verim: 0.28 g (% 33), E.N.: 66-68 °C (Kloroform / Hekzan: 5:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3002 (Ar-CH), 2947 (Alif. CH), 1100 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.49 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, - CH_3), 3.89 (s, 3H, - OCH_3), 4.40 (d, $J=3.6$ Hz, 2H, - OCH_2), 4.46 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, O-CH-Ph), 5.09 (s, 2H, - OCH_2), Ar-CH [7.49 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.82-6.76 (m, 2H)]. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 24.04 (- CH_3), 55.96 (- OCH_3), 69.99 (- OCH_2), 70.40 (- OCH_2), 77.92 (OCH-Ph), Ar-C [109.59 (CH), 113.85 (CH), 118.64 (CH), 121.72 (C), 127.01 (CH), 128.92 (CH), 129.00 (CH), 129.94 (CH), 131.65 (C), 133.49 (CH), 133.55 (C), 135.09 (C), 136.25 (C), 136.72 (C), 147.38 (C), 149.87 (C)]. MS (ESI- m/z): 497.96 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrCl}_2\text{O}_3$) (MA: 496.22): C: 55.67; H: 4.27. Bulunan: C: 55.61; H: 4.18.

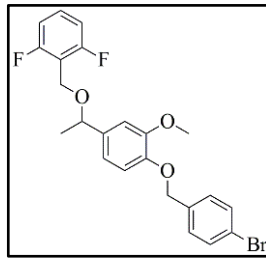
4.3.6. 2-((1-(4-((4-Bromobenzil)oksi)-3-metoksifenil)etoksi)metil)-1,3-dikloro-benzen (6f)



Beyazımsı katı, verim: 0.55 g (% 65) E.N.: 82-84 °C (Kloroform / Hekzan: 5:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3025 (Ar-CH), 2995 (Alif. CH), 1148 (ROR). ^1H NMR (400 MHz,

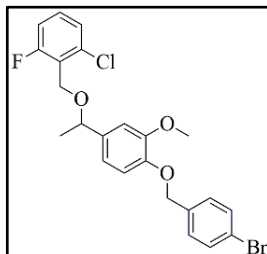
CDCl₃, δ ppm): 1.47 (d, J=6.0 Hz, 3H, -CH₃), 3.91 (s, 3H, -OCH₃), 4.53 (q, J=6.4 Hz, 1H, O-CH-Ph), 4.66 (d, J=10.0 Hz, 1H, -OCH₂), 5.09 (s, 2H, -OCH₂), Ar-CH [7.49 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.83-6.78 (m, 2H)]. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 24.22 (-CH₃), 55.89 (-OCH₃), 65.66 (-OCH₂), 70.40 (-OCH₂), 78.34 (OCH-Ph), Ar-C [109.52 (CH), 113.68 (CH), 118.66 (CH), 121.68 (C), 128.06 (CH), 128.81 (CH), 129.77 (CH), 131.63 (C), 133.26 (C), 135.29 (C), 136.31 (C), 137.06 (C), 147.21 (C), 149.78 (C)]. MS (ESI-*m/z*): 497.38 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan (C₂₃H₂₁BrCl₂O₃) (MA: 496.22): C: 55.67; H: 4.27. Bulunan: C: 55.58; H: 4.19.

4.3.7. 2-((1-(4-((4-Bromobenzil)oksi)-3-metoksifenil)etoksi)metil)-1,3-difloro-benzen (6g)



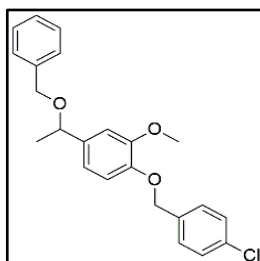
Açık sarı katı, verim: 0.26 g (% 32), E.N.: 87-88 °C (Kloroform / Hekzan: 5:1). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3011 (Ar-CH), 2996 (Alif. CH), 1101 (ROR). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.43 (d, J=6.8 Hz, 3H, -CH₃), 3.92 (s, 3H, -OCH₃), 4.47-4.42 (m, 1H + 2H, O-CH-Ph, -OCH₂), 5.10 (s, 2H, -OCH₂), Ar-CH [7.49 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.86 (t, J=7.6 Hz, 3H), 6.82 (s, 1H)]. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 24.34 (-CH₃), 55.86 (-OCH₃), 57.85 (-OCH₂), 70.40 (OCH₂), 77.83 (OCH-Ph), Ar-C [109.36 (CH), 111.37 (C), 113.71 (CH), 118.63 (CH), 121.66 (CH), 128.91 (C), 129.85 (CH), 130.06 (C), 131.63 (CH), 136.33 (CH), 136.99 (C), 147.22 (C), 149.87 (C), 160.77 (C)]. MS (ESI-*m/z*): 484.95 (M+Na, 74). Anal. Hesaplanan (C₂₃H₂₁BrF₂O₃) (MA: 463.31): C: 59.62; H: 4.57. Bulunan: C: 59.56; H: 4.50.

4.3.8. 2-((1-(4-((4-Bromobenzil)oksi)-3-metoksifenil)etoksi)metil)-1-kloro-3-florobenzen (6h)



Sarımsı katı, verim: 0.38 g (% 45), E.N.: 77-79 °C (Kloroform / Hekzan: 5:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3119 (Ar-CH), 2970 (Alif. CH), 1592, 1463 (C=C), 1078 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.46 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.91 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.56-4.44 (m, 3H + 2H, O-CH-Ph, $-\text{OCH}_2$), 5.09 (s, 2H, $-\text{OCH}_2$), Ar-CH [7.49 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.83 (s, 2H)]. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 24.28 ($-\text{CH}_3$), 55.87 ($-\text{OCH}_3$), 61.42 ($-\text{OCH}_2$), 70.39 (OCH_2), 78.04 (OCH-Ph), Ar-C [109.49 (CH), 113.73 (CH), 114.01 (CH), 118.68 (CH), 121.68 (C), 124.17 (CH), 125.41 (CH), 128.96 (CH), 129.96 (C), 130.06 (C), 131.63 (CH), 136.34 (C), 137.03 (C), 147.25 (C), 149.84 (C), 160.80 (C)]. MS (ESI- m/z): 479.91 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrClFO}_3$) (MA: 479.77): C: 57.58; H: 4.41. Bulunan: C: 57.50; H: 4.34.

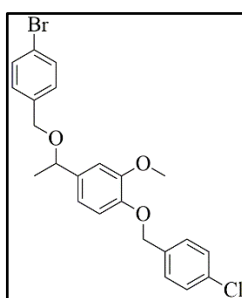
4.3.9. 4-(1-(Benziloksi)etil)-1-((4-klorobenzil)oksi)-2-metoksibenzen (7a)



Beyaz katı, verim: 0.36 g (% 54), E.N.: 62-63 °C (Kloroform / Hekzan: 5:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3025 (Ar-CH), 2986 (Alif. CH), 1102 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.48 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.92 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.53-4.47 (m, 1H + 2H, O-CH-Ph, $-\text{OCH}_2$), 5.13 (s, 2H, $-\text{OCH}_2$), Ar-CH [7.37-7.33 (m, 9H), 6.98-6.85 (m, 3H)].

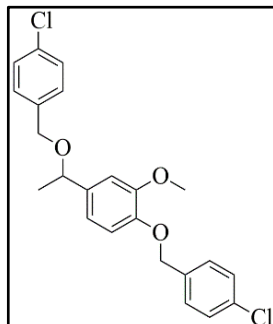
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 24.19 ($-\text{CH}_3$), 55.98 ($-\text{OCH}_3$), 70.24 ($-\text{OCH}_2$), 72.14 (OCH_2), 77.44 (OCH-Ph), Ar-C [109.70 (CH), 113.89 (CH), 118.76 (CH), 127.51 (CH), 127.74 (C), 128.38 (CH), 128.66 (CH), 128.72 (CH), 133.60 (C), 135.82 (C), 137.25 (C), 138.67 (C), 147.32 (C), 149.94 (C)]. MS (ESI- m/z): 405.00 ($\text{M}+\text{Na}$, 100). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClO}_3$) (MA: 382.88): C: 72.15; H: 6.05. Bulunan: C: 72.09; H: 6.00.

4.3.10. 4-(1-((4-Bromobenzil)oksi)etil)-1-((4-klorobenzil)oksi)-2-metoksibenzen (7b)



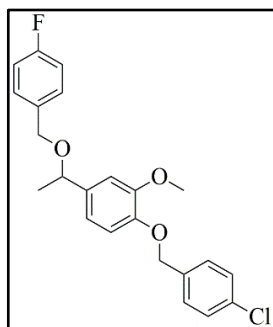
Gri kati, verim: 0.53 g (% 65), E.N.: 55-57 °C (Kloroform / Hekzan: 5:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3011 (Ar-CH), 2981 (Alif. CH), 1095 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.37 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.76 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.26 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, O-CH-Ph), 4.44-4.38 (m, 2H, $-\text{OCH}_2$), 5.04 (s, 2H, $-\text{OCH}_2$), Ar-CH [7.45-7.40 (m, 6H), 7.22 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.83-6.78 (m, 1H)]. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 24.08 ($-\text{CH}_3$), 55.98 ($-\text{OCH}_3$), 70.39 ($-\text{OCH}_2$), 71.41 ($-\text{OCH}_2$), 77.34 (OCH-Ph), Ar-C [109.61 (CH), 113.85 (CH), 118.71 (CH), 128.48 (CH), 128.59 (CH), 128.99 (CH), 129.04 (CH), 133.18 (C), 133.61 (C), 135.73 (C), 137.14 (C), 147.37 (C), 149.93 (C)]. MS (ESI- m/z): 484.95 ($\text{M}+\text{Na}$, 100). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BrClO}_3$) (MA: 461.78): C: 59.82; H: 4.80. Bulunan: C: 59.73; H: 4.71.

**4.3.11. 1-((4-Klorobenzil)oksi)-4-(1-((4-klorobenzil)oksi)etil)-2-metoksibenzen
(7c)**



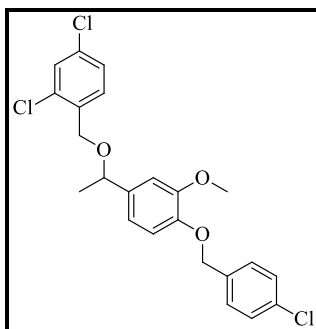
Grimsi kati, verim: 0.39 g (% 54), E.N.: 58-59 °C (Kloroform / Hekzan: 5:1). FT- IR (ATR, cm^{-1}): 3049 (Ar-CH), 2995 (Alif. CH), 1093 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.37 (d, $J=6.0$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.76 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.28 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, O-CH-Ph), 4.49-4.43 (m, 2H, $-\text{OCH}_2$), 5.04 (s, 2H, $-\text{OCH}_2$), Ar-CH [7.45-7.27 (m, 8H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.84 (s, 1H)]. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 24.07 ($-\text{CH}_3$), 55.98 ($-\text{OCH}_3$), 70.39 ($-\text{OCH}_2$), 71.44 ($-\text{OCH}_2$), 77.33 (OCH-Ph), Ar-C [109.61 (CH), 113.84 (CH), 118.71 (CH), 121.30 (CH), 128.61 (CH), 128.71 (CH), 129.31 (CH), 131.43 (C), 133.60 (C), 135.73 (C), 137.66 (C), 147.37 (C), 149.93 (C)]. MS (ESI- m/z): 440.99 (M+Na, 100). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{O}_3$) (MA: 417.32): C: 66.19; H: 5.31. Bulunan: C: 66.10; H: 5.19.

**4.3.12. 1-((4-Klorobenzil)oksi)-4-(1-((4-florobenzil)oksi)etil)-2-metoksibenzen
(7d)**



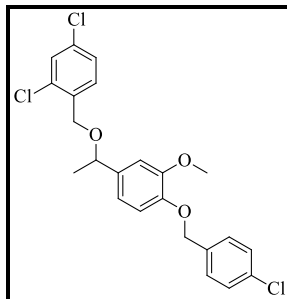
Krem rengi katı, verim: 0.31g (% 44), E.N.: 65-67 °C (Kloroform / Hekzan: 5:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3044 (Ar-CH), 2998 (Alif. CH), 1097 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.47 (d, $J=8.4$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.90 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.32 (dd, $J=12.4, 11.6$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2$), 4.43 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, O-CH-Ph), 5.11 (s, 2H, $-\text{OCH}_2$), Ar-CH [7.39 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.82 (m, 2H)]. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 24.12 ($-\text{CH}_3$), 55.97 ($-\text{OCH}_3$), 69.52 ($-\text{OCH}_2$), 70.38 (OCH_2), 77.07 (OCH-Ph), Ar-C [109.60 (CH), 113.83 (CH), 115.07 (CH), 118.72 (CH), 128.62 (C), 128.71 (CH), 129.39 (C), 133.59 (CH), 134.33 (C), 135.74 (CH), 137.01 (C), 147.33 (C), 149.92 (C), 161.02 (C)]. MS (ESI- m/z): 423.21 ($\text{M}+\text{Na}$, 100). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClFO}_3$) (MA: 400.87): C: 68.91; H: 5.53. Bulunan: C: 68.82; H: 5.47.

4.3.13. 2,4-Dikloro-1-((1-(4-((4-klorobenzil)oksi)-3-etoksifenil)etoksi)metil)-benzen (7e)



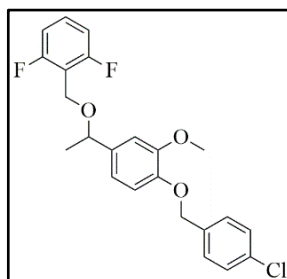
Krem rengi katı, verim: 0.28 g (% 36), E.N.: 73-74 °C (Kloroform / Hekzan: 5:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3010 (Ar-CH), 2996 (Alif. CH), 1100 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.50 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.90 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.40 (d, $J=3.6$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2$), 4.46 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, O-CH-Ph), 5.11 (s, 2H, $-\text{OCH}_2$), Ar-CH [7.40-7.36 (m, 6H), 7.35-7.26 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.84-6.80 (m, 2H)]. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 24.04 ($-\text{CH}_3$), 55.96 ($-\text{OCH}_3$), 66.99 ($-\text{OCH}_2$), 70.38 ($-\text{OCH}_2$), 77.92 (OCH-Ph), Ar-C [109.59 (CH), 113.86 (CH), 118.64 (CH), 127.01 (CH), 128.62 (CH), 128.70 (CH), 129.00 (CH), 129.94 (CH), 133.60 (C), 133.90 (C), 134.28 (C), 135.10 (C), 135.72 (C), 136.70 (C), 147.42 (C), 149.89 (C)]. MS (ESI- m/z): 474.15 ($\text{M}+\text{Na}$, 100). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{O}_3$) (MA: 451.77): C: 61.15; H: 4.69. Bulunan: C: 61.09; H: 4.58.

4.3.14. 1,3-Dikloro-2-((1-(4-((4-klorobenzil)oksi)-3-etoksifenil)etoksi)metil)-benzen (7f)



Beyazımsı katı, verim: 0.56 g (% 71), E.N.: 79-81 °C (Kloroform / Hekzan: 5:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3026 (Ar-CH), 2996 (Alif. CH), 1097 (ROR); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.47 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.91 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.53 (d, $J=9.6$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2$), 4.66 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, O-CH-Ph), 5.11 (s, 2H, $-\text{OCH}_2$), Ar-CH [7.39 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.83 (s, 2H)]. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 24.22 ($-\text{CH}_3$), 55.90 ($-\text{OCH}_3$), 65.66 ($-\text{OCH}_2$), 70.41 ($-\text{OCH}_2$), 78.36 (OCH-Ph), Ar-C [109.55 (CH), 113.74 (CH), 118.68 (CH), 128.34 (CH), 128.68 (CH), 129.78 (CH), 129.98 (CH), 133.57 (C), 133.79 (C), 135.81 (C), 136.88 (C), 137.14 (C), 147.26 (C), 149.82 (C)]. MS (ESI- m/z): 473.12 ($\text{M}+\text{Na}$, 100). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{O}_3$) (MA: 451.77): C: 61.15; H: 4.69. Bulunan: C: 61.08; H: 4.58.

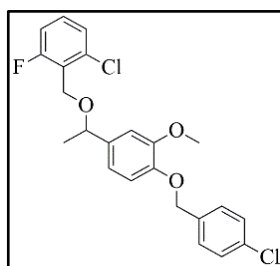
4.3.15. 2-((1-(4-((4-klorobenzil)oksi)-3-metoksifenil)etoksi)metil)-1,3-diflorobenzen (7g)



Grimsi katı, verim: 0.45 g (% 61), E.N. 93-95 °C (Kloroform / Hekzan: 5:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3041 (Ar-CH), 2997 (Alif. CH), 1085 (ROR). ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃, δ ppm): 1.44 (d, J=6.4 Hz, 3H, -CH₃), 3.92 (s, 3H, -OCH₃), 4.49-4.38 (m, 1H + 2H, O-CH-Ph, -OCH₂), 5.11 (s, 2H, -OCH₂), Ar-CH [7.39 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.86 (t, J=7.6 Hz, 2H), 6.83 (s, 2H)]. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 24.34 (-CH₃), 55.85 (-OCH₃), 57.86 (-OCH₂), 70.39 (-OCH₂), 77.86 (OCH-Ph), Ar-C [109.41 (CH), 111.12 (C), 111.37 (CH), 113.78 (CH), 118.66 (CH), 128.66 (CH), 129.98 (CH), 131.56 (CH), 135.84 (C), 137.02 (C), 147.29 (C), 149.93 (C), 160.72 (C), 160.80 (C)]. MS (ESI-*m/z*): 441.06 (M+Na, 100). Anal. Hesaplanan (C₂₃H₂₁ClF₂O₃) (MA: 418.86): C: 65.95; H: 5.05. Bulunan: C: 65.89; H: 5.00.

4.3.16. 1-Kloro-2-((1-(4-((4-klorobenzil)oksi)-3-metoksifenil)etoksi)metil)-3-florobenzen (7h)



Krem rengi katı, verim: 0.44 g (% 58), E.N. 57-58 °C (Kloroform / Hekzan: 5:1). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3029 (Ar-CH), 2980 (Alif. CH), 1091 (ROR). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.45 (d, J=6.4 Hz, 3H, -CH₃), 3.91 (s, 3H, -OCH₃), 4.56-4.44 (m, 1H + 2H, O-CH-Ph, -OCH₂), 5.11 (s, 2H, -OCH₂), Ar-CH [7.39 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.83 (s, 2H)]. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 24.26 (-CH₃), 55.87 (-OCH₃), 61.42 (-OCH₂), 70.38 (-OCH₂), 78.07 (OCH-Ph), Ar-C [109.47 (CH), 113.75 (CH), 114.23 (CH), 118.67 (CH), 123.98 (C), 125.17 (CH), 125.40 (CH), 128.80 (CH), 130.04 (C), 133.55 (C), 135.79 (CH), 136.40 (C), 137.00 (C), 147.25 (C), 149.83 (C), 160.80 (C)]. MS (ESI-*m/z*): 458.84 (M+Na, 100). Anal. Hesaplanan (C₂₃H₂₁Cl₂FO₃) (MA: 435.32): C: 63.46; H: 4.86. Bulunan: C: 63.39; H: 4.79.

4.4. Antilayşmanyal Ve Antibakteriyel Aktivite Çalışmaları

4.4.1. Antilayşmanyal Aktivite

Bu çalışmada sıvı mikrodilüsyon alamar mavisi yöntemi kullanılarak sentezlenen bileşiklerin *Leishmania infantum* ve *Leishmania major* promastigotlarına karşı *in vitro* antilayşmanyal aktiviteleri belirlenmiştir.

4.4.1.1. *L. infantum* Ve *L. major* Promastigotlarının Hazırlanması

Antiparazitik aktivite çalışmasında, standart *Leishmania infantum* ve *Leishmania major* promastigotları kullanılmıştır. Temin edilen standart izolatlar, içerisine % 10 Fetal Bovin Serum (FBS F4135 Sigma-Aldrich, ABD), % 1 Penisilin (P3032 Sigma-Aldrich, ABD) ve Streptomisin (R8758 Sigma Aldrich, ABD) besiyerinde çoğaltılmış ve pasajlanarak devamlılığı sağlanmıştır.

Standart promastigot izolatları üretildikleri besiyerinden 20 mL alınarak steril falkon tüplerine aktarılmış ve 10 dakika 1000 g'de santrifüj edilmiştir. Daha sonra tüplerdeki süpernatant atılarak çökeltide bulunan promastigotların üzerine yaklaşık 40 mL steril PBS (Phosphate Buffered Saline) eklenmiş ve düşük devirde vortekslenmiştir. Bu hazırlanan çözelti 10 dakika 1000 g'de santrifüj edilmiş, tekrar süpernatant alınmış ve işlem üç kez tekrarlanarak promastigotların PBS ile yıkanması sağlanmıştır. Son olarak, promastigotlar, RPMI-1640 besiyeri ile hemasitometrede sayım yapılarak ortalama yaklaşık 2.5×10^7 promastigot/mL olacak şekilde parazit sayısı ayarlanmıştır.

4.4.1.2. *In Vitro* Antilayşmanyal Aktivite Testi

Sentezlenen bileşikler dimetilsülfoksit (DMSO)/H₂O (% 10) içerisinde çözülmüştür. Bileşiklerin stok çözeltileri, ısı ile inaktive edilmiş % 10 FBS içeren RPMI-1640 besiyeri eklenerek konsantrasyonu 20 mg/mL olacak şekilde hazırlanmıştır ve 0.45-µm por çaplı steril membran filtreden geçirilerek sterilize edilmiştir. Antilayşmanyal aktivite testi için 96 kuyucuklu steril mikropalaklar kullanılmıştır. İlk olarak tüm kuyucuklara 100 µL antibiyotik eklenmemiş, RPMI-1640 besiyeri eklenmiştir. İlk

kuyucuklara hazırlanmış olan bileşik stok çözeltisinden 100 µL eklenmiş ve pipetaj yapılarak iyice karışması sağlanmıştır. Sonra bu kuyucuktan 100 µL alınarak 2. kuyucuğa eklenmiş ve karıştırılmıştır. Aynı şekilde 2. kuyucuktan 3. kuyucuğa aktarılarak seri dilüsyonla 10. kuyucuğa kadar işlem tekrarlanarak son kuyucuktan alınan çözelti dışarı atılmıştır. Kuyucuklardaki dilüsyon oranları 5000 µg/mL ile 9 µg/mL arasında olacak şekilde yapılmıştır. Bu kuyucukların üzerine 100 µL önceden hazırlanmış olan *L. infantum* veya *L. major* promastigotları ilave edilmiştir. Negatif kontrol olarak 11. kuyucuğa sadece 100 µL stok çözeltiden, pozitif kontrol olarak 12. kuyucuğa sadece 100 µL standart parazit izolatu ilave edilmiştir. Mikroplaklar 27 °C'ye ayarlanmış soğutmalı etüvde 20 saatlik inkübasyondan sonra kuyucukların üzerine 20 µL alamar mavisini (0,1 mg/mL olarak hazırlanmış ve filtrasyon ile sterilize edilmiş) eklenmiştir. Tekrar 27 °C'de 4 saat daha inkübasyona bırakılmış ve mikroplakalar 24, 48 ve 72 saat sonra görsel olarak değerlendirilmiştir. Kuyucuklardaki alamar mavisinin renk değiştirmesine göre pembe renge dönmesi parazitin üremesinin devam ettiği veya renk değişikliğinin olmaması parazitin üremesinin durduğu şeklinde yorumlanmıştır. Ayrıca tüm kuyucuklardan 30 µL örnek alınarak lam-lamel arasında taze preparat hazırlanarak promastigotların canlılık hareketlerine bakılarak gözlenmiştir ve görsel olarak çıkan sonuçlarla doğrulanmıştır. Amfoterisin B standart kontrol ilaç olarak kullanılmıştır. Her bir bileşik için test iki kez tekrarlanmıştır.

4.4.2. Antibakteriyel Aktivite Çalışmaları

Bu çalışmada alamar mavisini sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak sentezlenen bileşiklerin seçilmiş beş farklı standart bakteri izolatına karşı *in vitro* antibakteriyel aktiviteleri belirlenmiştir.

4.4.2.1. Standart Bakteri İzolatlarının Hazırlanması

Bu çalışmada, sentezlenen bileşiklerin dört farklı standart Gram negatif ve bir Gram pozitif bakteriye karşı antibakteriyel aktivitelerinin alamar mavisini eklenmiş sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle [55] minimum inhibitör konsantrasyonlarının (MİK) değerlendirilmesi amaçlanmıştır. American Type Culture Collection (ATCC)'dan elde edilen standart; *Escherichia coli* ATCC 25922, *Acinetobacter baumannii* ATCC

19606, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 ve *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 izolatları kullanılmıştır. Standart bakteri izolatları derin dondurucudan çıkartılarak oda ısısında bekletilerek buzu çözülmüştür. Kanlı agar (Merck) ve Eosin Methylene Blue Agar (EMB, Merck) besiyerleri kullanılarak ekim yapıp, 37 °C’de bir gece inkübe edilerek bakteriler canlandırılmış ve saflık kontrolleri yapılmıştır. Standart bakteri izolatları McFarland 0,5 bulanıklık eşeline göre yaklaşık bakteri sayısı 1.5×10^8 cfu/mL olacak şekilde serum fizyolojik içerisinde süspansiyon edilerek son konsantrasyonları hazırlanmıştır.

4.4.2.2. *In Vitro* Antibakteriyel Aktivite Testi

Sentezlenen tüm bileşikler DMSO/H₂O (% 10) içerisinde çözülmüş ve son konsantrasyonları 20 mg/mL olacak şekilde distile su ile sulandırılıp stok solüsyonları hazırlanmıştır. Bileşiklerin hazırlanan stok solüsyonları 0,45 µm por çaplı steril membran filtrelerden geçirilerek steril edilmiştir. Antibakteriyel aktivite testi 96 kuyucuklu steril mikropaklar kullanılarak yapılmıştır. İlk olarak tüm kuyucuklara 100 µL Mueller Hinton Broth (MHB, Merck) besiyeri eklenmiştir. İlk kuyucuklara hazırlanmış olan bileşik stok çözeltilerinden 100 µL eklenmiş ve pipetlenerek karışması sağlanmıştır. Sonra bu kuyucuktan mikropipet yardımıyla 100 µL alınarak 2. kuyucuğa aktarılmış ve pipetaj yapılarak karıştırılmıştır. Aynı şekilde 2. kuyucuktan 3. kuyucuğa aktarılacak seri dilüsyonla 10. kuyucuğa kadar işlem tekrarlanarak son kuyucuktan alınan çözelti dışarı atılmıştır. Bileşiklerin dilüsyon oranları 5000 µg/mL ila 9 µg/mL arasında olacak şekilde yapılmıştır. Bu kuyucukların üzerine 100 µL McFarland 0.5 bulanıklığına ayarlanmış standart bakteri süspansiyonlarından eklenmiştir. Negatif kontrol olarak 11. kuyucuğa sadece 100 µL bileşik stok çözeltiden, pozitif kontrol olarak 12. kuyucuğa sadece 100 µL standart bakteri izolatu ilave edilmiş ve 37 °C’ye ayarlanmış etüvde inkübe edilmiştir. Mikroplakların üzerine 20 saatlik inkübasyondan sonra 20 µL alamar mavisini (Resazurin sodium salt R7017 Sigma Aldrich, ABD) (0,1 mg/mL olarak hazırlanmış ve filtrasyon ile sterilize edilmiş) eklenerek tekrar 4 saat daha inkübe edilmiştir. Mikroplaklar 24 ve 48 saat sonra görsel olarak değerlendirilmiştir. Kuyucuklardaki alamar mavisinin renk değiştirmesine göre pembe renge dönmesi bakteri üremesinin devam ettiği veya renk değişikliğinin olmaması bakteri üremesinin durduğu şeklinde yorumlanarak

değerlendirilmiştir. Üreme kontrolü olarak her bir kuyucuktan öze yardımıyla örnek alınarak kanlı agar besiyerinde üreme olup olmadığının tespiti yapılmıştır. Her bileşik için yapılan antibakteriyel aktivite testi iki kez tekrarlanırken kontrol ilaç olarak amikasin kullanılmıştır.

4.5. ADME; Moleküler Yerleştirme Simülasyonu

4.5.1. *In Silico* Hesaplamaların Detayları

Bileşiklerin üç boyutlu (3B) yapıları Avogadro v1.2.0 [56] programı kullanılarak çizilmiş ve bu yapılar yine bu program içeriğindeki MMFF94 kuvvet alanı kullanılarak optimize edilmiştir. Daha sonra bu yapılar kullanılarak bileşiklerin ADME parametreleri, farmakokinetik özellikleri ve ilaç benzeri doğaları ise SwissADME web sunucusu kullanılarak değerlendirilmiştir [57,58]. Kenetlenme (docking) simülasyonları için, Mycobacterium tuberculosis (Mtb) Cyp125'nin X-ışını kristal yapısı (Pdb ID: 3IW2) hedef yapı olarak kullanılmıştır [23]. Bu yapının doğal ligandı 14-[(2R)-2-[(4-klorobenzil)oksi]-2-(2,4-diklorofenil)etil]-1H-imidazol (EKO)'dur. Kenetlenme simülasyonlarından önce, tüm bileşikler (ligandlar) ve hedef yapı PyRx yazılımı [59] kullanılarak hazırlanmış ve ardından kenetlenme deneyleri Lamarckian genetik algoritma (LGA) [60,61] kullanarak AutoDockVina [62] yazılımında gerçekleştirilmiştir. Kenetlenme simülasyon sonuçlarınının 2B ve 3B görselleştirmeleri Discovery studio [63] kullanılarak yapılmıştır.

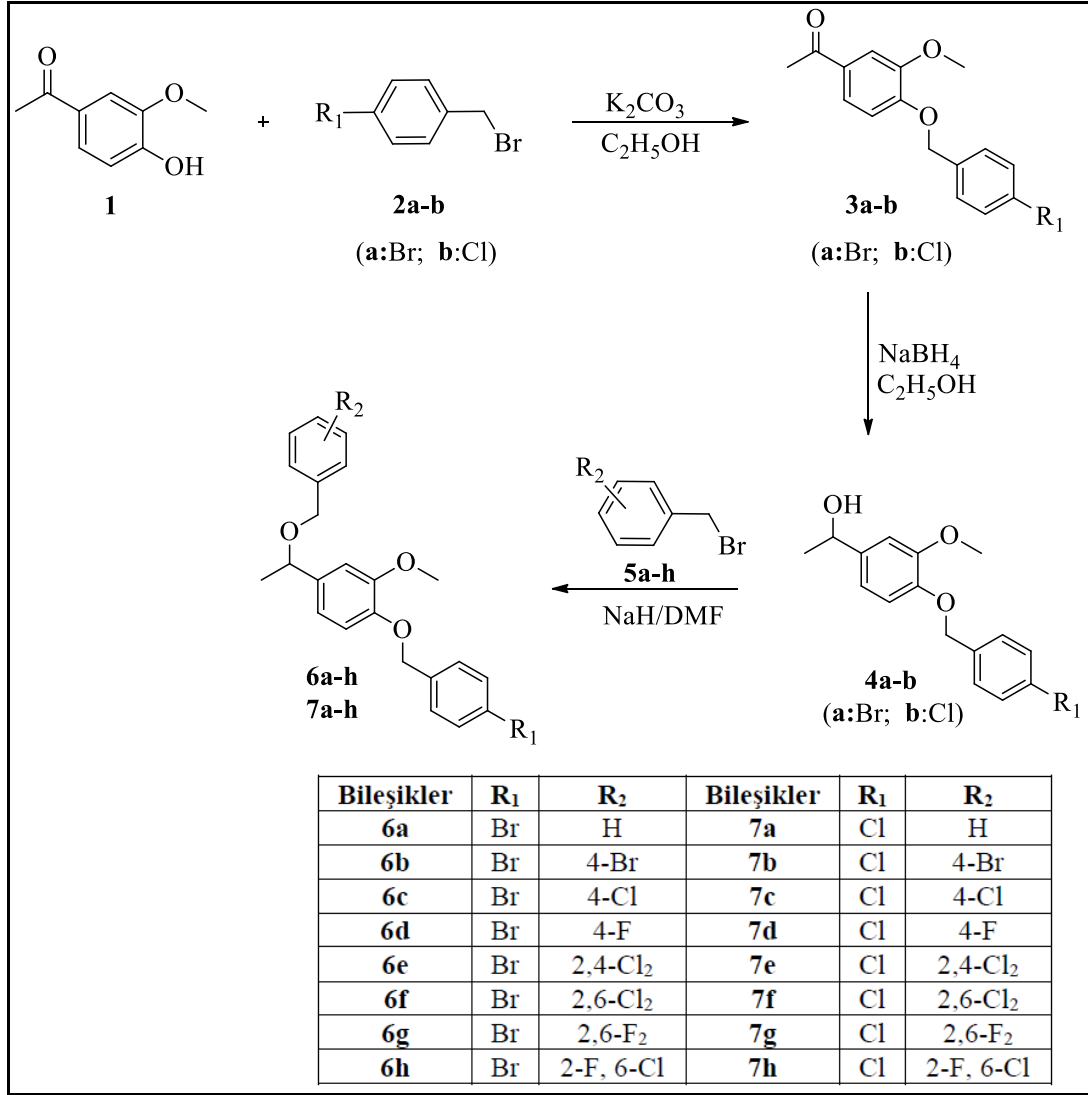
BÖLÜM 5

BULGULAR TARTIŞMA VE SONUÇLAR

5.1. ASETOVANİLON TÜREVLİ YENİ BENZİL ETERLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, TEORİK ANALİZLERİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Asetovanilon türevlerinin sentezi, karakterizasyonu, biyolojik aktivitelerinin araştırılması ve deneysel sonuçlara destek olması amacıyla bazı teorik hesaplamaların gerçekleştirilmesi üzerine yaptığımız bu çalışmada 2 adet keton (**3a-b**), 2 adet alkol (**4a-b**) ve 16 adet benzil eter türevleri (**6a-h**, **7a-h**) olmak üzere toplamda 20 adet orijinal bileşik sentezlenmiş ve yapıları FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, elementel analiz ve kütle spektroskopisi teknikleri ile aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerin sentezleri için kullanılan sentetik yollar Şekil 5.1’de gösterilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapılarındaki fonksiyonel grupları belirlemek için FT-IR, yapılarındaki proton sayılarını, proton-proton etkileşimlerini ve bu protonların kimyasal kaymalarını belirlemek için ¹H NMR, yapılarındaki karbonları ve karbon sayılarını belirlemek için ¹³C NMR, yapılarındaki C ve H yüzdelerini belirlemek için elementel analiz ve son olarak da molekül ağırlıklarını belirlemek için kütle spektroskopisi teknikleri kullanılmış ve tüm bileşiklerin yapıları doğrulanmıştır. Elde edilen spektral analiz sonuçları deneysel kısımda (Bölüm 4) ve ilgili spektrumlar da Ek Açıklamalar kısmında sunulmuştur.

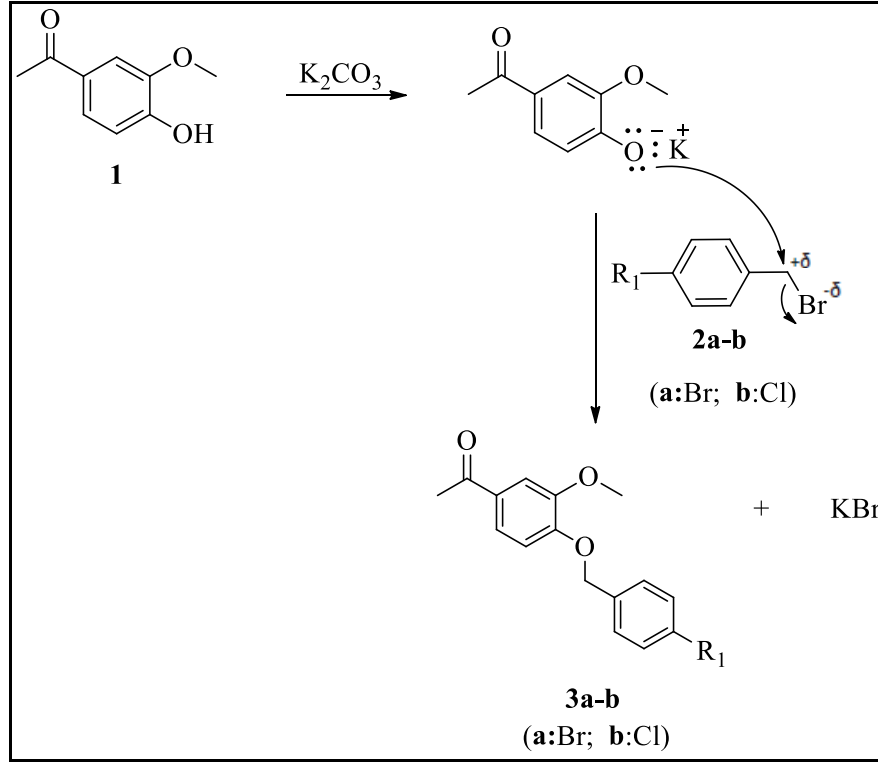


Şekil 5.1. Hedef bileşiklerin sentez şeması.

Bu sentez dizisinin gerçekleştirilmesi için ilk olarak; 1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)etanon (**1**) bileşiği ile *p*-bromobenzil boromür (**2a**) ve *p*-klorobenzil bromür (**2b**) bileşikleri ayrı ayrı mutlak etanol ortamında ve potasyum karbonat (K_2CO_3) eşliğinde reaksiyona sokularak çalışmanın başlangıç bileşikleri olan 1-(4-((4-bromobenzil)oksi)-3-metoksifenil)etanon (**3a**) ve 1-(4-((4-klorobenzil)oksi)-3-metoksifenil)etanon (**3b**) bileşikleri (keton türevleri) S_N2 tipi nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarından sırasıyla % 85 ve % 86 verimlerle elde edildi. Bu bileşikler literatürde belirtilen şekilde sentezlendi [1].

Bu reaksiyonlarda mutlak etanol ortamında fenolik -OH protonu K_2CO_3 ile koparılıp oluşan fenoksit anyonu üzerindeki oksijen atomu elektron çifti ile kısmi pozitif olan

karbon atomuna arkadan saldırır. Zamanla oksijen ile karbon arasındaki bağ oluşurken karbon ile brom arasındaki bağ kırılır. Bromun elektron çiftiyle beraber, bağlı olduğu karbondan ayrılması ile yer değiştirme tepkimesi (S_N2 tipi) gerçekleşir. Bu bileşiklerin oluşumu için önerilen reaksiyon mekanizması Şekil 5.2’de verilmiştir.



Şekil 5.2. Keton türevlerinin (3a-b) oluşum mekanizması.

Bu bileşiklerin (3a-b) FT-IR spektrumlarında, bileşiklerin oluştuğuna dair en önemli kanıt; 3a-b bileşiklerinin yapısında bulunan ve sırasıyla 1671 ve 1672 cm⁻¹'de görülen karbonil grubu (C=O) absorpsiyon badlarının gözlenmesidir. Ayrıca 3050-2950 cm⁻¹ aralığında görülen aromatik ve alifatik -CH gerilme titreşimleri yapıyı desteklemektedir.

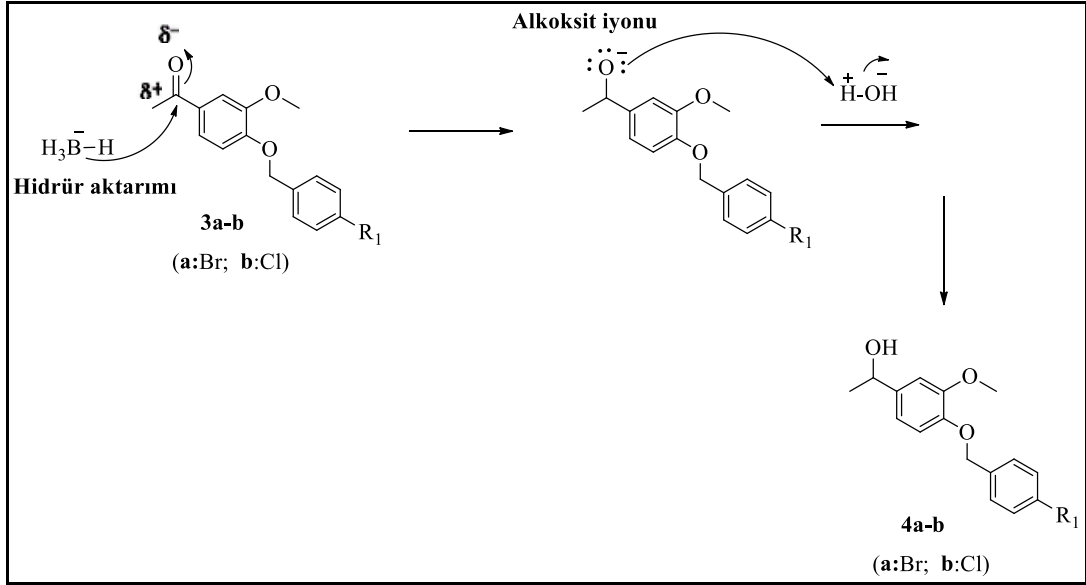
Bu bileşiklerin ¹H NMR spektrumlarında; sırasıyla 2.51 ppm ve 2.48 ppm'de 3 protona karşılık gelen ve singlet olarak gözlenen -CH₃ (metil) grubu pikleri, iki bileşikte de 3.81 ppm'de 3 protona karşılık gelen ve singlet olarak gözlenen -OCH₃ (metoksi) grubu pikleri ve en önemlisi S_N2 tipi nükleofilik yer değiştirmenin gerçekleştiğini gösteren sırasıyla 5.16 ppm ve 5.18 ppm'de 2 protona karşılık gelen ve singlet olarak gözlenen -OCH₂ grubu pikleri 3a-b bileşiklerinin oluştuğunu kanıtlamaktadır. Ayrıca

yeni bir aromatik grubun (**2a-b**) yapıya girmesiyle 7.5-7.0 ppm aralığındaki (aromatik bölgede) protonlarda gözlenen integrasyon değerleri yapıları desteklemektedir.

Yine bu bileşiklerin (**3a-b**) ^{13}C NMR spektrumlarına bakıldığında sırasıyla 196.79 ve 196.80 ppm'de gözlenen karbonil karbonuna ait olan karakteristik pikler ve bunun yanında eklenen aromatik grupların karbonları beklenen yerlerde gözlenmiş ve önerdiğimiz yapıları desteklemiştir.

Son olarak da kütle spektrometresinde gözlenen moleküler iyon pikleri (M^+) beklendiği gibi gözlenmiş ve yapılar tamamıyla doğrulanmıştır. Bu bileşiklere ait ilgili spektrumlar Ek Açıklamalar kısmında sunulmuştur.

Sentez çalışmasının ikinci basamağında, ilk basamakta elde edilen keton türevlerinin (**3a-b**) mutlak etanol içerisinde sodyum borhidrür (NaBH_4) ile indirgemesi sonucunda bir alkol türevi olan 1-(4-((4-bromobenzil)oksi)-3-metoksifenil)etanol (**4a**) ve 1-(4-((4-klorobenzil)oksi)-3-metoksifenil)etanol (**4b**) bileşikleri sırasıyla % 89 ve % 91 verimlerle elde edildi. Karbonil grubunun NaBH_4 ile indirgenme tepkimesinde ilk basamakda metal hidrürden karbonil karbonuna bir hidrür (H^-) iyonu aktarılır. Bu reaksiyonun anahtar basamağı budur. Hidrür iyonlarının karbonil karbonuna katılması, bor atomuna bağlı tüm hidrojen atomları aktarılanaya kadar tekrarlanır. Bu aktarmada hidrür iyonu nükleofil olarak davranır. Ardından hidroliz işlemi ile sekonder alkoller elde edilir. Bu bileşiklerin oluşumu için önerilen reaksiyon mekanizması Şekil 5.3'te verilmiştir.



Şekil 5.3. Alkol türevlerinin (**4a-b**) oluşum mekanizması.

Bu bileşiklerin (**4a-b**) FT-IR spektrumlarında, önerilen yapıların oluştuğuna dair en önemli kanıt; başlangıç bileşiklerinin (**3a-b**) yapısında bulunan ve sırasıyla 1671 ve 1672 cm^{-1} 'de görülen karbonil grubu (C=O) absorpsiyon piklerinin kaybolup bunun yerine sırasıyla 3303 ve 3300 cm^{-1} 'de görülen geniş -OH gerilme bandlarının varlığıdır. Bu durum FT-IR spektrumlarında karbonil grubunun sekonder alkole indirgendiğini gösteren en basit ve en kesin sonuçtur. Bileşiklerin diğer kısımlarında herhangi bir değişiklik olmadığı için FT-IR spektrumları bu geniş -OH gerilme bandlarının görülmesi dışında **3a-b** bileşiklerine benzer olarak gözlenmiştir.

Bu bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında; sekonder alkollerin oluştuğuna dair 2 önemli detay bulunmaktadır. Bunlardan birincisi, sırasıyla 2.10 ppm ve 2.47 ppm'de 1 protona karşılık gelen ve geniş (broad) singlet olarak gözlenen -OH proton pikleri; diğeri ise sırasıyla 4.81 ppm ve 4.76 ppm'de 1 protona karşılık gelen ve -OH grubunun bağlı olduğu karbona ait olan proton pikleridir. Bunların dışında **4a-b** bileşiklerinin ^1H NMR spektrumları genel olarak **3a-b** bileşiklerinin ^1H NMR spektrumlarına benzer olarak gözlenmiştir.

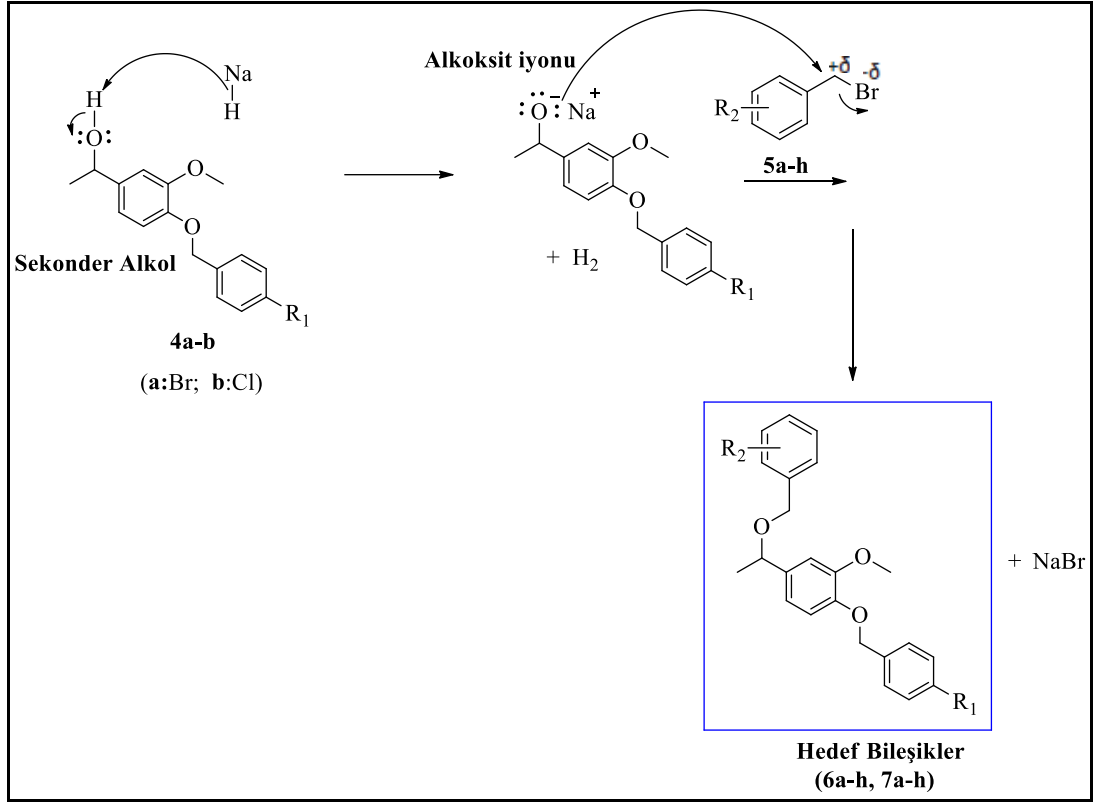
Bu bileşiklerin (**4a-b**) ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde **3a-b** bileşiklerinde sırasıyla 196.79 ve 196.80 ppm'de gözlenen karbonil karbonuna ait olan karakteristik pikler kaybolmuş, bunun yerine sırasıyla 70.40 ve 70.36 ppm'de -OH grubunun bağlı

olduğu karbona ait olan yeni pikler belirlenmiştir. Bu oluşum ¹³C NMR spektrumunda karbonil grubunun indirgendiğini gösteren spesifik bir durumdur. Bunun yanında aromatik bölgede herhangi bir değişiklik olmadığı için diğer karbon pikleri keton türevlerine benzer olarak gözlenmiştir.

Son olarak da kütle spektrometresinde sırasıyla 360.91 ve 314.94'te gözlenen M+Na moleküler iyon pikleri önerilen yapıların oluştuğunu tam olarak kanıtlamaktadır.

Sentez çalışmasının üçüncü ve son basamağında, alkol türevlerinin (**4a-b**) sodyum hidrür (NaH) varlığında DMF içerisinde çeşitli benzil halojenürler (**5a-h**) ile reaksiyonlarından hedef bileşikler olan ve asetovanilon içeren benzil eter türevleri (**6a-h**, **7a-h**) % 32 ile % 71 arası değişen verimlerle elde edildi. Hedef bileşiklerin sentezinde kullanılan sentetik yol Şekil 5.1'de gösterilmiştir.

Bu aşamada ilk olarak polar aprotik bir çözücü olan DMF ortamında, sekonder alkolün (**4a-b**) güçlü bir baz olan NaH ile deprotonasyonu sonucu güçlü bir nükleofil olan alkoksit iyonu oluşmaktadır. Ardından alkoksit iyonunda bulunan oksijen atomu üzerindeki elektron çifti, kısmi pozitif olan karbon atomuna arkadan saldırır. Zamanla oksijenle karbon arasındaki bağ oluşurken karbon ile brom arasındaki bağ kırılır. Bromun elektron çiftiyle beraber bağlı olduğu karbondan ayrılması ile S_N2 tipi yer değiştirme reaksiyonu gerçekleşir. Bu sentez için önerilen reaksiyon mekanizması Şekil 5.4'te gösterilmektedir.



Şekil 5.4. Hedef bileşiklerin (**6a-h**, **7a-h**) sentez mekanizması.

Sentezlenen hedef bileşiklerin yapıları; FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, elementel analiz ve kütle spektrometresi teknikleri ile karakterize edildi.

Hedef bileşiklerin (**6a-h**, **7a-h**) FT-IR spektrumlarında, başlangıç bileşikleri olarak kullanılan sekonder alkollere (**4a-b**) ait olan sırasıyla 3303 ve 3300 cm^{-1} 'de görülen geniş -OH absorpsiyon bandlarının kaybolması, bunun yerine eter türevlerine ait olan ve $1146-1078\text{ cm}^{-1}$ aralığında görülen spesifik ROR gerilme bantlarının gözlenmesi, bu bileşiklerin oluşumuna dair önemli bir detay olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sentezlenen hedef bileşiklerin yapıları ^1H NMR spektrumu ile de doğrulanmıştır. Bu bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarına bakıldığında önerilen bileşiklerin oluştuğunu gösteren en önemli kanıt sırasıyla 2.10 ppm ve 2.47 ppm'de 1 protona karşılık gelen ve geniş bir singlet olarak gözlenen -OH proton piklerinin kaybolması, bunun yerine $4.55-4.25$ ppm aralığında gözlenen ve bileşiklere yeni dahil olan süstitüe benzil gruplarının metilen (-CH₂) protonu pikleridir. Bunun yanında bileşiklere yeni dahil olan benzil gruplarının aromatik bölgedeki proton sayıları, gözlenen integrasyon

değerleri ile de önerilen yapıları doğrulamaktadır. ¹H NMR spektrumlarına ait diğer tüm veriler eşleşme sabitleri (j değerleri) ile birlikte deneysel kısımda (Bölüm 4) detaylı olarak verilmiş olup ilgili spektrumlar da Ek Açıklamalar A kısmında sunulmuştur.

Yine bu bileşiklerin ¹³C NMR spektrumlarında eklenen grupların da aromatik bölgede (150-110 ppm aralığı) gözlenen karbon pikleri, önerilen yapıların karbon sayıları ile örtüşmektedir. ¹³C NMR spektrumlarına ait diğer tüm veriler deneysel kısımda verilmiş olup tüm spektrumlar da Ek Açıklamalar B kısmında gösterilmiştir.

Sentezlenen hedef bileşiklerin kütle spektrumları, moleküler iyon pikleri ile beklendiği şekilde gözlemlendi. Kütle analizlerinde tüm bileşiklerin temel pikleri ya da moleküler iyon pikleri % 100 olarak gözlemlendi. Kütle spektrumları Ek Açıklamalar D kısmında sunulmuştur.

5.2. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTE TEST SONUÇLARI

5.2.1. Antilayşmanyal Aktivite Çalışmaları

Leishmaniasis, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından dünya genelinde yaygın olan altı paraziter hastalık arasında yer alan önemli bir hastalık olarak değerlendirilmektedir [64]. Bu hastalık özellikle Ortadoğu ülkeleri, Hindistan ve Kuzey Amerika ülkelerinde yaygın olarak görülürken ülkemizin de yer aldığı Akdeniz havzasında da rastlanmaktadır [65]. Leishmaniasis tedavisinde beş değerli antimon bileşikleri, amfoterisin B deoksikolat, miltefosin, paromomisin, sitamaquin, azoller ve pentamidin gibi farklı antilayşmanyal ajanların yanında termoterapi ve kriyoterapi gibi uygulamalar da kullanılmaktadır [66]. Tedavisinde kullanılan beş değerli antimon bileşiklerinin etkinliğinin % 90'ın üzerinde olduğu bildirilirken miyalji, artralji, karın ağrısı, hepatit, pankreatit ve çeşitli laboratuvar değerlerinde yükseklik gibi nadiren lokal ve sistemik yan etkilere neden olabileceği de rapor edilmiştir [67]. Tedavide kullanılan başka bir ilaç olan amfoterisin B ise vücutta geniş bir yayılım göstermesi nedeniyle, infüzyon reaksiyonları, nefrotoksisite, hipokalemi ve miyokardit gibi yan

etkilere sahiptir. Bu etkileri azaltmak için dalak ve karaciğerde uzun süre kalabilen lipid formülasyonları (lipozomal amfoterisin B) geliştirilmiştir [66]. Bu ilaçlara karşı direnç geliştiği bildirilmiştir [68]. Tedavi sürecinde daha az yan etkisi olan ve daha etkili olan bir ilacın kullanılması hastanın yaşam kalitesini arttıracaktır.

Çalışmada parazitin canlılığını göstermek için kullanılan alamar mavisi, oksidasyon-redüksiyon indikatörü olarak hücre canlılığı ve toksisite, hücresel büyüme ölçümleri için farklı çalışmalarda kullanılan ve uzun inkübasyon süresi boyunca canlı hücrelere toksik etki göstermeyen bir boyadır [69]. Antilayşmanyal ilaçların toksik yan etkileri ve bu ilaçlara karşı direnç geliştirmesi nedeniyle tedavide etkili olabileceği düşünülen yeni moleküllerin araştırılması ile ilgili çalışmalar mevcuttur [70].

Bu çalışmada kullanılan bileşiklerin antilayşmanyal aktivitesi ile ilgili şimdiye kadar yapılan herhangi bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Çalışmada sentezlenen bileşiklerin antilayşmanyal aktivitesi 96 kuyucuklu mikroplaklarda sıvı mikrodilüsyon alamar mavisi yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Kuyucuklarda rengin maviden pembeye dönmesi parazitin ürediği, rengin değişmeden kalması ise parazitin ümediği şeklinde değerlendirilmiştir. Bileşiklere ait görüntü Şekil 5.5 ve 5.6'da gösterilmiştir.

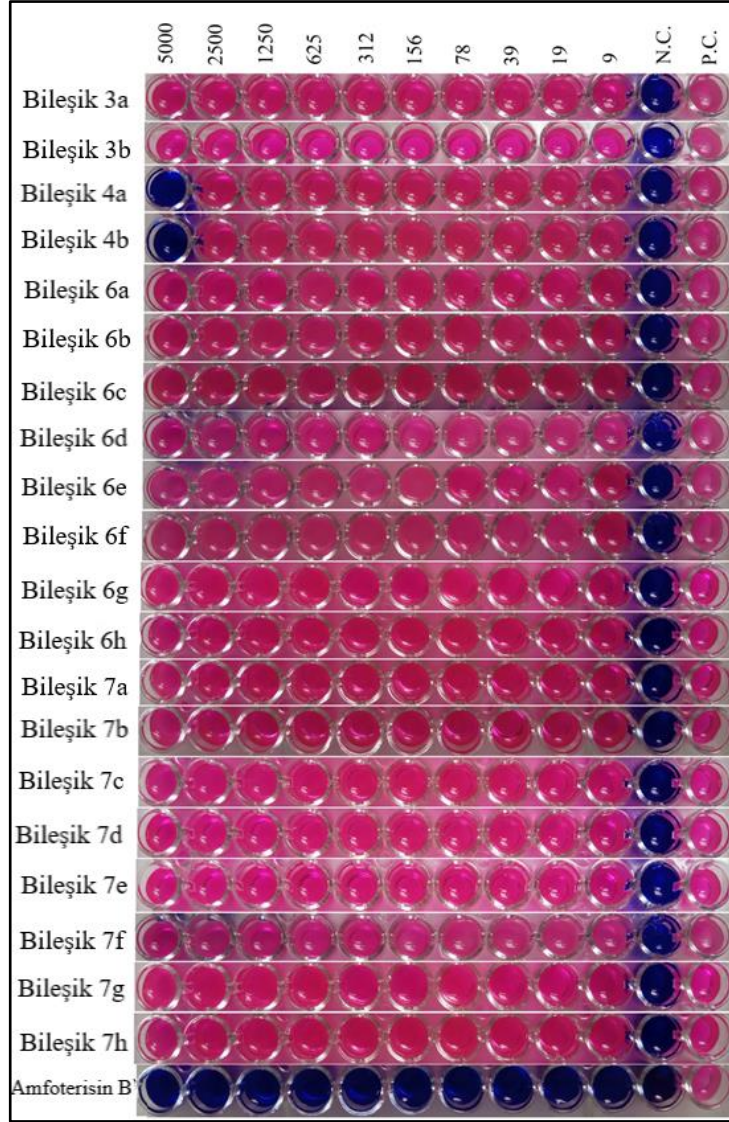
Çalışmada antilayşmanyal aktivite çalışılan bileşiklerden **4a** ve **4b** bileşiklerinin (MİK 1250-5000 µg/mL) en çok etkili bileşikler olduğu görülmüştür (Çizelge 5.3). *L. major*'a karşı bu bileşiklerin (**4a** ve **4b**) (MİK 1250 µg/mL) *L. infantum*'a (MİK 1250 µg/mL) göre daha etkili oldukları saptanmıştır. Çalışılan diğer bileşiklerin çalışılan konsantrasyonlarda antilayşmanyal bir aktivitelerinin olmadığı belirlenmiştir. Standart ilaç olarak kullanılan amfoterisin B'nin ise <9 µg/mL konsantrasyonda etkili olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak antilayşmanyal aktivite çalışmasında sentezlenen bileşiklerden **4a** ve **4b** bileşiklerinin (MİK = 1250 ve 5000 µg/mL) antiparaziter olarak etkili bulunmuş olup bu bileşiklerin ilaç adayı olarak ileri çalışmalara devam edilebileceği kanısına varılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin ilaç olarak kullanılabilmesi için, gerekli olduğu düşünülen *in vitro* makrofaj kültüründe *Leishmania* amastigotlarına karşı etkinliği ve *in vivo* olarak deneysel hayvan modellerinde kontrol çalışmalarına ihtiyaç vardır.



N.C.: Negatif kontrol; P.C.: Pozitif kontrol.

Şekil 5.5. *Leishmania major* promastigotuna karşı antilayşmanyal aktivite sonuçları.



N.C.: Negatif kontrol; P.C.: Pozitif kontrol.

Şekil 5.6. *Leishmania infantum* promastigotuna karşı antilayşmanyal aktivite sonuçları.

Çizelge 5.1. Bileşiklerin *L. major* ve *L. infantum* promastigotlarına karşı Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri.

Bileşikler	<i>L. major</i> MİK (µg/mL)	<i>L. infantum</i> MİK (µg/mL)
3a	>5000	>5000
3b	>5000	>5000
4a	1250	5000
4b	1250	5000
6a	>5000	>5000
6b	>5000	>5000
6c	>5000	>5000
6d	>5000	>5000
6e	>5000	>5000
6f	>5000	>5000
6g	>5000	>5000
6h	>5000	>5000
7a	>5000	>5000
7b	>5000	>5000
7c	>5000	>5000
7d	>5000	>5000
7e	>5000	>5000
7f	>5000	>5000
7g	>5000	>5000
7h	>5000	>5000
Amfoterisin B	< 9	< 9

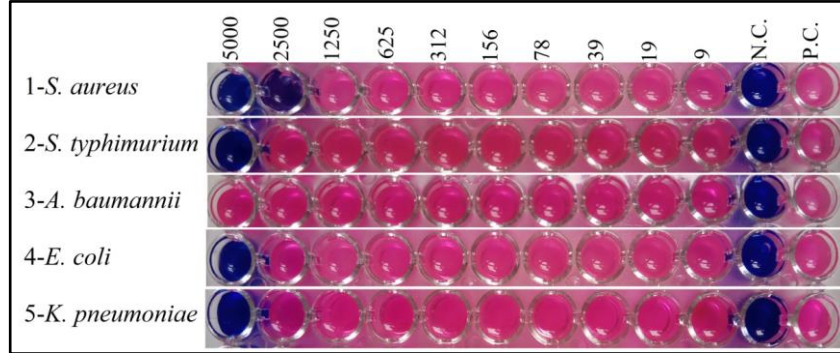
5.2.2. Antibakteriyel Aktivite Çalışmaları

Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotikler ya patojen bakterileri öldürerek ya da üremelerini durdurarak etki etmektedirler. Ancak zaman içerisinde bu antibiyotiklerden etkilenen bakteriler direnç kazanmakta ve tedaviye yanıt verememektedir. Bu nedenle yeni antibiyotiklerin keşfedilmesi zorunlu hale gelmektedir [71].

İnsanlarda enfeksiyon hastalıklarının büyük çoğunluğu bakterilere bağlı gelişmektedir. Çalışılan bakteriler farklı klinik tablolara neden olsa da bakterilerin çoğu gıda kaynaklı enfeksiyonlara neden olmaktadır. Patojen mikroorganizma bulunan gıdaların tüketilmesi ile oluşan ve daha çok gastrointestinal semptomlarla seyreden klinik tablolar oluşturan gıda kaynaklı mikrobiyal patojenler tüm dünyada hastalık, ölüm ve ciddi ekonomik kayıplara neden olan önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır [72].

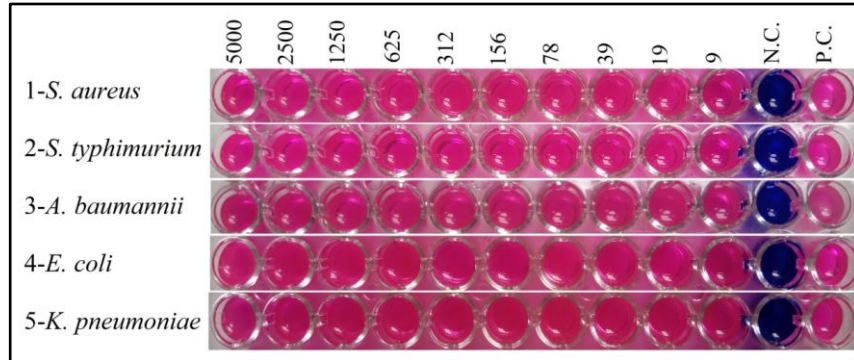
Çalışmada sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel aktivitesi 96 kuyucuklu mikropklarda sıvı mikrodilüsyon alamar mavisi yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Kolorimetrik alamar mavisi metodunun; uygulaması basit, tek aşamalı, düşük maliyetli, çevre dostu ve kolay aktarılabilmesi ve ayrıca redoks indikatörünün hücrelere toksik olmaması ve uzun inkübasyon periyotlarında kullanılabilmesi gibi çeşitli avantajları bildirilmiştir [69]. Kuyucuklarda rengin görsel olarak maviden pembeye dönmesi bakterinin ürettiği, rengin değişmeden kalması ise bakterinin ümediği şeklinde değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden bazılarının standart bakteri izolatlarına karşı farklı konsantrasyonlarda antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu saptanırken bazı bileşiklerin ise çalışılan konsantrasyonlarda etkisiz olduğu belirlenmiştir. Çalışmada sentezlenen bileşiklerin özellikle gıda kaynaklı hastalıklara neden olan bazı bakterilere (*E. coli*, *S. typhimurium*, *S. aureus*) karşı antibakteriyel aktiviteleri test edilmiş ve en iyi antibakteriyel aktiviteyi *S. aureus*'a karşı gösterdiği belirlenmiştir.

Bazı bileşiklere ait antibakteriyel aktivite görüntüleri Şekil 5.7 ve Şekil 5.8’de gösterilmiştir. Çalışmada bileşiklerin Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri Çizelge 5.2’de verilmiştir.



1- *Staphylococcus aureus*, 2-*Salmonella typhimurium*, 3- *Acinetobacter baumannii*, 4- *Escherichia coli*, 5- *Klebsiella pneumoniae*. N.C.: Negatif kontrol; P.C.: Pozitif kontrol.

Şekil 5.7. Bileşik **4b**'nin antibakteriyel aktivite sonuçları.



1- *Staphylococcus aureus*, 2-*Salmonella typhimurium*, 3- *Acinetobacter baumannii*, 4- *Escherichia coli*, 5- *Klebsiella pneumoniae*.

Şekil 5.8. Bileşik **6d**'nin antibakteriyel aktivite sonuçları.

Çizelge 5.2. Bileşiklerin 5 farklı bakteriye karşı Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri.

Bileşikler	<i>S. aureus</i> MİK (µg/mL)	<i>S. typhimurium</i> MİK (µg/mL)	<i>A. baumannii</i> MİK (µg/mL)	<i>E. coli</i> MİK (µg/mL)	<i>K. pneumoniae</i> MİK (µg/mL)
3a	1250	5000	>5000	5000	>5000
3b	>5000	>5000	1250	5000	>5000
4a	2500	5000	5000	>5000	>5000
4b	2500	5000	>5000	5000	5000
6a	>5000	>5000	5000	>5000	>5000
6b	>5000	5000	>5000	5000	>5000
6c	>5000	>5000	>5000	5000	>5000
6d	>5000	>5000	>5000	>5000	>5000
6e	>5000	>5000	>5000	>5000	>5000
6f	>5000	>5000	>5000	>5000	>5000
6g	>5000	>5000	>5000	>5000	>5000
6h	1250	5000	>5000	>5000	>5000
7a	>5000	>5000	>5000	>5000	>5000
7b	>5000	>5000	5000	>5000	>5000
7c	5000	>5000	>5000	>5000	>5000
7d	>5000	>5000	5000	>5000	>5000
7e	>5000	>5000	>5000	>5000	>5000
7f	>5000	>5000	>5000	>5000	>5000
7g	>5000	>5000	>5000	>5000	>5000
7h	>5000	>5000	>5000	>5000	>5000

Antibakteriyel aktivite çalışmasında beş farklı standart bakteri izolatına karşı sentezlenen bileşiklerin farklı konsantrasyonlarda etkili olduğu tespit edilmiştir. Toplamda 20 bileşikten 11'i bakterilere karşı antibakteriyel aktivite gösterirken, 9 bileşiğin ise çalışılan konsantrasyonlarda herhangi bir etkiye sahip olmadığı saptanmıştır. Daha düşük konsantrasyonlarda ve beş bileşikten etkilendiği için *S. aureus* bileşiklerden en çok etkilenen bakteri olurken en yüksek konsantrasyonda (5000 µg/mL) ve sadece 1 bileşikten etkilendiği için *K. pneumoniae* bileşiklerden en az etkilenen bakteri olmuştur. Bileşiklerden 5 bakterinin 4'üne etki eden **4b** bileşiği çalışılan en etkili antibakteriyel aktiviteye sahip bileşik olmuştur. **6a**, **6c**, **7b**, **7c** ve **7d** bileşikleri sadece birer bakteriye karşı etkili olurken **3b**, **6b** ve **6h** bileşikleri ikişer bakteriye, **3a** ve **4a** bileşikleri üçer bakteriye karşı etkili bulunmuştur. *S. typhimurium*, *E. coli* ve *K. pneumoniae* bakterilerine karşı bileşiklerin bu çalışmadaki en yüksek konsantrasyonları (MİK: 5000 µg/mL) etkili bulunmuştur. Araştırmada beklenildiği

gibi pozitif kontrol kuyucuğunda renk maviden pembeye değişirken, negatif kontrol kuyucuğunda herhangi bir renk değişikliği gözlenmemiştir.

Sonuçta, çalışmada sentezlenen bileşiklerden bazılarının antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu ve bu bileşiklerin ilaç aday adayı olabilmeleri için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır. Bu bileşiklerin ilaç olarak kullanılabilmesi için gerekli olduğu düşünülen *in vivo* olarak deneysel hayvan modellerinde kontrol çalışmaları ve toksisite testlerinin yapılması gereklidir.

5.3. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN TEORİK OLARAK FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE MOLEKÜLER KENETLENME ÇALIŞMALARI

Bilindiği üzere yeni sentezlenen çoğu bileşiğin eksik ADME çalışmaları nedeniyle klinik uygulamalara ulaşmada başarısız olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda, sentezlenen bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri, ADME parametreleri ve ilaç benzerliği kurallarının ihlalleri teorik yöntemler kullanılarak araştırılmış ve Çizelge 5.3'te listelenmiştir. Bu çalışmada değerlendirilen fizikokimyasal parametreler moleküler ağırlık (MA), topolojik polar yüzey alanı (topological polar surface area; tPSA), molar kırılma (molar refraktivite; MR), sp³ karbon atomlarının fraksiyonu (F_{sp³}) ve bazı hidrojen bağ özellikleridir. Bunlardan tPSA, bir moleküldeki polar atomların yüzey alanlarının toplamı olarak tanımlanır ve bir ilacın hücrelere nüfuz etme kabiliyetinin optimizasyonu için yaygın olarak kullanılan bir metriktir. Moleküllerdeki düşük tPSA değerleri, daha yüksek bir ilaç taşıma kapasitesine karşılık gelir. Buna göre tüm bileşikler için elde edilen tPSA değerleri, çeşitli ilaç benzerlik filtreleri tarafından önerilen değer aralığı içinde yer aldığı söylenebilir. MR değerleri ise, bir molekülün genel polaritesinin bir ölçüsü olarak tanımlanır ve bileşikler için bu değerler genellikle 40 ila 130 aralığında olması beklenir. Çizelge 5.3'ten, tüm bileşikler için elde edilen MR değerlerinin bu aralıkta olduğu görülmektedir. Öte yandan lipofiliklik kimyasal bir bileşiğin yağlarda, lipitlerde ve heksan ya da toluen gibi apolar çözücülerde çözünme kabiliyetini ifade eder ve dolayısıyla ilacın insan vücudundaki aktivitesini etkileyen değerli bir parametredir. LogP değerleri, en yaygın kullanılan lipofiliklik ölçüsüdür ve ilaçların vücuttaki hedef dokuya ulaşma geçirgenliğinin bir

göstergesidir. Bu bağlamda, farklı ilaç benzerliği filtreleri tarafından kullanılan LogP değerleri ve bunların ortalama değerleri Çizelge 5.3'te sergilenmiştir. Ayrıca bileşiklerin yukarıda bahsi geçen fizikokimyasal parametreler ve lipofiliklik ölçütleri literatürdeki başlıca filtreleme yaklaşımları tarafından kullanılan temel metriklerdir. Bu çalışmada bileşiklerin ilaç olabilme ihtimallerinin değerlendirilmesi için kullanılan filtreler ve onların kriterleri aşağıdaki gibidir;

- Lipinski (Pfizer) filter [73]: $MA \leq 500$; $MLOGP \leq 4.15$; HBA (Hidrojen bağ alıcısı sayısı) ≤ 10 ; HBD (hidrojen bağ donörü sayısı) ≤ 5
- Ghose filter [74]: $160 \leq MA \leq 480$; $-0.4 \leq WLOGP \leq 5.6$; $40 \leq MR \leq 130$; $20 \leq \text{atoms} \leq 70$
- Veber (GSK) filter [75]: $RB \leq 10$; $TPSA \leq 140$
- Egan (Pharmacia) filter [76]: $WLOGP \leq 5.88$; $TPSA \leq 131.6$
- Muegge (Bayer) filter [77]: $200 \leq MA \leq 600$, $-2 \leq XLOGP \leq 5$; $TPSA \leq 157$; $HBA \leq 10$; $HBD \leq 5$; RB (Rotatable bond numbers, dönebilen bağların sayısı) ≤ 15 ; Halkaların sayısı ≤ 7 ; Karbonların sayısı > 4 ; Heteroatomların sayısı > 1

Çizelge 5.3'ten bu kriterlerin ihlalleri incelendiğinde en aktif bileşikler **3a**, **3b**, **4a** ve **4b**'nin tüm filtreleme kurallarına uyduğu gözlenmektedir. Öte yandan, filtreleme yaklaşımları, genellikle oral olarak aktif bir ilacın yukarıdaki kriterleri birden fazla ihlal etmemesi gerektiğini belirtir. Bu bağlamda bileşik **6b**'nin hem Lipinski hem Ghose filtrelerini 2 kez ihlal ettiği, bunlara ilaveten bileşik **6e** ve **6f**'nin yalnızca Ghose filtrelerini 2 kez ihlal ettiği tespit edilmiştir. Bunun dışında bileşiklerin tümü için genel anlamda filtreleme kurallarına uyduğu söylenebilir. Ayrıca Çizelge 5.3'te ESOL, Delenay [78] tarafından önerilen moleküllerin suda çözünürlük parametresidir ve ilaç keşfi için anahtar fiziksel özelliklerden biridir. ESOL ölçek değerleri; “çözünmez < -10 $<$ az çözünür < -6 $<$ orta derecede çözünür < -4 $<$ çözünür < -2 $<$ iyi çözünür < 0 $<$ yüksek derecede çözünür” şeklinde sınıflandırılır. Burada bileşik **4b**'nin çözünür sınıfta yer aldığı, bunun dışındaki tüm bileşiklerin ya zayıf çözünür ya da orta derecede suda çözünür sınıfa ait olduğu gözlemlendi. Çizelge 5.3'teki Log K_p, Potts ve diğerleri [79] tarafından önerilen deri geçirgenliği parametresidir ve bileşiğin düşük negatif Log K_p değeri, ilacın insan cildinde daha yüksek emiliminin olduğunu gösterir.

Çizelge 5.3. Sanal taramanın farmasötik özellikleri.

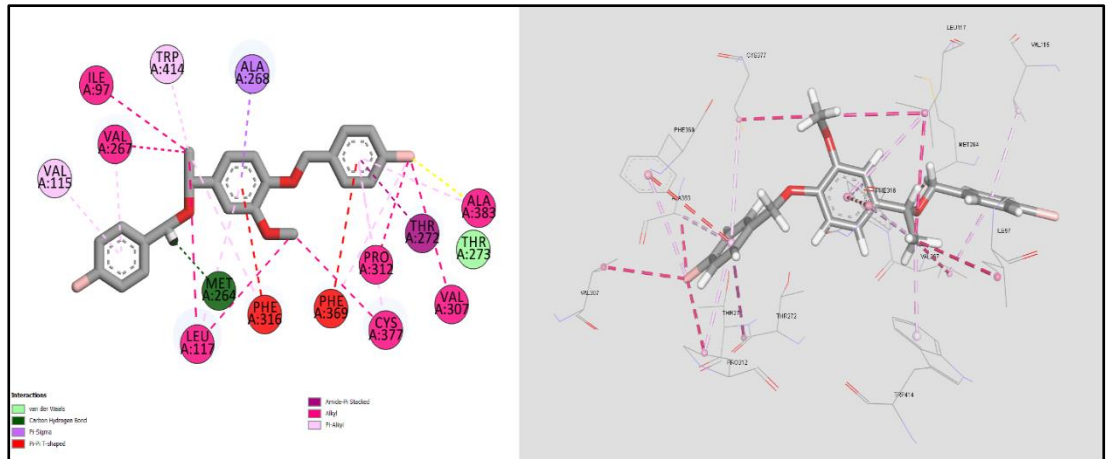
Bileşik	Bağlanma afinitesi	Fizikokimyasal özellikleri						Lipofiliklik						İlaça benzerlik filtrelerinin ihlali					Suda çözünürlüğü		Log K_p (cm/s)
		MA (g/mol)	RB	HBA	HBD	MR	tPSA	i logP	X logP	W logP	M logP	SILICOS-IT	Ortalama logP	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge	ESOL	Sınıf	
3a	-9.2	335.19	5	3	0	81.81	35.53	3.12	3.73	4.09	3.13	4.49	3.71	0	0	0	0	0	-4.38	Orta derece	-5.70
3b	-9.2	290.74	5	3	0	79.12	35.53	2.96	3.67	3.98	3.01	4.45	3.61	0	0	0	0	0	-4.07	Orta derece	-5.47
4a	-8.7	337.21	5	3	1	82.55	38.69	3.30	3.33	3.61	3.20	4.16	3.52	0	0	0	0	0	-4.14	Orta derece	-5.99
4b	-9.1	292.76	5	3	1	79.86	38.69	3.10	3.27	3.50	3.09	4.13	3.42	0	0	0	0	0	-3.83	Çözünür	-5.76
6a	-9.9	427.33	8	3	0	111.76	27.69	4.42	5.36	5.69	4.52	6.22	5.24	1	1	0	0	1	-5.83	Orta derece	-5.10
6b	-10.1	506.23	8	3	0	119.47	27.69	4.70	6.14	6.45	5.10	6.90	5.86	2	2	0	1	1	-6.79	Az	-5.03
6c	-10.1	461.78	8	3	0	116.77	27.69	4.63	6.08	6.34	5.00	6.86	5.78	1	1	0	1	1	-6.48	Az	-4.80
6d	-9.8	445.32	8	4	0	111.72	27.69	4.50	5.55	6.25	4.89	6.64	5.57	1	1	0	1	1	-6.05	Az	-5.08
6e	-9.7	496.22	8	3	0	121.78	27.69	4.70	6.85	6.99	5.47	7.51	6.31	1	2	0	1	1	-7.16	Az	-4.46
6f	-9.4	496.22	8	3	0	121.78	27.69	4.50	6.85	6.99	5.47	7.51	6.30	1	2	0	1	1	-7.16	Az	-4.46
6g	-9.6	463.31	8	5	0	111.68	27.69	4.50	5.80	6.80	5.26	7.07	5.89	1	1	0	1	1	-6.30	Az	-5.01
6h	-9.8	479.77	8	4	0	116.73	27.69	4.60	6.32	6.90	5.37	7.29	6.10	1	1	0	1	1	-6.73	Az	-4.74
7a	-9.7	382.88	8	3	0	109.07	27.69	4.27	5.30	5.58	4.42	6.18	5.15	1	0	0	0	1	-5.52	Orta derece	-4.87
7b	-10.1	461.78	8	3	0	116.78	27.69	4.62	6.08	6.34	5.00	6.86	5.78	1	1	0	1	1	-6.48	Az	-4.80
7c	-10.1	417.32	8	3	0	114.08	27.69	4.56	6.02	6.23	4.89	6.83	5.71	1	1	0	1	1	-6.17	Az	-4.57
7d	-9.9	400.87	8	4	0	109.03	27.69	4.36	5.49	6.14	4.79	6.61	5.48	1	1	0	1	1	-5.73	Orta derece	-4.85
7e	-9.6	451.77	8	3	0	119.09	27.69	4.57	6.79	6.88	5.37	7.47	6.22	1	1	0	1	1	-6.85	Az	-4.23
7f	-9.2	451.77	8	3	0	119.09	27.69	4.69	6.79	6.88	5.37	7.47	6.24	1	1	0	1	1	-6.85	Az	-4.23
7g	-8.9	418.86	8	5	0	108.99	27.69	4.57	5.73	6.70	5.16	7.03	5.84	1	1	0	1	1	-5.98	Orta derece	-4.79
7h	-9.6	435.32	8	4	0	114.04	27.69	4.46	6.26	6.79	5.26	7.25	6.01	1	1	0	1	1	-6.41	Az	-4.51
EKO	-9.3	381.68	6	2	1	98.26	37.91	2.81	5.12	5.39	3.82	6.29	4.69	0	0	0	0	1	-5.56	Orta derece	-4.99

HBD: hidrojen bağ verici sayısı, HBA hidrojen bağ alıcı sayısı, RB: esnek bağlar.

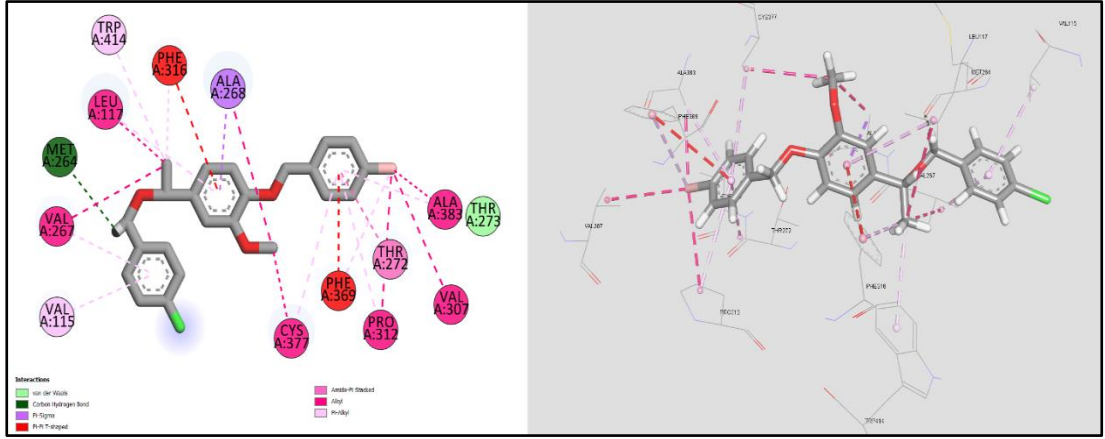
Ayrıca hem *in vitro* çalışmalarını desteklemek hem de sentezlenen bileşiklerin Myt Cyp125 (Pdb ID: 3IW2) reseptörü üzerindeki inhibitör etkisini araştırmak için moleküler kenetlenme simülasyonları gerçekleştirilmiştir. Tüm sentezlenen bileşikler ve 3IW2'nin bir inhibitörü olan EKO için moleküler kenetlenme simülasyonlarından elde edilen en yüksek bağlanma afinitesi değerleri Çizelge 5.3'e eklenmiştir.

Değerler incelendiğinde, **6b**, **6c**, **7b** ve **7c** bileşiklerinin -10.1 kcal/mol değeri ile 3IW2 reseptörüne en yüksek bağlanma afinitesine sahip bileşikler olduğu gözlenmektedir. Bu bağlamda en yüksek afiniteye sahip bu bileşiklerin ve EKO'nun 3IW2 reseptörü üzerine muhtemel bağlanma bölgelerini ortaya çıkarmak için reseptör ve ilgili moleküller arasındaki 2B etkileşim diyagramları ve 3B etkileşimleri Şekil 5.9-5.13'te gösterilmektedir. Bu şekillerden kolaylıkla bileşiklerin 3IW2'e aynı bölge üzerinden bağlandığı söylenebilir. Özellikle **6b**, **6c**, **7b** ve **7c** bileşiklerinin ortak olarak MET264 residüsü ile karbon hidrojen bağ etkileşmesi kurması dikkat çekicidir.

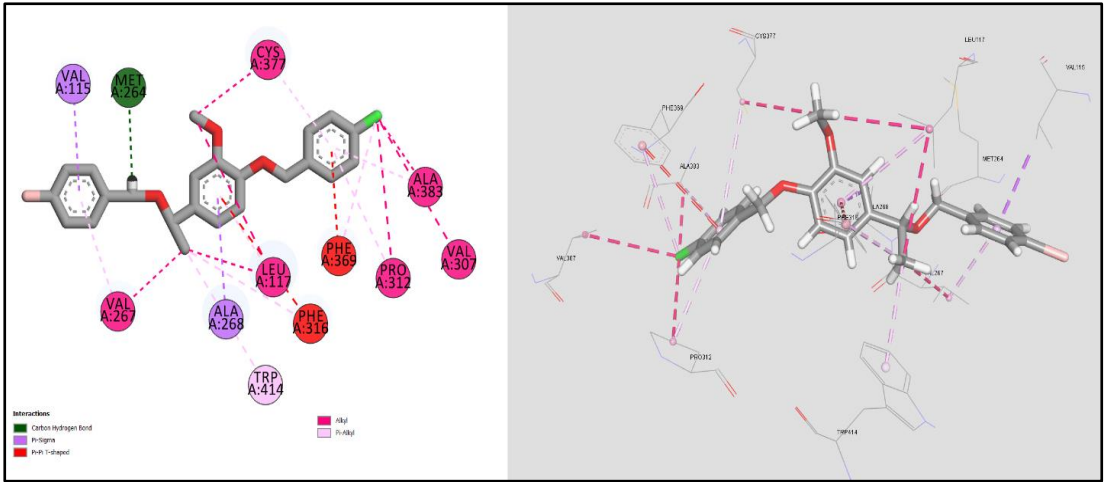
Tüm bunlara ek olarak **6b**, **6c**, **7b**, **7c** ve EKO bileşiklerinin etkileşen atom ya da atom grupları, 3IW2 reseptörünün etkileşen aminoasitleri, etkileşimlerin tipleri ve onların mesafeleri detaylı olarak Çizelge 5.4- 5.8'de sunulmuştur.



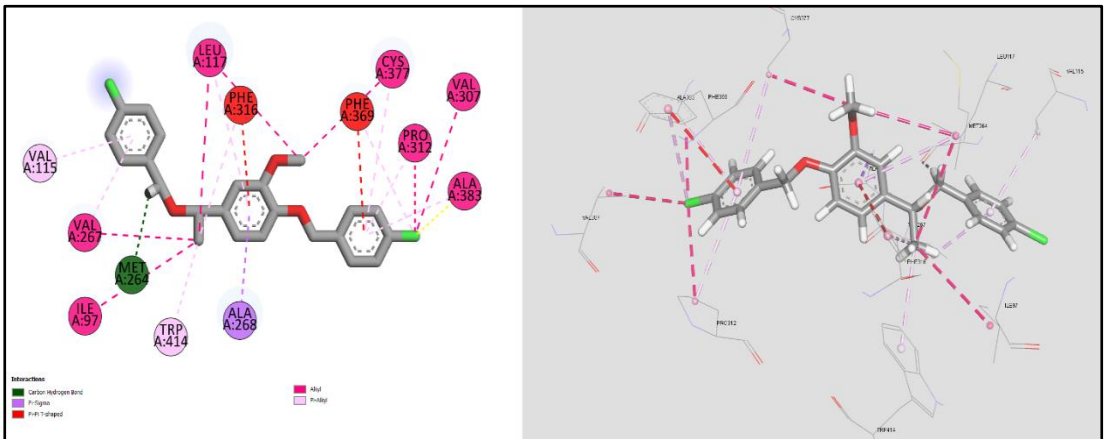
Şekil 5.9. Bileşik **6b** ve 3IW2 reseptörü arasındaki etkileşimlerin 2B ve 3B gösterimi.



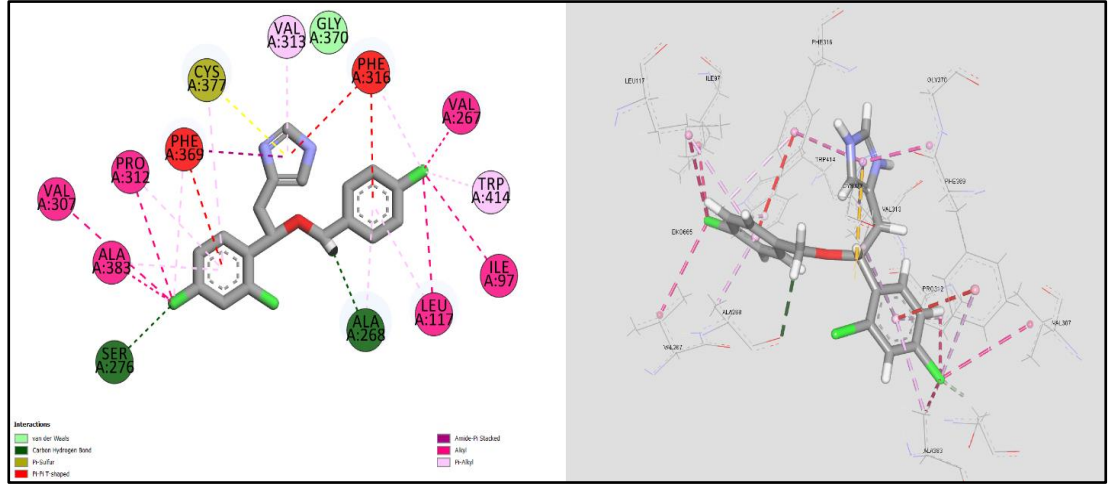
Şekil 5.10. Bileşik **6c** ve 3IW2 reseptörü arasındaki etkileşimlerin 2B ve 3B gösterimi.



Şekil 5.11. Bileşik **7b** ve 3IW2 reseptörü arasındaki etkileşimlerin 2B ve 3B gösterimi.



Şekil 5.12. Bileşik **7c** ve 3IW2 reseptörü arasındaki etkileşimlerin 2B ve 3B gösterimi.



Şekil 5.13. EKO ve 3IW2 reseptörü arasındaki etkileşimlerin 2B ve 3B gösterimi.

Çizelge 5.4. Bileşik **6b** ve 3IW2 reseptörü arasındaki etkileşim detayları.

Etkileşim Mesafesi	Etkileşim Kategorisi	Etkileşim Türleri	Bileşik 6b'nin Etkileşen Atomu		3IW2'nin Etkileşen Kalıntısı	
2.46426	Hidrojen Bağı	C-H Bağı	6b:H8	H-Donör	MET264:O	H-Alıcı
3.78852	Hidrofobik	Pi-Sigma	6b	Pi-Orbitalleri	ALA268:CB	C-H
5.07814	Hidrofobik	Pi-Pi T-Şekilli	6b	Pi-Orbitalleri	PHE316	Pi-Orbitalleri
4.87046	Hidrofobik	Pi-Pi T-Şekilli	6b	Pi-Orbitalleri	PHE369	Pi-Orbitalleri
4.77567	Hidrofobik	Amit-Pi İstiflii	6b	Pi-Orbitalleri	THR272:C.O; THR273:N	Amit
5.33599	Hidrofobik	Alkil	6b:C	Alkil	ILE97	Alkil
5.2341	Hidrofobik	Alkil	6b:C	Alkil	LEU117	Alkil
4.67794	Hidrofobik	Alkil	6b:C	Alkil	VAL267	Alkil
5.0111	Hidrofobik	Alkil	6b:C	Alkil	LEU117	Alkil
4.3034	Hidrofobik	Alkil	6b:C	Alkil	CYS377	Alkil
4.60118	Hidrofobik	Alkil	6b:Br	Alkil	VAL307	Alkil
4.82327	Hidrofobik	Alkil	6b:Br	Alkil	PRO312	Alkil
3.85531	Hidrofobik	Alkil	6b:Br	Alkil	ALA383	Alkil
5.19099	Hidrofobik	Pi-Alkil	6b	Pi-Orbitalleri	LEU117	Alkil
4.22989	Hidrofobik	Pi-Alkil	6b	Pi-Orbitalleri	VAL115	Alkil
4.0829	Hidrofobik	Pi-Alkil	6b	Pi-Orbitalleri	VAL267	Alkil
5.00828	Hidrofobik	Pi-Alkil	6b	Pi-Orbitalleri	PRO312	Alkil
5.23014	Hidrofobik	Pi-Alkil	6b	Pi-Orbitalleri	CYS377	Alkil
5.29164	Hidrofobik	Pi-Alkil	6b	Pi-Orbitalleri	ALA383	Alkil
4.90996	Hidrofobik	Pi-Alkil	6b:C	Alkil	PHE316	Pi-Orbitalleri
5.07907	Hidrofobik	Pi-Alkil	6b:Br	Alkil	PHE369	Pi-Orbitalleri
4.53803	Hidrofobik	Pi-Alkil	6b:C	Alkil	TRP414	Pi-Orbitalleri

Çizelge 5.5. Bileşik 6c ve 3IW2 reseptörü arasındaki etkileşim ayrıntıları.

Etkileşim Mesafesi	Etkileşim Kategorisi	Etkileşim Türleri	Bileşik 6c'nin Etkileşen Atomu		3IW2'nin Etkileşen Kalıntısı	
2.42424	Hidrojen Bağı	C-H Bağı	6c:H10	H-Donör	A:MET264:O	H-Alıcı
3.8304	Hidrofobik	Pi-Sigma	6c	Pi-Orbitalleri	ALA268:CB	C-H
5.05949	Hidrofobik	Pi-Pi T-Şekilli	6c	Pi-Orbitalleri	PHE316	Pi-Orbitalleri
4.8327	Hidrofobik	Pi-Pi T-Şekilli	6c	Pi-Orbitalleri	PHE369	Pi-Orbitalleri
4.79005	Hidrofobik	Amit-Pi İstiflii	6c	Pi-Orbitalleri	THR272:C:O; THR273:N	Amit
5.26222	Hidrofobik	Alkil	6c:C	Alkil	LEU117	Alkil
4.75624	Hidrofobik	Alkil	6c:C	Alkil	VAL267	Alkil
3.84303	Hidrofobik	Alkil	6c:C	Alkil	ALA268	Alkil
4.12939	Hidrofobik	Alkil	6c:C	Alkil	CYS377	Alkil
4.60843	Hidrofobik	Alkil	6c:Br	Alkil	VAL307	Alkil
4.82521	Hidrofobik	Alkil	6c:Br	Alkil	PRO312	Alkil
3.85754	Hidrofobik	Alkil	6c:Br	Alkil	ALA383	Alkil
5.21561	Hidrofobik	Pi-Alkil	6c	Pi-Orbitalleri	LEU117	Alkil
4.35096	Hidrofobik	Pi-Alkil	6c	Pi-Orbitalleri	VAL115	Alkil
4.06827	Hidrofobik	Pi-Alkil	6c	Pi-Orbitalleri	VAL267	Alkil
5.02333	Hidrofobik	Pi-Alkil	6c	Pi-Orbitalleri	PRO312	Alkil
5.21256	Hidrofobik	Pi-Alkil	6c	Pi-Orbitalleri	CYS377	Alkil
5.25882	Hidrofobik	Pi-Alkil	6c	Pi-Orbitalleri	ALA383	Alkil
4.82745	Hidrofobik	Pi-Alkil	6c:C	Alkil	PHE316	Pi-Orbitalleri
5.0983	Hidrofobik	Pi-Alkil	6c:Br	Alkil	PHE369	Pi-Orbitalleri
4.50446	Hidrofobik	Pi-Alkil	6c:C	Alkil	TRP414	Pi-Orbitalleri

Çizelge 5.6. Bileşik 7b ve 3IW2 reseptörü arasındaki etkileşim ayrıntıları.

Etkileşim Mesafesi	Etkileşim Kategorisi	Etkileşim Türleri	Bileşik 7b'nin Etkileşen Atomu		3IW2'nin Etkileşen Kalıntısı	
2.40507	Hidrojen Bağı	C-H bağı	7b:H8	H-Donör	MET264:O	H-Alıcı
3.9831	Hidrofobik	Pi-Sigma	7b	Pi-Orbitalleri	VAL115:CG2	C-H
3.7966	Hidrofobik	Pi-Sigma	7b	Pi-Orbitalleri	ALA268:CB	C-H
5.08756	Hidrofobik	Pi-Pi T-Şekilli	7b	Pi-Orbitalleri	PHE316	Pi-Orbitalleri
4.89946	Hidrofobik	Pi-Pi T-Şekilli	7b	Pi-Orbitalleri	PHE369	Pi-Orbitalleri
5.21434	Hidrofobik	Alkil	7b:C	Alkil	LEU117	Alkil
4.72553	Hidrofobik	Alkil	7b:C	Alkil	VAL267	Alkil
5.0237	Hidrofobik	Alkil	7b:C	Alkil	LEU117	Alkil
4.34168	Hidrofobik	Alkil	7b:C	Alkil	CYS377	Alkil
4.78102	Hidrofobik	Alkil	7b:Cl27	Alkil	VAL307	Alkil
4.89564	Hidrofobik	Alkil	7b:Cl27	Alkil	PRO312	Alkil
3.78172	Hidrofobik	Alkil	7b:Cl27	Alkil	ALA383	Alkil
5.21445	Hidrofobik	Pi-Alkil	7b	Pi-Orbitalleri	LEU117	Alkil
4.08646	Hidrofobik	Pi-Alkil	7b	Pi-Orbitalleri	VAL267	Alkil
5.03245	Hidrofobik	Pi-Alkil	7b	Pi-Orbitalleri	PRO312	Alkil
5.25224	Hidrofobik	Pi-Alkil	7b	Pi-Orbitalleri	CYS377	Alkil
5.21343	Hidrofobik	Pi-Alkil	7b	Pi-Orbitalleri	ALA383	Alkil
4.86094	Hidrofobik	Pi-Alkil	7b:C	Alkil	PHE316	Pi-Orbitalleri
5.13933	Hidrofobik	Pi-Alkil	7b:Cl27	Alkil	PHE369	Pi-Orbitalleri
4.56404	Hidrofobik	Pi-Alkil	7b:C	Alkil	TRP414	Pi-Orbitalleri

Çizelge 5.7. Bileşik 7c ve 3IW2 reseptörü arasındaki etkileşim ayrıntıları.

Etkileşim Mesafesi	Etkileşim Kategorisi	Etkileşim Türleri	Bileşik 7c'nin Etkileşen Atomu		3IW2'nin Etkileşen Kalıntısı	
2.40991	Hidrojen Bağı	C-H Bağı	7c:H8	H-Donör	MET264:O	H-Alıcı
3.79432	Hidrofobik	Pi-Sigma	7c	Pi- Orbitaller	ALA268:CB	C-H
5.10392	Hidrofobik	Pi-Pi T-Şekli	7c	Pi- Orbitalleri	PHE316	Pi- Orbitalleri
4.88247	Hidrofobik	Pi-Pi T-Şekli	7c	Pi- Orbitalleri	PHE369	Pi- Orbitalleri
5.34196	Hidrofobik	Alkil	7c:C	Alkil	ILE97	Alkil
5.22273	Hidrofobik	Alkil	7c:C	Alkil	LEU117	Alkil
4.76349	Hidrofobik	Alkil	7c:C	Alkil	VAL267	Alkil
5.0228	Hidrofobik	Alkil	7c:C	Alkil	LEU117	Alkil
4.30896	Hidrofobik	Alkil	7c:C	Alkil	CYS377	Alkil
4.80468	Hidrofobik	Alkil	7c:Cl27	Alkil	VAL307	Alkil
4.91083	Hidrofobik	Alkil	7c:Cl27	Alkil	PRO312	Alkil
3.77563	Hidrofobik	Alkil	7c:Cl27	Alkil	ALA383	Alkil
5.24753	Hidrofobik	Pi-Alkil	7c	Pi-Orbitalleri	LEU117	Alkil
4.2835	Hidrofobik	Pi-Alkil	7c	Pi-Orbitalleri	VAL115	Alkil
4.07898	Hidrofobik	Pi-Alkil	7c	Pi-Orbitalleri	VAL267	Alkil
5.03911	Hidrofobik	Pi-Alkil	7c	Pi-Orbitalleri	PRO312	Alkil
5.25621	Hidrofobik	Pi-Alkil	7c	Pi-Orbitalleri	CYS377	Alkil
5.17125	Hidrofobik	Pi-Alkil	7c	Pi-Orbitalleri	ALA383	Alkil
4.82225	Hidrofobik	Pi-Alkil	7c:C	Alkil	PHE316	Pi-Orbitalleri
5.17758	Hidrofobik	Pi-Alkil	7c:Cl27	Alkil	PHE369	Pi-Orbitalleri
4.51091	Hidrofobik	Pi-Alkil	7c:C	Alkil	TRP414	Pi-Orbitalleri

Çizelge 5.8. EKO (Co-ligand) ve 3IW2 reseptörü arasındaki etkileşim ayrıntıları.

Etkileşim Mesafesi	Etkileşim Kategorisi	Etkileşim Türleri	EKO'nun etkileşen Atomu		3IW2'nin etkileşen Kalıntısı	
2.77187	H Bağı	C-H Bağı	EKO665:H4	H-Donör	ALA268:O	H-Alıcı
2.66981	H Bağı	C-H Bağı	EKO665:Cl 25	H-Alıcı	SER276:HB2	H-Donör
5.5645	Diğer	Pi-Sülfür	EKO665	Pi-Orbitalleri	CYS377:SG	Sülfür
4.79802	Hidrofobik	Pi-Pi T-Şekli	EKO665	Pi-Orbitalleri	PHE316	Pi- Orbitalleri
4.94229	Hidrofobik	Pi-Pi T-Şekli	EKO665	Pi-Orbitalleri	PHE316	Pi- Orbitalleri
4.70708	Hidrofobik	Pi-Pi T-Şekli	EKO665	Pi-Orbitalleri	PHE369	Pi- Orbitalleri
3.45888	Hidrofobik	Amit-Pi İstifli	EKO665	Pi-Orbitalleri	PHE369:C,O; GLY370:N	Amit
4.93584	Hidrofobik	Alkil	EKO665:Cl 9	Alkil	ILE97	Alkil
5.26461	Hidrofobik	Alkil	EKO665:Cl 9	Alkil	LEU117	Alkil
4.36325	Hidrofobik	Alkil	EKO665:Cl 9	Alkil	VAL267	Alkil
4.48744	Hidrofobik	Alkil	EKO665:Cl 25	Alkil	VAL307	Alkil
4.70298	Hidrofobik	Alkil	EKO665:Cl 25	Alkil	PRO312	Alkil
4.03681	Hidrofobik	Alkil	EKO665:Cl 25	Alkil	ALA383	Alkil
5.09314	Hidrofobik	Pi-Alkil	EKO665	Pi-Orbitalleri	LEU117	Alkil
4.09032	Hidrofobik	Pi-Alkil	EKO665	Pi-Orbitalleri	ALA268	Alkil
5.03376	Hidrofobik	Pi-Alkil	EKO665	Pi-Orbitalleri	VAL313	Alkil
5.09253	Hidrofobik	Pi-Alkil	EKO665	Pi-Orbitalleri	PRO312	Alkil
5.28824	Hidrofobik	Pi-Alkil	EKO665	Pi-Orbitalleri	CYS377	Alkil
4.83972	Hidrofobik	Pi-Alkil	EKO665	Pi-Orbitalleri	ALA383	Alkil
5.34185	Hidrofobik	Pi-Alkil	EKO665:Cl 9	Alkil	PHE316	Pi-Orbitalleri
5.23581	Hidrofobik	Pi-Alkil	EKO665:Cl 25	Alkil	PHE369	Pi-Orbitalleri
4.61858	Hidrofobik	Pi-Alkil	EKO665:Cl 9	Alkil	TRP414	Pi-Orbitalleri

Sonuç olarak bu çalışmada, asetovanilon türevi keton (**3a-b**), alkol (**4a-b**) ve hedef bileşikler olarak da benzil eter yapıları (**6a-h**, **7a-h**) sentezlenmiş, sentezlenen bileşiklerin FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, MS ve elementel analiz gibi çeşitli analiz teknikleri ile karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir.

Sonrasında sentezlenen tüm bileşiklere antilayşmanyal ve antibakteriyel aktivite testleri uygulanmış, bileşiklerden sadece **4a** ve **4b**'de antilayşmanyal aktivite gözlenirken, bileşiklerden çoğunun antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Son olarak da sentezlenen tüm bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri, ADME parametreleri, ilaç benzerliği kurallarının ihlalleri ve ayrıca hem *in vitro* sitotoksite çalışmalarını desteklemek hem de sentezlenen bileşiklerin belirlenen bir reseptör

zerindeki inhibitör etkisini araştırmak için teorik yöntemler kullanılarak moleküler kenetlenme simülasyonları gerçekleştirilmiş olup sonuçları bakımından bazı bileşikler için teorik ve deneysel sonuçların birbirleriyle uyum içerisinde oldukları belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Fuglseth, E., Anthonsen, T. and Hoff, B. H., "New chiral building blocks from acetovanillone using lipase A and B from *Candida antarctica*", *Tetrahedron: Asymmetry*, 17: 1290-1295 (2006).
2. Haser, A., Stumer, C. "Organic synthesis based on Named Reactions and Unnamed reactions", *Pergamon: Kidlington*, pp: 419 (1994).
3. Kazemia, M., Noori, Z., Kohzadi, H., Sayadia, M. and Kazemia, A., "A mild and efficient procedure for the synthesis of ethers from various alkyl halides", *Iranian Chemical Communication*, 1: 43-50 (2013).
4. Alvarez-Builla, J., Vaquero, J. J., Navio, J. L. G., Cabello, J. F., Sunkel, C., de Casa-Juana, M. F. and Santos, L., "1, 5-Bis-(N-benzyl-N, N-diethylammonium) diethylether, dichloride (BBDE C1). A novel bis-ammonium salt as phase transfer catalyst", *Tetrahedron*, 46(3): 967-978 (1990).
5. Fendler, J. H., "Catalysts in micellar and macromolecular system", *Academic press*, Newyork, pp 538 (1975).
6. Bhaskar, G., Solomon, M., Babu, G., "Muralidharan, D. and Perumal, P. T., "A simple and an efficient indium trichloride catalyzed benzyl etherification", *Indian Journal of Chemistry*, 49: 795-801 (2010).
7. Rao, H. S. P. and Senthilkumar, S. P. "A convenient procedure for the synthesis of allyl and benzyl ethers from alcohols and phenols", *Journal of Chemical Sciences*, 113(3): 191-196 (2001).
8. Stick, R. V. and Williams, S., "Carbohydrates: the essential molecules of life", *Elsevier Science*, pp 496 (2009).
9. He, L., Wang, Q., Zhou, G. C., Guo, L. and Yu, X. Q., "Copper-catalyzed cleavage of benzyl ethers with diacetoxyiodobenzene and p-toluenesulfonamide", *Arkivoc*, 12: 103-108 (2008).
10. Wuts, P. G. and Greene, T. W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey (2006).
11. Li, X., Saleh, Z., Egri, B., Hourani, A., Harding, L., Baryal, K. N. and Zhu, J., "Selective deprotection of benzyl (Bn) ethers in the presence of paramethoxybenzyl (PMB) ethers", *Tetrahedron Letters*, 56(11): 1420-1422 (2015).

12. Jung, M. E. and Koch, P., "Mild, selective deprotection of PMB ethers with triflic acid/1, 3-dimethoxybenzene", *Tetrahedron Letters*, 52(46): 6051-6054 (2011).
13. Mohn, W. W., van der Geize, R., Stewart, G. R., Okomato, S., Liu, J., Dijkhuizen, L. and Eltis, L. D., "The actinobacterial *mce4* locus encodes a steroid transporter", *Journal of Biological Chemistry*, 283(51): 35368-35374 (2008).
14. World Health Organization. Global tuberculosis report. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/137094> (2014).
15. Cole, S., Brosch, R., Parkhill, J. *et al.*, "Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence", *Nature*, 393: 537-544 (1998).
16. Kelly, S. L., Kelly, D. E., Jackson, C. J., Warrilow, A. G. S. and Lamb, D. C., "The Diversity and Importance of Microbial Cytochromes P450", In: Ortiz de Montellano P.R. (eds) Cytochrome P450. *Springer*, Boston, MA. (2005).
17. White, T. C., "Mechanisms of resistance to antifungal agents. in: Murray P R, Baron E J, Pfaller M A, Jorgensen J H and Tenover F C. Manual of clinical microbiology", 8th ed. *Washington D C. Am. Soc. for Microbiology Press*, p. 1869-1879 (2003).
18. Yam, K. C., D'Angelo, I., Kalscheuer, R., Zhu, H., Wang, J-X, et al. "Studies of a Ring-Cleaving Dioxygenase Illuminate the Role of Cholesterol Metabolism in the Pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis*" *PLoS Pathog*, 5(3): e1000344 (2009).
19. Nesbitt, N. M., Yang, X., Fontán, P., Kolesnikova, I., Smith, I., Sampson, N. S., Dubnau, E., "A thiolase of *Mycobacterium tuberculosis* is required for virulence and production of androstenedione and androstadienedione from cholesterol", *Infection and Immunity*, 78(1): 275-282 (2010).
20. Pandey, A. K. and Sasseti, C. M., "Mycobacterial persistence requires the utilization of host cholesterol", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(11): 4376-4380 (2008).
21. Rengarajan, J., Bloom, B. R. and Rubin, "Genome-wide requirements for *Mycobacterium tuberculosis* adaptation and survival in macrophages", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(23): 8327-8332 (2005).
22. Sasseti, C. M. and Rubin, E. J., "Genetic requirements for mycobacterial survival during infection", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(22): 12989-12994 (2003).

23. McLean, K. J., Lafite, P., Levy, C., Cheesman, M. R., Mast, N., Pikuleva, I. A., Leys, D., Munro, A. W., "The Structure of Mycobacterium tuberculosis CYP125: molecular basis for cholesterol binding in a P450 needed for host infection", *Journal of Biological Chemistry*, 284(51): 35524-35533 (2009).
24. Capyk, J. K., Kalscheuer, R., Stewart, G. R., Liu, J., Kwon, H., Zhao, R., Okamoto, S., Jacobs, W. R. Jr., Eltis, L. D., Mohn, W. W., "Mycobacterial cytochrome p450 125 (cyp125) catalyzes the terminal hydroxylation of c27 steroids", *Journal of Biological Chemistry*, 284(51): 35534-35542 (2009).
25. Hart, H., Craine, L. E., Hart, D. J., Hadad, C. M., "Organic Chemistry, A Short Course, 12th ed.", *Houghton Mifflin Company*, 234-237 (2011).
26. Atkins, C.R and Carey, F.A, "Organic Chemistry: A Brief Course, Third ed.", *Mc Graw Hill*, New York, 253-254 (2009).
27. Solomons, G. T. W., Fryhle, C. B., "Organic Chemistry, Seventh ed.", Gürol Okay/ Yılmaz Yıldırım, *Literatür Yayıncılık*, İstanbul, 503-504 (2002).
28. Yıldırım, Y., "Organik Kimya, Yaşamın Kalbi", *Bilim Yayıncılık*, Ankara, 487 (2011).
29. Chen, Q., Zhang, H-X., Yang, J-X., "Pd(OAc)₂-catalyzed synthesis of benzyl phenyl ether derivatives with H₂O₂ as an oxidant in neat water", *Catalysis Communications*, 119: 115-118 (2019).
30. Nikolova, I., Slavchev, I., Ravutsov, M., Dangelov, M., Nikolova, Y., Zagranjarska, I., Stoyanova, A., Nikolova, N., Mukova, L., Grozdanov, P., Nikolova, R., Shivachev, B., Kuz'min, V. E., Ognichenko, N. L., Galabov, S. A., Dobrikov, M. G., "Anti-enteroviral activity of new MDL-860 analogues: Synthesis, *in vitro/in vivo* studies and QSAR analysis", *Bioorganic Chemistry*, 85: 487-497 (2019).
31. López, J. J. and Pérez E. G., "New convergent one pot synthesis of amino benzyl ethers bearing a nitrogen-containing bicycle", *Synthetic Communications*, 49(5): 715-723 (2019).
32. Suttisintong, K., Palakhachane, S., Athipornchai, A., Pimtong, W. and Limpachayaporn, P., "Synthesis and evaluation of anti-tyrosinase activity of phenyl benzyl ether derivatives: Effects of functional groups and their positions", *Science, Engineering and Health Studies*, 12(2): 111-123 (2018).
33. Nanao, H., Sasaki, H., Sata, O., Yamaguchi, A., Shirai, M., "Benzyl methyl ether production from benzyl alcohol and methanol in carbonic water", *Catalysis Today*, 309: 31-34 (2018).
34. Xueqiang, W., Li C., Wang X., Wang Q., Dong Q-X., Duan A. and Zhao W., "Metal-Free Etherification of Aryl Methyl Ether Derivatives by C-OMe Bond Cleavage", *Organic Letters*, 20: 4267-4272 (2018).

35. Patel, N., O'Malley, T., Zhang, Y., Xia, Y., Sunde, B., Flint, L., Korkegian, A., Loerger, T., R., Sacchetti, J., Alley, M., R., K., Parish, T., "A novel 6-benzyl ether benzoxaborole is active against *Mycobacterium tuberculosis in vitro*", *Antimicrobial Age Chemotherapy*, 61(9): e01205- e01217 (2017).
36. Zhang, L., Gonzales-de-Castro, A., Chen, C., Li, F., Xi, S., Xu, L., Xia, J., "Iron-catalyzed cross etherification of alcohols to form unsymmetrical benzyl ethers", *Molecular Catalysis*, 433: 62-67 (2017).
37. Li, X., Saleh, Z., Egri, B., Hourani, A., Harding, L., Baryl, N. K., Zhu, J., "Selective deprotection of benzyl (Bn) ethers in the presence of para methoxybenzyl (PMB) ethers", *Tetrahedron Letters*, 56(11): 1420-1422 (2015).
38. Arunadevi, S., Renuga, A. and Sakthivel, P., "Synthesis, characterization and biological study of aryl benzyl ethers using micelles as a phase transfer catalyst", *Pelagia Research Library*, 6(11): 32-36 (2015).
39. Ruso, S. J., Rajendiran, N., Kumaran, N.S., Manickam, G., "A unified approach for the synthesis of symmetrical and unsymmetrical dibenzyl ethers from aryl aldehydes through reductive etherification", *Journal of Saudi Chemical Society*, 20: 330-335 (2014).
40. Patrick, D. A., Bakunov, S. A., Bakunova, S. M., Jones, K. S., Wenzler, T., Barszcz, T., Kumar, A., Boykin, D. W., Werboyetz, K. A., Brun, R. and Tidwell, R. R., "Synthesis and antiprotozoal activities of benzyl phenyl ether diamidine derivatives", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 67: 310-324 (2013).
41. Sapkota, K., Roh, E., Lee, E., Ha, E. M., Yang, J. H., Lee, E. S. and Na, Y., "Synthesis and anti-melanogenic activity of hydroxyphenyl benzyl ether analogues", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19(7), 2168-2175 (2011).
42. Bayraktar, M., "Fenil ve Benzotriazol Süstitüe Benzil Eterlerin Sentezi", *Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Zonguldak, 25-35 (2010).
43. Kuwano, R. and Kusano, H., "Benzyl protection of phenols under neutral conditions: Palladium-catalyzed benzylations of phenols", *Organic Letters*, 10(10): 1979-1982 (2008).
44. Güven, Ö. Ö., Erdoğan, T., Göker, H. and Yıldız, S., "Synthesis and antimicrobial activity of some novel phenyl and benzimidazole substituted benzyl ethers", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17: 2233-2236 (2007a).
45. Güven, Ö. Ö., Erdoğan, T., Göker, H. and Yıldız, S., "Synthesis and antimicrobial activity of some novel furyl and benzimidazole substituted benzyl ethers", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 44: 731-734 (2007b).

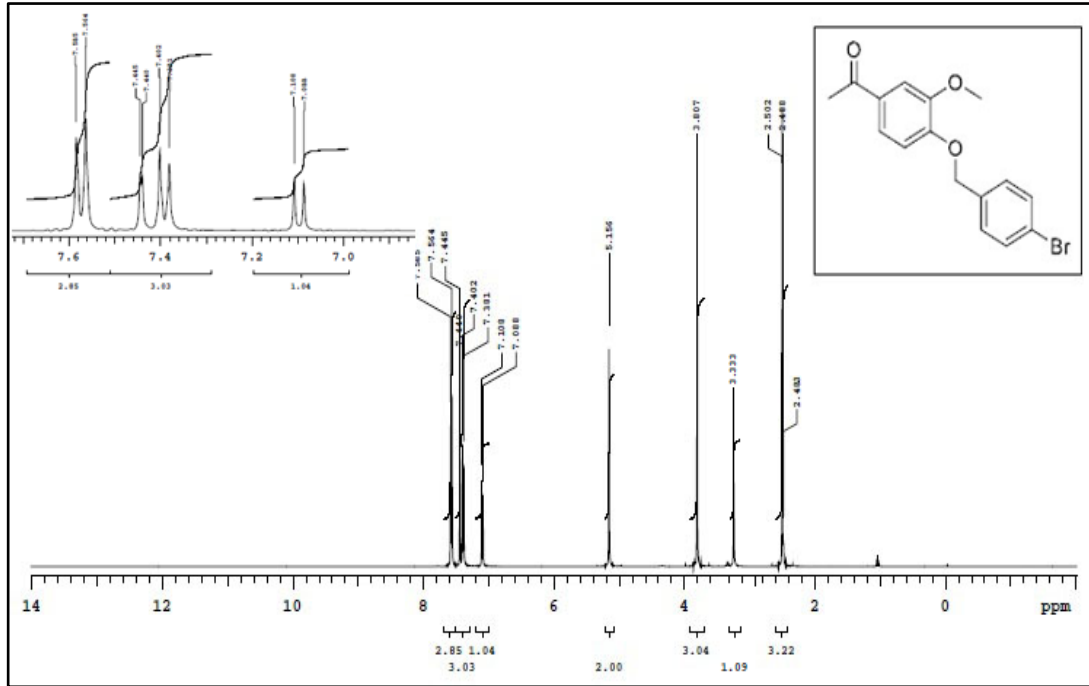
46. Chen, G., Chan, A. S. C. and Kwong, F. Y., "Palladium-catalyzed C–O bond formation: direct synthesis of phenols and aryl/alkyl ethers from activated aryl halides", *Tetrahedron Letters*, 48(3): 473-476 (2007).
47. Manivel, P., Rai, N. P., Jayashankara, V. P. and Arunachalam, P. N., "Base catalyzed Mitsunobu reactions as a tool for the synthesis of aryl sec-alkyl ethers" *Tetrahedron Letters*, 48(15):2701-2705 (2007).
48. Kim, J., Lee, M., Kang, S., Park, J., Lim, Y., Koh, D., Park, K. and Chong Y., "Prediction of the Antagonistic Activity of Aryl Benzyl Ethers against LTD4 by Using 3D-CoMFA Model Developed with Pranlukast Analogues", *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 27(7): 1025-1030 (2006).
49. D'Angelo, N. D., Peterson, J. J., Booker, S. K., Fellows, I., Dominguez, C., Hungate, R., Reider, P. J. and Kim T-S., "Effect of microwave heating on Ullmann-type heterocycle-aryl ether synthesis using chloro-heterocycles", *Tetrahedron Letters*, 47(29): 5045-5048 (2006).
50. Odejinmi, S. I. and Wiemer, D. F., "Application of benzyl protecting groups in the synthesis of prenylated aromatic compounds", *Tetrahedron Letters*, 46(22): 3871-3874 (2005).
51. Watanabe, M., Nishiyama, M. and Koie, Y., "Palladium/P(t-Bu)₃-catalyzed synthesis of aryl t-butyl ethers and application to the first synthesis of 4-chlorobenzofuran", *Tetrahedron Letters*, 40: 8837-8840 (1999).
52. Rano, T. A. and Chapman, K. T., "Solid Phase Synthesis of Aryl Ethers Via the Mitsunobu Reaction", *Tetrahedron Letters*, 36(22): 3789-3792 (1995).
53. Godfrey, J. D., Mueller, R. H., Sedergran, T. C., Soundrarajan, N. and Collandrea, J. V., "Improved Synthesis of Aryl 1,1-Dimethylpropargyl Ethers", *Tetrahedron Letters*, 35: 6405-6408 (1994).
54. Nakib, T. A., Meegan, M. J. and Burke, M. L., "Synthesis of 1-[2-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)-2-benzyloxyethyl]-1-*H*-imidazoles and 1-[2-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)-2-benzyloxyethyl]-1-*H*-1,2,4-triazoles with antifungal activity", *Journal of Chemical Research*, 5: 170-171 (1994).
55. *CLSI; Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth informational Supplement M100-S25*, 2015. Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA (2015).
56. Hanwell, M. Curtis, D., Lonie, D. C., Vandermeersch, T., Zurek, E. and Hutchison, G., "Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform", *Journal of Cheminformatics*, 4: 1-17 (2012).

57. Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V., “SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules”, *Scientific Reports*, 7: 42717 (2017).
58. Daina, A., Michielin, O. & Zoete, V., “iLOGP: a simple, robust, and efficient description of n-octanol/water partition coefficient for drug design using the GB/SA approach”, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 54: 3284-3301 (2014).
59. Dallakyan, S. and Olson, A. J. S. “Small-molecule library screening by docking with PyRx”, *Chemical Biology: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, Springer, pp. 243-250 (2015).
60. Solis, F. J. and Wets, R. J.-B., “Minimization by random search techniques”, *Mathematics of Operations Research*, 6: 19-30 (1981).
61. Huey, R., Morris, G. M., Olson, A. J. & Goodsell, D. S., “ A semiempirical free energy force field with charge-based desolvation”, *Journal of Computational Chemistry*, 28: 1145-1152 (2007).
62. Trott, O. & Olson, A. J. , “AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading”, *Journal of Computational Chemistry*, 31: 455-461 (2010).
63. Biovia, D. S., “Discovery studio modeling environment”, *San Diego: Dassault Systèmes* (2017).
64. Markell, E. K., John, D. T., Krotoski, W. A., “Markell and Voge’s Medical Parasitology”, WB Saunders, Philadelphia, USA, pp. 340-345 (1999).
65. Corral, M. J., González, E., Cuquerella, M. and Alunda, J. M. “Improvement of 96-well microplate assay for estimation of cell growth and inhibition of leishmania with alamar blue”, *Journal of Microbiological Methods*, 94: 111-116 (2013).
66. Sundar, S. and Chakravarty, J. “Leishmaniasis: an update of current pharmacotherapy”, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 14: 53-63 (2013).
67. Yeşilova, Y., Turan, E., Altın-Sürücü, H., Aksoy, M. ve Ozbilgin, A. “Sistemik lipozomal amfoterisin B tedavisine cevap veren kutanöz leishmaniasis olgusu” *Turkiye Parazitoloji Dergisi*, 39: 63-65 (2015).
68. Monge-Maillo, B. and Lopez-Velez R. “Therapeutic Options for Visceral Leishmaniasis”, *Drugs*, 73(17): 1863-1888 (2013).
69. Mikus, J. and Steverding, D. “A simple colorimetric method to screen drug cytotoxicity against leishmania using the dye alamar blue”, *Parasitology International*, 48: 265-269 (2000).

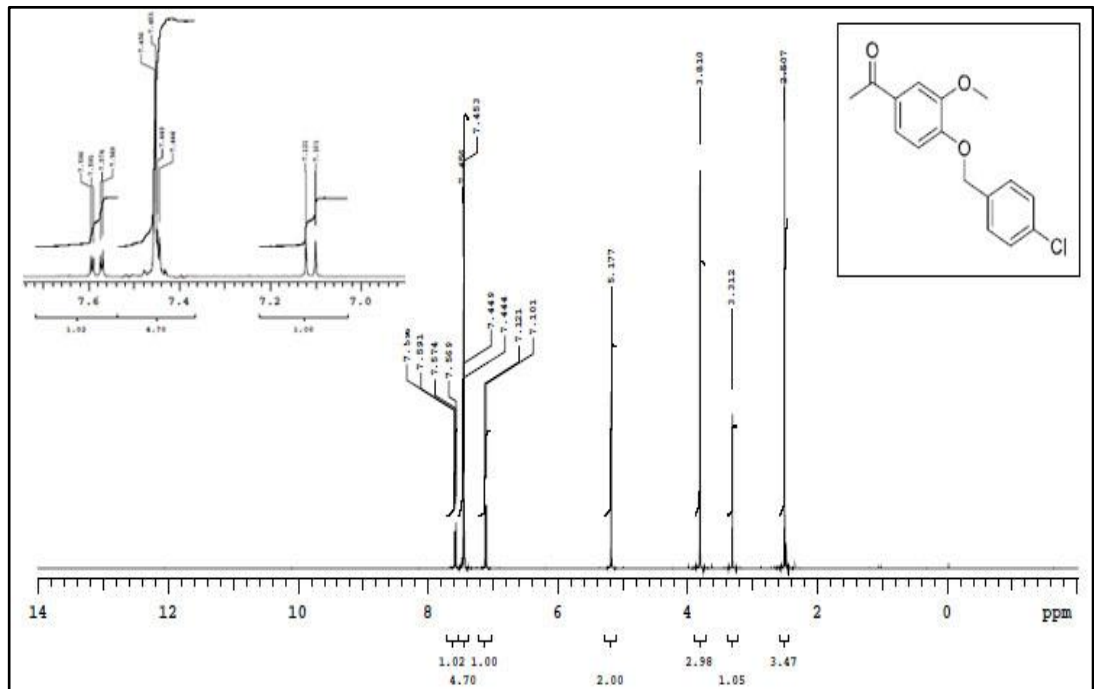
70. Er, M., Ozer, A., Direkel, Ş., Karakurt, T. and Tahtaci, H., “Novel substituted benzothiazole and Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]Thiadiazole derivatives: Synthesis, characterization, molecular docking study, and investigation of their in vitro antileishmanial and antibacterial activities”, *Journal of Molecular Structure*, 1194: 284-296 (2019).
71. Yadav, P. S. and Devprakash, G. P., “Senthilkumar, Benzothiazole: different methods of synthesis and diverse biological activities”, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 3(1): 1-7 (2011).
72. Tutar, E., Köksalan, E. ve Akyol, İ., “Gıdalarda Bulunan Mikrobiyal Patojenlerin Karakterizasyonunda Real Time PCR Teknolojisi”, *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 18(4): 26-39 (2015).
73. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. & Feeney, P. J., “ Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23: 3-25 (1997).
74. Ghose, A. K., Viswanadhan, V. N. and Wendoloski, J. J., “ A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases”, *Journal of Combinatorial Chemistry*, 1: 55-68 (1999).
75. Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W. and Kopple, K. D., “Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates”, *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12): 2615-2623 (2002).
76. Egan, W. J., Merz, K. M. and Baldwin, J. J., “ Prediction of drug absorption using multivariate statistics”, *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(21): 3867-3877 (2000).
77. Muegge, I., Heald, S. L. and Brittelli, D., “ Simple selection criteria for drug-like chemical matter”, *Journal of Medicinal Chemistry*, 44(12): 1841-1846 (2001).
78. Delaney, J. S., “ ESOL: estimating aqueous solubility directly from molecular structure”, *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 44(3): 1000-1005 (2004).
79. Potts, R. O. and Guy, R. H., “ Predicting skin permeability”, *Pharmaceutical Research*, 9: 663-669 (1992).

EK AÇIKLAMALAR A.

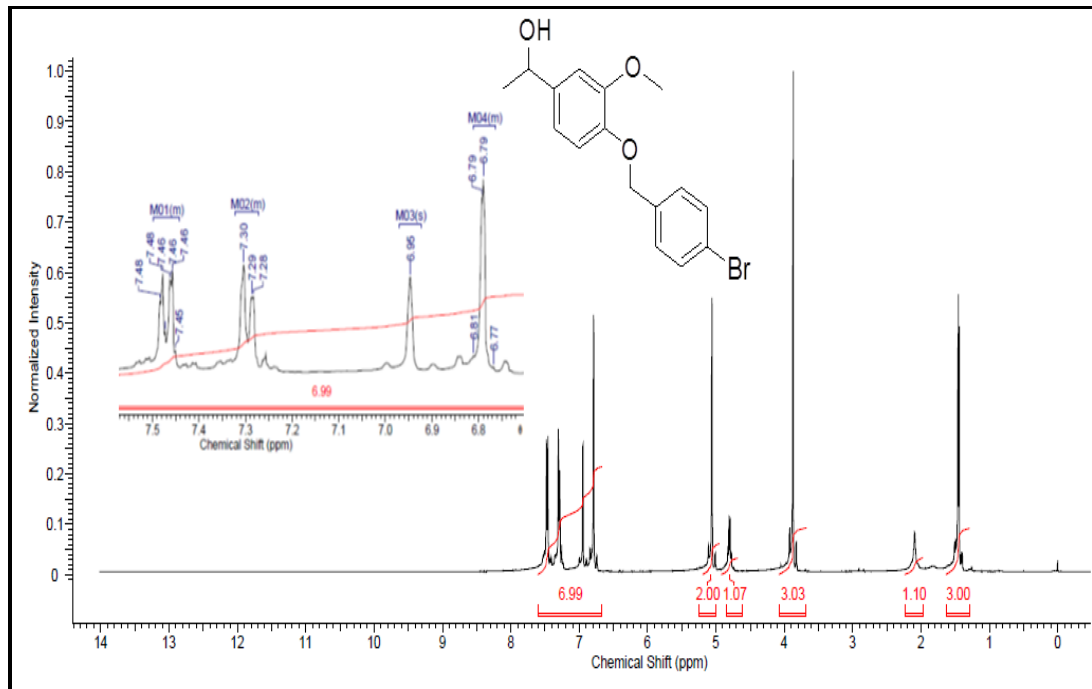
BİLEŞİKLERİN ¹H NMR SPEKTRUMLARI



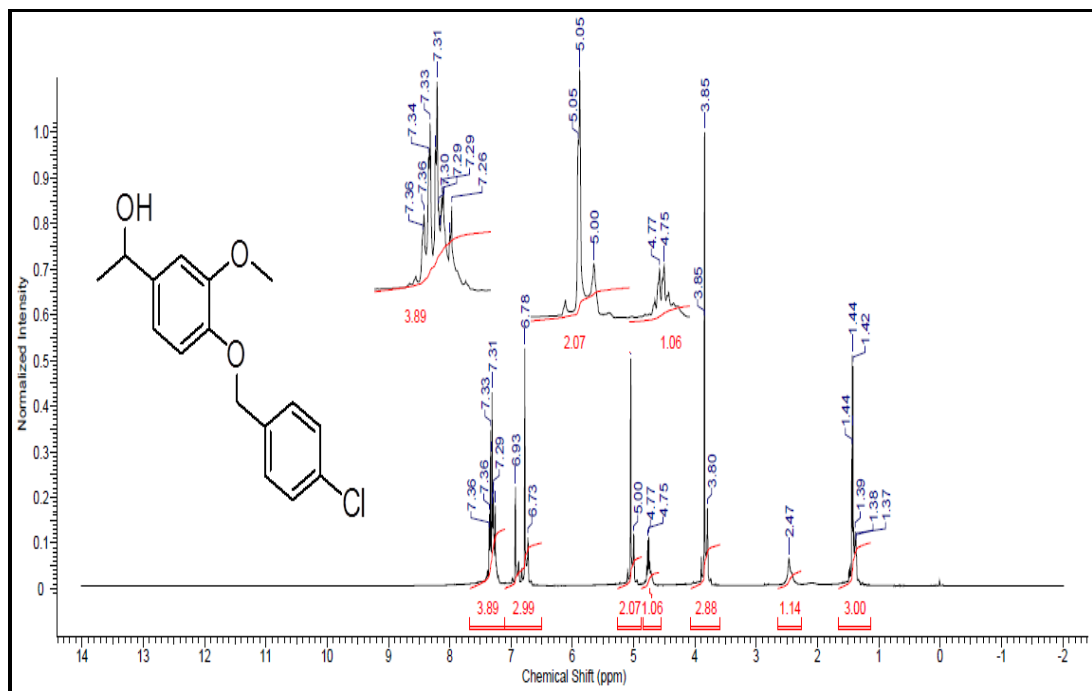
Şekil Ek A.1. ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6) (3a).



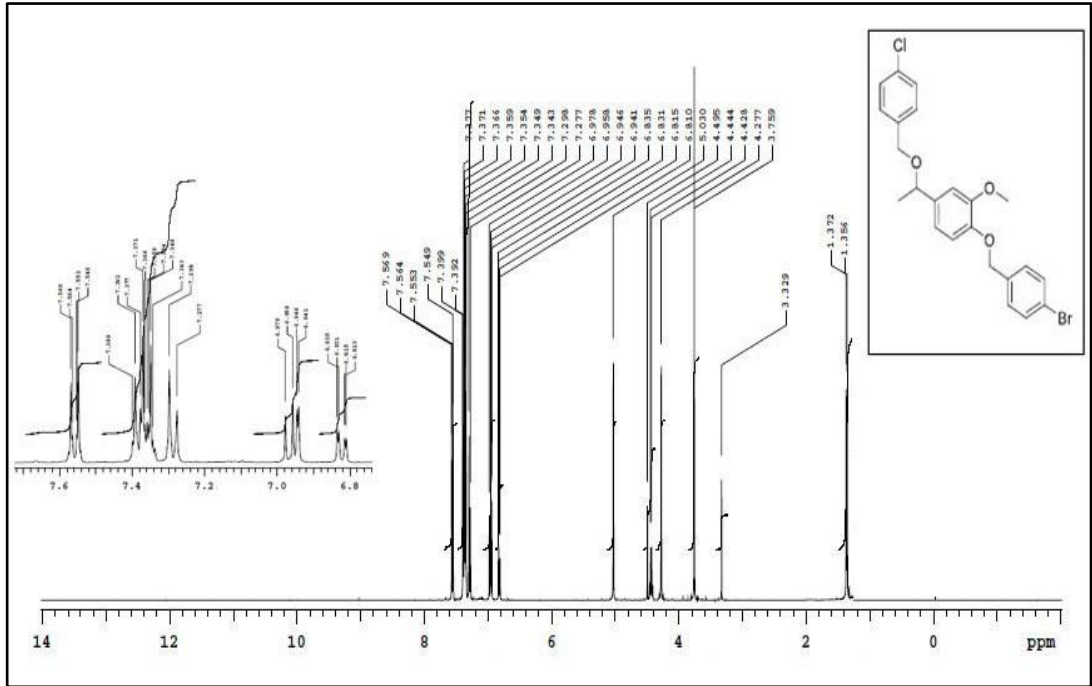
Şekil Ek A.2. ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6) (3b).



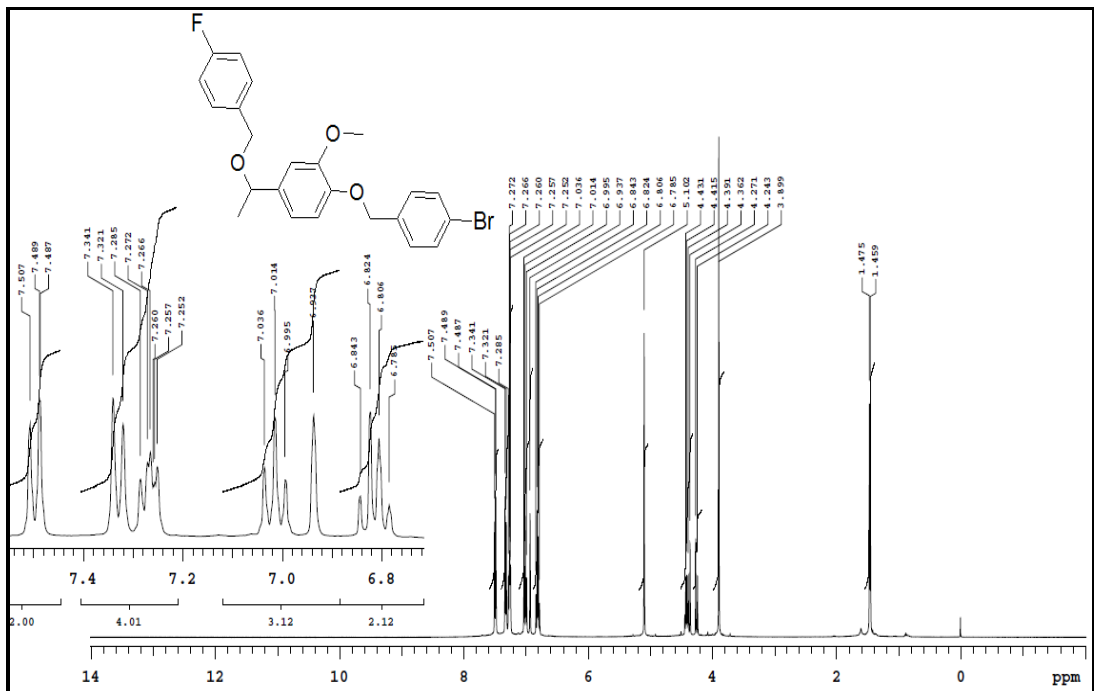
Şekil Ek A.3. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (4a).



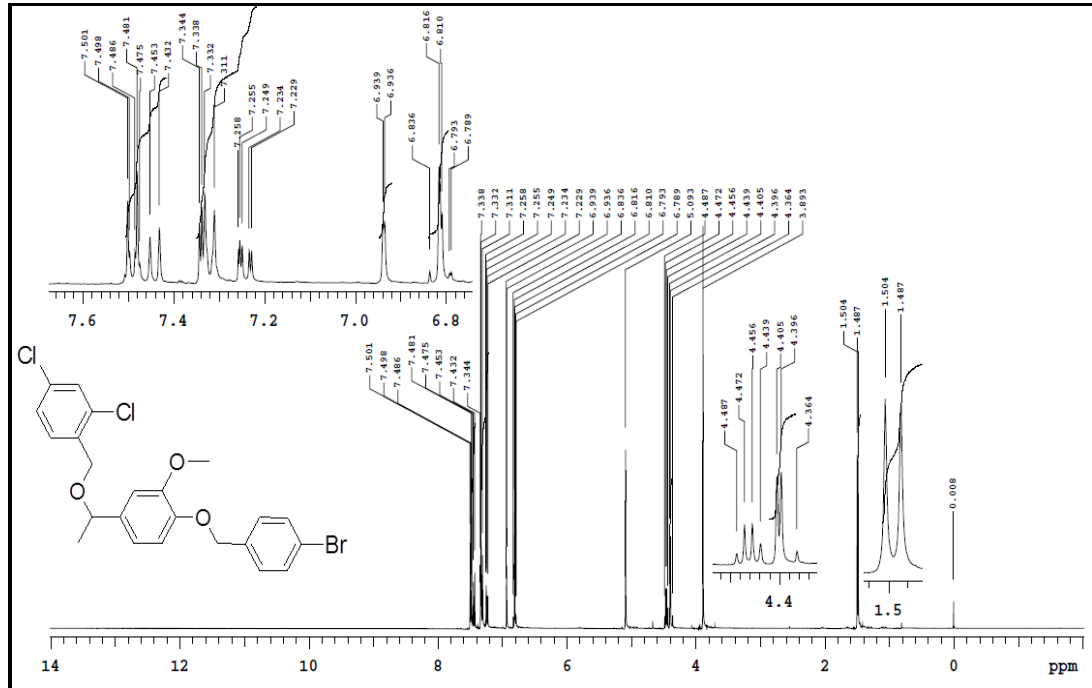
Şekil Ek A.4. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (4b).



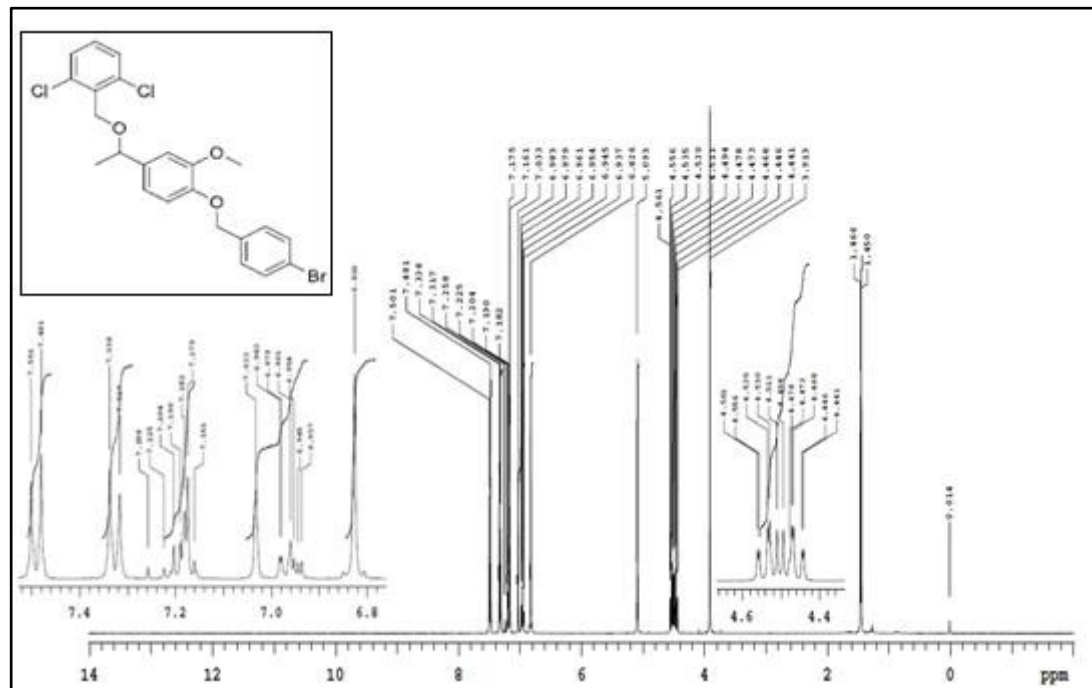
Şekil Ek A.7. ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆) (**6c**).



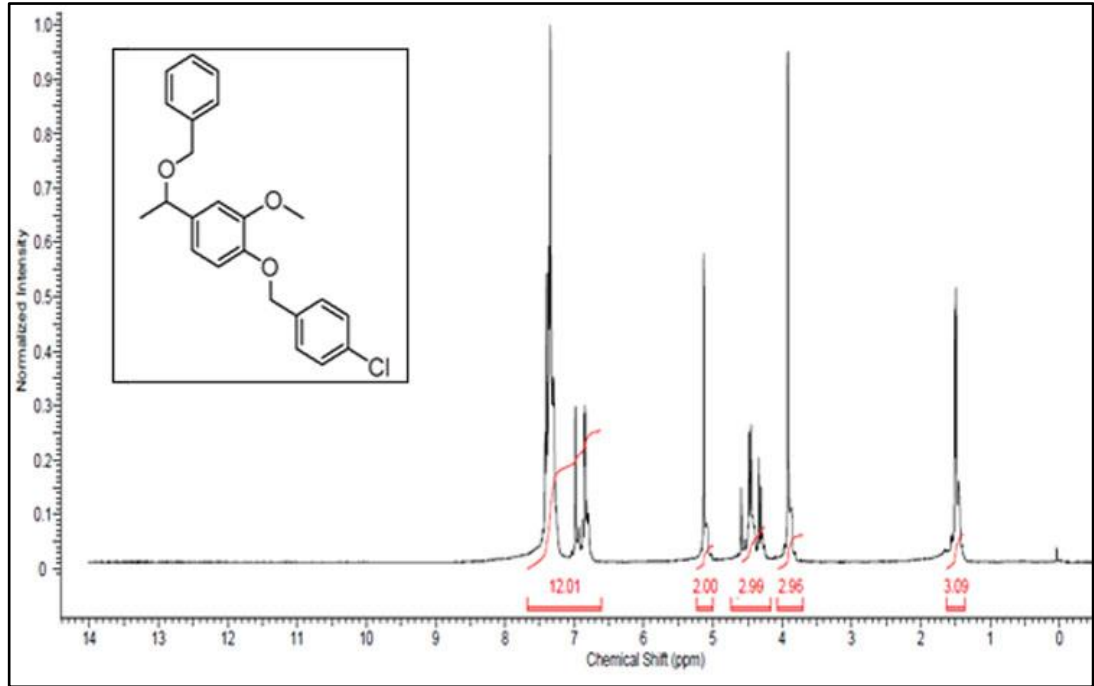
Şekil Ek A.8. ¹H NMR spektrumu (CDCl₃) (**6d**).



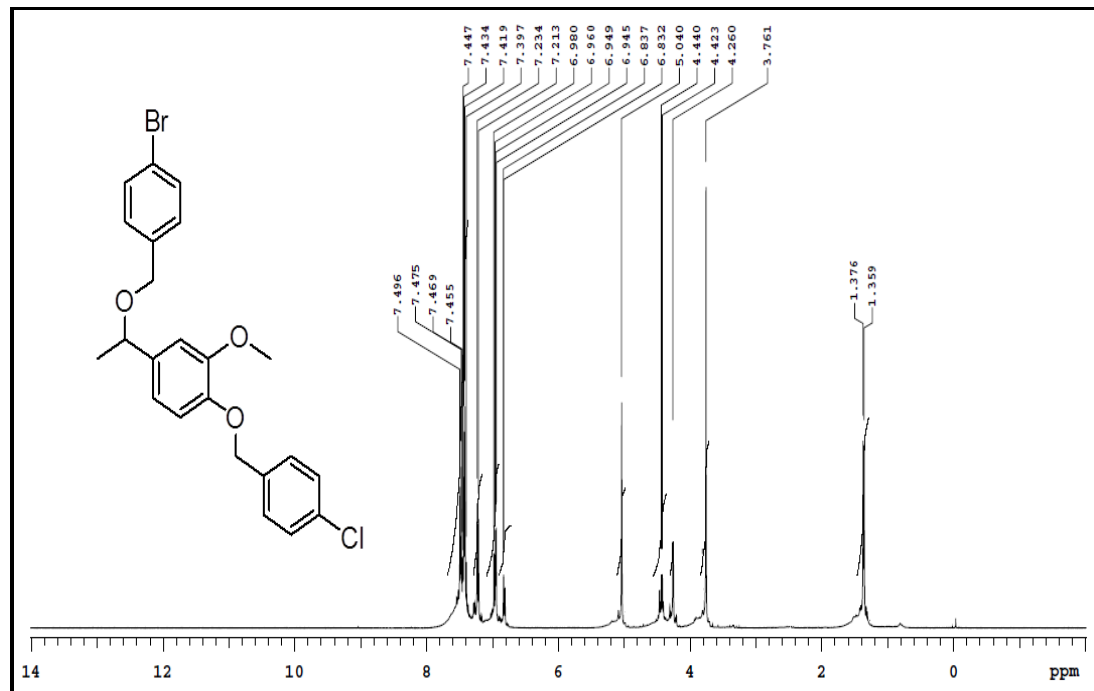
Şekil Ek A.9. ¹H NMR spektrumu (CDCl₃) (**6e**).



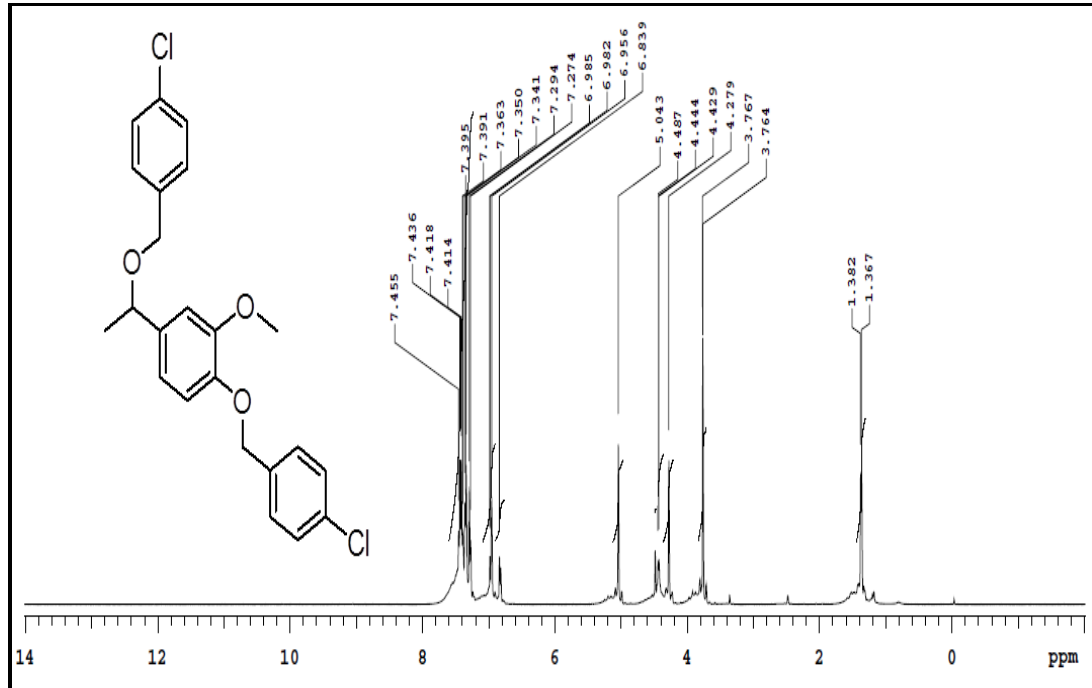
Şekil Ek.10. ¹H NMR spektrumu (CDCl₃) (**6f**).



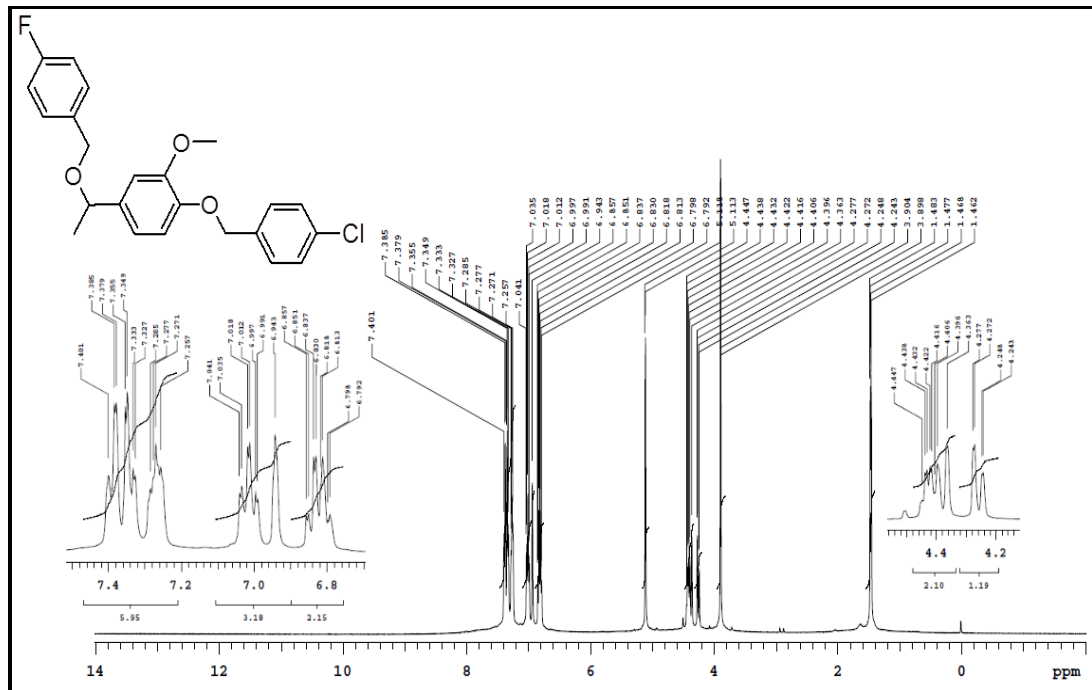
Şekil Ek A.13. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (**7a**).

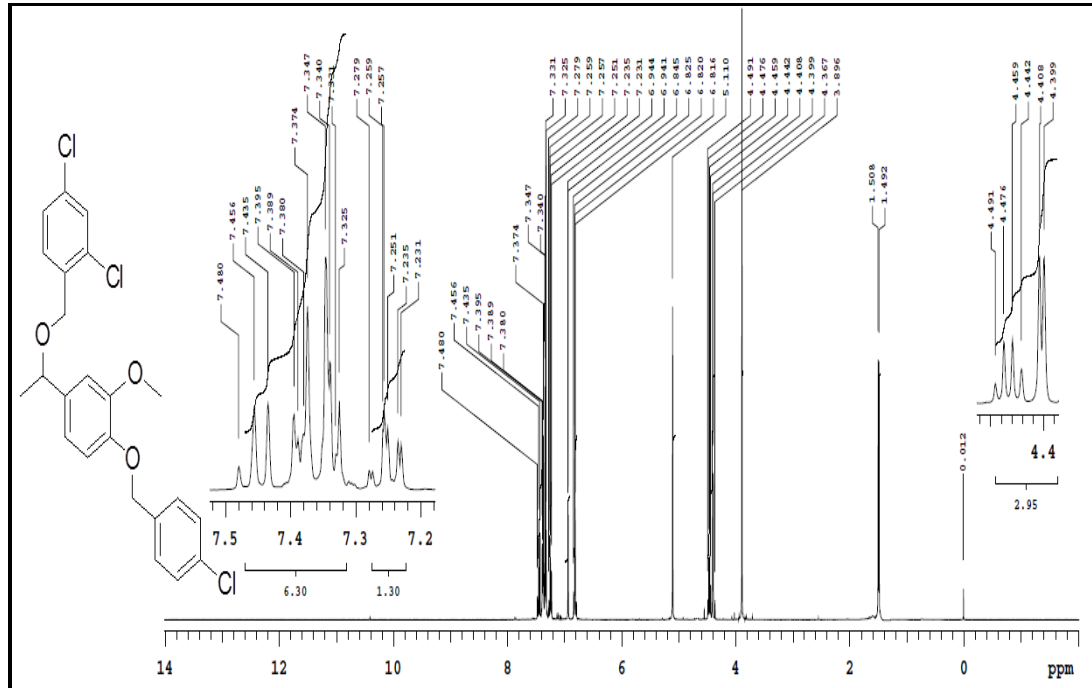


Şekil Ek A.14. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (**7b**).

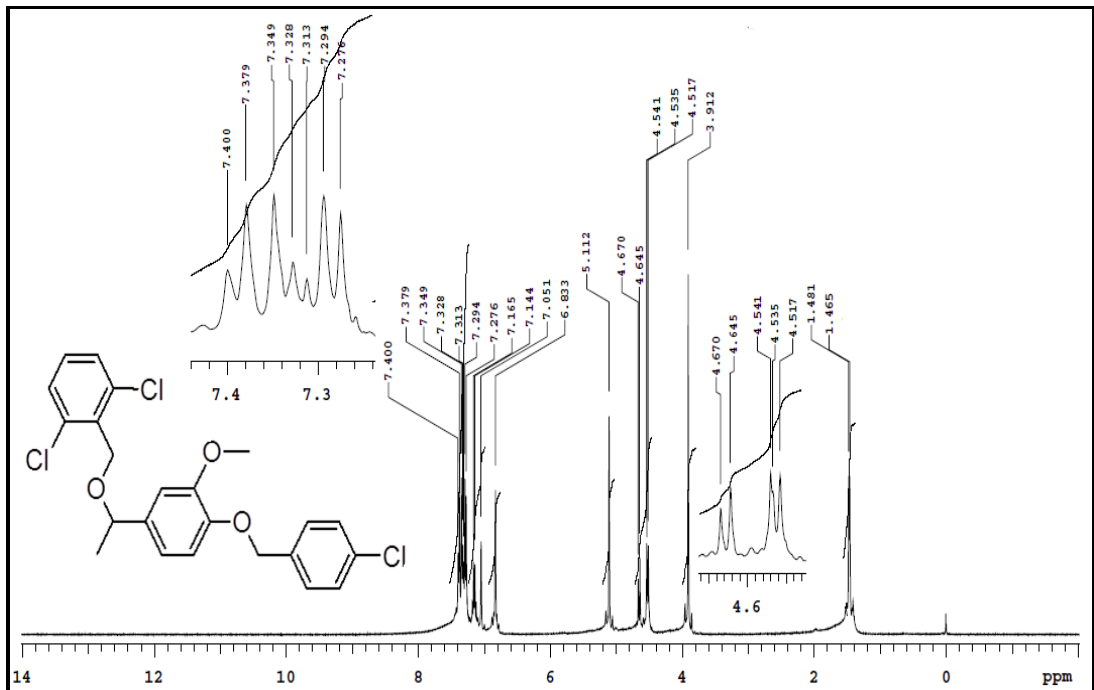


Şekil Ek A.15. ¹H NMR spektrumu (CDCl₃) (**7c**).

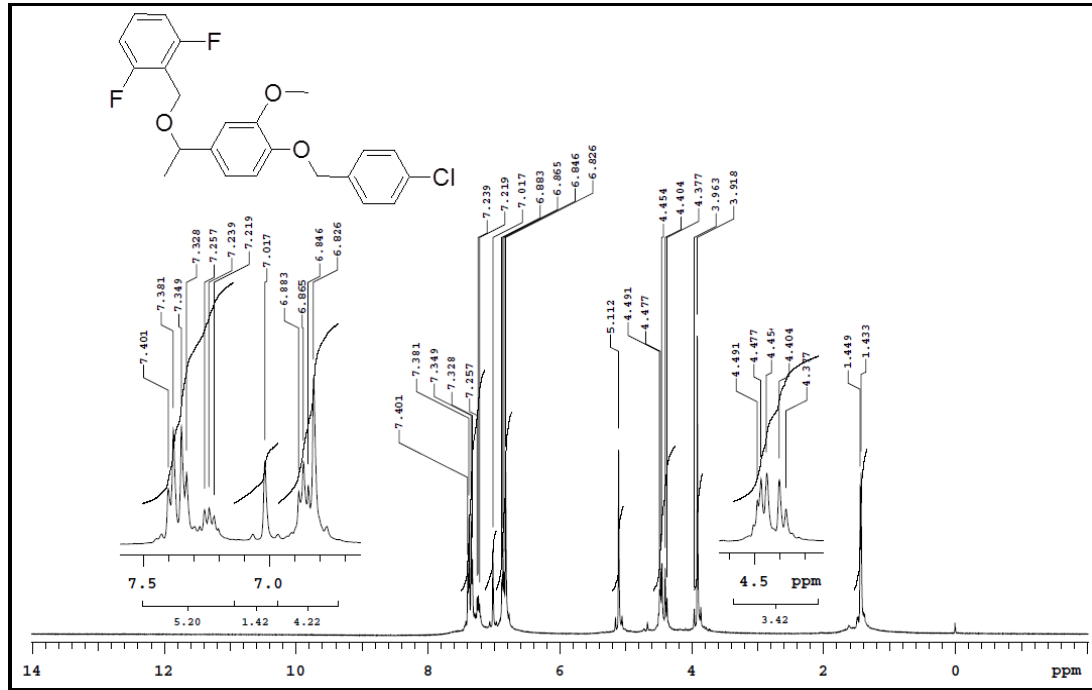




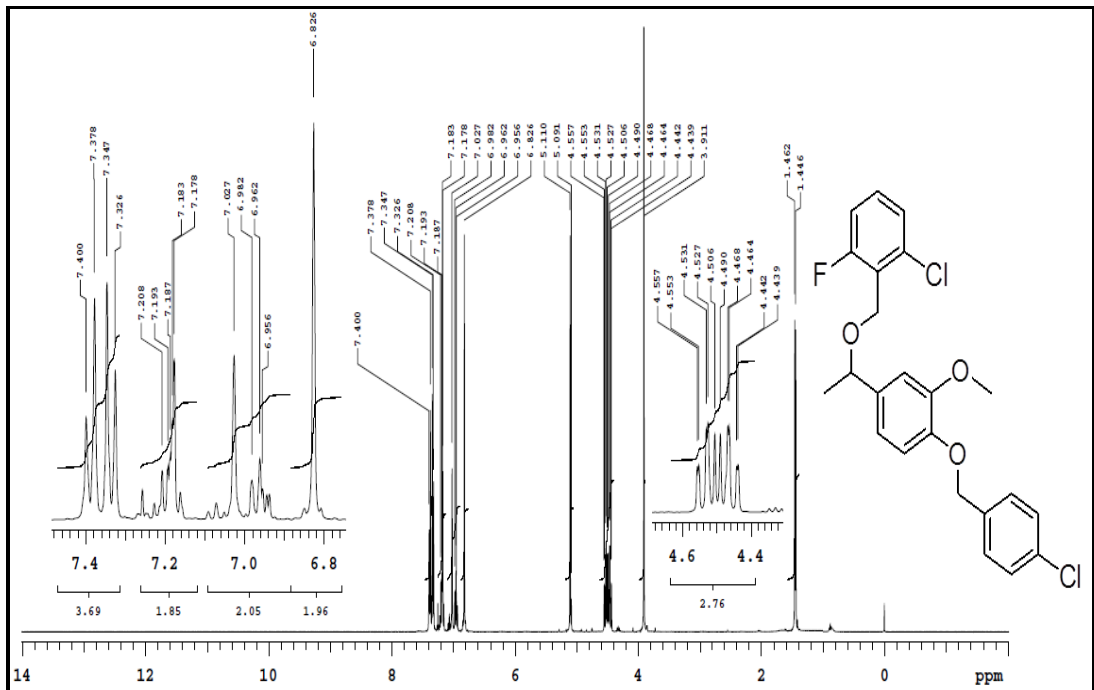
Şekil Ek A.17. ¹H NMR spektrumu (CDCl₃) (**7e**).



Şekil Ek A.18. ¹H NMR spektrumu (CDCl₃) (**7f**).



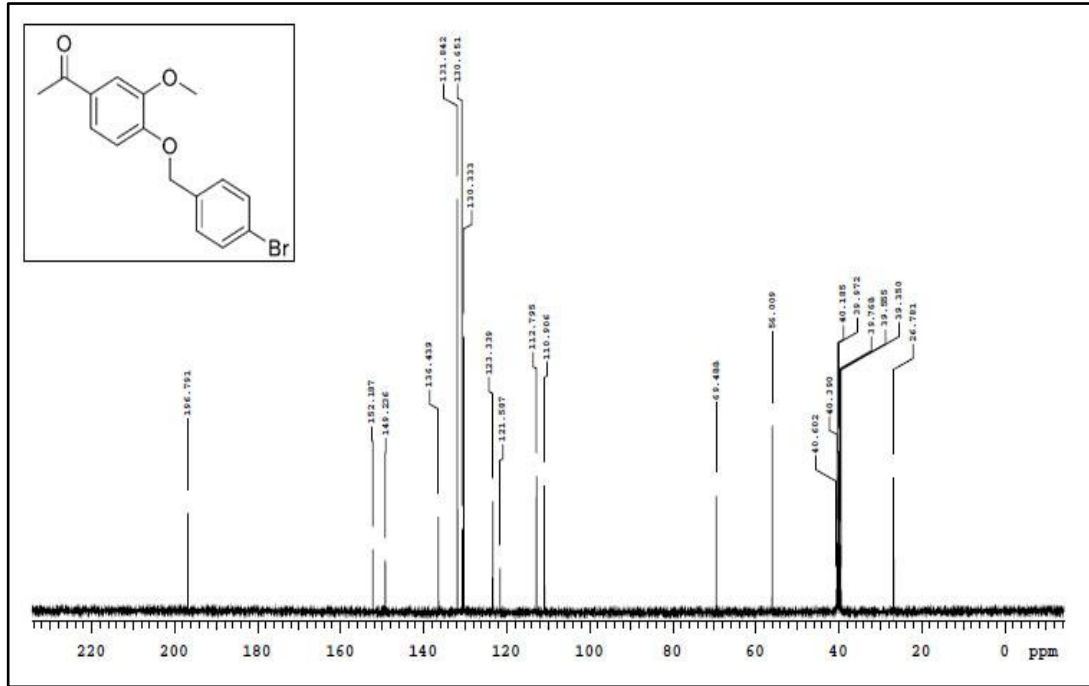
Şekil Ek A.19. ¹H NMR spektrumu (CDCl₃) (**7g**).



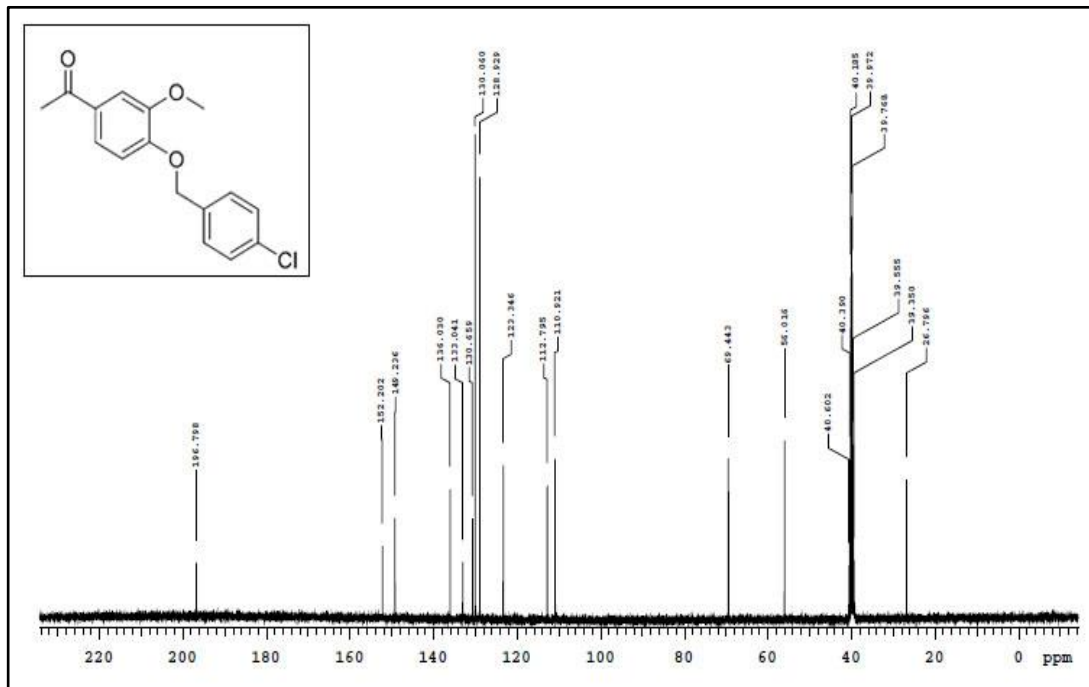
Şekil Ek A.20. ¹H NMR spektrumu (CDCl₃) (**7h**).

EK AÇIKLAMALAR B.

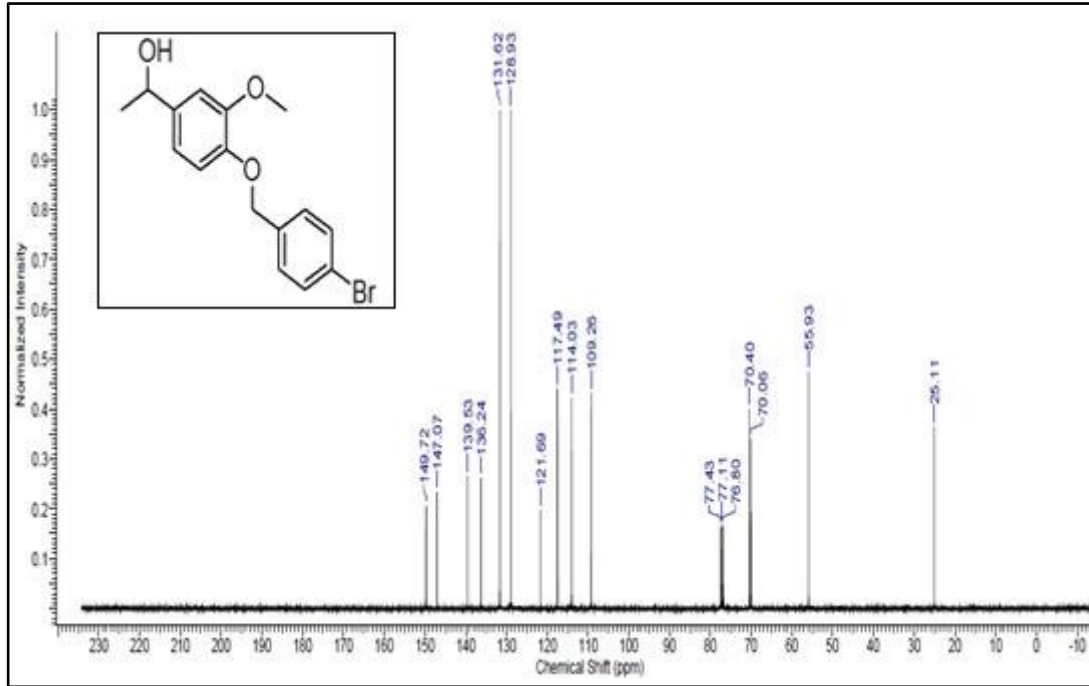
BİLEŞİKLERİN ¹³C NMR SPEKTRUMLARI



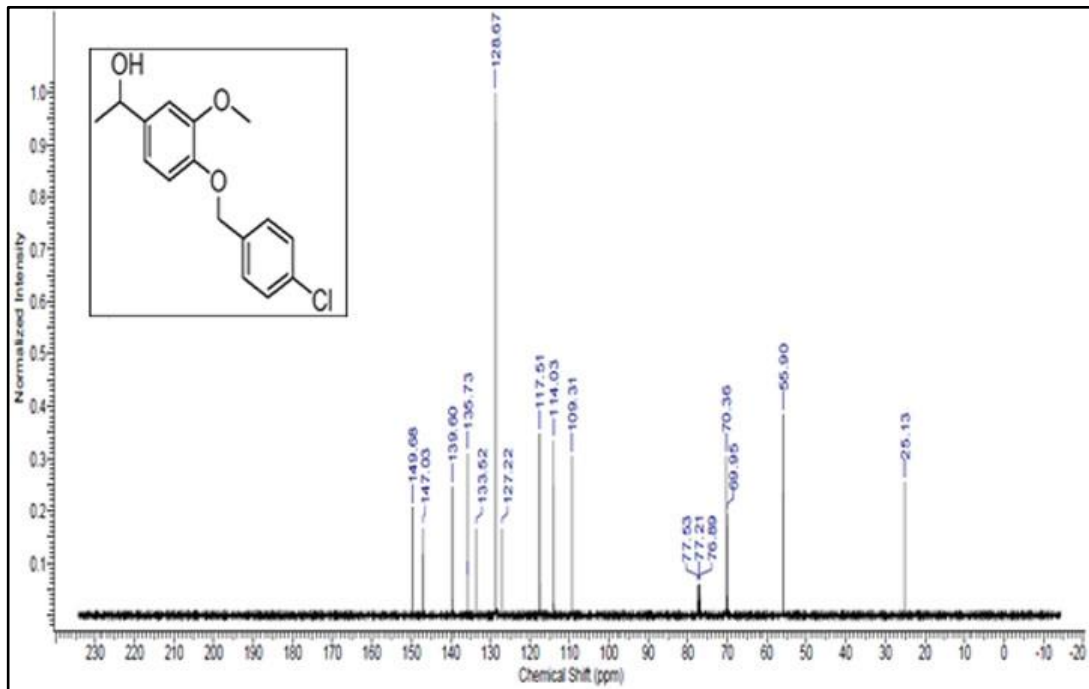
Şekil Ek B.1. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (**3a**).



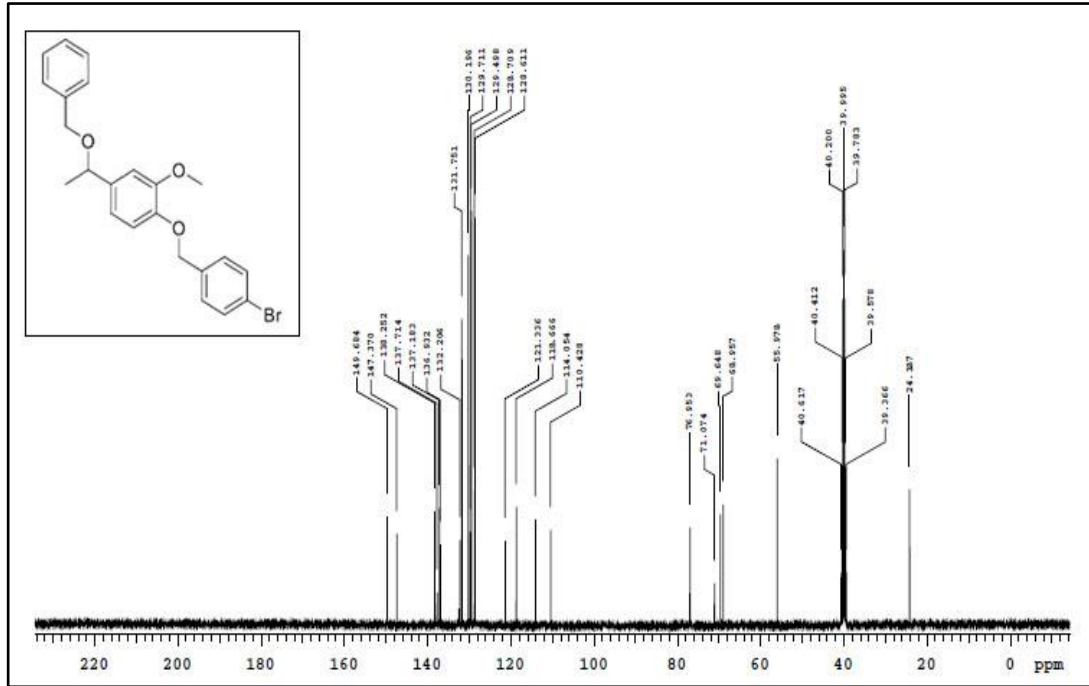
Şekil Ek B.2. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (**3b**).



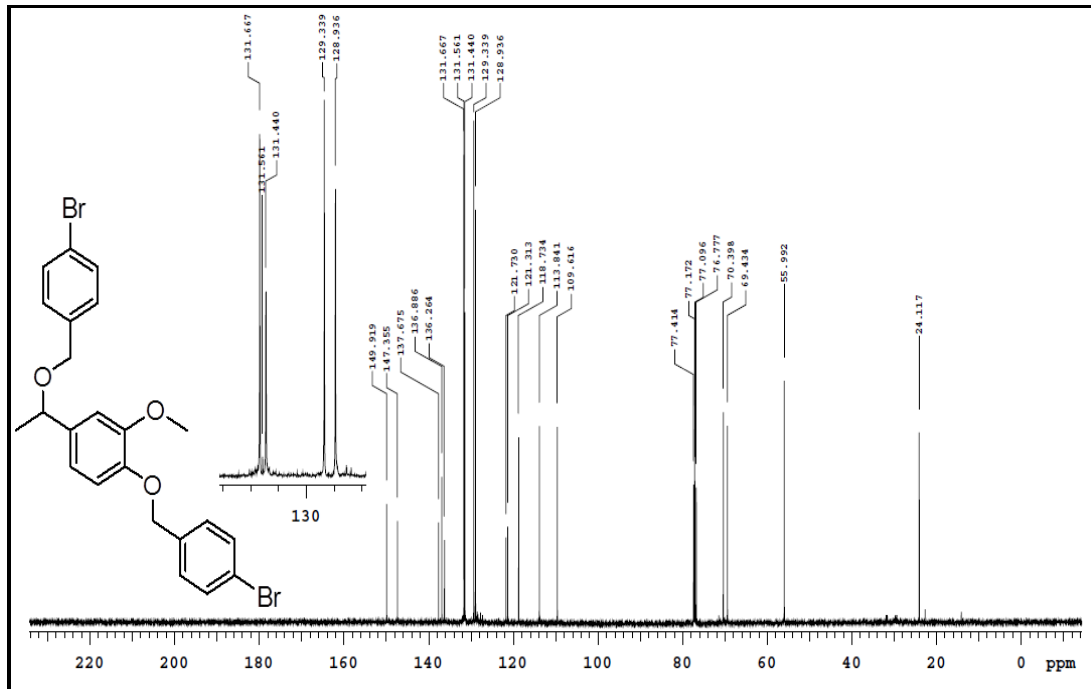
Şekil Ek B.3. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (**4a**).



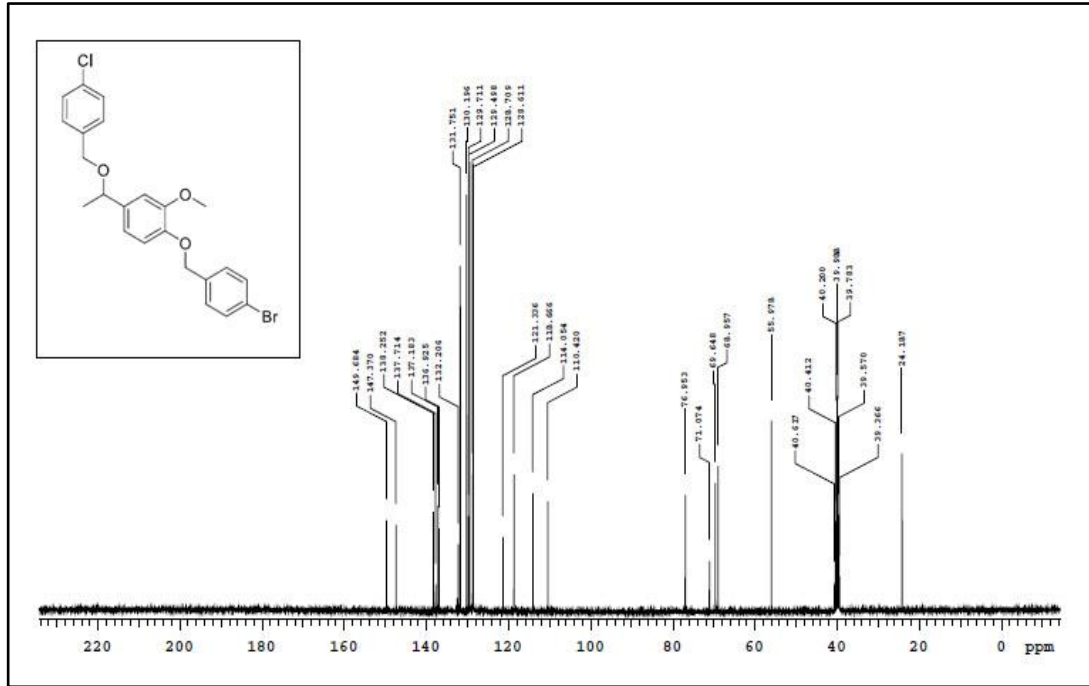
Şekil Ek B.4. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (**4b**).



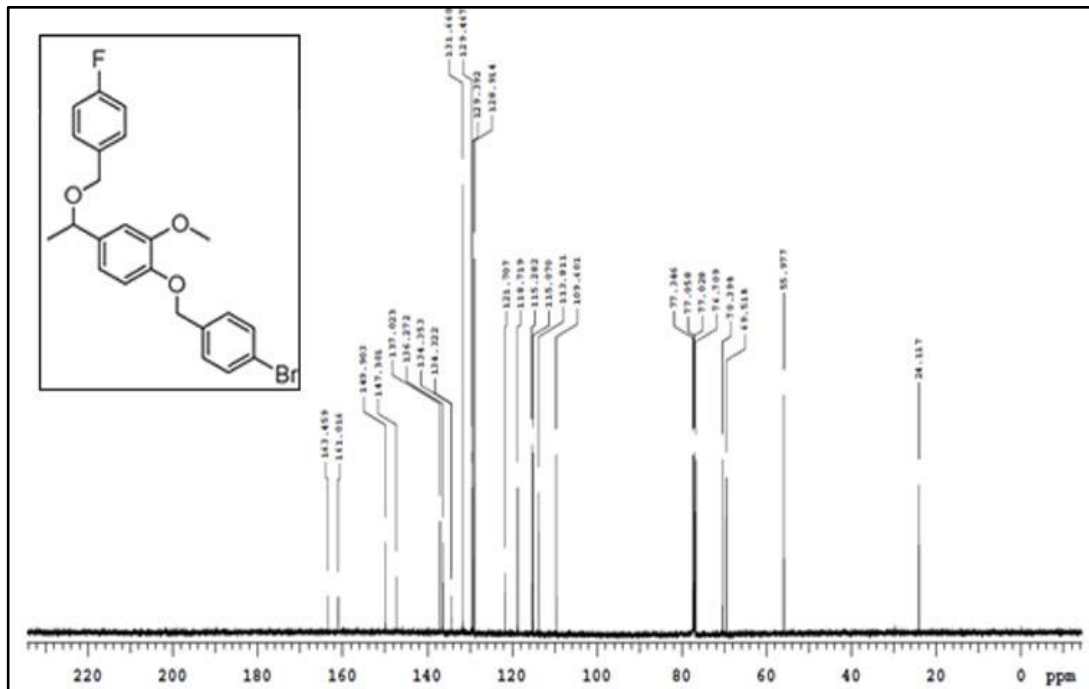
Şekil Ek B.5. ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆) (6a).



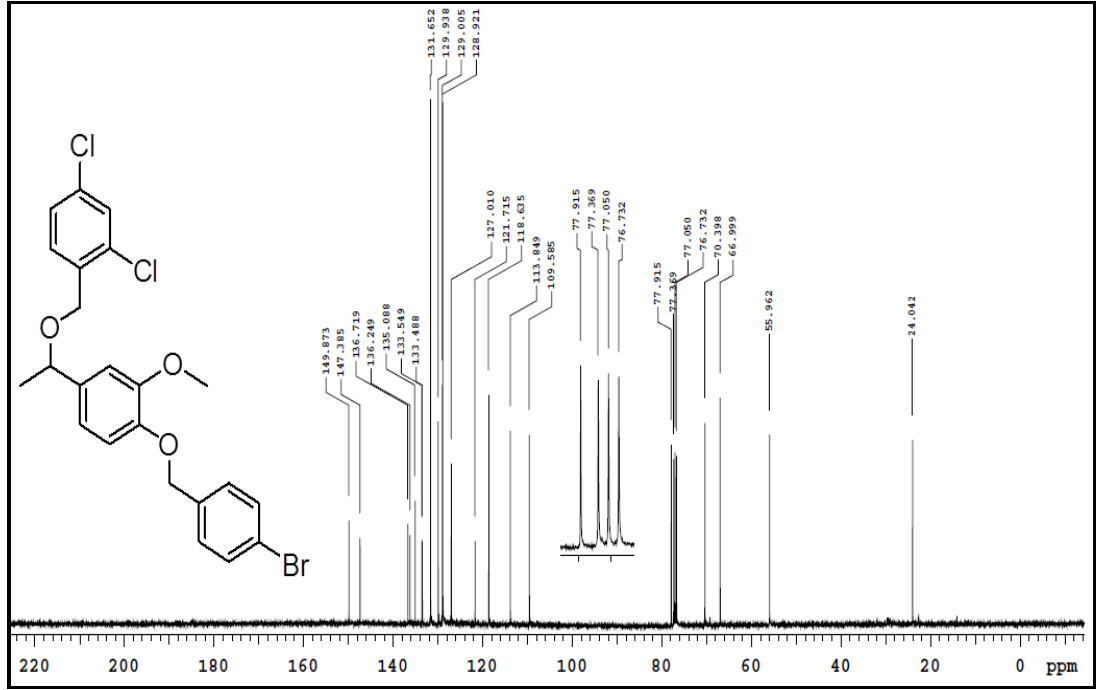
Şekil Ek B.6. ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃) (6b).



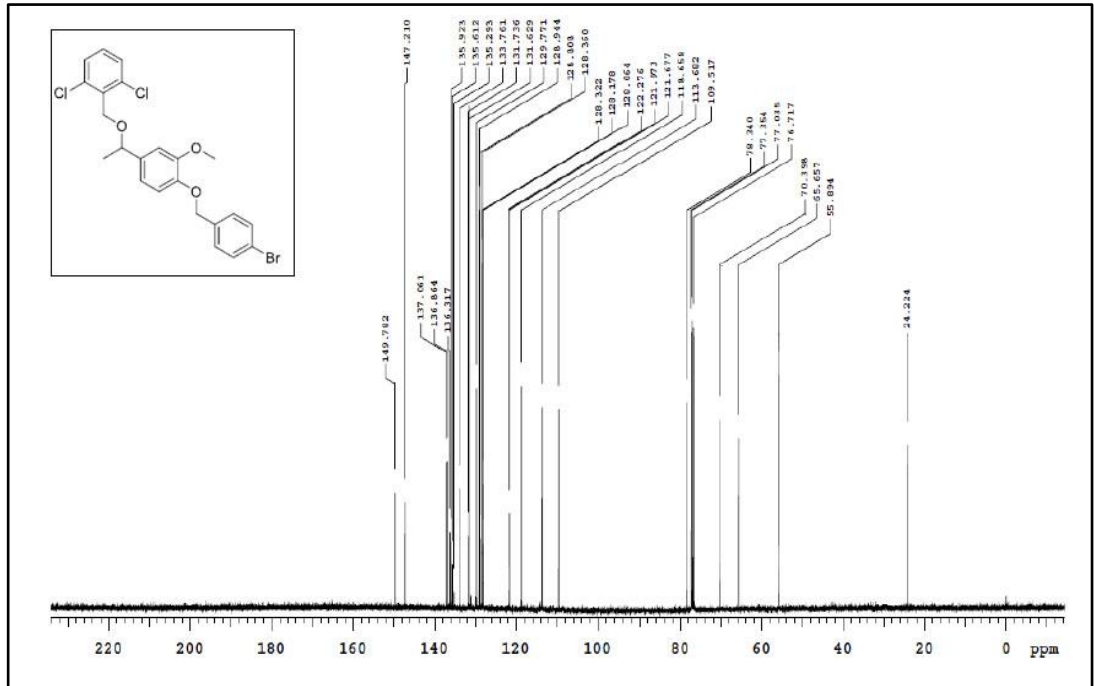
Şekil Ek B.7. ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆) (6c).



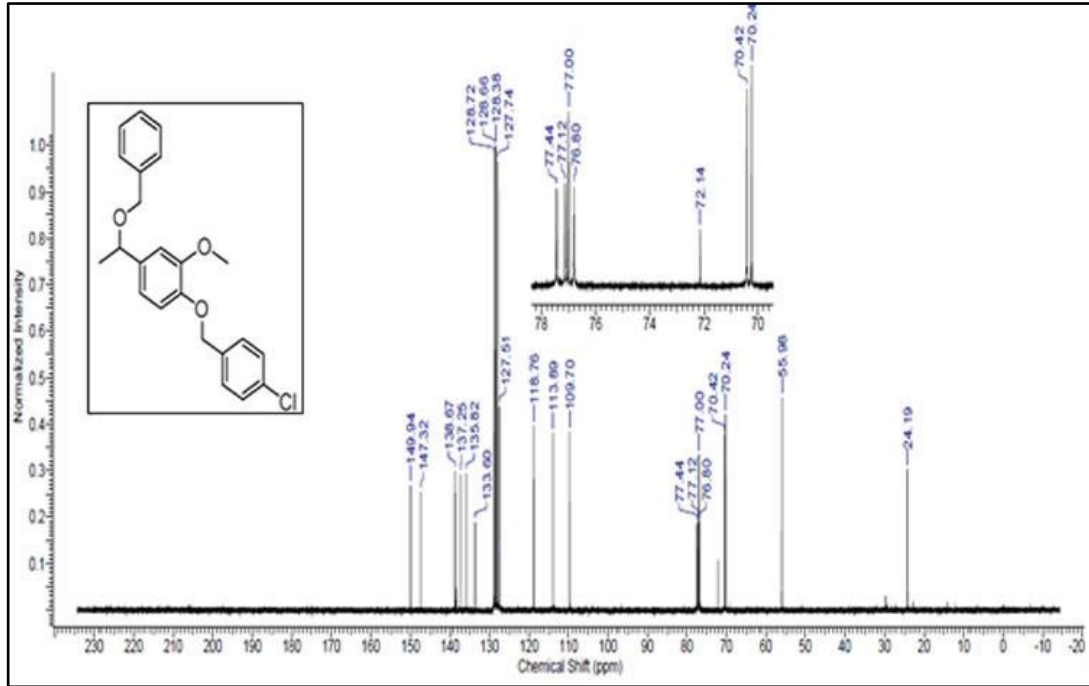
Şekil Ek B.8. ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃) (6d).



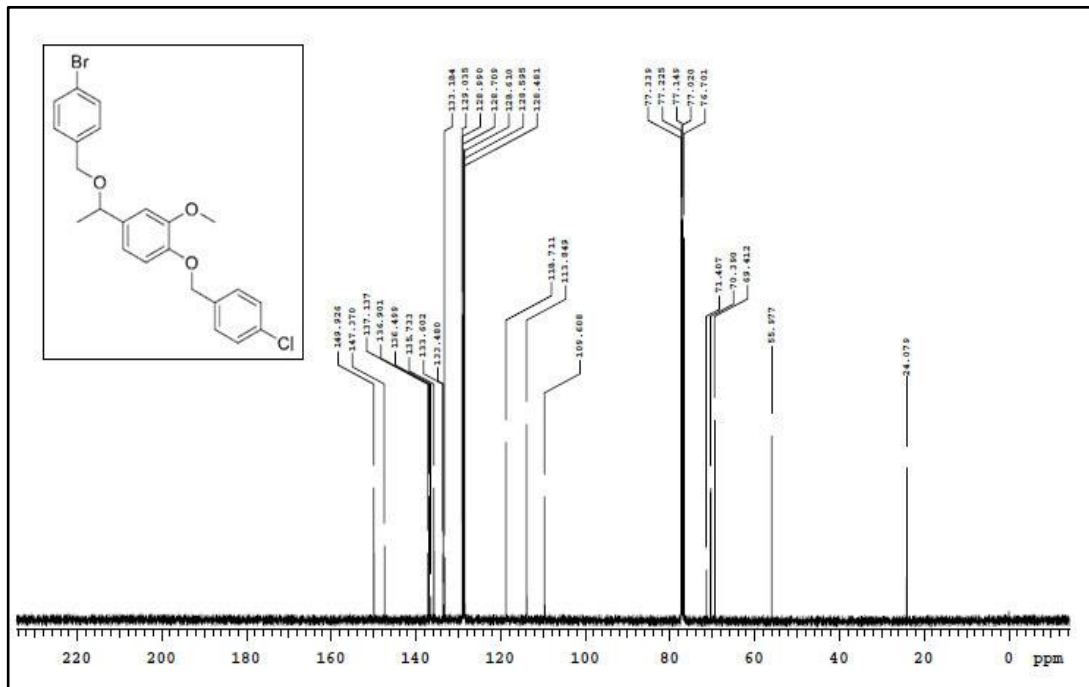
Şekil Ek B.9. ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃) (**6e**).



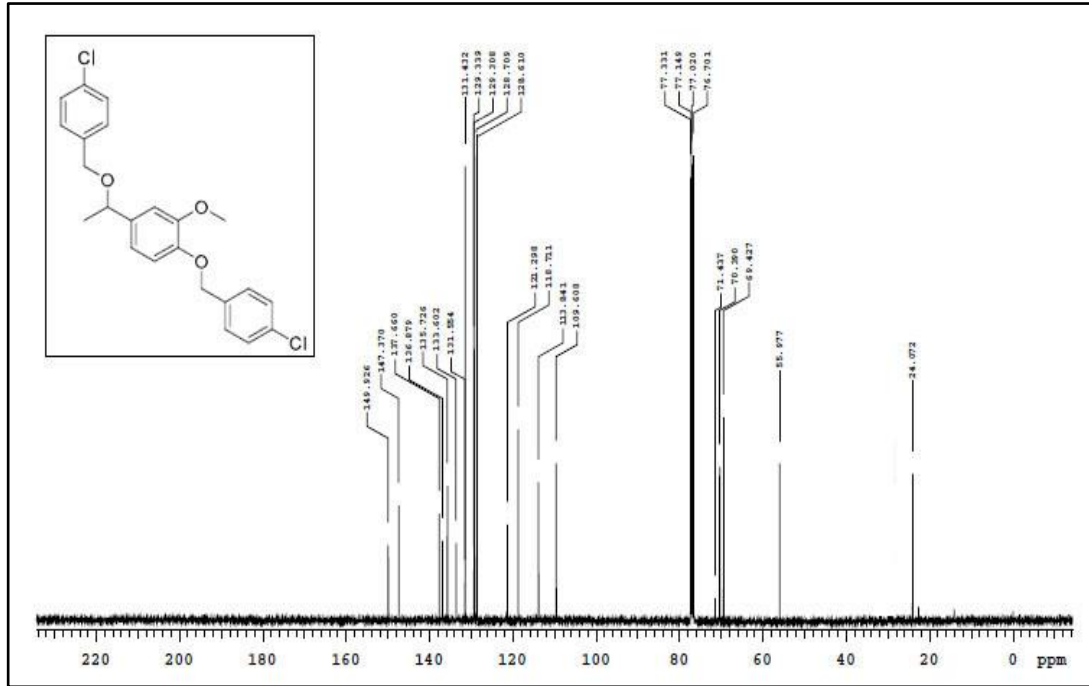
Şekil Ek B.10. ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃) (**6f**).



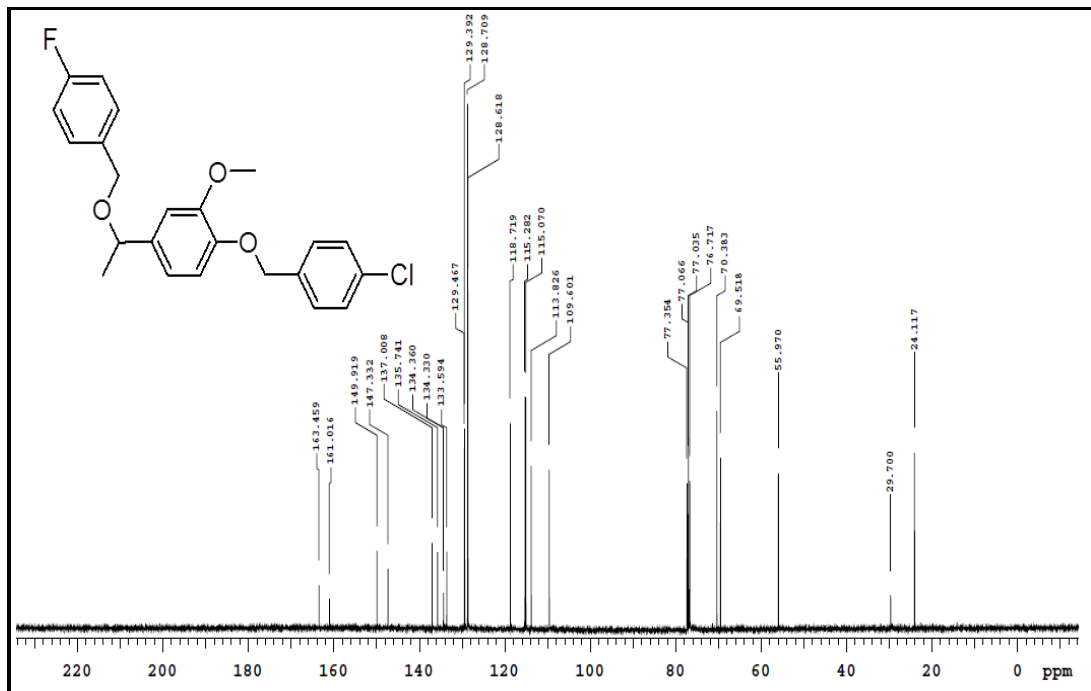
Şekil Ek B.13. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (**7a**).



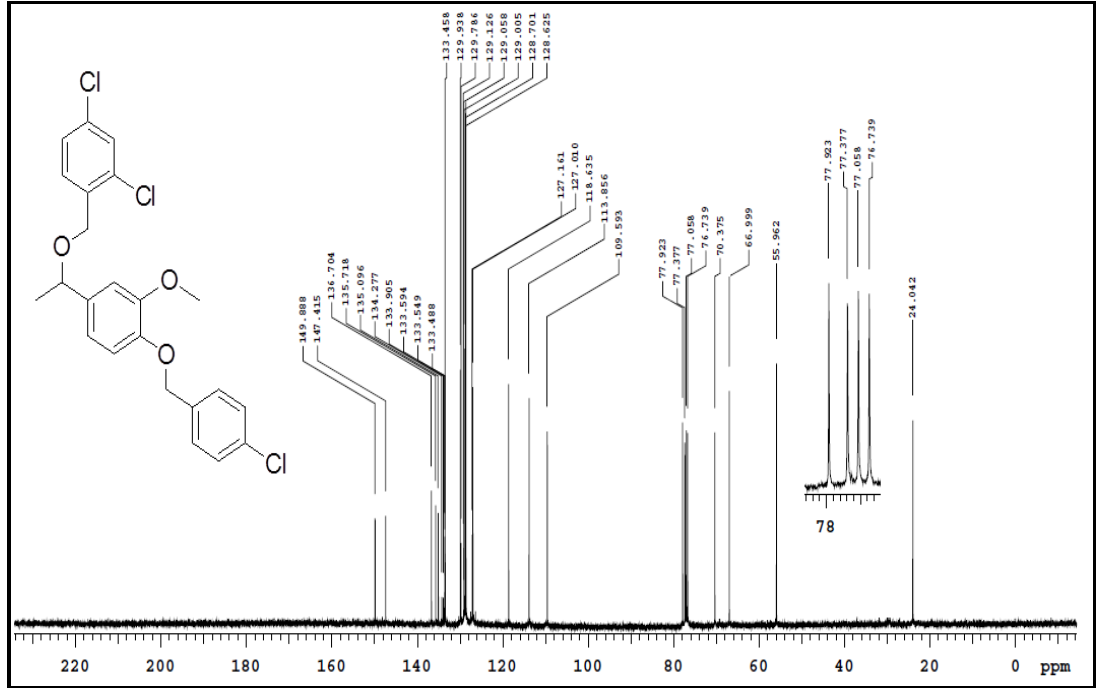
Şekil Ek B.14. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (**7b**).



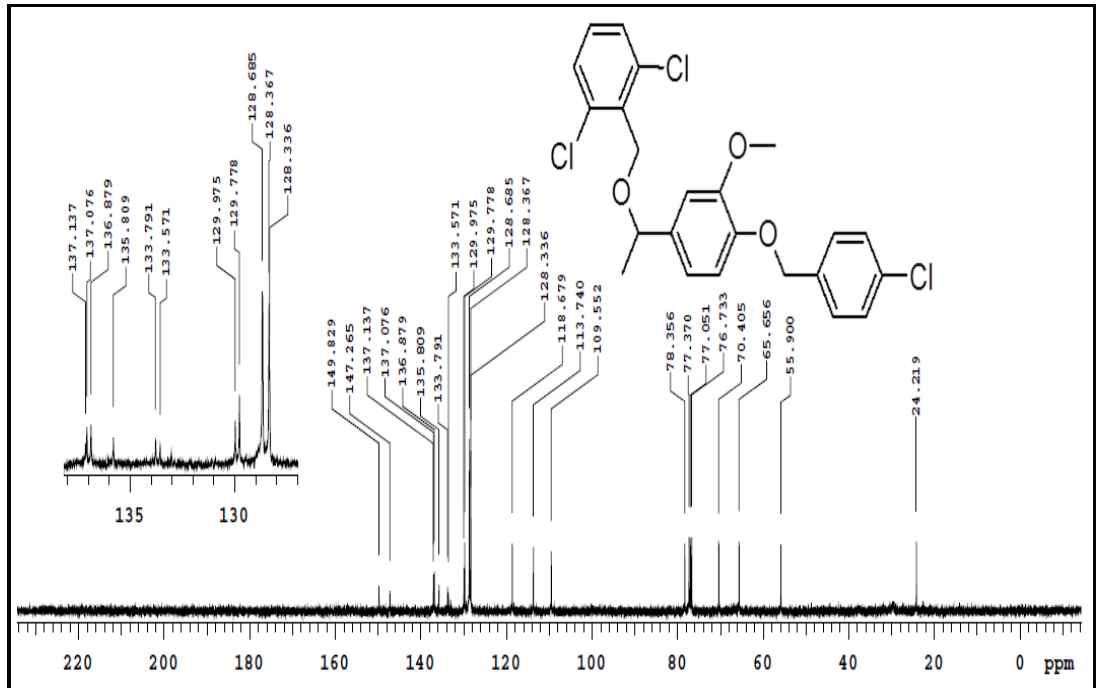
Şekil Ek B.15. ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃) (**7c**).



Şekil Ek B.16. ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃) (**7d**).



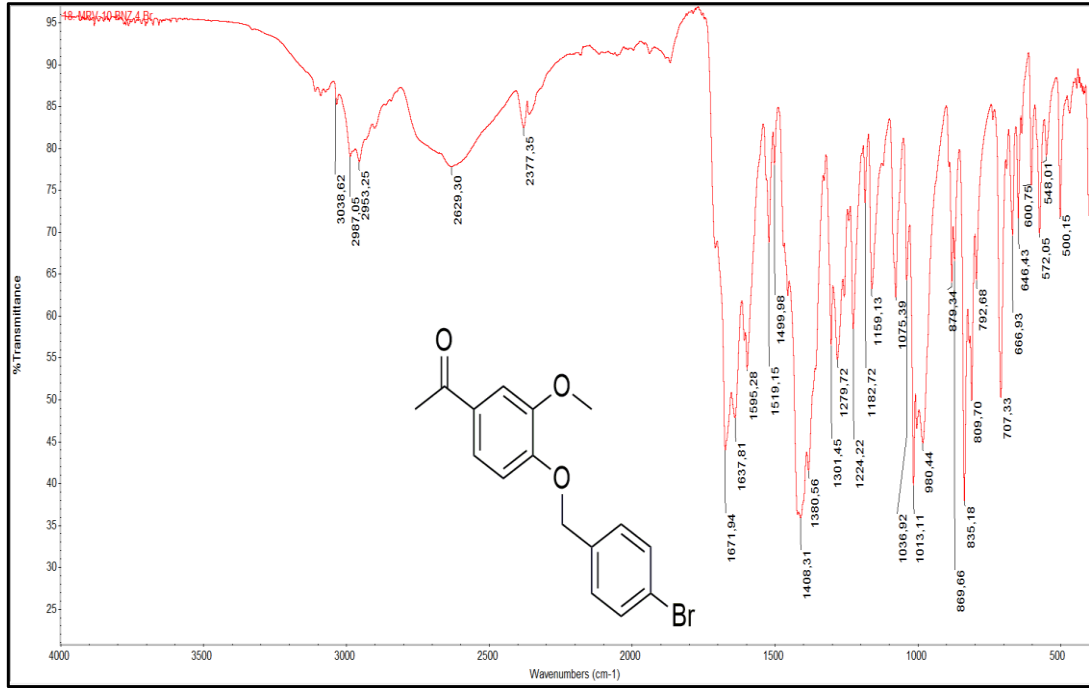
Şekil Ek B.17. ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃) (7e).



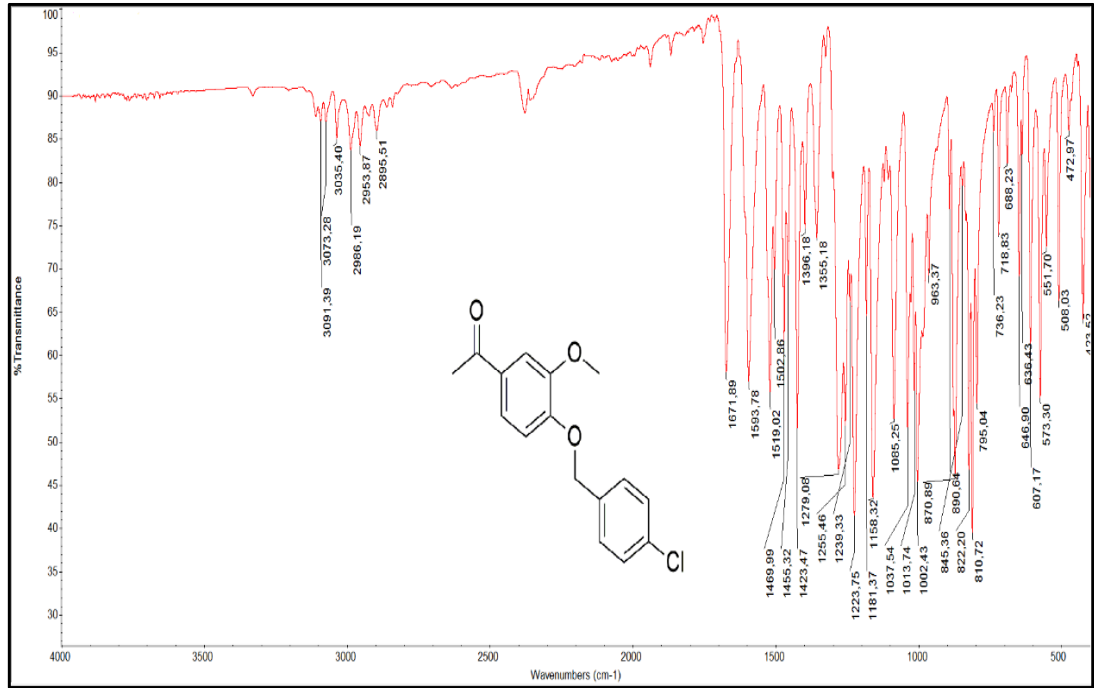
Şekil Ek B.18. ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃) (7f).

EK AÇIKLAMALAR C.

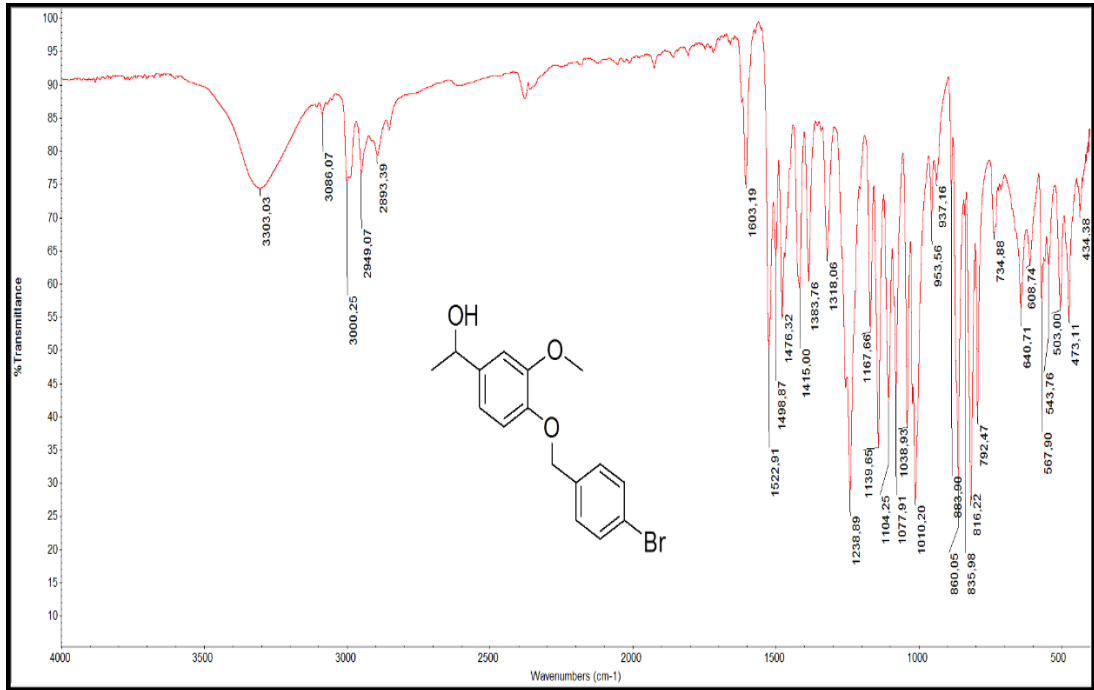
BİLEŞİKLERİN FT-IR SPEKTRUMLARI



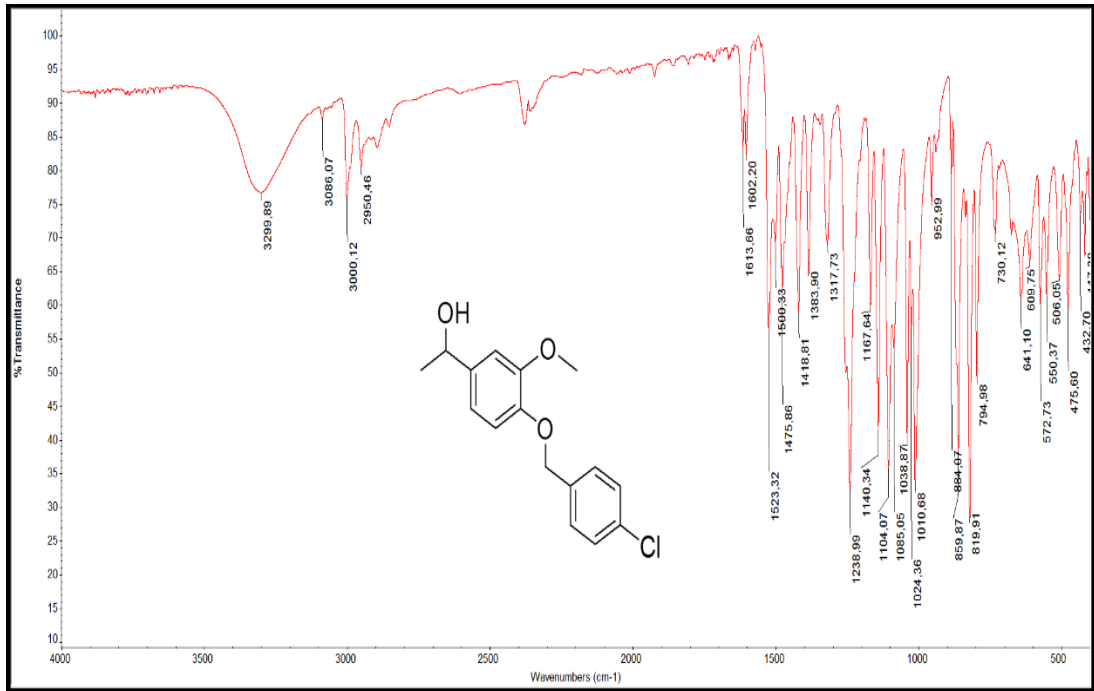
Şekil Ek C.1. FT-IR spektrumu (3a).



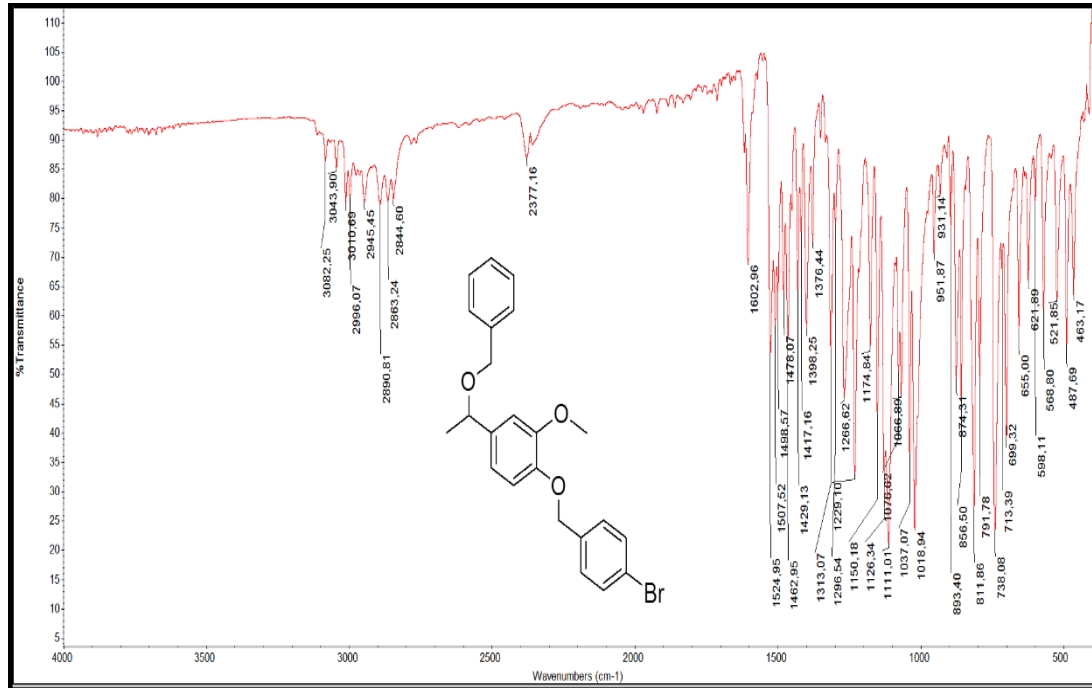
Şekil Ek C.2. FT-IR spektrumu (3b).



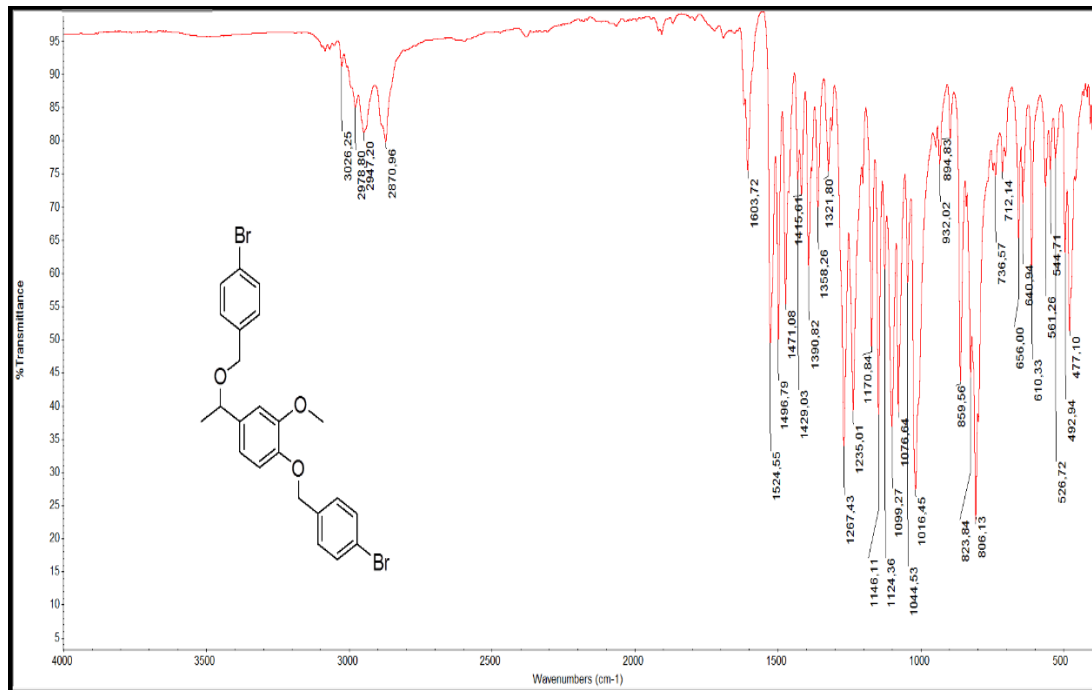
Şekil Ek C.3. FT-IR spektrumu (4a).



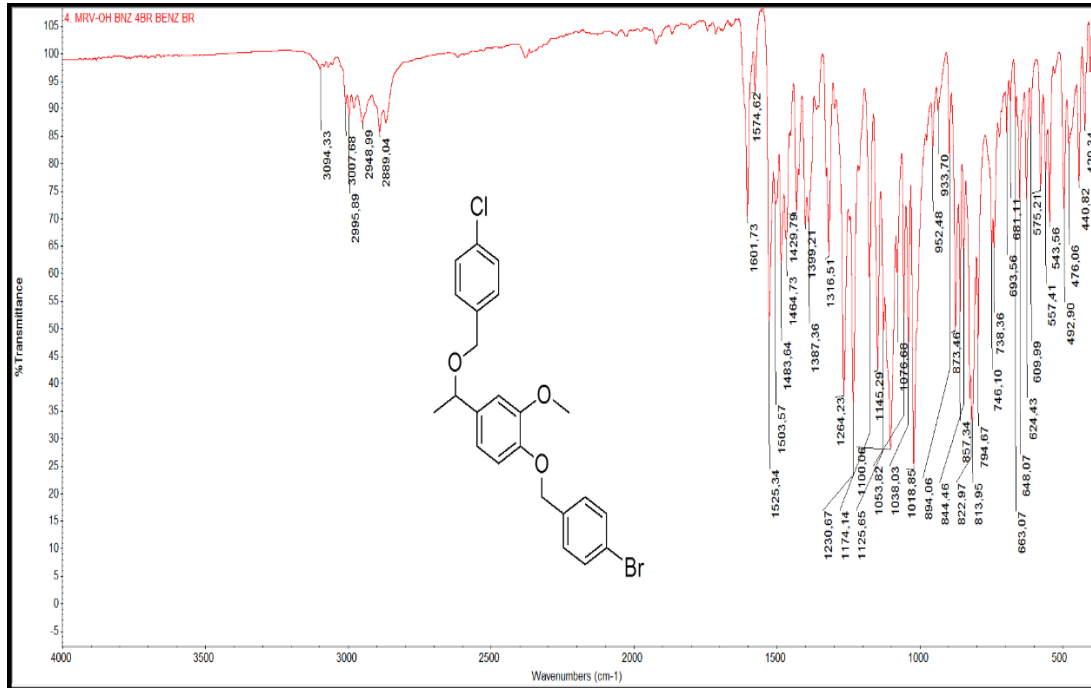
Şekil Ek C.4. FT-IR spektrumu (4b).



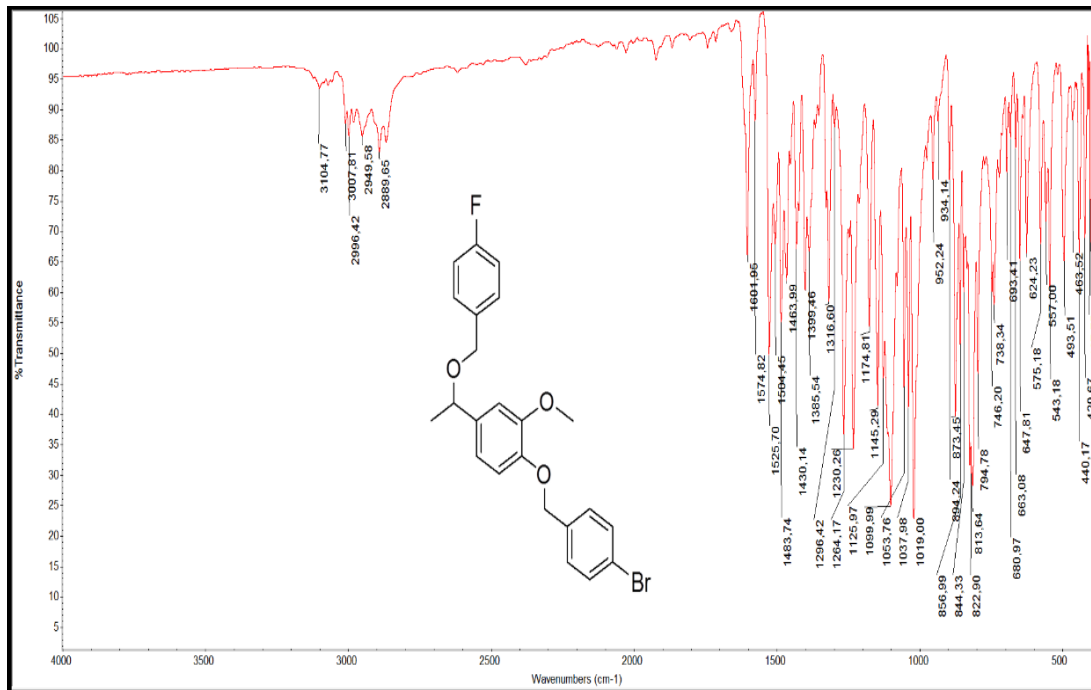
Şekil Ek C.5. FT-IR spektrumu (6a).



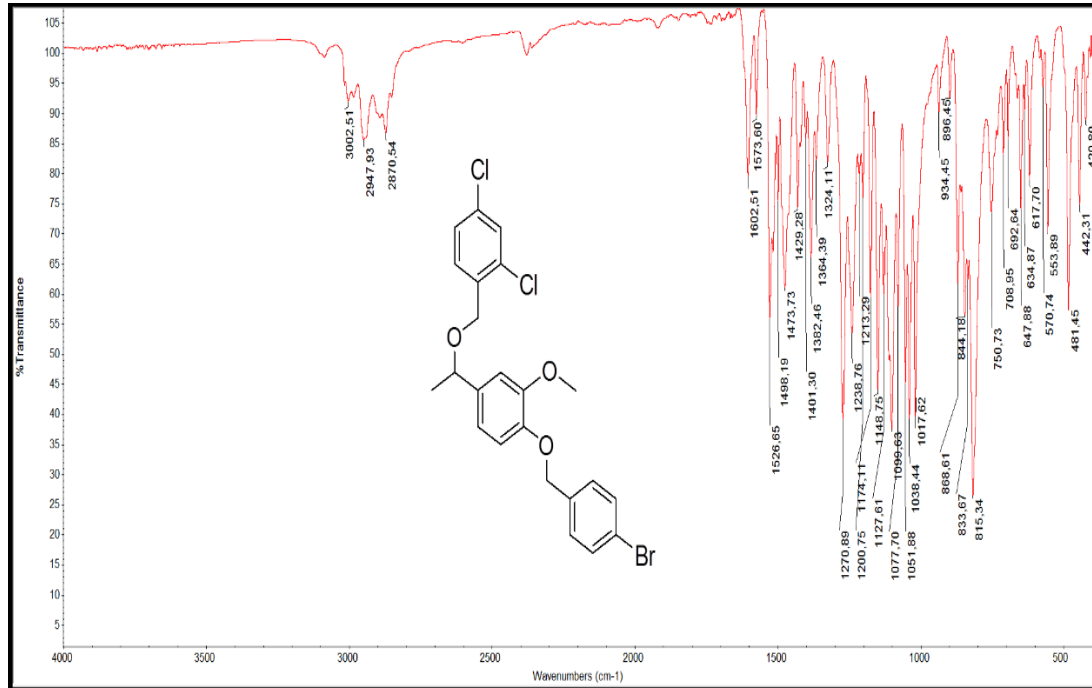
Şekil Ek C.6. FT-IR spektrumu (6b).



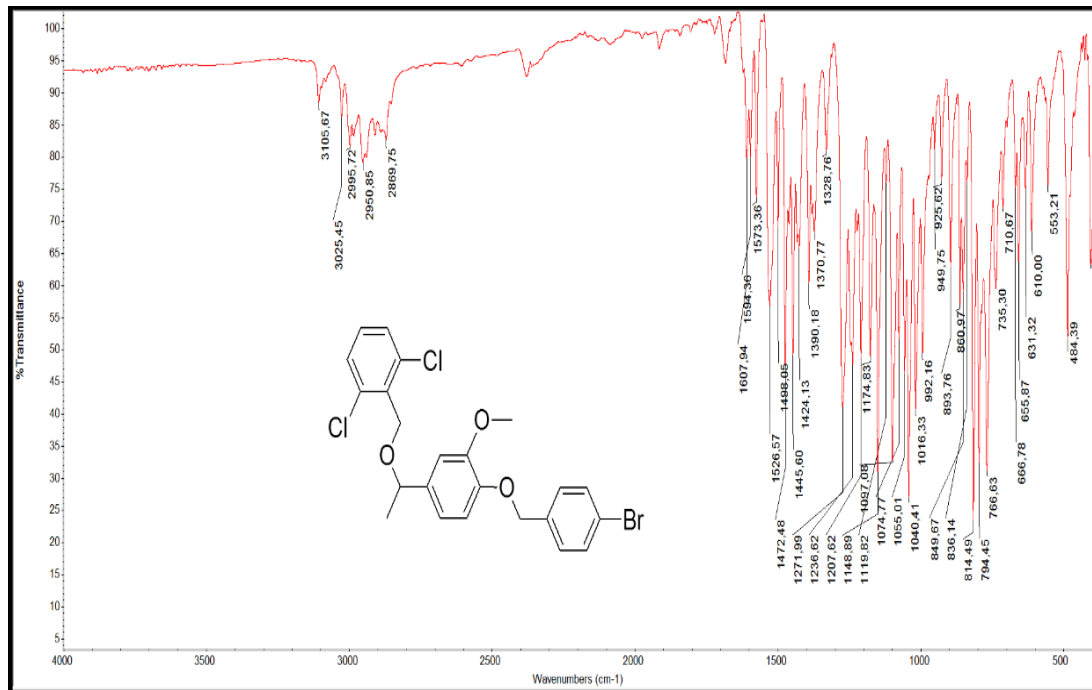
Şekil Ek C.7. FT-IR spektrumu (6c).



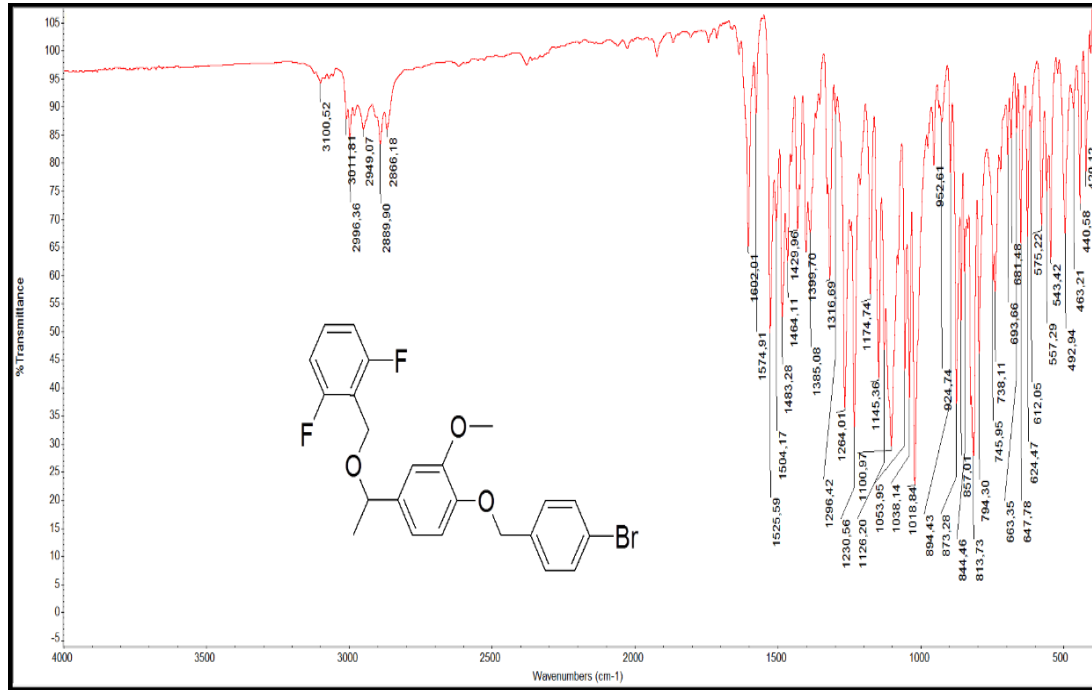
Şekil Ek C.8. FT-IR spektrumu (6d).



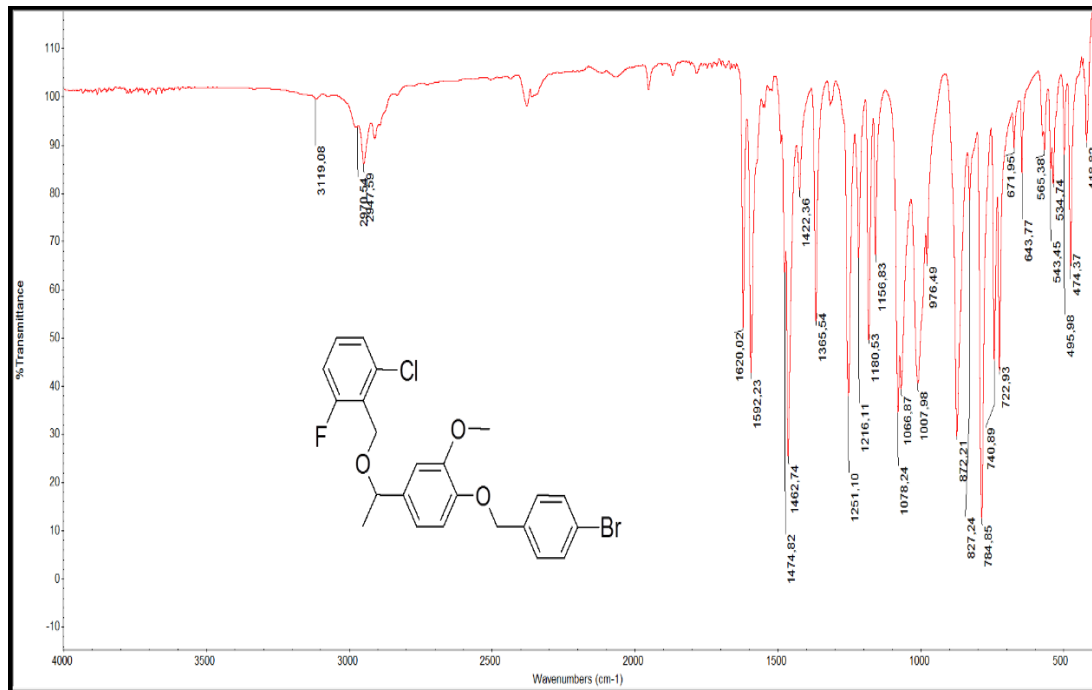
Şekil Ek C.9. FT-IR spektrumu (6e).



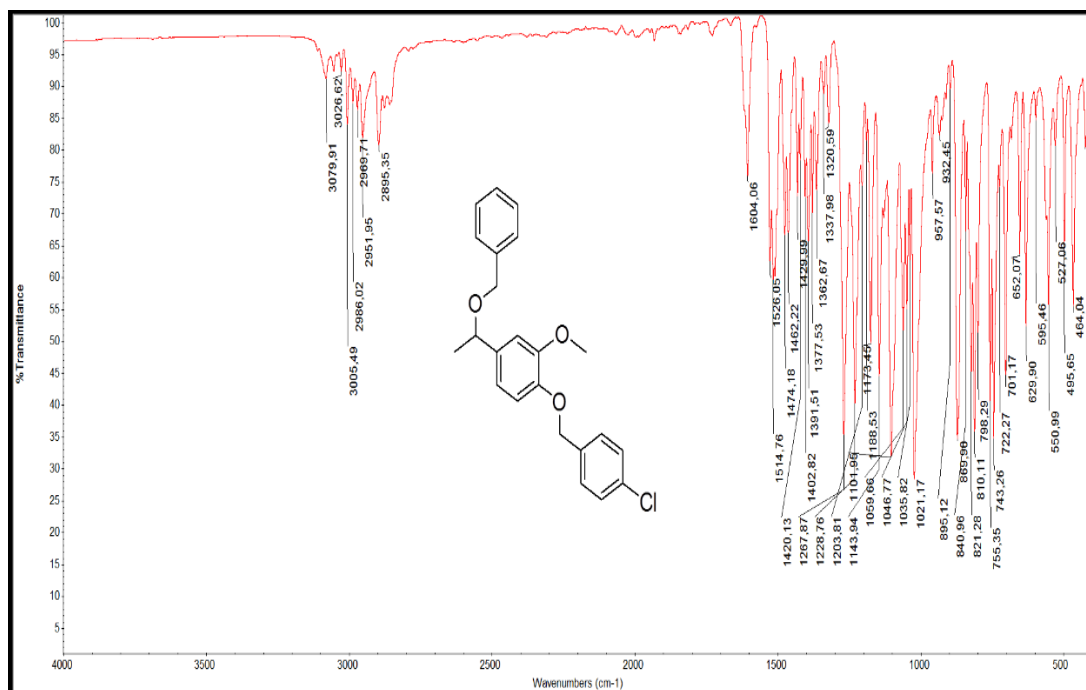
Şekil Ek C.10. FT-IR spektrumu (6f).



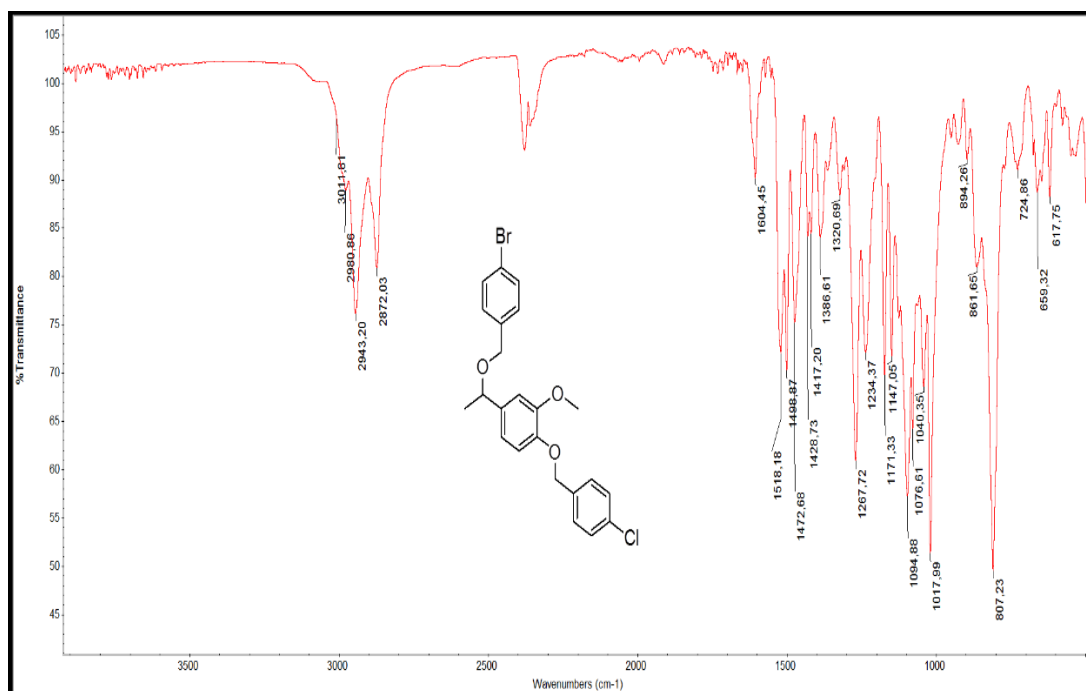
Şekil Ek C.11. FT-IR spektrumu (6g).



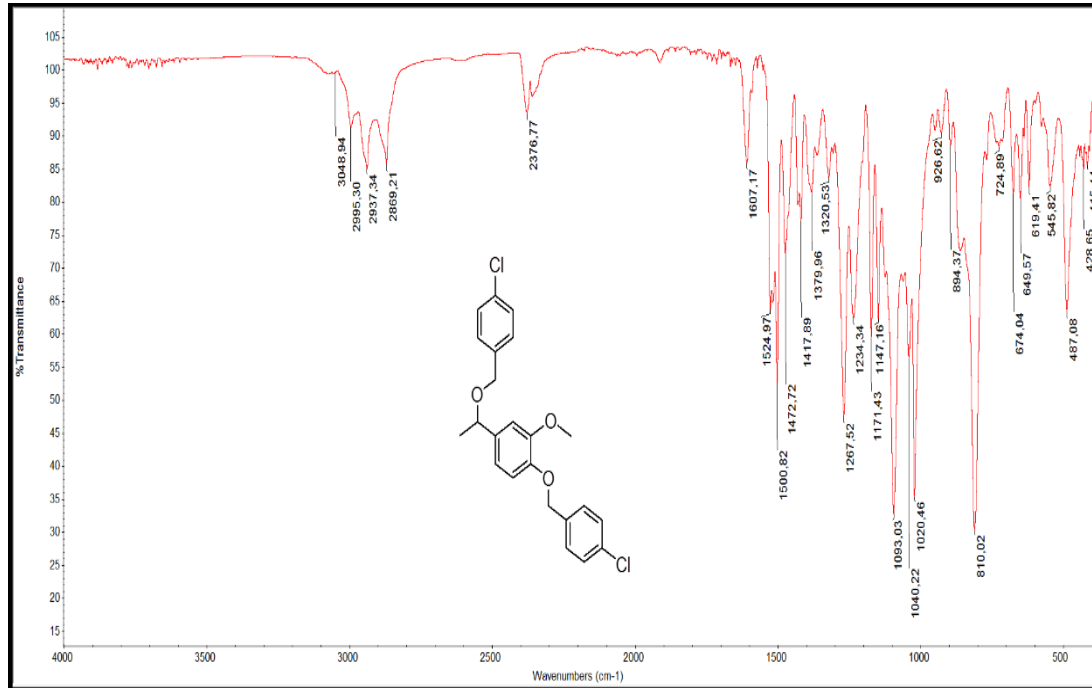
Şekil Ek C.12. FT-IR spektrumu (6h).



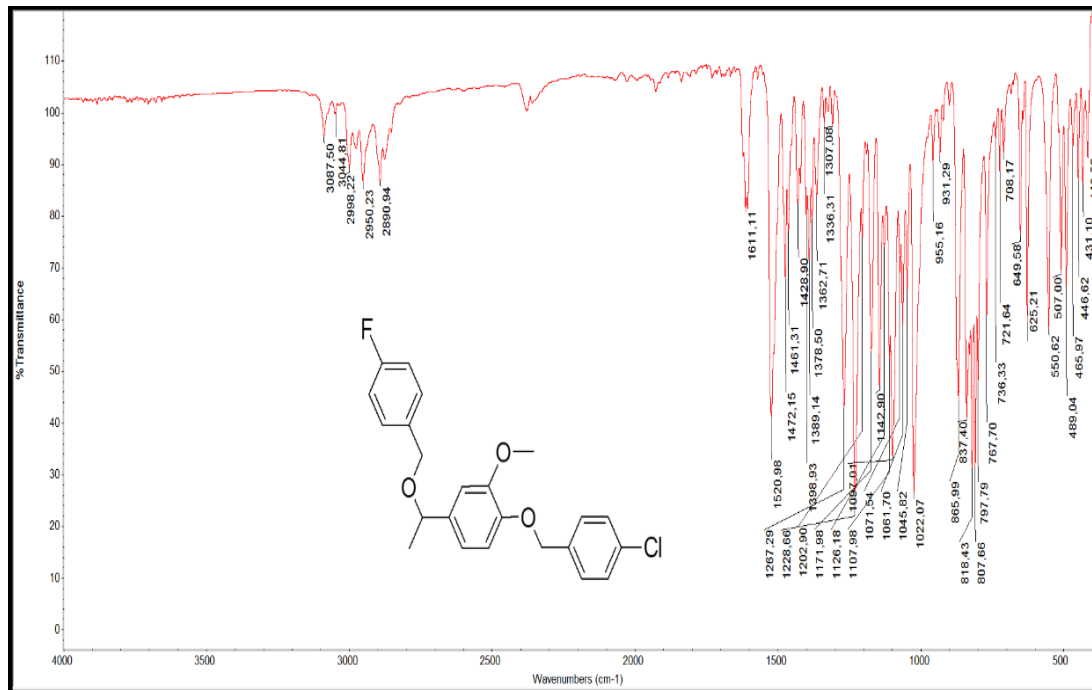
Şekil Ek C.13. FT-IR spektrumu (7a).



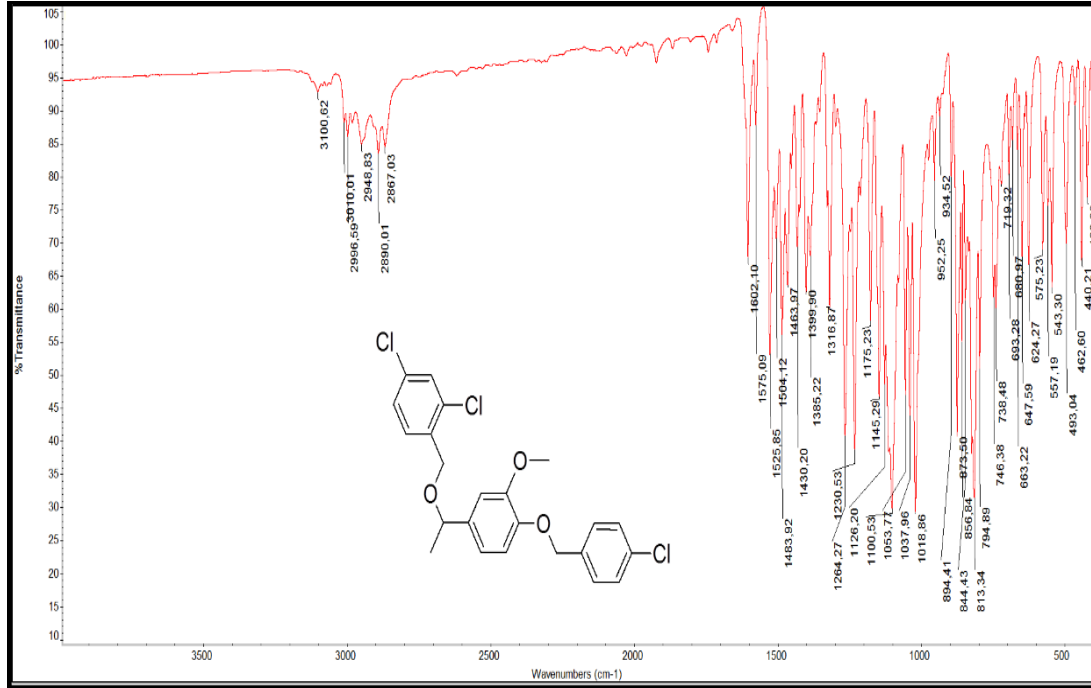
Şekil Ek C.14. FT-IR spektrumu (7b).



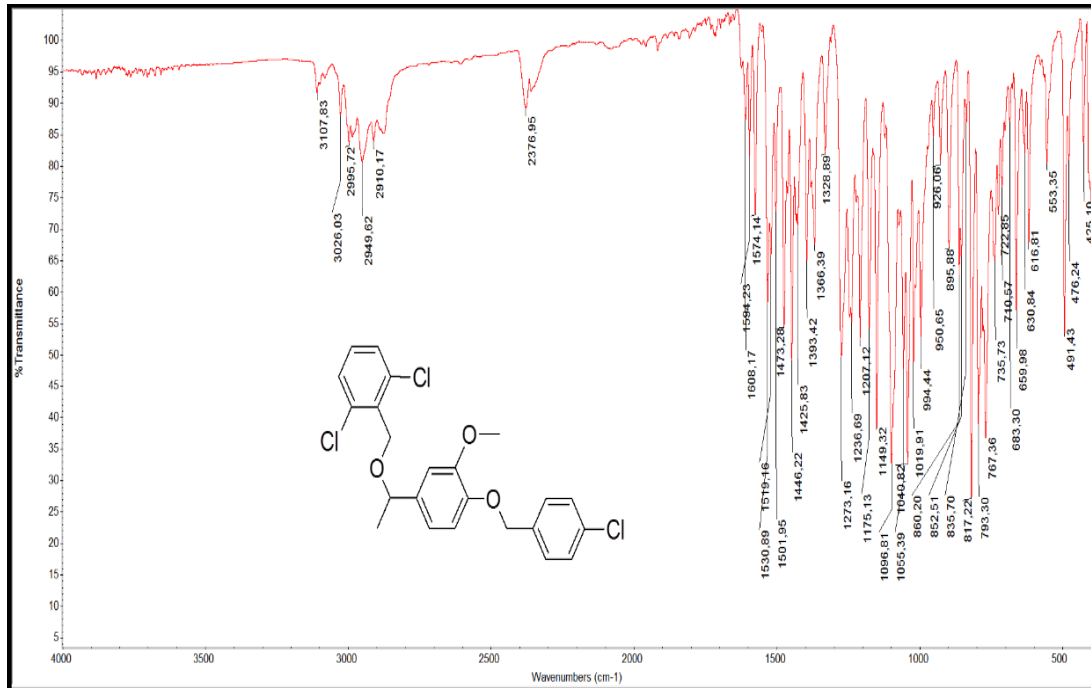
Şekil Ek C.15. FT-IR spektrumu (7c).



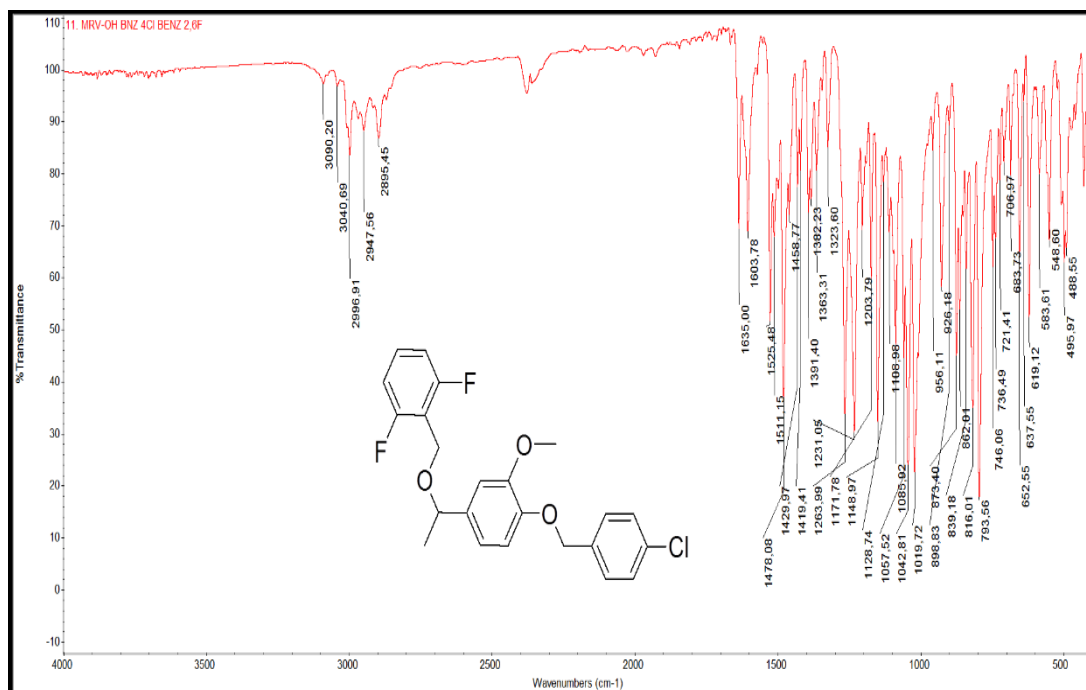
Şekil Ek C.16. FT-IR spektrumu (7d).



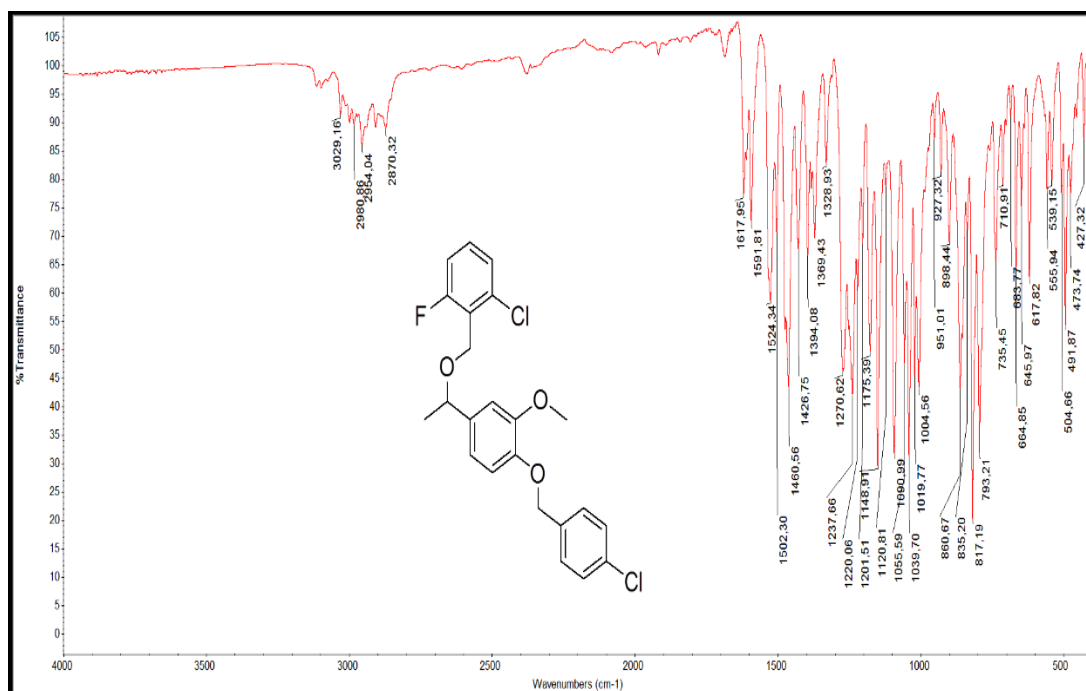
Şekil Ek C.17. FT-IR spektrumu (7e).



Şekil Ek C.18. FT-IR spektrumu (7f).



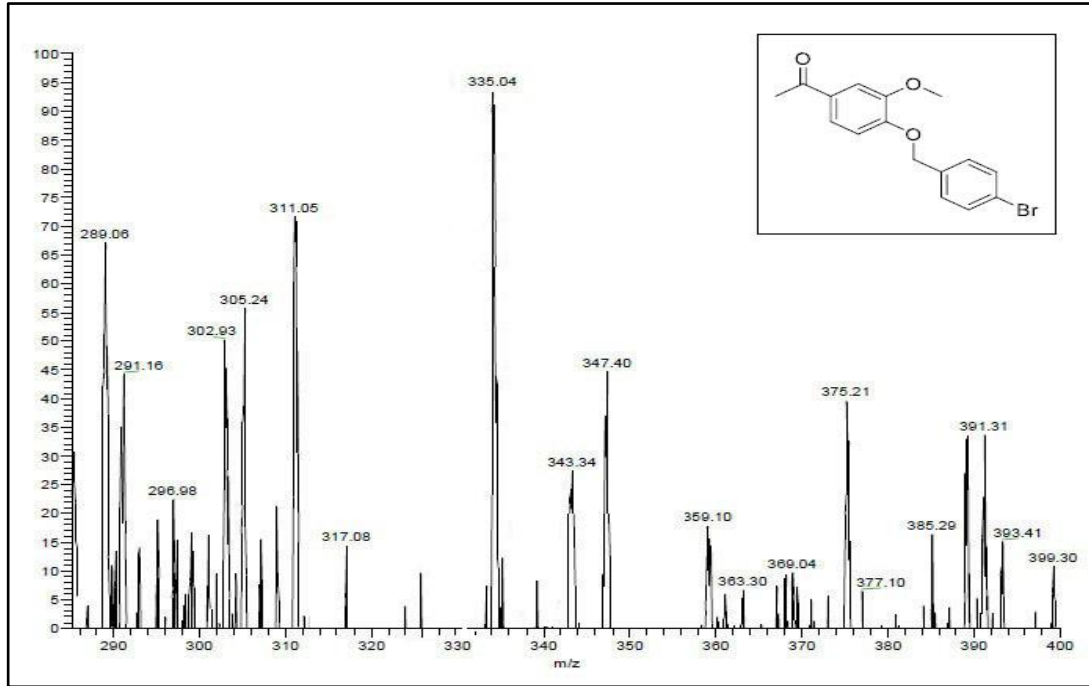
Şekil Ek C.19. FT-IR spektrumu (7g).



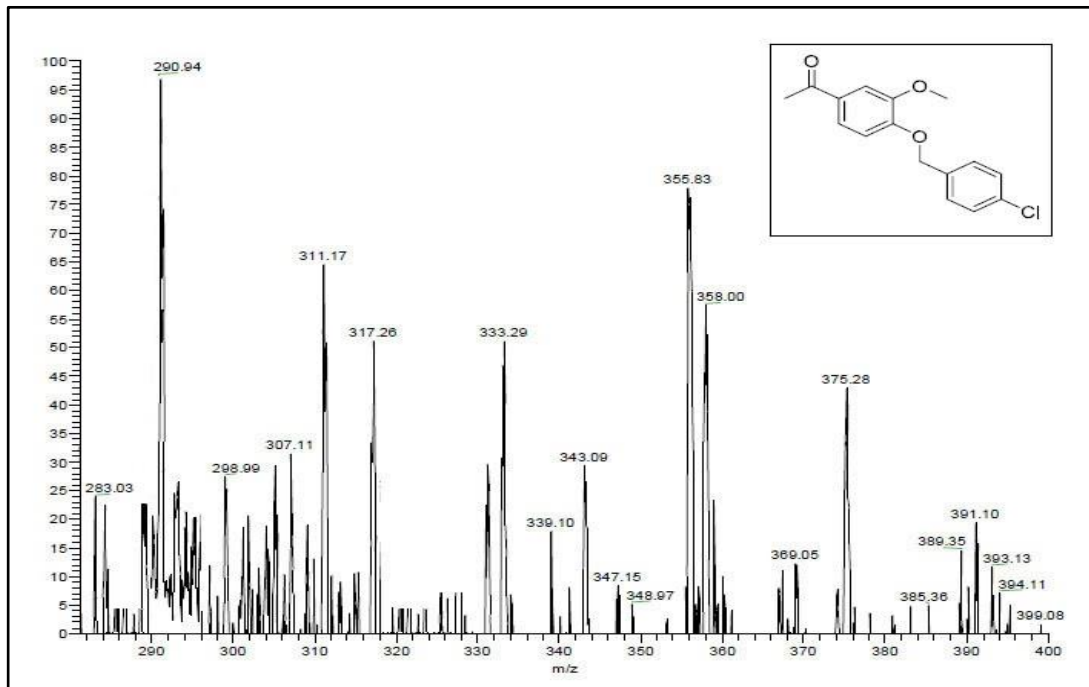
Şekil Ek C.20. FT-IR spektrumu (7h).

EK AÇIKLAMALAR D.

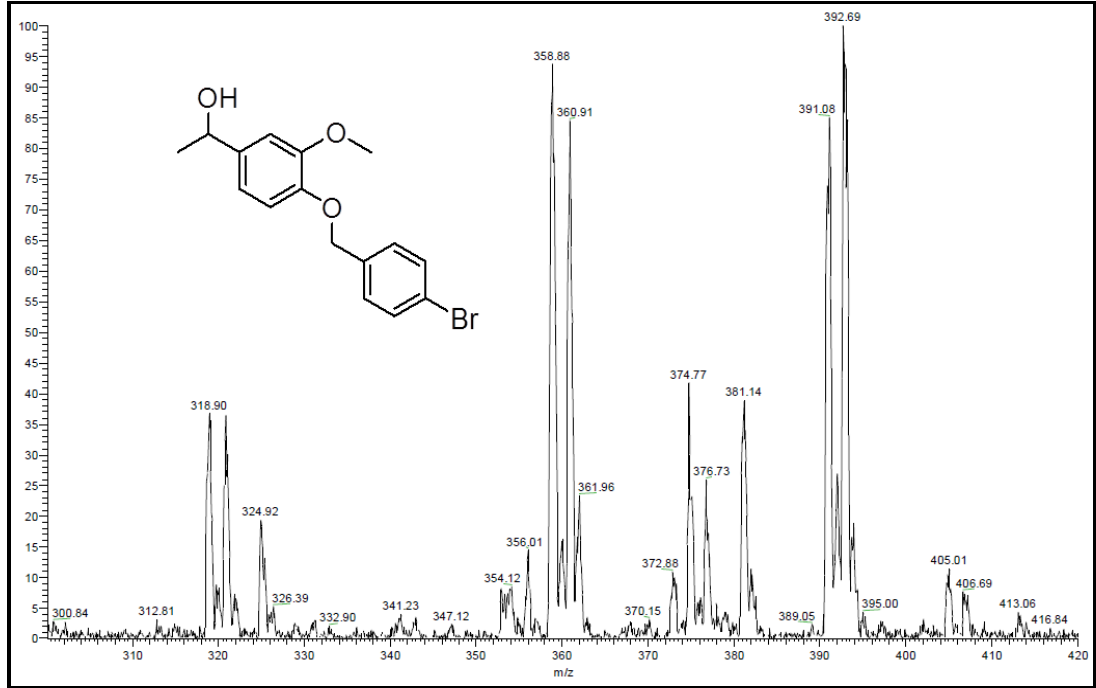
BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI



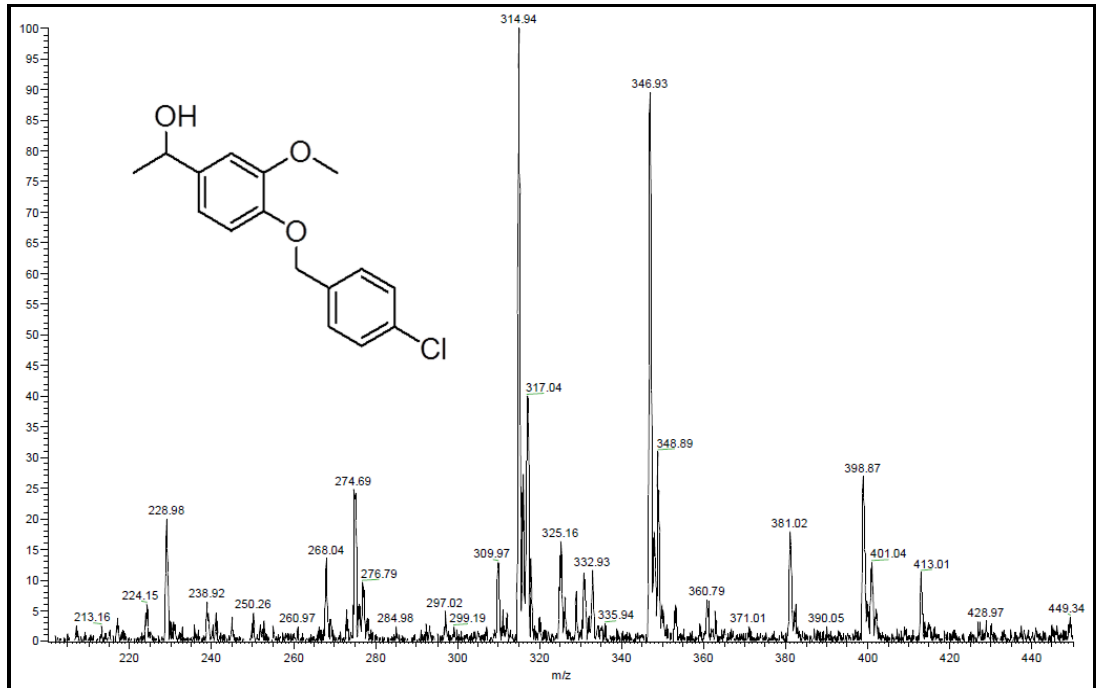
Şekil Ek D.1. Kütle spektrumu (**3a**).



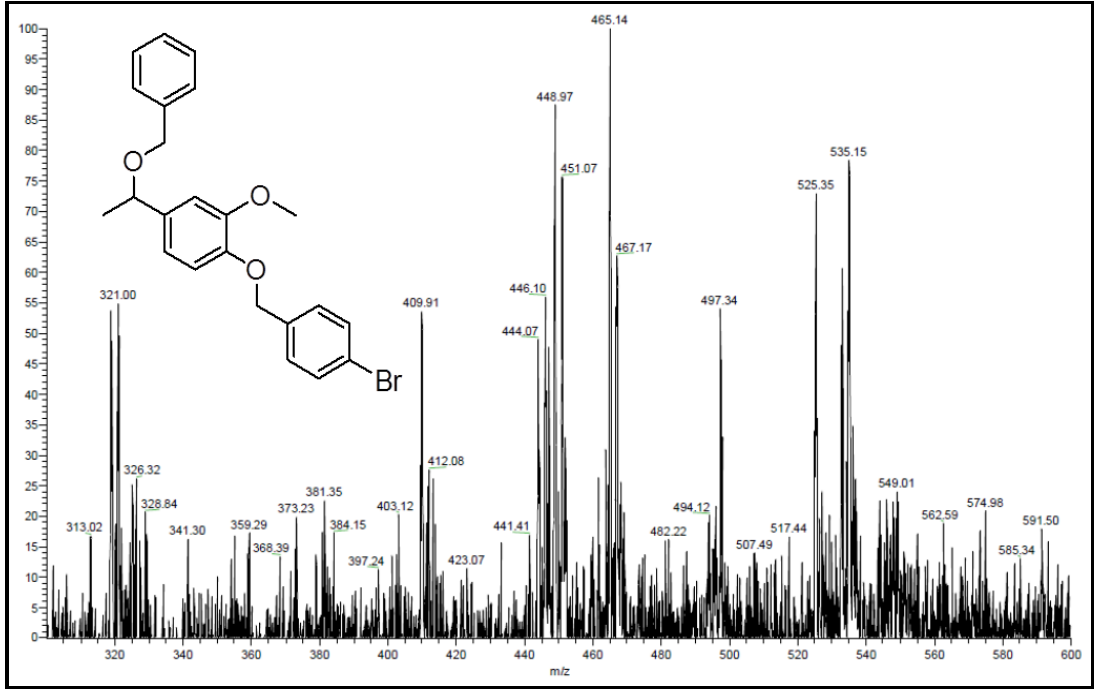
Şekil Ek D.2. Kütle spektrumu (**3b**).



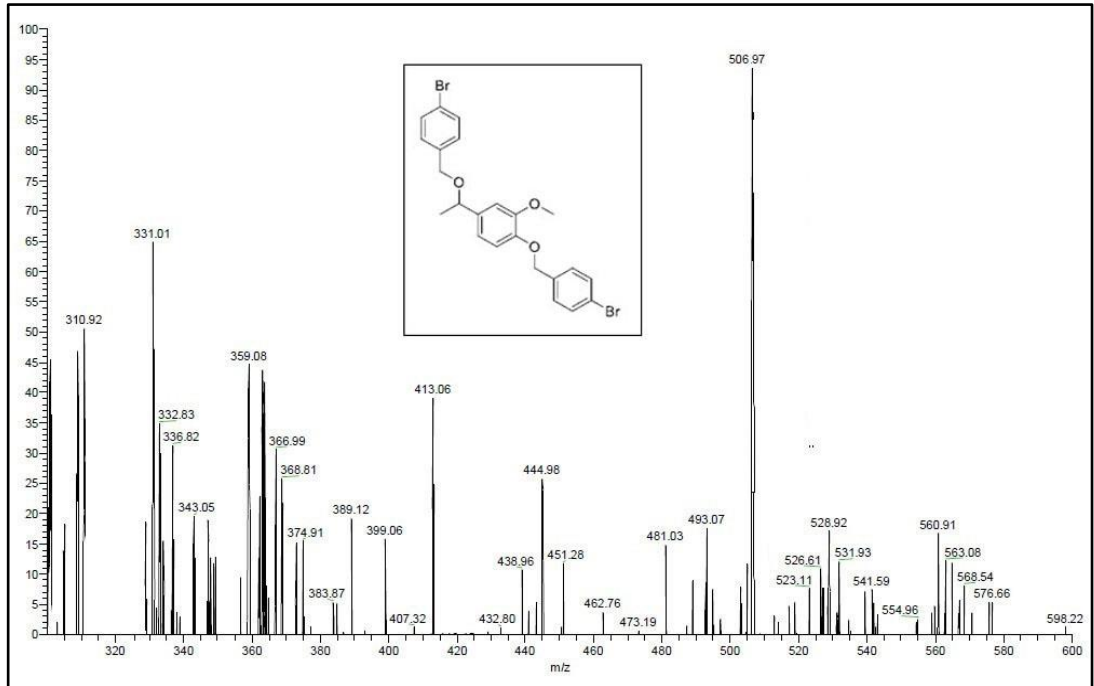
Şekil Ek D.3. Kütle spektrumu (**4a**).



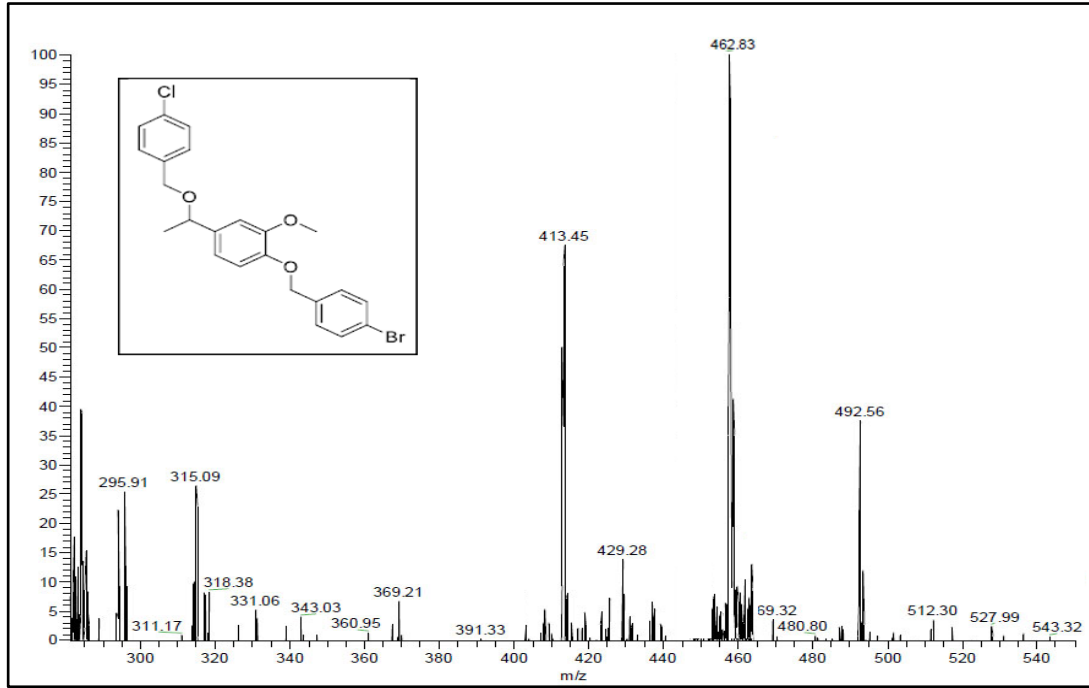
Şekil Ek D.4. Kütle spektrumu (**4b**).



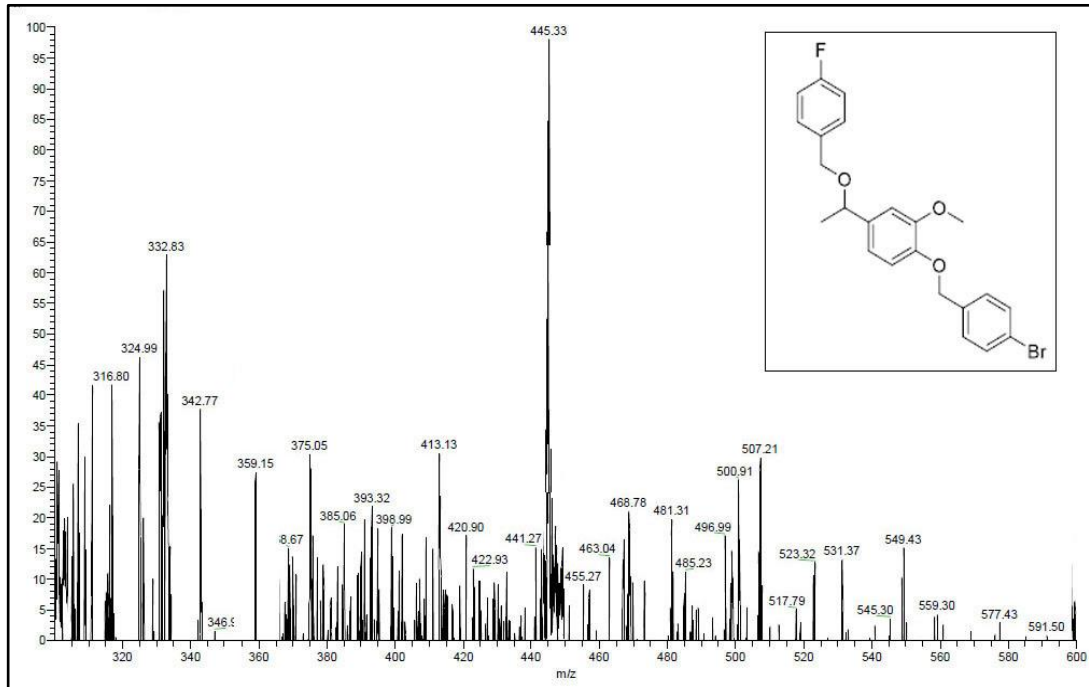
Şekil Ek D.5. Kütle spektrumu (6a).



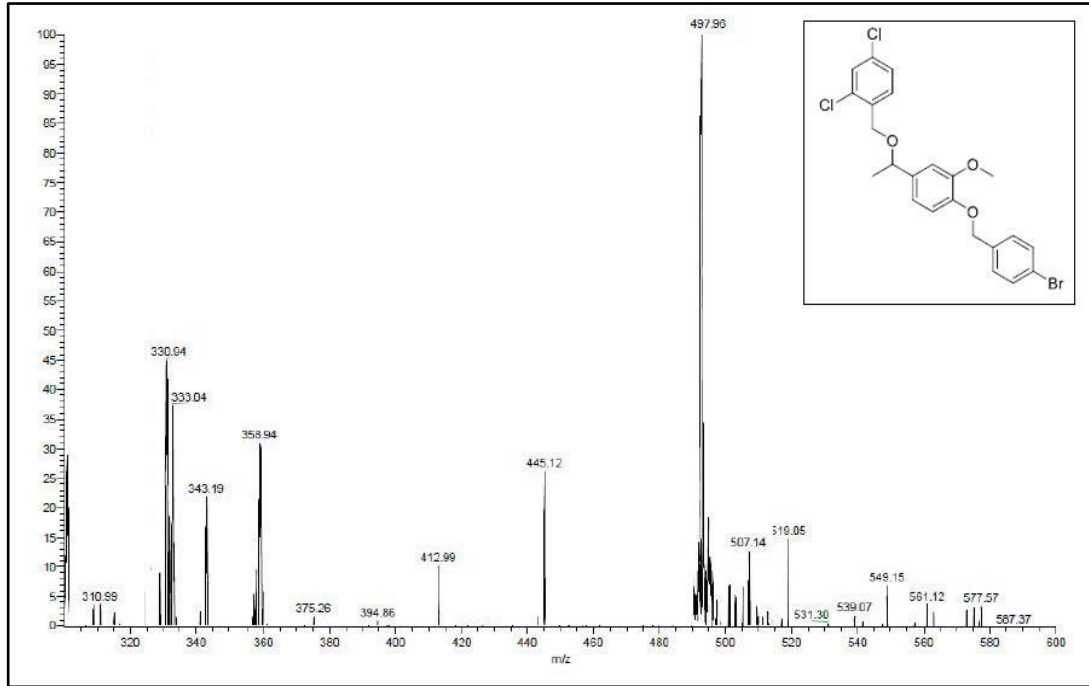
Şekil Ek D.6. Kütle spektrumu (6b).



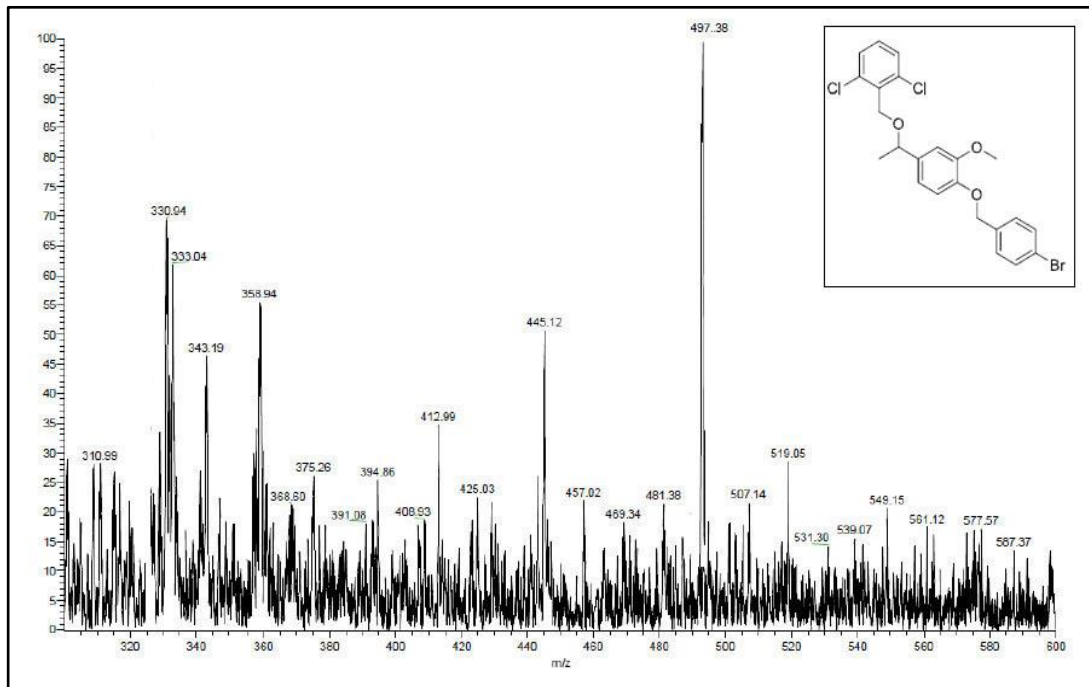
Şekil Ek D.7. Kütle spektrumu (**6c**).



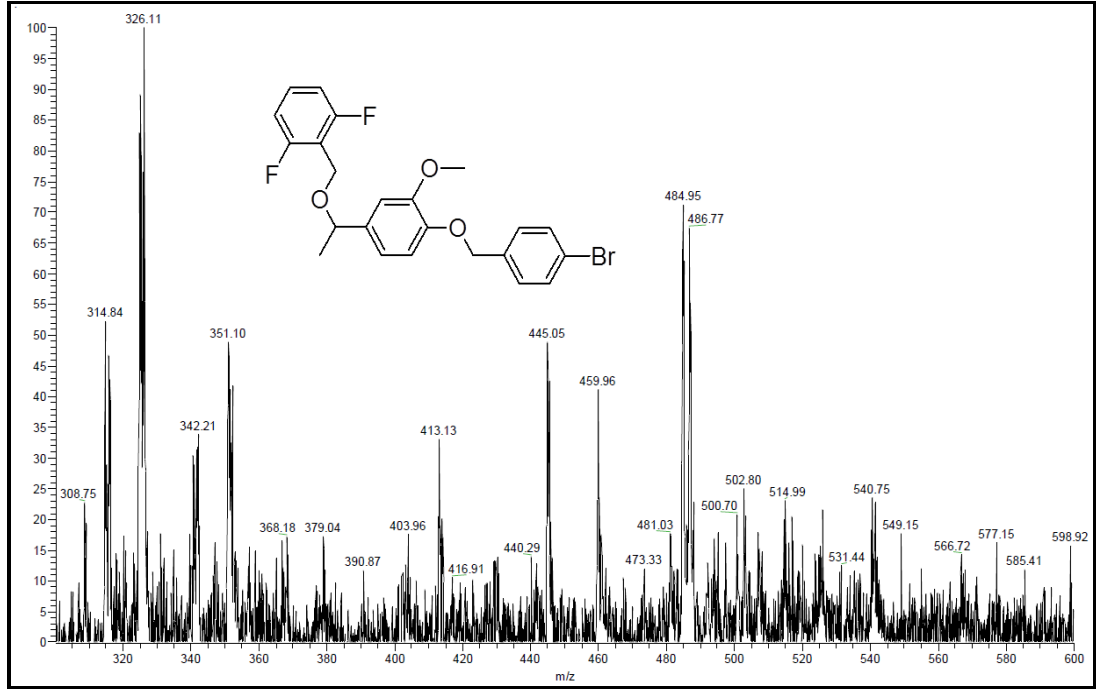
Şekil Ek D.8. Kütle spektrumu (**6d**).



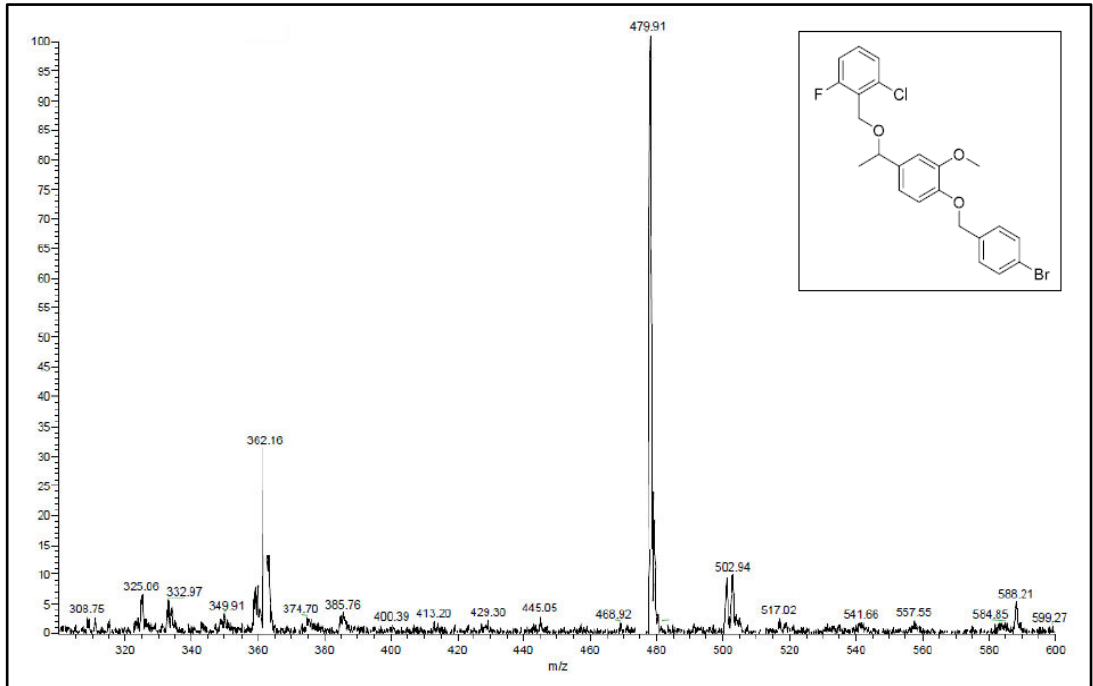
Şekil Ek D.9. Kütle spektrumu (6e).



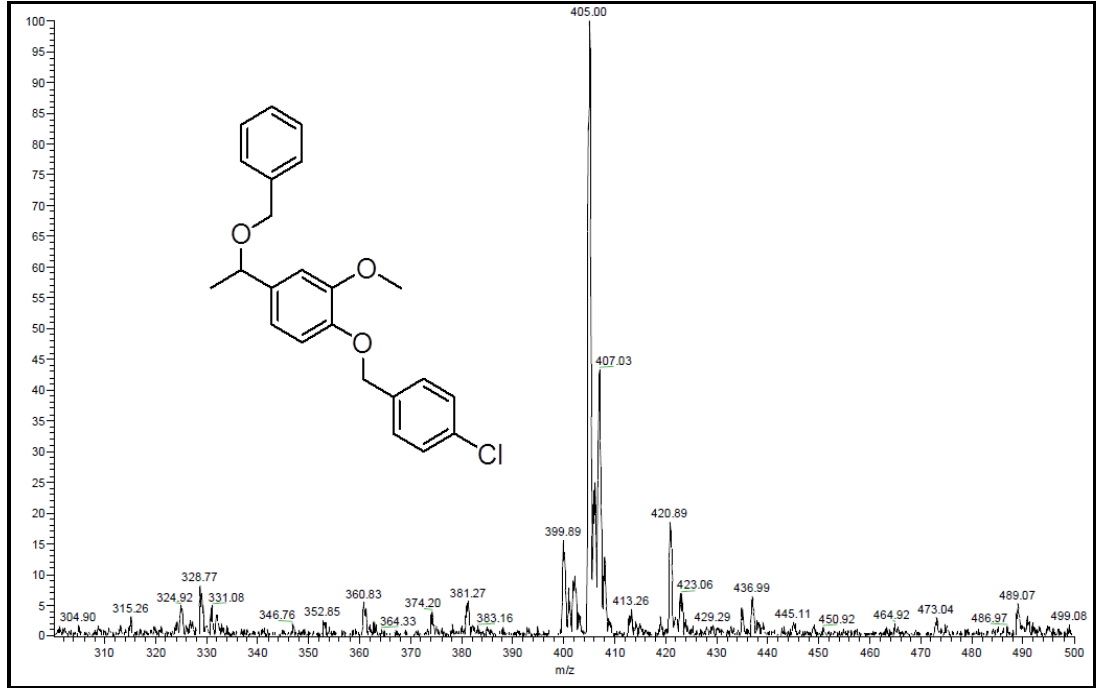
Şekil Ek D.10. Kütle spektrumu (6f).



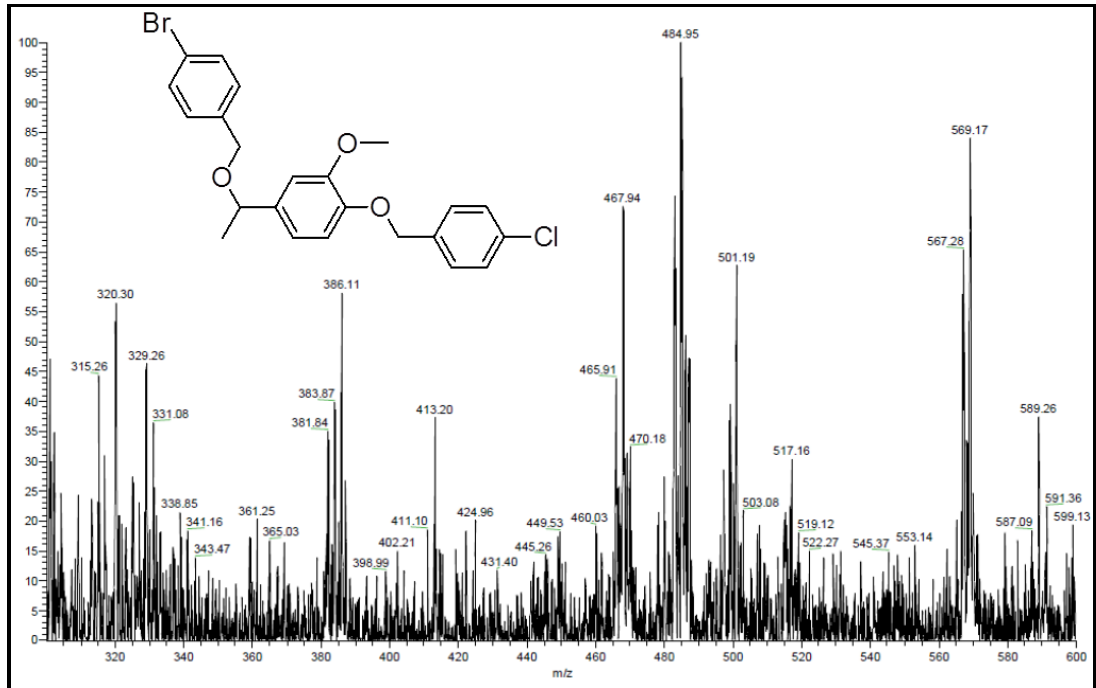
Şekil Ek D.11. Kütle spektrumu (**6g**).



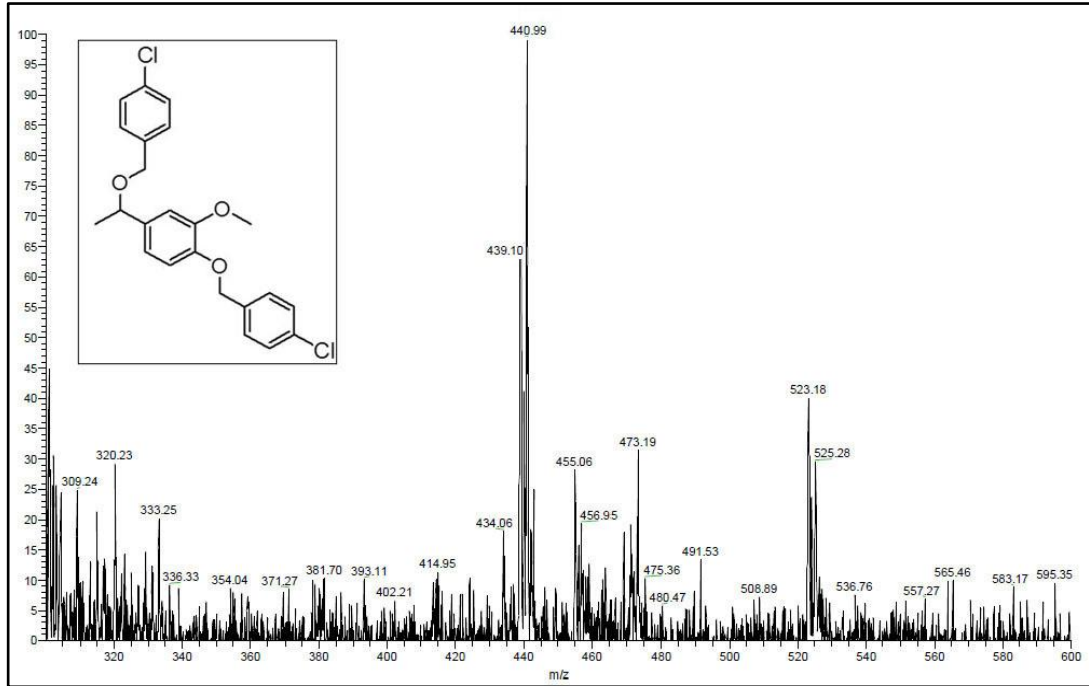
Şekil Ek D.12. Kütle spektrumu (**6h**).



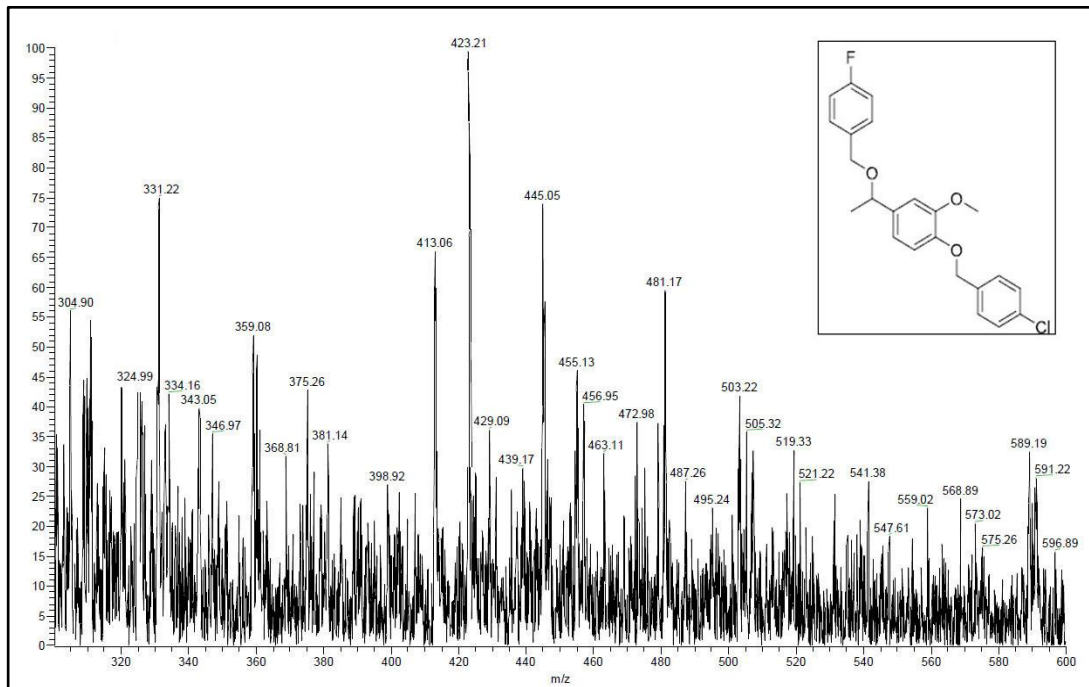
Şekil Ek D.13. Kütle spektrumu (**7a**).



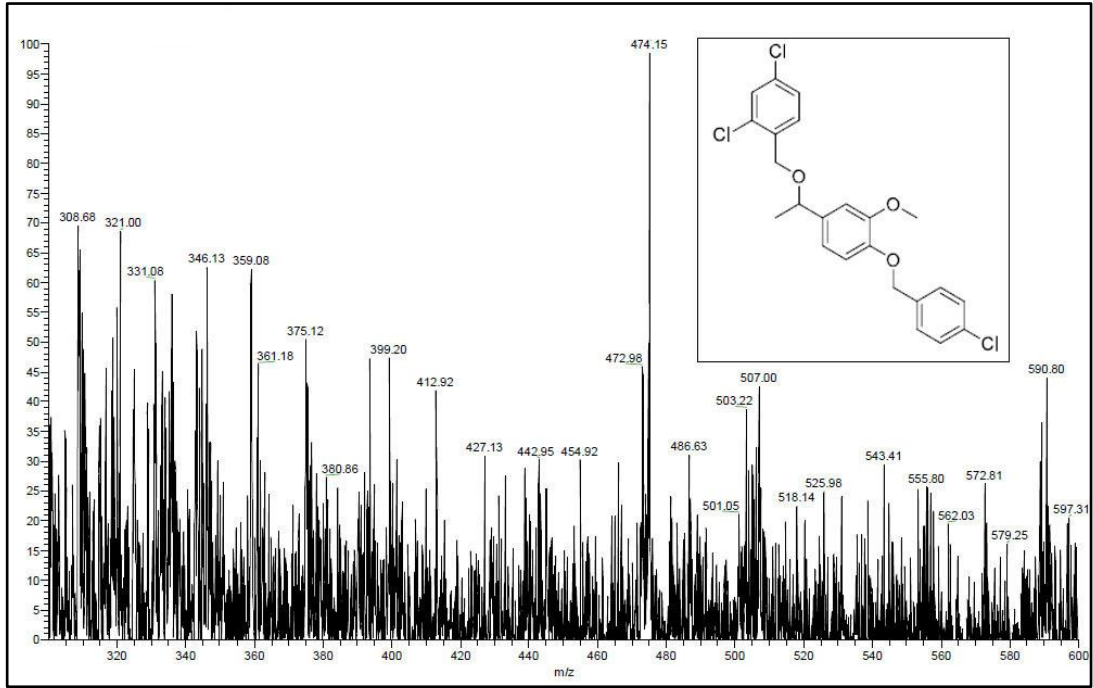
Şekil Ek D.14. Kütle spektrumu (**7b**).



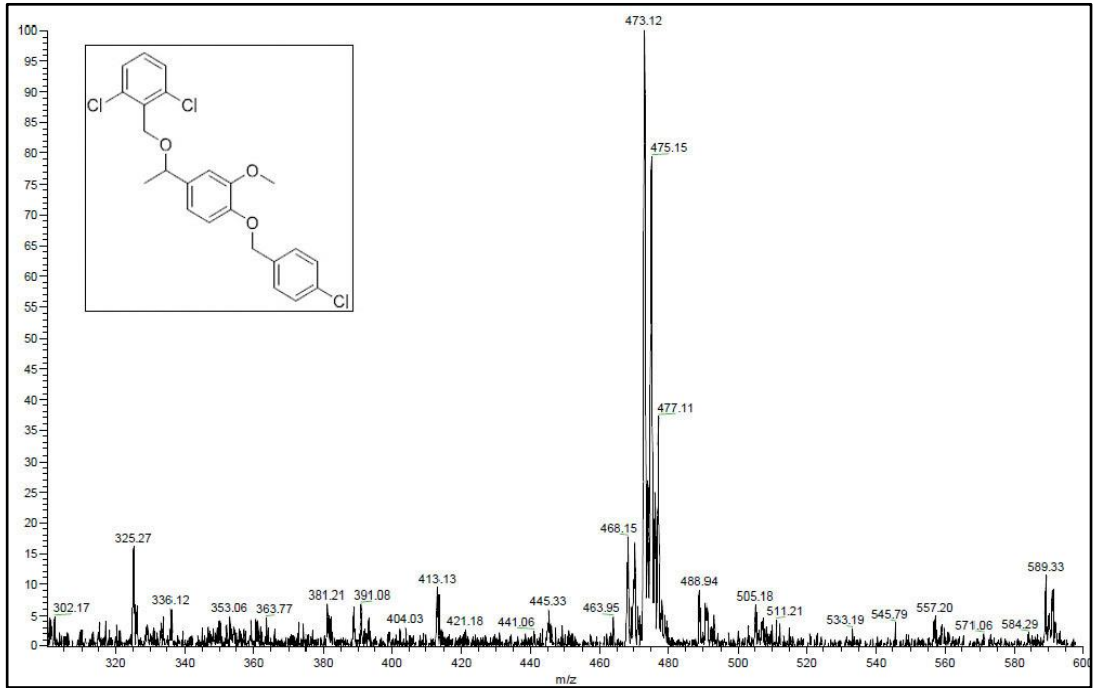
Şekil Ek D.15. Kütle spektrumu (**7c**).



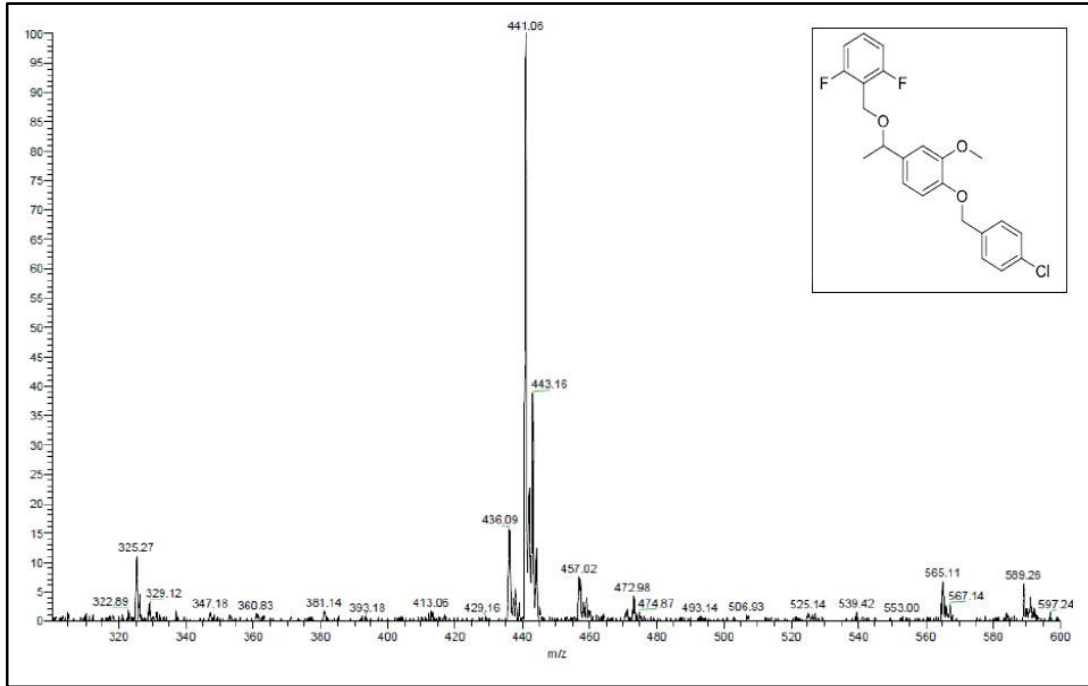
Şekil Ek D.16. Kütle spektrumu (**7d**).



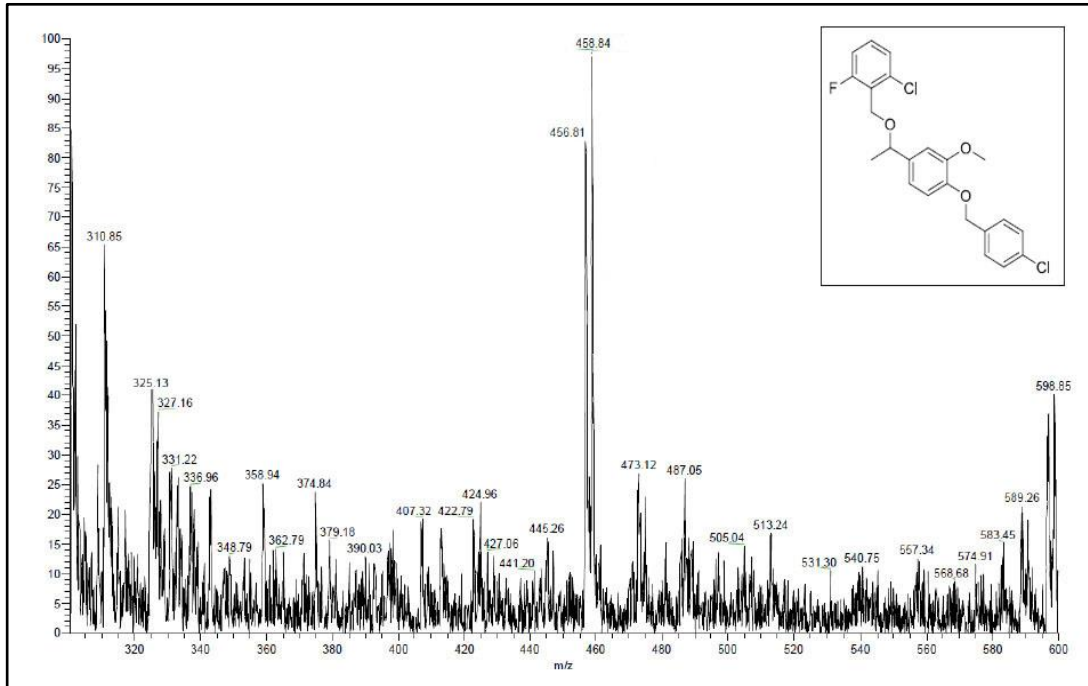
Şekil Ek D.17. Kütle spektrumu (7e).



Şekil Ek D.19. Kütle spektrumu (7f).



Şekil Ek D.20. Kütle spektrumu (**7g**).



Şekil Ek D.18. Kütle spektrumu (**7h**).

ÖZGEÇMİŞ

Nazire Merve ÇALKILIÇ 1991 yılında Hatay'ın Antakya ilçesinde doğdu; ilk ve orta öğrenimini Yayladağı Mehmet Akif İlköğretim Okulunda, lise öğrenimini ise Antakya Anadolu Kız Teknik ve Kız Meslek Lisesi Bilişim Teknolojileri alanında tamamladı. 2010 yılında Gaziantep Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde yüksek öğrenimine başlayıp, 2016 yılında mezun oldu. 2015 yılında lisans öğrenimine devam ederken Gaziantep Üniversitesi Eğitim Fakültesi'nde Pedagojik Formasyon eğitimi alarak başarıyla tamamladı. 2017 yılı Şubat ayında Karabük Üniversitesi'nde yüksek lisans öğrenimine başladı. 2018 yılı ocak ayı itibariyle Özel Karabük SRC Ulaştırma Hizmetleri Mesleki Eğitim ve Geliştirme Kursu'nda Uzman Öğretici olarak işe başladı ve şu anda da devam etmektedir.

ADRES VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

Adres : Barış Mahallesi Kastamonu Yolu Caddesi Doğu Kent Sitesi A Blok Daire:6
Karabük/Safranbolu
Tel : (553) 471 57 23
E-posta : nzrmerve@gmail.com