

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

ŞEKER İÇEREN YENİ ÜRE, TİYOÜRE VE SKUARAMİT TÜREVLERİNİN
SENTEZİ, ORGANOKATALİTİK UYGULAMALARI VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİ

Özer IŞILAR

HAZİRAN 2020

Kimya Anabilim Dalında Özer IŞILAR tarafından hazırlanan ŞEKER İÇEREN YENİ ÜRE, TİYOÜRE VE SKUARAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ, ORGANOKATALİTİK UYGULAMALARI VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ adlı Doktora Tezinin Anabilim Dalı standartlarına uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Sevil ÇETİNKAYA
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezi okuduğumu ve tezin **Doktora Tezi** olarak bütün gereklilikleri yerine getirdiğini onaylarım.

Prof. Dr. Adnan BULUT
Danışman

Jüri Üyeleri

Başkan	: Prof. Dr. Özdemir DOĞAN	_____
Üye (Danışman)	: Prof. Dr. Adnan BULUT	_____
Üye	: Prof. Dr. Sevil ÇETİNKAYA	_____
Üye	: Prof. Dr. Mustafa TOMBUL	_____
Üye	: Prof. Dr. Ali DİŞLİ	_____

18/06/2020

Bu tez ile Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Doktora derecesini onaylamıştır.

Prof. Dr. Recep ÇALIN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

ŞEKER İÇEREN YENİ ÜRE, TİYOÜRE VE SKUARAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ, ORGANOKATALİTİK UYGULAMALARI VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

IŞILAR, Özer

Kırıkkale Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, Doktora tezi

Danışman: Prof. Dr. Adnan BULUT

Haziran 2020, 137 sayfa

Stereojenik merkeze sahip yeni bileşiklerin sentezi birçok disiplini oldukça yakından ilgilendirmektedir. Bu bileşiklerin sentezi için en çok uygulanan yöntemlerden biri kiral katalizörlerin kullanılmasıdır. Bu bağlamda, şeker yapıları taşıyan yeni üre, tiyoüre ve skuaramit türevleri sentezlenmiş, organokatalizör ve antikanser ajanlar olarak test edilmiştir.

Bileşiklerin sentez kısmı üç bölüme ayrılmaktadır. Bunlar; amino şekerlerin sentezi, üre ve tiyoüre türevlerinin sentezi ve skuaramit türevlerinin sentezidir. İlk bölümde, amino şekerler, şeker üzerinde serbest hidroksilin tosillenmesi, tosilat grubun azür ile nükleofilik yer değiştirmesi ve şeker azürün amino şekere indirgenmesi olarak üç aşamada elde edilmiştir. İkinci bölümde, üre ve tiyoüre türevlerini elde etmek üzere amino şekerler sırasıyla izosiyanat veya izotiyosiyanat ile etkileştirilmiştir. Üçüncü

bölümde, skuaramit türevlerini elde etmek için amino şekerler metil skuarat ile etkileştirilmiştir.

Uygulama kısmı iki bölüme ayrılmaktadır. İlk bölümde, sentezlenen organokatalizörlerin enantiyoseçici Michael katılmasında katalitik etkileri incelenmiştir. İkinci bölümde, sentezlenen bileşiklerin HeLa ve PC3 kanser hücre hatlarına ve L929 fibroblast hücre hatlarına karşı *in vitro* sitotoksitesi incelenmiştir.

Üç farklı türde 1,3-dionların trans- β -nitrostirene Michael katılmasında %99'lara varan yüksek verimler elde edilmesine rağmen enantiyoseçicilik düşük oranlarda veya rasemik ürünler olarak gözlenmiştir. Enantiyoseçicilikteki başarısızlığı, organokatalizörün yapısındaki şeker üzerinde bulunan oksijenlerin ortaklanmamış elektron çiftleri ile amit hidrojenleri arasında gerçekleşen moleküller arası hidrojen bağları olduğu düşünülmektedir. Bu hidrojen bağları, **10** numaralı bileşiğin tek kristal X-ışınları kristalografisinde görülmektedir.

Son olarak, şeker iskeletine sahip yeni üre, tiyoüre ve skuaramit diastereomerlerinin biyolojik aktivitesi test edilmiştir. Bu amaç doğrultusunda HeLa ve PC3 hücre hatlarına karşı antiproliferatif etkinlikleri araştırılmıştır. **9**, **11** ve **12** numaralı bileşikler 25 μ M konsantrasyonda, PC3 hücre hattına karşı standart 5-florourasil'e (5-FU) kıyasla daha iyi inhibisyon göstermiştir. Özellikle **9** ve **11** numaralı bileşikler HeLa hücre hattına karşı 5 μ M konsantrasyonda bile standart bileşikten daha iyi aktivite göstermiştir. IC₅₀ sonuçları da bu aktiviteleri doğrulamaktadır. Ayrıca, L929 fibroblast hücre hattına karşı *in vitro* sitotoksite testleri canlılıkların %50 ile %100 arasında olduğunu kanıtlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Karbohidrat, Şeker, Üre, Tiyöüre, Skuaramit, Asimetrik sentez,
Organokataliz, Enantiyoseçici Michael katılması, Biyolojik
aktivite



ABSTRACT

SYNTHESIS, ORGANOCATALYTIC APPLICATIONS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF SUGAR CONTAINING NOVEL UREA, THIOUREA AND SQUARAMIDE DERIVATIVES

IŞILAR, Özer

Kırıkkale University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry, Ph. D. Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Adnan BULUT

June 2020, 137 pages

The synthesis of novel compounds with a stereogenic center is the close interest of many scientific disciplines. One of the most applied methods for the synthesis of these compounds is the use of chiral catalysts. In this context, novel urea, thiourea and squaramide derivatives bearing sugar moiety have been synthesized and tested as organocatalyst and also as anticancer agents.

The synthetic part might be divided into three sections. These are; synthesis of amino sugars, synthesis of urea and thiourea derivatives and synthesis of squaramide derivatives. In the first section, amino sugars were obtained through three steps (i.e. tosylation of free hydroxyl on sugar, nucleophilic replacement of the tosylate group with azide and reduction of azido sugar into amino sugar). In the second section, the amino sugars were reacted with isocyanate or isothiocyanate to produce the urea and

the thiourea derivatives, respectively. In the third section, the amino sugars were reacted with methyl squarate to obtain the squaramide derivatives.

The application part might be divided into two sections. In the first section, the catalytic effects of the synthesized organocatalysts in enantioselective Michael addition were investigated. In the second part, *in vitro* cytotoxicity of the synthesized compounds against HeLa and PC3 cancer cell lines and L929 fibroblast cell line were investigated.

Although high yields (up to 99%) were obtained in three different types of Michael addition reactions of 1,3-diones to trans- β -nitrostyrene, low enantioselectivity or racemic products were observed. The failure of the enantioselectivity was addressed to the intermolecular hydrogen bonds between the unpaired electrons of oxygens on sugar and amide hydrogens of the organocatalysts. These hydrogen bonds are observed on the single crystal X-ray crystallography of the compound **10**.

Finally, biological evaluation of novel urea, thiourea and squaramide diastereomers possessing sugar backbone were tested. For this purpose, their antiproliferative activities were investigated against HeLa and PC3 cell lines. The compounds **9**, **11** and **12** showed better activities at 25 μ M against PC3 cell line with respect to the standard 5-fluorouracil (5-FU). Especially, the compounds **9** and **11** displayed higher activities than the standard 5-FU even at low concentration (5 μ M) against HeLa cell line. IC₅₀ results also confirm these activities. Moreover, their cytotoxicity tests against L929 fibroblast cell line have proven that their viabilities were in between 50% and 100%.

Keywords: Carbohydrate, Sugar, Urea, Thiourea, Squaramide, Asymmetric synthesis,
Organocatalysis, Enantioselective Michael addition, Biological activity



TEŞEKKÜR

Tez alıŐmalarım esnasında deneyimleri ile beni yönlendiren, önerileri ile yol gösteren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Adnan BULUT'a Őükranlarımı sunarım.

Değerli fikirlerinden yararlandığım Tez İzleme Komitesi üyeleri Sayın Prof. Dr. Sevil ÇETİNKAYA ve Sayın Prof. Dr. Özdemir DOĞAN'a teşekkür ederim.

Ayrıca çalıŐmalarımda bana her konuda yardımcı olan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Mustafa TOMBUL'a ve Sayın Doç. Dr. AyŐegöl Ülkü METİN'e teşekkür ederim.

Son olarak tez çalıŐmam boyunca gösterdiği sabır ve fedakârlıklarla her zaman yanımda olan sevgili eşim BüŐra Ebru IŞILAR'a ve kıymetli aileme teşekkürlerimi sunarım.

Özer IŞILAR

KIRIKKALE-2020

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xvi
SİMGELER DİZİNİ	xviii
KISALTMALAR DİZİNİ	xix
1. GİRİŞ	1
1.1.Kiralite	2
1.2.Organokataliz.....	4
1.3.Organokatalizörlerin Aktivasyon Türleri	7
1.4.Trans- β -nitrostiren ve 1,3-Dion'ların Enantiyoselektif Michael Katılması	11
1.5.Enantiyoseçimli Reaksiyonlarda Kullanılan Karbohidrat Temelli Organokatalizörler	15
1.6.Karbohidrat Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri	21
1.7.Üre, Tiyoüre ve Skuaramit Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri.....	24
2. MATERYAL VE YÖNTEM	30
2.1.Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar.....	30

2.2.Amino Şekerlerin Sentezi	31
2.2.1. 3- <i>O</i> -tosil-1,2;5,6-di- <i>O</i> -izopropiliden- α -D-allofuranoz (2)	31
2.2.2. 3-Azido-3-deoksi-1,2;5,6-di- <i>O</i> -izopropiliden- α -D-glukofuranoz (3)	32
2.2.3. 3-Amino-3-deoksi-1,2;5,6-di- <i>O</i> -izopropiliden- α -D-glukofuranoz (4)	33
2.2.4. 1,2:3,4-Di- <i>O</i> -izopropiliden-6- <i>O</i> -tosil- α -D-galaktopiranoz (6).....	34
2.2.5. 6-Azido-6-deoksi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -izopropiliden- α -D-galaktopiranoz (7) ...	35
2.2.6. 6-Amino-6-deoksi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -izopropiliden- α -D-galaktopiranoz (8)..	36
2.3.Üre ve Tiyoüre Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür	36
2.3.1. (1,2;5,6-Di- <i>O</i> -izopropiliden-3-deoksi-3-[(3,5-bis(triflorometilfenil)- tiyoürido]- α -D-glukofuranozit (9)	37
2.3.2. 1,2:3,4-di- <i>O</i> -izopropiliden-6-deoksi-6-[(3,5-bis(triflorometilfenil)- tiyoürido]- α -D-galaktopiranozit (10).....	38
2.3.3. (1,2;5,6-Di- <i>O</i> -izopropiliden-3-deoksi-3-[(3,5-bis(triflorometilfenil)- ürido]- α -D-glukofuranozit (11)	39
2.3.4. (1,2:3,4-di- <i>O</i> -izopropiliden-6-deoksi-6-[(3,5-bis(triflorometilfenil)- ürido]- α -D-galaktopiranozit (12).....	40
2.4.Skuaramit Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür	41
2.4.1. 3,4-Bis-(3-amino-3-deoksi-1,2;5,6-di- <i>O</i> -izopropiliden- α -D- glukofuranoz)siklobüt-3-en-1,2-dion (13)	41
2.4.2. 3-(3-Amino-3-deoksi-1,2;5,6-di- <i>O</i> -izopropiliden- α -D-glukofuranoz)-4- (<i>R</i>)-((1-feniletil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (14).....	42
2.4.3. 3-(3-Amino-3-deoksi-1,2;5,6-di- <i>O</i> -izopropiliden- α -D-glukofuranoz)-4- (<i>S</i>)-((1-feniletil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (15)	43

2.4.4.	3-(3-Amino-3-deoksi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -izopropiliden- α -D-glukofuranoz)-4- (<i>R</i>)-((1-(2-naftil)etil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (16)	44
2.4.5.	3-(3-Amino-3-deoksi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -izopropiliden- α -D-glukofuranoz)-4- (<i>S</i>)-((1-(2-naftil)etil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (17).....	45
2.4.6.	3,4-Bis-(6-amino-6-deoksi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -izopropiliden- α -D- galaktopiranoz)siklobüt-3-en-1,2-dion (18)	46
2.4.7.	6-Amino-6-deoksi-3-(1,2:3,4-di- <i>O</i> -izopropiliden- α -D-galaktopiranoz)-4- (<i>R</i>)-((1-feniletil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (19).....	47
2.4.8.	6-Amino-6-deoksi-3-(1,2:3,4-di- <i>O</i> -izopropiliden- α -D-galaktopiranoz)-4- (<i>S</i>)-((1-feniletil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (20)	48
2.4.9.	6-Amino-6-deoksi-3-(1,2:3,4-di- <i>O</i> -izopropiliden- α -D-galaktopiranoz)-4- (<i>R</i>)-((1-(2-naftil)etil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (21)	49
2.4.10.	6-Amino-6-deoksi-3-(1,2:3,4-di- <i>O</i> -izopropiliden- α -D-galaktopiranoz)-4- (<i>S</i>)-((1-(2-naftil)etil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (22).....	50
2.5.	Sentezlenen Organokatalizörlerin Enantiyoseçici Michael Katılması Reaksiyonları İçin Genel Prosedür	51
2.5.1.	2-(2-Nitro-1-feniletil)-1,3-difenilpropan-1,3-dion	51
2.5.2.	Dietil 2-(2-nitro-1-feniletil)malonat	52
2.5.3.	3-(2-Nitro-1- feniletil)pentan-2,4-dion.....	52
2.6.	Biyolojik Aktivite Ölçümlerinde Kullanılan Kimyasal ve Cihazlar.....	53
3.	BULGULAR VE TARTIŞMA	54
3.1.	Amino Şekerlerin Sentezi	54
3.2.	Üre ve Tiyoüre Türevli Organokatalizörlerin Sentezi	57
3.3.	Skuaramit Türevli Organokatalizörlerin Sentezi	59

3.4. Organokatalizörlerin Enantiyoselektif Michael Katılmasında Test	
Reaksiyonları	61
3.4.1. Trans- β -nitrostiren ve 1,3-difenil-1,3-propandion'un Enantiyoseçici Michael Katılması	61
3.4.2. Trans- β -nitrostiren ve Dietilmalonat'ın Enantiyoseçici Michael Katılması	64
3.4.3. Trans- β -nitrostiren ve Asetilaseton'un Enantiyoseçici Michael Katılması	67
3.5. Sentezlenen Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri.....	68
3.5.1. HeLa ve PC3 Hücrelerine Karşı Elde Edilen Antiproliferatif Aktivite Sonuçları.....	68
3.5.2. L929 Hücrelerine Karşı Elde Edilen Sitotoksosite Sonuçları	71
4. SONUÇLAR	73
KAYNAKLAR	74
EKLER	86
ÖZGEÇMİŞ	136

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Talidomit'in enantiyomerleri.....	3
Şekil 1.2. Karvon'un enantiyomerleri.....	3
Şekil 1.3. Saf enantiyomer eldesinde kullanılan yöntemler.....	4
Şekil 1.4. Von Liebig'in siyanojen ve asetaldehit'ten oksamit sentezi	5
Şekil 1.5. Benzaldehite kinin veya kinidin katalizörlüğünde HCN katılması	5
Şekil 1.6. O-Asetilkinin katalizörlüğünde fenilmetilketen'e metanol katılması.....	6
Şekil 1.7. Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert reaksiyonu	6
Şekil 1.8. Berkessel tarafından yapılan organokatalitik aktivasyon türleri	7
Şekil 1.9. List tarafından yapılan organokatalitik aktivasyon türleri.....	8
Şekil 1.10. MacMillan tarafından yapılan organokatalitik aktivasyon türleri	10
Şekil 1.11. Enders tarafından yapılan Michael Katılması.....	11
Şekil 1.12. Takemoto tarafından tanımlanan bifonksiyonel katalizör	11
Şekil 1.13. Takemoto tarafından önerilen geçiş halleri	12
Şekil 1.14. Rawal tarafından yapılan skuaramit temelli organokatalizör	13

Şekil 1.15. Deng tarafından yapılan kinin ve kinidin katalizli Michael Katılması....	13
Şekil 1.16. Zhong tarafından yapılan enantiyoseçimli Michael katılması.....	14
Şekil 1.17. Wang tarafından yapılan enantiyoselektif Michael katılması	14
Şekil 1.18. Bolm tarafından yapılan enantiyoselektif Michael katılması	15
Şekil 1.19. Primer amin-tiyöüre katalizli Michael katılması	16
Şekil 1.20. Sakkarit türevli tersiyer amin-tiyöüre katalizli Michael katılması	16
Şekil 1.21. 2-AminoDMAP/squaramit katalizli Michael katılması.....	17
Şekil 1.22. Kinkona alkaloit-skuaramit katalizli Michael katılması.....	17
Şekil 1.23. Qian tarafından yapılan iminlerin triklorosilan ile indirgenmesi	18
Şekil 1.24. Kumar tarafından yapılan asimetrik Michael katılması.....	18
Şekil 1.25. Zhang tarafından yapılan enantiyoseçici aldol reaksiyonu.....	19
Şekil 1.26. Shen tarafından yapılan enantiyoseçici aldol reaksiyonu	19
Şekil 1.27. D-Glukozamin türevli piridinkarboksilik asitler ve geçiş halleri.....	20
Şekil 1.28. Karbohidrat türevli organokatalizör ve katalitik döngüsü	21
Şekil 1.29. α -D-Ksilofuranoz türevleri.....	22
Şekil 1.30. Heterohalka bağlı S-glikozil türevleri ve sitotoksitesi.....	23
Şekil 1.31. Pirazol ve indol sübtitüeli okzadiazol grupları içeren şekerler	24

Şekil 1.32. <i>N,N'</i> -süstitüeli üre türevleri	25
Şekil 1.33. Kumariltiyazol grubu içeren üre türevleri	25
Şekil 1.34. Benzo[g]kinazolin-üre türevleri.....	26
Şekil 1.35. Aromatik gruplar içeren kiral tiyoüre türevleri	26
Şekil 1.36. Aromatik gruplar içeren üre ve tiyoüre türevleri.....	27
Şekil 1.37. 7-Klorokinolinil tiyoüre türevleri	27
Şekil 1.38. Aza-taç eter-skuaramit türevleri	28
Şekil 1.39. 3,5-Bis(triflorometil)fenil grubu içeren skuaramit türevi.....	28
Şekil 1.40. Aromatik gruplar içeren metil skuarat türevleri	29
Şekil 3.1. Amino şekerlerin sentezi	54
Şekil 3.2 Bileşik 7'nin FT-IR spektrumu.....	55
Şekil 3.3. Bileşik 8'in FT-IR spektrumu.....	56
Şekil 3.4. Sentezlenen üre ve tiyoüre organokatalizörlerin molekül yapıları	57
Şekil 3.5. Bileşik 10'un ORTEP diyagramı.....	58
Şekil 3.6. Bileşik 10'un molekülleri arasında oluşan hidrojen bağları	59
Şekil 3.7. Sentezlenen skuaramit temelli organokatalizörler.....	60
Şekil 3.8. Sentezlenen bileşiklerin ve 5-FU standart bileşiğinin HeLa hücre hattına karşı antiproliferatif aktiviteleri.....	70

Şekil 3.9. Sentezlenen bileşiklerin ve 5-FU standart bileşiğinin PC3 hücre hattına

karşı antiproliferatif aktiviteleri..... 71



ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>ÇİZELGE</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 3.1. Organokatalizörlerin 1,3-difenil-1,3-propandion'un trans- β -nitrostiren'e enantiyoseçici Michael katılmasında etkisi.	62
Çizelge 3.2. Organokatalizörlerin 1,3-difenil-1,3-propandion'un trans- β -nitrostiren'e enantiyoseçici Michael katılmasında çözücü etkisi	63
Çizelge 3.3. Organokatalizörlerin 1,3-difenil-1,3-propandion'un trans- β -nitrostiren'e enantiyoseçici Michael katılmasında sıcaklığın etkisi.....	63
Çizelge 3.4. Dietil malonat'ın trans- β -nitrostiren'e enantiyoseçici Michael katılmasında organokatalizörlerin etkisi.	64
Çizelge 3.5. Dietil malonat'ın trans- β -nitrostiren'e enantiyoseçici Michael katılmasına çözücünün etkisi.	65
Çizelge 3.6. Dietil malonat'ın trans- β -nitrostiren'e enantiyoseçici Michael katılmasına bazik katkıların etkisi.	66
Çizelge 3.7. Dietil malonat'ın trans- β -nitrostiren'e enantiyoseçici Michael katılmasında baz katkısına çözücünün etkisi.	66
Çizelge 3.8. Dietil malonat'ın trans- β -nitrostiren'e enantiyoseçici Michael katılmasına sıcaklığın etkisi.....	67

Çizelge 3.9. Asetilasetonun trans- β -nitrostirene enantiyoseçici Michael katılmasında organokatalizörlerin etkisi.	67
Çizelge 3.10. 9-22 numaralı bileşiklerin HeLa ve PC3 hücrelerine karşı IC ₅₀ değerleri	69
Çizelge 3.11. 9-22 numaralı bileşiklerin L929 fibroblast hücrelerine ait canlılık değerleri.....	72



SİMGELER DİZİNİ

$^{\circ}\text{C}$ Santigrat derece

μ Mikro

λ Dalga boyu

t_R Tutulma süresi

MHz Megahertz

$[\alpha]_D^{25}$ Spesifik çevirme açısı

c Konsantrasyon

KISALTMALAR DİZİNİ

5-FU	5-Florourasil
DBU	1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
DCM	Diklorometan
DIPEA	<i>N,N</i> -Diizopropiletilamin
DMAP	<i>N,N</i> -Dimetilpiridin-4-amin
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamit
DMSO	Dimetil sülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit
ee	Enantiyomerik aşırılık
ESI	Elektrosprey iyonizasyon
FT-IR	Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
HOMO	En yüksek enerjili dolu moleküler orbital
HRMS	Yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi
LUMO	En düşük enerjili dolu olmayan moleküler orbital
NMR	Nükleer manyetik rezonans

SOMO Tek dolu moleküler orbital

THF Tetrahidrofuran



1. GİRİŞ

Kiral bileşiklerin ve sentez yöntemlerinin önemi günden güne artarken, bu bileşiklerin sentezinde çevreci yaklaşımlar sağlayan organokatalizörler günümüzde önemli bir çalışma alanı oluşturmuştur.

Kiral havuz yönteminde, doğada hazır olarak bulunan bu maddelerin en önemli özelliği saf enantiyomer olarak bulunmaları ve bu nedenden dolayı ekonomik olmalarıdır. Şeker türevlerinin enantiyoseçici sentezlerde katalizör olarak kullanımının az olması, bu bileşik türünü daha da ilgi çekici kılmaktadır. Doğada bol bulunan kiral yapılardan olan şekerler ise hem çevre hem de ekonomi açısından dikkat çekmektedir.

Karbohidratlar, bitkisel kaynaklı biyokütlelerin büyük çoğunluğunu kapsayan bileşeni olup, sentetik kimya için pahalı olmayan başlangıç maddeleridir. Metal katalizli prosesler için kiral ligand tasarımında kullanılan karbohidratlar, yapısal kararlılıkları, sayıca fazla stereojenik merkez içermesi ve fonksiyonel grupları ile dikkat çeken yapı taşları olmuştur. Yüksek enantiyomerik saflıkta kiral moleküllerin üretiminde alternatif bir metot olarak ortaya çıkan organokataliz için, karbohidratlar aynı zamanda katalizör tasarımı ve sentezi için kiral iskeletler olarak tanımlanmaktadır. Birçok durumda karbohidratların su ile uyumluluğu, şeker temelli katalizörlerin geliştirilmesi için bir süreç olmuştur [1].

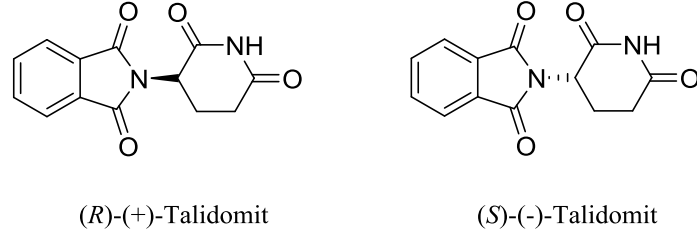
Nükleofillerin elektronca yoksun olefinlere konjuge katılması çok fonksiyonlu karbon iskeletlerinin elde edilmesinde önemli bir araçtır. Michael katılmaları arasında karbonil bileşiklerinin α - β doymamış nitroolefinlere direkt katalitik katılması,

kullanışlı yapı bloklarının atom-ekonomik anlamda eldesinde en basit yöntemlerden biridir [2]. Son yıllarda aldehitler ve ketonların yanı sıra malonik ester, ketoester, 1,3-diketonlar ve 1,3-dinitrillerin nitroolefinler gibi daha reaktif nükleofillere asimetric konjuge katılmasında verimli organokatalizörler olarak çeşitli organik moleküller sentezlenmiştir [3,4]. Karbohidrat türevleri de çeşitli Michael katılma reaksiyonlarında başarılı organokatalizörler olarak üzerinde çalışılmıştır [5].

1.1. Kiralite

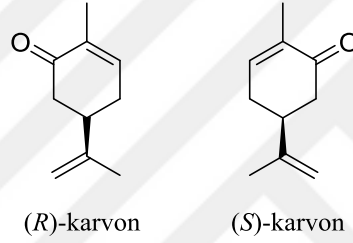
1848 yılında Pasteur, tartarik asit tuzlarının farklı görünüşteki kristallerini çözdü ortamından ayırması ve bu kristallerin çözdülerinin polarize ışık düzlemini çevirebilmesi ile ilgili gözlemleri kiralite kavramının gelişmesi ile ilgili ilk adımlar olmuştur [6].

Vücudumuzda bulunan birçok basit veya karmaşık biyomoleküller, bir veya birden fazla stereojenik merkeze sahiptir. Bu bileşiklerden bazıları vücudumuzun biyokimyasal olarak işleyişini sağlamakta veya düzenlemektedir. Aynı moleküle ait enantiyomerler vücudumuzda çok farklı reaksiyonlar verebilmektedir. Bunların içinde en trajik örnek olarak 1950'lerde meydana gelen, hamilelerde sedatif amaçla kullanılan Talidomit'in (*R*)-enantiyomeri sakinleştirici özellik gösterirken, (*S*)-enantiyomeri olumsuz etki gösterip anne karnında ya da doğum esnasında ölümlere veya doğumsal hasarlara sebep olmaktadır (Şekil 1.1) [7].



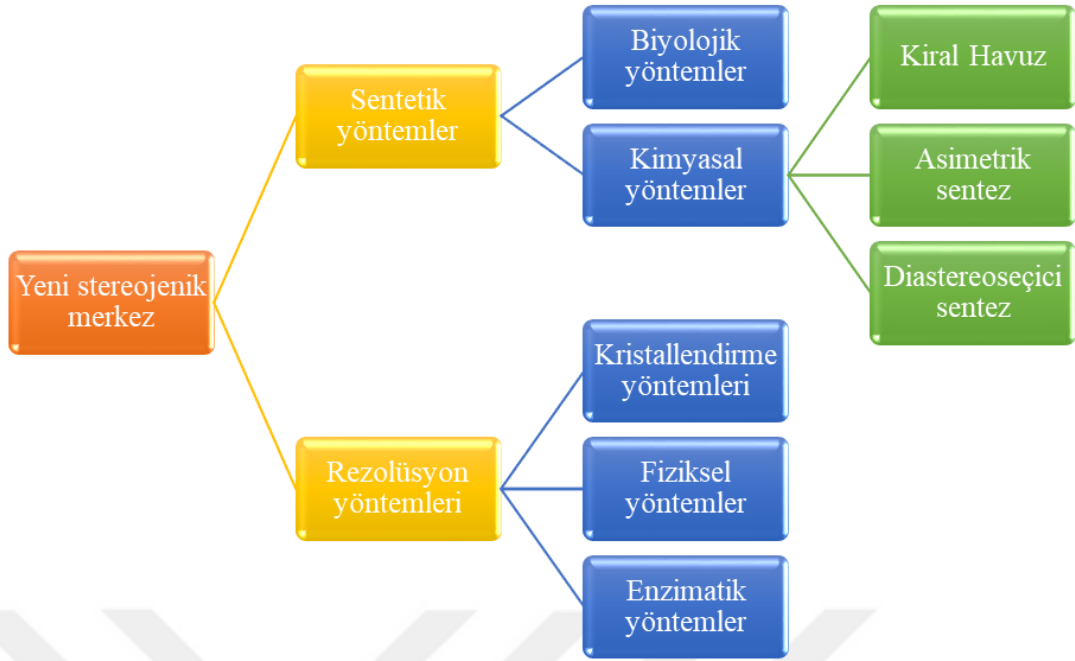
Şekil 1.1. Talidomit'in enantiyomerleri

Bu duruma bir başka örnek olarak, aynı molekülün farklı enantiyomerleri olan (*R*)-karvon yeşil nane, (*S*)-karvon ise kimyon kokusuna sahiptir [8] (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Karvon'un enantiyomerleri

Stereojenik merkeze sahip bileşiklerin eldesinde birden fazla yöntem kullanılmaktadır [9]. Bu yöntemler aşağıdaki şemada belirtilmiştir (Şekil 1.3).

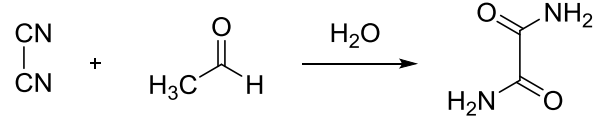


Şekil 1.3. Saf enantiyomer eldesinde kullanılan yöntemler

1.2. Organokataliz

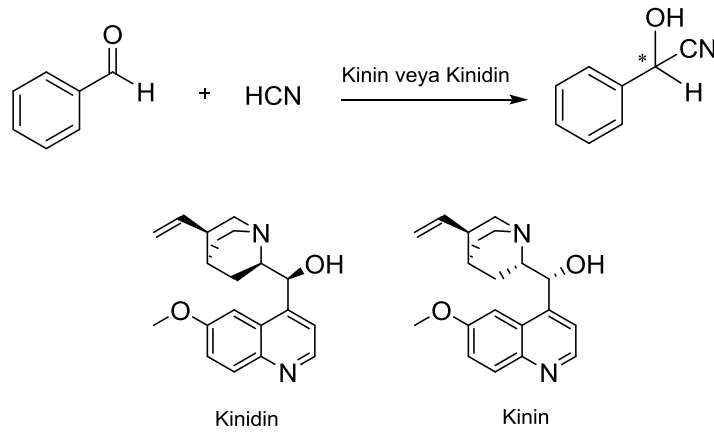
Uzun yıllar boyunca stereojenik merkeze sahip bileşikler metal-ligand katalizörleri ve biyokatalizörler ile sentezlenmekteydi. Son yıllarda ise küçük molekül ağırlıklı organik moleküllerin aynı görevi yaptıkları keşfedildi ve oldukça ilgi çeken bu bileşikler “Organokatalizör” olarak anılmaya başlanmıştır. Bu alanda yapılan çalışmalar, sentezlenebilen enantiyomerler ve katalizlenen reaksiyonlar göz önüne alındığında günden güne artış göstermektedir [10]. Organokatalizörlerin temel olarak öne çıkan özellikleri, toksik olmayan yapılar olmaları, ucuz başlangıç maddelerinden elde edilebilmeleri, sentezlerinin basit yöntemlerle yapılması, katalizleme gücü gibi örnekler verilebilir. Geçiş metali içeren komplekslerin oluşturduğu katalizörler toksik etkileri ve maliyetleri gibi nedenlerle, biyokatalizör olarak kullanılan enzimler ise elde edilme zorlukları ve buna bağlı maliyet artışı gibi nedenlerle tercih edilmemektedir.

Organokatalizörlerin tarihsel olarak gelişimi incelendiğinde ise, 1860 yılında von Liebig tarafından yapılan çalışma, ilk organokatalitik çalışma olarak bilinmektedir [11]. Bu çalışmada siyanojen ve asetaldehit ile sulu ortamda oksamit eldesi ile gerçekleşmiştir (Şekil 1.4).



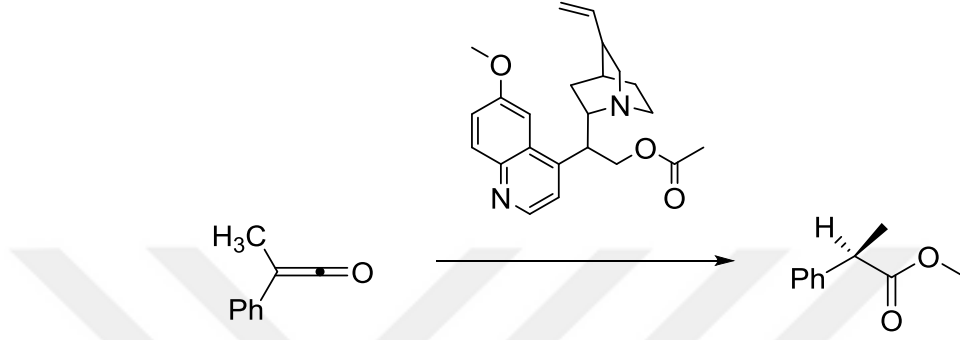
Şekil 1.4. Von Liebig'in siyanojen ve asetaldehit'ten oksamit sentezi

İlk enantiyoseçimli organokatalitik reaksiyon ise Mackwald tarafından 1904 yılında gerçekleşmiştir [12]. Bu çalışmada organokatalizör olarak bir alkaloid türevi, dekarboksilasyon tepkimesinde kullanılmıştır. 1912 yılında Bredig tarafından yapılan bir çalışmada ise kinkona alkaloidlerin katalizörlüğünde benzaldehite HCN katılması çalışılmıştır [13]. Bu çalışmada enantiyomerik aşırılık (%10 ee) seviyesinde tespit edilmiştir (Şekil 1.5).



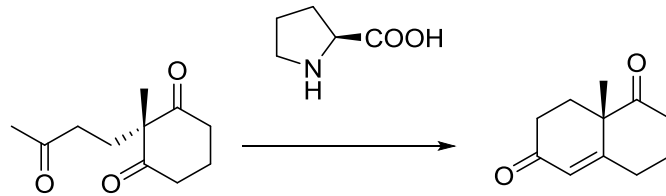
Şekil 1.5. Benzaldehite kinin veya kinidin katalizörlüğünde HCN katılması

Enantiyomerik aşırılığın fazla olduğu ilk organokatalitik çalışma ise Pracejus tarafından yapılmıştır [14]. *O*-asetilkinin katalizörlüğünde fenilmetilketen'e metanol katılması %74 ee ile gerçekleşmiştir (Şekil 1.6). Bu çalışmanın dikkat çeken bir diğer yönü ise kullanılan organokatalizörün %1 oranında olmasıdır [15].



Şekil 1.6. *O*-Asetilkinin katalizörlüğünde fenilmetilketen'e metanol katılması

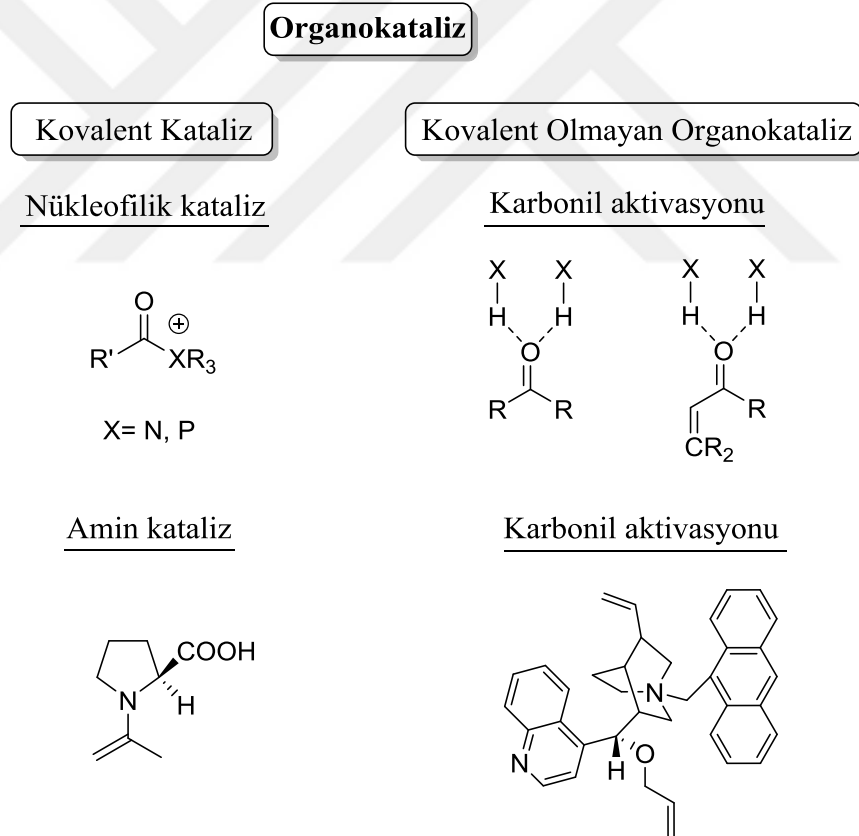
Enantiyoseçimlilikte daha ileri bir başarı 1971'de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert reaksiyonu olarak bilinen intramoleküler asimetrik aldol reaksiyonunda elde edilmiştir [16-17]. Bu reaksiyonda kullanılan organokatalizör, bir amino asit olan (*S*)-prolin ise reaksiyonu %93 ee ile katalizlemiştir. Elde edilen bir diğer başarı ise bu reaksiyon aracılığı ile biyokimyasal açıdan önemli olan steroidlerin sentezi için gerekli başlangıç maddeleri elde edilmiştir (Şekil 1.7).



Şekil 1.7. Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert reaksiyonu

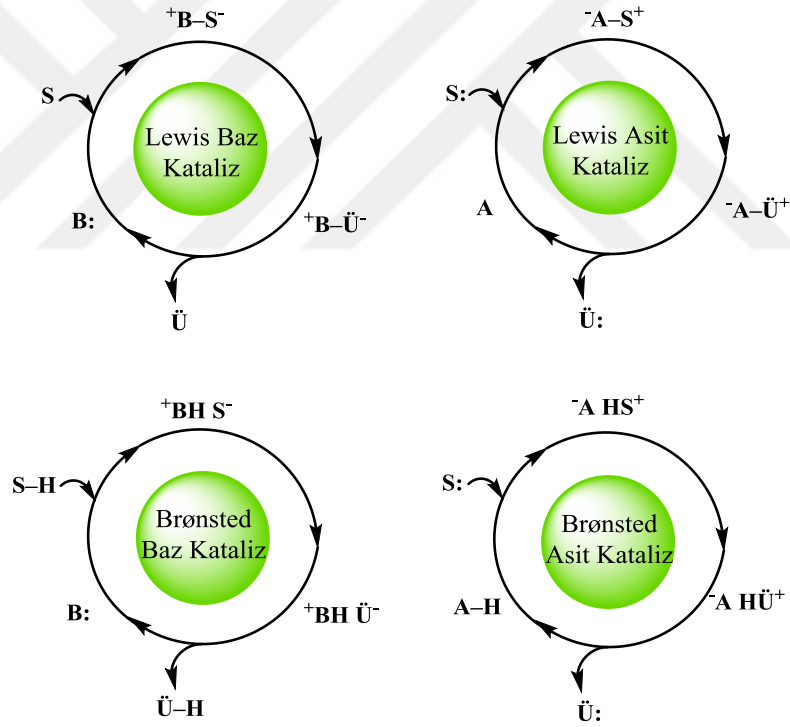
1.3. Organokatalizörlerin Aktivasyon Türleri

Organokatalizörlerin çalışma prensibini anlamak ve enantiyoseçici sentezlerde daha verimli kullanmak için bu bileşikleri sistematik olarak bir sınıflandırma gerekliliği ortaya çıkmıştır. Bunun için yapılan ilk sınıflandırma örneği Berkessel tarafından yapılmış olup, kovalent kataliz ve kovalent olmayan kataliz şeklinde gruplandırılmıştır [18]. Kovalent katalizde; katalizör ve substrat arasında bir kovalent bağ oluşumu varken, kovalent olmayan katalizde katalizör ile substrat arasında hidrojen bağı veya iyon çifti oluşumu ile katalitik döngü başlamaktadır (Şekil 1.8).



Şekil 1.8. Berkessel tarafından yapılan organokatalitik aktivasyon türleri

List tarafından yapılan başka bir gruplandırma ise organokatalizörlerin asidik ya da bazik karakterine dayanarak yapmış olduğu sınıflandırmadır [19]. Genel bir ifadeyle organokatalizörler, Lewis asitleri, Lewis bazları, Brønsted asitleri ve Brønsted bazları olarak gruplandırılabilir. Şekil 1.9’da gösterilen katalitik döngülerde Lewis bazı olan katalizör, substrata nükleofilik katılması ile katalitik döngüyü başlatmaktadır. Oluşan kompleks reaksiyona girerek ürünü ve tekrar döngüye girmesi için katalizörü serbest bırakır. Lewis asit katalizöründeki fark ise katalizör, nükleofilik substratı aktive ederek katalitik döngüyü başlatmasıdır. Brønsted asit katalizörleri kısmi protonasyon, Brønsted bazları da kısmi deprotonasyon ile katalitik döngüyü başlatmaktadır.



(A = asit, B = baz, S = substrat, Ü = ürün)

Şekil 1.9. List tarafından yapılan organokatalitik aktivasyon türleri

Gaunt tarafından yapılan sınıflandırma ise geçiş hallerini esas alan durum üzerinden yapılmış olup, enaminler üzerinden sekonder amin kataliz, iminyum iyonları üzerinden sekonder amin kataliz, faz transfer kataliz, nükleofilik ve Bronsted baz kataliz ve hidrojen bağı kataliz şeklinde beş farklı kısım tanımlamıştır [20].

MacMillan tarafından yapılan çalışmada, organokatalizörler aktivasyon, indüksiyon ve reaktivitesine göre sınıflandırılmıştır [21]. Enamin, hidrojen bağı, iminyum, radikal katyon ve karşıt iyon kataliz olarak Şekil 1.10'da gösterilmiştir.

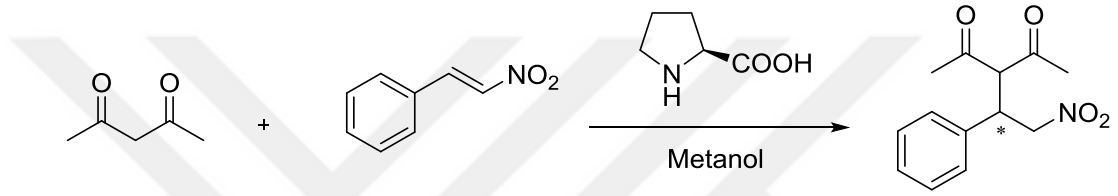


Substrat	Katalizör	Aktivasyon modu
<p>Enamin kataliz</p> <p>R= karbon zinciri veya halka X= C,N,O,S Y= jenerik organik atom Z= alkil, H</p>		<p>HOMO aktivasyon</p>
<p>Hidrojen bağı kataliz</p> <p>X= O, NR R, R', R''= alkil, aril</p>		<p>LUMO aktivasyon</p>
<p>İminyum kataliz</p> <p>R = alkil, aril</p>		<p>LUMO aktivasyon</p>
<p>Radikal katyon (SOMO) kataliz</p> <p>R = alkil, aril</p>		<p>SOMO aktivasyon</p>
<p>Karşıt iyon kataliz</p> <p>X= O, NR R, R', R'', R''' = alkil, aril</p>		<p>LUMO aktivasyon</p>

Şekil 1.10. MacMillan tarafından yapılan organokatalitik aktivasyon türleri

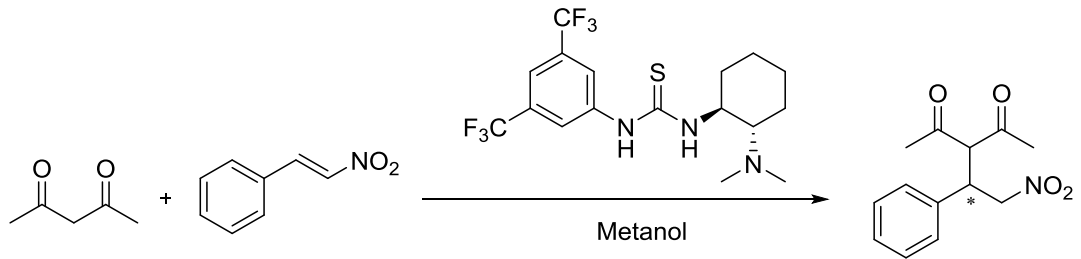
1.4. Trans-β-nitrostiren ve 1,3-Dion'ların Enantiyoselektif Michael Katılması

Enders tarafından yapılan çalışmada prolin katalizörlüğünde asetilaseton ve trans-β-nitrostiren'in enantiyoselektif Michael katılması çalışılmıştır [22]. Bu çalışma diketonların nitrostiren türevlerine enantiyoseçimli olarak katılmasının test edildiği ve organokatalizörlerin umut verici olarak görülerek birçok çalışmanın yapılmasına katkı sağlamıştır (Şekil 1.11).



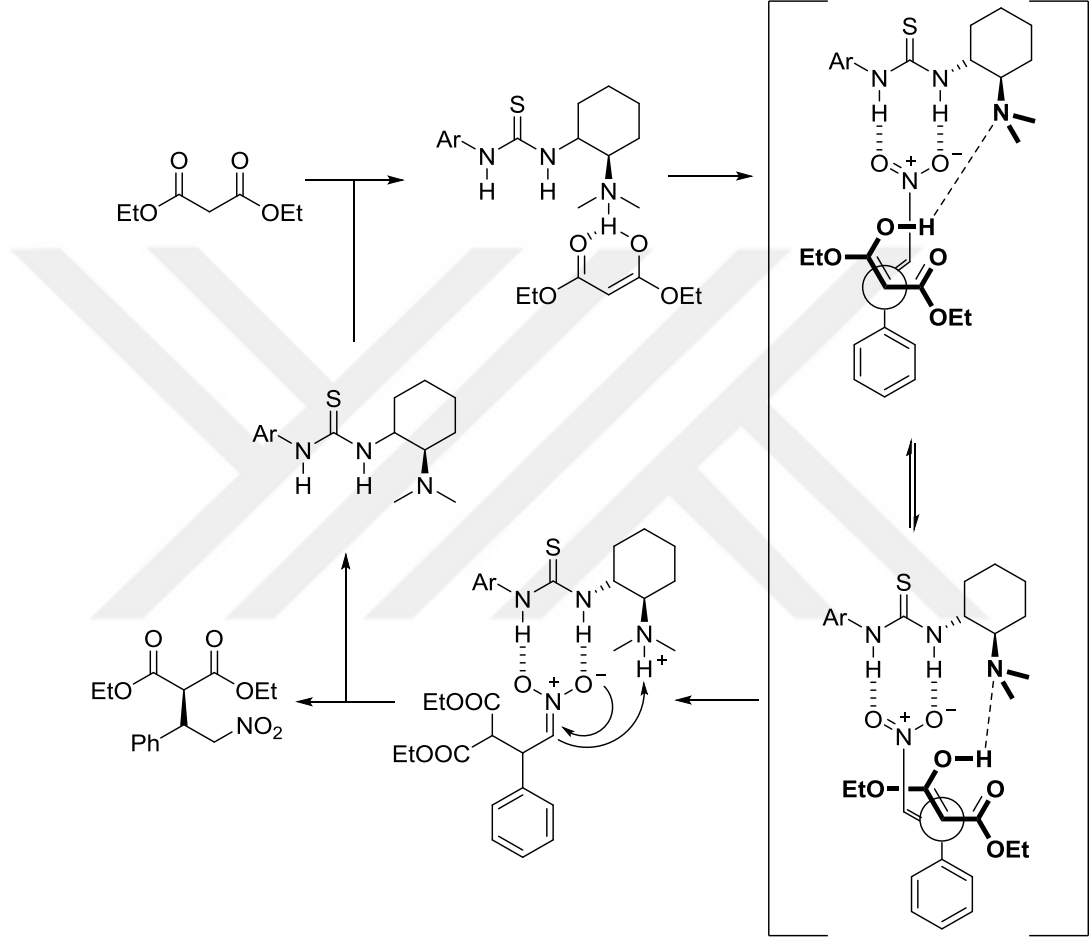
Şekil 1.11. Enders tarafından yapılan Michael Katılması

Takemoto tarafından yapılan ilham verici çalışmada [23] kullanılan tiyoüre türevi organokatalizör, daha sonra yapılacak olan 1,3-dikarbonil bileşiklerin enantiyoseçimli Michael katılması çalışmaları için bifonksiyonel organokatalizörlerin sentezinde önemli bir yer tutmaktadır (Şekil 1.12).



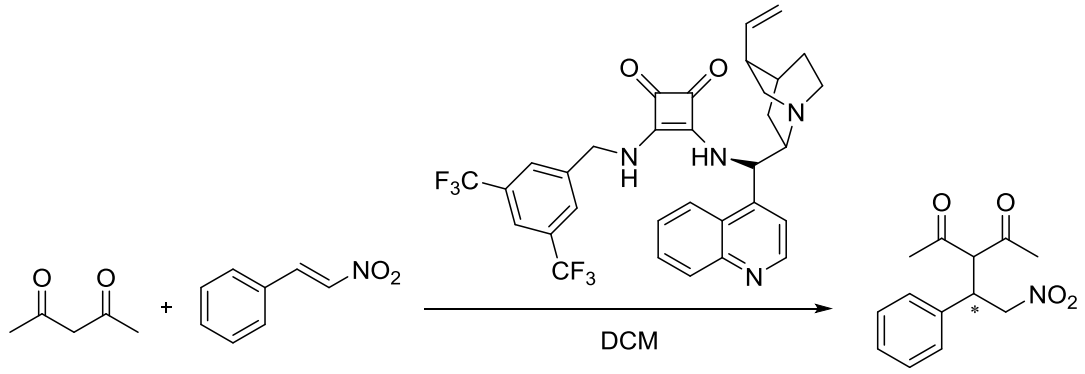
Şekil 1.12. Takemoto tarafından tanımlanan bifonksiyonel katalizör

Aynı çalışmada dietilmalonat ve trans- β -nitrostiren'in enantiyoseçimli Michael katılması da çalışılmış ve yüksek enantiyomerik aşırılık elde edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada belirtilen geçiş hali modelleri ise bu konuda yapılacak çalışmalara ışık tutmuştur (Şekil 1.13).



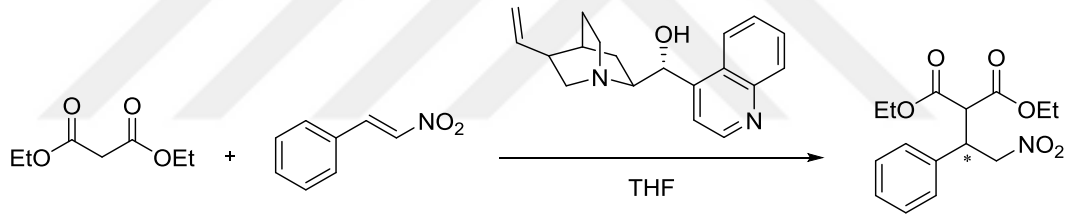
Şekil 1.13. Takemoto tarafından önerilen geçiş halleri

Rawal tarafından yapılan çalışmada ise genellikle boyar maddelerde ve anyon reseptörlerinde kullanılan skuaramit türevleri kullanılmıştır [24]. Genellikle tiyoure türevlerinde kullanılan kinin veya kinidin grupları da bu organokatalizörlerde kullanılmıştır (Şekil 1.14).



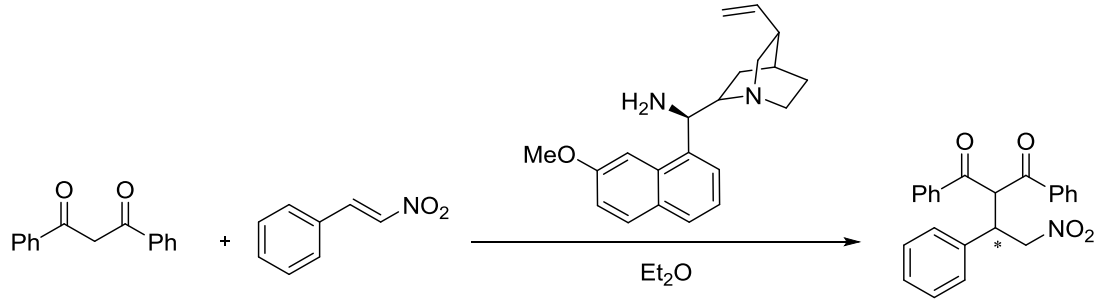
Şekil 1.14. Rawal tarafından yapılan skuaramit temelli organokatalizör

Dietilmalonat ve trans- β -nitrostiren'in substrat olarak kullanıldığı, enantiyoseçici Michael katılmasında önemli yer tutan bir çalışma ise Deng tarafından yapılmıştır [25]. Katalizör olarak sadece kinin ve kinidin türevleri kullanılmıştır (Şekil 1.15).



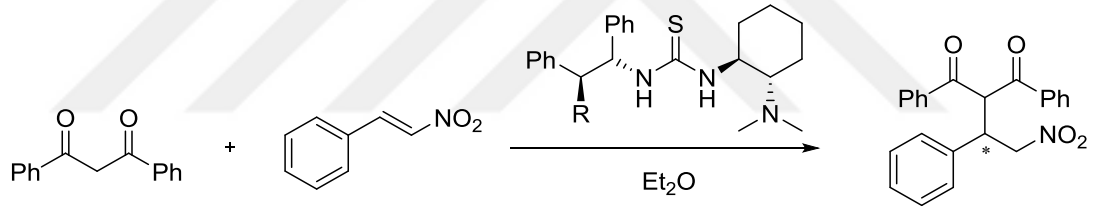
Şekil 1.15. Deng tarafından yapılan kinin ve kinidin katalizli Michael Katılması

1,3-Difenil-1,3-propandion ile trans- β -nitrostiren'in enantiyoseçici Michael katılmasında kullanılan ilk organokatalizörler kinin ve kinidin türevleri olan kinkona alkaloidler olmuştur [26]. Bununla ilgili ilk sayılabilecek çalışmalardan biri Zhong tarafından yapılan organokatalizör serisidir (Şekil 1.16).



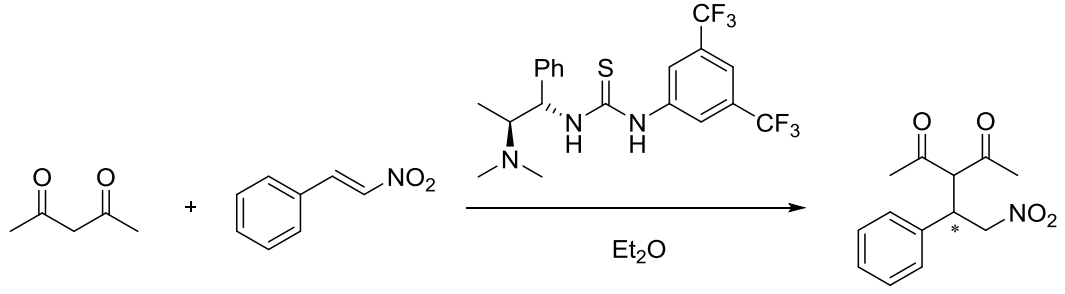
Şekil 1.16. Zhong tarafından yapılan enantiyoseçimli Michael katılması

Wang tarafından yapılan çalışmada, organokatalizör olarak kullanılan tiyüre temelli yapılarda Takemoto katalizörü olarak bilinen gruplar kullanılmıştır [27]. Yapılan enantiyoseçici denemelerde yüksek verim ve enantiyomerik aşırılık elde edilmiştir (Şekil 1.17).



Şekil 1.17. Wang tarafından yapılan enantiyoselektif Michael katılması

Bolm tarafından yapılan çalışmada efedrin ve psödoefedrin türevli tiyüreler organokatalizör olarak kullanılmıştır [28]. Farklı 1,3-diketon türevleri substrat olarak kullanılmış olup, yüksek verim ve enantiyoseçicilik elde edilmiştir (Şekil 1.18).

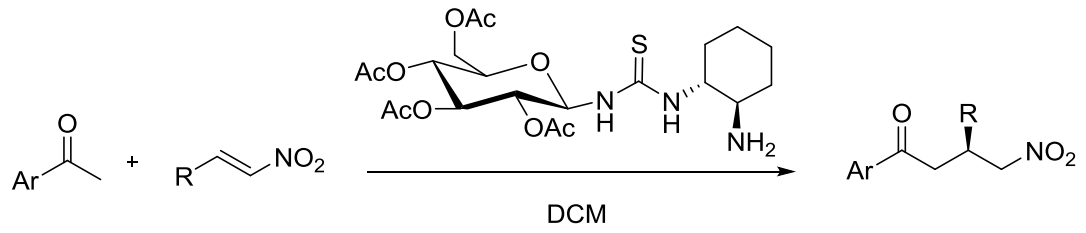


Şekil 1.18. Bolm tarafından yapılan enantiyoselektif Michael katılması

1.5. Enantiyoseçimli Reaksiyonlarda Kullanılan Karbohidrat Temelli Organokatalizörler

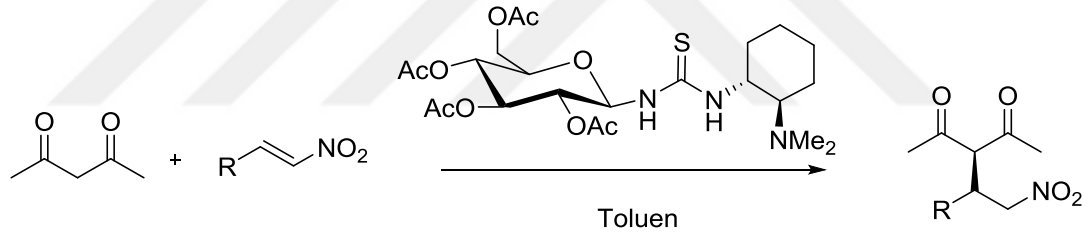
Enantiyomerik olarak saf bileşiklerin hazırlanması, doğal ürün sentezinde ve tıbbi kimyada zorunlu olduğundan, birçok durumda yüksek bir verimlilik seviyesine sahip olan kiral yardımcıların, kiral reaktiflerin ve kiral katalizörlerin geliştirilmesine yoğun çaba sarf edilmiştir. Bu sentetik araçların çoğu amino asitler, terpenler ve alkaloidler olmakla birlikte, kiral havuzdan en bol miktarda bulunan bileşik karbohidratlar önemli ölçüde daha az ilgi görmüştür. Birçok farklı mimaride bulunan karbohidratlar, esasen bol miktarda polar fonksiyonel grupları nedeniyle uzun zamandır öncü olarak kabul edilmektedir [29].

Ma ve grubu tarafından yapılan çalışmada, kiral bifonksiyonel primer amin-tiyoüre temelli organokatalizör ile aromatik metil ketonların trans- β -nitrostirenlerle enantiyoseçici Michael katılması çalışılmıştır [30]. Kullanılan organokatalizörler ticari olarak mevcut olan karbohidratlardan ve 1,2-sikloheksandiaminden elde edilmiştir (Şekil 1.19). Optimize edilmiş organokatalizörlerin varlığında aromatik bileşiklerde yüksek enantiyoseçicilik elde edilmiştir.



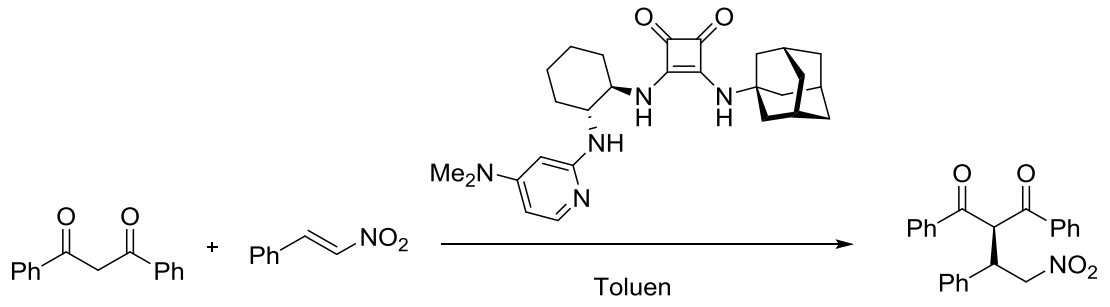
Şekil 1.19. Primer amin-tiyöüre katalizli Michael katılması

Zhou ve grubu sakkarit türevli bifonksiyonel tersiyer amin grubu içeren tiyöüre yapısına sahip bileşikleri, asetilasetonun nitroolefinlere enantiyoseçici Michael katılmasında test etmiş ve %99'a varan verimler ile %96'ya varan enantiyomerik aşırılıklar elde edilmiştir [31]. Fakat reaksiyon alifatik nitroolefinler ve nitro-süstitüeli aril nitroolefinlerde verimli olmamıştır (Şekil 1.20).



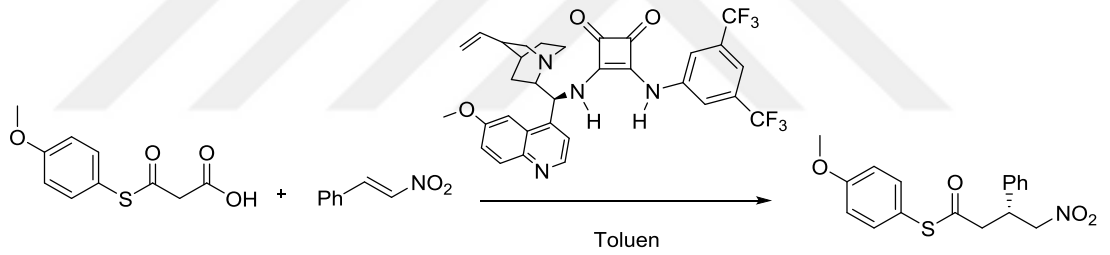
Şekil 1.20. Sakkarit türevli tersiyer amin-tiyöüre katalizli Michael katılması

Tanyeli ve grubu, yaptıkları çalışmada 2-aminoDMAP/skuaramit türevi organokatalizörler ile dibenzoilmetanın trans- β -nitroalkenlere konjuge katılmasını incelemişlerdir [32]. Oldukça düşük (%1 mol) katalizör yüklemesiyle %89'a ulaşan enantiyomerik aşırılıklar elde edilmiştir (Şekil 1.21).



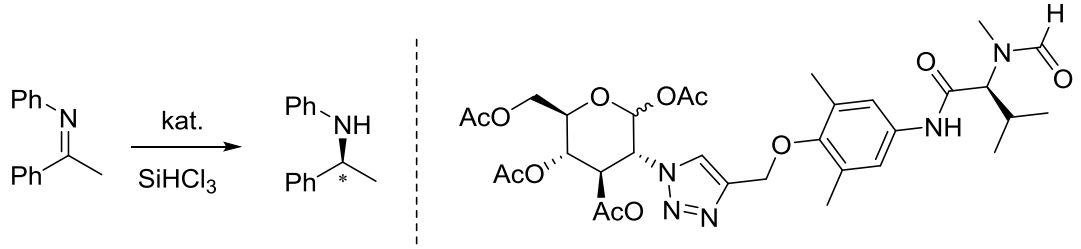
Şekil 1.21. 2-AminoDMAP/squaramit katalizli Michael katılması

Song ve grubunun yaptığı çalışmada (Şekil 1.22) kinkona alkaloid türevli skuaramitlerin katalizörlüğünde nitroolefinlere malonik asit tiyoester türevlerinin Michael katılması incelenmiş, % 93 ee elde edilmiştir [33].



Şekil 1.22. Kinkona alkaloid-skuaramit katalizli Michael katılması

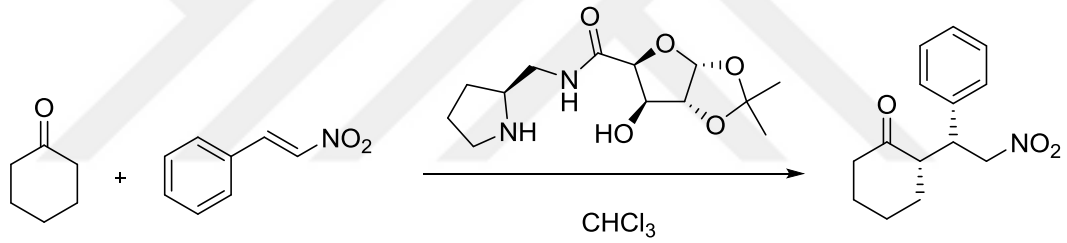
Qian ve grubunun yaptığı çalışmada, asetil gruplarıyla korunmuş D-glukoz türevi katalizör olarak kullanılmıştır [34]. Bu katalizörlerle iminlerin triklorosilan ile indirgenmesi çalışılmış olup %92'lere varan verim ve enantiyomerik aşırılık elde edilmiştir (Şekil 1.23).



Şekil 1.23. Qian tarafından yapılan iminlerin triklorosilan ile indirgenmesi

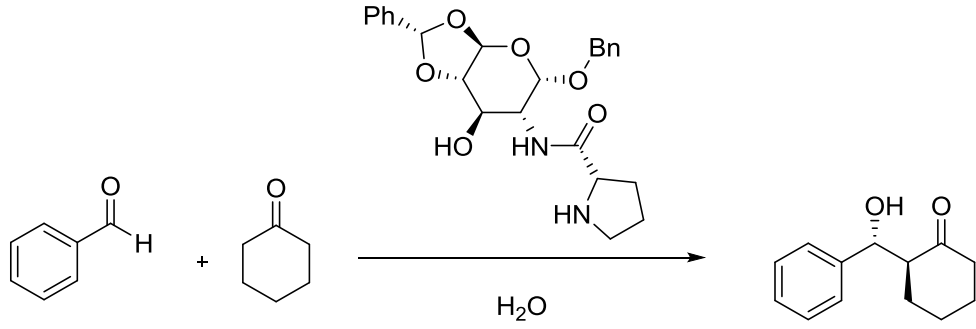
Kumar ve grubu tarafından yapılan çalışmada D-glukofuranoz türevli organokatalizör sikloheksanonun nitroolefinlere asimetrik Michael katılmasında test edilmiştir [35].

Pirolidin grupları içeren organokatalizör, yapılan optimizasyon sonucunda %92 enantiyomerik aşırılık ve %85 verim ile reaksiyonu katalizlemiştir (Şekil 1.24).



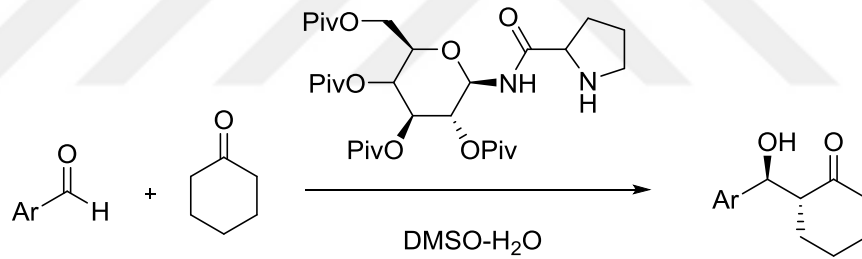
Şekil 1.24. Kumar tarafından yapılan asimetrik Michael katılması

Zhang ve grubu tarafından yapılan çalışmada glukoz temelli prolinamit türevleri organokatalizör olarak kullanılıp, suda enantiyoseçici aldol reaksiyonunda test edilmiştir [36]. Aromatik aldehytler ve halkalı-halkasız ketonlar substrat olarak kullanılıp yüksek verimler (%98) ve yüksek enantiyomerik aşırılık (%99) elde edilmiştir (Şekil 1.25).



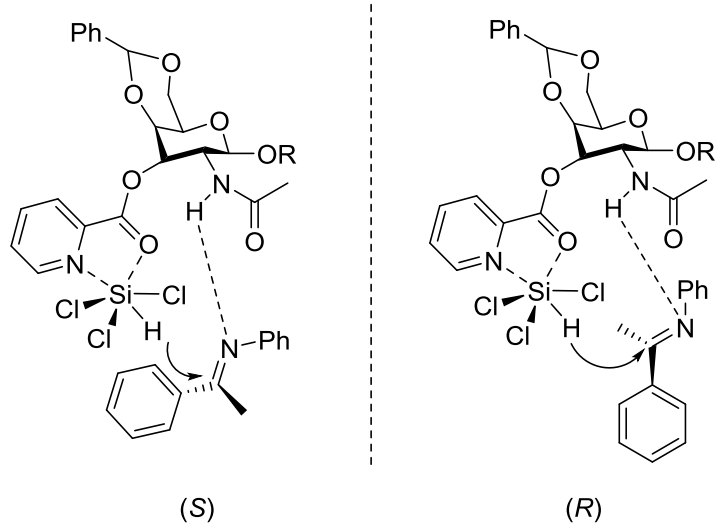
Şekil 1.25. Zhang tarafından yapılan enantiyoseçici aldol reaksiyonu

Shen ve grubu sentezlemiş olduğu prolinamid türevli karbohidratları aromatik aldehit ve sikloheksanon'un asimetrik aldol reaksiyonunda test edilmiştir [37]. Elde edilen ürünler %99 verimle, 98:2 diastereomerik karışım ve %97 enantiyomerik aşırılık ile elde edilmiştir (Şekil 1.26).



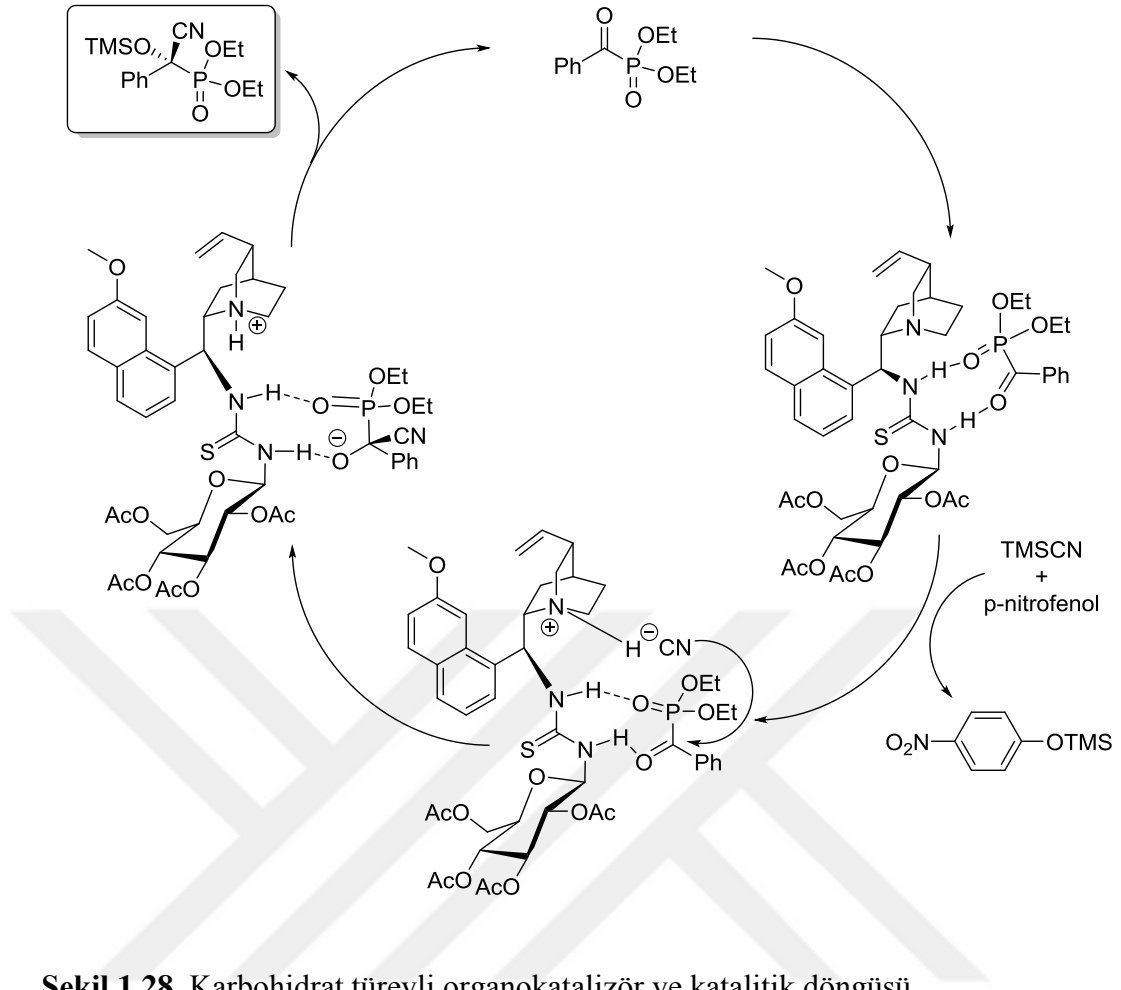
Şekil 1.26. Shen tarafından yapılan enantiyoseçici aldol reaksiyonu

Qian ve grubu D-glukozamin türevli piridinkarboksilik asitler sentezlemiş ve bu bileşikleri iminlerin triklorosilan ile enantiyoseçici indirgenmesi reaksiyonunda test edilmiştir [38]. Reaksiyon sonucu ürünler %93 verimle, enantiyomerik aşırılıklar %75 oranında elde edilmiştir. Sentezlenen katalizörün önerilen geçiş hali Şekil 1.27'de verilmiştir.



Şekil 1.27. D-glukozamin türevli piridinkarboksilik asitler ve geçiş halleri

Kong tarafından yapılan çalışmada karbohidrat-tiyoure-kinidin yapıları içeren organokatalizör, α -ketofosfonat ve trimetilsilil siyanürün asimetrik katılmasında test edilmiştir [39]. Yüksek enantiyoseçiciliğin yanında karbohidrat türevlerinin farklı reaksiyonlarda organokatalitik etkisinin olduğunu da göstermiştir. Reaksiyonun önerilen katalitik döngüsü Şekil 1.28’de verilmiştir.



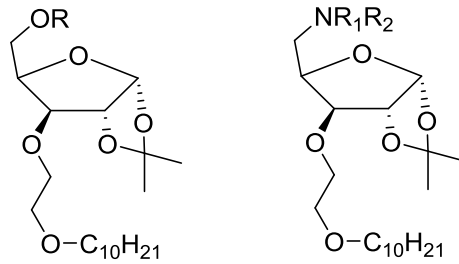
Şekil 1.28. Karbohidrat türevli organokatalizör ve katalitik döngüsü

1.6. Karbohidrat Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri

Karbohidrat kimyası, karbohidratların glikobiyojide, antibiyotik, antitümör ve antiviral ajanların bileşenleri olarak anti-enfektif tedavide ve ilgili biyomedikal alanlarda oynadığı rol nedeniyle organik kimya, tıbbi kimya ve biyoloji arasında bir bağ kurmaktadır [40]. Karbohidratlar, tıbbi kimyada kullanım için mükemmel bir ayarlanabilir ligand sınıfını temsil etmektedir. Genellikle ucuzdur, enantiyomerik olarak saf formda bulunur ve istenen özelliklere göre değişiklik için fonksiyonel gruplara sahiptir [41]. Sübstitüe edilmemiş karbohidratlar zayıf ligandlardır fakat güçlü ligandlar olarak işlev görebilen çok çeşitli fonksiyonel gruplarla, örneğin amino,

karboksil, tiyol ve farklı fosfor içeren yapılarla kolayca modifiye edilebilmektedir. Modifiye edilmiş karbohidratlar ve oligosakkaritlerin karbohidrat-protein etkileşimlerine müdahale ettiği bilinmektedir ve kanser büyümesi ve ilerlemesi için çok önemli olan hücre-hücre tanıma ve adezyon olaylarını inhibe edebilmektedir [42]. Ayrıca, antikanser ajanlar olarak klinik kullanımda veya ileri bir klinik aşamada bir şeker parçasına sahip, örneğin DNA ipliği kopmasını başlatıcı bileşik olan Bleomisin [43], alkilasyon ajanı olan Glufosfamid [44] ve DNA interkalasyon ajanı olan *Doxorubicin* gibi çeşitli organik bileşikler vardır [45]. Bunun dışında antikanser ajanı olarak *in vitro* çalışmalarda kullanılan bazı karbohidrat türevleri de aşağıda belirtilmiştir.

Arora ve grubu yapmış oldukları çalışmada α -D-ksilofuranozun heterohalkalı bileşikler ile süstitüe ve deoksisüstitüe türevlerini sentezlemiş ve *in vitro* olarak NCI-H460, MCF-7 ve SF268 kanser hücrelerinde taramalar yapmıştır [46]. 10^{-4} M konsantrasyonda %32'ye varan oranlarda hücre çoğalmasını önlediği rapor edilmiştir (Şekil 1.29).



Şekil 1.29. α -D-ksilofuranoz türevleri

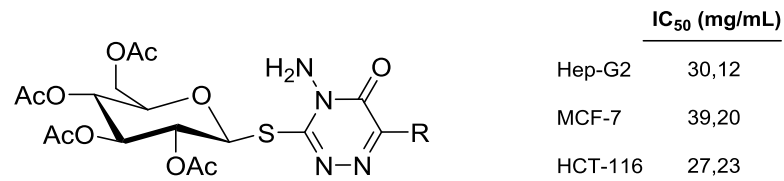
Anwar ve grubunun yaptığı çalışmada bir seri ksiloz, arabinoz ve mannoz'un heterohalkalı Schiff bazlarını sentezlemiş ve HeLa ve MCF-7 kanser hücre hatlarına

karşı taranmıştır. Sentezlenen bileşiklerin aktivitesi 5-florourasil ve *Doxorubicin*'e karşı iyimser bir aktivite göstermiştir [47].

Hahismoto ve grubunun yapmış olduğu çalışmada şeker-kolestanol içeren mono, di ve trisakkaritler kolorektal ve mide kanseri hücrelerinde inhibisyon aktiviteleri ölçülmüş ve güçlü inhibisyon özelliği gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada kanser hücreleri üzerinde şeker grupları içermeyen kolestanol türevleri test edildiğinde tamamen etkisiz oldukları ve herhangi bir inhibisyon etkisi göstermedikleri tespit edilmiştir [48].

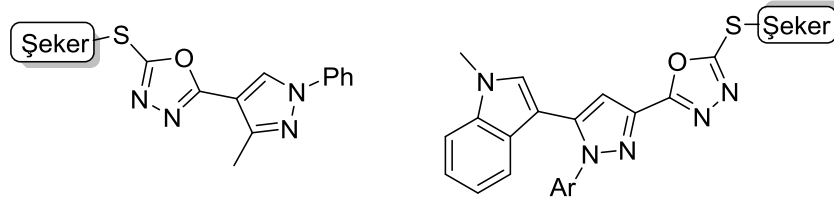
Tsunekawa ve grubu şeker halkasında fosfor atomu içeren anhidro ve deoksi fosfaşeker türevleri sentezlemiş ve bu bileşikler K562 ve U937 lösemi hücre hatlarında test edilmiştir. Deoksibromo fosfaşekerlerin U937 hücre hattında *Gleevec*'e karşı daha aktif olduğu tespit edilmiştir [49].

Saad ve grubu [50] heterohalka bağlı S-glikozil türevlerini Hep-G2 karaciğer kanseri hücresi, MCF-7 meme kanseri hücresi ve HCT-116 kolon kanseri hücresinde *in vitro* olarak denemiş ve bu moleküllerin aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir (Şekil 1.30).



Şekil 1.30. Heterohalka bağlı S-glikozil türevleri ve sitotoksitesi

El-Sayed ve grubu [51] pirazol ve indol süstitüeli okzadiazol grupları içeren S-glukopiranozil bileşikleri sentezlemiş ve *in vitro* olarak HCT-116 HCT-116 kolon kanseri hücresi, MCF-7 meme kanseri hücresi ve PC3 prostat kanseri hücrelerine karşı test etmiştir (Şekil 1.31).

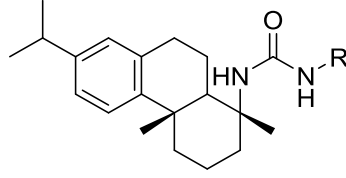


Şekil 1.31. Pirazol ve indol süstitüeli okzadiazol grupları içeren şekerler

1.7. Üre, Tiyöüre ve Skuaramit Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri

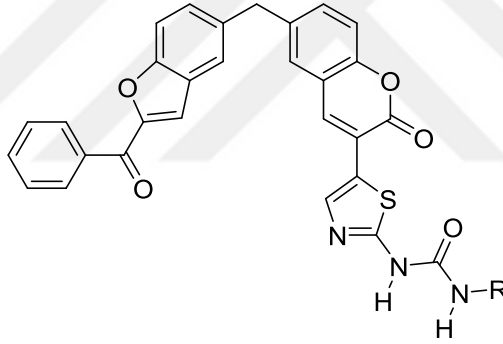
Azota bağlı asidik hidrojenin (amit hidrojenleri) inhibe edici etkisi iyi bilinmektedir [52]. Bu nedenle, amit içeren yeni moleküller biyolojik aktiviteleri nedeniyle ilaç endüstrisi için oldukça önemlidir [53]. Fungisidal [54], herbisidal [55], böcek öldürücü [56], antikanser [57] ve antibakteriyel [58] gibi biyolojik aktivitelerde fonksiyonel amitlerin birçok uygulamasının olduğu bildirilmiştir.

Rao ve grubu dehidroabietik asitlerden N,N'-süstitüeli üre türevlerini sentezlemiş ve SMMC7721 karaciğer kanseri hücrelerinde *in vitro* olarak sitotoksitesini incelemiştir [59]. Yapılan bu testlerin sonucunda IC₅₀ değerleri 8,8-14,2 µM olarak bulunmuştur (Şekil 1.32).



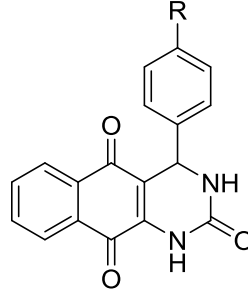
Şekil 1.32. *N,N'*-süstitüeli üre türevleri

Shankar ve grubu kumariltiyazol grubu içeren üre türevlerini sentezlemiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyal özelliği ve HeLa hücre hattında *in vitro* sitotoksitesini tespit etmiştir [60]. Kontrol grubu bileşikleri olan ticari ilaçlar *Cisplatin* ve *Doxorubicin* ile kıyaslandığında test sonuçları oldukça tatmin edici olmuştur (Şekil 1.33).



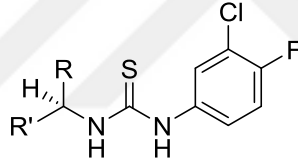
Şekil 1.33. Kumariltiyazol grubu içeren üre türevleri

Lakshmanan ve grubu benzo[g]kinazolin türevli üreleri sentelemiş ve bu bileşiklerin A549 akciğer kanseri hücrelerinde *in vitro* sitotoksitesini incelemiştir [61]. Bu çalışmada elde edilen apoptoz değerleri, sentezlenen bileşiklerin karaciğer kanseri için olası bir ilaç adayı olduğunu göstermiştir (Şekil 1.34).



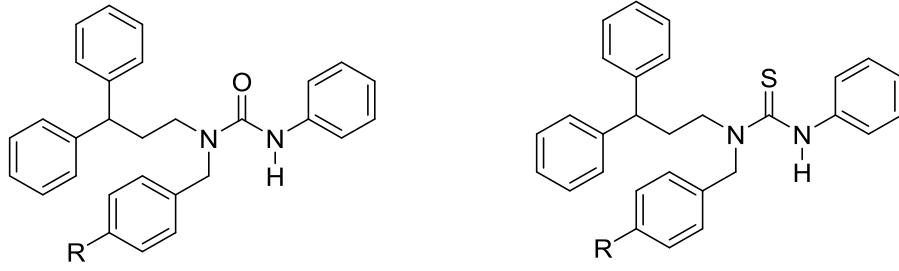
Şekil 1.34. Benzo[g]kinazolin-üre türevleri

Rao ve grubu kiral tiyoüre türevlerini ve bu bileşiklerden elde edilen 2-aminotiyazol türevlerini sentezlemiştir [62]. Bu bileşiklerin HeLa ve MCF-7 hücre hatlarına karşı *in vitro* sitotoksik özellikleri incelemiştir. IC₅₀ değerleri MCF-7 hücrelerinde 15-30 µM, HeLa hücrelerinde ise 33-48 µM aralığında tespit edilmiştir (Şekil 1.35).



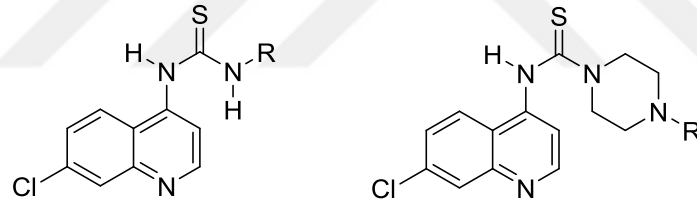
Şekil 1.35. Aromatik gruplar içeren kiral tiyoüre türevleri

Echevarria ve grubu yapmış oldukları çalışmada aromatik gruplar içeren üre ve tiyoüre türevleri sentezlemiş ve bu bileşikleri K562 lösemi hücrelerinde *in vitro* test etmiştir [63]. Yapılan testler sonucunda sentezlenen bileşikler, kanserli hücrelerin çoğalmasını önlediği tespit edilmiştir (Şekil 1.36).



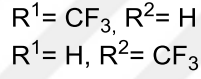
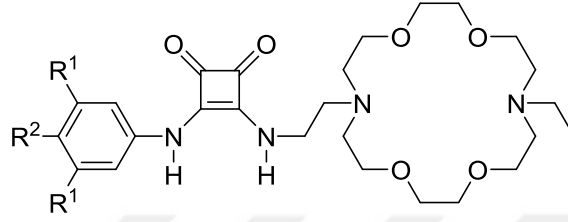
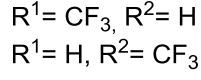
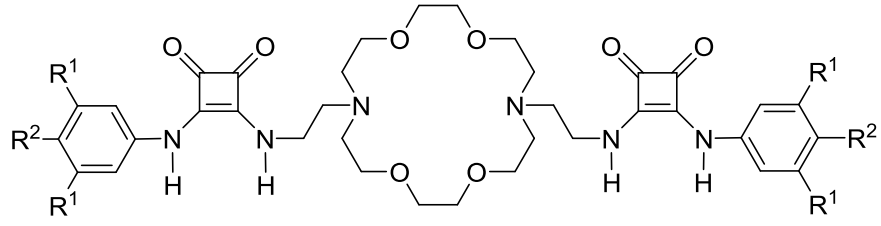
Şekil 1.36. Aromatik gruplar içeren üre ve tiyoüre türevleri

Chibale ve grubu yaptığı çalışmada ise 4,7-diklorokinolin izosiyanattan çıkarak 7-klorokinolinil tiyoüre türevlerini sentezlemiş, bu bileşiklerin *in vitro* sıtma ve antikanser özellikleri test edilmiştir [64]. Yapılan testler sonucunda sıtmaya karşı iyi sonuçlar veren bileşikler, HeLa hücrelerine karşı tatmin edici sonuçlar vermemiştir (Şekil 1.37).



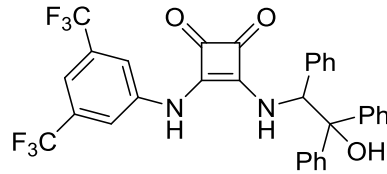
Şekil 1.37. 7-Klorokinolinil tiyoüre türevleri

Yu ve grubu yaptığı çalışmada aza-taç eter-skuaranit grupları içeren bileşikler sentezlemiş (Şekil 1.38) ve bu bileşikleri HeLa, A549, MCF-7 ve HepG2 gibi kanser hücrelerinde taramış, ayrıca anyon-katyon taşıyıcı özelliği tespit edilmiştir [65].



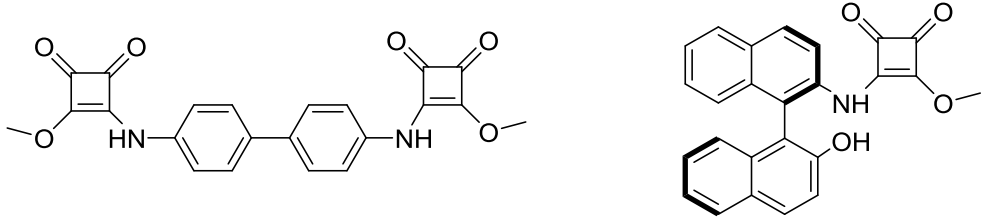
Şekil 1.38. Aza-taç eter-skuaramit türevleri

Quintana ve grubu yapmış oldukları çalışmada 3,5-bis(triflorometil)fenil grubu içeren skuaramit türevleri sentezlemiş ve bu bileşikleri HGC-27 mide kanseri hücrelerine karşı *in vitro* sitotoksik özellikleri incelemiştir [66]. Yapılan testler sonucunda Şekil 1.39'da verilen bileşik seçici olarak kanser hücrelerini inhibe ettiği tespit edilmiştir.



Şekil 1.39. 3,5-Bis(triflorometil)fenil grubu içeren skuaramit türevi

Gimeno ve grubu yaptığı çalışmada aromatik gruplar içeren metil skuarat türevlerini sentezlemiş ve bu bileşikleri HeLa kanser hücrelerinde *in vitro* olarak test etmiştir. [67]. Aromatik grupların bileşiğe sağladığı floresans özellik sayesinde hücre görüntüleme ve izleme gibi özellikler dikkat çekicidir (Şekil 1.40).



Şekil 1.40. Aromatik gruplar içeren metil skuarat türevleri

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar

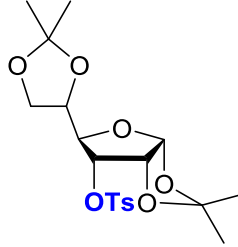
Tüm kimyasallar Sigma-Aldrich, Merck, Across ve Fluka firmalarından temin edildi. Belirtilen çözücüler hariç tüm kimyasallar doğrudan kullanıldı. Tetrahidrofuran ve dietil eter, sodyum-benzofenon sisteminde kurutulmuş olarak kullanıldı. Diklorometan, CaH₂ üzerinden destillenerek kullanıldı.

İnce tabaka kromatografisi analizleri 250 µm Silica Gel 60 F254 ince tabakaları üzerinden yapıldı. Kolon kromatografisi Merck marka 0.040-0.063 mm silika jel üzerinden gerçekleştirildi. Bileşiklerin çözücülerinin uçurulması Heidolph marka döner buharlaştırıcı ile gerçekleştirildi.

¹H ve ¹³C NMR analizleri Bruker Spectrospin Avance DPX400 cihazında sırasıyla 400 ve 100 MHz'de gerçekleştirildi. FT-IR spektrumları Bruker Platinum ATR-IR cihazında tespit edildi. Optik çevirme açıları Rudolph Research Analytical Autopol III Polarimetresinde ölçüldü. HRMS spektrumları Agilent 6224 (TOF-ESI) LC/MS spektrometresinde kaydedildi. Erime noktası tayinleri Stuart SMP50 cihazında tespit edildi. Enantiyomerik aşırılıklar Shimadzu LC-20A sisteminde Chiralpak AD-H kiral kolonu kullanılarak tespit edildi.

2.2. Amino Şekerlerin Sentezi

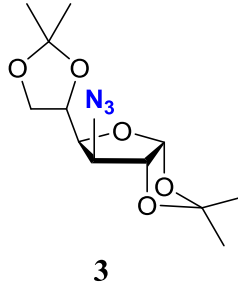
2.2.1. 3-*O*-tosil-1,2;5,6-di-*O*-izopropiliden- α -D-allofuranoz (2)



2

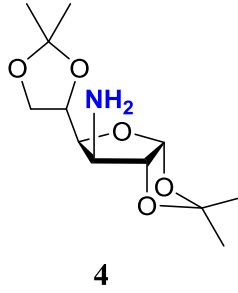
Sentez prosedürü Richardson tarafından belirtilen yöntemle göre adapte edildi [68]. 1,0 g (3,8 mmol) 1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- α -D-allofuranoz (**1**), 4,3 mL piridin içerisinde çözüldü. Bu karışıma 0,73 g (3,8 mmol) *p*-toluensülfonil klorür ilave edilip oda sıcaklığında 48 saat karıştırıldı. Daha sonra karışım buz üzerine dökülüp CHCl₃ ile ekstrakte edildi. Hekzan/etil asetat karışımı (10:1) ile silika jel üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 1,4 g beyaz renkli katı ürün elde edildi (%88 verim). Erime noktası: 175 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar-H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ar-H), 5.69 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H-1), 4.58 (m, 2H, H-4, H-5), 4.19 - 4.02 (m, 2H, H-2, H-3), 3.86 (dd, J = 8.5, 6.7 Hz, 1H, H-6a), 3.71 (dd, J = 8.5 - 6.5 Hz, 1H, H-6b), 2.38 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.46 (s, 3H, -CH₃), 1.25 (s, 3H, -CH₃), 1.22 (s, 3H, -CH₃), 1.21 (s, 3H, -CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 145.2 (C-SO₃), 133.2 (C-Ar), 129.7 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 113.6 (C(CH₃)₂), 109.9 (C(CH₃)₂), 103.8 (C-1), 77.9 (C-4), 77.0 (C-2), 76.6 (C-5), 74.7, (C-3), 65.2 (C-6), 26.7 (-CH₃), 26.6 (-CH₃), 26.1 (-CH₃), 25.1 (-CH₃), 21.7 (Ar-CH₃).

2.2.2. 3-Azido-3-deoksi-1,2;5,6-di-*O*-izopropiliden- α -D-glukofuranoz (3)



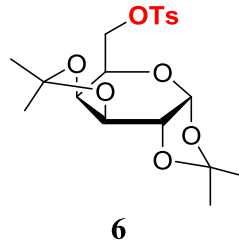
Sentez prosedürü Nayak tarafından belirtilen yöntemle göre adapte edildi [69]. 0,45 g (1,08 mmol) **2** ve 1,156 g (17,79 mmol) NaN₃, 10 mL DMF içerisinde karıştırıldıktan sonra tepkime 145-150°C arasında 4 saat devam ettirildi. Tepkime karışımı oda sıcaklığına geldikten sonra 20 mL destile su ilave edildi ve CHCl₃ ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ ile kurutulduktan sonra çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün hekzan/etil asetat (7:1) sisteminde silika jel üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 0,25 g renksiz sıvı ürün elde edildi (%83 verim). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.86 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-1), 4.62 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-2), 4.29 – 4.20 (m, 1H, H-4), 4.18 – 4.06 (m, 3H, H-3, H-5, H-6a), 3.98 (dd, J = 8.7, 4.8 Hz, 1H, H-6b), 1.51 (s, 3H, -CH₃), 1.44 (s, 3H, -CH₃), 1.37 (s, 3H, -CH₃), 1.32 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 112.3 (C(CH₃)₂), 109.6 (C(CH₃)₂), 105.0 (C-1), 83.4 (C-4), 80.5 (C-2), 73.0 (C-5), 67.6 (C-3), 66.4 (C-6), 26.9 (-CH₃), 26.6 (-CH₃), 26.2 (-CH₃), 25.1 (-CH₃).

2.2.3. 3-Amino-3-deoksi-1,2;5,6-di-*O*-izopropiliden- α -D-glukofuranoz (4)



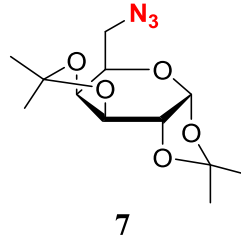
Sentez prosedürü Streicher tarafından belirtilen yöntemle göre adapte edildi [70]. 0,5 g (1,75 mmol) **3**, THF içerisinde (15 mL) çözüldü. Karışım azot atmosferinde $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'ye soğutuldu. 0,27 g (7,00 mmol) LiAlH_4 ilave edilerek 4 saat boyunca karıştırıldı. Oda sıcaklığına gelen karışıma 15 mL destile su damla damla ilave edildi. CHCl_3 ile ekstrakte edildikten sonra düşük basınç altında organik çözücüler uzaklaştırıldı. 0,34 g sarı renkli sıvı ürün elde edildi (%74 verim). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.79 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-1), 4.30 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-2), 4.17 – 4.08 (m, 1H, H-3), 4.05 (dd, $J = 8.3, 6.1$ Hz, 1H, H-4), 3.90 (ddd, $J = 13.2, 8.6, 4.1$ Hz, 2H, H-5, H-6a), 3.44 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-6b), 1.41 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.33 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.27 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.22 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 111.1 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 108.9 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 104.8 (C-1), 86.3 (C-4), 81.3 (C-2), 72.7 (C-5), 67.8 (C-3), 57.1 (C-6), 26.6 ($-\text{CH}_3$), 26.6 ($-\text{CH}_3$), 25.9 ($-\text{CH}_3$), 25.1 ($-\text{CH}_3$).

2.2.4. 1,2:3,4-Di-*O*-izopropiliden-6-*O*-tosil- α -D-galaktopiranoz (6)



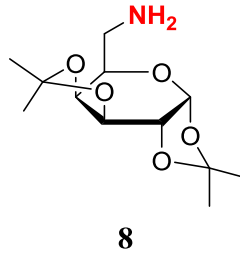
Sentez prosedürü Richardson tarafından belirtilen yöntemle göre adapte edildi [68]. 0,52 g (1,99 mmol) 1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz (5), 2,0 mL piridin içerisinde çözüldü. Bu karışıma 0,46 g (2,41 mmol) *p*-toluensülfonil klorür ilave edildi ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Karışım buz üzerine dökülerek çöktürüldü ve kloroform ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ ile kurutulduktan sonra çözücü vakumda uçuruldu. Ham ürün silika jel üzerinden hekzan/etil asetat (10:1) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 0,74 g beyaz renkli katı ürün elde edildi (%90 verim). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar-H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar-H), 5.45 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H-1), 4.59 (dd, *J* = 7.9, 2.5 Hz, 1H, H-3), 4.29 (dd, *J* = 5.0, 2.5 Hz, 1H, H-2), 4.23 – 4.16 (m, 2H, H-4, H-5), 4.13 – 4.00 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.43 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.49 (s, 3H, -CH₃), 1.34 (s, 3H, -CH₃), 1.31 (s, 3H, -CH₃), 1.27 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.8 (C-SO₃), 132.9 (C-Ar) 129.7 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 109.5 (C(CH₃)₂), 108.9 (C(CH₃)₂), 96.1 (C-1) 70.5 (C-4) 70.4 (C-3), 70.3 (C-2), 68.2 (C-6), 65.9 (C-5), 25.9 (-CH₃), 25.8 (-CH₃), 24.9 (-CH₃), 24.3 (-CH₃), 21.6 (Ar-CH₃).

2.2.5. 6-Azido-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz (7)



Sentez prosedürü Nayak tarafından belirtilen yöntemle göre adapte edildi [69]. 14 mL DMF içerisinde 0,7 g (1,69 mmol) **6** çözüldü. Bu karışıma 0,44 g (6,76 mmol) NaN₃ ilave edilip geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Karışım oda sıcaklığına geldikten sonra 25 mL destile su ilave edilip CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ ile kurutulduktan sonra çözücü vakumda uçuruldu. Ham ürün silika jel üzerinden hekzan/etil asetat (7:1) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 0,4 g sarı renkli sıvı ürün elde edildi (%83 verim). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H-1), 4.56 (dd, J = 7.9, 2.5 Hz, 1H, H-3), 4.27 (dd, J = 5.0, 2.5 Hz, 1H, H-2), 4.13 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H, H-4), 3.85 (ddd, J = 7.5, 5.3, 1.8 Hz, 1H, H-5), 3.45 (dd, J = 12.7, 7.9 Hz, 1H, H-6a), 3.29 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H, H-6b), 1.48 (s, 3H, -CH₃), 1.39 (s, 3H, -CH₃), 1.28 (s, 3H, -CH₃), 1.27 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 109.6 (C(CH₃)₂), 108.8 (C(CH₃)₂), 96.3 (C-1), 71.2 (C-4), 70.8 (C-3), 70.4 (C-2), 66.9 (C-6), 50.7 (C-5), 26.0 (-CH₃), 25.9 (-CH₃), 24.9 (-CH₃), 24.4 (-CH₃).

2.2.6. 6-Amino-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz (**8**)



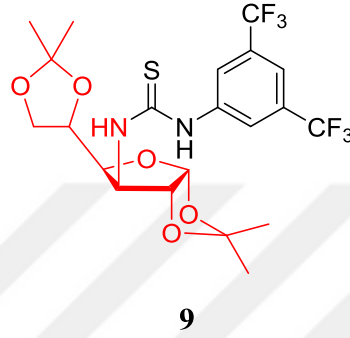
Sentez prosedürü Streicher tarafından belirtilen yöntemle göre adapte edildi [70]. 0,38 g (1,33 mmol) **7**, 13 mL THF içerisinde çözüldü. Karışım N₂ atmosferinde -10°C'ye soğutuldu. 0,2 g (5,32 mmol) LiAlH₄ karışıma ilave edildikten sonra oda sıcaklığında gece boyu karıştırıldı. Karışıma 10 mL destile su damla damla ilave edildikten sonra CHCl₃ ile ekstrakte edildi. 0,29 g açık sarı renkli yağimsı ürün elde edildi (%85 verim). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H-1), 4.60 (dd, J = 7.9, 2.3 Hz, 1H, H-3), 4.32 (dd, J = 5.1, 2.3 Hz, 1H, H-2), 4.23 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H, H-4), 3.73 – 3.67 (m, 1H, H-5), 2.96 (dd, J = 13.2, 7.8 Hz, 1H, H-6a), 2.84 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H, H-6b), 1.54 (s, 3H, -CH₃), 1.45 (s, 3H, -CH₃), 1.34 (s, 3H, -CH₃), 1.34 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 109.1 (C(CH₃)₂), 108.3 (C(CH₃)₂), 96.3 (C-1), 71.7 (C-4), 70.7 (C-3), 70.6 (C-2), 69.4 (C-6), 42.3 (C-5), 26.0 (-CH₃), 25.9 (-CH₃), 24.9 (-CH₃), 24.3 (-CH₃).

2.3. Üre ve Tiyüre Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür

Sentez prosedürü Benito tarafından belirtilen yöntemle göre adapte edildi [71]. 1,0 mmol amino şeker (**4** veya **8**) kuru THF içerisinde (5 mL) çözüldü. Daha sonra 1,1 mmol 3,5-bis(triflorometil)fenil izosiyanat ya da 3,5-bis(triflorometil)fenil

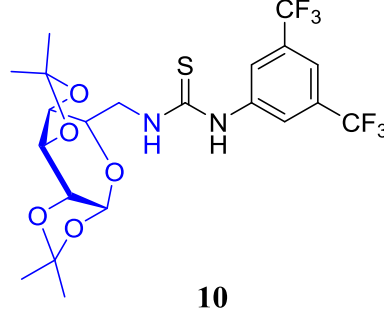
izotiyosiyanat ile oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı, ham ürün silika jel üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

2.3.1. (1,2;5,6-Di-O-izopropiliden-3-deoksi-3-[(3,5-bis(triflorometilfenil)-tiyoürido]- α -D-glukofuranozit (9)



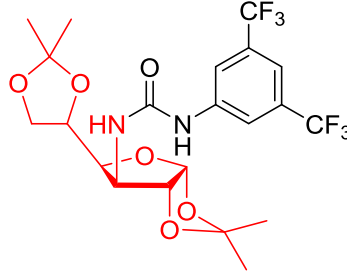
Genel prosedür takip edildi. 5 mL THF içerisinde **4** (1,0 mmol) çözüldü. 3,5-bis(triflorometil)fenil izotiyosiyanat (1,1 mmol) ilave edildi. Karışım azot atmosferinde ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Silika jel üzerinden hekzan/etil asetat (7:1) sisteminde kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 0,387 g açık sarı renkli katı ürün elde edildi (%72 verim). Erime noktası: 67,1–70,4°C. $[\alpha]_D^{25} = -10.49$ (c 0.01, CH₂Cl₂). FT-IR (cm⁻¹): 3355, 2989, 2963, 2937, 1701, 1537, 1472, 1382, 1276, 1214, 1170, 1128, 1069, 1015, 882; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (s, 1H, Tiyöüre N-H), 7.81 (s, 2H, Ar-H), 7.60 (s, 1H, Ar-H), 5.87 (s, 1H, Tiyöüre N-H), 4.77 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-1), 4.47 – 3.67 (m, 6H, H-2,3,4,5,6a,6b), 1.59 – 1.21 (m, 12H, -CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 131.9 (C-Ar), 123.6 (C-Ar), 118.6 (C(CH₃)₂), 109.8 (C(CH₃)₂), 109.7 (C-1), 71.5 (C-2), 70.7 (C-4), 70.6 (C-5), 47.2 (C-6), 45.0 (C-3), 25.9 (-CH₃), 25.8 (-CH₃), 24.9 (-CH₃), 24.3 (-CH₃); HRMS (ESI), *m/z* hesaplanan C₂₁H₂₅F₆N₂O₅S [M + H]⁺ 531.1388, bulunan: 531.1192.

**2.3.2. 1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-6-deoksi-6-[(3,5-bis(triflorometilfenil)-
tiyoürido]- α -D-galaktopiranozit (10)**



Genel prosedür takip edildi. 5 mL THF içerisinde **8** (1,0 mmol) çözüldü. 3,5-bis(triflorometil)fenil izotiyosiyanat (1,1 mmol) ilave edildi. Karışım azot atmosferinde ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Silika jel üzerinden kolon kromatografisi ile hekzan/etil asetat (6:1) sisteminde saflaştırıldı. 0,470 g açık sarı renkli katı ürün elde edildi (%88 verim). Erime noktası: 171,6-174,2°C. ; $[\alpha]_D^{25} = -39.41$ (c 0.005, CH₂Cl₂); FT-IR (cm⁻¹): 3303, 3101, 2986, 2932, 2861, 1548, 1468, 1384, 1274, 1210, 1168, 1128, 1061, 991, 882; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H, Tiyöüre N-H), 7.73 (s, 2H, Ar-H), 7.49 (s, 1H, Ar-H), 7.36 (s, 1H, Tiyöüre N-H), 5.51 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-1), 4.58 – 4.45 (m, 2H, H-3, H-5), 4.33 (dd, $J = 5.0, 2.5$ Hz, 1H, H-2), 4.24 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H, H-4), 4.08 (s, 1H, H-6a), 3.50 – 3.33 (m, 1H, H-6b), 1.47 (s, 3H, -CH₃), 1.36 – 1.26 (m, 9H, -CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 181.7 (C=S), 131.3 (-CF₃), 123.2 (C-Ar), 122.6 (C-Ar), 120.5 (C-Ar), 117.7 (C-Ar), 108.8 (C(CH₃)₂), 108.7 (C(CH₃)₂), 95.5 (C-1), 70.5 (C-4), 69.7 (C-3), 69.6 (C-2), 44.1 (C-6), 28.7 (C-5), 24.9 (-CH₃), 24.8 (-CH₃), 23.9 (-CH₃), 23.3 (-CH₃); HRMS (ESI), m/z hesaplanan C₂₁H₂₅F₆N₂O₅S [M + H]⁺ 531.1388, bulunan: 531.1436.

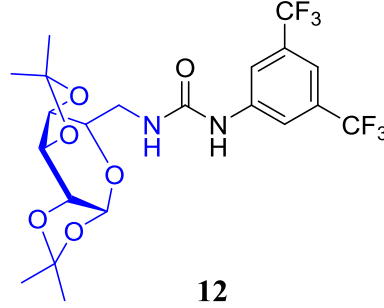
**2.3.3. (1,2;5,6-Di-*O*-izopropiliden-3-deoksi-3-[(3,5-bis(triflorometilfenil)-ürido]-
 α -D-glukofuranozit (11)**



11

Genel prosedür takip edildi. 5 mL THF içerisinde **4** (1,0 mmol) çözüldü. 3,5-bis(triflorometil)fenil izosiyanat (1,1 mmol) ilave edildi. Karışım azot atmosferinde ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Silika jel üzerinden kolon kromatografisi ile hekzan/etil asetat (7:1) sisteminde saflaştırıldı. 0,283 g açık sarı renkli katı ürün elde edildi (%55 verim). Erime noktası: 89,4-92,6°C. $[\alpha]_D^{25} = -12.25$ (c 0.01, CH₂Cl₂). FT-IR (cm⁻¹): 3289, 2989, 1624, 1528, 1472, 1377, 1276, 1170, 1128, 1072, 1016, 884, 681; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H, Üre N-H), 7.82 (s, 2H, Ar-H), 7.60 (s, 1H, Ar-H), 5.83 (s, 1H, Üre N-H), 4.77 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-1), 4.09 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a, H-6b), 1.56 – 1.23 (m, 12H, -CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.7 (C=O), 124.3 (C-Ar), 123.3 (C-Ar), 118.8 (C-Ar), 112.5 (C(CH₃)₂), 110.6 (C(CH₃)₂), 104.4 (C-1), 84.3 (C-2), 72.8 (C-4), 67.3 (C-5), 61.2 (C-6), 60.6 (C-3), 26.3 (-CH₃), 26.0 (-CH₃), 25.0 (-CH₃), 21.0 (-CH₃).

2.3.4. (1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-6-deoksi-6-[(3,5-bis(triflorometilfenil)-ürido]- α -D-galaktopiranozit (12)

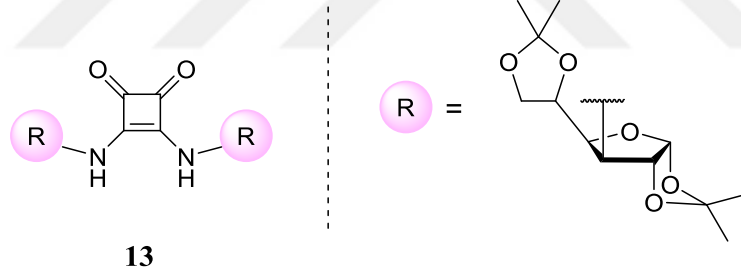


Genel prosedür takip edildi. 5 mL THF içerisinde **8** (1,0 mmol) çözüldü. 3,5-bis(triflorometil)fenil izosiyanat (1,1 mmol) ilave edildi. Karışım azot atmosferinde ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Silika jel üzerinden kolon kromatografisi ile hekzan/etil asetat (6:1) sisteminde saflaştırıldı. 0,444 g açık sarı renkli katı ürün elde edildi (%86 verim). Erime noktası: 159,3-162,1°C. $[\alpha]_D^{25} = +14.11$ (c 0.01, CH₂Cl₂). FT-IR (cm⁻¹): 3357, 2989, 2938, 1701, 1553, 1471, 1386, 1275, 1169, 1126, 1108, 1063, 987, 878; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, 2H, Ar-H), 7.50 (s, 1H, Üre N-H), 7.23 (s, 1H, Ar-H), 6.35 (s, 1H, Üre N-H), 5.56 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H-1), 4.61 (dd, *J* = 7.8, 2.0 Hz, 1H, H-3), 4.43 – 4.30 (m, 2H, H-2, H-5), 4.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-4), 3.61 – 3.45 (m, 1H, H-6a), 3.20 – 3.03 (m, 1H, H-6b), 1.55 (s, 3H, -CH₃), 1.41 – 1.24 (m, 9H, -CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 155.2 (C=O), 140.7 (C-Ar), 132.1 (-CF₃), 124.4 (C-Ar), 121.7 (C-Ar), 118.0 (C-Ar), 110.2 (C(CH₃)₂), 109.8 (C(CH₃)₂), 96.5 (C-1), 71.5 (C-4), 70.7 (C-3), 66.7 (C-2), 40.9 (C-6), 31.6 (C-5), 25.9 (-CH₃), 25.7 (-CH₃), 25.0 (-CH₃), 24.5 (-CH₃); HRMS (ESI), *m/z* hesaplanan C₂₁H₂₅F₆N₂O₆ [M + H]⁺ 515.1617, bulunan: 515.1619.

2.4. Skuaramit Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür

Sentez prosedürü Alegre-Requena tarafından belirtilen yöntemle göre adapte edildi [72]. 1,0 mmol 3,4-dimetoksi-3-siklobüten-1,2-dion, 3,0 mL metanolde çözüldü. 1,0 mmol amino şeker (**4** veya **8**) ilave edilip oda sıcaklığında altı saat karıştırıldı. Daha sonra başka bir balonda 2,0 mL metanol içerisinde, 1,0 mmol aromatik amin veya amino şeker çözülüp deney balonuna ilave edildi. 24 saat karıştıktan sonra çöken katı ürün süzülüp soğuk metanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Spektroskopik analizler sonucu daha ileri saflaştırma yöntemlerine gerek olmadığı tespit edildi.

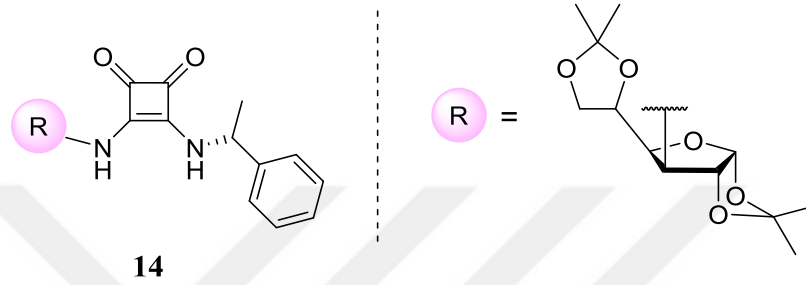
2.4.1. 3,4-Bis-(3-amino-3-deoksi-1,2;5,6-di-*O*-izopropiliden- α -D-glukofuranoz)siklobüt-3-en-1,2-dion (**13**)



Genel prosedür takip edildi. **4** (2.0 mmol)'den başlanarak **13** elde edildi. 0,25 g beyaz renkli katı ürün (%42 verim). Erime noktası: $\geq 250^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -18.70$ (c 0.01, DMSO); FT-IR (cm^{-1}): 3148, 3055, 2938, 1805, 1653, 1556, 1458, 1374, 1211, 1162, 1077, 1044, 1024, 867, 836; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 (s, 2H, Amit-NH), 5.93 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H, H-1), 4.64 (m, 4H, H-2, H-3), 4.24 – 3.96 (m, 6H, H-4, H-5, H-6a), 3.86 (dd, $J = 7.8, 4.1$ Hz, 2H, H-6b), 1.44 (s, 6H, $-\text{CH}_3$), 1.32 (s, 6H, $-\text{CH}_3$), 1.26 (s, 6H, $-\text{CH}_3$), 1.24 (s, 6H, $-\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 183.1 ($\text{C}=\text{O}$), 167.3 ($\text{C}=\text{C}$), 111.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 108.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 104.0 (C-1), 84.1 (C-4), 78.7 (C-2), 71.9

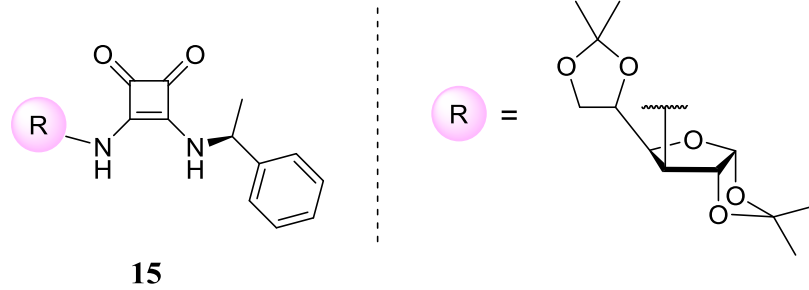
(C-5), 66.5 (C-3), 58.7 (C-6), 26.7 (-CH₃), 26.2 (-CH₃), 25.9 (-CH₃), 25.2 (-CH₃);
HRMS (ESI), *m/z* hesaplanan C₂₈H₄₁N₂O₁₂ [M + H]⁺ 597.2659, bulunan: 597.2629.

**2.4.2. 3-(3-Amino-3-deoksi-1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- α -D-glukofuranoz)-4-(*R*)-
((1-feniletil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (14)**



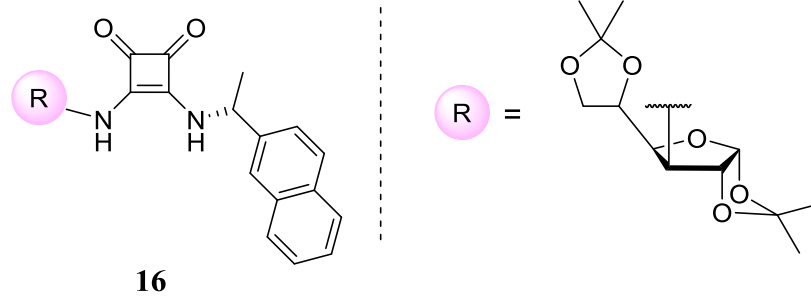
Genel prosedür takip edildi. **4** (1,0 mmol) ve (*R*)-(+)- α -metilbenzilamin (1.0 mmol) başlanarak **14** elde edildi. 0,248 g beyaz renkli katı ürün (%54 verim). Erime noktası: 248°C (bozunma); $[\alpha]_D^{25} = +35.55$ (c 0.01, DMSO); FT-IR (cm⁻¹): 3149, 2982, 2935, 1799, 1647, 1549, 1452, 1373, 1210, 1163, 1073, 1014, 841; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 (s, 1H, Amit-NH), 7.49 (s, 1H, Amit-NH), 7.44 – 7.35 (m, 4H, Ar-H), 7.34 – 7.25 (m, 1H, Ar-H), 5.89 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H-1), 5.19 (s, 1H, H-2), 4.71 – 4.53 (m, 2H, H-3, H-4), 4.21 – 3.94 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b), 3.84 (s, 1H, -NHCH), 1.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, -CH₃), 1.43 (s, 3H, -CH₃), 1.32 (s, 3H, -CH₃), 1.24 (s, 6H, -CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 182.9 (C=O), 182.4 (C=O), 167.1 (C=C), 166.9 (C=C), 128.7 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 126.0 (C-Ar), 111.3 (C-Ar), 108.7 (C(CH₃)₂), 104.0 (C(CH₃)₂), 84.1 (C-1), 72.0 (C-2), 70.0 (C-4), 66.6 (C-5), 60.2 (C-6), 58.7 (C-3), 52.7 (-NHCH), 31.3 (-CH₃), 26.6 (-CH₃), 26.3 (-CH₃), 25.9 (-CH₃), 25.2 (-CH₃); HRMS (ESI), *m/z* hesaplanan C₂₄H₃₁N₂O₇ [M + H]⁺ 459.2131, bulunan: 459.2114.

2.4.3. 3-(3-Amino-3-deoksi-1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- α -D-glukofuranoz)-4-(*S*)-((1-feniletil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (15)



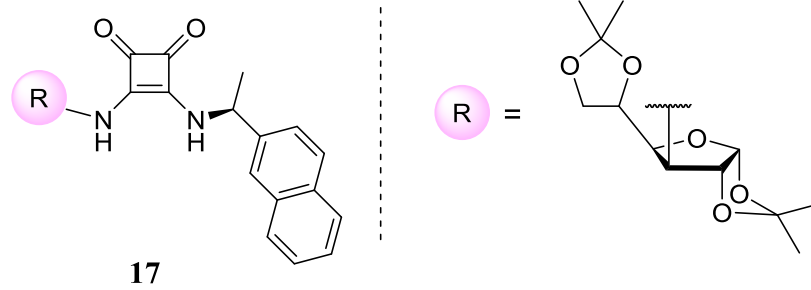
Genel prosedür takip edildi. **4** (1,0 mmol) ve (*S*)-(-)- α -metilbenzilamin (1.0 mmol) başlanarak **15** elde edildi. 0,3 g beyaz renkli katı ürün (%66 verim). Erime noktası: $\geq 250^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -37.36$ (c 0.01, DMSO); FT-IR (cm^{-1}): 3150, 3030, 2980, 2934, 1794, 1645, 1550, 1467, 1373, 1210, 1164, 1076, 1025, 836; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.72 (s, 1H, Amit-NH), 7.48 (s, 1H, Amit-NH), 7.42 – 7.34 (m, 4H, Ar-H), 7.32 – 7.26 (m, 1H, Ar-H), 5.92 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-1), 5.19 (s, 1H, H-2), 4.76 – 4.53 (m, 2H, H-3, H-4), 4.21 – 3.96 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b), 3.89 – 3.73 (m, 1H, -NHCH), 1.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, -CH₃), 1.44 (s, 3H, -CH₃), 1.28 (s, 3H, -CH₃), 1.26 (s, 3H, -CH₃), 1.17 (s, 3H, -CH₃); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 182.9 (C=O), 182.4 (C=O), 167.2 (C=C), 167.0 (C=C), 128.7 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 125.9 (C-Ar), 111.4 (C-Ar), 108.7 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 104.0 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 84.1 (C-1), 71.9 (C-2), 66.6 (C-5), 58.7 (C-6), 52.7 (-NHCH), 26.6 (-CH₃), 26.3 (-CH₃), 25.9 (-CH₃), 25.1 (-CH₃); HRMS (ESI), m/z hesaplanan C₂₄H₃₁N₂O₇ [M + H]⁺ 459.2131, bulunan: 459.2107.

2.4.4. 3-(3-Amino-3-deoksi-1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- α -D-glukofuranoz)-4-(*R*)-((1-(2-naftil)etil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (16)



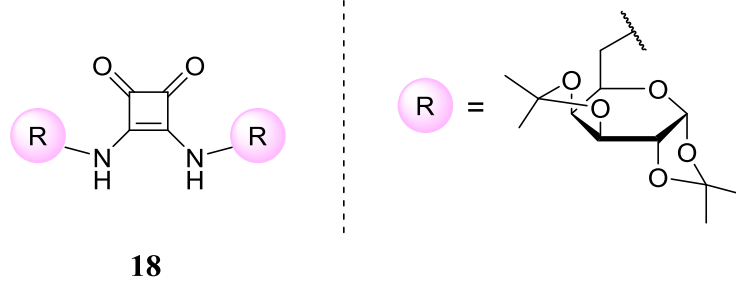
Genel prosedür takip edildi. **4** (1,0 mmol) ve (*R*)-(+)-1-(2-naftil)etilamin (1.0 mmol) başlanarak **16** elde edildi. 0,16 g beyaz renkli katı ürün (%32 verim). Erime noktası: 238°C (bozunma); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +31.28$ (c 0.02, DMSO); FT-IR (cm^{-1}): 3150, 3054, 2980, 2936, 1801, 1645, 1553, 1470, 1381, 1212, 1163, 1074, 1018, 858, 819; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.99 – 7.87 (m, 5H, Amit-NH, Ar-H), 7.55 – 7.45 (m, 4H, Ar-H), 5.89 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-1), 5.38 (s, 1H, H-2), 4.76 – 4.53 (m, 2H, H-3, H-4), 4.28 – 3.94 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b), 3.84 (s, 1H, -NHCH), 1.70 – 1.59 (s, 3H, -CH₃), 1.43 (s, 3H, -CH₃), 1.32 (s, 3H, -CH₃), 1.24 (s, 6H, -CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO) δ 183.0 (C=O), 182.4 (C=O), 167.2 (C=C), 167.0 (C=C), 132.8 (C-Ar), 132.3 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 126.4 (C-Ar), 126.1 (C-Ar), 124.5 (C-Ar), 124.3 (C-Ar), 108.7 (C(CH₃)₂), 104.0 (C(CH₃)₂), 84.1 (C-1), 78.7 (C-2), 71.9 (C-4), 66.6 (C-5), 58.7 (C-6), 54.9 (C-3), 52.8 (-NHCH), 26.6 (-CH₃), 26.3 (-CH₃), 25.9 (-CH₃), 25.1 (-CH₃), 22.8 (-CH₃); HRMS (ESI), m/z hesaplanan C₂₈H₃₃N₂O₇ [M + H]⁺ 509.2287, bulunan: 509.2268.

2.4.5. 3-(3-Amino-3-deoksi-1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- α -D-glukofuranoz)-4-(*S*)-
((1-(2-naftil)etil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (17)



Genel prosedür takip edildi. **4** (1,0 mmol) ve (*S*)-(-)-1-(2-naftil)etilamin (1.0 mmol) başlanarak **17** elde edildi. 0,25 g beyaz renkli katı ürün (%54 verim). Erime noktası: 241°C (bozunma); $[\alpha]_D^{25} = -34.45$ (c 0.01, DMSO); FT-IR (cm^{-1}): 3152, 3055, 2981, 2935, 1800, 1647, 1556, 1471, 1381, 1212, 1165, 1075, 1018, 855, 819; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (s, 1H, Amit-NH), 7.94 – 7.89 (m, 3H, Ar-H), 7.87 (s, 1H, Amit-NH), 7.54 – 7.50 (m, 4H, Ar-H), 5.92 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-1), 5.37 (s, 1H, H-2), 4.72 – 4.53 (m, 2H, H-3, H-4), 4.17 – 3.98 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b), 3.85 – 3.79 (m, 1H, -NHCH), 1.63 (s, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH₃), 1.44 (s, 3H, -CH₃), 1.26 (s, 6H, -CH₃), 1.13 (s, 3H, -CH₃); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 182.5 (C=O), 167.2 (C=C), 132.8 (C-Ar), 132.3 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 126.4 (C-Ar), 126.0 (C-Ar), 124.5 (C-Ar), 124.2 (C-Ar), 111.4 (C-Ar), 108.7 (C(CH₃)₂), 104.0 (C(CH₃)₂), 84.1 (C-1), 71.9 (C-2), 66.6 (C-4), 58.7 (C-5), 54.9 (C-6), 52.9 (C-3), 52.8 (-NHCH), 26.6 (-CH₃), 26.3 (-CH₃), 25.9 (-CH₃), 25.1 (-CH₃), 22.8 (-CH₃); HRMS (ESI), m/z hesaplanan C₂₈H₃₃N₂O₇ [M + H]⁺ 509.2287, bulunan: 509.2280.

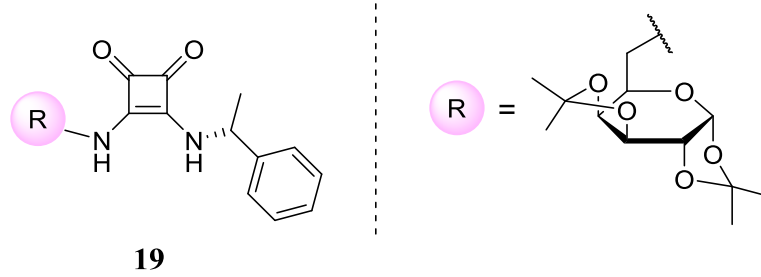
2.4.6. 3,4-Bis-(6-amino-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz)siklobüt-3-en-1,2-dion (**18**)



Genel prosedür takip edildi. **8** (2,0 mmol)'den başlanarak **18** elde edildi. 0,36 g beyaz renkli katı ürün (%59 verim). Erime noktası: $\geq 250^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -19.09$ (c 0.01, DMSO); FT-IR (cm^{-1}): 3148, 2938, 1806, 1653, 1556, 1457, 1264, 1211, 1162, 1076, 1044, 1024, 883, 867; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (s, 2H, Amit-NH), 5.48 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-1), 4.63 (dd, $J = 7.8, 2.2$ Hz, 2H, H-3), 4.37 (dd, $J = 4.9, 2.3$ Hz, 2H, H-5), 4.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H-2), 3.86 (s, 2H, H-4), 3.69 – 3.61 (m, 2H, H-6a), 3.58 – 3.47 (m, 2H, H-6b), 1.39 (s, 3H, -CH₃), 1.37 (s, 3H, -CH₃), 1.30 (s, 3H, -CH₃), 1.27 (s, 3H, -CH₃); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 182.8 (C=O), 168.1 (C=C), 108.6 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 108.0 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 95.6 (C-1), 70.3 (C-4), 70.1 (C-3), 69.7 (C-2), 67.3 (C-6), 43.5 (C-5), 25.9 (-CH₃), 25.6 (-CH₃), 24.9 (-CH₃), 24.3 (-CH₃); HRMS (ESI), m/z hesaplanan C₂₈H₄₀N₂O₁₂Na [M + Na]⁺ 619.2478, bulunan: 619.2525.

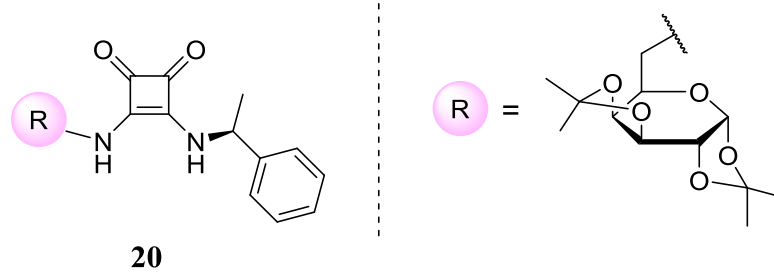
2.4.7. 6-Amino-6-deoksi-3-(1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz)-4-

(*R*)-((1-feniletil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (**19**)



Genel prosedür takip edildi. **8** (1,0 mmol) ve (*R*)-(+)- α -metilbenzilamin (1.0 mmol) başlanarak **19** elde edildi. 0,32 g beyaz renkli katı ürün (%70 verim). Erime noktası: 248°C (bozunma); $[\alpha]_D^{25} = -31.27$ (c 0.01, DMSO); FT-IR (cm^{-1}): 3151, 3032, 2975, 2932, 1795, 1645, 1541, 1453, 1374, 1209, 1075, 1002, 905; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 (s, 1H, Amit-NH), 7.40 – 7.36 (m, 5H, Ar-H), 7.30 (s, 1H, Amit-NH), 5.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-1), 5.21 (s, 1H, H-3), 4.62 (dd, $J = 7.8, 2.2$ Hz, 1H, H-5), 4.37 (dd, $J = 4.9, 2.3$ Hz, 1H, H-2), 4.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-4), 3.86 (s, 1H, H-6a), 3.67 (s, 1H, H-6b), 3.53 (s, 1H, -NHCH), 1.57 – 1.49 (s, 3H, -CH₃), 1.39 (s, 3H, -CH₃), 1.35 (s, 3H, -CH₃), 1.29 (s, 3H, -CH₃), 1.27 (s, 3H, -CH₃); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 182.6 (C=O), 182.4 (C=O), 167.9 (C=C), 167.0 (C=C), 143.5 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 127.3 (C-Ar), 126.0 (C-Ar), 108.5 (C(CH₃)₂), 108.0 (C(CH₃)₂), 95.6 (C-1), 70.4 (C-4), 70.1 (C-3), 69.7 (C-2), 67.3 (C-6), 52.6 (-NHCH), 43.6 (C-5), 25.9 (-CH₃), 25.6 (-CH₃), 24.9 (-CH₃), 24.3 (-CH₃), 23.0 (-CH₃); HRMS (ESI), m/z hesaplanan C₂₄H₃₁N₂O₇ [M + H]⁺ 459.2131, bulunan: 459.2159.

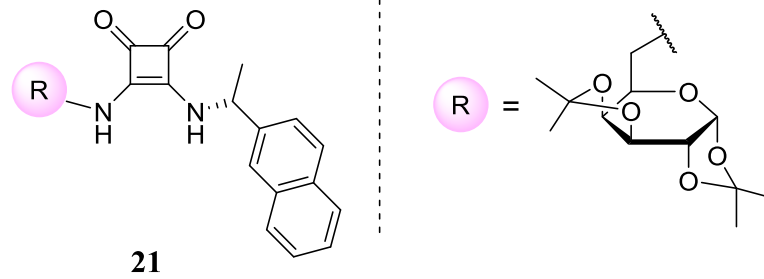
**2.4.8. 6-Amino-6-deoksi-3-(1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz)-4-
(*S*)-((1-feniletil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (20)**



Genel prosedür takip edildi. **8** (1,0 mmol) ve (*S*)-(-)- α -metilbenzilamin (1.0 mmol) başlanarak **20** elde edildi. 0,31 g beyaz renkli katı ürün (%68 verim). Erime noktası: $\geq 250^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -73.47$ (c 0.01, DMSO); FT-IR (cm^{-1}): 3150, 3032, 2974, 2932, 1793, 1644, 1543, 1488, 1454, 1209, 1149, 1051, 913, 835; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 (s, 1H, Amit-NH), 7.42 – 7.34 (m, 5H, Ar-H), 7.32 – 7.25 (m, 1H, Amit-NH), 5.46 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-1), 5.21 (s, 1H, H-3), 4.63 (dd, $J = 7.8, 2.3$ Hz, 1H, H-5), 4.37 (dd, $J = 5.0, 2.4$ Hz, 1H, H-2), 4.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-4), 3.84 (s, 1H, H-6a), 3.65 (dd, $J = 12.1, 6.2$ Hz, 1H, H-6b), 3.54 (s, 1H, -NHCH), 1.55 – 1.50 (s, 3H, -CH₃), 1.37 (s, 3H, -CH₃), 1.35 (s, 3H, -CH₃), 1.30 (s, 3H, -CH₃), 1.26 (s, 3H, -CH₃); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 182.6 (C=O), 182.2 (C=O), 168.0 (C=C), 166.9 (C=C), 143.6 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 127.3 (C-Ar), 125.9 (C-Ar), 108.6 (C(CH₃)₂), 108.0 (C(CH₃)₂), 95.6 (C-1), 70.4 (C-4), 70.1 (C-3), 69.7 (C-2), 67.4 (C-6), 52.7 (-NHCH), 43.6 (C-5), 25.9 (-CH₃), 25.6 (-CH₃), 24.8 (-CH₃), 24.3 (-CH₃), 22.9 (-CH₃); HRMS (ESI), m/z hesaplanan C₂₄H₃₁N₂O₇ [M + H]⁺ 459.2131, bulunan: 459.2159.

2.4.9. 6-Amino-6-deoksi-3-(1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz)-4-

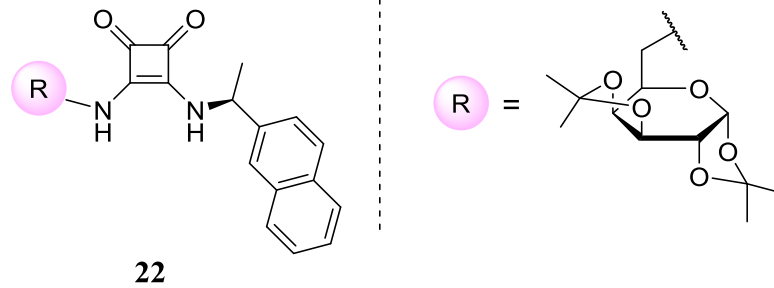
(*R*)-((1-(2-naftil)etil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (**21**)



Genel prosedür takip edildi. **8** (1,0 mmol) ve (*R*)-(+)-1-(2-naftil)etilamin (1.0 mmol) başlanarak **21** elde edildi. 0,38 g beyaz renkli katı ürün (%71 verim). Erime noktası: 248°C (bozunma); $[\alpha]_D^{25} = +19.71$ (c 0.01, DMSO); FT-IR (cm^{-1}): 3180, 2978, 2931, 1803, 1649, 1564, 1488, 1374, 1211, 1168, 1071, 1003, 903, 858; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 – 7.81 (m, 4H, Ar-H), 7.86 (s, 1H, Amit-NH) 7.60 – 7.49 (m, 3H, Ar-H), 7.44 (s, 1H, Amit-NH), 5.48 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-1), 5.39 (s, 1H, H-3), 4.61 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-5), 4.36 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-2), 4.22 (s, 1H, H-4), 3.86 (s, 1H, H-6a), 3.69 (s, 1H, H-6b), 3.54 (s, 1H, -NHCH), 1.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, -CH₃), 1.38 (s, 3H, -CH₃), 1.34 (s, 3H, -CH₃), 1.27 (s, 6H, -CH₃); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 182.6 (C=O), 168.0 (C=C), 167.0 (C=C), 141.0 (C-Ar), 132.8 (C-Ar), 132.2 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 126.3 (C-Ar), 126.0 (C-Ar), 124.6 (C-Ar), 124.2 (C-Ar), 108.5 (C(CH₃)₂), 108.0 (C(CH₃)₂), 95.6 (C-1), 70.4 (C-4), 70.1 (C-3), 69.7 (C-2), 67.4 (C-6), 52.7 (-NHCH), 43.6 (C-5), 25.9 (-CH₃), 25.6 (-CH₃), 24.8 (-CH₃), 24.3 (-CH₃), 22.9 (-CH₃); HRMS (ESI), m/z hesaplanan C₂₈H₃₂N₂O₇Na [M + Na]⁺ 531.2107, bulunan: 531.2133.

2.4.10. 6-Amino-6-deoksi-3-(1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz)-4-

(*S*)-((1-(2-naftil)etil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (**22**)

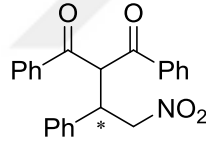


Genel prosedür takip edildi. **8** (1,0 mmol) ve (*S*)-(-)-1-(2-naftil)etilamin (1.0 mmol) başlanarak **22** elde edildi. 0,35 g beyaz renkli katı ürün (%69 verim). Erime noktası: 235°C (bozunma); $[\alpha]_D^{25} = -35.11$ (c 0.01, DMSO); FT-IR (cm⁻¹): 3161, 3056, 2974, 2931, 1798, 1646, 1552, 1472, 1380, 1212, 1182, 1072, 1003, 855, 818; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 – 7.89 (m, 4H, Ar-H), 7.85 (s, 1H, Amit-NH), 7.56 – 7.50 (m, 3H, Ar-H), 7.49 (s, 1H, Amit-NH), 5.48 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H-1), 5.40 (s, 1H, H-3), 4.62 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H-5), 4.37 (dd, *J* = 4.9, 2.4 Hz, 1H, H-2), 4.23 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-4), 3.85 (s, 1H, H-6a), 3.74 – 3.64 (m, 1H, H-6b), 3.57 (s, 1H, -NHCH), 1.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, -CH₃), 1.37 (s, 3H, -CH₃), 1.31 (s, 3H, -CH₃), 1.30 (s, 3H, -CH₃), 1.25 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 182.7 (C=O), 182.5 (C=O), 168.1 (C=C), 167.2 (C=C), 141.1 (C-Ar), 132.8 (C-Ar), 132.2 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 126.3 (C-Ar), 126.0 (C-Ar), 124.5 (C-Ar), 124.0 (C-Ar), 108.6 (C(CH₃)₂), 108.0 (C(CH₃)₂), 95.6 (C-1), 70.4 (C-4), 70.1 (C-3), 69.7 (C-2), 67.5 (C-6), 52.7 (-NHCH), 43.6 (C-5), 25.9 (-CH₃), 25.5 (-CH₃), 24.8 (-CH₃), 24.3 (-CH₃), 23.0 (-CH₃); HRMS (ESI), *m/z* hesaplanan C₂₈H₃₃N₂O₇ [M + H]⁺ 509.2287, bulunan: 509.2298.

2.5. Sentezlenen Organokatalizörlerin Enantiyoseçici Michael Katılması Reaksiyonları İçin Genel Prosedür

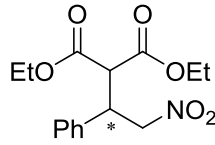
Deney prosedürü Okino tarafından belirtilen yöntemle göre adapte edildi [73]. 10 mL'lik reaksiyon tüpüne N₂ atmosferinde %10 mol oranında (0,05 mmol) organokatalizör (**9-22**), çözücü (1,25 mL), *trans*-β-nitrostiren (0,5 mmol) ve diketon (1,3-difenil-1,3-propandion, dietilmalonat veya asetilaseton) (1,0 mmol) ilave edilip oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Daha sonra çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılarak ürün silika jel üzerinden hekzan/etil asetat (3:1) sisteminde kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

2.5.1. 2-(2-Nitro-1-feniletıl)-1,3-difenilpropan-1,3-dion



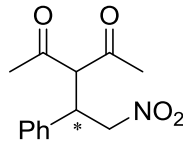
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.55 – 7.31 (m, 7H), 7.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.20 – 5.06 (m, 1H), 5.05 – 4.91 (m, 1H), 4.59 – 4.41 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 193.9, 193.8, 136.6, 136.1, 135.5, 134.0, 133.8, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.6, 128.2, 127.5, 78.2, 57.5, 44.6. HPLC (Chiralpak AD-H, Hekzan/izopropanol= 90/10, akış hızı 1,0 mL/dk, λ=254 nm). *t_R* = 11,3 dk (minör) ve 24,8 dk (majör).

2.5.2. Dietil 2-(2-nitro-1-feniletıl)malonat



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 7.14 (m, 5H), 4.89 (qd, $J = 13.1, 7.1$ Hz, 2H), 4.34 – 4.14 (m, 3H), 4.00 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 166.8, 136.2, 128.9, 128.4, 128.0, 77.7, 62.2, 61.9, 54.9, 42.9, 13.9, 13.7. HPLC (Chiralpak AD-H, Hekzan/izopropanol= 90/10, akış hızı 1,0 mL/dk, $\lambda=210$ nm). $t_R = 12,3$ dk (majör) ve 29,3 dk (minör).

2.5.3. 3-(2-Nitro-1- feniletıl)pentan-2,4-dion



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 4.64 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.38 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.25 (ddd, $J = 10.8, 7.5, 5.3$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.94 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 201.78, 201.07, 136.03, 129.33, 128.54, 127.95, 78.17, 70.65, 42.80, 30.45, 29.62. HPLC (Chiralpak AD-H, Hekzan/izopropanol= 90/10, akış hızı 1,0 mL/dk, $\lambda=210$ nm). $t_R = 14,5$ dk (minör) ve 38,6 dk (majör).

2.6. Biyolojik Aktivite Ölçümlerinde Kullanılan Kimyasal ve Cihazlar

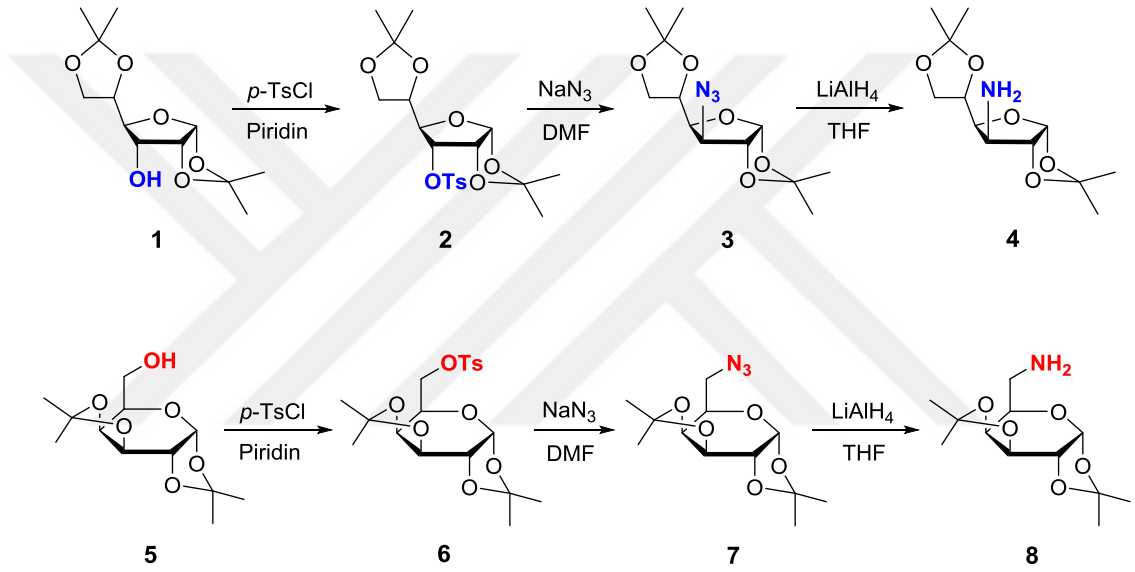
HeLa ve PC3 kanser hücre hatları ATCC firmasından, BrdU ELISA hücre çoğalması kitleri Roche firmasından, 5-florourasil (5-FU) ve diğer kimyasallar Sigma-Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiştir. Bileşiklerin antikanser aktiviteleri BrdU ELISA çoğalma testleri kullanılarak hücre hatları üzerinde incelenmiştir. 5-FU pozitif kontrol testi olarak kullanılmıştır. *In vitro* araştırma sonuçları altı tekrarlı ölçümlerin \pm standart sapmasıdır. Gruplar arasındaki farklılıklar ANOVA, Duncan ile test edilmiştir. $p < 0,01$ değerleri anlamlı kabul edilmiştir. IC_{50} değerleri ED50plus v1.0 kullanılarak tespit edilmiştir.

Sitotoksisteyi belirlemek için MTT testi kullanılmıştır. MTT testi ISO 10993-5 standartlarına uygun şekilde yapılmıştır. Bu test hücre proliferasyonunun ölçülmesi için 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) kullanıldığı hassas bir yöntemdir. L929 fibroblast hücreleri 96 well platelere her bir kuyucuğa 5×10^3 hücre olacak şekilde ekildi. Hücreler 24 saat süreyle inkübasyona bırakıldı. **9-10-11-12** nolu örneklerden 0,2 mg/mL, 0,1 mg/mL, 0,05 mg/mL, 0,025 mg/mL, 0,0125 mg/mL ve 0,0625 mg/mL konsantrasyonlarda uygulanıp 24 saat inkübe edildi. Örnekler üç tekrarlı olarak çalışıldı. Kontrol grubu olarak sadece besiyeri kullanıldı. 24 saat sonunda kuyucuklardaki vasatlar atılarak her kuyucuğa 50 μ l MTT çözeltisi ilave edildi. 37 °C'de iki saat inkübasyondan sonra kuyucuklara 100 μ l MTT (izopropanol çözeltisi) eklenerek çalkalanarak ELISA plate okuyucuda 570 nm'de okutuldu. Kontrol grupları baz alınarak % canlılık hesaplandı.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Amino Şekerlerin Sentezi

Üre, tiyüüre ve skuaramit temelli şeker grupları içeren organokatalizör sentezi için gerekli olan amino şeker yapılarının sentezi üç basamakta elde edilmiştir. Bu basamaklar Şekil 3.1’de gösterilmiştir.

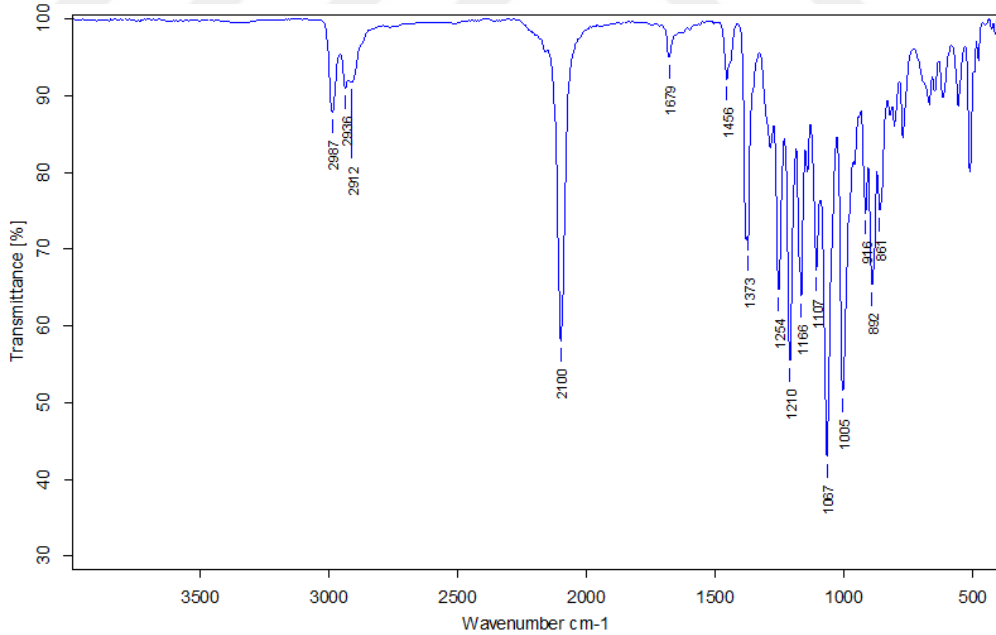


Şekil 3.1. Amino şekerlerin sentezi

Amino şekerlerin sentezinde ilk olarak başlangıç maddeleri olan 1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- α -D-allofuranoz (**1**) ve 1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz (**5**) piridin içerisinde çözüldükten sonra *p*-toluensulfonil klorür ilavesi ile oda sıcaklığında belirtilen sürelerde karıştırılmıştır. Bu süre sonunda saf su-buz karışımının üzerine dökülerek ham ürün çöktürülmüş ve kloroform ile ekstrakte edilmiştir. Düşük basınç altında çözücü uçurularak ham ürün kolon kromatografisi ile saf olarak elde edilmiştir (**2** ve **6**). Bu bileşiklerin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde

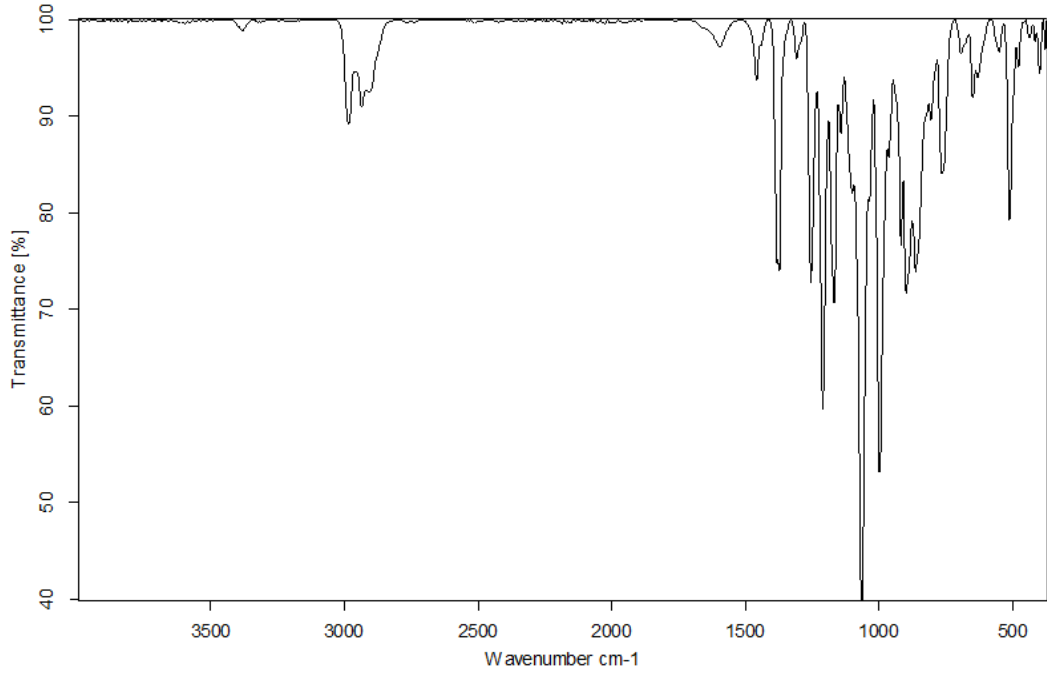
2 ve **6** için sırasıyla aromatik bölgedeki 7,80 – 7,28 ppm’de ve 7,80 – 7,33 ppm’de bulunan dört aromatik hidrojen tosil grubunun bağlandığını, şekerlerin en karakteristik piki olan anomerik karbona bağlı olan hidrojen (H-1) ise bileşikteki şekerin tek ürün olduğunu göstermekte olup bu hidrojenler ise **2** ve **6** için sırasıyla 5,69 ve 5,45 ppm’de tespit edilmiştir.

Daha sonra bu bileşikler DMF içerisinde çözülüp 145-150°C arasında ısıtılarak üzerine aşırı NaN_3 ilavesi ile karıştırılmıştır. Bu sürenin sonunda düşük vakum altında DMF uçurulmuş, kalan ham ürün saf su ve etil asetat ile ekstrakte edilmiştir. Daha sonra ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (**3** ve **7**). Elde edilen bileşiklerden **7**’nin FT-IR spektrumları incelendiğinde 2100 cm^{-1} ’de bulunan keskin pik $-\text{N}_3$ grubunun varlığını göstermektedir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2 Bileşik **7**’nin FT-IR spektrumu

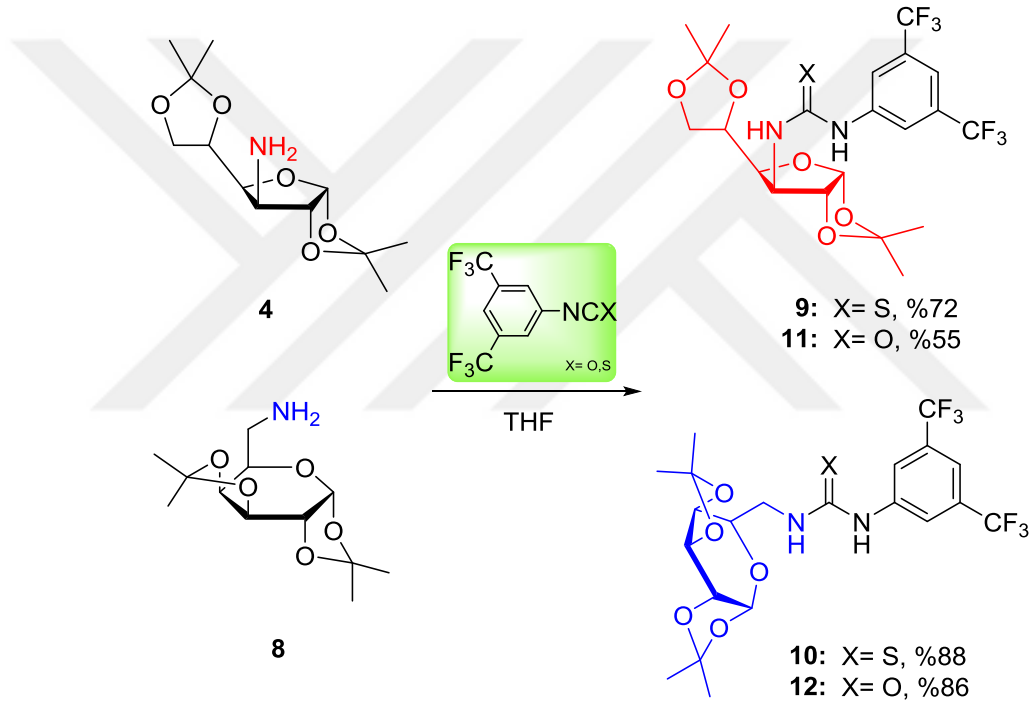
Amino şeker sentezlerinde son basamak ise elde edilen şeker azürlerin (**3** ve **7**) LiAlH_4 ile amin grubuna indirgenmesidir. Bu basamakta, kuru THF içinde çözülen şeker azür -10°C 'ye soğutulup üzerine azar azar LiAlH_4 ilavesi yapılmıştır. Daha sonra reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesi sağlanarak yaklaşık 12 saat karıştırılmıştır. İnce tabaka kromatografisinde başlangıç maddesinin tamamen tükendiğinin anlaşılması ise saflaştırma aşamasına geçilmiştir. Bu aşamada karışım tekrar -10°C 'ye soğutularak buzlu su karışımı üzerine ilave edilmiştir. Kloroform ile ekstrakte edildikten sonra çözücü düşük basınçta uçurularak ürünler (**4** ve **8**) elde edilmiştir. Elde edilen bileşiklerden **8**'in FT-IR spektrumları incelendiğinde 2100 cm^{-1} 'de bulunan keskin pikin kaybolması $-\text{N}_3$ grubunun tamamen $-\text{NH}_2$ grubuna indirgendiğini göstermektedir (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Bileşik **8**'in FT-IR spektrumu

3.2. Üre ve Tiyöüre Türevli Organokatalizörlerin Sentezi

Sentezlenen amino şekerleri (**4** ve **8**) üre veya tiyöüre türevli organokatalizörlere dönüştürebilmek için sırasıyla izosiyanat ve izotiyosiyanatlı bileşiklerle kuru THF içerisinde sentezleri başlatılmıştır. Bu amaç doğrultusunda üre türevleri için 3,5-bis(triflorometil)fenil izosiyanat, tiyöüre türevleri için 3,5-bis(triflorometil)fenil izotiyosiyanat kullanılmıştır (Şekil 3.4).

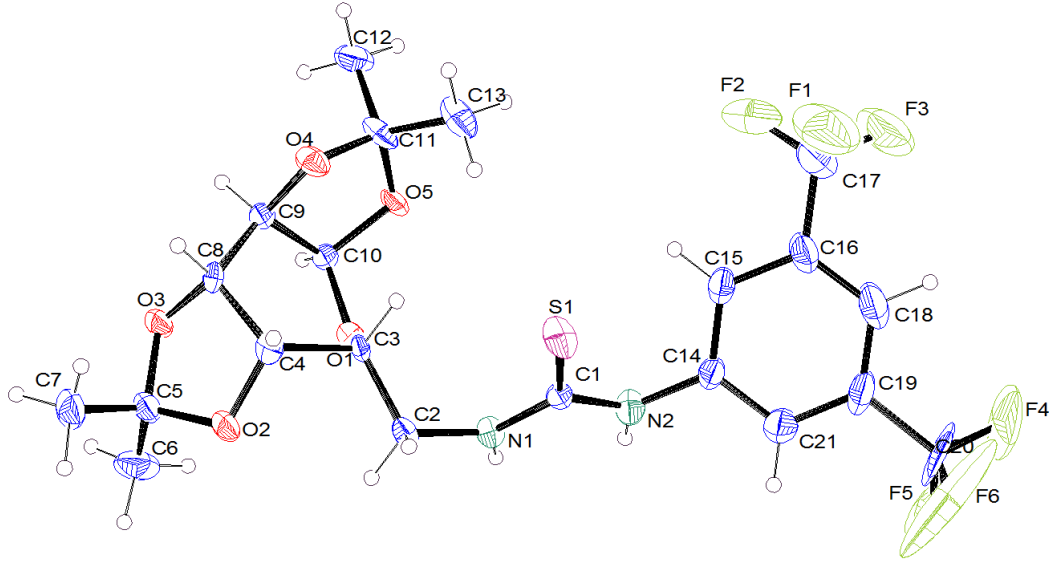


Şekil 3.4. Sentezlenen üre ve tiyöüre organokatalizörlerin molekül yapıları

Sentezlenen üre ve tiyöüre türevli organokatalizörler (**9-12**) %55 - %88 arasında değişen verimlerle elde edilmiştir. Bu bileşiklerin karakterizasyonunda yapılan HRMS ölçümleri, hesaplanan molekül ağırlıklarını doğrulamaktadır. ¹H NMR spektrumunda ise 8,8-5,3 ile 7,3-5,8 ppm civarındaki geniş singlet pikler üre ve tiyöürenin amit protonlarını, 5,5-4,7 civarındaki keskin dublet pik ise şeker halkasının anomerik

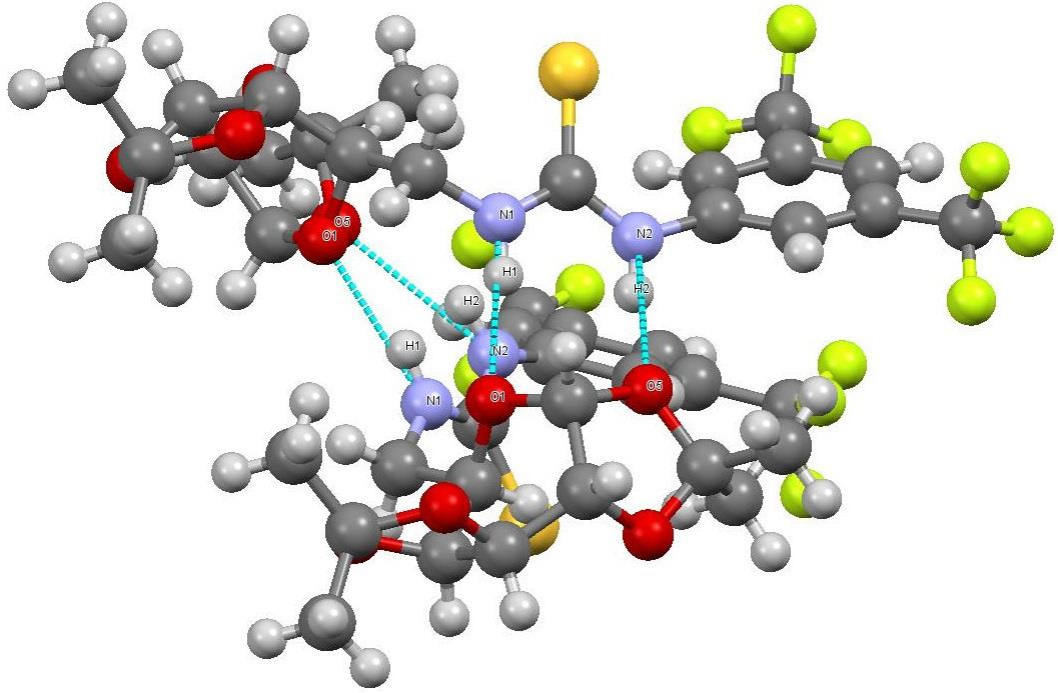
karbonuna bağlı olan protonu göstermektedir. Ayrıca ^{13}C NMR spektrumlarında; 180 ppm civarındaki pik C=O veya C=S karbonlarını, 130 ppm civarındaki pikler aromatik halkaya bağlı $-\text{CF}_3$ gruplarını, 95 ppm civarındaki pik ise şeker halkasındaki anomerik karbon (C-1) varlığını doğrulamaktadır. FT-IR spektrumlarında 3300 cm^{-1} civarında görülen pik N-H bağlarını, 1700 cm^{-1} civarında görülen pik üre türevlerine ait C=O ve tiyre türevlerine ait C=S bağlarını göstermektedir.

Sentezlenen organokatalizörler içinde kristallendirilebilen tek bileşik olan **10**, tek kristal X-ışınları difraksiyonu ile yapısı aydınlatılmıştır (şekil 3.5).



şekil 3.5. Bileşik **10**'un ORTEP diyagramı

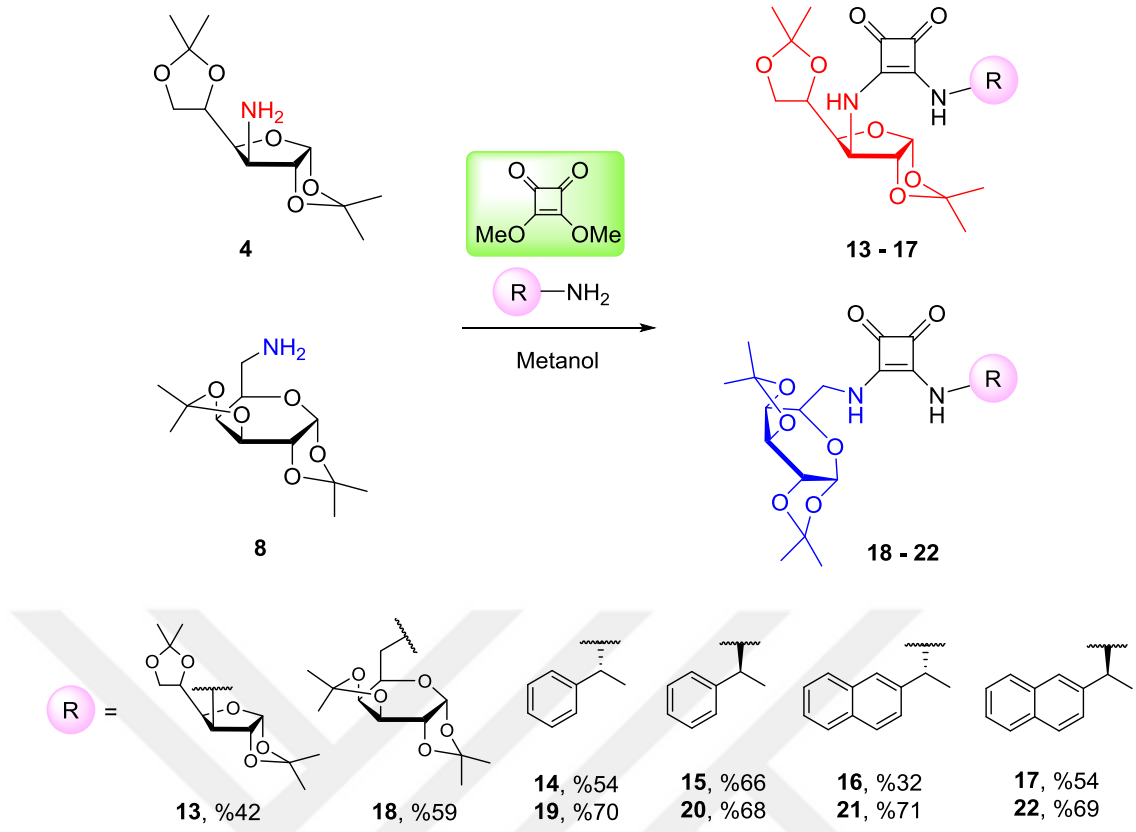
Bu lmler sonucunda moleküllerin birbiri ile hidrojen bağı oluşumu gösterdiği tespit edilmiştir (şekil 3.6).



Şekil 3.6. Bileşik 10'un molekülleri arasında oluşan hidrojen bağları

3.3. Skuaramit Türevli Organokatalizörlerin Sentezi

Skuaramit temelli organokatalizörlerin sentezinde ise bileşikler, C_2 -simetrik organokatalizörler (**13**, **18**) ve aromatik kiral gruplar içeren organokatalizörler (**14-17**, **19-22**) olarak iki gruba ayrılmıştır (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. Sentezlenen skuaramid temelli organokatalizörler

C_2 simetrisindeki organokatalizörlerin sentezinde amino şekerler (**4** veya **8**) ile metil skuarat metanol içerisinde ayrı ayrı çözülerek karıştırılmış ve daha sonra oluşan ürün balonda beyaz katı olarak çökerek ortamdan ayrılmasıyla, ek saflaştırma işlemi olmadan basit bir yöntem ile sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin verimleri %42 ile %59 aralığında tespit edilmiştir.

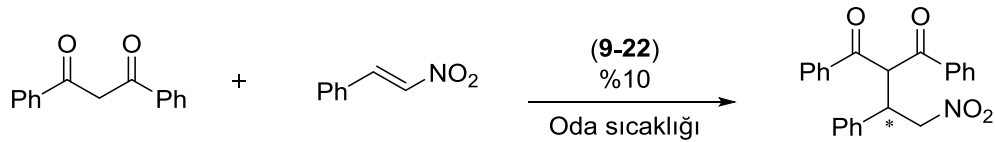
Aromatik kiral gruplar içeren organokatalizörlerin sentezinde amino şekerler (**4** veya **8**) metanolde çözülüp üzerine metil skuarat ilave edilmiştir. Belirtilen sürelerde karıştırıldıktan sonra üzerine tekrar aromatik kiral aminlerin metanoldeki çözeltisi ilave edilip tekrar karıştırılmıştır. Beyaz katı olarak çöken bileşikler süzülüp soğuk

metanol ile yıkandıktan sonra ileri saflaştırma işlemine gerek kalmadan elde edilmiştir. Bu grubun sentezlerinde verimler %32 ile %71 aralığında değişmektedir.

Skuaramit temelli organokatalizörlerin karakterizasyonunda ise ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde 182-180 ppm aralığında görülen C=O pikleri bileşiklerde skuaramit karbonlarının varlığını göstermektedir. Ayrıca ^1H NMR spektrumunda ise 8,2-5,6 ile 7,4-5,6 ppm civarındaki geniş singlet pikler skuaramidin amit protonlarını, 5,5-4,7 civarındaki keskin dublet pik ise şeker halkasının anomerik karbonuna bağlı olan protonu göstermektedir. FT-IR spektrumlarında 3300 cm^{-1} civarında görülen pik N-H bağlarını, 1700 cm^{-1} civarında görülen pik skuaramit türevlerine ait C=O titreşimlerini göstermektedir. HRMS spektrumları ise hesaplanan molekül ağırlıklarının deneysel sonuçlarla örtüştüğünü göstermektedir.

3.4. Organokatalizörlerin Enantiyoselektif Michael Katılmasında Test Reaksiyonları

3.4.1. Trans- β -nitrostiren ve 1,3-difenil-1,3-propandion'un Enantiyoseçici Michael Katılması



Sentezlenen şeker temelli organokatalizörler (9-22), 1,3-difenil-1,3-propandion ile trans- β -nitrostirenin enantiyoseçici Michael katılmasında test edilmiştir. Oda sıcaklığında diklorometan içerisinde yapılan ilk denemelerde reaksiyonlarda (Çizelge

3.1) en yüksek verimde ürün oluşumu **10** numaralı katalizörde %62 ile elde edilmiş olup enantiyomerik aşırılık hiçbir katalizörde tespit edilememiştir.

Çizelge 3.1. Organokatalizörlerin 1,3-difenil-1,3-propandion'un trans- β -nitrostiren'e enantiyoseçici Michael katılmasında etkisi.

Deneme	Katalizör	Çözücü	Verim (%)	ee (%)
1	9	CH ₂ Cl ₂	40	Rasemik
2	10	CH ₂ Cl ₂	62	Rasemik
3	11	CH ₂ Cl ₂	12	Rasemik
4	12	CH ₂ Cl ₂	20	Rasemik
5	13	CH ₂ Cl ₂	25	Rasemik
6	14	CH ₂ Cl ₂	32	Rasemik
7	15	CH ₂ Cl ₂	16	Rasemik
8	16	CH ₂ Cl ₂	-	-
9	17	CH ₂ Cl ₂	-	-
10	18	CH ₂ Cl ₂	30	Rasemik
11	19	CH ₂ Cl ₂	28	Rasemik
12	20	CH ₂ Cl ₂	38	Rasemik
13	21	CH ₂ Cl ₂	-	-
14	22	CH ₂ Cl ₂	-	-

Daha sonra **10** numaralı katalizör ile hekzan, toluen, THF, etanol, DMSO ve asetonitril gibi farklı çözücülerde optimizasyon çalışmaları devam etmiştir (Çizelge 3.2). Diklorometan dışında test edilen çözücülerde hekzan dışındaki tüm çözücülerde ürün

oluşumu gözlenmiş olup diklorometan'a göre daha az olarak tespit edilmiştir. Enantiyomerik aşırılık ise hiçbir çözücüde tespit edilememiştir.

Çizelge 3.2. Organokatalizörlerin 1,3-difenil-1,3-propandion'un trans- β -nitrostiren'e enantiyoseçici Michael katılmasında çözücü etkisi

Deneme	Katalizör	Çözücü	Verim (%)	ee (%)
1	10	Hekzan	-	-
2	10	Toluen	40	Rasemik
3	10	THF	38	Rasemik
4	10	Etanol	20	Rasemik
5	10	DMSO	35	Rasemik
6	10	Asetonitril	22	Rasemik
7	10	Dietil eter	18	Rasemik

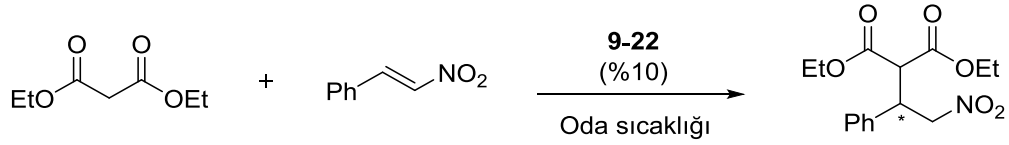
Optimizasyon çalışmalarına sıcaklık taraması ile devam edilmiştir. Oda sıcaklığının haricinde 10°C, 0°C, -20°C ve -78°C'de tepkimedeki verim ve enantiyomerik aşırılıklar tespit edilmiştir (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. Organokatalizörlerin 1,3-difenil-1,3-propandion'un trans- β -nitrostiren'e enantiyoseçici Michael katılmasında sıcaklığın etkisi.

Deneme	Katalizör	Sıcaklık (°C)	Verim (%)	ee (%)
1	10	10	55	Rasemik
2	10	0	60	Rasemik

3	10	-20	25	Rasemik
4	10	-78	10	Rasemik

3.4.2. Trans-β-nitrostiren ve Dietilmalonat'ın Enantiyoseçici Michael Katılması



Sentezlenen şeker temelli organokatalizörler dietil malonat'ın trans-β-nitrostiren'e enantiyoseçici Michael katılmasında test edilmiş ve yapılan katalizör denemelerinde ise oda sıcaklığında diklorometan içerisinde en yüksek verimi **10** numaralı katalizör %90 oranında vermiştir (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.4. Dietil malonat'ın trans-β-nitrostiren'e enantiyoseçici Michael katılmasında organokatalizörlerin etkisi.

Deneme	Katalizör	Çözücü	Verim (%)	ee (%)
1	9	CH ₂ Cl ₂	66	Rasemik
2	10	CH ₂ Cl ₂	90	Rasemik
3	11	CH ₂ Cl ₂	68	Rasemik
4	12	CH ₂ Cl ₂	40	Rasemik
5	13	CH ₂ Cl ₂	-	-
6	14	CH ₂ Cl ₂	-	-
7	15	CH ₂ Cl ₂	-	-
8	16	CH ₂ Cl ₂	-	-

9	17	CH ₂ Cl ₂	-	-
10	18	CH ₂ Cl ₂	-	-
11	19	CH ₂ Cl ₂	-	-
12	20	CH ₂ Cl ₂	-	-
13	21	CH ₂ Cl ₂	-	-
14	22	CH ₂ Cl ₂	-	-

Optimizasyon çalışmalarına **10** numaralı katalizör ile devam edilip hekzan, toluen, THF, etanol, DMSO ve asetonitril gibi farklı çözücülerde ürün ve enantiyomerik aşırılıklar tespit edilmiştir (Çizelge 3.5). Diklorometan dışında test edilen çözücülerde hekzan dışındaki tüm çözücülerde ürün oluşumu yüksek oranda gözlenmiş olup diklorometan'a göre daha düşük miktarda tespit edilmiştir. Enantiyomerik aşırılık ise hiçbir çözücüde tespit edilememiştir.

Çizelge 3.5. Dietil malonat'ın trans- β -nitrostiren'e enantiyoseçici Michael katılmasına çözücünün etkisi.

Deneme	Katalizör	Çözücü	Verim (%)	ee (%)
1	10	Hekzan	-	-
2	10	Toluen	80	Rasemik
3	10	THF	80	Rasemik
4	10	Etanol	40	Rasemik
5	10	Asetonitril	76	Rasemik

Optimizasyon çalışmalarında katkı maddesi olarak baz taramaları için Et₃N, DMAP, DBU, DIPEA ve Cs₂CO₃ gibi organik ve inorganik bazlar kullanılmıştır (Çizelge 3.6). Bu çalışmanın sonucunda en iyi sonuç Et₃N ilavesi ile %99 verim ve %11 enantiyomerik aşırılık tespit edilmiştir.

Çizelge 3.6. Dietil malonat'ın trans-β-nitrostiren'e enantiyoseçici Michael katılmasına bazik katkıların etkisi.

Deneme	Katalizör	Baz	Verim (%)	ee (%)
1	10	Et ₃ N	99	11
2	10	DMAP	90	9
3	10	DBU	99	Rasemik
4	10	DIPEA	50	Rasemik
5	10	Cs ₂ CO ₃	62	Rasemik

Baz etkisinden kaynaklanan olumlu sonuçları farklı çözücülerde değerlendirmek amacıyla en iyi sonuç veren diğer iki çözücü olan THF ve toluen ile yapılan çözücü taramasında ise Çizelge 3.7.'de belirtilen enantiyomerik aşırılıklar tespit edilmiştir.

Çizelge 3.7. Dietil malonat'ın trans-β-nitrostiren'e enantiyoseçici Michael katılmasında baz katkısına çözücünün etkisi.

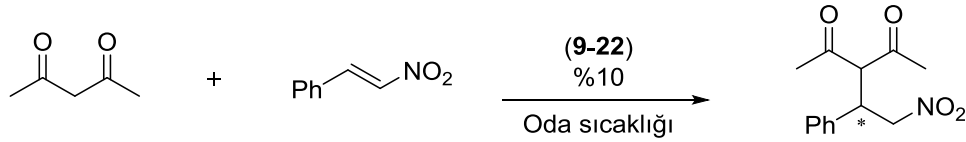
Deneme	Katalizör	Çözücü	Baz	Verim (%)	ee (%)
1	10	THF	Et ₃ N	99	6
2	10	Toluen	Et ₃ N	99	7

Baz katkısının olumlu etkisi ve çözücü taramasından sonra yapılan optimizasyon çalışmalarına sıcaklık taraması ile devam edilmiştir. Çözücü olarak diklorometan, baz olarak ise Et₃N kullanılıp, 0°C ve -78°C’de sıcaklık taraması yapılmıştır. Bu testler sonucunda 0°C’de %52 verim elde edilirken, -78°C’de ürün ve enantiyomerik aşırılık tespit edilmemiştir (Çizelge 3.8).

Çizelge 3.8. Dietil malonat’ın trans-β-nitrostiren’e enantiyoseçici Michael katılmasına sıcaklığın etkisi.

Deneme	Katalizör	Sıcaklık (°C)	Verim (%)	ee (%)
1	10	0	52	Rasemik
2	10	-78	-	-

3.4.3. Trans-β-nitrostiren ve Asetilaseton’un Enantiyoseçici Michael Katılması



Sentezlenen şeker temelli organokatalizörler asetilaseton’un trans-β-nitrostiren’e enantiyoseçici Michael katılmasında test edilmiş ve yapılan katalizör denemelerinde ise oda sıcaklığında diklorometan içerisinde en yüksek verimi **9** numaralı katalizör %90 oranında vermiştir (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.9. Asetilasetonun trans-β-nitrostirene enantiyoseçici Michael katılmasında organokatalizörlerin etkisi.

Deneme	Katalizör	Çözücü	Verim (%)	ee (%)
1	9	CH ₂ Cl ₂	90	Rasemik
2	10	CH ₂ Cl ₂	66	Rasemik
3	11	CH ₂ Cl ₂	68	Rasemik
4	12	CH ₂ Cl ₂	40	Rasemik
5	13	CH ₂ Cl ₂	-	-
6	14	CH ₂ Cl ₂	-	-
7	15	CH ₂ Cl ₂	-	-
8	16	CH ₂ Cl ₂	-	-
9	17	CH ₂ Cl ₂	-	-
10	18	CH ₂ Cl ₂	-	-
11	19	CH ₂ Cl ₂	-	-
12	20	CH ₂ Cl ₂	-	-
13	21	CH ₂ Cl ₂	-	-
14	22	CH ₂ Cl ₂	-	-

3.5. Sentezlenen Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri

3.5.1. HeLa ve PC3 Hücrelerine Karşı Elde Edilen Antiproliferatif Aktivite

Sonuçları

HeLa ve PC3 kanser hücre hatlarına karşı sentezlenen bileşiklerin (9-22) antiproliferatif aktiviteleri dört farklı konsantrasyonda (100, 50, 25 ve 5 µM) incelenmiştir. Bunun yanında bileşiklerin IC₅₀ değerleri Çizelge 3.10'da verilmiştir.

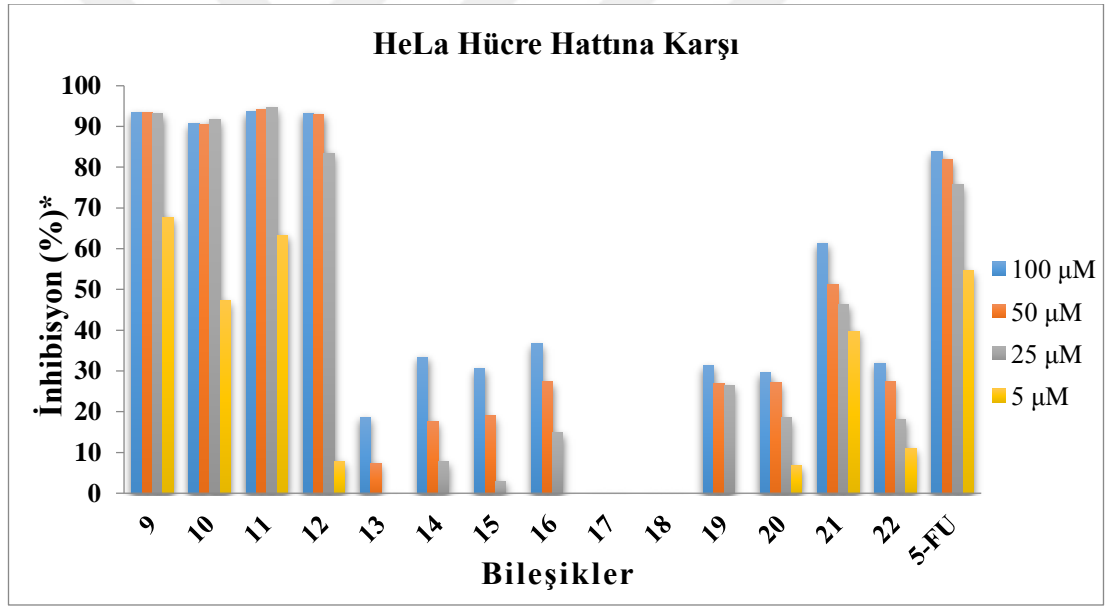
Çizelge 3.10. 9-22 numaralı bileşiklerin HeLa ve PC3 hücrelerine karşı IC₅₀ değerleri

Test	Bileşik	HeLa (µM)	PC3 (µM)
1	9	1.10	11.84
2	10	1.51	45.42
3	11	1.02	14.47
4	12	13.22	17.14
5	13	58.39	53.68
6	14	50.74	-
7	15	51.36	-
8	16	41.26	59.01
9	17	-	67.95
10	18	-	64.84
11	19	24.04	27.13
12	20	19.37	49.05
13	21	4.02	-
14	22	16.59	16.20
15	5-FU	2.51	3.10

Bileşiklerin HeLa hücre hattına karşı IC₅₀ değerleri standart 5-FU ile kıyaslandığında, **9, 10** ve **11** numaralı üre ve tiyoüre türevlerinin 5-FU'dan daha düşük konsantrasyonda inhibisyon gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca skuaramit türevi olan **21** numaralı bileşik ise kabul edilebilir bir inhibisyon sonucu göstermiştir. Diğer yandan PC3 hücre hattına karşı IC₅₀ değerleri incelendiğinde **9, 11, 12** ve **22** numaralı bileşikler 5-FU'dan

daha yüksek konsantrasyonda inhibisyon göstermesine karşılık kabul edilebilir bir düzeyde değerlere sahiptir.

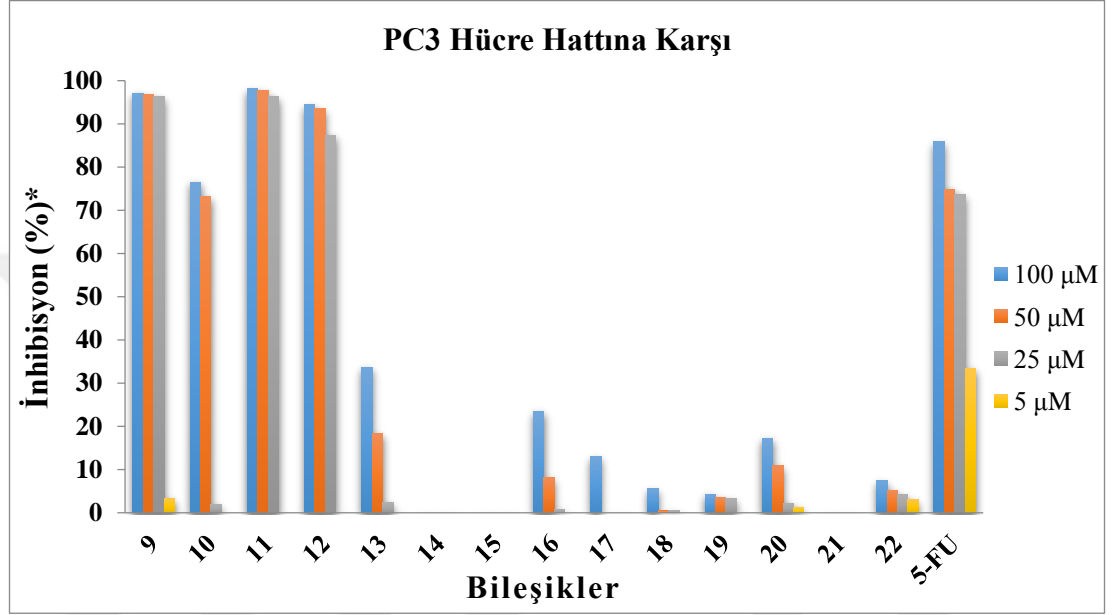
Sentezlenen bileşiklerin HeLa hücre hattına karşı antiproliferatif aktivitelerinin konsantrasyonla doğru orantılı olarak artış gösterdiği tespit edilmiştir. Şekil 3.8’de görüldüğü gibi tüm konsantrasyonlarda **9** ve **11** numaralı bileşik, standart 5-FU’dan daha yüksek aktiviteye sahiptir. **10** numaralı bileşik ise 5-FU ile kıyaslandığında 100, 50 ve 25 μM konsantrasyonda daha yüksek aktiviteye sahipken 5 μM konsantrasyonda daha düşük bir aktiviteye sahiptir.



Şekil 3.8. Sentezlenen bileşiklerin ve 5-FU standart bileşiğinin HeLa hücre hattına karşı antiproliferatif aktiviteleri

Diğer yandan PC3 hücrelerine karşı sentezlenen bileşiklerin ve 5-FU standart bileşiğinin aktivitesi incelendiğinde, HeLa hücre hattına benzer sonuçlar elde edilmiştir (Şekil 3.9). **9**, **11** ve **12** numaralı üre ve tiyoüre türevli bileşikler 5-FU ile

kıyaslandığında daha iyi sonuçlar verirken skuaramitlerden bazıları 5-FU standart bileşiğine göre kabul edilebilir sonuçlar vermiştir. Konsantrasyona bağlı olarak **9, 11** ve **12** numaralı bileşikler 100, 50 ve 25 μM konsantrasyonda daha yüksek aktiviteye sahipken 5 μM konsantrasyonda inaktif etki göstermiştir.



Şekil 3.9. Sentezlenen bileşiklerin ve 5-FU standart bileşiğinin PC3 hücre hattına karşı antiproliferatif aktiviteleri

3.5.2. L929 Hücrelerine Karşı Elde Edilen Sitotoksosite Sonuçları

HeLa ve PC3 hücre hatlarına karşı yapılan canlılık testlerinin sonucunda üre ve tiyoüre türevlerinin oldukça umut verici sonuçlar vermesi, bunun yanında skuaramit türevlerinin beklenilenin altında kalması sonucunda L929 fibroblast hücrelerinde uygulanacak olan sitotoksosite testleri sadece üre ve tiyoüre türevli bileşikler ile yapılmıştır.

ELISA plate okuyucuda çıkan absorbans değerlerine göre konsantrasyona bağlı olarak L929 fibroblast hücrelerindeki % canlılık değerleri Çizelge 3.11’de verilmiştir. **9** numaralı bileşiğin yüksek konsantrasyonlarda (0,2 ve 0,1 mg/mL) L929 hücrelerinde % canlılık değerleri sırasıyla $53,01 \pm 1,2$ ve $55,08 \pm 1,0$ olarak tespit edilmiştir. **9-12** nolu örneklerden uygulanan konsantrasyon azaldıkça % hücre canlılığında artış olduğu görülmüştür. Düşük konsantrasyonlarda ise (0,025-0,0125 ve 0,00625 mg/ml) % canlılığın arttığı belirlenmiştir. 0,00625 mg/ml konsantrasyonda en yüksek % canlılığı **12** numaralı bileşiğin uygulandığı hücrelerde görülmüş olup, hücre canlılığı $101,96 \pm 2$ olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 3.11. 9-22 numaralı bileşiklerin L929 fibroblast hücrelerine ait canlılık değerleri

Test	Konsantrasyon (mg/mL)	Hücre canlılığı (%)			
		9	10	11	12
1	0,2	$53,01 \pm 1,2$	$60,64 \pm 1,4$	$57,60 \pm 0,5$	$61,72 \pm 1,0$
2	0,1	$55,08 \pm 1,0$	$66,47 \pm 0,7$	$61,47 \pm 1,2$	$70,31 \pm 3,5$
3	0,05	$57,00 \pm 0,7$	$68,88 \pm 2,0$	$68,28 \pm 1,0$	$83,26 \pm 2,0$
4	0,025	$75,38 \pm 2,3$	$81,94 \pm 1,2$	$86,72 \pm 1,5$	$91,52 \pm 0,7$
5	0,0125	$80,84 \pm 2,5$	$83,49 \pm 1,8$	$88,23 \pm 1,4$	$93,39 \pm 1,5$
6	0,00625	$86,73 \pm 4,0$	$85,44 \pm 3,0$	$94,77 \pm 0,7$	$101,96 \pm 2,0$
Kontrol			$100 \pm 0,7$		

4. SONUÇLAR

Bu çalışmada şeker temelli üre, tiyoüre ve skuaramit organokatalizörlerin sentezleri hedeflenmiştir. Bu amaç doğrultusunda 1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden- α -D-allofuranoz (1) ve 1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz (5) başlangıç maddelerinden çıkarak amino şeker türevleri 4 ve 8 sentezlenmiş daha sonra bu bileşikler kullanılarak organokatalizör görevi yapacak olan üre ve tiyoüre türevleri (9-12) %55 ile %88 arasında verimlerle elde edilmiş, ayrıca başka bir tür organokatalizör olan skuaramit türevleri (13-22) %32 ile %71 arasında değişen verimlerle elde edilmiştir.

Sentezlenen bu bileşikler 1,3-dionların (1,3-difenil-1,3-propandion, dietil malonat ve asetil aseton) trans- β -nitrostirene enantiyoseçici Michael katılmasında test edilmiştir. Bu testler sonucunda Michael katılma ürünleri yüksek verimlerde (~%99) elde edilirken enantiyomerik aşırılıklar istenilen seviyede (%11) olmamıştır. Bunun sebebi; sentezlenen organokatalizörlerin moleküller arası hidrojen bağları oluşturmasından dolayı katalitik etkinin gerçekleşmemiş olduğu düşünülmektedir. Bu teoriyi tek kristal X-ışınları difraksiyonu sonuçları da desteklemektedir.

Son olarak elde edilen bileşiklerin (9-22) *in vitro* antiproliferatif etkileri incelendiğinde HeLa ve PC3 hücrelerine karşı üre ve tiyoüre türevlerinin (9-12) standart olarak kullanılan 5-FU'ya karşı daha iyi sonuç verdiği tespit edilmiştir. Bunun yanında skuaramit türevlerinin (13-22) etkisinin beklenilenden düşük olduğu görülmüştür. Daha sonraki incelemelerde ise yüksek aktivite görülen bileşikler olan üre ve tiyoüre türevleri (9-12) ile L929 fibroblast hücrelerinin *in vitro* sitotoksitesi incelenmiş ve en yüksek konsantrasyonda bile %50'nin üzerinde hücre canlılığı tespit edilmiştir. Daha ileri testler ile bu bileşiklerin ilaç adayı olması düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Faisca Phillips, A.M., Applications of carbohydrate-based organocatalysts in enantioselective synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* 33, 7291-7303, 2014.
- [2] Enders, D., Chow, S., Organocatalytic asymmetric Michael addition of 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-one to nitro alkenes employing proline-based catalysts. *Eur. J. Org. Chem.* 20, 4578-4584, 2006.
- [3] Tsogoeva, S.B., Recent advances in asymmetric organocatalytic 1,4-conjugate additions. *Eur. J. Org. Chem.* 11, 1701-1716, 2007.
- [4] Enders, D., Grondal, C., Hüttl, M.R.M., Asymmetric organocatalytic domino reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.* 46, 10, 1570-1581, 2007.
- [5] Martin, M., Boysen, K., Carbohydrates – tools for stereoselective synthesis. Wiley-WCH, Weinheim, 2013.
- [6] Lin, G.Q., Li, Y.M., Chan, A.S.C., Principles and applications of asymmetric synthesis. John Wiley & Sons, Inc, New York, 2001.
- [7] Kasprzyk-Hordern, B., Pharmacologically active compounds in the environment and their chirality, *Chem. Soc. Rev.* 11, 4466-4503, 2010.

- [8] Leitereg, T.J., Guadagni, D.G., Harris, J., Mon, T.R., Teranishi, R., Chemical and sensory data supporting the difference between the odors of the enantiomeric carvones, *J. Agric. Food Chem.* 19, 4, 785-787, 1971.
- [9] Ager, D.J., *Handbook of chiral chemicals*, Taylor & Francis, CRS Press, USA, 2006.
- [10] Alemán, J., Cabrera, S., Applications of asymmetric organocatalysis in medicinal chemistry, *Chem. Soc. Rev.* 42, 774-793, 2013.
- [11] von Liebig, J., Ueber die bildung des oxamids aus cyan, *J. Ann.* 113, 2, 246-247, 1860.
- [12] Marckwald, W., Ueber asymmetrische synthese, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 37, 1, 349-354, 1904.
- [13] Bredig, G., Fiske, P.S., Durch katalysatoren bewirkte asymmetrische synthese, *Biochem. Z.* 46, 7, 1912.
- [14] Pracejus, H., Organische katalysatoren, LXI. Asymmetrische synthesen mit ketenen, I. Alkaloid-katalysierte asymmetrische synthesen von α -phenyl-propionsäureestern, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 634, 9-22, 1960.
- [15] Pracejus, H., Asymmetrische synthesen mit ketenen, II. Stereospezifische addition von α -phenyl-äthylamin an phenyl-methyl-keten, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 634, 23-29, 1960.

- [16] Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R., New type of asymmetric cyclization to optically active steroid CD partial structures, *Angew. Chem. Int. Ed.* 10, 496-497, 1971.
- [17] Hajos, Z.G., Parrish, D.R., Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry, *J. Org. Chem.* 39, 12, 1615-1621, 1974.
- [18] Berkessel, A., Gröger, H., *Asymmetric organocatalysis – From biomimetic concepts to applications in asymmetric synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
- [19] Seayad, J., List, B., Asymmetric organocatalysis, *Org. Biomol. Chem.* 3, 719-724, 2005.
- [20] Gaunt, M.J., Johansson, C.C.C., McNally, A., Vo, N.T., Enantioselective organocatalysis, *Drug Discov. Today*, 12, 1-2, 8-27, 2007.
- [21] MacMillan, D.W.C., The advent and development of organocatalysis, *Nature*, 455, 304-308, 2008.
- [22] Enders, D., Seki, A., Proline-catalyzed enantioselective Michael additions of ketones to nitrostyrene, *Synlett*, 1, 26-28, 2002.
- [23] Okino, T., Hoashi, Y., Furukawa, T., Xu, X., Takemoto, Y., Enantio- and diastereoselective Michael reaction of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroolefins catalyzed by a bifunctional thiourea, *J. Am. Chem. Soc.* 127, 119-125, 2005.

- [24] Malerich, J.P., Hagihara, K., Rawal, V.H., Chiral squaramide derivatives are excellent hydrogen bond donor catalysts, *J. Am. Chem. Soc.* 130, 14416-14417, 2008.
- [25] Li, H., Wang, Y., Tang, L., Deng, L., Highly enantioselective conjugate addition of malonate and β -ketoester to nitroalkenes: Asymmetric C-C bond formation with new bifunctional organic catalysts based on cinchona alkaloids, *J. Am. Chem. Soc.* 126, 9906-9907, 2004.
- [26] Tan, B., Zhang, X., Chua, P.J., Zhong, G., Recyclable organocatalysis: highly enantioselective Michael addition of 1,3-diaryl-1,3-propanedione to nitroolefins, *Chem. Commun.* 7, 779-781, 2009.
- [27] Wang, C.J., Zhang, Z.H., Dong, X.Q., Wu, X.J., Chiral amine-thioureas bearing multiple hydrogen bonding donors: highly efficient organocatalysts for asymmetric Michael addition of acetylacetone to nitroolefins, *Chem. Commun.* 12, 1431-1433, 2008.
- [28] Flock, A.M., Krebs, A., Bolm, C., Ephedrine- and pseudoephedrine-derived thioureas in asymmetric Michael additions of keto esters and diketones to nitroalkenes, *Synlett* 8, 1219-1222, 2010.
- [29] Boysen, M.M.K., Carbohydrates as synthetic tools in organic chemistry, *Chem. Eur. J.* 13, 8648-8659, 2007.

- [30] Liu, K., Cui, H. F., Nie, J., Dong, K. Y., Li, X. J., Ma, J. A., Highly enantioselective Michael addition of aromatic ketones to nitroolefins promoted by chiral bifunctional primary amine-thiourea catalysts based on saccharides, *Org. Lett.* 9, 5, 923-925, 2007.
- [31] Gao, P., Wang, C., Wu, Y., Zhou, Z., Tang, C., Sugar-derived bifunctional thiourea organocatalyzed asymmetric Michael addition of acetylacetone to nitroolefins, *Eur. J. Org. Chem.* 27, 4563-4566, 2008.
- [32] Işık, M., Unver, M.Y., Tanyeli, C., Modularly evolved 2-aminoDMAP/squaramides as highly active bifunctional organocatalysts in Michael addition, *J. Org. Chem.* 80, 2, 828-835, 2014.
- [33] Bae., H.Y., Some, S., Lee, J.H., Kim, J.Y., Song, M.J., Lee, S., Zhang, Y.J., Song, C.E., Organocatalytic enantioselective Michael addition of malonic acid half-thioesters to β -nitroolefins: From mimicry of polyketide synthases to scalable synthesis of γ -amino acids, *Adv. Synth. Catal.*, 353, 17, 3196-3202, 2011.
- [34] Ge, X., Qian, C., Chen, X., Synthesis of novel carbohydrate-based valine-derived formamide organocatalysts by CuAAC click chemistry and their application in asymmetric reduction of imines with trichlorosilane, *Tetrahedron: Asymmetry*, 25, 1450-1455, 2014.

- [35] Kumar, T.P., Balaji, S.V., Sugar amide-pyrrolidine catalyst for the asymmetric Michael addition of ketones to nitroolefins, *Tetrahedron: Asymmetry*, 25, 473-477, 2014.
- [36] Shen, C., Shen, F., Zhou, G., Xia, H., Chen, X., Liu, X., Zhang, P., Novel carbohydrate-derived prolinamide as a highly efficient, recoverable catalyst for direct aldol reactions in water, *Catal. Commun.* 26, 6-10, 2012.
- [37] Shen, C., Liao, H., Shen, F., Zhang, P., Novel synthesis of carbohydrate-derived organocatalysts and their application in asymmetric aldol reactions, *Catal. Commun.* 41, 106-109, 2013.
- [38] Ge, X., Qian, C., Chen, Y., Chen, X., Novel carbohydrate-derived pyridinecarboxylic organocatalysts for the enantioselective reduction of imines with trichlorosilane, *Tetrahedron: Asymmetry*, 25, 596-601, 2014.
- [39] Kong, S., Fan, W., Wu, G., Miao, Z., Enantioselective synthesis of tertiary α -hydroxy phosphonates catalyzed by carbohydrate/cinchona alkaloid thiourea organocatalysts, *Angew. Chem. Int. Ed.* 51, 1-5, 2012.
- [40] Hanessian, S., *Preparative carbohydrate chemistry*, Marcel Dekker Inc., New York, 1986.
- [41] Hartinger, C.G., Nazarov, A.A., Ashraf, S.M., Dyson, P.J., Keppler, B.K., Carbohydrate-metal complexes and their potential as anticancer agents, *Curr. Med. Chem.* 15, 2574-2591, 2008.

- [42] Nangia-Makker, P., Conklin, J., Hogan, V., Raz, A., Carbohydrate-binding proteins in cancer, and their ligands as therapeutic agents, *Trends. Mol. Med.* 8, 4, 187-192, 2002.
- [43] Morel, F., Renoux, M., Lachaume, P., Alziari, S., Bleomycin-induced double-strand breaks in mitochondrial DNA of *Drosophila* cells are repaired, *Mutat. Res. Fundam. Mol. Mech. Mutagen*, 637, 1-2, 111-117, 2008.
- [44] Chiorean, E.G., Dragovich, T., Hamm, J., Langmuir, V.K., Kroll, S., Jung, D.T., Colowick, A.B., Tidmarsh, G.F., Loehrer, P.J., A phase 1 dose-escalation trial of glufosfamide in combination with gemcitabine in solid tumors including pancreatic adenocarcinoma, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 61, 1019-1026, 2008.
- [45] Fornari, F.A., Randolph, J.K., Yalowich, J.C., Ritke, M.K., Gewirtz, D.A., Interference by doxorubicin with DNA unwinding in MCF-7 breast tumor cells, *Mol. Pharmacol.*, 45, 4, 649-656, 1994.
- [46] Kishore, N., Sinha, N., Jain, S., Upadhayaya, R.S., Chandra, R., Arora, S.K., Synthesis of disubstituted- and deoxydisubstituted-derivatives of α -D-xylofuranose as anticancer agents, *Arkivoc*, 1, 65-74, 2005.
- [47] Kamel, M.M., Ali, H.I., Anwar, M.M., Mohamed, N.A., Soliman, A.M., Synthesis, antitumor activity and molecular docking study of novel Sulfonamide-Schiff's bases, thiazolidinones, benzothiazinones and their C-nucleoside derivatives, *Eur. J. Med. Chem*, 45, 572-580, 2010.

- [48] Hahimoto, S., Yazawa, S., Asao, T., Faried, A., Nishimura, T., Tsuboi, K., Nakagawa, T., Yamauchi, T., Koyama, N., Umehara, K., Saniabadi, A.R., Kuwano, H., Novel sugar-cholestanols as anticancer agents against peritoneal dissemination of tumor cells, *Glycoconj J*, 25, 531-544, 2008.
- [49] Tsunekawa, K., Yamashita, M., Fujie, M., Niimi, T., Suyama, T., Asai, K., Ito, S., Yamashita, J., Yamada, M., Ozaki, N., Nakamura, S., Preparation of phospho sugar analogues and their evaluation as novel molecular targeting anticancer agents, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 186, 936-944, 2011.
- [50] Saad, H.A., Moustafa, A.H., Synthesis and anticancer activity of some new S-glycosyl and S-alkyl 1,2,4-triazinone derivatives, *Molecules*, 16, 5682-5700, 2011.
- [51] El-Sayed, W.A., El-Sofany, W.I., Hussein, H.A.R., Fathi, N.M., Synthesis and anticancer activity of new [(indolyl)pyrazolyl]-1,3,4-oxadiazole thioglycosides and acyclic nucleoside analogs, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 36, 7, 474-495, 2017.
- [52] Remiszewski, S.W., Sambucetti, L.C., Atadja, P., Bair, K.W., Cornell, W.D., Green, M.A., Howell, K.L., Jung, M., Kwon, P., Trogani, N., Walker, H., Inhibitors of human histone deacetylase: Synthesis and enzyme and cellular activity of straight chain hydroxamates, *J. Med. Chem.* 45, 4, 753-757, 2002.

- [53] Işılar, Ö., Bulut, A., Sahin Yaglioglu, A., Demirtaş, İ., Arat, E., Türk, M., Synthesis and biological evaluation of novel urea, thiourea and squaramide diastereomers possessing sugar backbone, *Carbohydr. Res.* 492, 107991, 2020.
- [54] Wu, J., Wang, J., Hu, D., He, M., Jin, L., Song, B., Synthesis and antifungal activity of novel pyrazolecarboxamide derivatives containing a hydrazone moiety, *Chem. Cent. J.* 6, 51, 2012.
- [55] Wu, R., Zhu, C., Du, X.J., Xiong, L.X., Yu, S.J., Liu, X.H., Li, Z.M., Zhao, W.G., Synthesis, crystal structure and larvicidal activity of novel diamide derivatives against *Culex pipiens*, *Chem. Cent. J.* 6, 99, 2012.
- [56] Wu, J., Yang, S., Song, B.A., Bhadury, P.S., Hu, D.Y., Zeng, S., Xie, H.P., Synthesis and insecticidal activities of novel neonicotinoid analogs bearing an amide moiety, *J. Heterocycl. Chem.* 48, 901–906, 2011.
- [57] Károlyi, B.I, Bősze, S., Orbán, E., Sohár, P., Drahos, L., Gál, E., Csámpai, A., Acylated mono-, bis- and tris- cinchona-based amines containing ferrocene or organic residues: synthesis, structure and in vitro antitumor activity on selected human cancer cell lines, *Molecules* 17, 2316–2329, 2012.
- [58] Wu, J., Kang, S., Song, B., Hu, D., He, M., Jin, L., Yang, S., Synthesis and antibacterial activity against *Ralstonia solanacearum* for novel hydrazone derivatives containing a pyridine moiety, *Chem. Cent. J.* 6, 28, 2012.

- [59] Rao, X., Song, Z., He, L., Jia, W., Synthesis, Structure analysis and cytotoxicity studies of novel unsymmetrically *N,N'*-substituted ureas from dehydroabietic acid, *Chem. Pharm. Bull.* 56, 11, 1575-1578, 2008.
- [60] Shankar, B., Jalapathi, P., Nagamani, M., Gandu, B., Kudle, K.R., Synthesis, anti-microbial activity, and cytotoxicity of novel 1-[5-[6-[(2-benzoylbenzofuran-5-yl)methyl]-2-oxo-2H-chromen-3-yl]thiazol-2-yl]urea derivatives, *Monatsh Chem.* 148, 999-1009, 2017.
- [61] Lakshmanan, S., Govindaraj, D., Ramalakshmi, N., Antony, S.A., Synthesis, Molecular docking, DFT calculations and cytotoxicity activity of benzo[g]quinazoline derivatives in choline chloride – urea, *J. Mol. Struct.* 1150, 88-95, 2017.
- [62] Manjula, S.N., Noolvi, N.M, Parihar, K.V., Reddy, S.A.M., Ramani, V., Gadad, A.K., Singh, G., Kutty, N.G., Rao, C.M., Synthesis and antitumor activity of optically active thiourea and their 2-aminobenzothiazole derivatives: A novel class of anticancer agents, *Eur. J. Med. Chem.* 44, 2923-2929, 2009.
- [63] Esteves-Souza, A., Pissinate, K., Nascimento, M.G., Grynber, N.F., Echevarria, A., Synthesis, cytotoxicity, and DNA-topoisomerase inhibitory activity of new asymmetric ureas and thioureas, *Bioorg. Med. Chem.* 14, 492-499, 2006.
- [64] Mahajan, A., Yeh, S., Nell, M., van Rensburg, C.E.J., Chibale, K., Synthesis of new 7-chloroquinolinyl thioureas and their biological investigation as potential

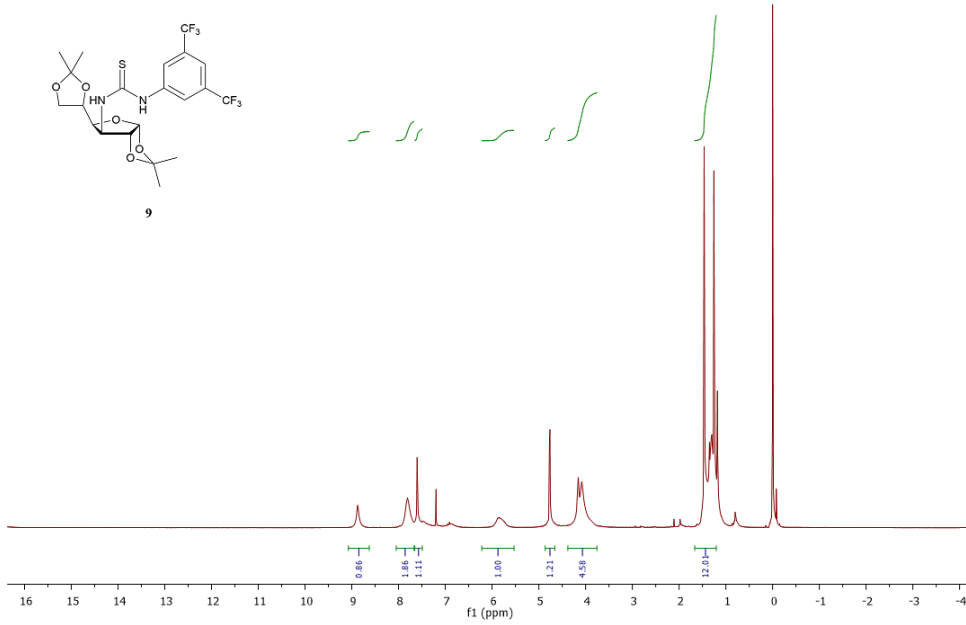
- antimalarial and anticancer agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17, 5683-5685, 2007.
- [65] Yu, X.H., Cai, X.J., Hong, X.Q., Tam, K.Y., Zhang, K., Chen, W.H., Synthesis and biological evaluation of aza-crown ether–squaramide conjugates as anion/cation symporters, *Future Med. Chem.* 11, 10, 1091-1106, 2019.
- [66] Quintana, M., Alegre-Requena, J.V., Marqués-López, E., Herrera, R.P., Triola, G., Squaramides with cytotoxic activity against human gastric carcinoma cells HGC-27: Synthesis and mechanism of action, *MedChemComm*, 7, 550-561, 2016.
- [67] Fernandez-Moreira, V., Alegre-Requena, J.V., Herrera, R.P., Marzo, I., Gimeno, M.C., Synthesis of luminescent squaramide monoesters: cytotoxicity and cell imaging studies in HeLa cells, *RSC Advances*, 6, 14171-14177, 2016.
- [68] Richardson, A.C., Amino sugars via reduction of azides, *General Carbohydrate Method*, Elsevier, 1972.
- [69] Nayak, V.G., Whistler, R.L., Nucleophilic displacement in 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidene-3-*O*-(*p*-tolylsulfonyl)- α -D-glucofuranose, *J. Org. Chem.* 34, 3819-3822, 1969.
- [70] Streicher, B., Wünsch, B., Synthesis of amino-substituted hexo- and heptopyranoses from D-galactose, *Carbohydr. Res.* 338, 22, 2375-2385, 2003.

- [71] Benito, J.M., Gomez-Garcia, M., Blanco, J.L.J., Mellet, C.O., Fernandez, J.M.G., Carbohydrate-based receptors with multiple thiourea binding sites. Multipoint hydrogen bond recognition of dicarboxylates and monosaccharides, *J. Org. Chem.* 66, 1366-1372, 2001.
- [72] Alegre-Requena, J.V., Marqués-López, E., Herrera, R.P., One-pot synthesis of unsymmetrical squaramides, *RSC Advances*, 5, 33450-33462, 2015.
- [73] Okino, T., Hoashi, Y., Takemoto, Y., Enantioselective Michael reaction of malonates to nitroolefins catalyzed by bifunctional organocatalysts, *J. Am. Chem. Soc.* 125, 12672-12673, 2003.

EKLER

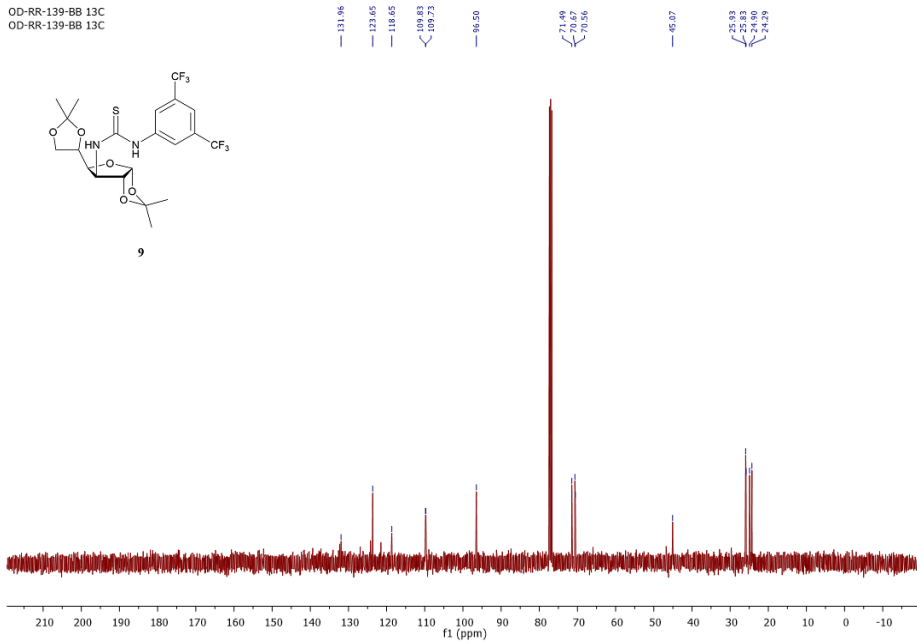
EK A. Sentezlenen Bileşiklerin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları

OD-RR-138-BB 1H
OD-RR-138-BB 1H



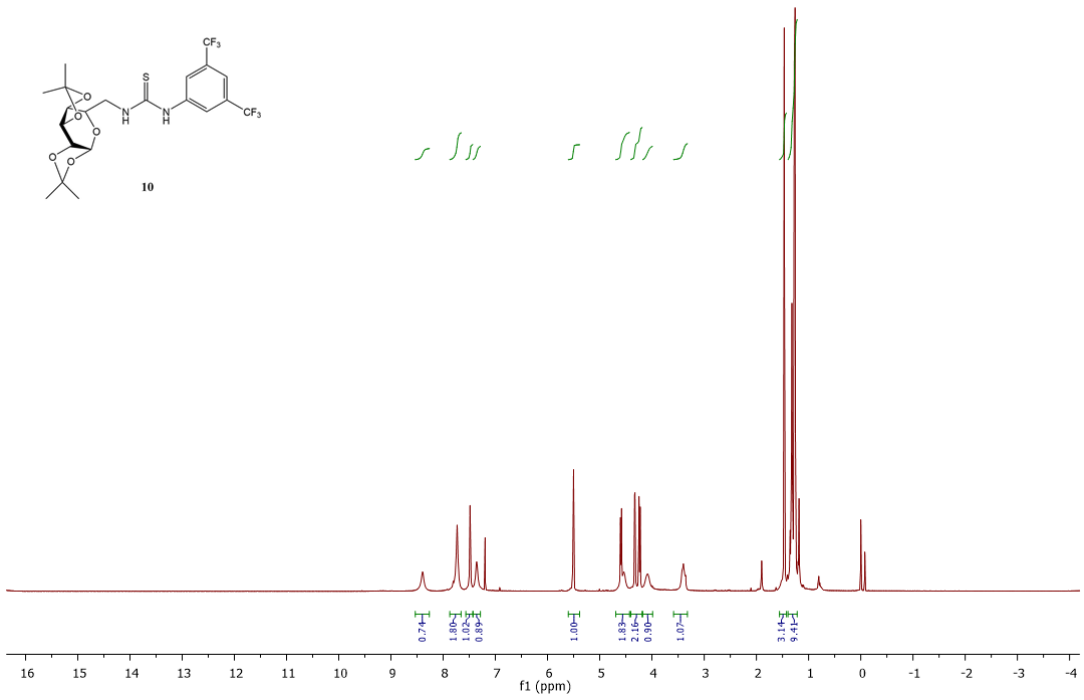
Şekil A1. 9 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu

OD-RR-139-BB 13C
OD-RR-139-BB 13C

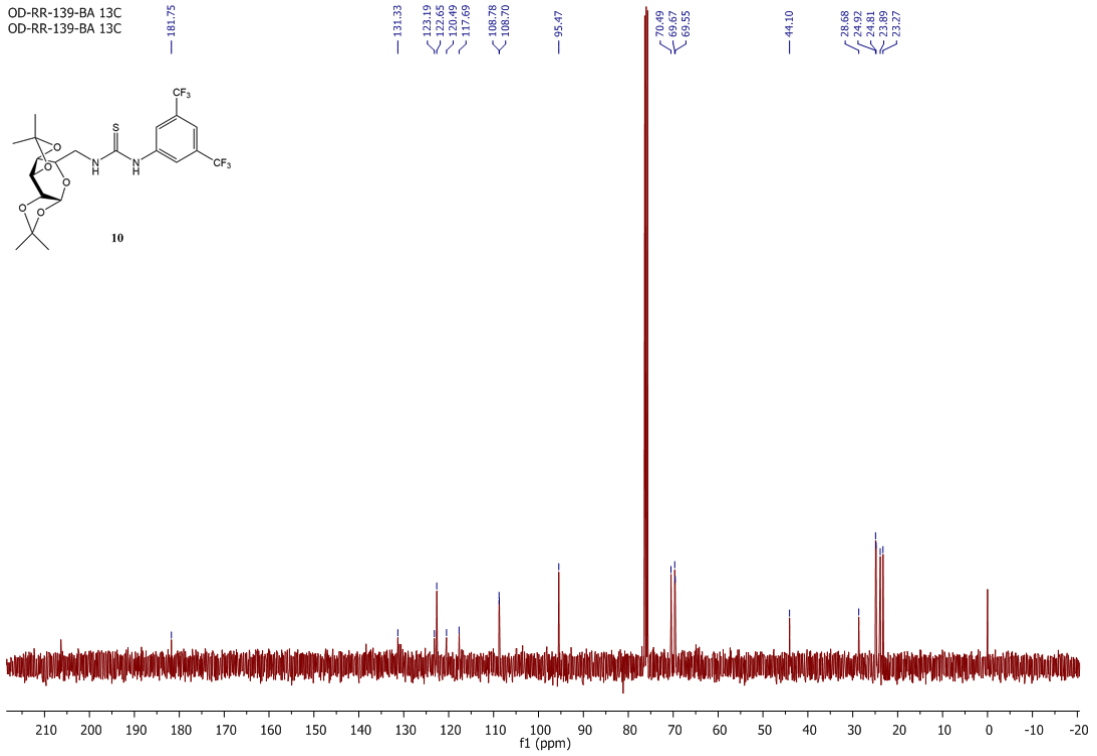


Şekil A2. 9 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

OD-RR-139A 1H
OD-RR-139A 1H

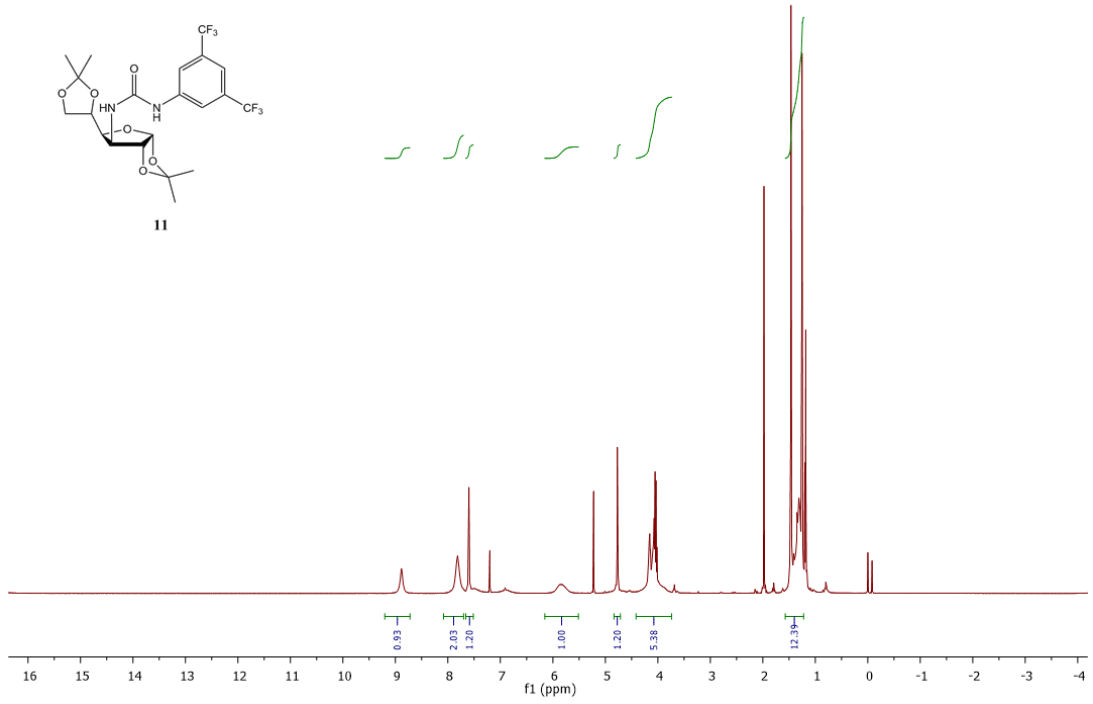


Şekil A3. 10 numaralı bileşiğin ¹H NMR spektrumu

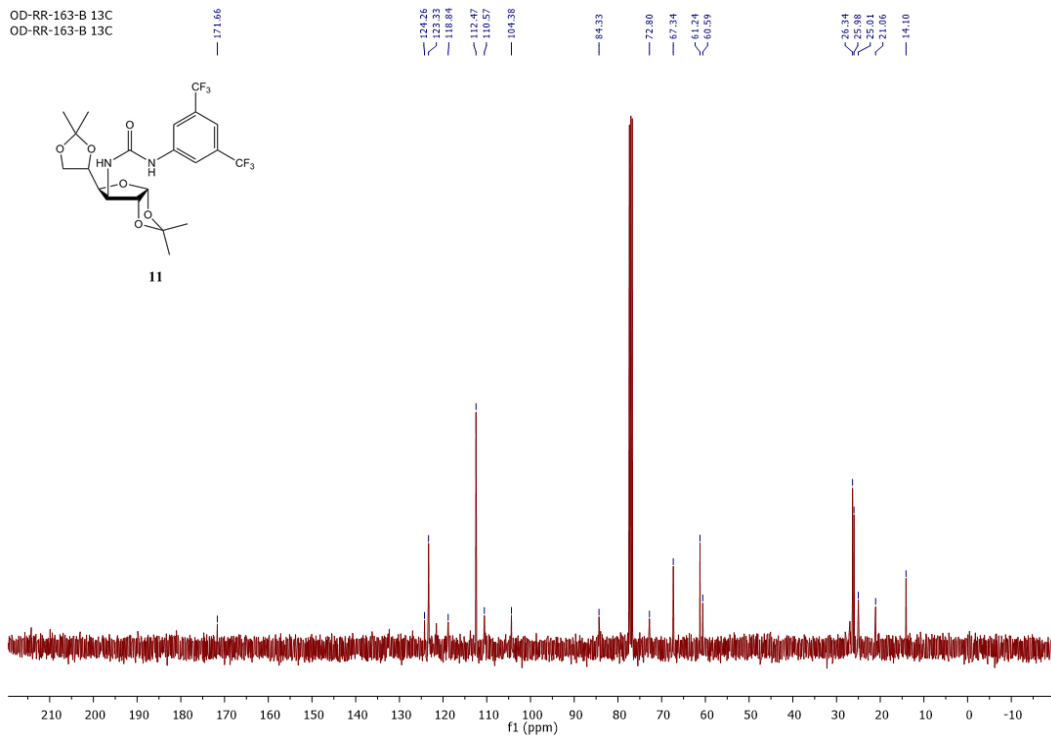


Şekil A4. 10 numaralı bileşiğin ¹³C NMR spektrumu

OD-RR-163-B 1H
OD-RR-163-B 1H

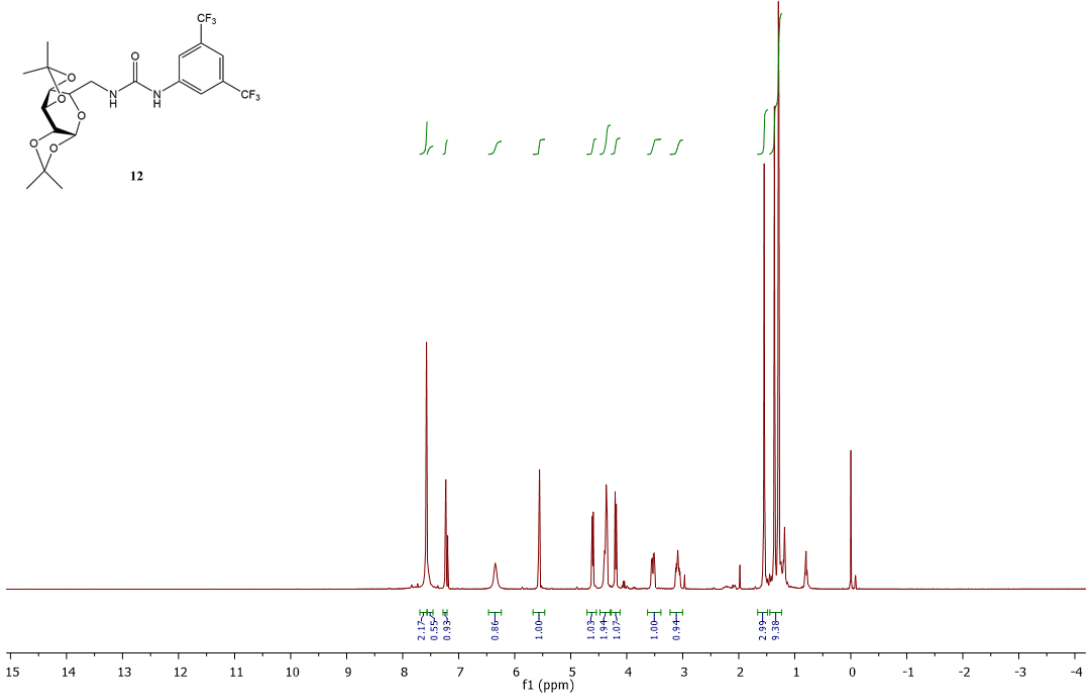


Şekil A5. 11 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu



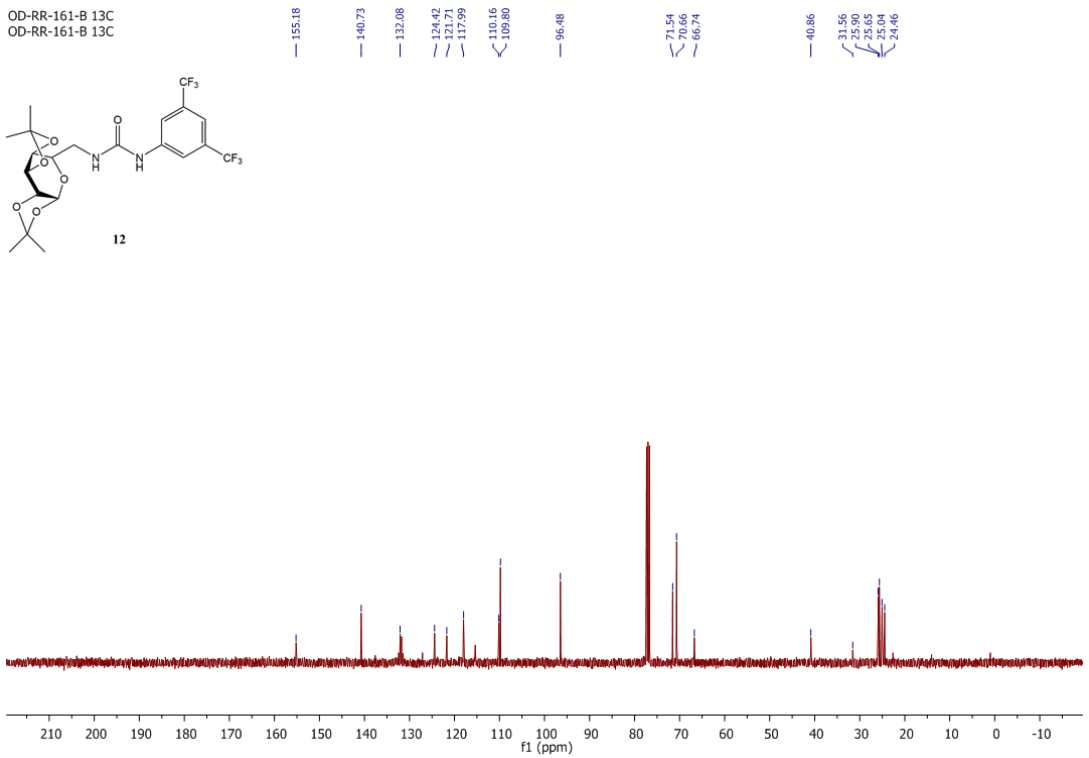
Şekil A6. 11 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

OD-RR-161-B 1H
OD-RR-161-B 1H



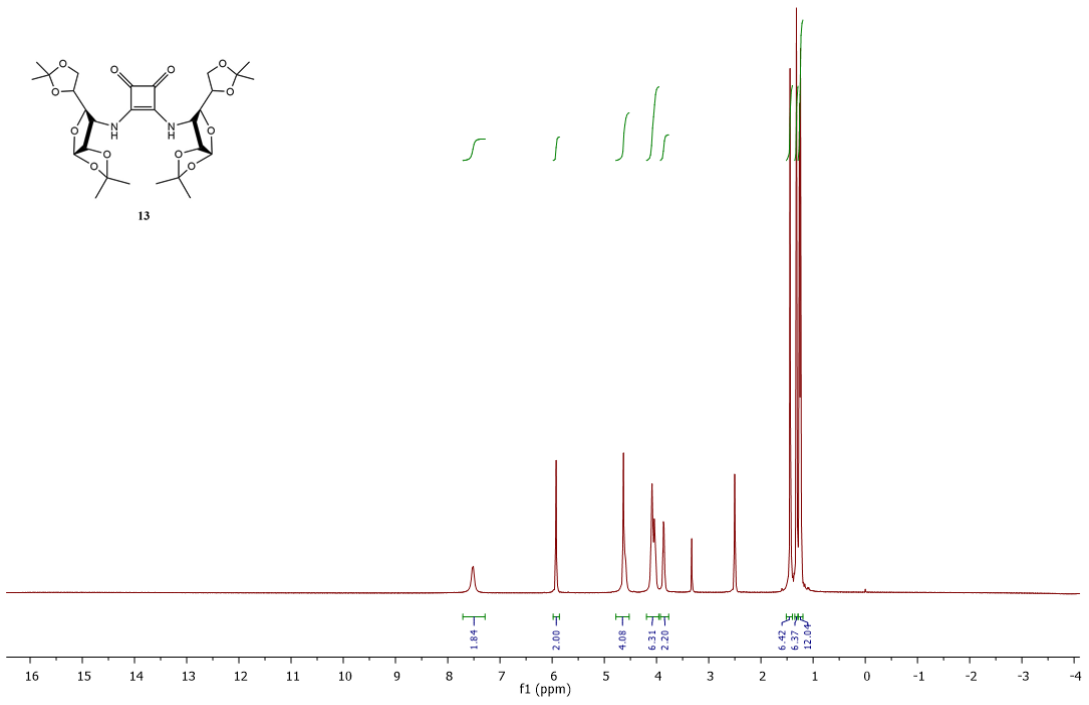
Şekil A7. 12 numaralı bileşiğin ¹H NMR spektrumu

OD-RR-161-B 13C
OD-RR-161-B 13C

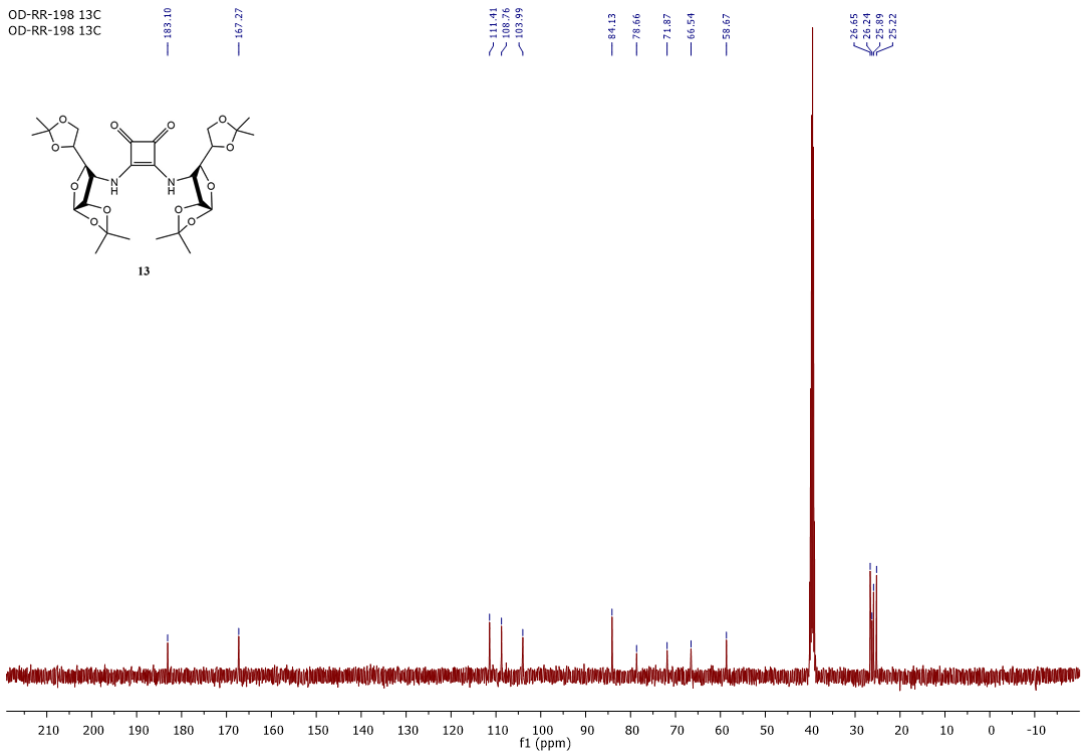


Şekil A8. 12 numaralı bileşiğin ¹³C NMR spektrumu

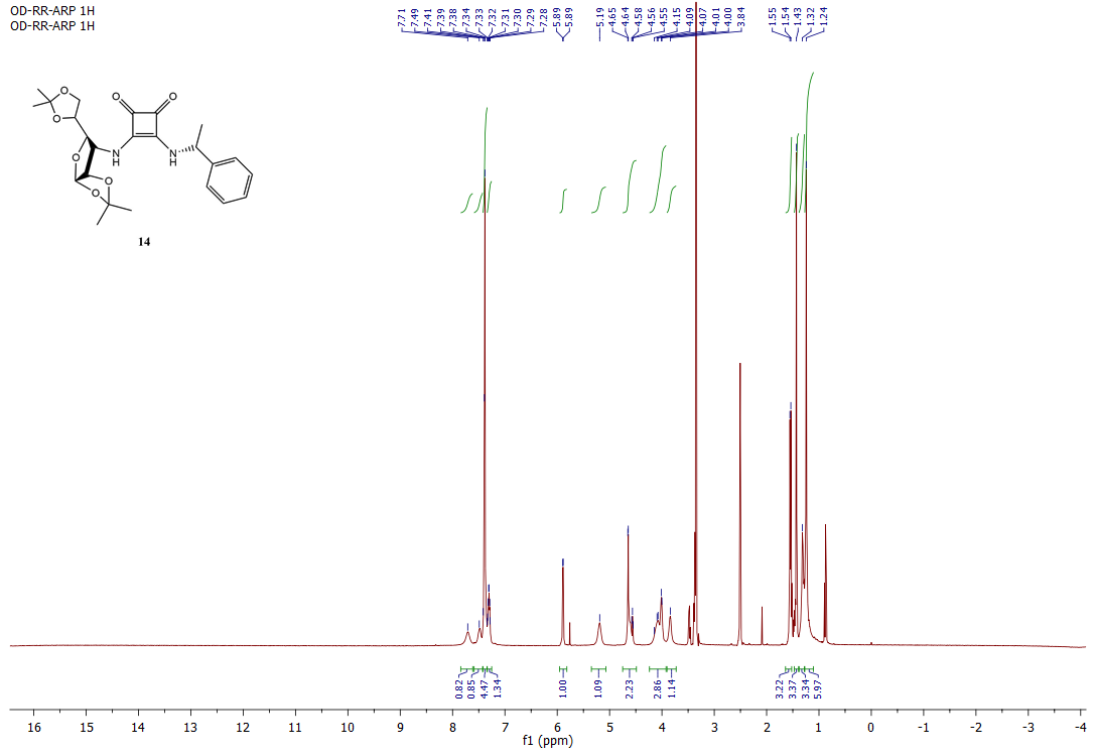
OD-RR-198 1H
OD-RR-198 1H



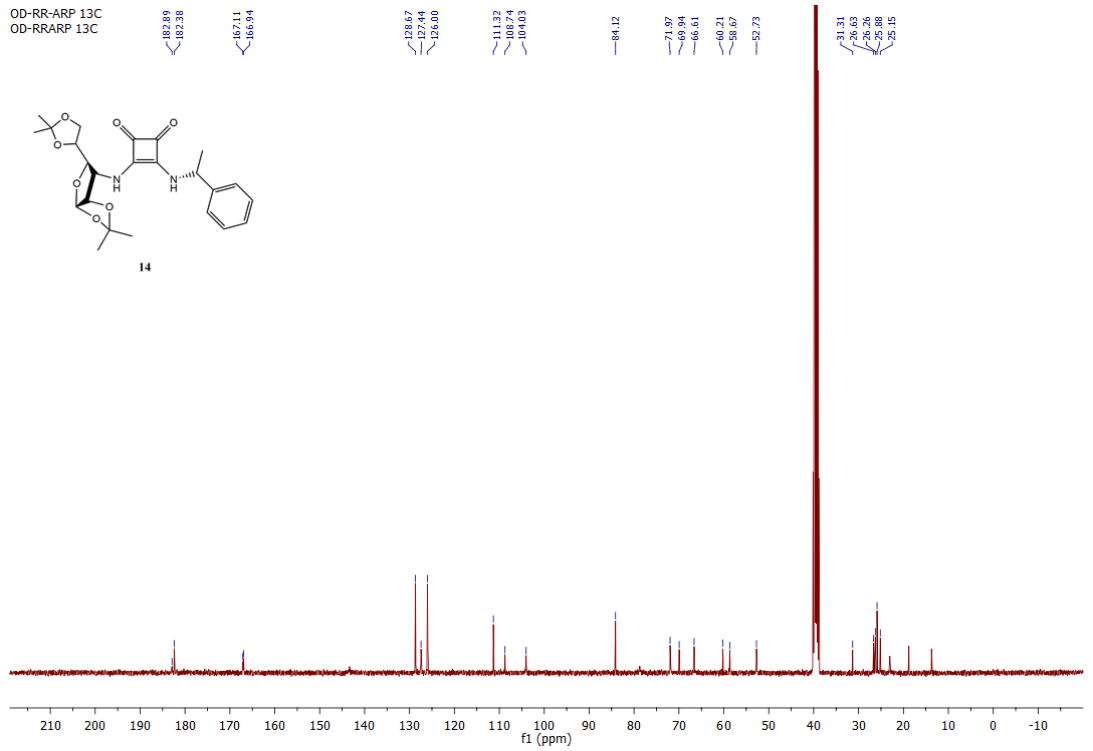
Şekil A9. 13 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu



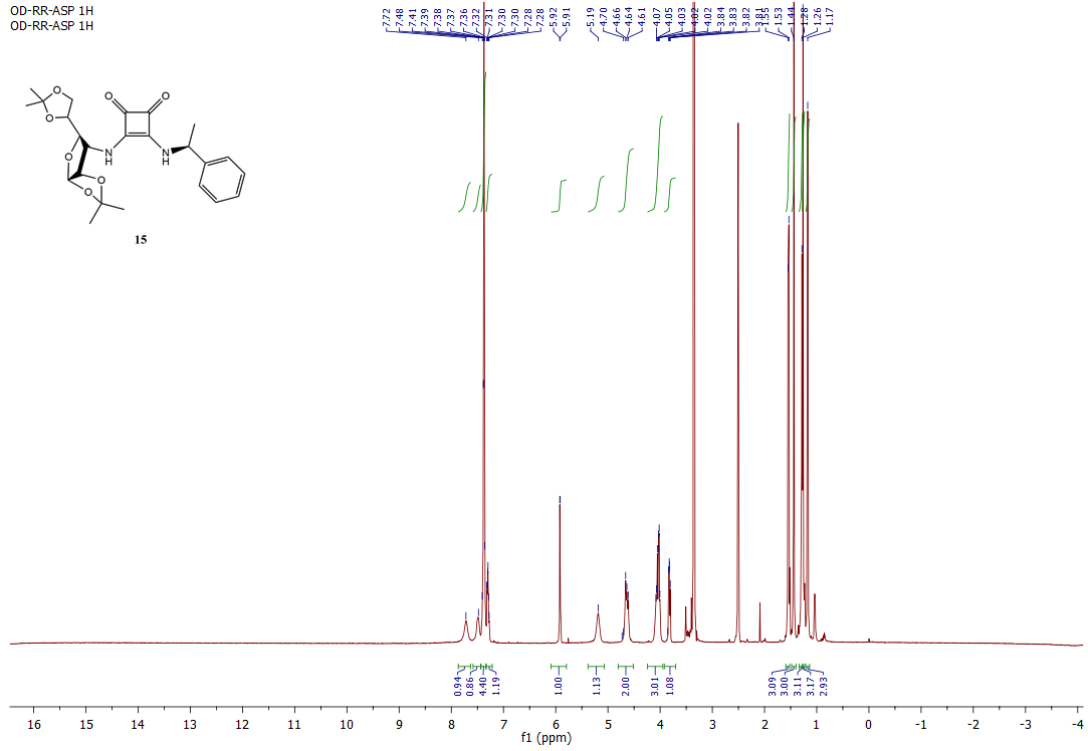
Şekil A10. 13 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



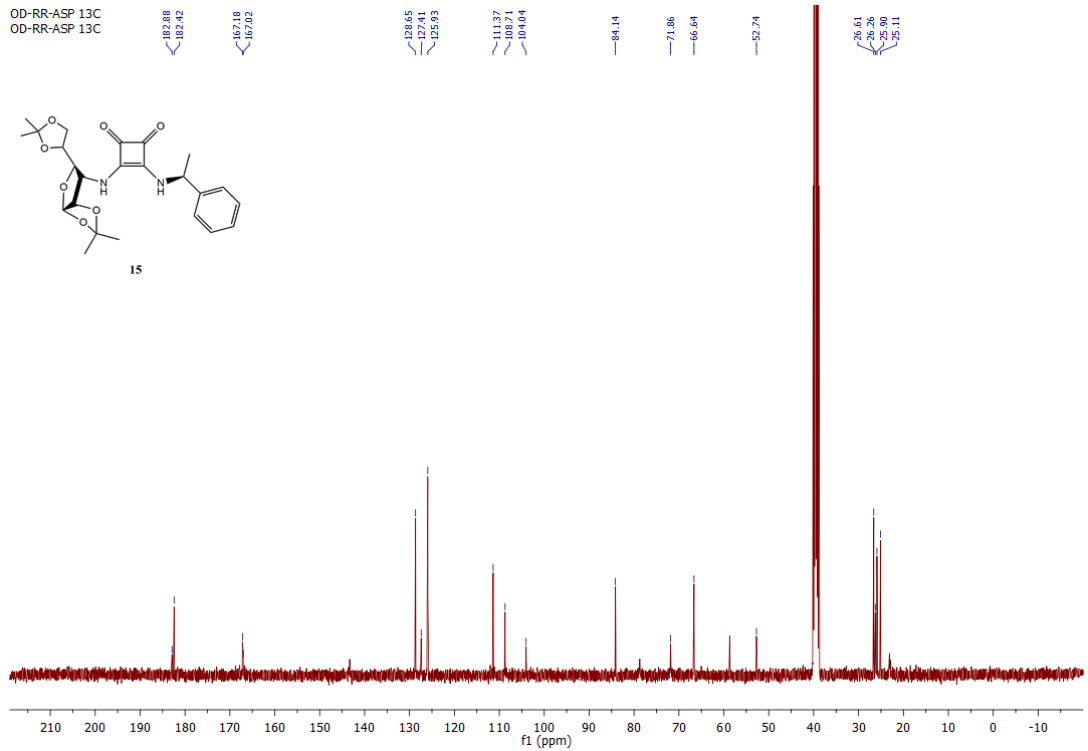
Şekil A11. 14 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu



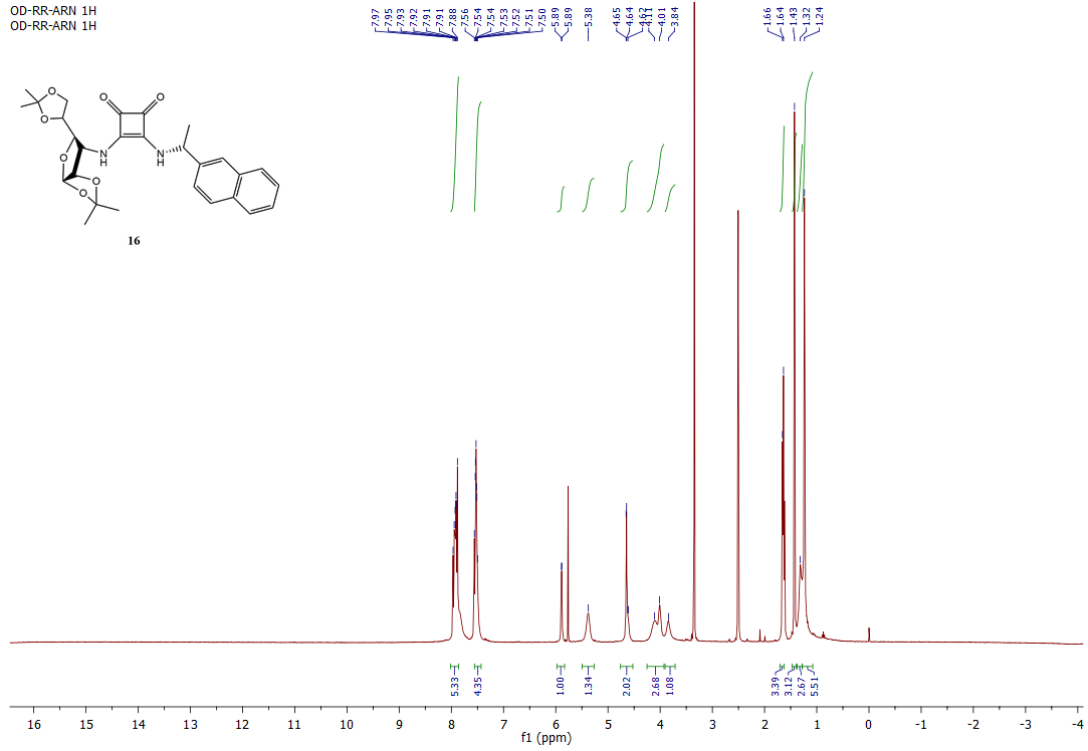
Şekil A12. 14 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



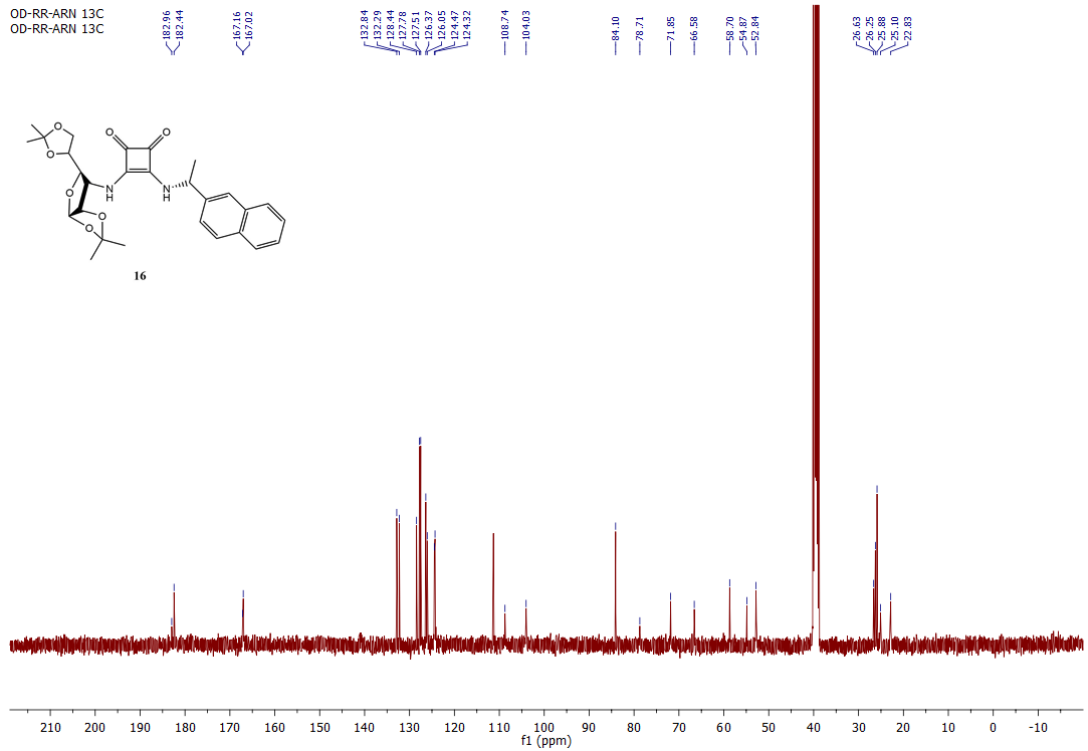
Şekil A13. 15 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu



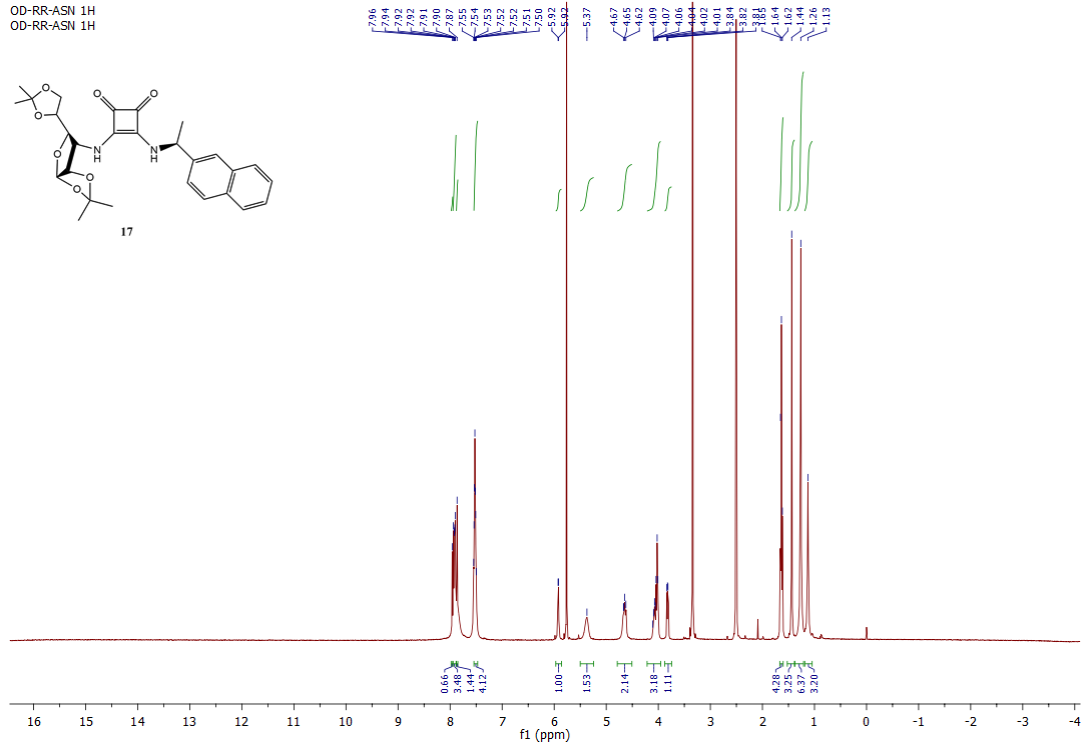
Şekil A14. 15 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



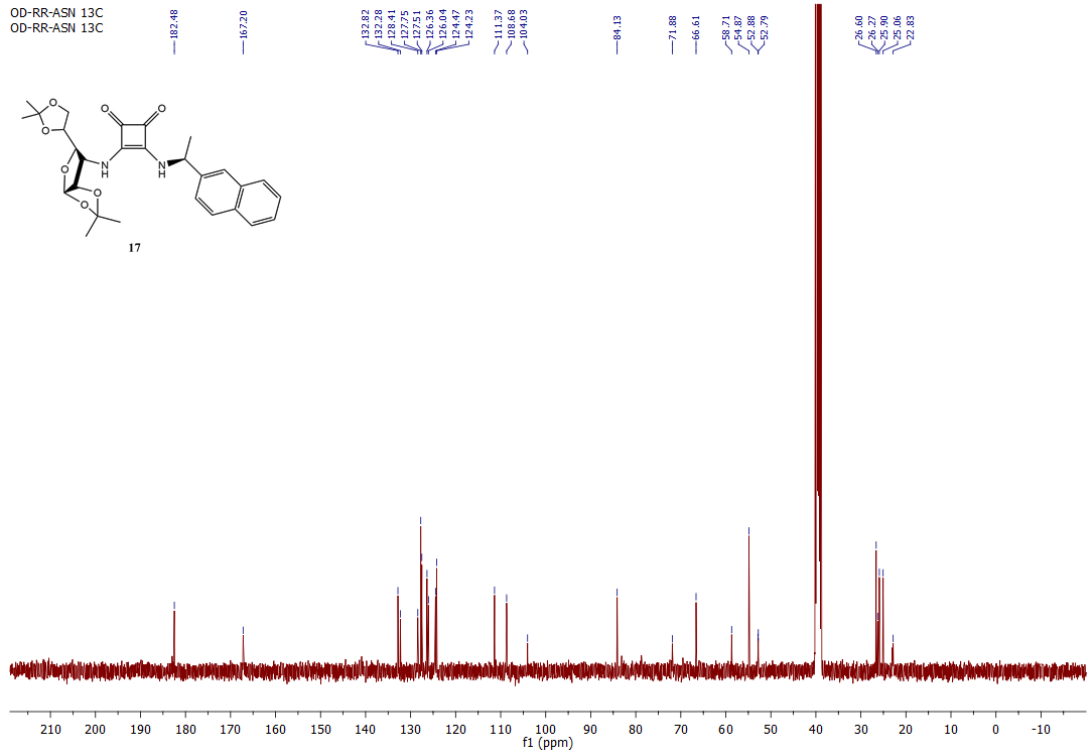
Şekil A15. 16 numaralı bileşiğin ¹H NMR spektrumu



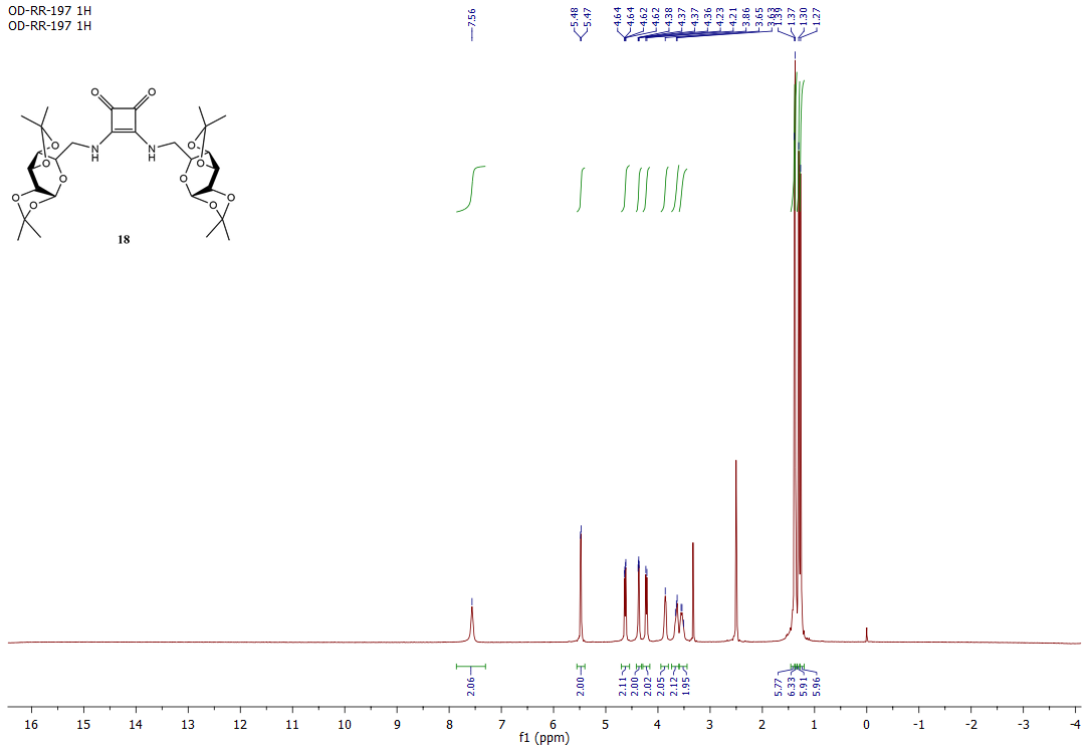
Şekil A16. 16 numaralı bileşiğin ¹³C NMR spektrumu



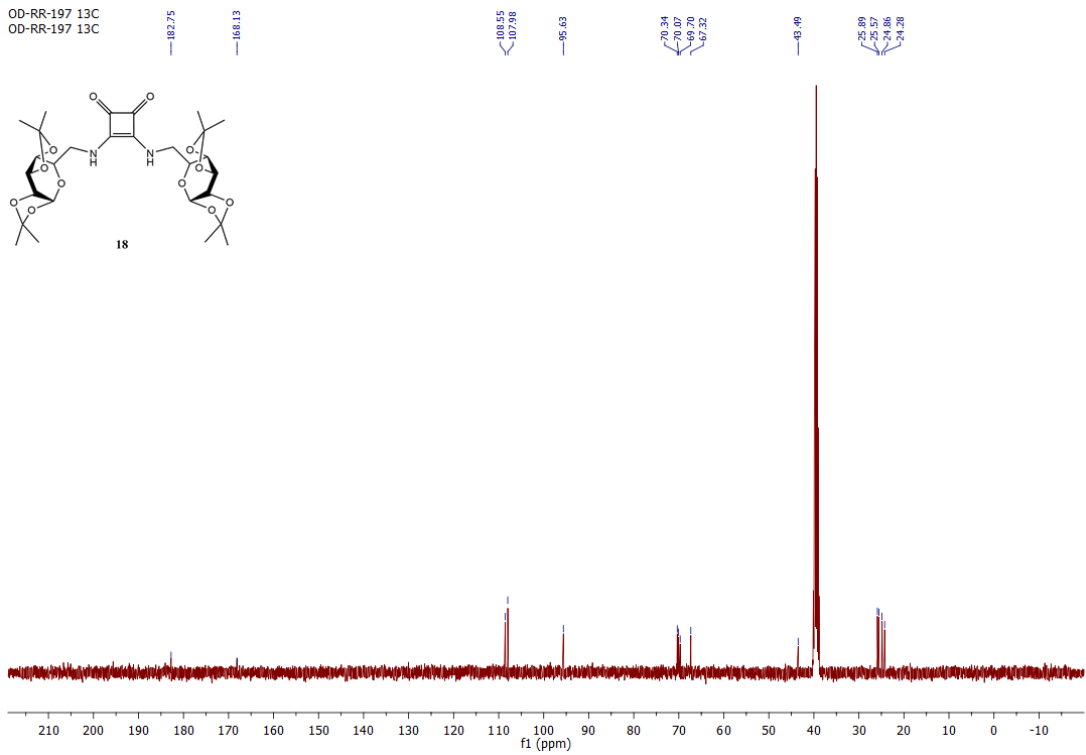
Şekil A17. 17 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu



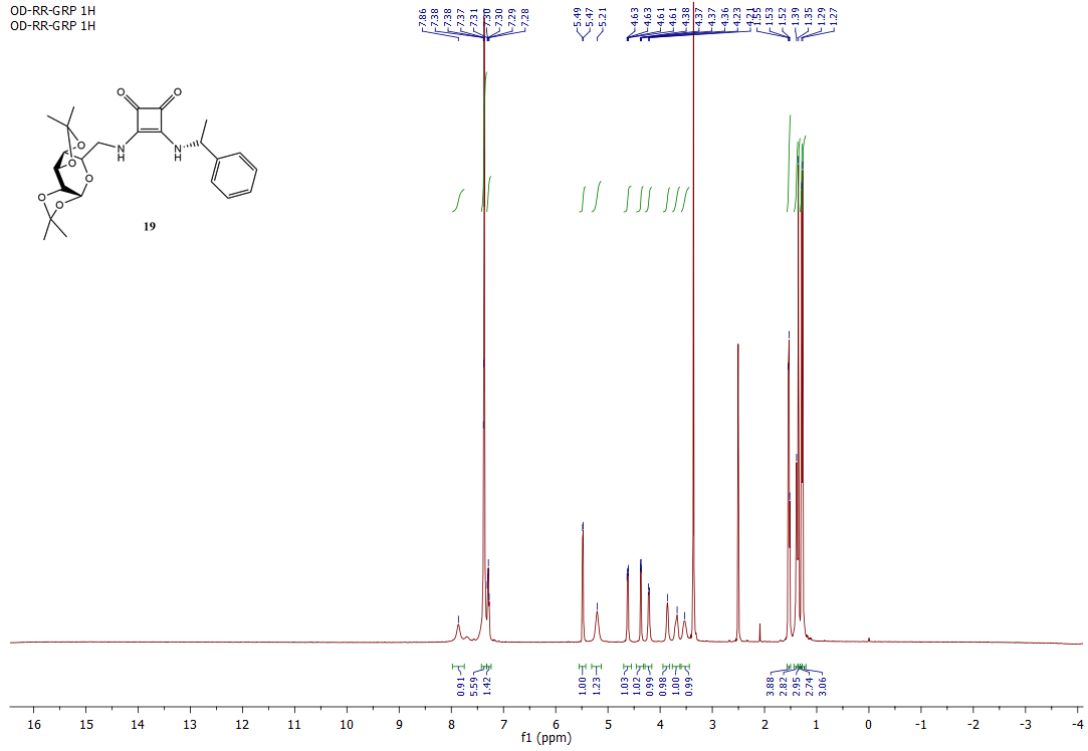
Şekil A18. 17 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



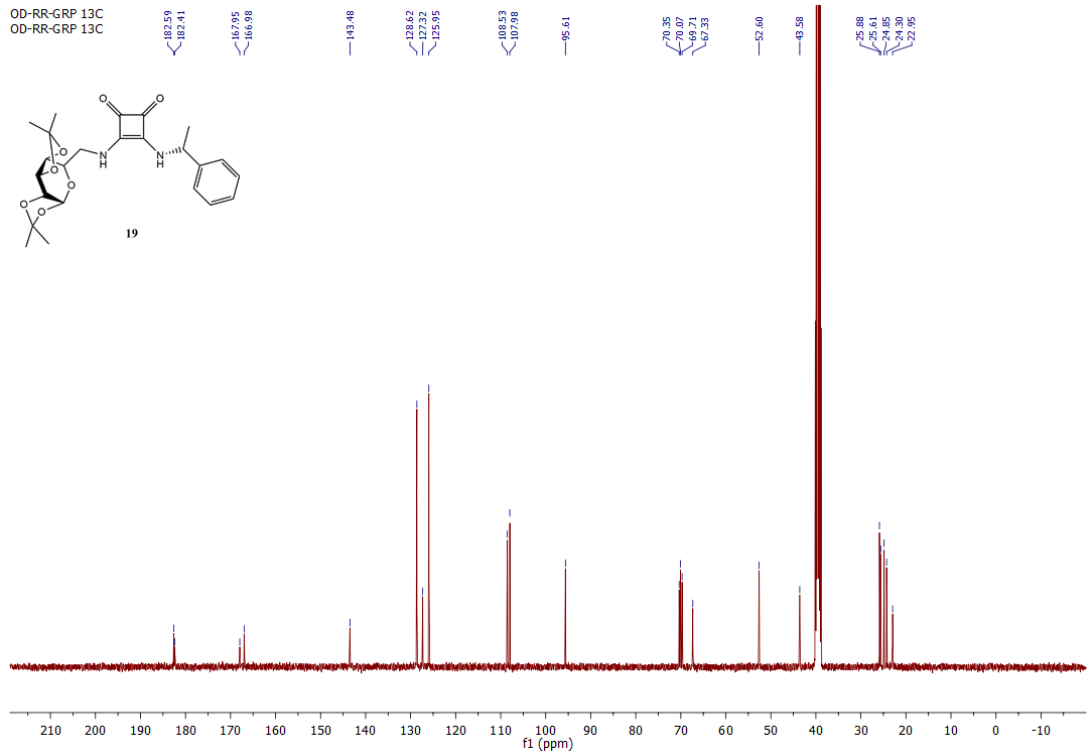
Şekil A19. 18 numaralı bileşiğin ¹H NMR spektrumu



Şekil A20. 18 numaralı bileşiğin ¹³C NMR spektrumu

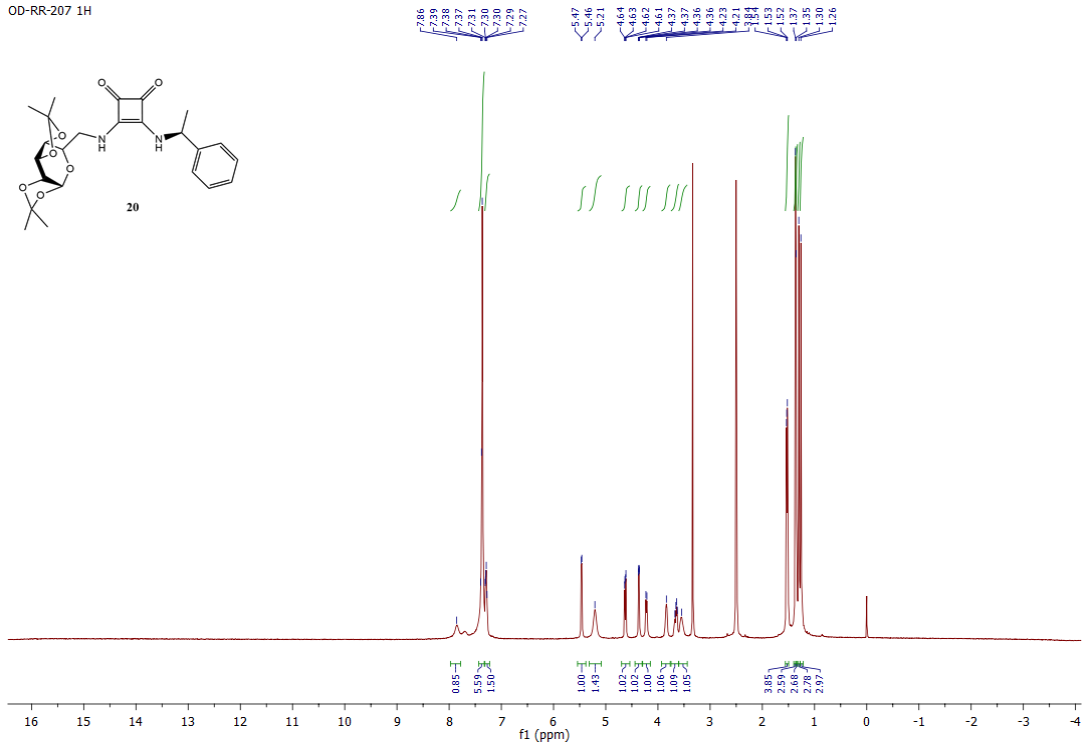


Şekil A21. 19 numaralı bileşiğin ¹H NMR spektrumu



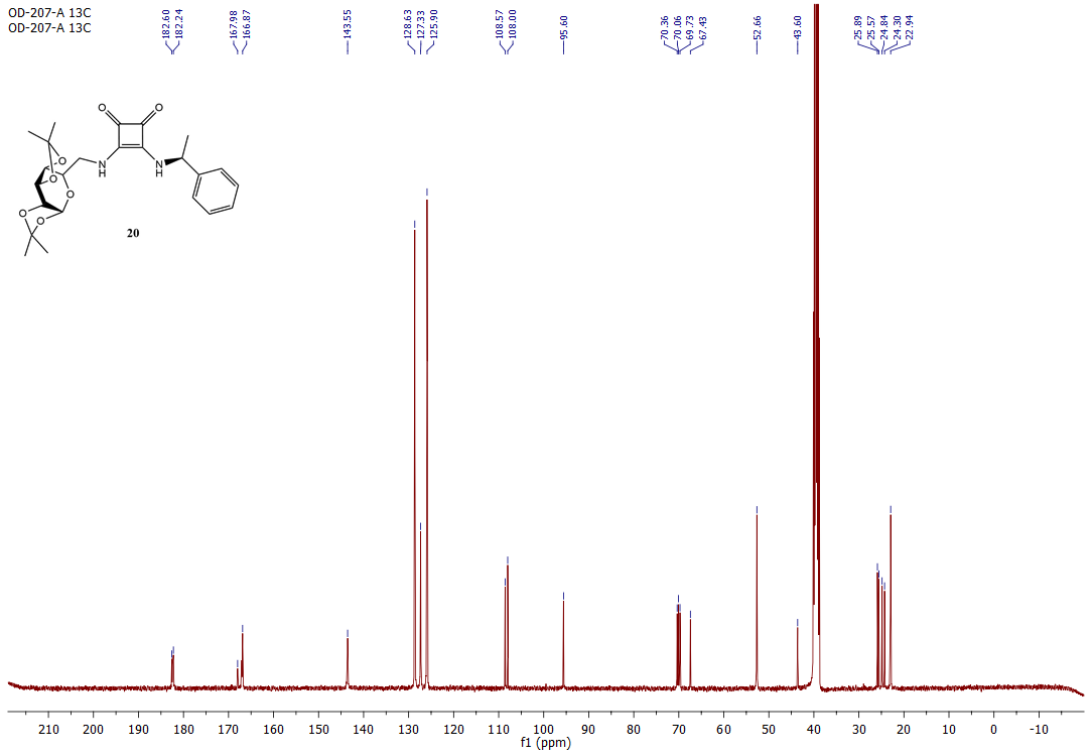
Şekil A22. 19 numaralı bileşiğin ¹³C NMR spektrumu

OD-RR-207 1H



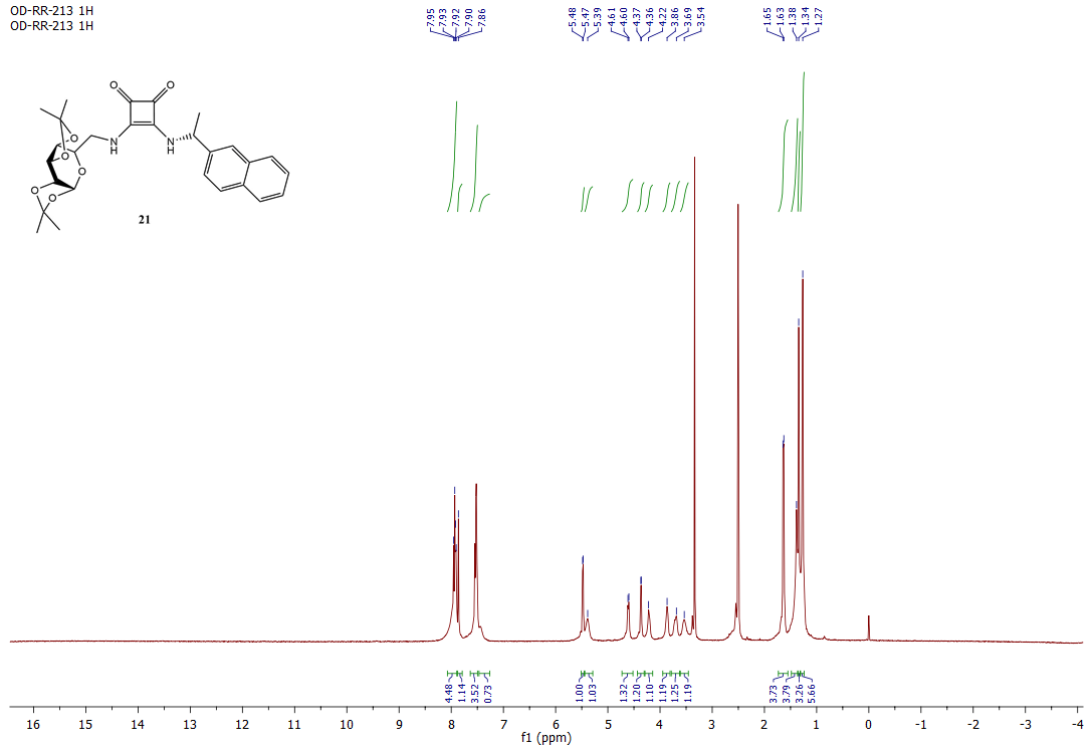
Şekil A23. 20 numaralı bileşiğin ¹H NMR spektrumu

OD-207-A 13C
OD-207-A 13C



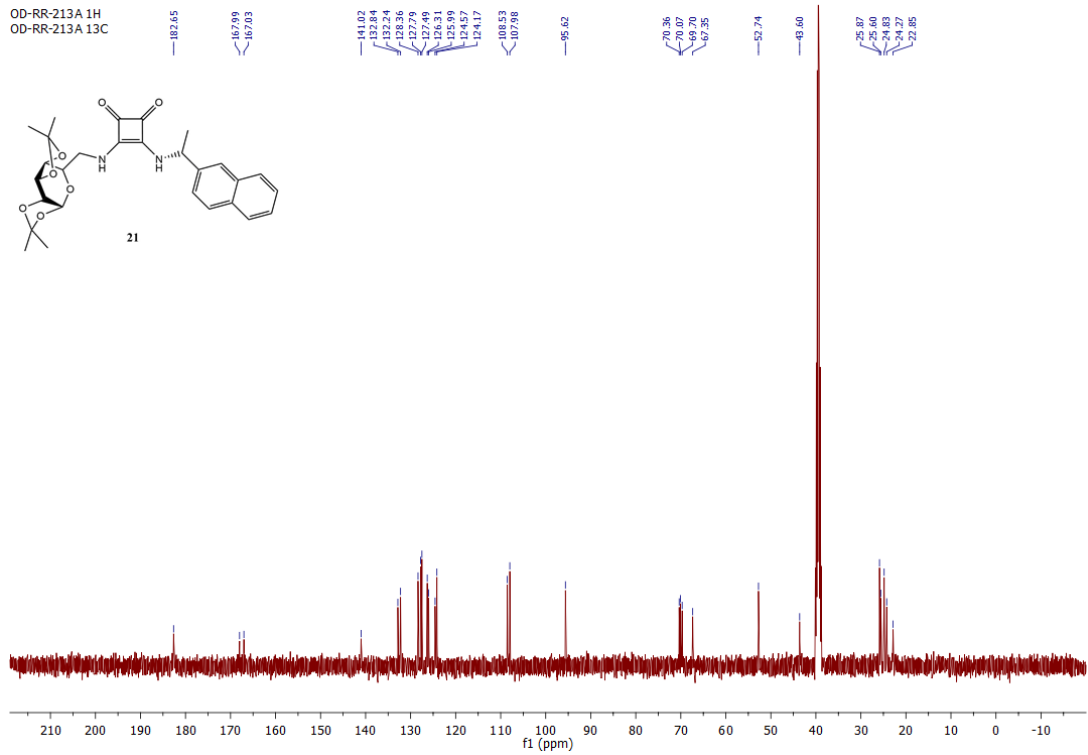
Şekil A24. 20 numaralı bileşiğin ¹³C NMR spektrumu

OD-RR-213 1H
OD-RR-213 1H

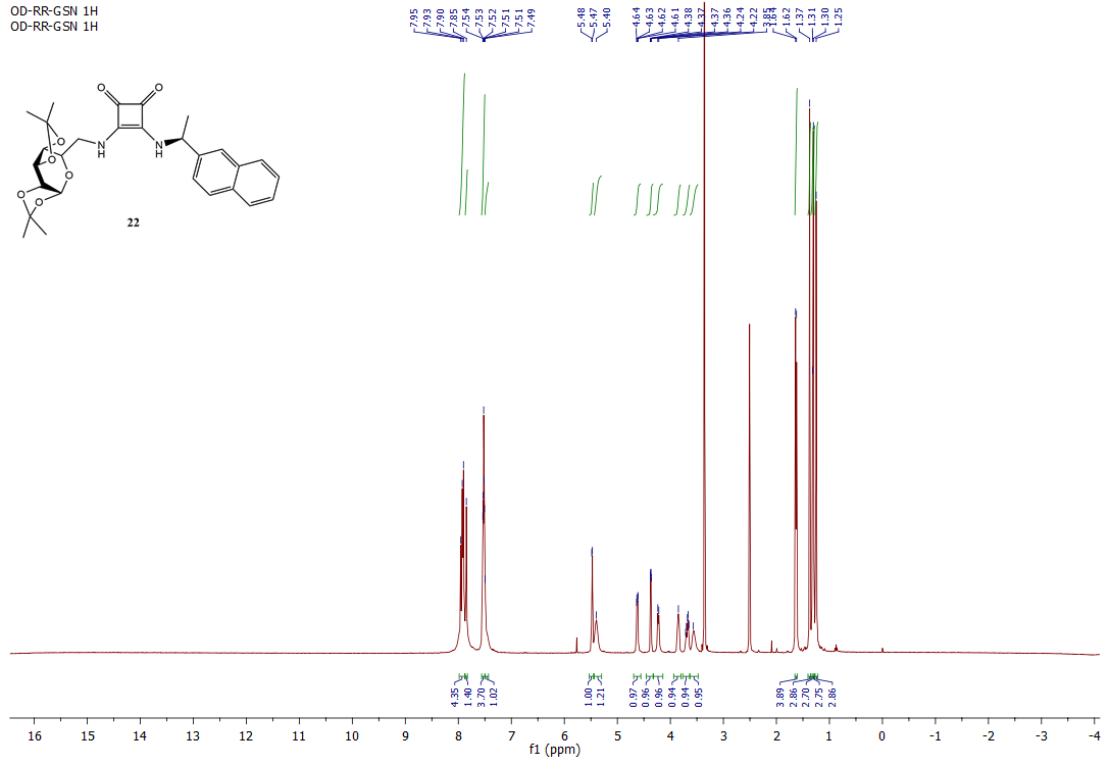


Şekil A25. 21 numaralı bileşiğin ¹H NMR spektrumu

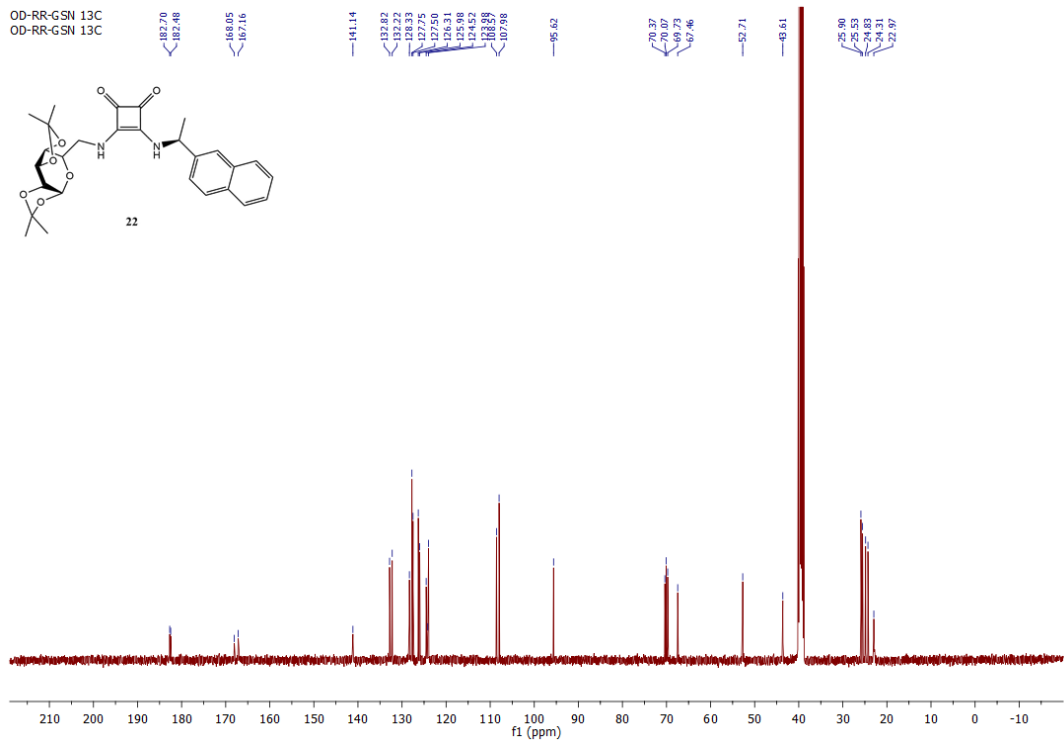
OD-RR-213A 1H
OD-RR-213A 13C



Şekil A26. 21 numaralı bileşiğin ¹³C NMR spektrumu

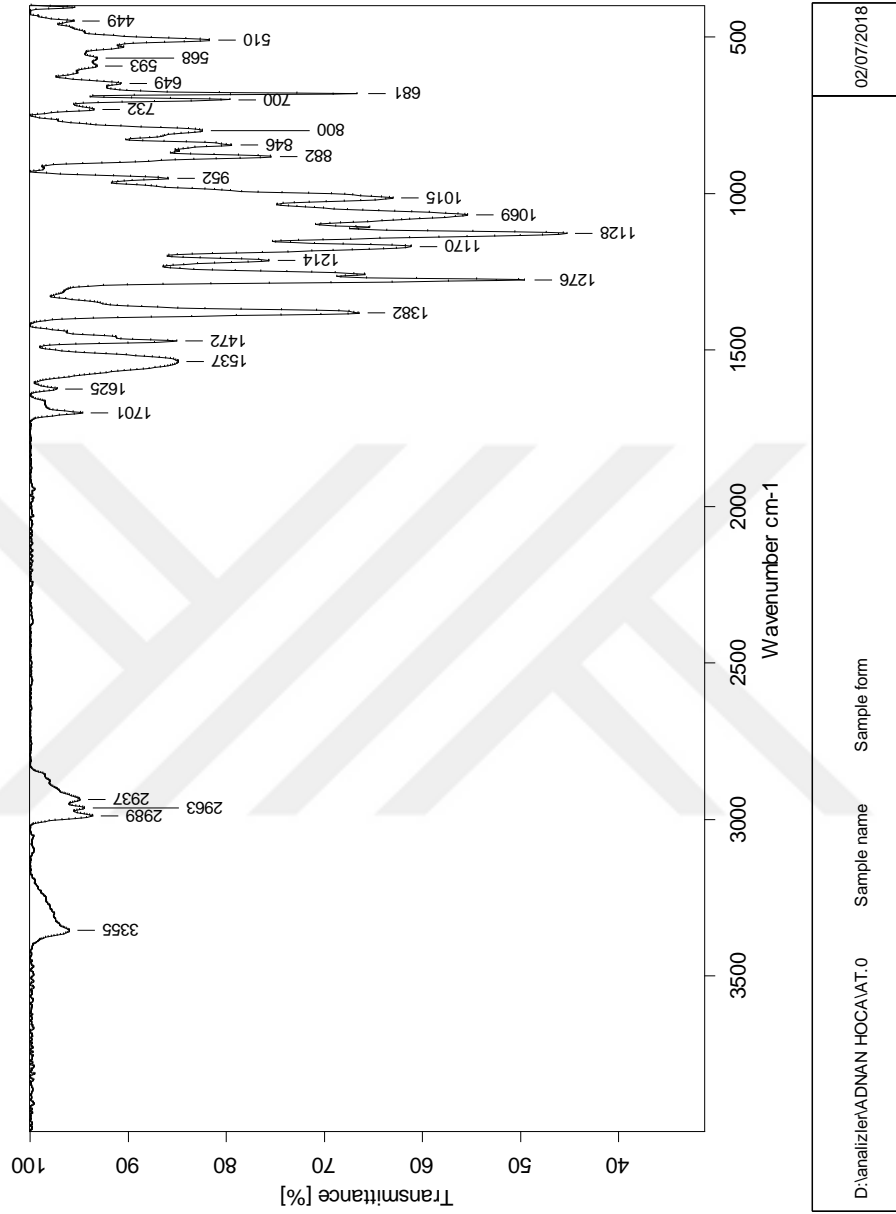


Şekil A27. 22 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu

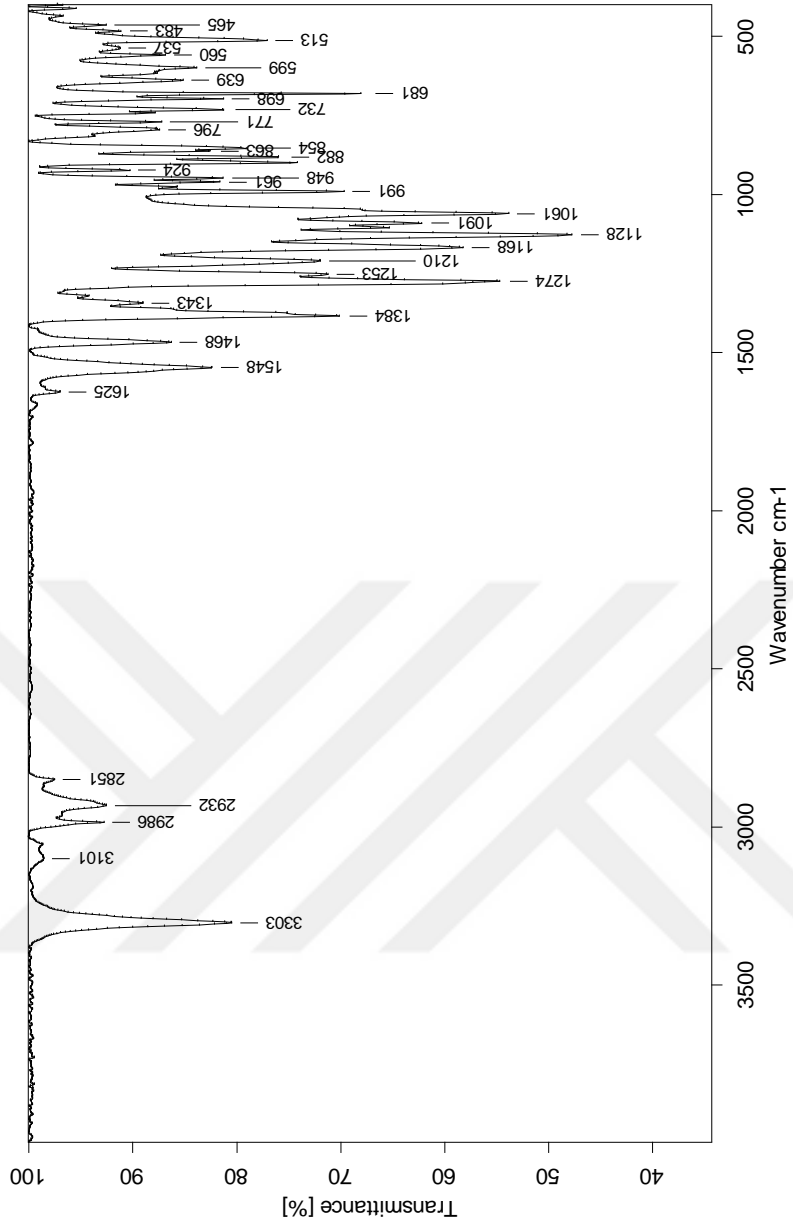


Şekil A28. 22 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

EK B. Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumları

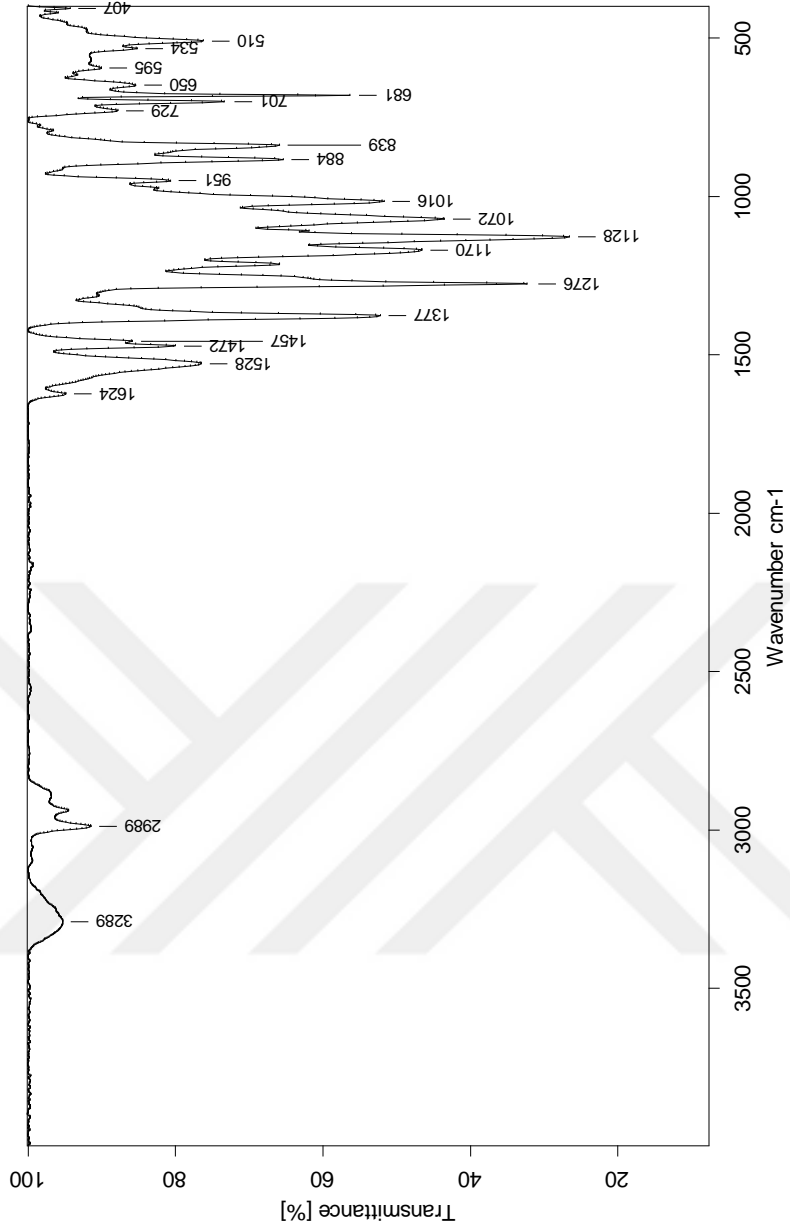


Şekil B1. 9 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu



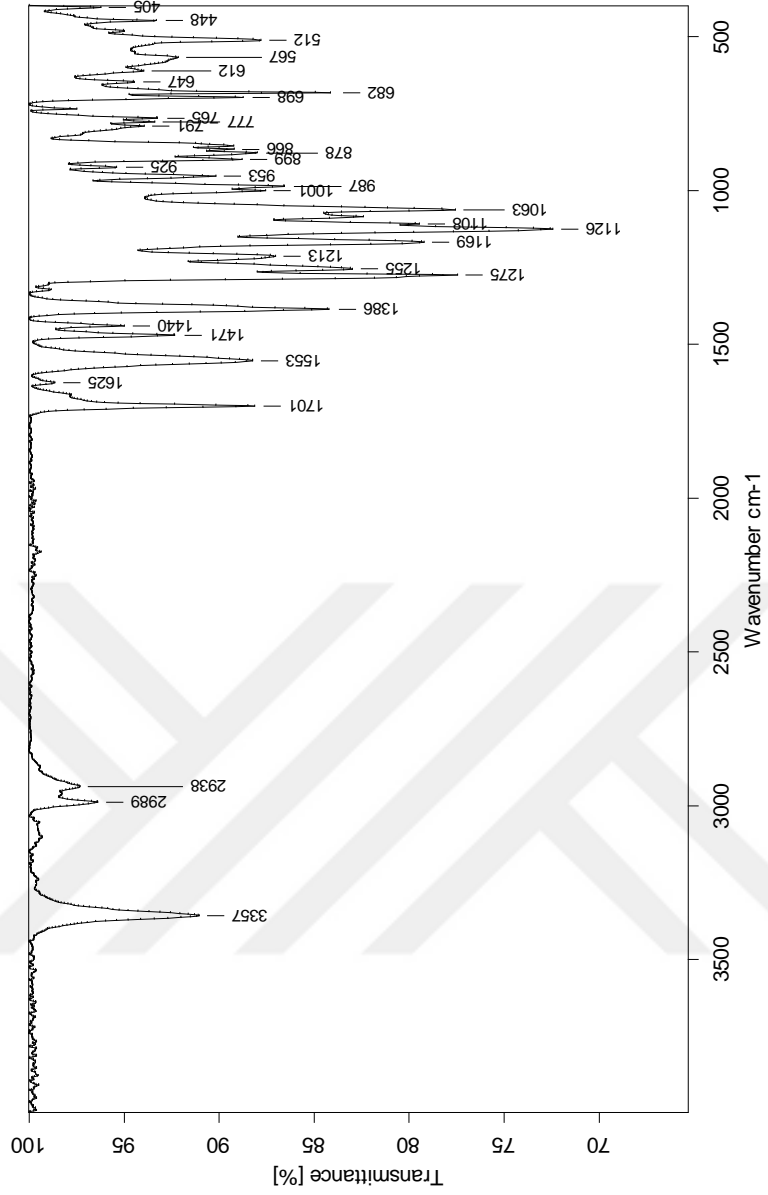
D:\analizler\ADNAN HOCA\GT.0	Sample name	Sample form	02/07/2018
------------------------------	-------------	-------------	------------

Şekil B2. 10 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu



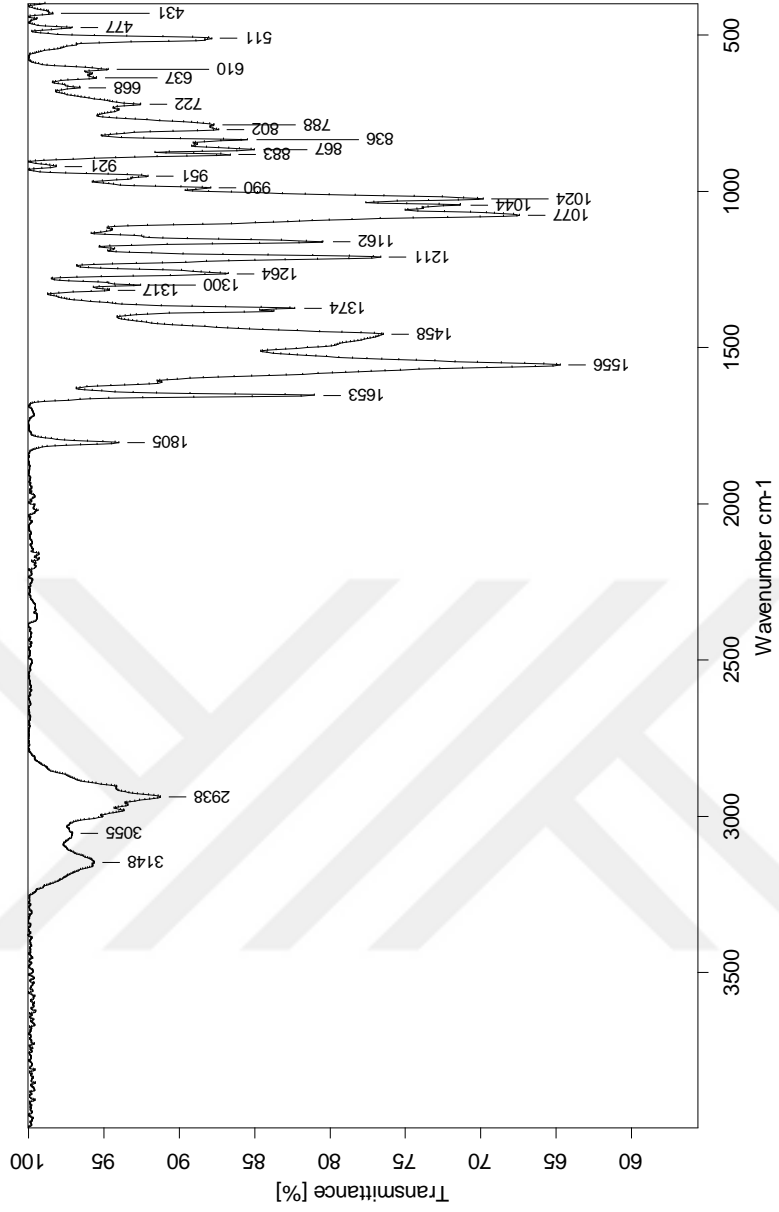
D:\analizler\ADNAN HOCA\AU.0	Sample name	Sample form	02/07/2018
------------------------------	-------------	-------------	------------

Şekil B3. 11 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu



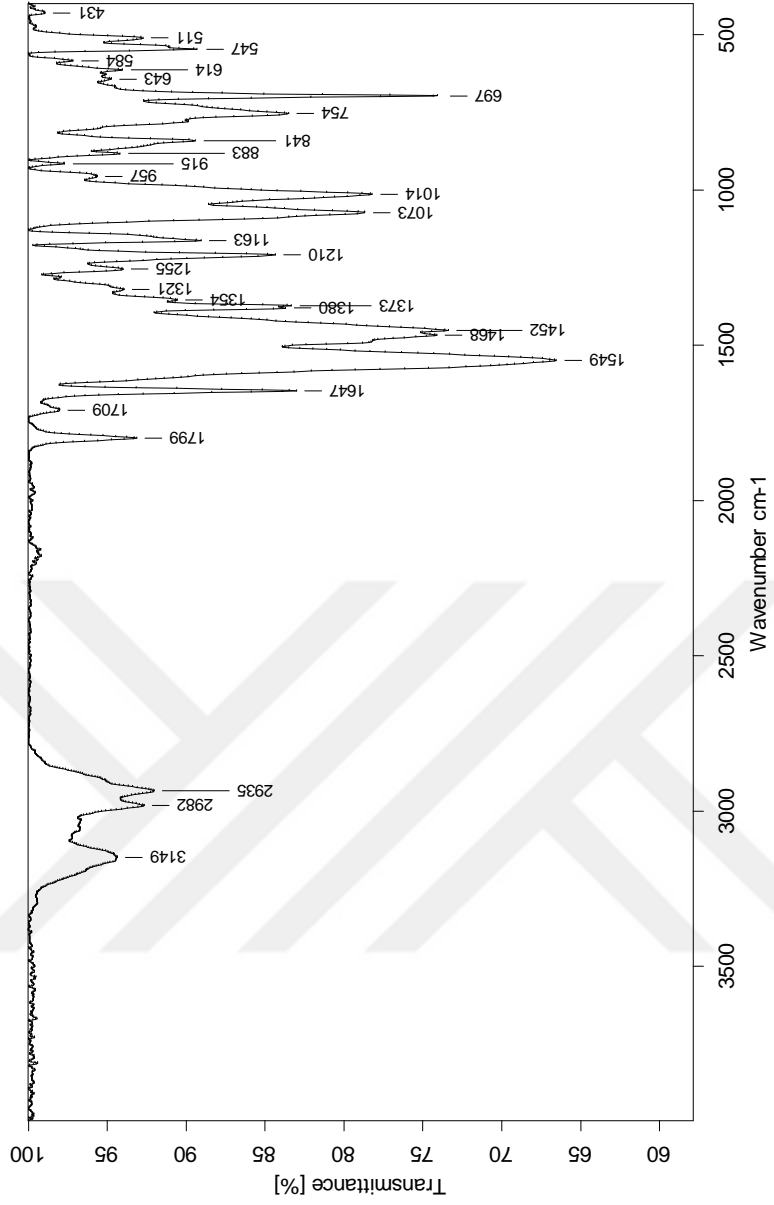
D:\analizler\ADNAN HOCA\GU.0 Sample name Sample form 02/07/2018

Şekil B4. 12 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu



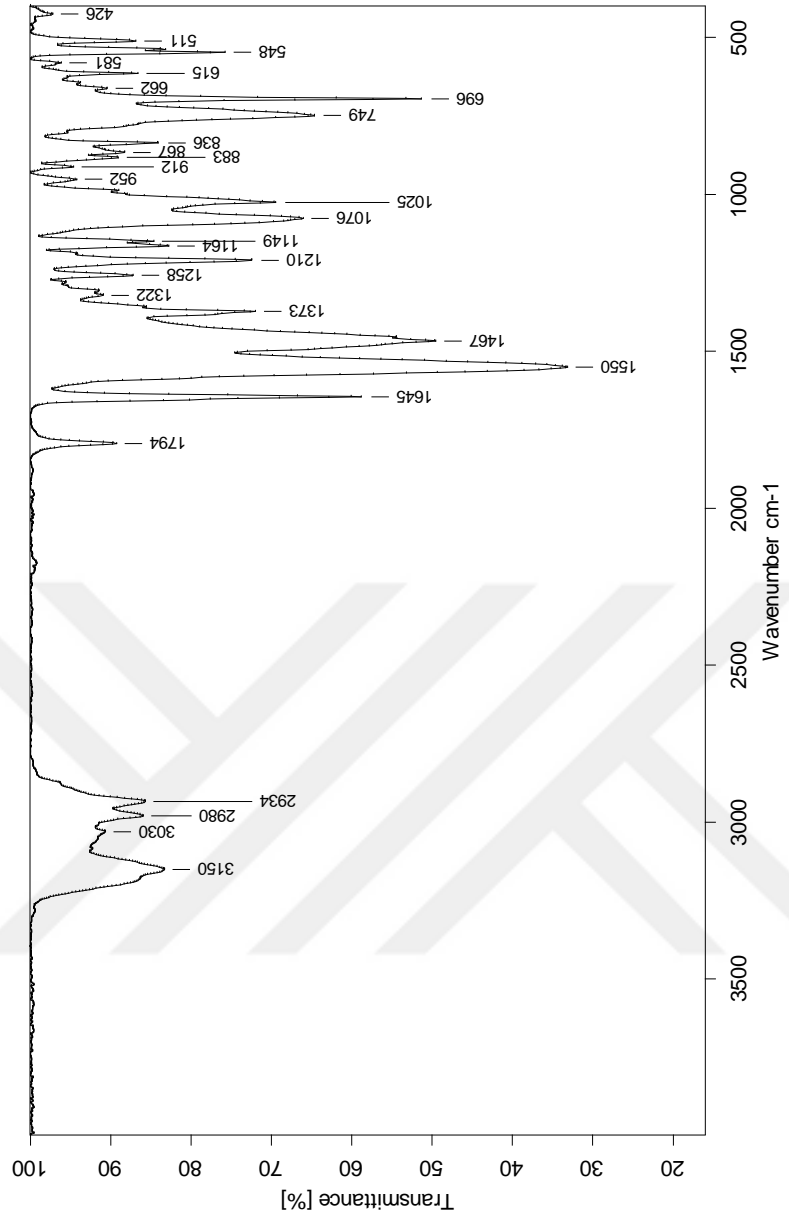
D:\analizler\ADNAN HOCA\IRR215.0	Sample name	Sample form	02/07/2018
----------------------------------	-------------	-------------	------------

Şekil B5. 13 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu



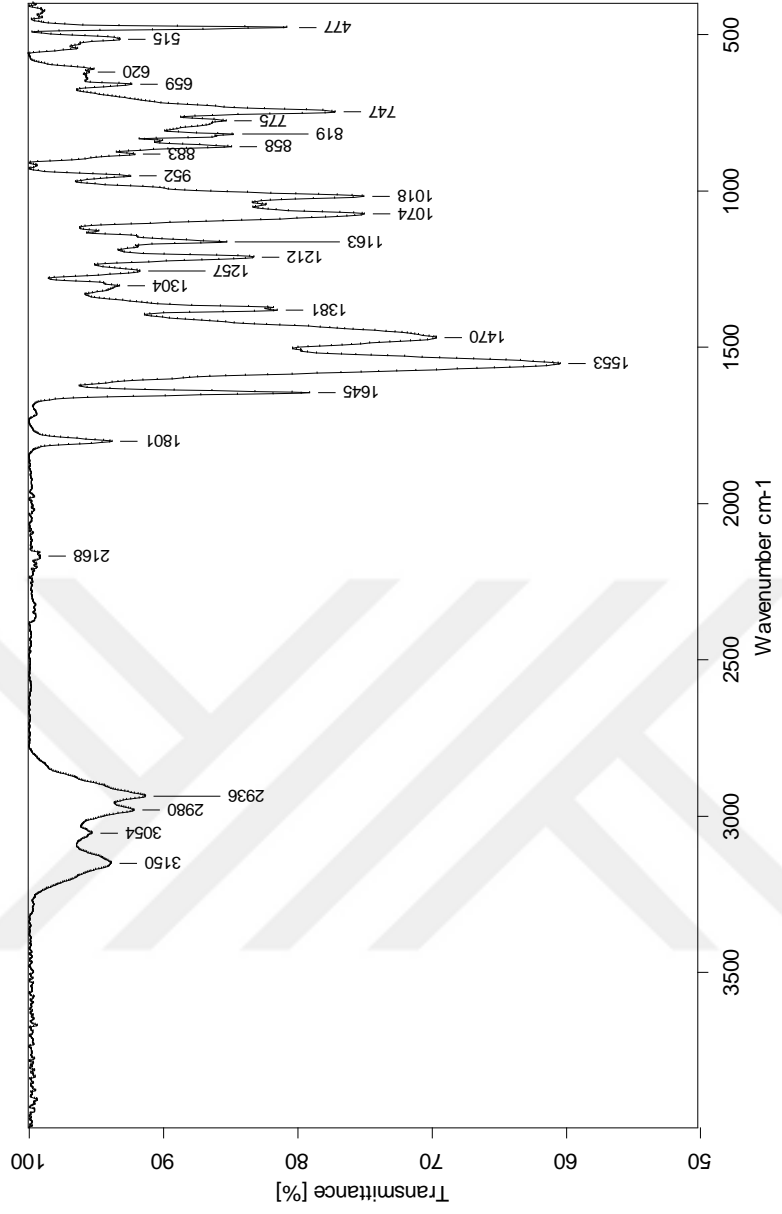
D:\analizler\ADNAN HOCA\IRR224.0	Sample name	02/07/2018
	Sample form	

Şekil B6. 14 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu



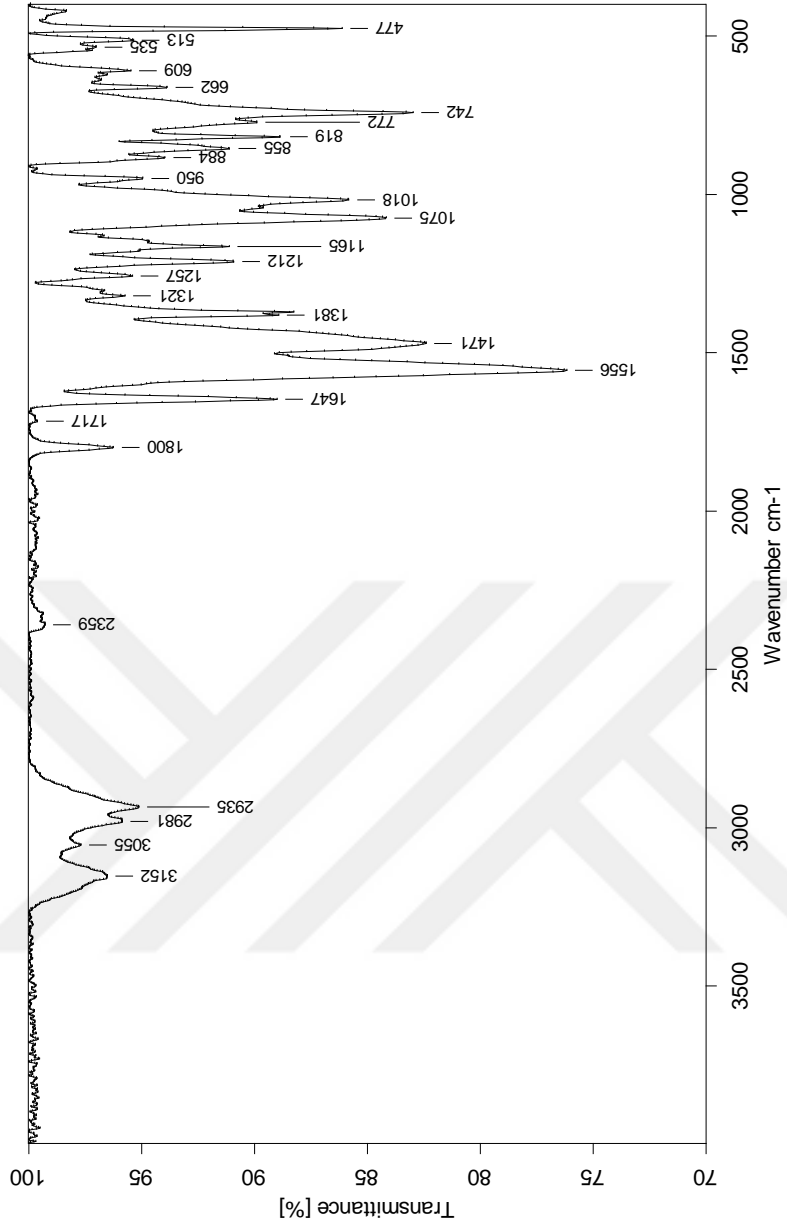
D:\analizler\ADNAN HOCA\IR\225.0	Sample name	Sample form	02/07/2018
----------------------------------	-------------	-------------	------------

Şekil B7. 15 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu



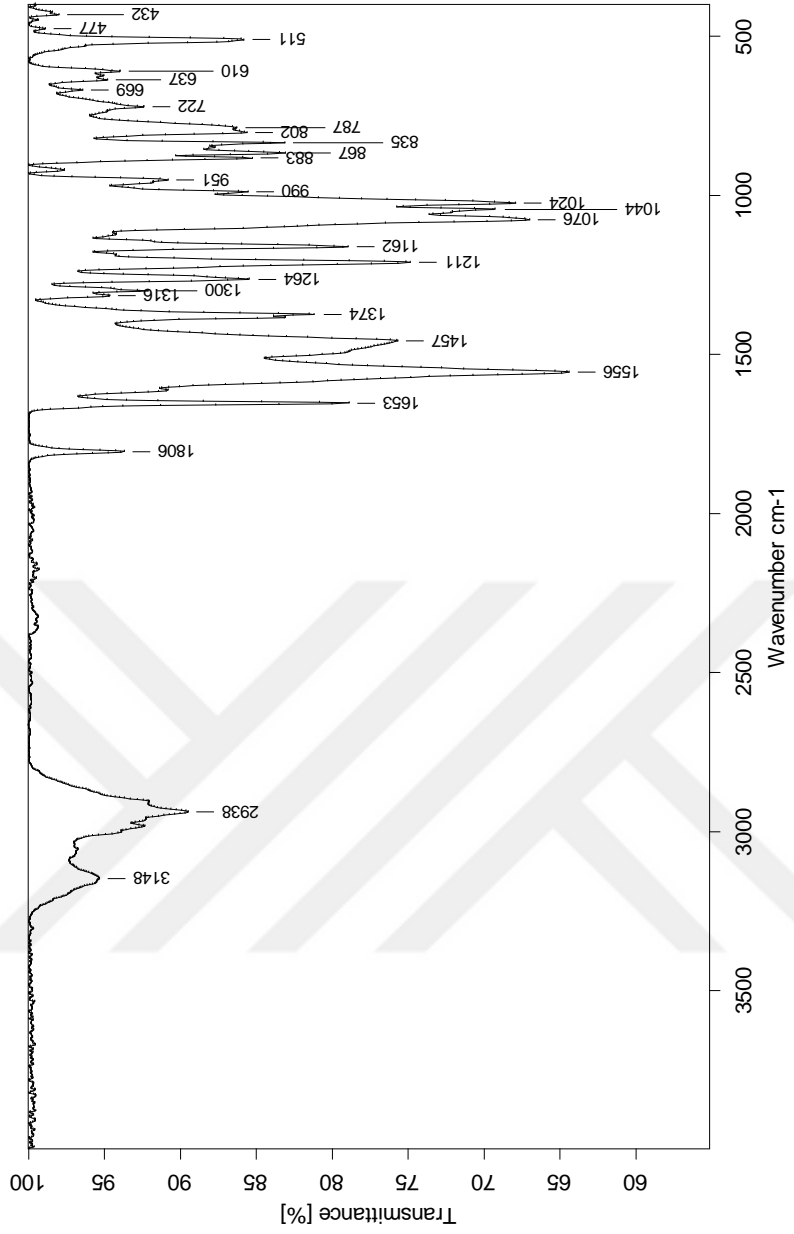
D:\analizler\ADNAN HOCA\IR\226.0	Sample name	Sample form	02/07/2018
----------------------------------	-------------	-------------	------------

Şekil B8. 16 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu



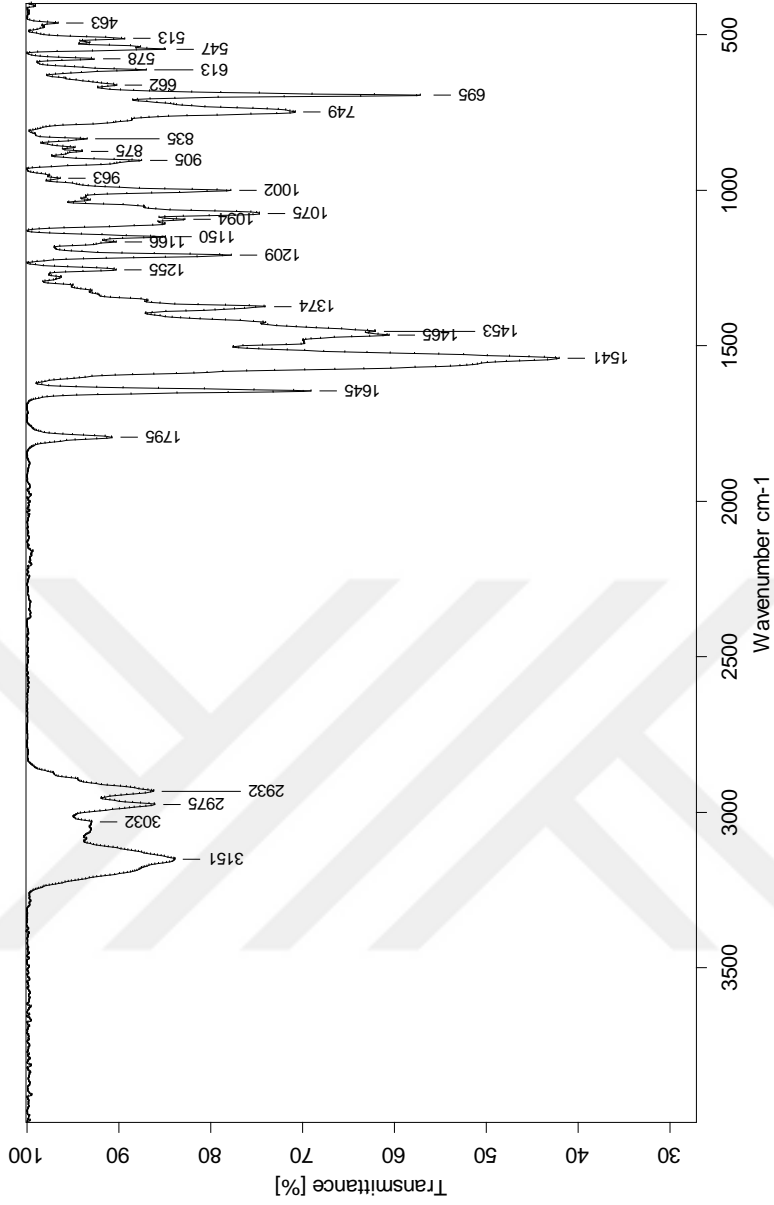
D:\analizler\ADNAN HOCA\RR227.0	Sample name	Sample form	02/07/2018
---------------------------------	-------------	-------------	------------

Şekil B9. 17 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu



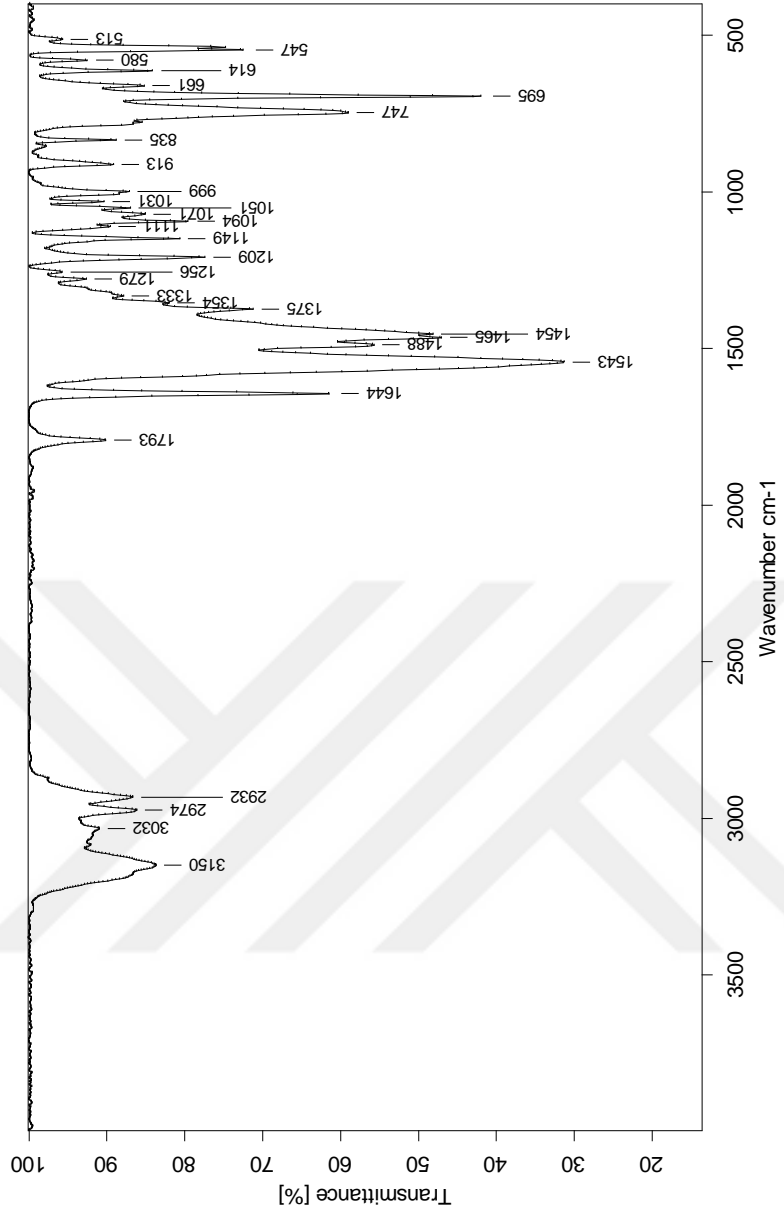
D:\analizler\ADNAN HOCA\IRR216.0 Sample name Sample form 02/07/2018

Şekil B10. 18 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu



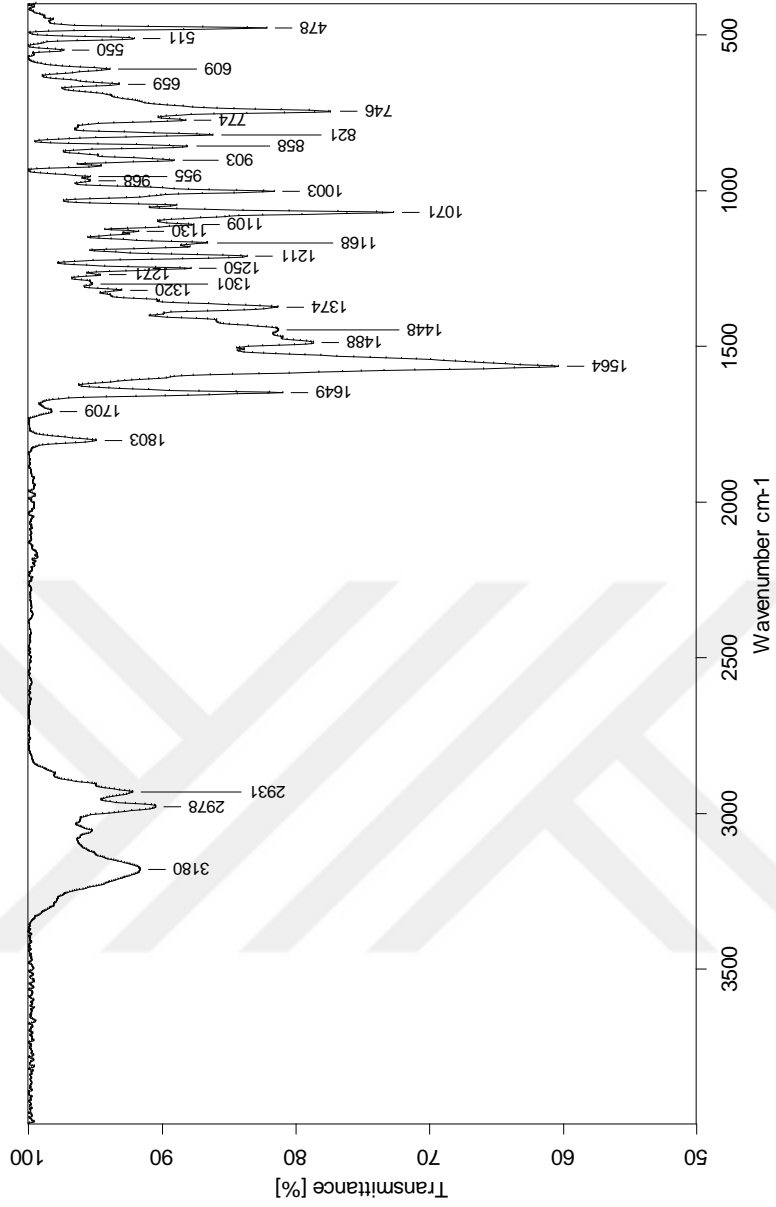
D:\analizler\ADNAN HOCA\IR210.0	Sample name	Sample form	02/07/2018
---------------------------------	-------------	-------------	------------

Şekil B11. 19 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu



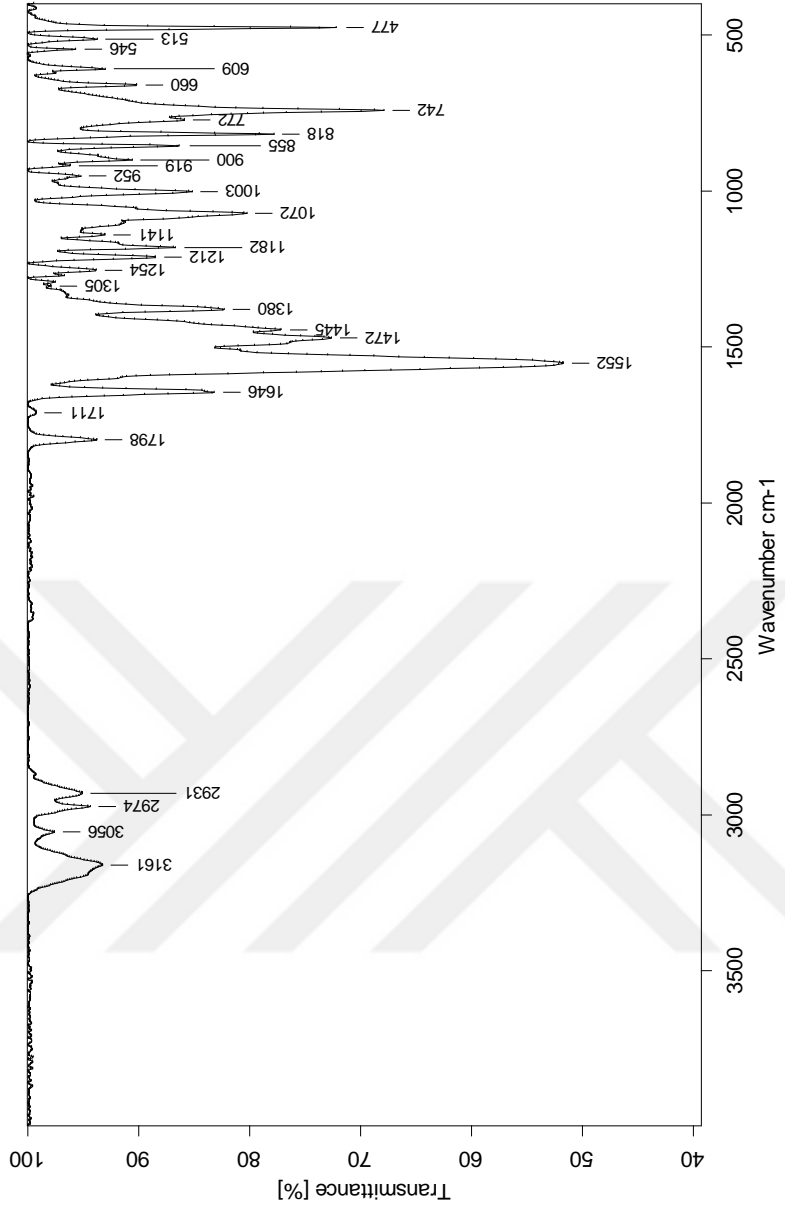
D:\analizler\ADNAN HOCA\RR207.0	Sample name	Sample form	02/07/2018
---------------------------------	-------------	-------------	------------

Şekil B12. 20 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu



D:\analizler\ADNAN HOCA\IR2\13.0	Sample name	Sample form	02/07/2018
----------------------------------	-------------	-------------	------------

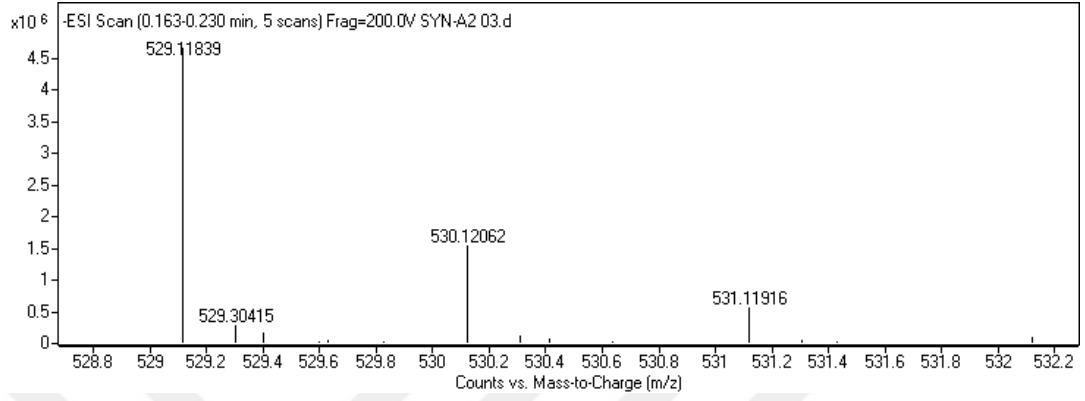
Şekil B13. 21 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu



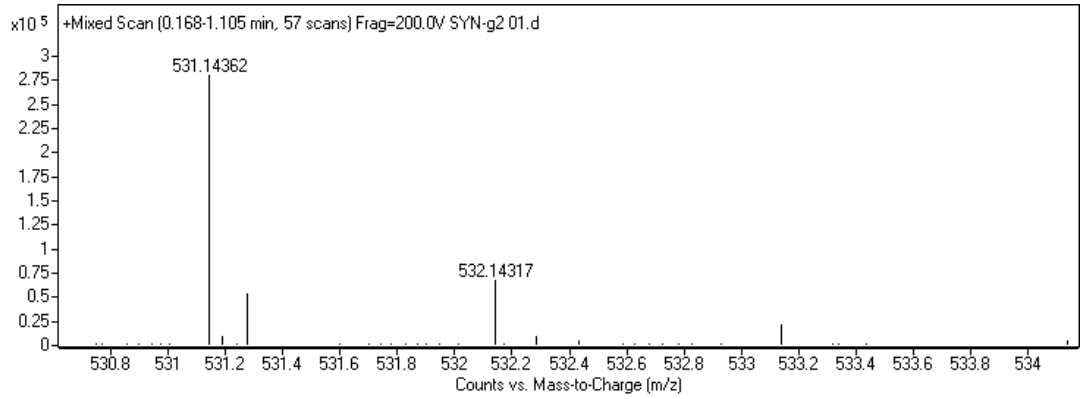
D:\analizler\ADNAN HOCA\IR\209.0	Sample name	Sample form	02/07/2018
----------------------------------	-------------	-------------	------------

Şekil B14. 22 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu

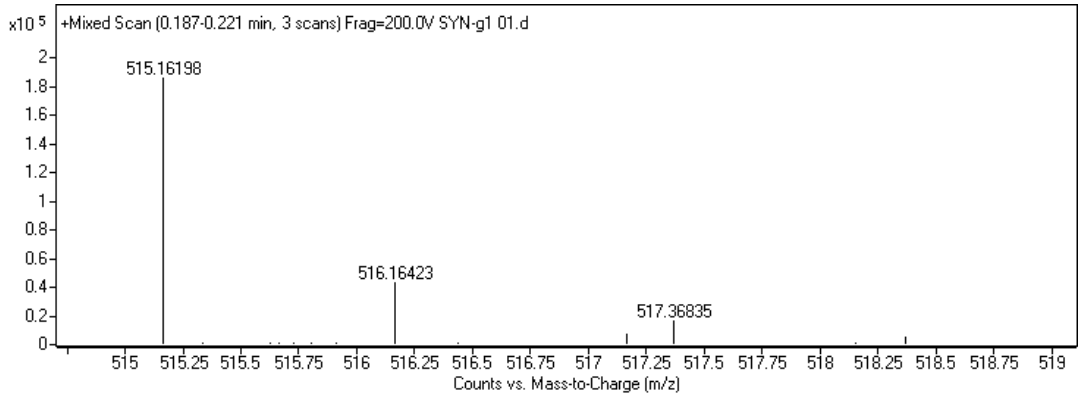
EK C. Sentezlenen Bileşiklerin HRMS Spektrumları



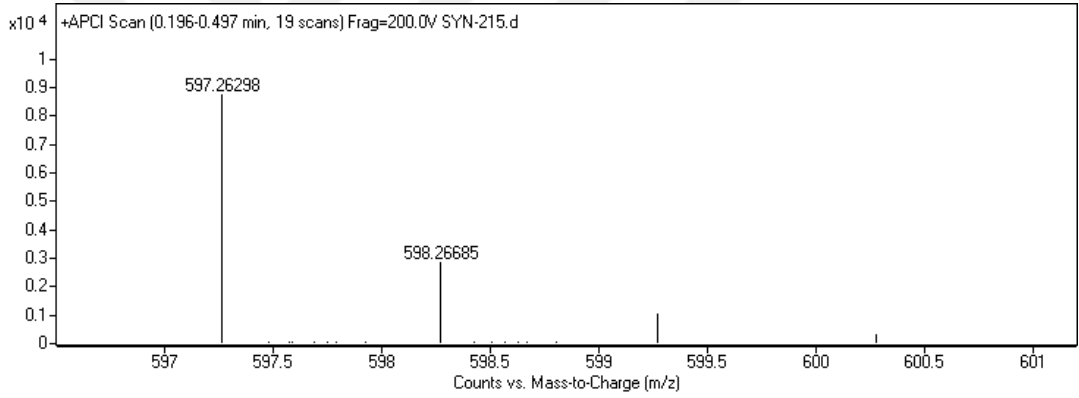
Şekil C1. 9 numaralı bileşiğin HRMS spektrumu



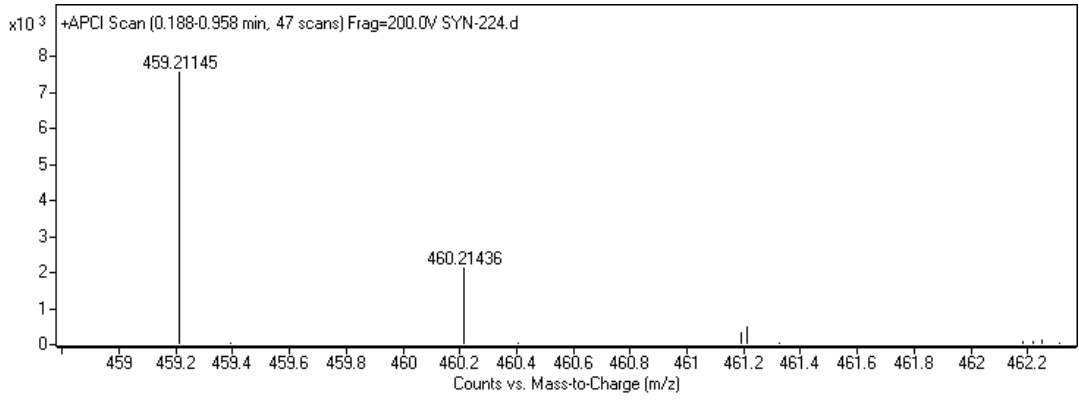
Şekil C2. 10 numaralı bileşiğin HRMS spektrumu



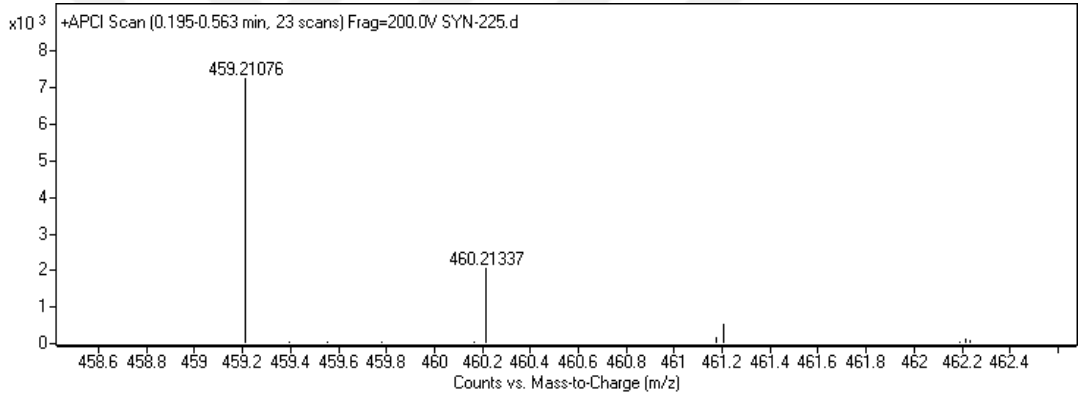
Şekil C3. 12 numaralı bileşiğin HRMS spektrumu



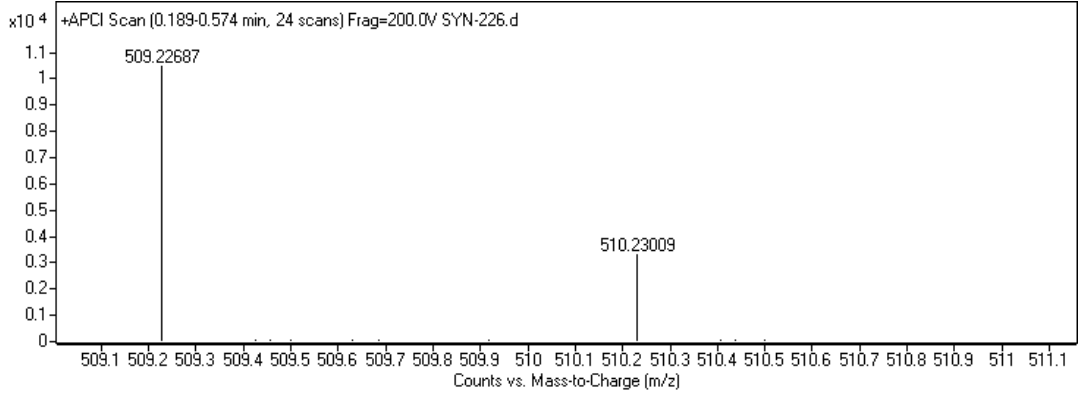
Şekil C4. 13 numaralı bileşiğin HRMS spektrumu



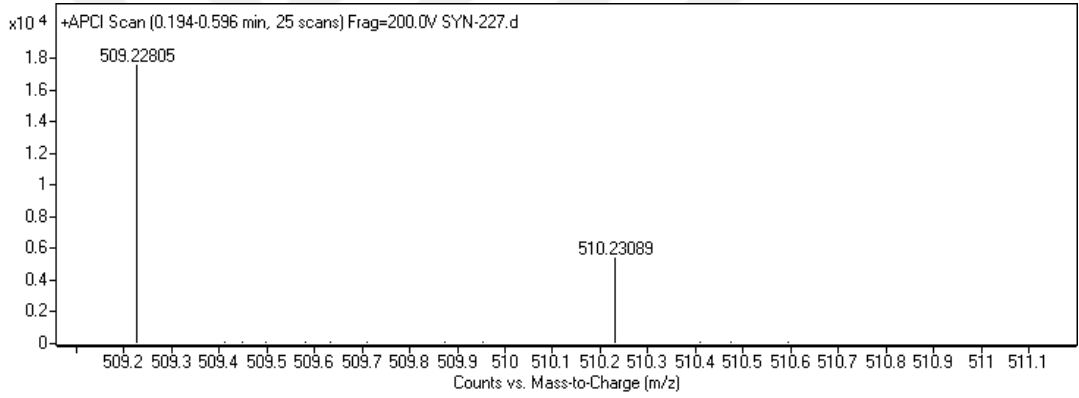
Şekil C5. 14 numaralı bileşiğin HRMS spektrumu



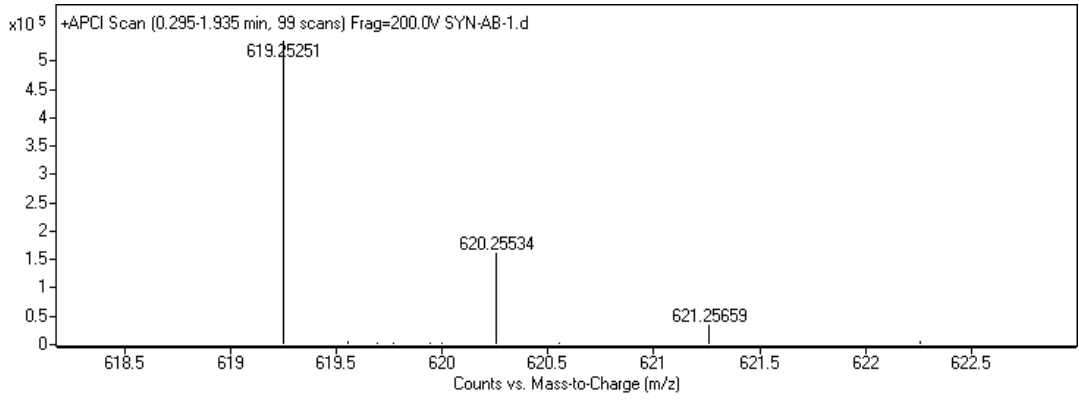
Şekil C6. 15 numaralı bileşiğin HRMS spektrumu



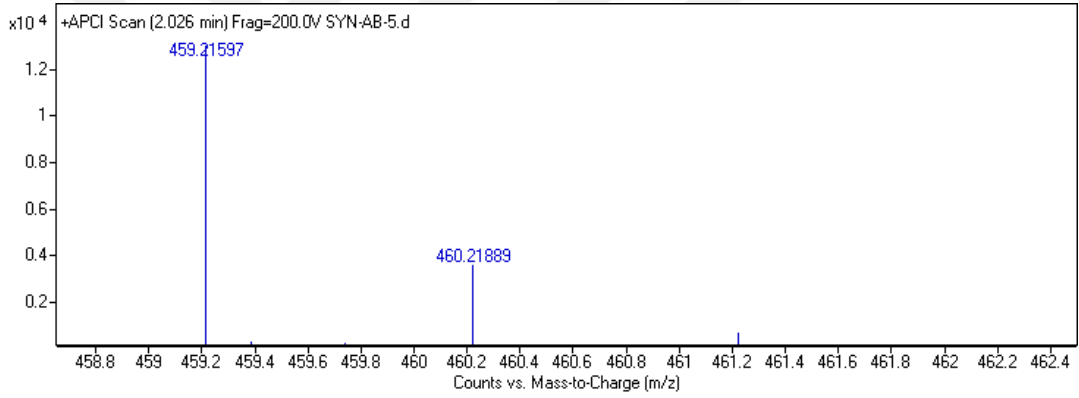
Şekil C7. 16 numaralı bileşiğin HRMS spektrumu



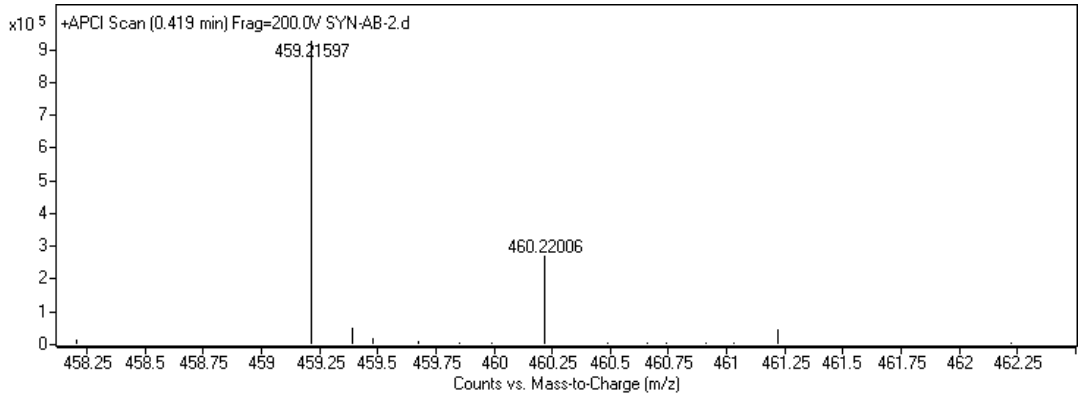
Şekil C8. 17 numaralı bileşiğin HRMS spektrumu



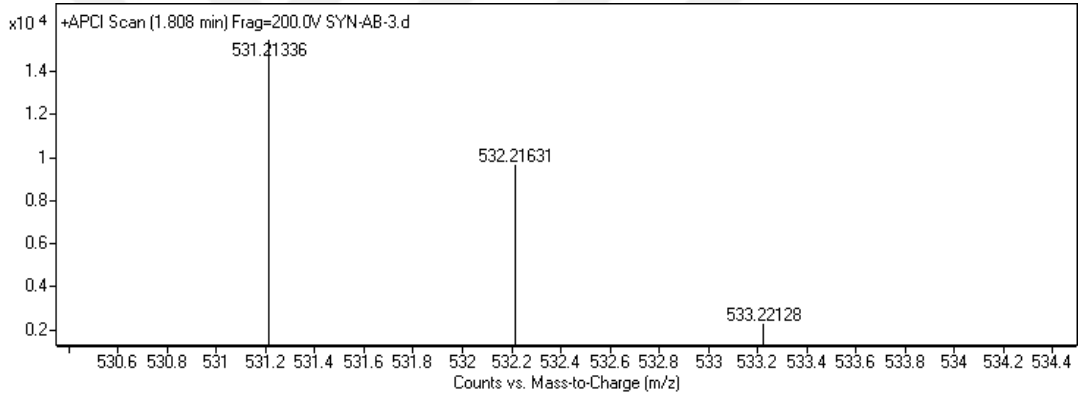
Şekil C9. 18 numaralı bileşiğin HRMS spektrumu



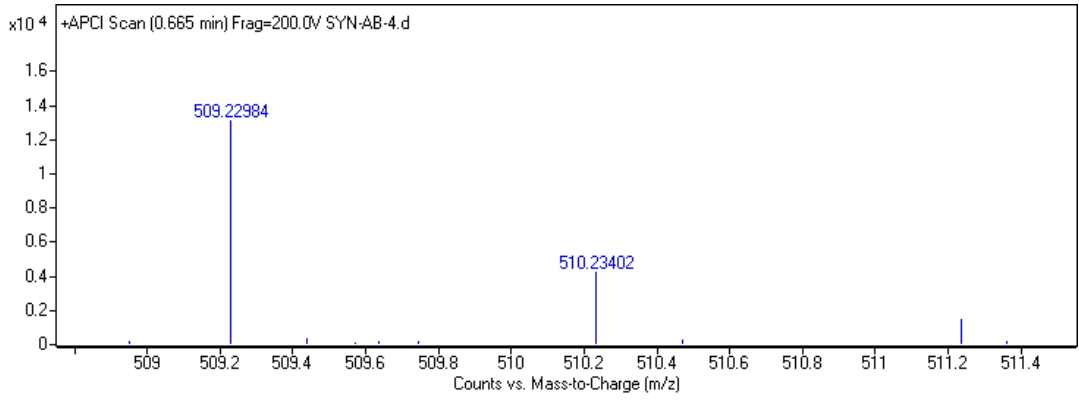
Şekil C10. 19 numaralı bileşiğin HRMS spektrumu



Şekil C11. 20 numaralı bileşiğin HRMS spektrumu



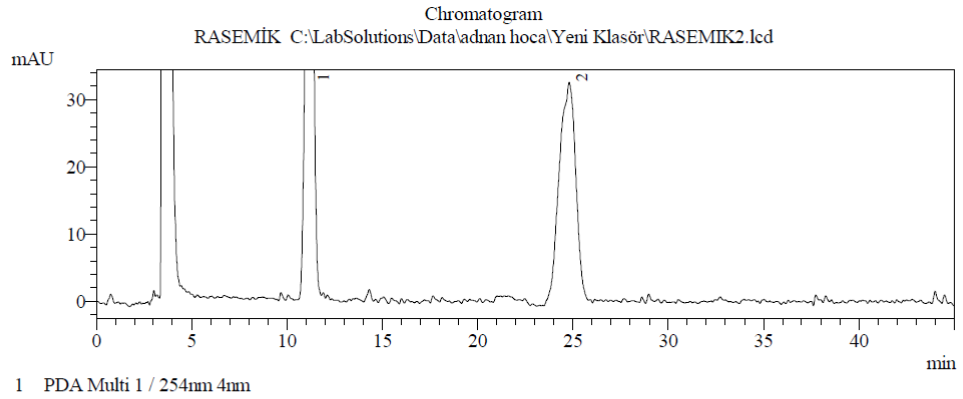
Şekil C12. 21 numaralı bileşiğin HRMS spektrumu



Şekil C13. 22 numaralı bileşiğin HRMS spektrumu



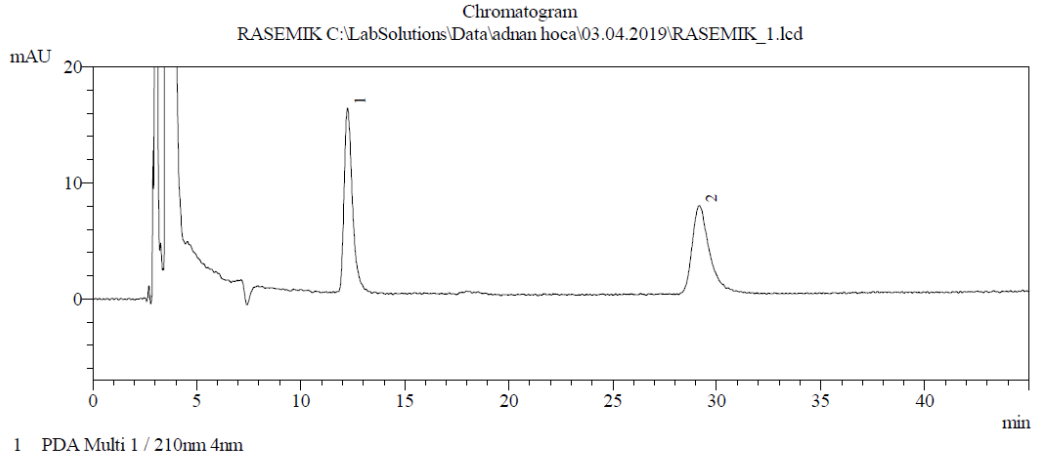
EK D. HPLC Kromatogramları



PeakTable C:\LabSolutions\Data\adnan hoca\Yeni Klasör\RASEMIK2.lcd
PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area %
1	11.27	49.90
2	24.80	50.10
Total		100.00

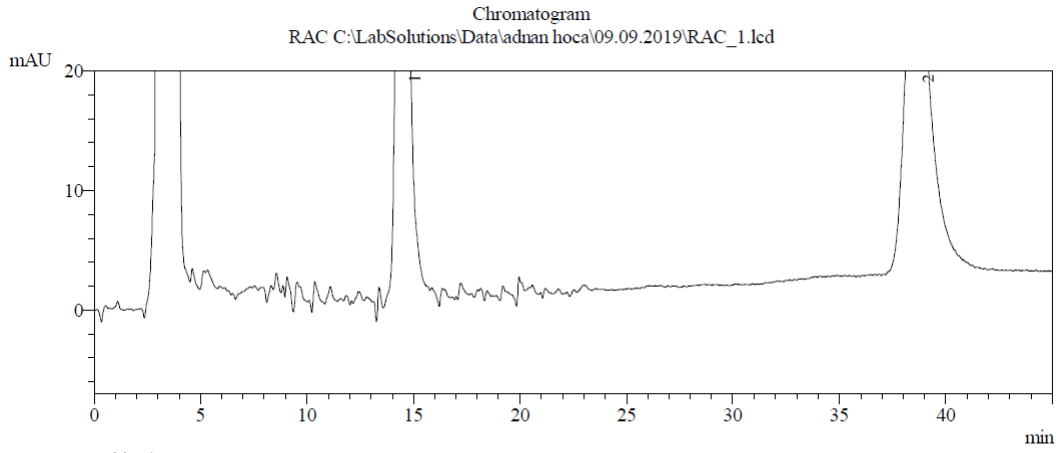
Şekil D1. 2-(2-Nitro-1-feniletıl)-1,3-difenilpropan-1,3-dion'un HPLC kromatogramı



PeakTable C:\LabSolutions\Data\adnan hoca\03.04.2019\RASEMIK_1.lcd
PDA Ch1 210nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area %
1	12.25	50.22
2	29.16	49.78
Total		100.00

Şekil D2. Dietil 2-(2-nitro-1-feniletıl)malonat'ın HPLC kromatogramı

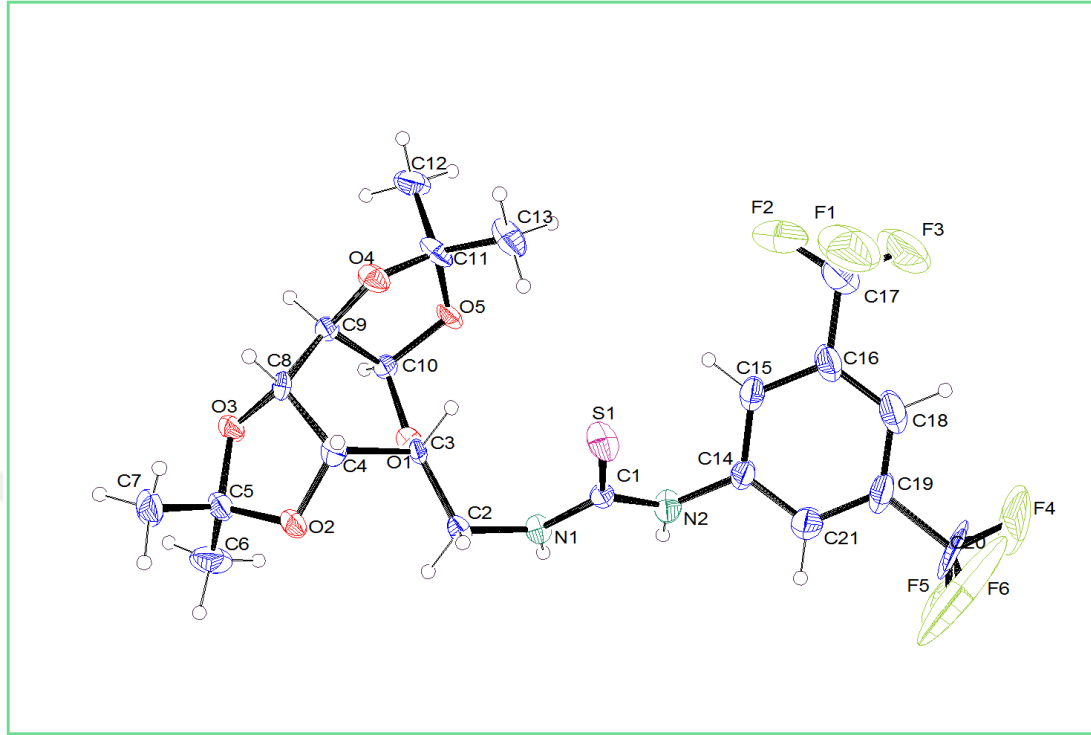


PeakTable C:\LabSolutions\Data\adnan hoca\09.09.2019\RAC_1.lcd
 PDA Ch1 210nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area %
1	14.46	49.62
2	38.58	50.38
Total		100.00

Şekil D3. 3-(2-Nitro-1- feniletıl)pentan-2,4-dion'un HPLC kromatogramı

EK E. X-Işınları Kristalografik Verileri



Şekil E1. 10 numaralı bileşiğin ORTEP diyagramı

data_5

```
_audit_creation_method      'SHELXL-2016/4'  
_shelx_SHELXL_version_number '2016/4'  
_chemical_name_systematic   ?  
_chemical_name_common       ?  
_chemical_melting_point     ?  
_chemical_formula_moiety    ?  
_chemical_formula_sum       'C21 H24 F6 N2 O5 S'  
_chemical_formula_weight    530.48
```

loop_

```
_atom_type_symbol  
_atom_type_description  
_atom_type_scatter_dispersion_real  
_atom_type_scatter_dispersion_imag  
_atom_type_scatter_source  
'C' 'C' 0.0033 0.0016  
'International Tables vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'  
'H' 'H' 0.0000 0.0000  
'International Tables vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
```

```

'F' 'F' 0.0171 0.0103
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'N' 'N' 0.0061 0.0033
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'O' 'O' 0.0106 0.0060
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'S' 'S' 0.1246 0.1234
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

_space_group_crystal_system      orthorhombic
_space_group_IT_number           20
_space_group_name_H-M_alt        'C 2 2 21'
_space_group_name_Hall           'C 2c 2'

_shelx_space_group_comment
;
The symmetry employed for this shelxl refinement is
uniquely defined
by the following loop, which should always be used as a
source of
symmetry information in preference to the above space-
group names.
They are only intended as comments.
;

loop_
_space_group_symop_operation_xyz
'x, y, z'
'-x, -y, z+1/2'
'x, -y, -z'
'-x, y, -z+1/2'
'x+1/2, y+1/2, z'
'-x+1/2, -y+1/2, z+1/2'
'x+1/2, -y+1/2, -z'
'-x+1/2, y+1/2, -z+1/2'

_cell_length_a                   19.810(4)
_cell_length_b                   22.207(4)
_cell_length_c                   11.633(2)
_cell_angle_alpha                90
_cell_angle_beta                 90
_cell_angle_gamma                90
_cell_volume                     5117.6(17)
_cell_formula_units_Z            8
_cell_measurement_temperature    223(2)
_cell_measurement_reflns_used    ?
_cell_measurement_theta_min      ?
_cell_measurement_theta_max      ?

_exptl_crystal_description       ?
_exptl_crystal_colour            ?
_exptl_crystal_density_meas     ?
_exptl_crystal_density_method   ?
_exptl_crystal_density_diffn    1.377
_exptl_crystal_F_000            2192
_exptl_transmission_factor_min   ?
_exptl_transmission_factor_max   ?

```

```

_exptl_crystal_size_max      ?
_exptl_crystal_size_mid     ?
_exptl_crystal_size_min     ?
_exptl_absorpt_coefficient_mu 0.203
_shelx_estimated_absorpt_T_min ?
_shelx_estimated_absorpt_T_max ?
_exptl_absorpt_correction_type ?
_exptl_absorpt_correction_T_min ?
_exptl_absorpt_correction_T_max ?
_exptl_absorpt_process_details ?
_exptl_absorpt_special_details ?
_diffn_ambient_temperature 223(2)
_diffn_radiation_wavelength 0.71073
_diffn_radiation_type       MoK\alpha
_diffn_source                ?
_diffn_measurement_device_type ?
_diffn_measurement_method   ?
_diffn_detector_area_resol_mean ?
_diffn_reflns_number        49876
_diffn_reflns_av_unetI/netI 0.0745
_diffn_reflns_av_R_equivalents 0.0842
_diffn_reflns_limit_h_min   -26
_diffn_reflns_limit_h_max   26
_diffn_reflns_limit_k_min   -29
_diffn_reflns_limit_k_max   30
_diffn_reflns_limit_l_min   -15
_diffn_reflns_limit_l_max   15
_diffn_reflns_theta_min     2.938
_diffn_reflns_theta_max     29.508
_diffn_reflns_theta_full    25.242
_diffn_measured_fraction_theta_max 0.908
_diffn_measured_fraction_theta_full 0.995
_diffn_reflns_Laue_measured_fraction_max 0.908
_diffn_reflns_Laue_measured_fraction_full 0.995
_diffn_reflns_point_group_measured_fraction_max 0.894
_diffn_reflns_point_group_measured_fraction_full 0.996
_reflns_number_total        6397
_reflns_number_gt           5302
_reflns_threshold_expression 'I > 2\sigma(I)'
_reflns_Friedel_coverage    0.795
_reflns_Friedel_fraction_max 0.877
_reflns_Friedel_fraction_full 0.998

```

_reflns_special_details

;

Reflections were merged by SHELXL according to the crystal class for the calculation of statistics and refinement.

_reflns_Friedel_fraction is defined as the number of unique

Friedel pairs measured divided by the number that would be possible theoretically, ignoring centric projections and systematic absences.

;

```

_computing_data_collection      ?
_computing_cell_refinement     ?
_computing_data_reduction      ?
_computing_structure_solution  ?
_computing_structure_refinement 'SHELXL-2016/4
(Sheldrick, 2016)'
_computing_molecular_graphics  ?
_computing_publication_material ?
_refine_special_details        ?
_refine_ls_structure_factor_coef Fsqd
_refine_ls_matrix_type         full
_refine_ls_weighting_scheme     calc
_refine_ls_weighting_details
'w=1/[\s^2^(Fo^2^)+(0.0002P)^2^+66.3431P] where
P=(Fo^2^+2Fc^2^)/3'
_atom_sites_solution_primary   ?
_atom_sites_solution_secondary ?
_atom_sites_solution_hydrogens geom
_refine_ls_hydrogen_treatment  constr
_refine_ls_extinction_method   'SHELXL-2016/4
(Sheldrick 2016)'
_refine_ls_extinction_coef     0.0000(2)
_refine_ls_extinction_expression
'Fc^*^=kFc[1+0.001xFc^2^*^1^3^/sin(2*q)]^-1/4^'
_refine_ls_abs_structure_details
;
Flack x determined using 1497 quotients [(I+)-(I-
)]/[(I+)+(I-)]
(Parsons, Flack and Wagner, Acta Cryst. B69 (2013) 249-
259).
;
_refine_ls_abs_structure_Flack 0.09(3)
_chemical_absolute_configuration ?
_refine_ls_number_reflns      6397
_refine_ls_number_parameters  321
_refine_ls_number_restraints  0
_refine_ls_R_factor_all       0.2083
_refine_ls_R_factor_gt        0.1783
_refine_ls_wR_factor_ref      0.3145
_refine_ls_wR_factor_gt       0.3032
_refine_ls_goodness_of_fit_ref 1.327
_refine_ls_restrained_S_all   1.327
_refine_ls_shift/su_max       1.009
_refine_ls_shift/su_mean      0.022

loop_
_atom_site_label
_atom_site_type_symbol
_atom_site_fract_x
_atom_site_fract_y
_atom_site_fract_z
_atom_site_U_iso_or_equiv
_atom_site_adp_type
_atom_site_occupancy
_atom_site_site_symmetry_order
_atom_site_calc_flag

```

```

_atom_site_refinement_flags_posn
_atom_site_refinement_flags_adp
_atom_site_refinement_flags_occupancy
_atom_site_disorder_assembly
_atom_site_disorder_group
S1 S -0.11041(17) -0.29771(15) -0.0172(3) 0.0507(9) Uani 1 1
1 1 d . . .
O5 O -0.1485(4) -0.3504(3) -0.4081(8) 0.041(2) Uani 1 1
d . . .
O1 O -0.0997(4) -0.4278(3) -0.3032(6) 0.0315(17) Uani 1 1
1 d . . .
O2 O -0.1483(5) -0.5281(4) -0.1551(8) 0.052(3) Uani 1 1
d . . .
O4 O -0.2478(4) -0.3810(4) -0.3333(8) 0.044(2) Uani 1 1
d . . .
O3 O -0.1969(5) -0.5366(3) -0.3304(8) 0.044(2) Uani 1 1
d . . .
N1 N -0.0265(5) -0.3761(4) -0.1127(7) 0.031(2) Uani 1 1
d . . .
H1 H 0.012236 -0.384147 -0.144629 0.037 Uiso 1 1 calc R
U . . .
N2 N 0.0161(5) -0.2825(4) -0.0906(10) 0.045(3) Uani 1 1
d . . .
H2 H 0.053093 -0.297637 -0.118549 0.054 Uiso 1 1 calc R
U . . .
C3 C -0.1295(5) -0.4217(4) -0.1910(10) 0.031(2) Uani 1 1
d . . .
H3 H -0.152092 -0.382008 -0.185177 0.038 Uiso 1 1 calc R
U . . .
C15 C -0.0316(7) -0.1822(6) -0.1078(13) 0.054(4) Uani 1 1
1 d . . .
H15 H -0.065036 -0.196830 -0.157798 0.064 Uiso 1 1 calc
R U . . .
C13 C -0.2190(9) -0.2776(6) -0.3123(16) 0.072(5) Uani 1 1
1 d . . .
H13A H -0.196691 -0.287506 -0.240530 0.108 Uiso 1 1 calc
R U . . .
H13B H -0.265456 -0.266419 -0.297166 0.108 Uiso 1 1 calc
R U . . .
H13C H -0.195767 -0.244163 -0.348664 0.108 Uiso 1 1 calc
R U . . .
C8 C -0.2234(6) -0.4826(5) -0.2833(11) 0.037(3) Uani 1 1
d . . .
H8 H -0.271611 -0.488149 -0.263389 0.044 Uiso 1 1 calc R
U . . .
C5 C -0.1709(7) -0.5712(5) -0.2356(11) 0.045(3) Uani 1 1
d . . .
C4 C -0.1819(6) -0.4720(5) -0.1742(10) 0.036(3) Uani 1 1
d . . .
H4 H -0.212017 -0.462398 -0.108697 0.043 Uiso 1 1 calc R
U . . .
C10 C -0.1436(6) -0.4145(5) -0.3955(8) 0.029(2) Uani 1 1
d . . .
H10 H -0.126532 -0.432897 -0.467413 0.035 Uiso 1 1 calc
R U . . .
C2 C -0.0743(6) -0.4255(5) -0.1025(10) 0.034(2) Uani 1 1
d . . .

```

```

H2A H -0.094440 -0.424905 -0.025503 0.041 Uiso 1 1 calc
R U . . .
H2B H -0.050309 -0.463833 -0.111462 0.041 Uiso 1 1 calc
R U . . .
C11 C -0.2174(7) -0.3314(5) -0.3909(13) 0.049(3) Uani 1
1 d . . .
F3 F -0.0587(8) -0.0266(5) -0.1474(19) 0.171(8) Uani 1 1
d . . .
C9 C -0.2162(6) -0.4343(5) -0.3731(8) 0.029(2) Uani 1 1
d . . .
H9 H -0.237438 -0.447655 -0.445806 0.034 Uiso 1 1 calc R
U . . .
C1 C -0.0365(5) -0.3202(5) -0.0779(9) 0.031(2) Uani 1 1
d . . .
C19 C 0.0675(9) -0.1387(8) 0.034(2) 0.098(7) Uani 1 1 d
. . .
C21 C 0.0657(8) -0.1988(7) 0.0091(16) 0.072(5) Uani 1 1
d . . .
H21 H 0.097918 -0.224996 0.040975 0.086 Uiso 1 1 calc R
U . . .
C7 C -0.2271(9) -0.6085(6) -0.1805(14) 0.069(5) Uani 1 1
d . . .
H7A H -0.209402 -0.629693 -0.114069 0.104 Uiso 1 1 calc
R U . . .
H7B H -0.244102 -0.637440 -0.235853 0.104 Uiso 1 1 calc
R U . . .
H7C H -0.263477 -0.582094 -0.156546 0.104 Uiso 1 1 calc
R U . . .
C6 C -0.1131(9) -0.6066(7) -0.2768(13) 0.071(5) Uani 1 1
d . . .
H6A H -0.077041 -0.579652 -0.300061 0.106 Uiso 1 1 calc
R U . . .
H6B H -0.126860 -0.630955 -0.341917 0.106 Uiso 1 1 calc
R U . . .
H6C H -0.097121 -0.632638 -0.215557 0.106 Uiso 1 1 calc
R U . . .
C12 C -0.2504(7) -0.3201(6) -0.5056(14) 0.061(4) Uani 1
1 d . . .
H12A H -0.226014 -0.288748 -0.546093 0.092 Uiso 1 1 calc
R U . . .
H12B H -0.296763 -0.307575 -0.493807 0.092 Uiso 1 1 calc
R U . . .
H12C H -0.249627 -0.356849 -0.550814 0.092 Uiso 1 1 calc
R U . . .
C16 C -0.0298(8) -0.1215(6) -0.0780(19) 0.075(5) Uani 1
1 d . . .
C14 C 0.0167(6) -0.2206(6) -0.0627(12) 0.047(3) Uani 1 1
d . . .
F2 F -0.1119(11) -0.1008(8) -0.214(2) 0.193(10) Uani 1 1
d . . .
C18 C 0.0202(10) -0.0997(7) -0.010(3) 0.110(9) Uani 1 1
d . . .
H18 H 0.022646 -0.058288 0.005832 0.132 Uiso 1 1 calc R
U . . .
F1 F -0.1310(7) -0.0692(7) -0.052(2) 0.167(9) Uani 1 1 d
. . .

```

C17 C -0.0812(13) -0.0796(9) -0.126(3) 0.114(10) Uani 1
 1 d . . .
 F6 F 0.1113(18) -0.130(3) 0.220(2) 0.41(4) Uani 1 1 d .
 F5 F 0.1800(9) -0.1376(10) 0.093(2) 0.195(10) Uani 1 1 d
 C20 C 0.121(2) -0.116(2) 0.118(6) 0.24(3) Uani 1 1 d . .
 F4 F 0.1337(16) -0.0636(11) 0.109(5) 0.40(3) Uani 1 1 d

loop_

_atom_site_aniso_label
 _atom_site_aniso_U_11
 _atom_site_aniso_U_22
 _atom_site_aniso_U_33
 _atom_site_aniso_U_23
 _atom_site_aniso_U_13
 _atom_site_aniso_U_12
 S1 0.0489(17) 0.0398(16) 0.063(2) -0.0166(16) 0.0268(16)
 0.0073(14)
 O5 0.048(5) 0.021(4) 0.054(5) 0.013(4) -0.001(4)
 0.002(3)
 O1 0.033(4) 0.031(4) 0.031(4) 0.004(3) 0.013(3) 0.001(3)
 O2 0.074(6) 0.028(4) 0.056(6) 0.015(4) -0.022(5) -
 0.010(4)
 O4 0.038(4) 0.036(4) 0.057(5) 0.005(4) 0.011(4) 0.010(4)
 O3 0.062(6) 0.028(4) 0.041(5) 0.010(4) -0.014(4) -
 0.004(4)
 N1 0.035(5) 0.033(5) 0.026(4) -0.010(4) 0.012(4)
 0.005(4)
 N2 0.029(5) 0.043(6) 0.064(7) -0.013(5) 0.009(5) -
 0.001(4)
 C3 0.029(5) 0.015(4) 0.050(7) -0.004(5) -0.005(5) -
 0.002(4)
 C15 0.052(8) 0.044(7) 0.065(9) -0.015(7) -0.010(7) -
 0.008(6)
 C13 0.090(12) 0.035(7) 0.091(13) -0.008(8) 0.007(11)
 0.012(8)
 C8 0.030(6) 0.029(6) 0.052(8) 0.002(5) -0.005(5) -
 0.014(4)
 C5 0.064(9) 0.028(6) 0.043(7) 0.005(5) -0.014(6) -
 0.006(6)
 C4 0.031(6) 0.044(6) 0.033(6) 0.003(5) 0.011(5) -
 0.012(5)
 C10 0.046(6) 0.039(6) 0.003(4) 0.006(4) 0.011(4) -
 0.001(5)
 C2 0.046(6) 0.023(5) 0.033(6) 0.002(5) 0.006(5) -
 0.002(5)
 C11 0.059(8) 0.027(6) 0.060(9) 0.006(6) 0.015(7)
 0.016(6)
 F3 0.125(11) 0.062(7) 0.32(3) 0.059(12) -0.032(14)
 0.000(7)
 C9 0.040(6) 0.044(6) 0.002(4) 0.002(4) -0.011(4) -
 0.001(5)
 C1 0.021(5) 0.047(6) 0.026(5) -0.007(5) 0.017(4)
 0.019(4)


```

c19 0.076(11) 0.066(11) 0.15(2) -0.048(12) -0.053(13) -
0.005(9)
c21 0.059(9) 0.055(9) 0.101(13) -0.020(10) -0.028(10)
0.013(7)
c7 0.094(12) 0.047(8) 0.067(10) 0.022(7) -0.026(9) -
0.032(8)
c6 0.094(13) 0.069(10) 0.049(9) 0.010(7) -0.021(9)
0.022(10)
c12 0.059(8) 0.052(8) 0.072(10) 0.018(8) -0.010(8)
0.015(7)
c16 0.059(9) 0.033(7) 0.134(16) -0.008(9) -0.015(11) -
0.008(7)
c14 0.036(6) 0.041(7) 0.064(9) -0.014(6) -0.011(6) -
0.002(5)
F2 0.192(18) 0.122(13) 0.26(2) -0.008(14) -0.130(19)
0.071(13)
c18 0.090(14) 0.039(8) 0.20(3) -0.032(13) -0.040(17)
0.000(9)
F1 0.085(9) 0.113(11) 0.30(3) 0.032(14) 0.010(13)
0.034(8)
c17 0.086(16) 0.049(11) 0.21(3) 0.001(15) -0.042(19)
0.008(10)
F6 0.23(3) 0.81(11) 0.19(2) -0.19(4) -0.08(2) -0.19(5)
F5 0.111(12) 0.23(2) 0.24(2) -0.088(18) -0.099(15) -
0.013(14)
c20 0.15(3) 0.17(3) 0.39(7) -0.18(4) -0.19(4) 0.03(3)
F4 0.27(3) 0.162(19) 0.76(8) -0.19(3) -0.34(4) 0.002(19)

```

_geom_special_details

```

;
All esds (except the esd in the dihedral angle between
two l.s. planes)
are estimated using the full covariance matrix. The
cell esds are taken
into account individually in the estimation of esds in
distances, angles
and torsion angles; correlations between esds in cell
parameters are only
used when they are defined by crystal symmetry. An
approximate (isotropic)
treatment of cell esds is used for estimating esds
involving l.s. planes.
;

```

```

loop_
  _geom_bond_atom_site_label_1
  _geom_bond_atom_site_label_2
  _geom_bond_distance
  _geom_bond_site_symmetry_2
  _geom_bond_publ_flag
s1 c1 1.701(9) . ?
o5 c10 1.434(12) . ?
o5 c11 1.441(15) . ?
o1 c10 1.413(13) . ?
o1 c3 1.439(13) . ?
o2 c5 1.412(15) . ?
o2 c4 1.430(15) . ?

```

O4 C9 1.419(13) . ?
 O4 C11 1.422(15) . ?
 O3 C8 1.419(14) . ?
 O3 C5 1.439(14) . ?
 N1 C1 1.321(13) . ?
 N1 C2 1.455(14) . ?
 N1 H1 0.8700 . ?
 N2 C1 1.344(14) . ?
 N2 C14 1.413(15) . ?
 N2 H2 0.8700 . ?
 C3 C2 1.505(16) . ?
 C3 C4 1.538(14) . ?
 C3 H3 0.9900 . ?
 C15 C14 1.385(18) . ?
 C15 C16 1.391(18) . ?
 C15 H15 0.9400 . ?
 C13 C11 1.506(19) . ?
 C13 H13A 0.9700 . ?
 C13 H13B 0.9700 . ?
 C13 H13C 0.9700 . ?
 C8 C9 1.503(15) . ?
 C8 C4 1.531(17) . ?
 C8 H8 0.9900 . ?
 C5 C6 1.47(2) . ?
 C5 C7 1.53(2) . ?
 C4 H4 0.9900 . ?
 C10 C9 1.527(15) . ?
 C10 H10 0.9900 . ?
 C2 H2A 0.9800 . ?
 C2 H2B 0.9800 . ?
 C11 C12 1.51(2) . ?
 F3 C17 1.28(2) . ?
 C9 H9 0.9900 . ?
 C19 C21 1.37(2) . ?
 C19 C18 1.38(3) . ?
 C19 C20 1.52(3) . ?
 C21 C14 1.369(19) . ?
 C21 H21 0.9400 . ?
 C7 H7A 0.9700 . ?
 C7 H7B 0.9700 . ?
 C7 H7C 0.9700 . ?
 C6 H6A 0.9700 . ?
 C6 H6B 0.9700 . ?
 C6 H6C 0.9700 . ?
 C12 H12A 0.9700 . ?
 C12 H12B 0.9700 . ?
 C12 H12C 0.9700 . ?
 C16 C18 1.35(3) . ?
 C16 C17 1.49(3) . ?
 F2 C17 1.28(3) . ?
 C18 H18 0.9400 . ?
 F1 C17 1.33(3) . ?
 F6 C20 1.24(9) . ?
 F5 C20 1.30(5) . ?
 C20 F4 1.20(6) . ?

loop_

```

_geom_angle_atom_site_label_1
_geom_angle_atom_site_label_2
_geom_angle_atom_site_label_3
_geom_angle
_geom_angle_site_symmetry_1
_geom_angle_site_symmetry_3
_geom_angle_publ_flag
C10 O5 C11 110.0(9) . . ?
C10 O1 C3 114.6(7) . . ?
C5 O2 C4 109.9(9) . . ?
C9 O4 C11 107.8(8) . . ?
C8 O3 C5 106.7(10) . . ?
C1 N1 C2 125.8(9) . . ?
C1 N1 H1 117.1 . . ?
C2 N1 H1 117.1 . . ?
C1 N2 C14 126.0(10) . . ?
C1 N2 H2 117.0 . . ?
C14 N2 H2 117.0 . . ?
O1 C3 C2 108.5(8) . . ?
O1 C3 C4 108.9(8) . . ?
C2 C3 C4 111.2(9) . . ?
O1 C3 H3 109.4 . . ?
C2 C3 H3 109.4 . . ?
C4 C3 H3 109.4 . . ?
C14 C15 C16 119.0(13) . . ?
C14 C15 H15 120.5 . . ?
C16 C15 H15 120.5 . . ?
C11 C13 H13A 109.5 . . ?
C11 C13 H13B 109.5 . . ?
H13A C13 H13B 109.5 . . ?
C11 C13 H13C 109.5 . . ?
H13A C13 H13C 109.5 . . ?
H13B C13 H13C 109.5 . . ?
O3 C8 C9 107.4(10) . . ?
O3 C8 C4 104.6(9) . . ?
C9 C8 C4 114.5(9) . . ?
O3 C8 H8 110.0 . . ?
C9 C8 H8 110.0 . . ?
C4 C8 H8 110.0 . . ?
O2 C5 O3 105.1(9) . . ?
O2 C5 C6 109.4(12) . . ?
O3 C5 C6 108.4(11) . . ?
O2 C5 C7 108.6(12) . . ?
O3 C5 C7 110.4(11) . . ?
C6 C5 C7 114.4(12) . . ?
O2 C4 C8 104.2(9) . . ?
O2 C4 C3 109.7(9) . . ?
C8 C4 C3 111.6(9) . . ?
O2 C4 H4 110.4 . . ?
C8 C4 H4 110.4 . . ?
C3 C4 H4 110.4 . . ?
O1 C10 O5 109.1(9) . . ?
O1 C10 C9 112.9(7) . . ?
O5 C10 C9 103.8(9) . . ?
O1 C10 H10 110.3 . . ?
O5 C10 H10 110.3 . . ?
C9 C10 H10 110.3 . . ?

```

N1 C2 C3 112.0(9) . . ?
 N1 C2 H2A 109.2 . . ?
 C3 C2 H2A 109.2 . . ?
 N1 C2 H2B 109.2 . . ?
 C3 C2 H2B 109.2 . . ?
 H2A C2 H2B 107.9 . . ?
 O4 C11 O5 103.9(8) . . ?
 O4 C11 C12 111.2(12) . . ?
 O5 C11 C12 109.7(11) . . ?
 O4 C11 C13 108.6(12) . . ?
 O5 C11 C13 109.6(13) . . ?
 C12 C11 C13 113.4(11) . . ?
 O4 C9 C8 109.1(9) . . ?
 O4 C9 C10 103.4(9) . . ?
 C8 C9 C10 114.5(9) . . ?
 O4 C9 H9 109.9 . . ?
 C8 C9 H9 109.9 . . ?
 C10 C9 H9 109.9 . . ?
 N1 C1 N2 115.8(9) . . ?
 N1 C1 S1 122.2(9) . . ?
 N2 C1 S1 121.9(8) . . ?
 C21 C19 C18 121.1(16) . . ?
 C21 C19 C20 119(2) . . ?
 C18 C19 C20 120(2) . . ?
 C19 C21 C14 119.6(15) . . ?
 C19 C21 H21 120.2 . . ?
 C14 C21 H21 120.2 . . ?
 C5 C7 H7A 109.5 . . ?
 C5 C7 H7B 109.5 . . ?
 H7A C7 H7B 109.5 . . ?
 C5 C7 H7C 109.5 . . ?
 H7A C7 H7C 109.5 . . ?
 H7B C7 H7C 109.5 . . ?
 C5 C6 H6A 109.5 . . ?
 C5 C6 H6B 109.5 . . ?
 H6A C6 H6B 109.5 . . ?
 C5 C6 H6C 109.5 . . ?
 H6A C6 H6C 109.5 . . ?
 H6B C6 H6C 109.5 . . ?
 C11 C12 H12A 109.5 . . ?
 C11 C12 H12B 109.5 . . ?
 H12A C12 H12B 109.5 . . ?
 C11 C12 H12C 109.5 . . ?
 H12A C12 H12C 109.5 . . ?
 H12B C12 H12C 109.5 . . ?
 C18 C16 C15 120.6(15) . . ?
 C18 C16 C17 119.6(16) . . ?
 C15 C16 C17 119.6(17) . . ?
 C21 C14 C15 120.2(12) . . ?
 C21 C14 N2 119.4(12) . . ?
 C15 C14 N2 120.4(11) . . ?
 C16 C18 C19 119.4(15) . . ?
 C16 C18 H18 120.3 . . ?
 C19 C18 H18 120.3 . . ?
 F3 C17 F2 110(3) . . ?
 F3 C17 F1 103(2) . . ?
 F2 C17 F1 103(2) . . ?

F3 C17 C16 114.1(19) . . ?
F2 C17 C16 113(2) . . ?
F1 C17 C16 112(3) . . ?
F6 C20 F4 111(4) . . ?
F6 C20 F5 105(4) . . ?
F4 C20 F5 98(6) . . ?
F6 C20 C19 115(6) . . ?
F4 C20 C19 115(5) . . ?
F5 C20 C19 111(3) . . ?



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Özer IŞILAR

Doğum Tarihi : 1987

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Durumu

Lisans :Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi
Kimya Bölümü (2010)

Yüksek Lisans :Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı (2014)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl/Yıllar

:Kırıkkale Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü (2014 -)

Yayınları (SCI)

Tombul, M., Bulut, A., Türk, M., Uçar, B., Işlar, Ö., Synthesis and biological activity of ferrocenyl furoyl derivatives, *Inorg Nano-Met Chem.* 47, 6, 865-869, 2017.

Işlar, Ö., Bulut, A., Sahin Yaglioglu, A., Demirtaş, İ., Arat, E., Türk, M., Synthesis and biological evaluation of novel urea, thiourea and squaramide diastereomers possessing sugar backbone, *Carbohydr Res.* 492, 107991, 2020.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan bildiriler

Özer Işlar, Adnan Bulut, Mustafa Tombul, Mustafa Türk (2017). Synthesis of aryl-heteroaryl ferrocenyl compounds and investigation of their biological activities. ITPCCS 2017 4th International Turk-Pak Conference on Chemical Sciences (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)

Özer Işlar, Ahmet Koçak, Sait Malkondu, Mahmut Kuş (2017). Synthesis and characterization of novel perylene monoanhydrides and perylene monoimides. ITPCCS, 4 th International Turk-Pak Conference on Chemical Sciences, KONYA (Özet Bildiri/Poster)

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan bildiriler

Sait Malkondu, Nefise Kılıç, Özer Işlar, Nuriye Koçak, Ahmet Koçak (2011). Aza crown eter ve floren bazlı yeni bir reseptörün sentezi ve karakterizasyonu. 25. Ulusal Kimya Kongresi (Özet Bildiri/Poster)

Özer Işlar, Adnan Bulut, Mustafa Tombul (2014) Ferrosenil keton türevlerinin redüktif deoksijenasyonu. 2. Ulusal Organik Kimya Kongresi (Özet Bildiri/Poster)

Özer Işlar, Adnan Bulut (2017) Karbohidrat temelli üre-tiyooüre organokatalizörlerin sentezi ve asimetrik Henry reaksiyonu uygulaması. 29. Ulusal Kimya Kongresi (Özet Bildiri/Poster)

Adnan Bulut, Mustafa Tombul, Özer Işlar, Metin Güzelcan (2017) Kiral ferrosenil alkol türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivitesinin incelenmesi. 29. Ulusal Kimya Kongresi (Özet Bildiri/Poster)

Projelerde Yaptığı Görevler

Kiral heteroaril ferrosenil alkollerin sentezi ve biyolojik aktivitesinin incelenmesi. Yükseköğretim Kurumları Tarafından Destekli Bilimsel Araştırma Projesi. 08.06.2015 - 24.12.2017. (Araştırmacı)

Kiral monosakkarit temelli yeni organokatalizörlerin sentezi ve asimetrik Henry reaksiyonunda uygulanması. Yükseköğretim Kurumları Tarafından Destekli Bilimsel Araştırma Projesi. 25-09-2017 - Devam ediyor. (Araştırmacı)

Araştırma Alanları

Asimetrik sentez, Organokataliz, Karbohidrat kimyası.