

Amit Köprülü Artesunat Benzotiyofen Türevlerinin Sentezi

Tamerlan MAMMADOV

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Kimya Anabilim Dalı

Temmuz 2024

Synthesis of Amide-Bridged Artesunate Benzothiophene Derivatives

Tamerlan MAMMADOV

**MASTER OF SCIENCE THESIS**

Department of Chemistry

July 2024

Amit Köprölü Artesunat Benzotiyofen Türevlerinin Sentezi

Tamerlan MAMMADOV

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği Uyarınca

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalında

YÜKSEK LİSANS TEZİ

olarak hazırlanmıştır.

Danışman: Prof. Dr. Arif KIVRAK

İkinci Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Ömrüye ÖZOK ARICI

“Bu tez ESOGÜ-BAP tarafından FYL-2023-2957 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir.”

Temmuz 2024

## ONAY

Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi **Tamerlan Mammadov'un** YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı “Amit Köprülü Artesunat Benzotiyofen Türevlerinin Sentezi” başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek oybirliği ile kabul edilmiştir.

**Danışman** : Prof. Dr. Arif KIVRAK

**İkinci Danışman** : Dr. Öğr. Üyesi Ömrüye ÖZOK ARICI

### Yüksek Lisans Tez Savunma Jürisi:

Üye: Prof. Dr. Arif KIVRAK

Üye: Prof. Dr. Nihan ÇELEBİ

Üye: Doç. Dr. Müjgan YAMAN

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ..... tarih ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fatma TÜMSEK

Enstitü Müdürü

## ETİK BEYAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Prof. Dr. Arif KIVRAK ve Dr. Öğr. Üyesi Ömrüye ÖZOK ARICI danışmanlığında hazırlamış olduğum “Amit Köprülü Artesunat Benzotiyofen Türevlerinin Sentezi” başlıklı Yüksek Lisans tezimin özgün bir çalışma olduğunu; tez çalışmamın tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallarına uygun davrandığımı; tezimde verdiğim bilgileri, verileri akademik ve bilimsel ilke ve kurallara uygun olarak elde ettiğimi; tez çalışmamda yararlandığım eserlerin tümüne atıf yaptığımı ve kaynak gösterdiğimi ve bilgi, belge ve sonuçları bilimsel etik ilke ve kurallara göre sunduğumu beyan ederim. 22/07/2024

Tamerlan MAMMADOV

İmza

## ÖZET

Doğal bir ürün olan artemisinin molekülü, 1970 yılında Dr. Tu YouYou tarafından keşfi gerçekleştirilen ve hala günümüzde en etkili sıtma ilacı olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda yalnızca sıtma tedavisinde değil kanser gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Artemisininle birlikte artemisinin türevlerinin de etkili olduğu bulunmuştur. Literatür çalışmalarına bakıldığında çoğunluğunu artemisinin ve yarı sentetik türevlerinden artemer, dihidroartemisinin ve artesunat yeni biyolojik etkileri üzerinedir. Bu çalışmada, biyolojik etkisi ile önemi bilinen benzotiyofen ile amit köprülü artemisinin molekülü birleştirilerek farklı türevler sentezlenmiştir. Benzotiyofen ve türevleri, anti-inflamatuar, anti-kanser, anti-fungal ve anti-depresan biyolojik özellik göstermektedir. Yapısında benzotiyofen gibi heteroaromatik grup bulunduran türevler biyolojik etkiyi arttırdığı bilinmektedir.

Çalışmamızda doğal ürün olan Pelin bitkisinden izole edilen artemisinin molekülü ile benzotiyofen kullanılarak amit köprülü artemisinin-benzotiyofen yeni türevleri tasarlanmıştır ve sentezi gerçekleştirilerek karakterizasyonu yapılmıştır. İlk olarak geliştirilen yöntemler (Elektrofilik halkalaşma tepkimesi, Sonagashira kenetlenme tepkimesi, Steglich esterleşme tepkimesi ve Suzuki Miyaura kenetlenme reaksiyonu) kullanılarak amit köprülü artesunat-benzotiyofenin bulunduğu 9 türev oldukça iyi verimler ile sentezlenmiştir. Sentezlenen final ürünlerinin molekül aydınlatması spektroskopik yöntemler ile teşhis edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Anti-kanser, Artemisinin, Benzotiyofen, Doğal ürünler, Pelin Otu

## SUMMARY

The artemisinin molecule, a natural product, was discovered by Dr. Tu YouYou in 1970 and is still the most effective malaria drug used today. Recently, not only the treatment of malaria but also various treatments such as cancer have been used. It has been revealed that artemisinin is also effective along with artemisinin. Literature studies show that the majority of them focus on the new biological effects of artemisinin and its semi-synthetic derivatives such as artemether, dihydroartemisinin, and artesunate.

In this study, different derivatives were synthesized by combining the artemisinin molecule with a benzothiophene-amide bridge. Benzothiophene and its derivatives exhibit anti-inflammatory, anti-cancer, anti-fungal, and anti-depressant biological properties. It is known that derivatives containing a heteroaromatic group such as benzothiophene increase the biological activity.

In our study, new artemisinin-benzothiophene derivatives with an amide bridge were designed using the artemisinin molecule isolated from the Pelin plant, a natural product, and benzothiophene, and their synthesis and characterization were carried out. First, using the developed methods (electrophilic cyclization reaction, Sonogashira coupling reaction, Steglich esterification reaction, and Suzuki-Miyaura coupling reaction), 9 derivatives containing amide-bridged artesunate-benzothiophene were synthesized with quite good yields. The molecular elucidation of the synthesized final products was identified by spectroscopic methods.

**Keywords:** Anti-cancer, Artemisinin, Benzothiophene, Natural products, Wormwood

.

## TEŞEKKÜR

Değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Arif KIVRAK'a, yüksek lisans çalışmalarım boyunca araştırma sürecimde bana sağladığı bilgi, destek ve tecrübelerini esirgemediği için en içten şükranlarımı sunuyorum.

Laboratuvar çalışmalarımda yardımcı olan Dr. Öğretim Üyesi Ömrüye Özok Arıcı'ya teşekkür etmek isterim ki değerli katkıları ve rehberliği olmadan bu çalışmanın tamamlanması mümkün olmazdı.

Her zaman bana destek olan çok kıymetli annem Zulfiyya Mammadova, babam Firdovsi Mammadov ve abim Ali Nasibzade'ye gönülden sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

‘Amit Köprülü Artesunat Benzotiyofen Türevlerinin Sentezi’ başlıklı FYL-2023-2957 no’lu tez projemi destekleyen **ESOGU BAP’a** teşekkür ederim.

Tamerlan Mammadov

Temmuz 2024

## İÇİNDEKİLER

Sayfa

|                                                                                         |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>ÖZET .....</b>                                                                       | <b>vi</b>   |
| <b>SUMMARY .....</b>                                                                    | <b>vii</b>  |
| <b>TEŞEKKÜR.....</b>                                                                    | <b>viii</b> |
| <b>İÇİNDEKİLER.....</b>                                                                 | <b>ix</b>   |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>                                                             | <b>xiii</b> |
| <b>ÇİZELGELER DİZİNİ.....</b>                                                           | <b>xv</b>   |
| <b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....</b>                                              | <b>xvi</b>  |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>                                                           | <b>1</b>    |
| <b>2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI.....</b>                                                    | <b>2</b>    |
| 2.1. Heterosiklik bileşikler .....                                                      | 2           |
| 2.2. Artemisinin .....                                                                  | 4           |
| 2.3. Doğal ürünler:.....                                                                | 9           |
| 2.4. Benzotiyofenler .....                                                              | 10          |
| <b>3. MATERYAL VE YÖNTEM .....</b>                                                      | <b>14</b>   |
| 3.1. Materyal.....                                                                      | 14          |
| 3.1.1. Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler .....                                       | 14          |
| 3.1.2. Deneyde Kullanılan Cihazlar .....                                                | 14          |
| <b>4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR .....</b>                                                     | <b>15</b>   |
| 4.1. 2-Alkinil-tiyoanisol ile 3-iyodo-2-(aril/alkil)benzotiyofen türevleri sentezi..... | 15          |
| 4.1.1. 2-Alkinil-tiyoanisol için genel sentez yöntemi.....                              | 15          |
| 4.1.2. 3-İyodo-2-arilibenzotiyofen için genel sentez yöntemi.....                       | 15          |
| 4.1.3. Metil(2-(feniletinil)fenil)sülfan sentezi .....                                  | 16          |
| 4.1.4. 3-İyodo-2-fenilbenzo[b]tiyofen sentezi .....                                     | 16          |
| 4.1.5. (2-(Hept-1-in-1-il)fenil)(metil)sülfan Sentezi .....                             | 17          |
| 4.1.6. 3-İyodo-2-pentilbenzo[b]tiyofen Sentezi .....                                    | 17          |
| 4.1.7. Metil(2-(p-toliletinil)fenil)sülfan Sentezi .....                                | 18          |
| 4.1.8. 3-İyodo-2-(p-tolil)benzo[b]tiyofen sentezi.....                                  | 18          |
| 4.1.9. 4/5- (2-Aril / alkil-benzotiyofen-3-il) aril-aldehit genel sentez yöntemi.....   | 19          |
| 4.1.10. 04-(2-Fenilbenzo[b]tiyofen-3-il)benzaldehit sentezi.....                        | 19          |
| 4.1.11. 5-(2-Fenilbenzo[b]tiyofen-3-il)tiyofen-2-karbaldehit sentezi .....              | 20          |
| 4.1.12. 5-(2-Fenilbenzo[b]tiyofen-3-il)furan-2-karbaldehit sentezi .....                | 21          |

## İÇİNDEKİLER

Sayfa

|                                                                                                                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.1.13. 4-(2-Pentilbenzo[b]tiyofen-3-il)benzaldehit sentezi.....                                                                                                                                                         | 21 |
| 4.1.14. 5-(2-Pentilbenzo[b]tiyofen-3-il)tiyofen-2-karbaldehit sentezi .....                                                                                                                                              | 22 |
| 4.1.15. 5-(2-Pentilbenzo[b]tiyofen-3-il)furan-2-karbaldehit sentezi .....                                                                                                                                                | 22 |
| 4.1.16. 4-(2-(p-Tolil)benzo[b]tiyofen-3-il)benzaldehit sentezi .....                                                                                                                                                     | 23 |
| 4.1.17. 5-(2-(p-Tolil )benzotiyofen-3-il) tiyofen 2- karbaldehit sentezi .....                                                                                                                                           | 24 |
| 4.1.18. 5-(2-(p-Tolil)benzo[b]tiyofen-3-il)furan-2-karbaldehit sentezi .....                                                                                                                                             | 24 |
| 4.1.19. (4-(2-Fenil benzotiyofen-3-il)fenil) metanamin sentezi .....                                                                                                                                                     | 25 |
| 4.1.20. (5-(2-fenil benzotiyofen-3-il)tiyofen 2-il ) metanamin sentezi .....                                                                                                                                             | 25 |
| 4.1.21. (5-(2-fenil benzotiyofen-3-il)furan 2-il) metanamin sentezi .....                                                                                                                                                | 26 |
| 4.1.22. (4-(2-Pentil benzotiyofen-3-il)fenil) metanamin sentezi .....                                                                                                                                                    | 26 |
| 4.1.23. (5-(2-Pentil benzotiyofen-3-il)tiyofen-2-il ) metanamin sentezi .....                                                                                                                                            | 27 |
| 4.1.24. (5-(2-Pentil benzotiyofen-3-il)furan 2-il) metanamin sentezi .....                                                                                                                                               | 27 |
| 4.1.25. (4-(2-(p-Tolil)benzotiyofen-3-il)fenil) metanamin sentezi .....                                                                                                                                                  | 28 |
| 4.1.26. (5-(2-(p-tolil)benzotiyoen-3-il)tiyofen-2-il) metanamin sentezi .....                                                                                                                                            | 28 |
| 4.1.27. (5-(2-(p-tolil)benzotiyofen-3-il)furan-2-il) metanamin sentezi.....                                                                                                                                              | 29 |
| 4.1.28. (3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-3,6,9-trimetildekahidro-12H-3,12-<br>epoksi[1,2]dioksepino[4,3-i]izokromen-10-il 4-okso-4-((4-(2-fenilbenzo[b]tiyofen-3-<br>il)benzil)amino)bütanoat sentezi .....               | 29 |
| 4.1.29. (3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-3,6,9-trimetildekahidro-12H-3,12-<br>epoksi[1,2]dioksepino[4,3-i]izokromen-10-il 4-okso-4-(((5-(2-fenilbenzo[b]tiyofen-3-<br>il)tiyofen-2-il)metil)amino)bütanoat sentezi .....  | 30 |
| 4.1.30. (3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-3,6,9-trimetildekahidro-12H-3,12-<br>epoksi[1,2]dioksepino[4,3-i]izokromen-10-il 4-okso-4-(((5-(2-fenilbenzo[b]tiyofen-3-<br>il)furan-2-il)metil)amino)bütanoat sentezi .....    | 31 |
| 4.1.31. (3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-3,6,9-trimetildekahidro-12H-3,12-<br>epoksi[1,2]dioksepino[4,3-i]izokromen-10-il 4-okso-4-((4-(2-pentilbenzo[b]tiyofen-3-<br>il)benzil)amino)bütanoat sentezi .....              | 32 |
| 4.1.32. (3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-3,6,9-trimetildekahidro-12H-3,12-<br>epoksi[1,2]dioksepino[4,3-i]izokromen-10-il 4-okso-4-(((5-(2-pentilbenzo[b]tiyofen-<br>3-il)tiyofen-2-il)metil)amino)bütanoat sentezi ..... | 33 |
| 4.1.33. (3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-3,6,9-trimetildekahidro-12H-3,12-<br>epoksi[1,2]dioksepino[4,3-i]izokromen-10-il 4-okso-4-(((5-(2-pentilbenzo[b]tiyofen-<br>3-il)furan-2-il)metil)amino)bütanoat sentezi .....   | 34 |

|                                                                                                                                                                                                                     |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.1.34. (3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-3,6,9-trimetildekahidro-12H-3,12-epoksi[1,2]dioksepino[4,3-i]izokromen-10-il 4-okso-4-((4-(2-(p-tolil)benzo[b]tiyofen-3-il)benzil)amino)bütanoat sentezi .....              | 35        |
| 4.1.35. (3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-3,6,9-trimetildekahidro-12H-3,12-epoksi[1,2]dioksepino[4,3-i]izokromen-10-il 4-okso-4-(((5-(2-(p-tolil)benzo[b]tiyofen-3-il)tiyofen-2-il)metil)amino)bütanoat sentezi ..... | 36        |
| 4.1.36. (3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-3,6,9-trimetildekahidro-12H-3,12-epoksi[1,2]dioksepino[4,3-i]izokromen-10-il 4-okso-4-(((5-(2-(p-tolil)benzo[b]tiyofen-3-il)furan-2-il)metil)amino)bütanoat sentezi .....   | 37        |
| <b>5. BULGULAR VE TARTIŞMA.....</b>                                                                                                                                                                                 | <b>38</b> |
| 5.1. Sonogashira kenetlenme tepkimesi ile etinil türevlerinin sentezi .....                                                                                                                                         | 38        |
| 5.2. Elektrofilik Halkalaşma Tepkimesi kullanılarak Benzo[b]tiyofen Sentezi.....                                                                                                                                    | 40        |
| 5.3. Suzuki Miyaura Kenetlenme Tepkimesi kullanılarak Aldehitlerin Sentezi .....                                                                                                                                    | 41        |
| 5.3.1. 3-İyodo-benzotiyofenler ile 4-formilfenil boronik asit arasındaki tepkimeler..                                                                                                                               | 41        |
| 5.4. Birincil Amin Sentezi .....                                                                                                                                                                                    | 45        |
| 5.5. Amit Köprülü Artesunate-Benzotiyofen Hibrit Molekülleri .....                                                                                                                                                  | 45        |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>                                                                                                                                                                                   | <b>49</b> |
| <b>KAYNAKLAR DİZİNİ.....</b>                                                                                                                                                                                        | <b>51</b> |
| <b>EK AÇIKLAMALAR .....</b>                                                                                                                                                                                         | <b>55</b> |
| Ek Açıklama-A: 3.1 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR Spektrumları. ....                                                                                                                       | 55        |
| Ek Açıklama-B: 3.2 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR Spektrumları. ....                                                                                                                       | 56        |
| Ek Açıklama-C: 3.3 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR Spektrumları. ....                                                                                                                       | 57        |
| Ek Açıklama-Ç: 4.1 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR Spektrumları. ....                                                                                                                       | 58        |
| Ek Açıklama-D: 4.2 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR Spektrumları. ....                                                                                                                       | 59        |
| Ek Açıklama-E: 4.3 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR Spektrumları.....                                                                                                                        | 60        |
| Ek Açıklama-F: 6.1 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR Spektrumları. ....                                                                                                                       | 61        |
| Ek Açıklama-G: 6.2 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR Spektrumları. ....                                                                                                                       | 62        |
| Ek Açıklama-H: 6.3 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR Spektrumları. ....                                                                                                                       | 63        |
| Ek Açıklama-I: 6.4 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR Spektrumları.....                                                                                                                        | 64        |
| Ek Açıklama-J: 6.5 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR Spektrumları. ....                                                                                                                       | 65        |
| Ek Açıklama-K: 6.6 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR Spektrumları. ....                                                                                                                       | 66        |
| Ek Açıklama-L: 6.7 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR Spektrumları.....                                                                                                                        | 67        |
| Ek Açıklama-M: 6.8 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR Spektrumları.....                                                                                                                        | 68        |

|                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Ek Açıklama-N: 6.9 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR, $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları. .... | 69 |
| Ek Açıklama-O: 8.1 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR, $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları. .... | 70 |
| Ek Açıklama-P: 8.2 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR, $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları. .... | 71 |
| Ek Açıklama-Ö: 8.4 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR, $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları. .... | 72 |
| Ek Açıklama-R: 8.5 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR, $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları. .... | 73 |
| Ek Açıklama-S: 8.6 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR, $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları. .... | 74 |
| Ek Açıklama-Ş: 8.7 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR, $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları. .... | 75 |
| Ek Açıklama-T: 8.8 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR, $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları. .... | 76 |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sekil

### Sayfa

|                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1. Heteroaromatik molekül örnekleri.....                                                  | 2  |
| 2.2. Doğal olarak bulunan heterosiklik bileşikler.....                                      | 3  |
| 2.3. Artemisinin molekül yapısı .....                                                       | 4  |
| 2.4. Pelin otu (Artemisia-annua).....                                                       | 5  |
| 2.5. Artemisininin yarı sentetik türevleri.....                                             | 6  |
| 2.6. 10-Deoksoartemisinin sentezi .....                                                     | 6  |
| 2.7. Kükürt köprülü artemisinin yapısı.....                                                 | 7  |
| 2.8. N-Fenilethensulfonamit grubu içeren artemisinin yapıları.....                          | 7  |
| 2.9. Ferrosen-artemisinin hibrit molekülleri.....                                           | 8  |
| 2.10. Artesunat-benzotiyofen ve artemisinin-indol hibrit yapıları .....                     | 8  |
| 2.11. Hidrazin Yakıt pillerindeki anot katalizörü görevini gören artemisinin yapıları ..... | 9  |
| 2.12. Hiyosiyamin, Atropin .....                                                            | 10 |
| 2.13. İlaç üretiminde kullanılan doğal ürünler .....                                        | 10 |
| 2.14. Benzotiyofen yapısı .....                                                             | 11 |
| 2.15. Benzotiyofen ve türevleri .....                                                       | 11 |
| 2.16. Benzotiyofen içeren ilaçlar.....                                                      | 13 |
| 4.1. 2-Alkinil-tiyoanisol ile 3-iyodo-2-(aril/alkil)benzotiyofen türevlerinin sentezi. .... | 15 |
| 4.2. 3.1 numaralı ürünün sentezi .....                                                      | 16 |
| 4.3. 4.1 numaralı ürünün sentezi. ....                                                      | 16 |
| 4.4. 3.2 numaralı ürünün sentezi. ....                                                      | 17 |
| 4.5. 4.2 numaralı ürünün sentezi .....                                                      | 17 |
| 4.6. 3.3 numaralı ürünün sentezi. ....                                                      | 18 |
| 4.7. 4.3 numaralı ürünün sentezi. ....                                                      | 18 |
| 4.8. 4/5- (2-Aril / alkil-benzotiyofen-3-il) aril-aldehit sentezi. ....                     | 19 |
| 4.9. 6.1 numaralı ürünün sentezi. ....                                                      | 19 |
| 4.10. 6.2 numaralı ürünün sentezi .....                                                     | 20 |
| 4.11. 6.3 numaralı ürünün sentezi .....                                                     | 21 |
| 4.12. 6.4 numaralı ürünün sentezi .....                                                     | 21 |
| 4.13. 6.5 numaralı ürünün sentezi .....                                                     | 22 |
| 4.14. 6.6 numaralı ürünün sentezi .....                                                     | 22 |
| 4.15. 6.7 numaralı ürünün sentezi .....                                                     | 23 |
| 4.16. 6.8 numaralı ürünün sentezi .....                                                     | 24 |
| 4.17. 6.9 numaralı ürünün sentezi .....                                                     | 24 |
| 4.18. 7.1 numaralı ürünün sentezi .....                                                     | 25 |
| 4.19. 7.2 numaralı ürünün sentezi .....                                                     | 25 |
| 4.20. 7.3 numaralı ürünün sentezi .....                                                     | 26 |
| 4.21. 7.4 numaralı ürünün sentezi .....                                                     | 26 |
| 4.22. 7.5 numaralı ürünün sentezi .....                                                     | 27 |
| 4.23. 7.6 numaralı ürünün sentezi .....                                                     | 27 |
| 4.24. 7.7 numaralı ürünün sentezi. ....                                                     | 28 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sekil

### Sayfa

|                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.25. 7.8 numaralı ürünün sentezi .....                                                                   | 28 |
| 4.26. 7.9 numaralı ürünün sentezi .....                                                                   | 29 |
| 4.27. 8.1 numaralı ürünün sentezi .....                                                                   | 29 |
| 4.28. 8.2 numaralı ürünün sentezi .....                                                                   | 30 |
| 4.29. 8.3 numaralı ürünün sentezi .....                                                                   | 31 |
| 4.30. 8.4 numaralı ürünün sentezi .....                                                                   | 32 |
| 4.31. 8.5 numaralı ürünün sentezi .....                                                                   | 33 |
| 4.32. 8.6 numaralı ürünün sentezi .....                                                                   | 34 |
| 4.33. 8.7 numaralı ürünün sentezi .....                                                                   | 35 |
| 4.34. 8.8 numaralı ürünün sentezi .....                                                                   | 36 |
| 4.35. 8.9 numaralı ürünün sentezi .....                                                                   | 37 |
| 5.1. Sonogashira kenetlenme tepkimesi mekanizması .....                                                   | 39 |
| 5.2. Elektrofilik halkalaşma tepkimeleri kullanılarak benzotiyofen sentezinin reaksiyon mekanizması ..... | 40 |
| 5.3. Suzuki-Miyaura kenetlenme tepkimesi mekanizması. ....                                                | 42 |
| 5.4. Steglich esterleşme tepkimesinin mekanizması. ....                                                   | 48 |

## ÇİZELGELER DİZİNİ

### Cizelge

### Sayfa

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.1. Etilen türevlerinin Sonogashira kenetlenme tepkimesiyle verim tablosu.....            | 39 |
| 5.2. Elektrofilik Halkalaşma Tepkimeleri kullanılarak Benzotiyofen türevlerinin sentezi... | 40 |
| 5.3. Aldehitlerin verim tablosu.....                                                       | 43 |
| 5.4. Amit Köprülü Artesunate-Benzotiyofen Hibrit Moleküllerinin verim tablosu.....         | 46 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

### Simgeler

### Açıklama

|             |                            |
|-------------|----------------------------|
| <b>g</b>    | Gram                       |
| <b>mg</b>   | Miligram                   |
| <b>Mmol</b> | Milimol                    |
| <b>dk</b>   | Dakika                     |
| <b>mL</b>   | Mililitre                  |
| <b>°C</b>   | Santigrat Derece Sıcaklığı |
| <b>h, s</b> | Saat                       |
| <b>T</b>    | Sıcaklık                   |

### Kısaltmalar

### Açıklama

|                                                      |                                             |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>CDCl<sub>3</sub></b>                              | Dötero Kloroform                            |
| <b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DKM</b>             | Diklorometan                                |
| <b>Et<sub>3</sub>N</b>                               | Trietilamin                                 |
| <b>EtOAs</b>                                         | Etil asetatCH                               |
| <b>THF</b>                                           | Tetrahidrofuran                             |
| <b>MeOH</b>                                          | Metanol                                     |
| <b>Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>7</sub></b>      | Sodyumtiyosülfat                            |
| <b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>                   | Potasyum Karbonat                           |
| <b>NaCl</b>                                          | Sodyum Klorür                               |
| <b>MgSO<sub>4</sub></b>                              | Magnezyum Sülfat                            |
| <b>NaHCO<sub>3</sub></b>                             | Sodyumbi Karbonat                           |
| <b>I<sub>2</sub></b>                                 | İyot                                        |
| <b>CuI</b>                                           | Bakır İyodür                                |
| <b>İTK</b>                                           | İnce Tabaka Kromatografisi                  |
| <b>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub></b>               | Tetrakis(trifenilfosfin)paladyum (0)        |
| <b>EDCI</b>                                          | 1-Etil-3-(3-dimetilaminopiripil)karbodiimid |
| <b>NMR</b>                                           | Nükleer Manyetik Rezonans                   |
| <b>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b> | Bis(trifenilfosfin)paladyum(II)diklorid     |
| <b>DMAP</b>                                          | Dimetilaminopiridin                         |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde hastalıkların giderek artması sonucunda alternatif tedavi arayışına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yüzden farklı organik moleküllerin buluşu ve sentezi son derece önemli hale gelmiştir. Yeni organik moleküllerin sentezinde, çoğunlukla değişken sübstitüentleri içermeleri ve türevlendirilmeleri gereken temel yapıları bulundurmaktadır. İlaç uygulamalarında, temel iskelet yapıları başka yan gruplar eklenmesi ile bu yapıların biyolojik aktiviteleri artırılabilir veya biyolojik aktivitesi yüksek yeni bir organik bileşik sentezlenebilmektedir. Günümüzde hala kullanımda olan ilaçların da yapıları incelendiğinde çoğunlukla yapısında en az bir heteroatom sahip organik bileşiklerin oldukça fazla bulunduğu söz konusudur. Son yıllarda en fazla satılan 200 ilacın bulunduğu listede olan organik moleküllerin hemen hepsinde en az bir heteroatom bulunduğu bilinmektedir. Bunun temel sebebi, heteroatomların yapısal kararlılığı artırma kabiliyeti ve bölgesel bağlanma kuvvetleri, onların yaygın kullanımının temel nedenleridir.

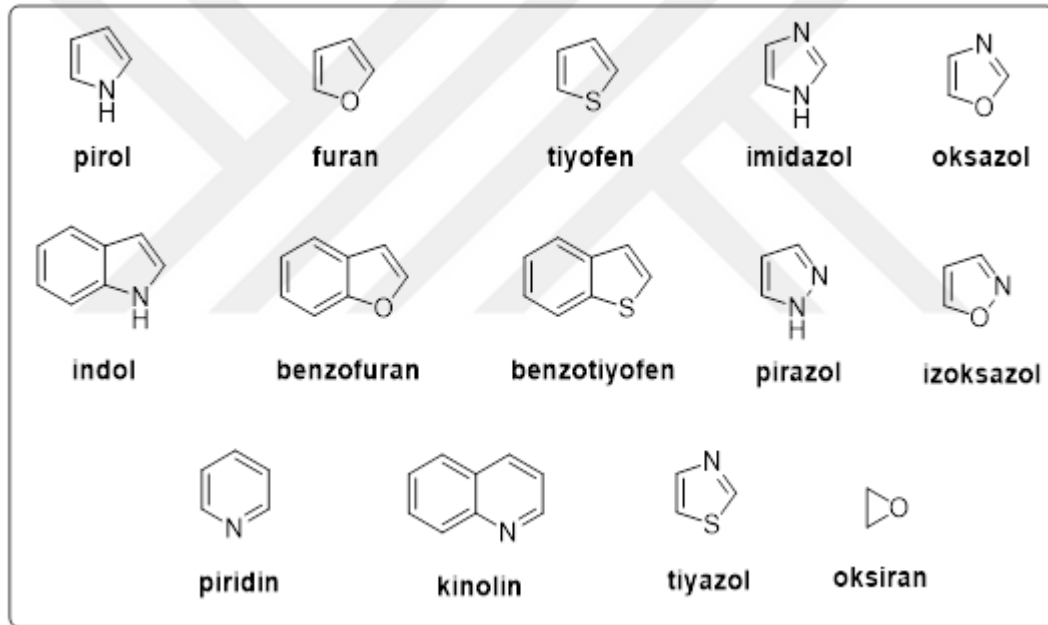
Günümüzde bilimsel araştırmaların ve teknolojinin büyük etkisiyle bitkilerden izole edilen farklı etken maddelerin biyolojik aktiviteleri araştırılmıştır. Bu yüzden araştırmacılar, doğal ürünlerin sentezi ve bunlardan başka da yeni molekülleri sentezlemeye çalışmışlardır. Böylelikle hastalıkların tedavisinde kullanılması amacıyla etkili ve yeni ilaçların keşfedilmesi yönünde önemli adımlar atılmaya başlanmıştır. Bu bağlamda, Pelin bitkisinden (*Artemisia absinthium*) saflaştırılan artemisinin bileşiği, sıtma hastalığının tedavisinde alternatif çözüm yolu olmuştur. Son yıllardaki araştırmalar, artemisinin molekülünün yalnızca sıtma hastalığında değil, çeşitli kanser türlerinin tedavisinde de etkili olabileceğini göstermiştir. Bu keşifler doğrultusunda, artemisinin ile birlikte onun yarı sentetik türevleri üzerine de derinlemesine bilimsel incelemeler yürütülmeye başlanmıştır. Bazı araştırmalar, artemisinin içeren moleküllerin, ana artemisinin bileşiğinden çok daha yüksek biyolojik aktivite sergilediğini raporlamıştır.

Çalışmamızda, ateş düşürücü, antibakteriyel, analjezik, antitümör, antikanser ve antiparazitik aktiviteleri nedeniyle ilaç uygulamalarında çok fazla önemi olan artemisinin molekülü ile benzotiyofen molekülleri arasında amit köprüsü kurularak yeni hibrit yapılar sentezlenmiştir.

## 2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

### 2.1. Heterosiklik bileşikler

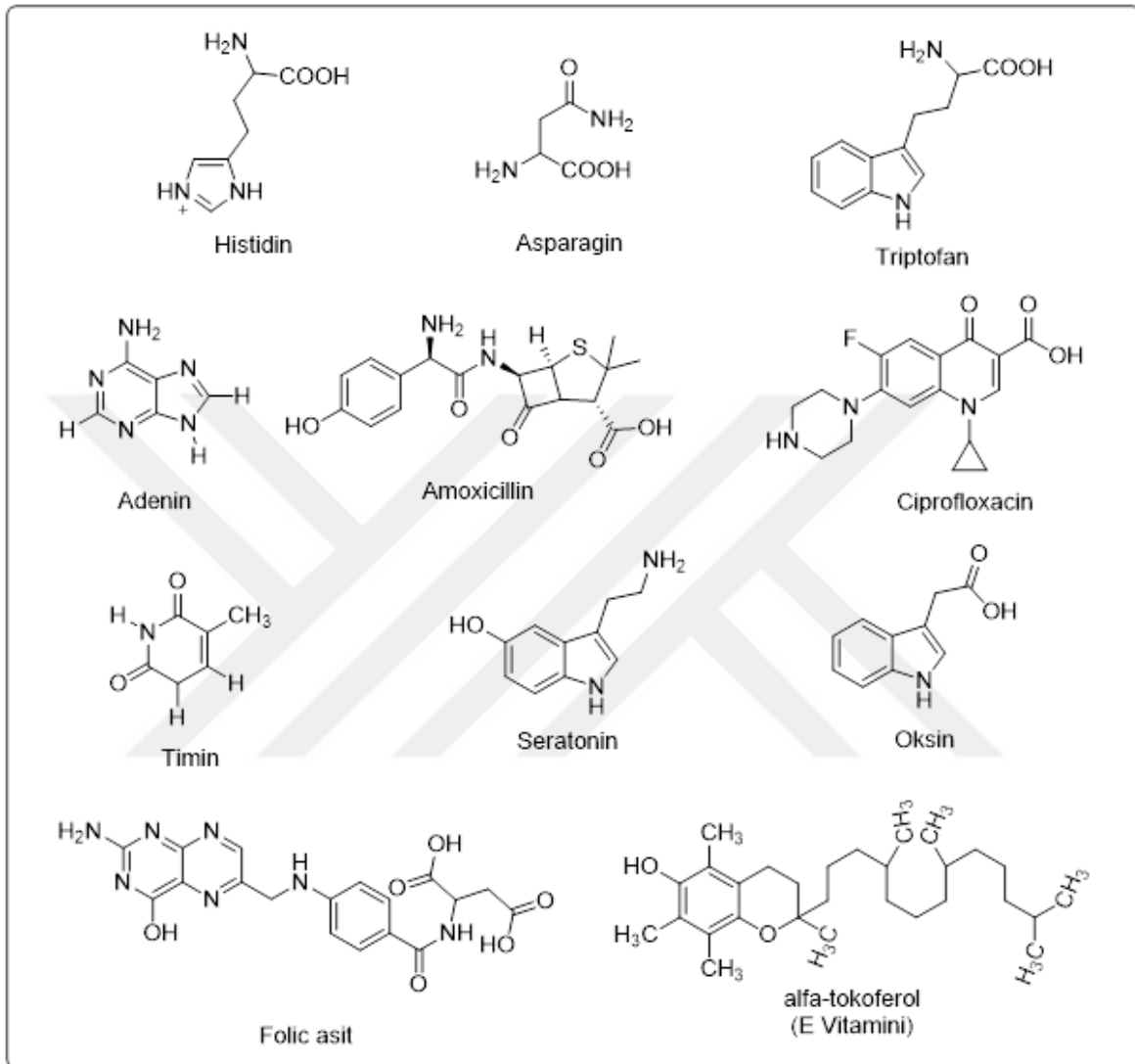
Heterosiklik moleküller, halka içi atomlarının en az birinin hetero-atom (azot, oksijen, kükürt vb.) olduğu halkalı yapılar olarak tanımlanır (Petrucci vd., 2002). Tiyofen, furan, pirol ve piridin, en yaygın bilinen heterosiklik bileşiklerdir. Bu moleküller, altı veya beş üyeli halkaya sahip olan heteroaromatik yapılar olup, kükürt, azot, oksijen gibi heteroatomları içerir. (Şekil 2.1)



**Şekil 2.1.** Heteroaromatik molekül örnekleri

Tıbbi ve farmakolojik açıdan önem taşıyan organik moleküllerin çoğunluğu, heterosiklik ve karbosiklik halka yapılarına sahiptir (Gutierrez, 1989). 2019 senesinde en fazla satılan 200 ilacın bulunduğu listede yapıların neredeyse tamamında bir heteroatom bulunmaktadır. Bu durumun temel nedeni, heteroatomların yapısal kararlılığı artırma yeteneği ve bulundukları bölgelerde bağlanma özelliğidir. (Tudor vd., 2003). Hemoglobin, hormonlar, vitaminler, amino asitler, antibiyotikler, çeşitli boyar ürünler ve çeşitli

hastalıkların tedavisinde kullanılan sentetik ilaç molekülleri, heteroaromatik yapılar içermektedir (Mohammad ve Mustapha, 2010). (Şekil 2.2)



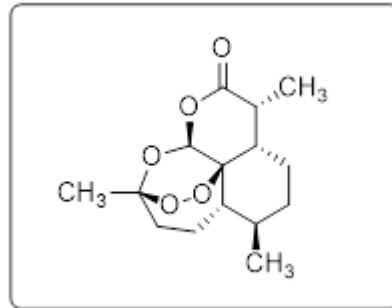
**Şekil 2.2.** Doğal olarak bulunan heterosiklik bileşikler

Heterosiklik bileşikler, çeşitli biyolojik uygulamalarda kullanılan organik bileşiklerin kritik bir kategorisi olarak kabul edilir, çünkü birden fazla hastalıktaki aktiviteleri nedeniyle önemli bir role sahiptirler. Çeşitli yaygın hastalıklarda uygulanan birçok heterosiklik bileşiğe örnek olarak triazin türevleri verilebilir, bunlar antiinflamatuvar ajan, üriner antiseptikler ve antimikrobiyal herbisitler olarak kullanılmışlardır. Benzimidazol türevlerinin ise antifungal, antelmintik, antibakteriyel ve antiviral gibi farklı biyolojik etki sergilediği raporlanmıştır (Al-Mulla, 2017).

## 2.2. Artemisinin

*Artemisia annua*, *L. Asteraceae* familyasına ait tek yıllık, otsu veya çalimsı bir bitkidir. Güney ve kuzey yarımkürelerin kurak veya yarı kurak iklimlerde yetişen, 200-400 tür barındıran *Artemisia* cinsine ait olan bu bitki, involukrumu oluşturan yaprakların sarımsı kenarlara sahip olması ve papusun bulunmamasıyla ayırt edilir. *Artemisia annua*'nın tıbbi kullanımı uzun bir geçmişe sahiptir ve özellikle Geleneksel Çin Tıbbı'nda önemli bir yere sahiptir. Bu bitki, malarya ve yüksek ateş gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Örneğin, Vietnam Savaşı sırasında Kuzey Vietnam askerlerinin sık sık malarya hastalığına yakalanması, Çin hükümetini antimalaryal ilaç sentezinde daha kapsamlı araştırma yapmasına yönlendirmiştir.

Dr. Tu Youyou ve araştırma ekibinin kapsamlı araştırmaları doğrultusunda, Çin'deki on bin kadar tıbbi bitki incelenmiş ve *Artemisia annua* üzerinde yoğunlaşmıştır. Potansiyel terapötik özelliklerinin araştırılması, bu bitkinin hem geleneksel tıpta hem de modern ilaç geliştirme süreçlerinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Özellikle malarya gibi ciddi hastalıkların tedavisinde umut verici bir kaynak olarak değerlendirilmektedir.



**Şekil 2.3.** Artemisininin molekül yapısı

Yapılan ekstraksiyon yöntemleriyle elde edilen ekstraktlarının toksik etkiler gösterdiği görülmüştür. Bu doğrultuda, kapsamlı etnobotanik araştırmalar yapılmış ve MS 281-340 yıllarında Ge Hong'un yazdığı antik kitap keşfedilmiştir. Bulunan antik kitapta, *Artemisia annua*'nın şiddetli ateşli hastalıklarda taze bitki suyu şeklinde kullanıldığı öğrenilmiştir. Bu bilgilerin doğrultusunda, 1972 yılında Dr. Tu Youyou, *Artemisia annua*'nın aktif moleküllerinden antimalaryal etken maddesi artemisinin ve onun türevlerini izole etmeyi

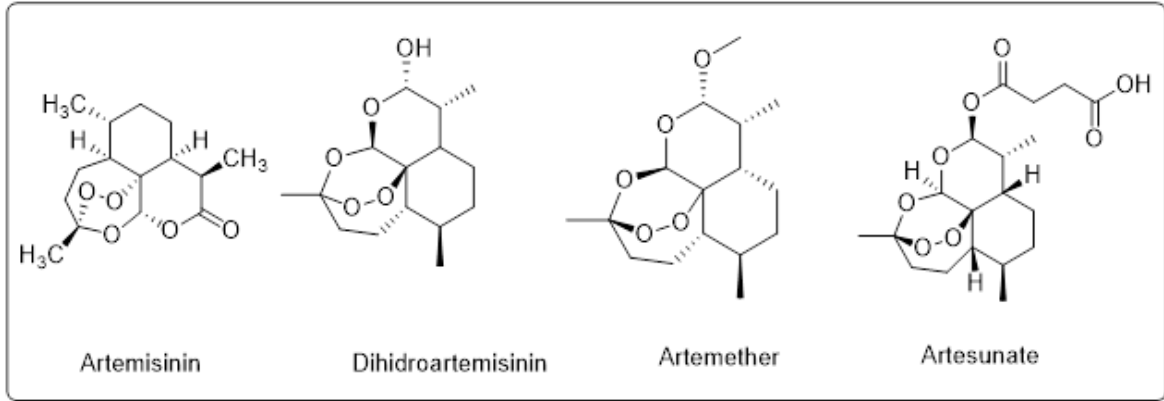
başarmıştır. Dr. Tu Youyou ve ekibinin bu çalışmaları, 2015 yılında Nobel Ödülü'nün kendilerine verilmesiyle sonuçlanmıştır.



**Şekil 2.4.** Pelin otu (*Artemisia-annua*)

Artemisinin, *A. annua* bitkisinden elde edilen ana bileşendir ve seskiterpenlaktan yapısına sahiptir. Artemisinin ve türevlerinin, başta malarya olmak üzere çeşitli terapötik uygulamalarda kullanılma potansiyeli büyük ilgi görmektedir. Artemisinin türevleri olan artemison, artemether, artesunat ve dihidroartemisin, önde gelen antimalaryal ilaçların formülasyonlarında yer almaktadır. Bilimsel çalışmalar, bu türevlerin malarya tedavisindeki etkinliğini ve düşük toksisitesini kanıtlamıştır. Artemisinin ve türevlerinin, antiparaziter, antiviral, antifungal, antiastmatik ve antienflamatuar gibi fonksiyonları üzerine araştırmalar hız kazanmıştır. Bu bileşikler, özellikle hücre içinde ve parazit içinde aktive olan moleküller olarak işlev görmektedir. Artemisinin türevleri, *Plazmodyum* parazitinin mitokondri ve hücre membranındaki depolarizasyon mekanizmasını etkileyerek antimalaryal etkinliklerini göstermektedir. Ayrıca, endoperoksit bağları da bu etkide rol oynamaktadır.

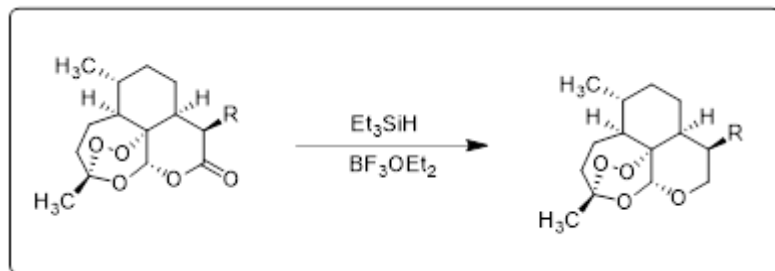
Sonuç olarak, artemisinin ve türevlerinin başta malarya olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılma potansiyeli oldukça yüksektir. Bu bileşiklerin etkin ve düşük toksisiteli olmaları, gelecekteki terapötik uygulamalar için umut vaat etmektedir.



**Şekil 2.5.** Artemisininin yarı sentetik türevleri

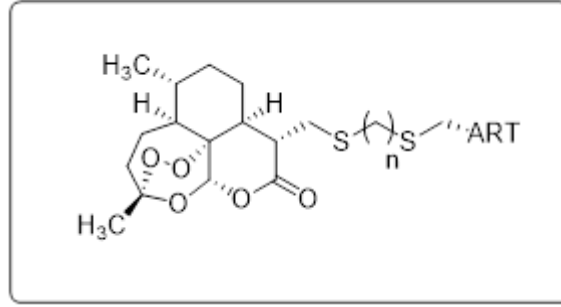
Artesunat, dihidroartemisinin, arteether ve artermer gibi yarı sentetik artemisinin türevlerinin, sıtma ve kanser tedavisinde etkinlik gösterdikleri saptanmış olup, bu türevler üzerindeki çalışmalar halen devam etmektedir (Mishra vd., 2017).

Literatürde yer alan bir çalışmada, 10-deoksoartemisinin türevleri, iki basamaklı bir tepkime yoluyla sentezlenmiştir. Bu tepkimede ilk adımda DIBAL-H indirgeyici ajan kullanılmış, ardından tasarlanmış molekülün sentezi tamamlanmıştır. Elde edilen bu yeni moleküllerin biyolojik uygulamalarda test edilmiş ve antibakteriyel etki gösterdikleri belirlenmiştir (Şekil 2.6) (Avery vd., 1996).



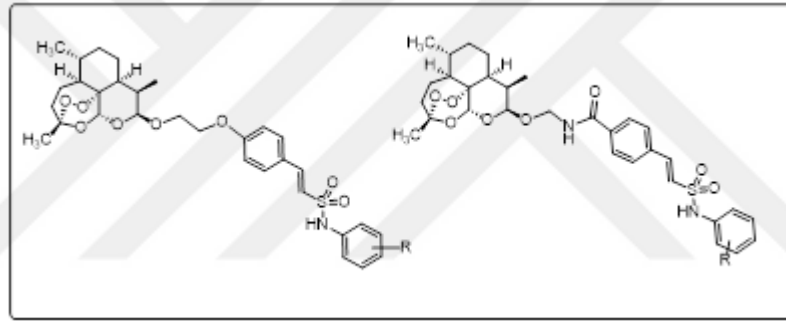
**Şekil 2.6.** 10-Deoksoartemisinin sentezi

Ekthawatchai ile ekibinin yaptığı başka çalışmada, kükürt içerikli köprülerin aracılığıyla, artemisinin bileşiklerinin tetramer, trimer ve dimer yapıları sentezlenmiştir. Sentezlenmiş olan bu yapıların antimalaryal etkileri incelenmiştir (Şekil 2.7) (Ekthawatchai vd., 2001).



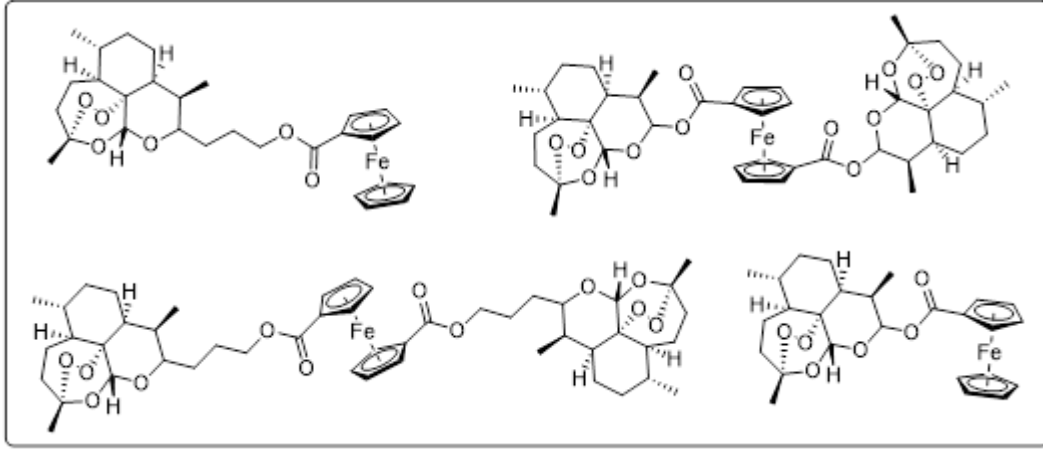
**Şekil 2.7.** Kükürt köprülü artemisininin yapısı

Liu ve ekibi, yaptığı farklı çalışmalarında, anti-tumor özellikleri olan artemisinin türevleri sentezlemiş ve çeşitli hücre hatlarına karşı biyolojik özelliklerini incelemişlerdir. (Şekil 2.8) (Liu vd., 2013).



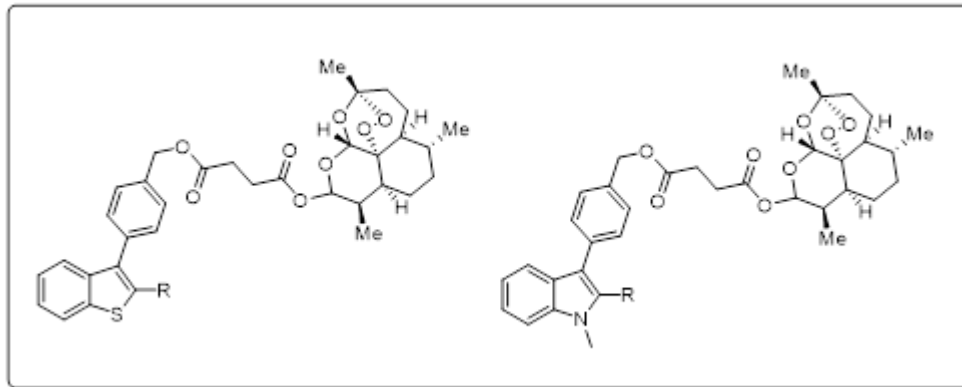
**Şekil 2.8.** N-Fenilethensulfonamit grubu içeren artemisininin yapıları

Reiter C. ve ekibinin 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada Artemisinin-ferrosen hibrit moleküllerinin lösemi ye neden olan hücrelere karşı önemli aktivite gösterdiği rapor etmişlerdir. Sentezlenen Artemisinin-Ferrosen hibrit moleküllerinin lösemi hücrelerine karşı doksorubisine göre 40 kat daha aktif olduğu tespit edilmiştir. Reiter C. ve ekibi tarafından sentezlenen başka bir çalışmada ise dimer artemisinin- ferrosen türevleri hibrit moleküllerinin ilaca duyarlı ve ilaçlara dirençli kanser türlerine karşı etki gösterdiği rapor edilmiştir. (Şekil 2.9)



**Şekil 2.9.** Ferrosen-artemisinin hibrit molekülleri

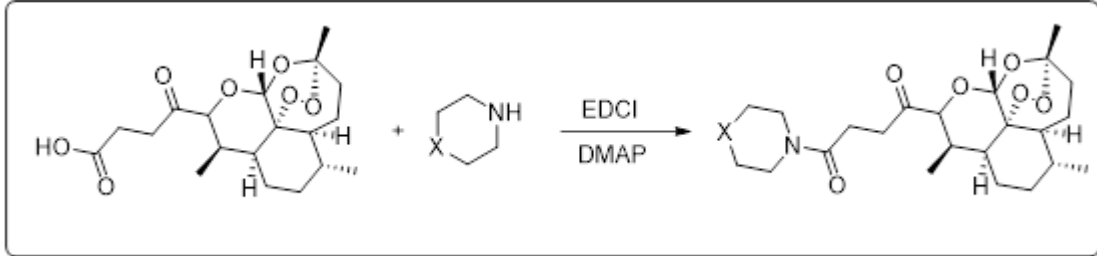
2021 yılında Ozok ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada yeni artemisinin-benzotiyofen türevlerini sentezlemişlerdir. (Şekil 2.10) (Ozok vd., 2022). Farklı çalışmada ise, benzotiyofen değil, indol içeren türevler sentezlenmiş ve bu türevlerin biyolojik etkileri incelenmiştir. Sentezlenen iki molekül de, son derece önemli biyolojik aktivite göstermiştir (Kavak, 2022).



**Şekil 2.10.** Artesunat-benzotiyofen ve artemisinin-indol hibrit yapıları

Mevcut literatür verileri, artemisinin ve doğal ürünlerin çoğunlukla biyolojik alanlarda kullanıldığını gözlemlenmektedir. 2022 yılında Esen ve ekibinin yürüttüğü bir araştırma, artemisinin doğal türevlerini içeren yeni hibrit bileşiklerin temiz enerji üretiminde değerlendirilebileceği belirlenmiştir. Çalışmaya bakıldığında artemisinin türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiş ve spektroskopik yöntemler sayesinde yapıları aydınlatılmıştır. Sonrasında yeni hibrit artemisinin türevlerinin hepsi elektrooksidasyon tepkimelerinde

kullanılmak üzere, hidrazin anot katalizörleri olarak incelenmiştir. Çalışmanın sonrasında artemisin içeren moleküller, hidrazinin yakıt hücrelerinde alternatif metaller yerine değerlendirilebileceğini ortaya koymuştur (Şekil 2.11) (Çağlar vd.,2022; Esen vd.,2022).



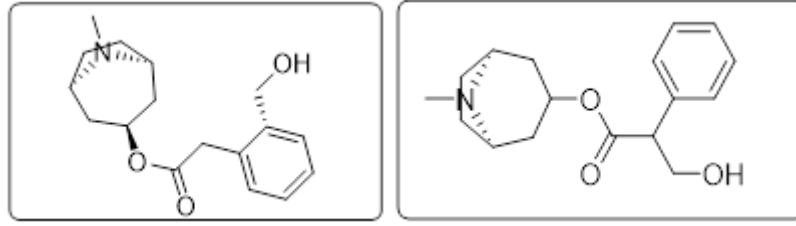
**Şekil 2.11.** Hidrazin Yakıt pillerindeki anot katalizörü görevini gören artemisinin yapıları

Sonuç olarak artemisinin ve türevlerinin, etkin bir kanser tedavi ilacı geliştirilmesinde önemli avantajlar sunduğu değerlendirilmektedir. Artemisinin'in sahip olduğu önemli özellikler arasında, toksik etkilerinin düşük olması, kanser hücreleri üzerindeki seçici aktivitesinin yüksek olması, dirençli kanser hücrelerine karşı etkinliğinin bulunması ve malarya tedavisi için halihazırda üretilmiş ve güvenilirliği kanıtlanmış bir ilaç olması sayılabilir. Sonuç olarak, *Artemisia annua* ve bileşenlerinin, kanser tedavisinde kullanılabilecek umut verici fitoterapötik ajanlar olduğu değerlendirilmektedir.

### 2.3. Doğal ürünler:

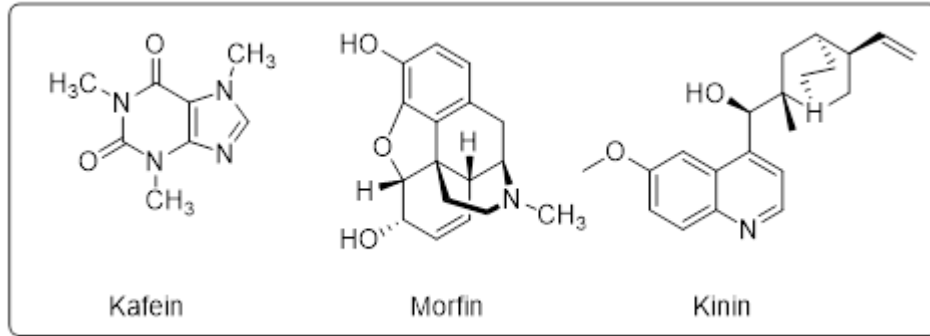
Son yıllarda doğal olarak aktif olan ürünlerin incelenmesinde yeni yaklaşımlar ortaya çıkmıştır. Burada, geniş bir çerçeveden bakarak, biyolojinin, teknolojinin ve yeni felsefelerin nasıl evrimleştiğini ve biyolojik çeşitliliğin ve öneminin insanlık için nasıl değiştiğini, doğal ürün kimyası ve biyolojisinin izlenmesindeki yolların nasıl değiştiği görülmektedir.

Mikroorganizmaların, bitkilerin ve hayvanların hücrelerinden, dokularından ve salgılarından elde edilebilecek doğal ürünler bulunmaktadır. Bu ürünler, ilaçların çeşitli hastalıkların tedavisinde daha etkili olarak kullanılmasını sağlamaktadır. Örneğin, ilk doğal ürün olan afyon bitkisi *Papaver somniferum* 1804'te izole edilmiştir ve ham bitkiden veya mantardan ziyade saflaştırılmış bileşiklerin kullanımının yaygınlaşmasına yol açmıştır. Ayrıca, belladonna bitkisinin yapraklarından izole edilen atropin, epilepsi hastalığında kullanılmaktadır.



**Şekil 2.12.** Hiyosiyamin, Atropin

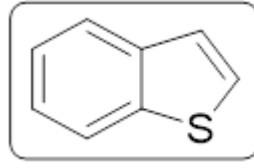
Bunun dışında son yüzyılda bilimsel gelişmelerin ivmesiyle birlikte, doğal kaynaklı ilaçların çeşitliliği dikkate değer bir şekilde artmıştır. 1990'lara kadar Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanmış ilaçların yaklaşık %80'i, doğal ürünlerden türetilmiş veya doğal bileşenler içeren ilaçlardan oluşmaktaydı (Li & Vederas, 2009). Bu kapsamda, antibiyotikler arasında penisilin ve eritromisin, anti-tümör ilaçları arasında trabektedin ve vinblastin, organ nakillerinde kullanılan immün baskılayıcılar arasında siklosporin ve rapamisin, ağrı kesiciler arasında morfin ve kodein, sıtma ile mücadele ilaçları arasında ise kinin ve artemisinin örnekleri verilebilir. Bu ilaçlar, doğal kaynaklardan elde edilen bileşenlerin önemli terapötik etkilere sahip olabileceğini gösteren örnekler olarak dikkat çekmektedir.



**Şekil 2.13.** İlaç üretiminde kullanılan doğal ürünler

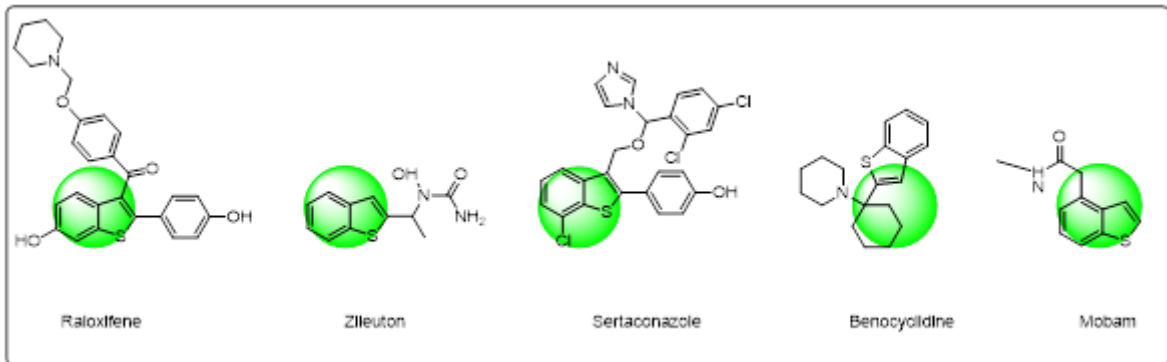
## 2.4. Benzotiyofenler

Benzotiyofen, benzen halkasının bir karbon atomunun yerine bir sülfür atomu içeren bir heterosiklik bileşik sınıfına aittir. Bu bileşik, aromatik bir halka yapısına sahiptir ve sülfür atomu, benzen halkasının bir parçasıdır.



**Şekil 2.14.** Benzotiyofen yapısı

Benzotiyofen,  $C_8H_6S$  kimyasal formülüne sahiptir. Bu, sekiz karbon atomu, altı hidrojen atomu ve bir sülfür atomunu içerir. Benzotiyofen, sarıdan sarı-yeşile kadar değişen renklere sahip katı bir madde olarak bulunur. Erime noktası ve kaynama noktası, spesifik yoğunluğu gibi fiziksel özellikleri vardır. Erime noktası  $32^\circ C$ , Kaynama noktası  $221^\circ C$ 'dir. Benzotiyofenler, aromatik bileşikler sınıfına aittir. Bu, benzen halkasının bir varyasyonunu içerir, bu nedenle çeşitli organik bileşiklerde aromalarını ve kokularını etkilerler. Sentezi ve reaksiyonları indol ile benzerlik gösterir. Benzotiyofen, doğal olarak bazı bitki özlerinde bulunur ve aroma bileşenlerinin bir parçasıdır. Ayrıca laboratuvar koşullarında sentezlenebilir. Doğada benzotiyofen linyit katranı gibi petrolde olan tortuların bileşeni olarak bulunmaktadır. (Boberg ve diğ. 1992). Benzotiyofenler, kimya endüstrisinde çeşitli amaçlar için kullanılır. Özellikle bazı organik bileşiklerin üretiminde bir ara madde olarak kullanılırlar. Ayrıca kimyasal sentezde katalizör olarak da kullanılabilirler. Benzotiyofen, özellikle ilaç üretiminde çok tercih edilen ve üzerinde çalışılan bileşiklerdendir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda benzotiyofen türevlerinin anti-kanser (Sweidan ve diğ. 2015; Martorana ve diğ. 2015), anti-inflamatuar (Fakhr ve diğ. 2009), anti-fungal (Jagtap ve Agasimundin 2015), gibi biyolojik özelliğe sahip olduğunu göstermiştir. Raloksifen, benosiklidin, sertakonazol, zileuton ve mobam gibi benzotiyofen türevlerinin örnekleri aşağıda verilmiştir. (Pirdawid 2019).



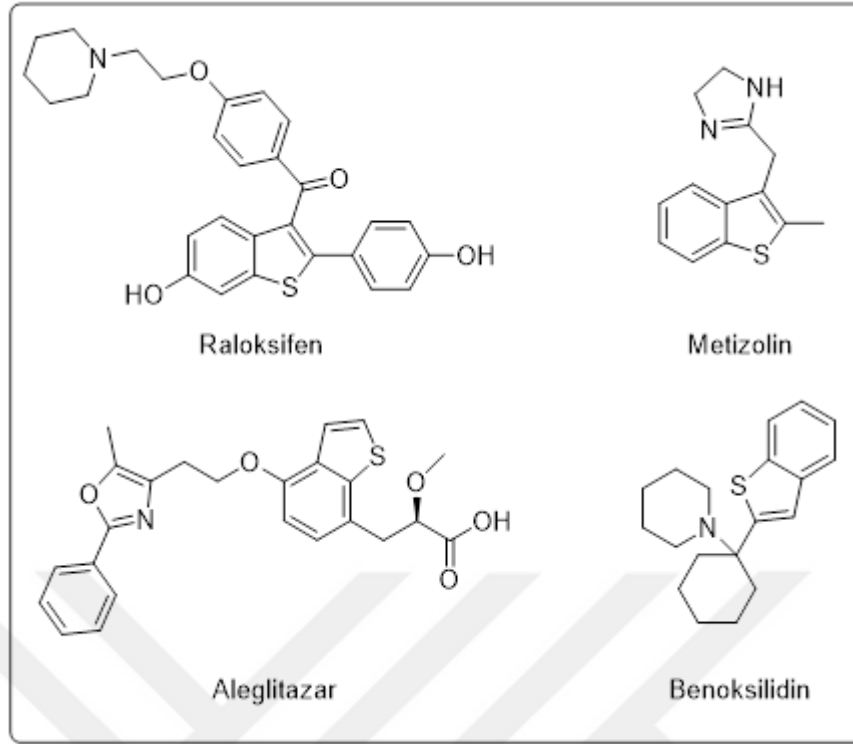
**Şekil 2.15.** Benzotiyofen ve türevleri

Benzotiyofen türevi olarak bilinen Zileuton astım tedavisinde kullanılır. Bu bileşik, 5-lipoksijenazın aktif bir inhibitörü olarak işlev görür ve bu mekanizma astım semptomlarının yönetiminde önemli bir rol oynar. Astım, inflamatuvar bir hastalık olduğundan, 5-lipoksijenaz inhibitörleri, inflamasyonun azaltılmasına ve hava yollarının açılmasına yardımcı olabilir. Sertakonazol ise bir antifungal ilaçtır ve cilt enfeksiyonlarının tedavisinde etkilidir. Bu ilaç, fungal hücre duvarı sentezini inhibe ederek mantarların çoğalmasını engeller ve enfeksiyonların kontrol altına alınmasını sağlar. Benosiklidin, güçlü dopamin geri alım inhibitörü (DRI) olarak bilinir ve psikostimülan olarak işlev görür. Dopamin geri alımını inhibe ederek sinir iletimini değiştirir ve bu yolla merkezi sinir sistemi üzerinde uyarıcı etkiler gösterir. Mobam ise naftalinin benzotiyofen analogudur ve zirai koruma amacıyla kullanılır. Bu bileşik, bitkileri çeşitli patojenlere karşı koruyarak tarımsal ürünlerin verimliliğini de artırır. (Charles ve diğ. 1984, Jordan ve diğ. 2003, Ping ve diğ. 2003).

Benzotiyofen ve türevleri, biyolojik olarak aktif bileşiklerin sentezinde önemli rol oynarlar ve birçok doğal ve sentetik bileşiğin temel yapısal iskeletlerini oluştururlar. (Dhanyaa vd., 2023). Bu özellikleri nedeniyle, araştırmacılar benzotiyofenlerin çeşitli biyolojik aktivitelerini ve potansiyel etkilerini keşfetmeye çalışmaktadırlar ve bu bileşiklerin terapötik açıdan değerli özelliklerini artırmak için türevler üzerine çalışmalarını sürdürmektedirler. (Keri vd., 2017).

Benzotiyofen türevleri, önemli sitotoksik etkilerini kanser hücreleri üzerinde göstermiştir, bu da onları kanser araştırmalarında önemli kılmaktadır (Zarei vd., 2020). Bu bileşikler, hücre proliferasyonunu inhibe etme, apoptozun başlatılması, hücre döngüsünün durdurulması ve son derece önemli sinyal yollarına müdahale gibi çeşitli etki mekanizmalarını sergilemektedir (Li vd., 2021).

Ayrıca, ticari olarak benzotiyofen bazlı bileşikler çeşitli hastalık türlerini tedavi etmek için kullanılmaktadır. Raloksifen, aleglitazar, metizolin ve benoksilidin benzotiyofen ana yapıları ticari ilaçlardır.



Şekil 2.16. Benzotiyofen içeren ilaçlar

### 3. MATERİYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler

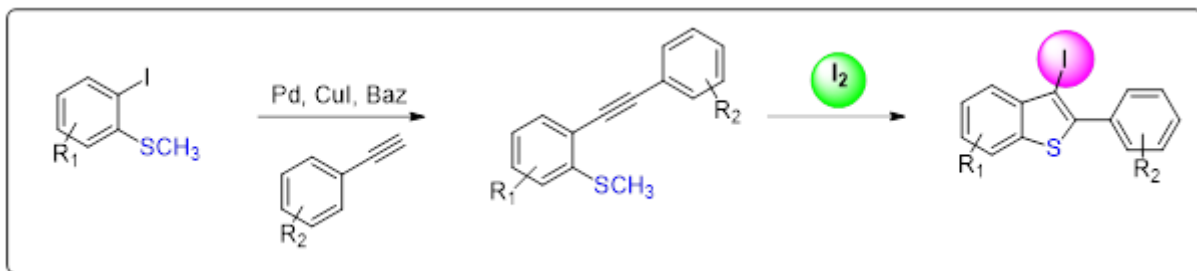
Araştırma sırasında kullanılan malzemeler hazır halde temin edilen VWR, Aldrich-Sigma, TCI ve Merck gibi firmalardan sağlanmıştır. Ayrıca, oksijenin bulunmaması gereken deneyler için Ar gazı seçilmiştir.

##### 3.1.2. Deneyde Kullanılan Cihazlar

- 1.Elektro-mag M221 manyetik ısıtıcılı karıştırıcılarında tepkimeler gerçekleştirildi.
- 2.Tepkimeler için Antor Monovave-300 mikrodalga reaktörü kullanıldı.
- 3.Organik çözücüler, DLAB RE100-Pro Rotary evaporatörüyle düşük vakum altında uzaklaştırıldı.
- 4.TMS referans çözücüsüne göre kimyasal kayma değerleri ppm cinsinden verildi.
- 5.Yapısal analizler için JEOL ECZ 500 R spektrometresi kullanıldı.
- 6.Sentezlenen moleküllerin FT-IR spektrumları için Perkin-Elmer Spectrum Two cihazıyla üretildi.
- 7.Tepkime reaksiyonlarının durulmasını ve organik maddelerin saflaştırılmasını izlemek için Sigma Aldrich İTK ürünü ticari olarak satın alınmış ve UGVL-58 El Lambası ile kısa dalga boyunda incelenmiştir.

## 4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

### 4.1. 2-Alkinil-tiyoanisol ile 3-iyodo-2-(aril/alkil)benzotiyofen türevleri sentezi



Şekil 4.1. 2-Alkinil-tiyoanisol ile 3-iyodo-2-(aril/alkil)benzotiyofen türevlerinin sentezi.

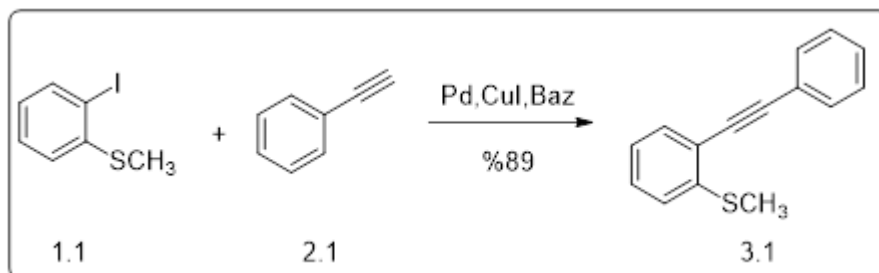
#### 4.1.1. 2-Alkinil-tiyoanisol için genel sentez yöntemi

Argon inert ortamında THF (10 mL) ve Et<sub>3</sub>N (15 mL) ile karıştırıldı. Sonrasında birincil alkin (1.2 kat), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (%2), CuI (%1) eklendi ve 1 gece oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (İTK) ile tepkime denetlendi. Başlangıçtaki maddeler tamamen bittiğinde, 50 mL Etilasetat ilave edildi ve tuzlu su (30 mL x 3) ekstraksiyonu edildi. Organik faz ise, MgSO<sub>4</sub> kullanılarak kurutuldu, ardından filtre edildi ve düşük basınçta organik çözücüsünden arındırıldı. Ürün, kolon yöntemi ile ayrıştırılarak elde edildi. (Özok vd., 2021).

#### 4.1.2. 3-İyodo-2-arilibenzotiyofen için genel sentez yöntemi

2-Alkinil-tiyoanisol 30 mL diklorometan içerisinde ve argon inert atmosfer ortamında çözüldü. Daha sonra 3 kat moleküler iyot (I<sub>2</sub>) eklenerek oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Tepkime ince tabaka kromatografisi (İTK) yöntemi ile izlendi. Tepkimenin tamamlanmasının ardından karışımın, doymuş Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (50 mL) ile ekstraksiyonu gerçekleştirildi. Organik faz, MgSO<sub>4</sub> kullanılarak kurutuldu, ardından filtre edildi ve düşük basınç altında organik çözücüsünden arındırıldı. Ürün, kolon kromatografisi yöntemi ile ayrıştırılarak elde edildi (Şekil 4.1) (Özok vd., 2021).

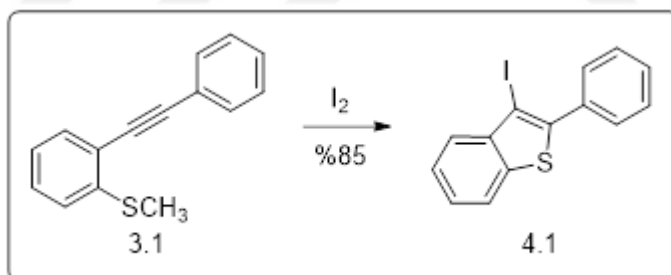
#### 4.1.3. Metil(2-(feniletinil)fenil)sülfan sentezi



Şekil 4.2. 3.1 numaralı ürünün sentezi

Tepkimede 2-İyodotiyoanisol (**1.1**) (1000 mg, 3.99 mmol), fenilasetilen (**2.1**) (4.8 mmol, 555 mg),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (4 mmol, 280 mg), CuI (0.08 mmol, 15 mg), THF (5 mL) ve  $\text{Et}_3\text{N}$  (10 mL) kullanıldı ve Etilasetat/Hekzan (100/1) çözücüsünün kullanılmasıyla 855 mg sarı renkli ürün (**3.1**), %89 verim ile elde edilmiştir (Şekil 4.2).

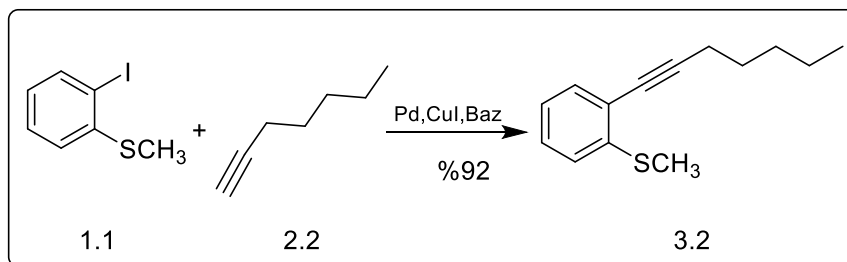
#### 4.1.4. 3-İyodo-2-fenilbenzo[b]tiyofen sentezi



Şekil 4.3. 4.1 numaralı ürünün sentezi.

Metil(2-(feniletinil)fenil)sülfan (3.58 mmol, 805 mg) (**3.1**), DKM (15mL),  $\text{I}_2$  (10.76 mmol, 2732 mg) tepkimede kullanıldı ve Hekzan çözücüsünün kullanılmasıyla 1030 mg sarı renkli ürün (**4.1**), %85 verim ile elde edilmiştir (Şekil 4.3).

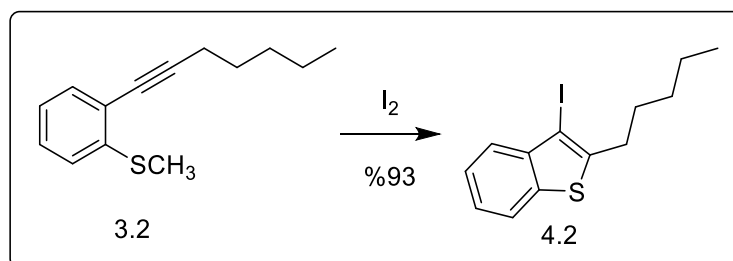
#### 4.1.5. (2-(Hept-1-in-1-il)fenil)(metil)sülfan Sentezi



Şekil 4.4. 3.2 numaralı ürünün sentezi.

Tepkimeye 2-İyodotiyoanisol (3.99 mmol, 1000 mg), (1.1) THF (5 mL) ve Et<sub>3</sub>N (10 mL), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.28 mmol, 196.04 mg), 1-heptin (2.2) (4.78 mmol, 460.5 mg), CuI (0.08 mmol, 15 mg) kullanıldı. Etilasetat/Hekzan (100/1) çözücüsünün kullanılmasıyla saflaştırıldı. Saflaştırma neticesinde, 1650 mg kahverengi renkli ürün (3.2), %92 verim ile elde edilmiştir (Şekil 4.4).

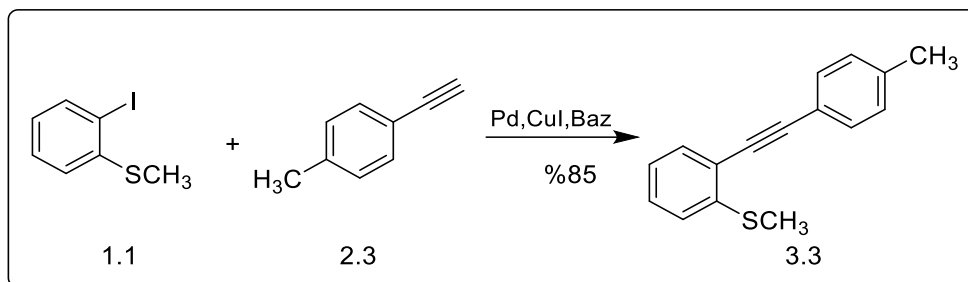
#### 4.1.6. 3-İyodo-2-pentilbenzo[b]tiyofen Sentezi



Şekil 4.5. 4.2 numaralı ürünün sentezi

(2-(Hept-1-in-1-il)fenil)(metil)sülfan (3.66 mmol, 800 mg) (3.2), DKM (15mL) , I<sub>2</sub> (11 mmol, 2792 mg) tepkimeye kullanıldı. Hekzan çözücüsünün kullanılmasıyla saflaştırıldı. Saflaştırma neticesinde, 1140 mg sarı renkli ürün (4.2), %93 verim ile elde edilmiştir (Şekil 4.5).

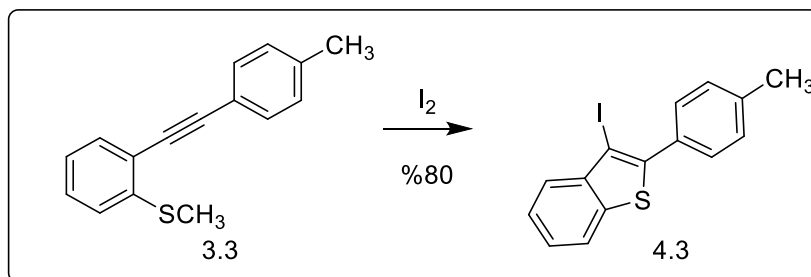
#### 4.1.7. Metil(2-(p-toliletinil)fenil)sülfan Sentezi



Şekil 4.6. 3.3 numaralı ürünün sentezi.

Tepkimede 2-İyodotiyoanisol (3.99 mmol, 1000 mg), (1.1) THF (5 mL) ve Et<sub>3</sub>N (10 mL) PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.19 mmol, 140 mg), *p*-tolilasetilen (2.3) (4.8 mmol, 556.1 mg), CuI (0.08 mmol, 15 mg) kullanıldı. Etilasetat/Hekzan (100/1) çözücüsünün kullanılmasıyla saflaştırıldı. Saflaştırma neticesinde 810 mg sarı renkli ürün (3.3), %85 verim ile elde edilmiştir (Şekil 4.6).

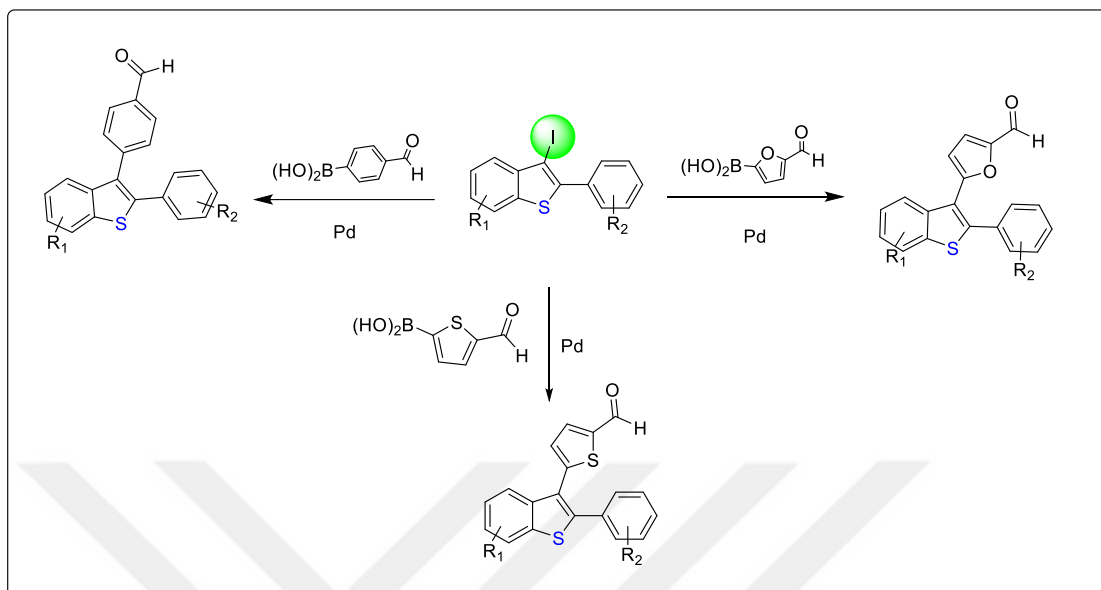
#### 4.1.8. 3-İyodo-2-(p-tolil)benzo[b]tiyofen sentezi



Şekil 4.7. 4.3 numaralı ürünün sentezi.

Metil(2-(*p*-toliletinil)fenil)sülfan (3.58 mmol, 855 mg) (3.3), DKM (15mL), I<sub>2</sub> (10.74 mmol, 2725 mg) tepkimede kullanıldı. Hekzan çözücüsünün kullanılmasıyla saflaştırıldı. Saflaştırma neticesinde 970 mg sarı renkli ürün (4.3) %80 verim ile elde edilmiştir (Şekil 4.7)

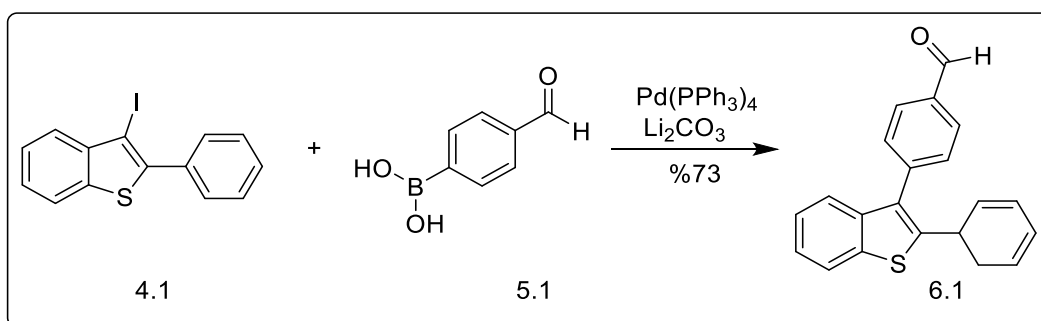
#### 4.1.9. 4/5- (2-Aril / alkil-benzotiyofen-3-il) aril-aldehit genel sentez yöntemi



Şekil 4.8. 4/5- (2-Aril / alkil-benzotiyofen-3-il) aril-aldehit sentezi.

3-İyodo-2-aril / alkil-benzotiyofen (1 kat) alınarak MeOH (4 mL) içerisinde oda sıcaklığında argon atmosferi altında çözdürüldü, daha sonra  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0.2 kat), 4-formil-aril -boronik asit (1.2 kat) ve  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  (2 kat) ilave edildi. Reaksiyon, 1 gece oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK ile kontrolü sağlandıktan sonra üzerine 50 mL Etilasetat eklendi ve 30 mL  $\times 3$  defa tuzlu su ile organik faz yıkandı. Organik faz,  $\text{MgSO}_4$  kullanılarak kurutuldu, ardından filtre edildi ve düşük basınç altında yoğunlaştırıldı. Ürün, kolon kromatografisi yöntemi ile ayrıştırılarak elde edildi

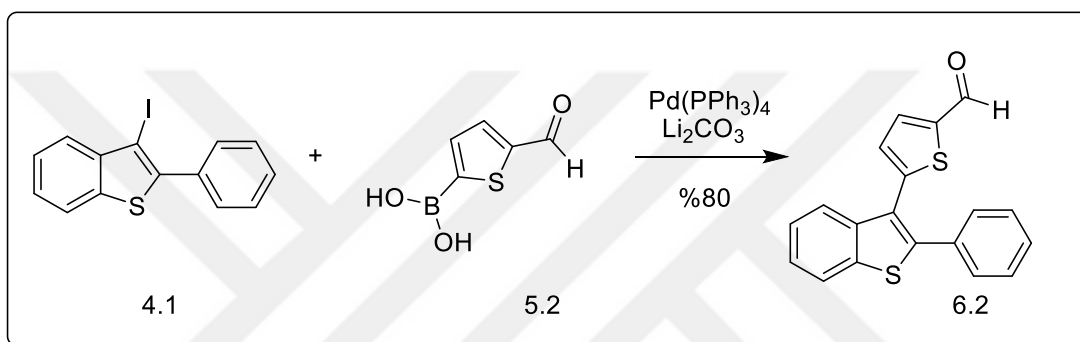
#### 4.1.10. 04-(2-Fenilbenzo[b]tiyofen-3-il)benzaldehit sentezi



Şekil 4.9. 6.1 numaralı ürünün sentezi.

Tepkimede 3-iyodo-2-fenilbenzo[b]tiyofen (**4.1**) (0.7 mmol, 250 mg), MeOH (6 mL), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.14 mmol, 171 mg), 4-formil fenilboronik asit (**5.1**) (0.89 mmol, 133.76 mg), Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.4 mmol, 109 mg) kullanıldı. Etilasetat/Hekzan (50/1) çözücüsünün kullanılmasıyla saflaştırıldı. Saflaştırma neticesinde 165 mg sarı renkli ürün (**6.1**), %73 verim ile elde edilmiştir. (Şekil 4.9). FT-IR: 2960, 2922, 2310, 1703, 1598, 1429, 1298, 1261, 1205, 1155, 1020, 893, 825, 800, 734, 686, 592.

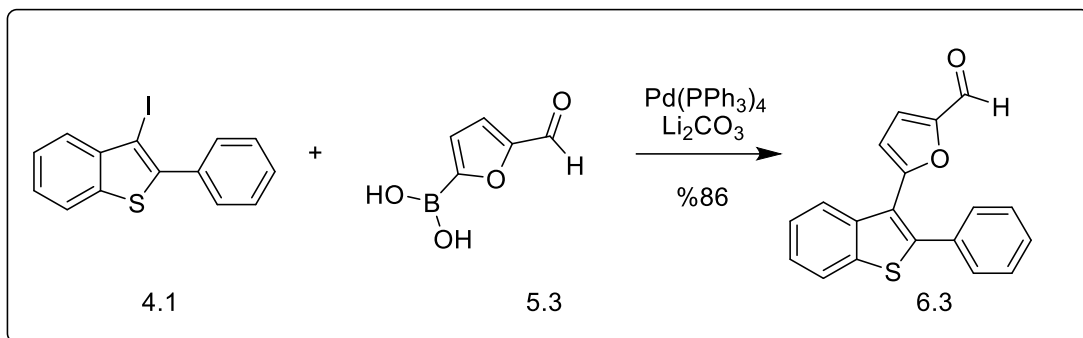
#### 4.1.11. 5-(2-Fenilbenzo[b]tiyofen-3-il)tiyofen-2-karbaldehit sentezi



Şekil 4.10. 6.2 numaralı ürünün sentezi

Tepkimede 3-iyodo-2-fenilbenzo[b]tiyofen (**4.1**) (0.7 mmol, 250 mg), MeOH 6 mL), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.14 mmol, 171 mg), 5-formil-2-tiyofen boronik asit (**5.2**) (0.89 mmol, 131 mg), Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.4 mmol, 109 mg) kullanıldı. Etilasetat/Hekzan (50/1) çözücüsünün kullanılmasıyla saflaştırıldı. Saflaştırma neticesinde 197 mg sarı renkli ürün (**6.2**), %80 verim ile elde edilmiştir. (Şekil 4.10). FT-IR:3066, 2954, 2922, 2850, 1708, 1662, 1600, 1544, 1516, 1487, 1458, 1442, 1429.25, 1400.32, 1357.89, 1271.09, 1224.80, 1198, 1166, 1138, 1122, 1095, 1068, 1043.

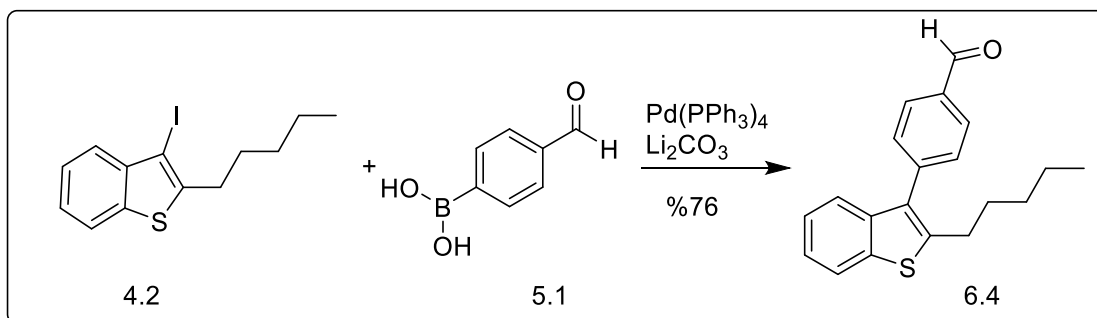
#### 4.1.12. 5-(2-Fenilbenzo[b]tiyofen-3-il)furan-2-karbaldehit sentezi



Şekil 4.11. 6.3 numaralı ürünün sentezi

Tepkime 3-iyodo-2-fenilbenzo[b]tiyofen (**4.1**) (0.7 mmol, 250 mg), MeOH (6 mL),  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (171 mg, 0.14 mmol), 5-formil-2-furan boronik asit (**5.3**) (0.89 mmol, 125 mg),  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  (1.4 mmol, 109 mg) kullanıldı. Etilasetat/Hekzan (50/1) çözücüsünün kullanılmasıyla saflaştırıldı. Saflaştırma neticesinde 195 mg sarı renkli ürün (**6.3**), %86 verim ile elde edilmiştir (Şekil 4.11). FT-IR: 3057, 2818, 1722, 1668, 1533, 1502, 1431, 1386, 1357, 1271, 1170, 1024, 970, 869, 798, 752, 731, 694, 590.

#### 4.1.13. 4-(2-Pentilbenzo[b]tiyofen-3-il)benzaldehit sentezi

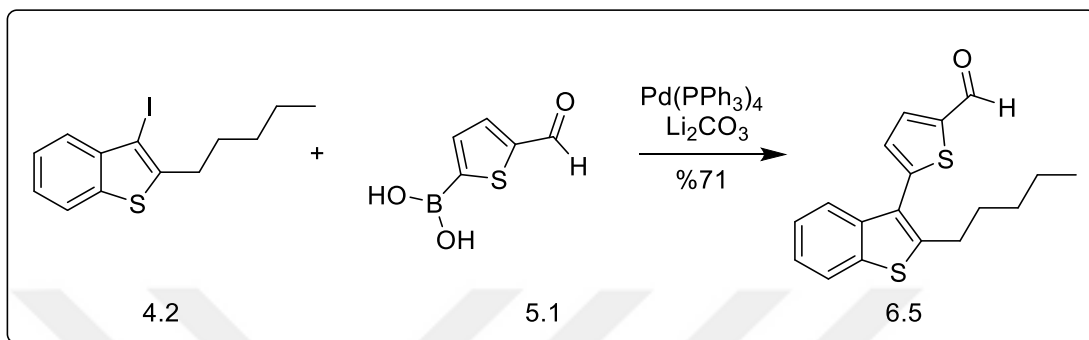


Şekil 4.12. 6.4 numaralı ürünün sentezi

Tepkime 3-iyodo-2-pentilbenzo[b]tiyofen (**4.2**) (0.7 mmol, 250 mg), MeOH (6 mL),  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0.14 mmol, 173 mg) 4-formilfenilboronik asit (0.98 mmol, 147. mg),  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  (1.5 mmol, 110 mg) kullanıldı. Etilasetat/Hekzan (50/1) çözücüsünün kullanılmasıyla saflaştırıldı. Saflaştırma neticesinde 176 mg sarı renkli ürün (**6.4**), %76

verim ile elde edilmiştir (Şekil 4.12). FT-IR: 3057, 2954, 2926, 2854, 2729, 2312, 1932, 1701, 1604, 1570, 1456, 1435, 1381, 1207, 1166, 1103, 1018, 935, 829, 759, 731, 648.

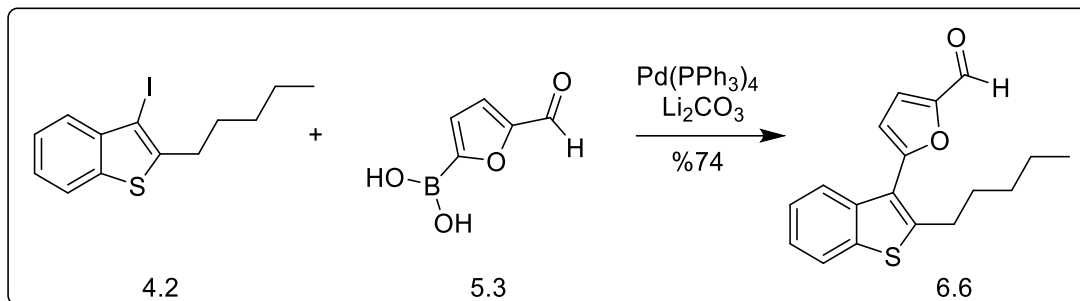
#### 4.1.14. 5-(2-Pentilbenzo[b]tiyofen-3-il)tiyofen-2-karbaldehit sentezi



Şekil 4.13. 6.5 numaralı ürünün sentezi

Tepkimede 3-iyodo-2-pentilbenzo[b]tiyofen (0.7 mmol, 250 mg) MeOH (6 mL),  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0.15 mmol, 173 mg), 5-formil-2-tiyofen boronik asit (0.9 mmol, 140 mg),  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  (1.5 mmol, 110 mg) kullanıldı. Etilasetat/Hekzan (50/1) çözücüsünün kullanılmasıyla saflaştırıldı. Saflaştırma neticesinde 166 mg sarı renkli ürün (6.5), %71 verim ile elde edilmiştir (Şekil 4.13). FT-IR: 3057, 2954, 2926, 2854, 2729, 2312, 1932, 1701, 1604, 1570, 1456, 1435, 1381, 1207, 1166, 1103, 1018, 935, 826, 759, 731, 648.

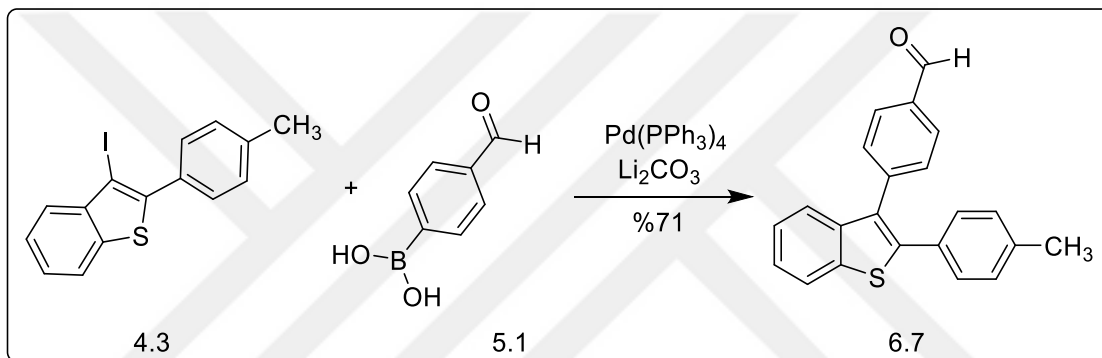
#### 4.1.15. 5-(2-Pentilbenzo[b]tiyofen-3-il)furan-2-karbaldehit sentezi



Şekil 4.14. 6.6 numaralı ürünün sentezi

Tepkimede 3-iyodo-2-pentilbenzo[b]tiyofen (4.2) (0.75 mmol, 250 mg) MeOH (6 mL), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (157 mg, 0.13 mmol), 5-formil-2-furan boronik asit (0.90 mmol, 127 mg), Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.36 mmol, 100 mg) kullanıldı. Etilasetat/Hekzan (50/1) çözücüsünün kullanılmasıyla saflaştırıldı. Saflaştırma neticesinde 164 mg sarı renkli ürün (6.6), %74 verim ile elde edilmiştir. (Şekil 4.14). FT-IR: 3097, 2953, 2927, 2856, 2827, 2856, 2827, 1722, 1660, 1516, 1492, 1452, 1431, 1408, 1388, 1363, 1346, 1317, 1300, 1284, 1267, 1238, 1205, 1192, 1120, 1103, 759, 731, 648.

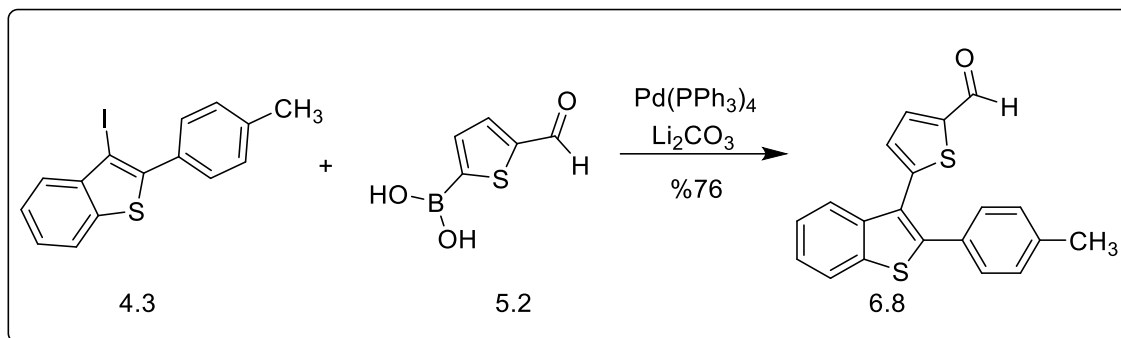
#### 4.1.16. 4-(2-(*p*-Tolil)benzo[b]tiyofen-3-il)benzaldehit sentezi



Şekil 4.15. 6.7 numaralı ürünün sentezi

Tepkimede 3-İyodo-2-(*p*-tolil)benzo[b]tiyofen (4.3) (0.7 mmol, 250 mg) MeOH (6 mL), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.14 mmol, 164 mg), 4-formil 2-fenil boronik asit (0.85 mmol, 128 mg), Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.4 mmol, 105 mg) kullanıldı. Etilasetat/Hekzan (50/1) çözücüsünün kullanılmasıyla saflaştırıldı. Saflaştırma neticesinde 168 mg beyaz renkli ürün (6.7), %71 verim ile elde edilmiştir. (Şekil 4.15). FT-IR: 2987, 2918, 2310, 1697, 1602, 1510, 1423, 1284, 1205, 1157, 1028, 893, 821, 758, 661.

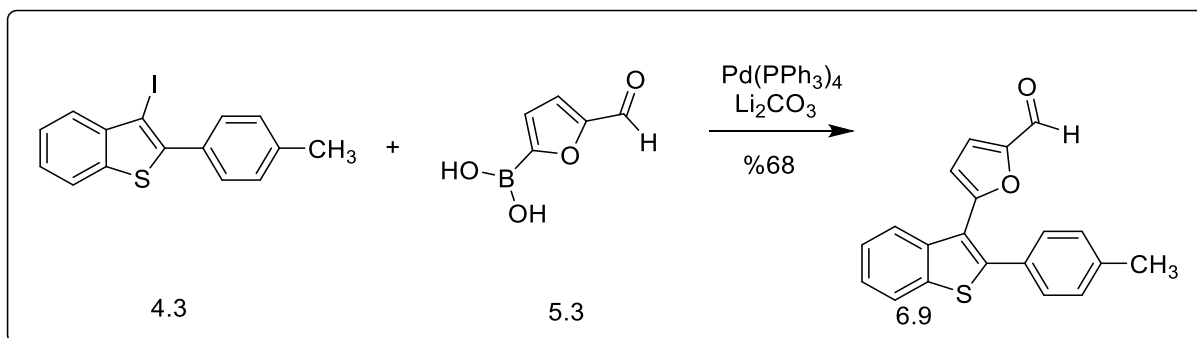
#### 4.1.17. 5-(2-(*p*-Tolil)benzotiyofen-3-il) tiyofen 2- karbaldehit sentezi



Şekil 4.16. 6.8 numaralı ürünün sentezi

Tepkimeye 3-İyodo-2-(*p*-tolil)benzo[b]tiyofen (**4.3**) (0.7 mmol, 250 mg) MeOH (6 mL),  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0.14 mmol, 164 mg), 5-formil 2-tiyofen boronik asit (0.85 mmol, 132 mg),  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  (1.4 mmol, 105 mg) kullanıldı. Etilasetat/Hekzan (50/1) çözücüsünün kullanılmasıyla saflaştırıldı. Saflaştırma neticesinde 189 mg sarı renkli ürün (**6.8**), %76 verim ile elde edilmiştir. (Şekil 4.16). FT-IR:2920, 2848, 1656, 1514, 1446, 1344, 1222, 1203, 1155, 1043, 939, 815, 802, 777, 752, 731, 663, 528.

#### 4.1.18. 5-(2-(*p*-Tolil)benzo[b]tiyofen-3-il)furan-2-karbaldehit sentezi

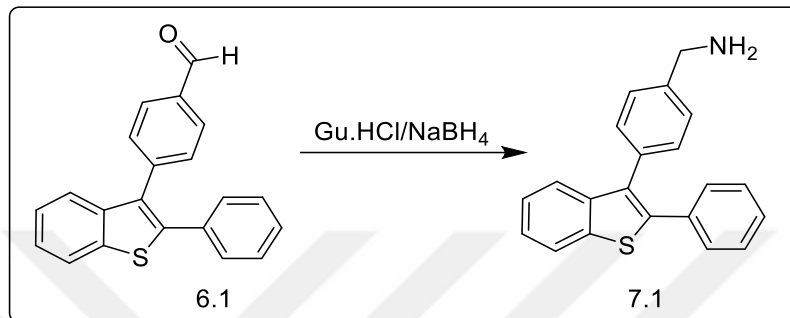


Şekil 4.17. 6.9 numaralı ürünün sentezi

Tepkimeye 3-iyodo-2-(*p*-tolil)benzo[b]tiyofen (**4.3**) (0.7 mmol, 250 mg) MeOH (6 mL),  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (164 mg, 0.14 mmol), 5-formil 2-furan boronik asit (0.85 mmol, 119 mg),  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  (1.1 mmol, 105 mg) kullanıldı. Etilasetat/Hekzan (50/1) çözücüsünün kullanılmasıyla saflaştırıldı. Saflaştırma neticesinde 155 mg sarı renkli ürün (**6.9**), %68

verim ile elde edilmiştir. (Şekil 4.17). FT-IR:3064, 2922, 2852, 2738, 1710, 1664, 1600, 1537, 1516, 1487, 1442, 1431, 1388, 1359, 1305, 1273, 1226, 1197, 1165, 1139, 1122, 1095, 1074, 792, 767, 732.

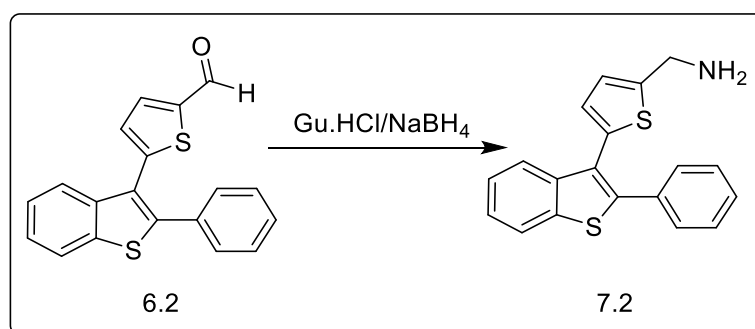
#### 4.1.19. (4-(2-Fenil benzotiyofen-3-il)fenil) metanamin sentezi



Şekil 4.18. 7.1 numaralı ürünün sentezi

4-(2-Fenilbenzotiyofen-3-il) benzaldehit (0.19 mmol, 60 mg), Kloroform (1 mL), NH<sub>3</sub> (4 mL), Metanol (4 mL), NaBH<sub>4</sub> (0.19 mmol, 7.18 mg) tepkimede kullanıldı (Şekil 4.18).

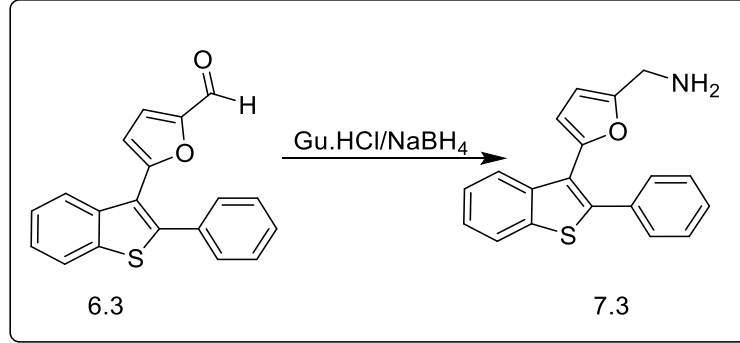
#### 4.1.20. (5-(2-fenil benzotiyofen-3-il)tiyofen 2-il ) metanamin sentezi



Şekil 4.19. 7.2 numaralı ürünün sentezi

5-(2-Fenilbenzotiyofen-3-il) tiyofen 2- karbaldehit (6.2) (0.31 mmol, 100 mg), Kloroform (1 mL), NH<sub>3</sub> (4 mL), Metanol (4 mL), NaBH<sub>4</sub> (0.63 mmol, mg) tepkimede kullanıldı (Şekil 4.19).

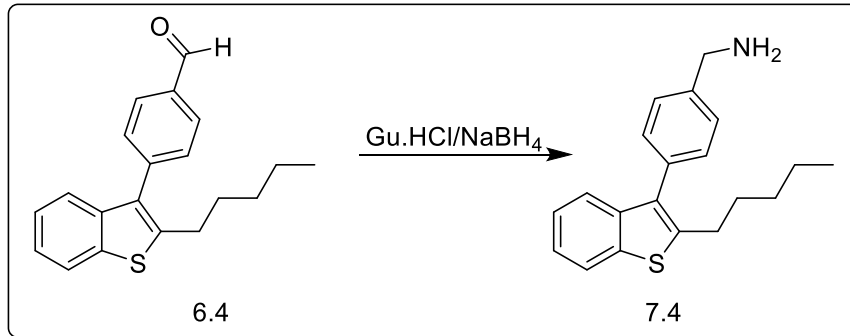
#### 4.1.21. (5-(2-fenil benzotiyofen-3-il)furan 2-il) metanamin sentezi



Şekil 4.20. 7.3 numaralı ürünün sentezi

5-(2-Fenilbenzotiyofen-3-il) furan 2-karbaldehit (**6.3**) (0.31 mmol, 97 mg), Kloroform (1 mL),  $\text{NH}_3$  (4 mL), Metanol (4 mL),  $\text{NaBH}_4$  (0.63 mmol, 23.83 mg) tepkimede kullanıldı (Şekil 4.20).

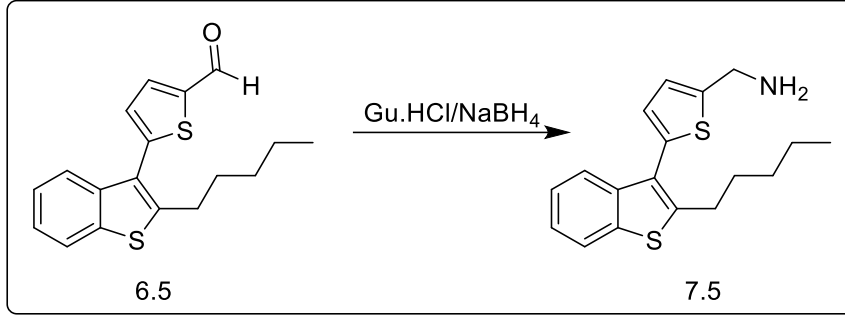
#### 4.1.22. (4-(2-Pentil benzotiyofen-3-il)fenil) metanamin sentezi



Şekil 4.21. 7.4 numaralı ürünün sentezi

4-(2-Pentilbenzotiyofen-3-il) benzaldehit (**6.4**) (0.22 mmol, 70 mg), Kloroform (1 mL),  $\text{NH}_3$  (4 mL), Metanol (4 mL),  $\text{NaBH}_4$  (0.45 mmol, 17.02 mg tepkimede kullanıldı (Şekil 4.21).

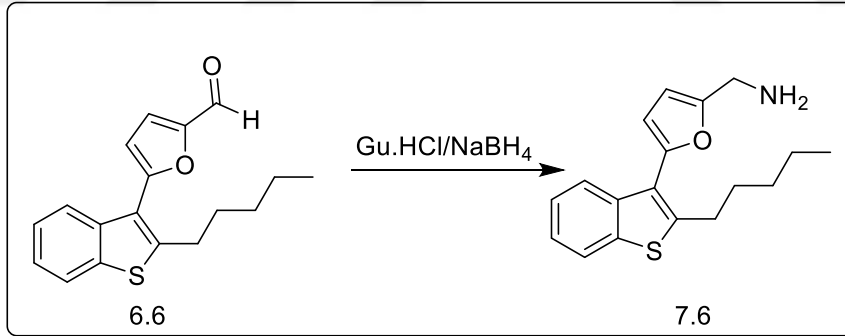
#### 4.1.23. (5-(2-Pentil benzotiyofen-3-il)tiyofen-2-il ) metanamin sentezi



Şekil 4.22. 7.5 numaralı ürünün sentezi

5-(2-Pentilbenzotiyofen-3-il) tiyofen 2-karbaldehit (**6.5**) (0.09 mmol, 30 mg), Kloroform (1 mL), NH<sub>3</sub> (4 mL), Metanol (4 mL), NaBH<sub>4</sub> (0.18 mmol, 6.8 mg) tepkimede kullanıldı (Şekil 4.22).

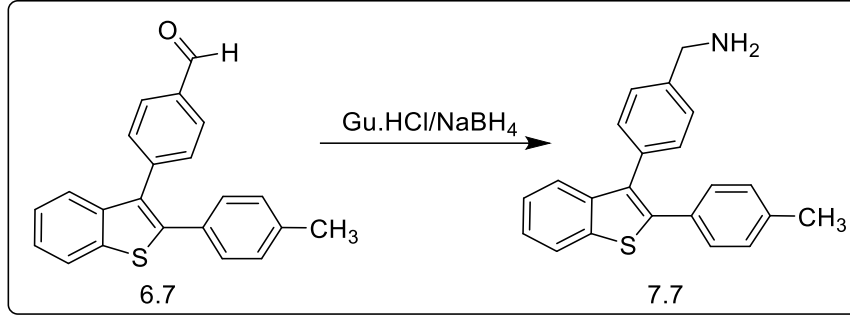
#### 4.1.24. (5-(2-Pentil benzotiyofen-3-il)furan 2-il) metanamin sentezi



Şekil 4.23. 7.6 numaralı ürünün sentezi

5-(2-Pentilbenzotiyofen-3-il) furan 2-karbaldehit (**6.6**) (0.15 mmol, 50 mg), Kloroform (1 mL), NH<sub>3</sub> (4 mL), Metanol (4 mL), NaBH<sub>4</sub> (0.30 mmol, 11.34 mg) tepkimede kullanıldı (Şekil 4.23).

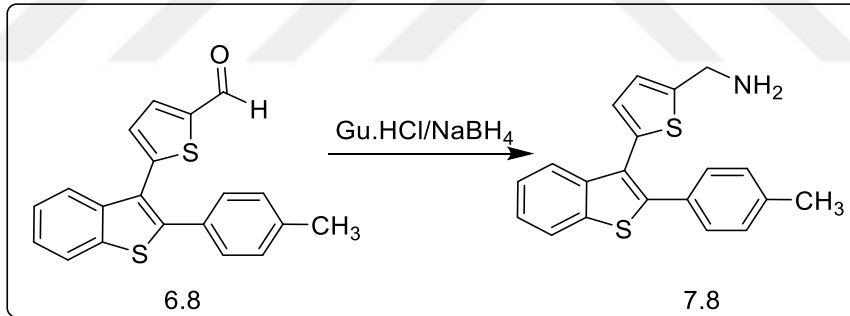
#### 4.1.25. (4-(2-(p-Tolil)benzotiyofen-3-il)fenil) metanamin sentezi



Şekil 4.24. 7.7 numaralı ürünün sentezi.

4-(2-(p-Tolil)benzotiyofen-3-il)benzaldehit (6.7) (0.15 mmol, 50 mg), Kloroform (1 mL), Metanol (4 mL), NaBH<sub>4</sub> ( 0.30 mmol, 11.34 mg) tepkimede kullanıldı (Şekil 4.24).

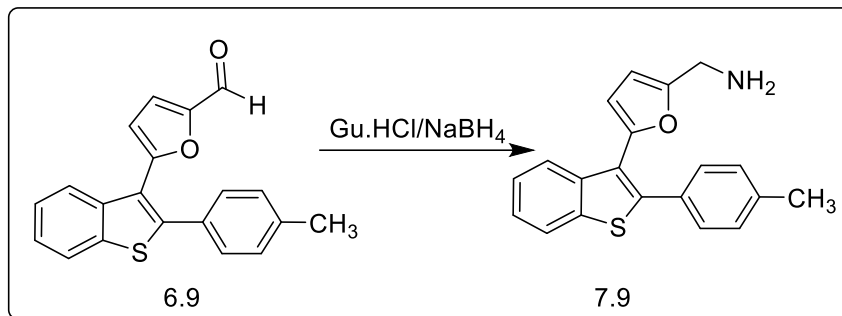
#### 4.1.26. (5-(2-(p-tolil)benzotiyoen-3-il)tiyofen-2-il) metanamin sentezi



Şekil 4.25. 7.8 numaralı ürünün sentezi

5-(2-(p-Tolil)benzotiyofen-3-il)tiyofen-2-karbaldehit (6.8) (0.14 mmol, 50 mg), Kloroform (1 mL), Metanol (4 mL), NaBH<sub>4</sub> (0.56 mmol, 21.18 mg) tepkimede kullanıldı (Şekil 4.25).

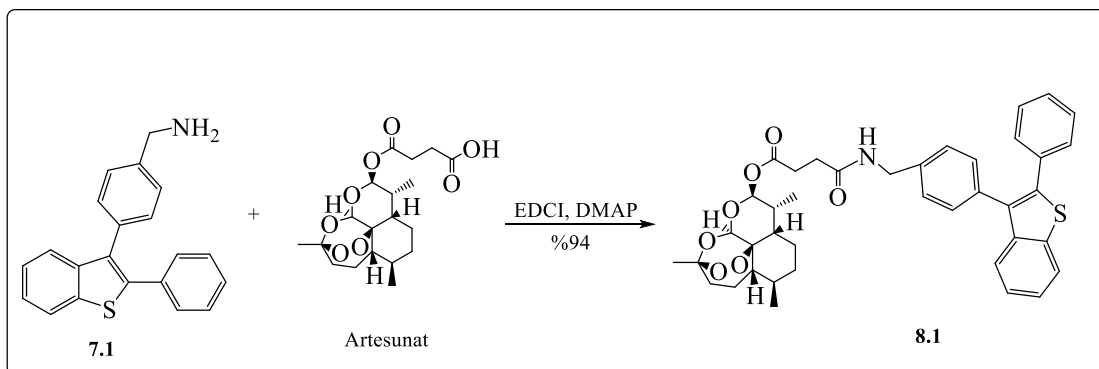
#### 4.1.27. (5-(2-(*p*-tolil)benzotiyofen-3-il)furan-2-il) metanamin sentezi



Şekil 4.26. 7.9 numaralı ürünün sentezi

Tepkimeye 5-(2-(*p*-Tolil)benzotiyofen-3-il)furan-2-karbaldehit (**6.9**) (0.14 mmol, 50 mg), Kloroform (1 ml), Metanol (4 ml), NaBH<sub>4</sub> (21.18 mg, 0.56 mmol) kullanıldı (Şekil 4.26).

#### 4.1.28. (3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-3,6,9-trimetildekahidro-12H-3,12-epoksi[1,2]dioksepino[4,3-*i*]izokromen-10-il 4-okso-4-((4-(2-fenilbenzo[*b*]tiyofen-3-il)benzil)amino)bütanoat sentezi

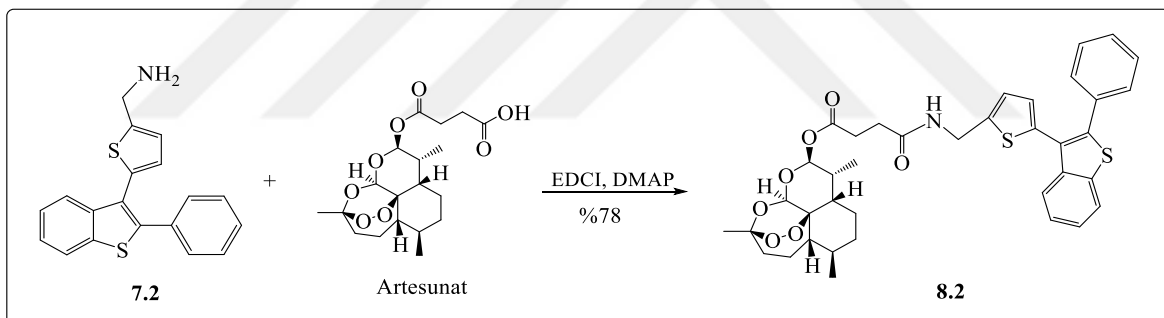


Şekil 4.27. 8.1 numaralı ürünün sentezi

Tepkimeye (4-(2-Fenil benzotiyofen-3-il)fenil) metanamin (**7.1**) (1 kat) (0.095 mmol, 30 mg), artesunate (1.2 kat) (0.112 mmol, 43.87 mg), 1-Etil-3-(3-dimetilaminopiridil)karbodiimid (EDCI)(4 kat)(0.38 mmol, 72.84 mg), dimetilaminopiridin (DMAP) (1 kat) (0.095 mmol, 11.60 mg), DKM (5mL) kullanıldı. Etilasetat/Hekzan (1/1)

çözücüsünün kullanılmasıyla saflaştırılma gerçekleşti. Saflaştırma neticesinde %94 verim ile 61 mg ürün elde edilmiştir.  $^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (d,  $J$  = 6 Hz, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 8H), 7.26-7.22 (m, 3H), 5.77 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.80-2.75 (m, 3H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.26-1.17 (m, 3H), 0.94 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 3H), 0.82 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.1, 171.1, 140.8, 139.8, 138.9, 135.5, 134.8, 134.1, 132.7, 130.6, 130.5, 129.7(2C), 129.6, 128.5, 127.9, 124.6, 124.5, 123.4, 122.1, 104.5, 92.2, 91.5, 66.4, 51.6, 45.2, 37.3, 36.2, 34.1, 31.8, 29.3, 29.1, 26.1, 24.6, 22.1, 20.5, 12.1.

**4.1.29. (3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-3,6,9-trimetildekahidro-12H-3,12-epoksi[1,2]dioksepino[4,3-i]izokromen-10-il 4-okso-4-(((5-(2-fenilbenzo[b]tiyofen-3-il)tiyofen-2-il)metil)amino)bütanoat sentezi**

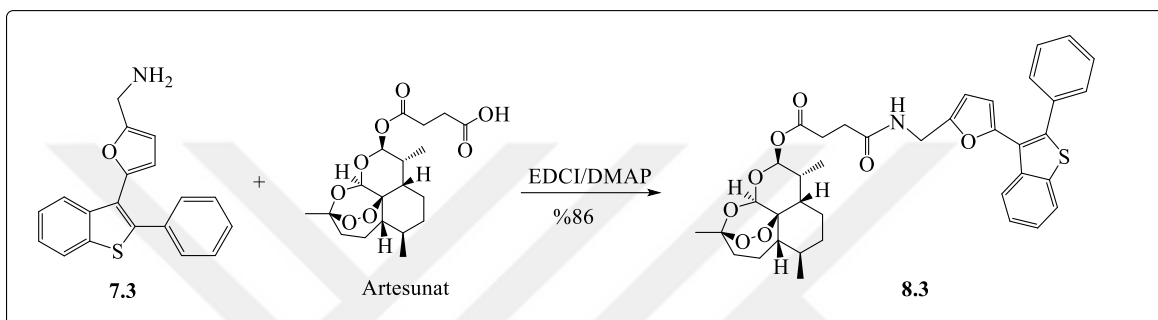


**Şekil 4.28.** 8.2 numaralı ürünün sentezi

Tepkimede (5-(2-fenil benzotiyofen-3-il)tiyofen 2-il ) metanamin (**7.2**) (1 kat) (0.12 mmol, 41 mg), artesunate (1.2 kat) (58.83 mg, 0.15 mmol), (EDCI) (4 kat ) (0.48 mmol, 92.016 mg), dimetilaminopiridin (DMAP) (1 kat) (0.12 mmol, 14.66 mg), DKM (5mL) kullanıldı. Etilasetat/Hekzan (1/1) çözücüsünün kullanılmasıyla saflaştırılma gerçekleşti. Saflaştırma neticesinde %78 verim ile 68 mg ürün elde edilmiştir.  $^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82 (dd,  $J$  = 7; 6.8 Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.32-7.23 (m, 4H), 5.75 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.75-2.62 (m, 5H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.41-2.28 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.24-1.21 (m, 5H), 0.94 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.9, 171.8, 140.5, 140.7, 138.6, 138.4, 137.5, 124.9,

124.8, 123.5, 123.4, 122.1, 122.0, 96.5, 94.9, 92.3, 87.9, 61.2, 60.9, 52.6, 51.6, 45.5, 44.4, 37.5, 36.3, 34.1, 31.8, 29.8, 29.0, 28.9, 28.8, 26.0, 25.9, 24.8, 24.7, 24.6, 10.0.

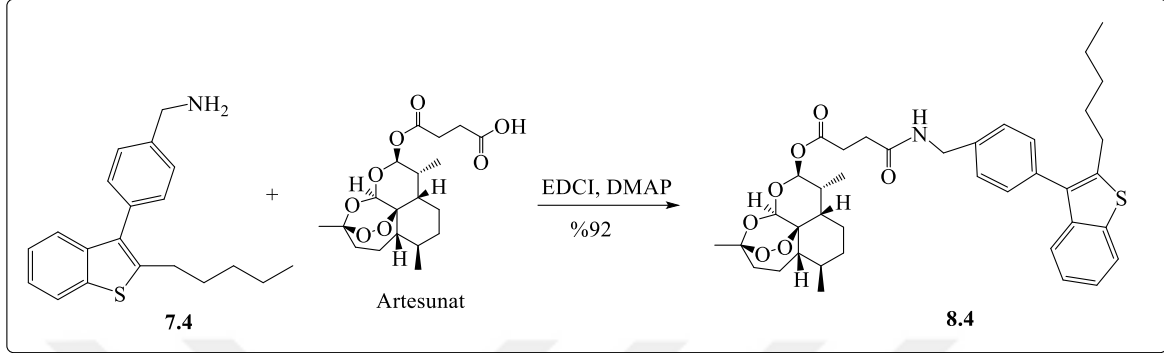
**4.1.30. (3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-3,6,9-trimetildekahidro-12H-3,12-epoksi[1,2]dioksepino[4,3-i]izokromen-10-il 4-okso-4-(((5-(2-fenilbenzo[b]tiyofen-3-il)furan-2-il)metil)amino)bütanoat sentezi**



**Şekil 4.29.** 8.3 numaralı ürünün sentezi

Tepkimeye (5-(2-fenil benzotiyofen-3-il)furan 2-il)metanamin (**7.3**) (1 kat) (0.16 mmol, 50 mg), ART (1.2 kat) (0.19 mmol, 75.52 mg), (EDCI) (4 kat ) (0.64 mmol, 122.68 mg), dimetilaminopiridin (DMAP) (1 kat) (0.16 mmol, 19.54 mg), DKM (5mL) kullanıldı. Etilasetat/Hekzan (1/1) çözücüsünün kullanılmasıyla saflaştırılma gerçekleşti. Saflaştırma neticesinde %86 verim ile 95 mg ürün elde edilmiştir.

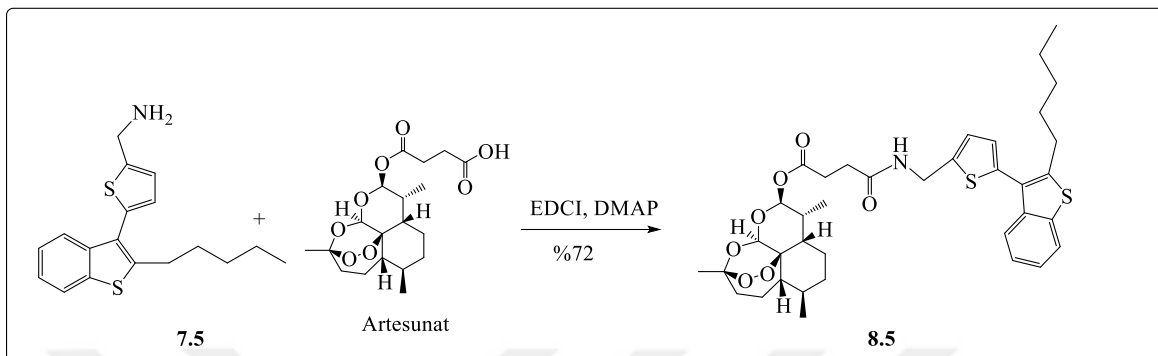
**4.1.31. (3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-3,6,9-trimetildekahidro-12H-3,12-epoksi[1,2]dioksepino[4,3-i]izokromen-10-il 4-okso-4-((4-(2-pentilbenzo[b]tiyofen-3-il)benzil)amino)bütanoat sentezi**



**Şekil 4.30.** 8.4 numaralı ürünün sentezi

Tepkimede (4-(2-Pentil benzotiyofen-3-il)fenil) metanamin (**7.4**) (1 kat) (0.091 mmol, 30 mg), artesunate (1.2 kat) (0.11 mmol, 44.71 mg), (EDCI) (4 kat) (0.36 mmol, 69.01 mg), dimetilaminopiridin (DMAP) (1 kat) (0.09 mmol, 10.99 mg), DKM (5mL) kullanıldı. Etilasetat/Hekzan (1/1) çözücüsünün kullanılmasıyla saflaştırılma gerçekleşti. Saflaştırma neticesinde %92 verim ile 60 mg ürün elde edilmiştir. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80-7.78 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 7.35 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.27-7.25 (m, 2H), 5.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.84-2.74 (m, 6H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 6H), 1.52-1.45 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.32-1.20 (m, 6H), 0.99-0.93 (m, 3H), 0.87-0.80 (m, 5H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.1, 171.2, 142.9, 140.4, 138.2, 135.6, 134.8, 132.9, 130.4, 130.3, 128.5, 124.2, 123.8, 122.5, 122.2, 104.5, 92.3, 91.6, 66.5, 51.6, 45.3, 37.3, 36.3, 34.1, 31.9, 31.4, 29.7, 29.2, 29.0, 28.8, 26.0, 24.6, 22.4, 22.0, 20.2, 14.2. 12.1.

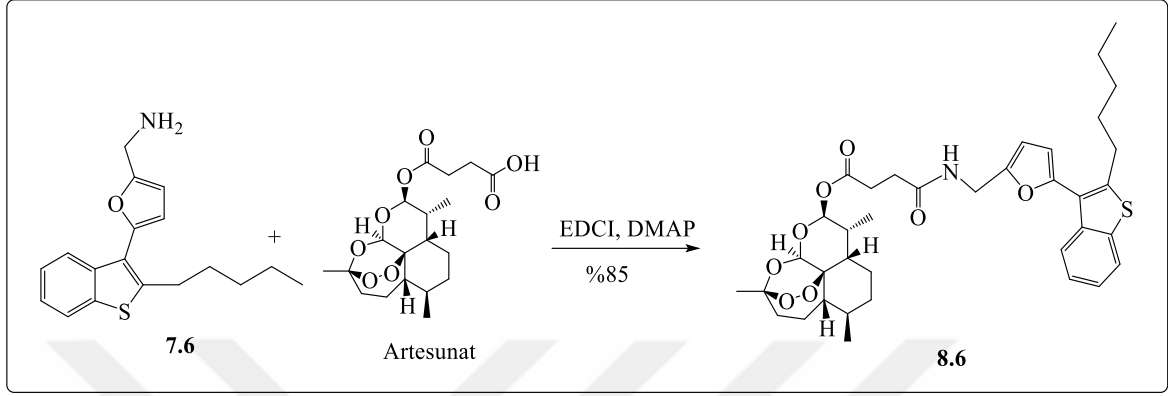
**4.1.32. (3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-3,6,9-trimetildekahidro-12H-3,12-epoksi[1,2]dioksepino[4,3-i]izokromen-10-il 4-okso-4-(((5-(2-pentilbenzo[b]tiyofen-3-il)tiyofen-2-il)metil)amino)bütanoat sentezi**



**Şekil 4.31.** 8.5 numaralı ürünün sentezi

Tepkimede (5-(2-Pentil benzotiyofen-3-il)tiyofen-2-il ) metanamin (7.5) (1 kat) (0.091 mmol, 30 mg), artesunate (1.2 kat) (0.11 mmol, 41.51 mg), (EDCI)(4 kat) (0.36 mmol, 69.01 mg), dimetilaminopiridin (DMAP) (1 kat) (0.09 mmol, 10.99 mg), DKM (5mL) kullanıldı. Etilasetat/Hekzan (1/1) çözücüsünün kullanılmasıyla saflaştırılma gerçekleşti. Saflaştırma neticesinde %72 verim ile 48 mg ürün elde edilmiştir.  $^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 7.73(d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 7.36-7.33(m, 1H), 7.28-7.24(m, 1H), 6.53(d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 6.44(d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 5.75(d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.13 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.94 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.82-2.70 (m, 4H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.31-2.16 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 4H), 1.66-1.56 (m, 2H), 152-1.46 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.39-1.38 (m, 2H), 1.21-1.20 (m, 4H), 0.86 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H), 0.82-0.78 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.0, 171.2, 145.6, 140.4, 138.2, 138.0, 137.6, 128.6, 127.6, 125.7, 124.6, 124.2, 122.8, 122.2, 104.6, 92.4, 91.7, 80.3, 61.2, 51.8, 45.4, 37.4, 36.4, 34.3, 32.0, 31.7, 31.6, 29.4, 29.3, 29.1, 26.2, 24.8, 22.6, 22.2, 20.4, 14.2, 12.3

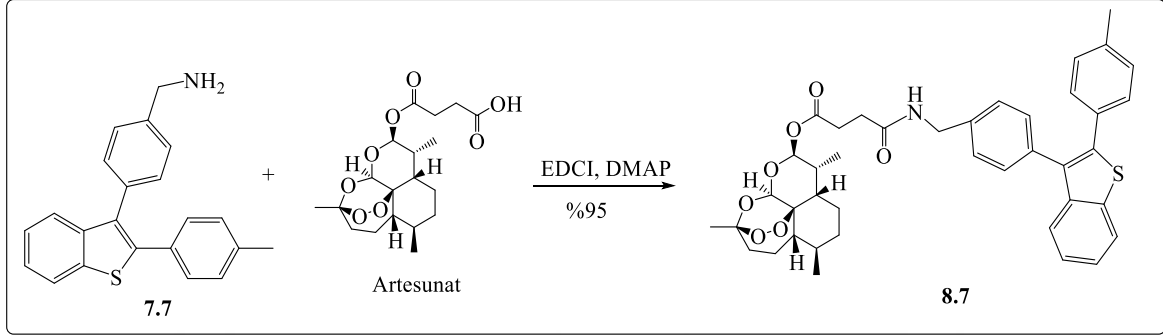
**4.1.33. (3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-3,6,9-trimetildekahidro-12H-3,12-epoksi[1,2]dioksepino[4,3-i]izokromen-10-il 4-okso-4-(((5-(2-pentilbenzo[b]tiyofen-3-il)furan-2-il)metil)amino)bütanoat sentezi**



**Şekil 4.32.** 8.6 numaralı ürünün sentezi

Tepkimede (5-(2-Pentil benzotiyofen-3-il)furan 2-il) metanamin (**7.6**) (1 kat) (0.16 mmol, 50 mg), ART (1.2 kat) (0.20 mmol, 77.02 mg), (EDCI) (4 kat) (0.64 mmol, 122.68 mg), dimetilaminopiridin (DMAP) (1 kat) (0.16 mmol, 19.54 mg), DKM (6mL) kullanıldı. Etilasetat/Hekzan (1/1) çözücüsünün kullanılmasıyla saflaştırılma gerçekleşti. Saflaştırma neticesinde %85 verim ile 95 mg ürün elde edilmiştir. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.68-7.66(m, 1H), 7.27-7.23(m, 2H), 6.93(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.77(d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.32 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.73-2.69 (m, 4H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 4H), 1.76-1.67 (m, 4H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.39-1.38 (m, 2H), 1.24-1.21 (m, 5H), 0.96-0.90 (m, 3H), 0.86-0.82 (m, 5H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.2, 171.1, 150.0, 148.4, 145.6, 138.7, 137.9, 129.8, 124.6, 124.0, 112.2, 109.6, 104.6, 104.5, 92.2, 80.1, 71.8, 71.1, 61.8, 58.4, 51.6, 45.3, 45.2, 37.3, 37.2, 36.2, 34.1, 31.7, 31.4, 26.0, 24.6, 22.4, 20.2, 19.3, 18.4, 14.0.

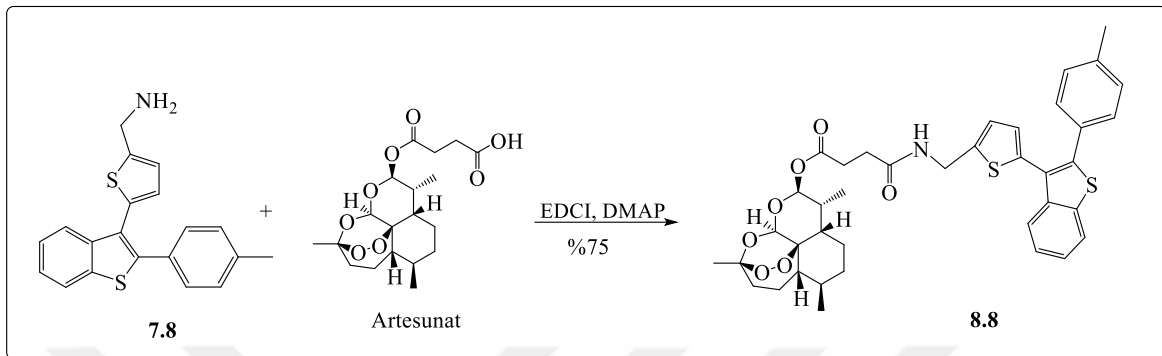
**4.1.34. (3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-3,6,9-trimetildekahidro-12H-3,12-epoksi[1,2]dioksepino[4,3-i]izokromen-10-il 4-okso-4-((4-(2-(p-tolil)benzo[b]tiyofen-3-il)benzil)amino)bütanoat sentezi**



**Şekil 4.33.** 8.7 numaralı ürünün sentezi

Tepkimede (4-(2-(p-Tolil)benzotiyofen-3-il)fenil) metanamin (7.7) (1 kat) (0.15 mmol, 50 mg), artesunate (1.2 kat) (0.18 mmol, 70.22 mg), (EDCI) (4 kat) (0.60 mmol, 115.02 mg), dimetilaminopiridin (DMAP) (1 kat) (0.15 mmol, 18.32 mg), DKM (6mL) kullanıldı. Etilasetat/Hekzan (1/1) çözücüsünün kullanılmasıyla saflaştırılma gerçekleşti. Saflaştırma neticesinde %95 verim ile 99 mg ürün elde edilmiştir.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80 (d,  $J = 7$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 7.32-7.32-7.28 (m, 4H), 7.26-7.24 (m, 3H), 7.23 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 5.69 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.10 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H), 3.98 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.45-3.43 (m, 3H), 3.40 (d,  $J = 0.7$  Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 0.87-0.86 (m, 3H), 0.85 (d,  $J = 4.5$  Hz, 3H), 0.83 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 0.75 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.2, 171.3, 141.7, 139.8, 138.9, 135.5, 134.1, 130.6, 129.6, 128.4, 123.3, 122.1, 104.5, 92.3, 91.5, 80.1, 72.0, 71.1, 64.5, 61.6, 57.9, 51.5, 45.2, 37.2, 36.2, 34.0, 32.2, 30.6, 25.8, 22.3, 21.9, 15.1, 13.8.

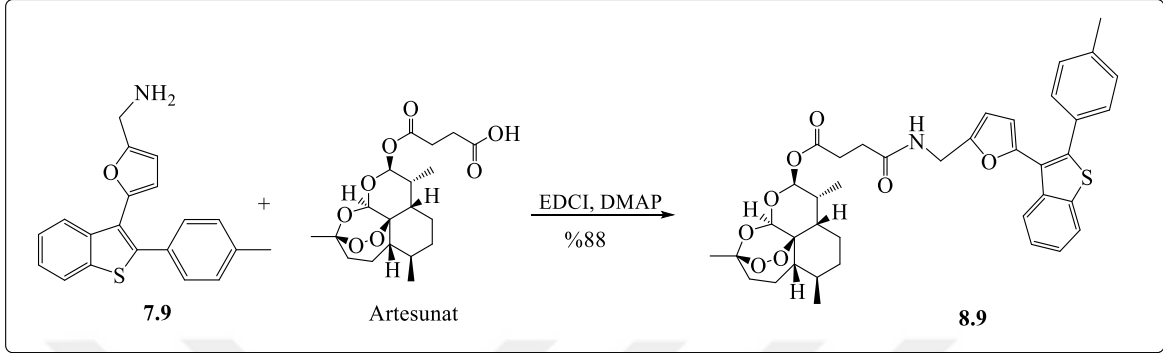
**4.1.35. (3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-3,6,9-trimetildekahidro-12H-3,12-epoksi[1,2]dioksepino[4,3-i]izokromen-10-il 4-okso-4-(((5-(2-(p-tolil)benzo[b]tiyofen-3-il)tiyofen-2-il)metil)amino)bütanoat sentezi**



**Şekil 4.34.** 8.8 numaralı ürünün sentezi

Tepkimede (5-(2-(p-tolil)benzotiyoen-3-il)tiyofen-2-il) metanamin (**7.8**) (1 kat) (0.15 mmol, 50 mg), artesunate (1.2 kat) (0.18 mmol, 71.74 mg), (EDCI) (4 kat) (0.6 mmol, 115.02 mg), dimetilaminopiridin (DMAP) (1 kat) (0.15 mmol, 18.32 mg), DKM (6mL) kullanıldı. Etilasetat/Hekzan (1/1) çözücüsünün kullanılmasıyla saflaştırılma gerçekleşti. Saflaştırma neticesinde %75 verim ile 78 mg ürün elde edilmiştir.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80 (dd,  $J = 7,1; 7.2$  Hz, 1H), 7.39-7.23 (m, 4H), 7.14-7.03 (m, 3H), 6.97-6.88 (m, 1H), 5.76 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.26 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H), 2.74-2.62 (m, 5H), 2.41(s, 3H), 2.07-2.1.98 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.27-1.22 (m, 6H), 0.94 - 0.82 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.9 171.1, 138.4, 138.3, 133.8, 129.8, 129.5, 129.4, 129.3, 128.3, 127.0, 126.9, 123.3, 122.1, 122.0, 104.5, 96.5, 92.3, 91.6, 87.9, 80.2, 62.8, 60.8, 51.6, 45.5, 37.7, 37.4, 36.3, 34.1, 31.8, 28.9, 28.7, 24.6, 21.3, 16.6, 12.0.

**4.1.36. (3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-3,6,9-trimetildekahidro-12H-3,12-epoksi[1,2]dioksepino[4,3-i]izokromen-10-il 4-okso-4-(((5-(2-(p-tolil)benzo[b]tiyofen-3-il)furan-2-il)metil)amino)bütanoat sentezi**



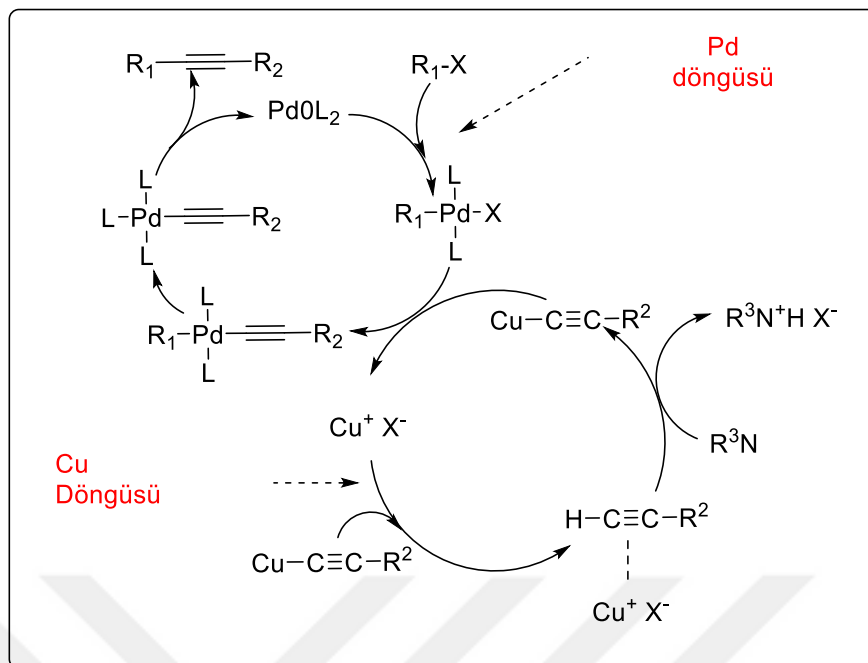
**Şekil 4.35.** 8.9 numaralı ürünün sentezi

Tepkime de (5-(2-(*p*-tolil)benzotiyofen-3-il)furan-2-il) metanamin (**7.9**) (1 kat) (0.16 mmol, 50 mg), ART (1.2 kat) (0.19 mmol, 75.52 mg), (EDCI) (4 kat) (0.64 mmol, 122.68 mg), dimetilaminopiridin (DMAP) (1 kat) (0.16 mmol, 19.54 mg), DKM (6mL) kullanıldı. Etilasetat/Hekzan (1/1) çözücüsünün kullanılmasıyla saflaştırılma gerçekleşti. Saflaştırma neticesinde %88 verim ile 95 mg ürün elde edildi.

## 5. BULGULAR VE TARTIŞMA

### 5.1. Sonogashira kenetlenme tepkimesi ile etinil türevlerinin sentezi

İlk basamakta, 2-iyodo tiyoanisol başlangıç maddesi olarak kullanılarak (1.1) birincil terminal alkinler arasında (2.1, 2.2 ve 2.3) paladyum katalizörlüğünde Sonogashira kenetlenme reaksiyonu yapıldı. Sonogashira kenetlenme reaksiyonu, halojenli aromatik bileşikler ile birincil alkinler aralarında, paladyum katalizörü varlığında yeni C-C bağlarının olduğu reaksiyondur. Bu nedenle, paladyum katalizörü eşliğinde, iyot içeren tiyoanisol ve birincil alkin türevleri reaksiyona girdiğinde, 2-alkinil-tiyoanisol yapıları yüksek seçicilikle elde edilebilir. Sonogashira kenetlenme tepkimesinde, bakır iyodür (CuI) ile paladyum katalizörü olarak  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  kullanılır. Bunun dışında, birincil alkin bileşiklerindeki asidik protonun giderilmesi için baz kullanılması zorunludur. Bu reaksiyonlarda sıklıkla trietilamin ( $\text{Et}_3\text{N}$ ), çözücü ve baz olarak tercih edilmektedir. Hedeflenen ara ürünlerin sentezi için ayrıca çözücü olarak tetrahidrofuran (THF) kullanıldı. Sonogashira kenetlenme tepkimesinin mekanizması Şekil 5.1'de ayrıntılı olarak gösterilmektedir. Bu mekanizma iki döngüden meydana gelmekte ve her iki döngü tamamlandığında yeni bir C-C bağı oluşmaktadır. Bu döngüler Pd ve Cu döngüsüdür.



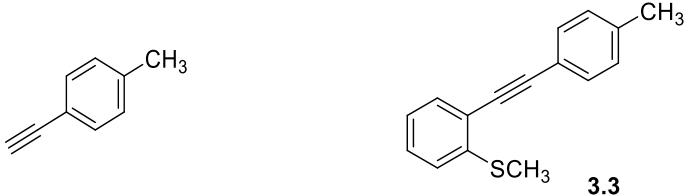
**Şekil 5.1.** Sonogashira kenetlenme tepkimesi mekanizması

Sonogashira kenetlenme reaksiyonu ile, 3.1 numaralı bileşik %90, 3.2 numaralı bileşik %93, 3.3 numaralı bileşik %85 gibi oldukça yüksek verimlerle elde edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.1).

**Çizelge 5.1:** Etinil türevlerinin Sonogashira kenetlenme tepkimesiyle verim tablosu

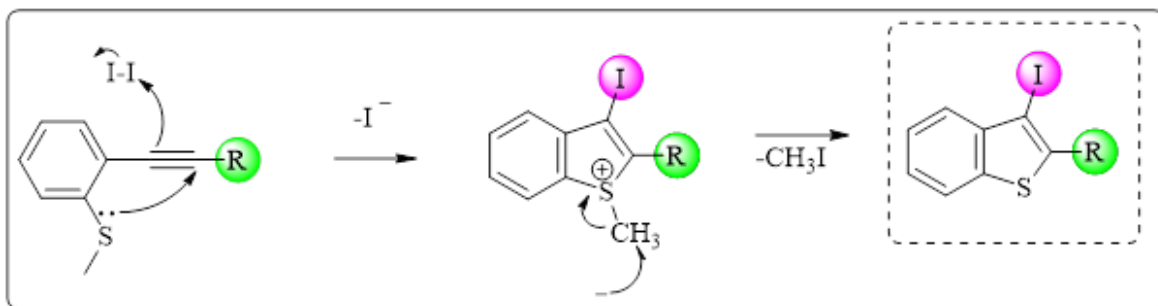
|   | Reaktant | Ürün    | Verim |
|---|----------|---------|-------|
| 1 |          | <br>3.1 | %90   |
| 2 |          | <br>3.2 | %93   |

**Çizelge 5.1:** Etinil türevlerinin Sonogashira kenetlenme tepkimesiyle verim tablosu

|   |                                                                                    |     |
|---|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3 |  | %85 |
|---|------------------------------------------------------------------------------------|-----|

## 5.2. Elektrofilik Halkalaşma Tepkimesi kullanılarak Benzo[b]tiyofen Sentezi

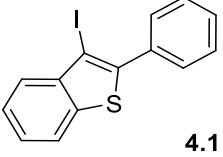
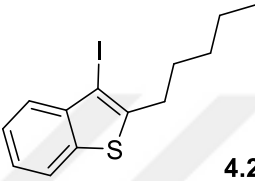
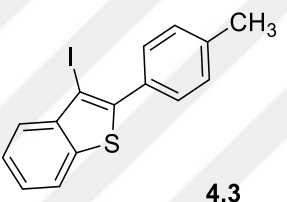
Sonogashira kenetlenme tepkimesiyle üretilen başlangıç maddeleri, sonraki aşamada elektrofilik halkalaşma reaksiyonlarında kullanılmıştır. Son zamanlarda hususiyle poliheteroaromatik bileşiklerin sentezinde yaygın olarak kullanılan bu yöntem, alkin veya alkenlerdeki pi bağlarının elektrofil ortamında açılmasıyla gerçekleşen bir dizi halkalaşma tepkimesini içerir (Şekil 5.2). Yaptığımız bu çalışmada, moleküler iyot elektrofil olarak tercih edilmiştir. Elektrofilik halkalaşma reaksiyonu sayesinde 3-iyodo-2-aril/alkil benzo[b]tiyofen türevleri, yüksek seçicilikle sentezlendi (Çizelge 5.2).



**Şekil 5.2.** Elektrofilik halkalaşma tepkimeleri kullanılarak benzotiyofen sentezinin reaksiyon mekanizması.

Elektrofilik halkalaşma tepkimeleri kullanılarak, farklı substitüentler içeren yeni 3-iyodo-benzotiyofen bileşikleri sentezlenmiştir. Bu bağlamda, aromatik gruplar arasında fenil, p-MePh, gibi çeşitlilik gösteren yapılar, yüksek verimlerle izole edilmiştir (4.1 No'lu bileşik %84, 4.2 No'lu bileşik %93, 4.3 No'lu bileşik %75).

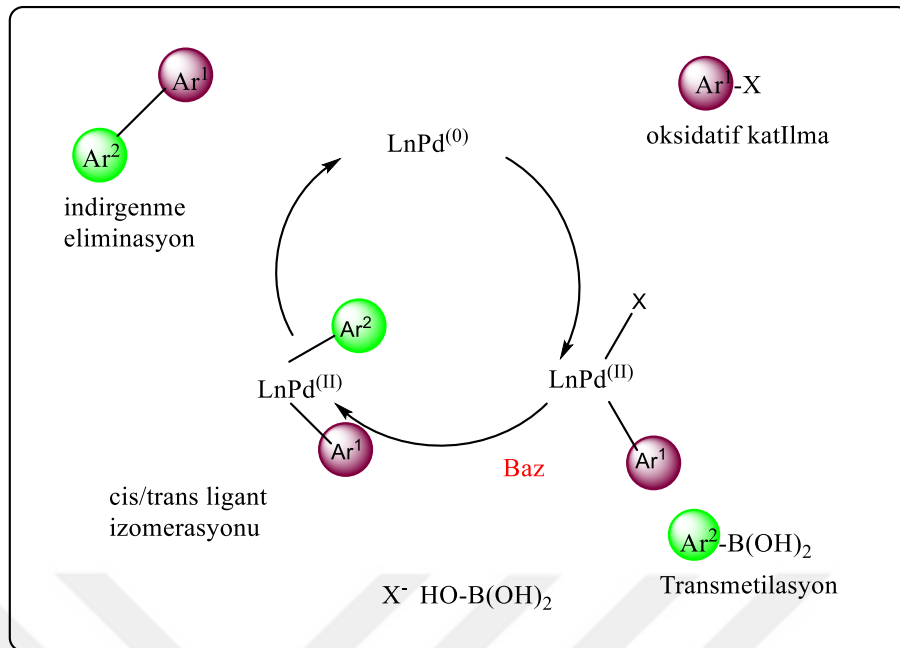
**Çizelge 5.2:** Elektrofilik Halkalaşma Tepkimeleri kullanılarak Benzotiyofen türevlerinin sentezi

|   | Ürün                                                                                      | Verim |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1 | <br>4.1  | %84   |
| 2 | <br>4.2  | %93   |
| 3 | <br>4.3 | %75   |

### 5.3. Suzuki Miyaura Kenetlenme Tepkimesi kullanılarak Aldehitlerin Sentezi

#### 5.3.1. 3-İyodo-benzotiyofenler ile 4-formilfenil boronik asit arasındaki tepkimeler

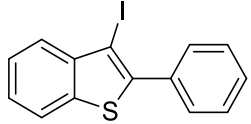
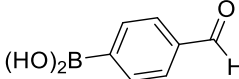
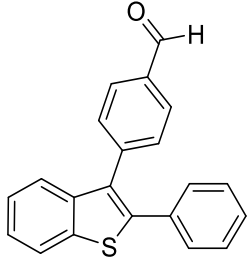
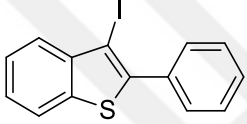
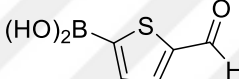
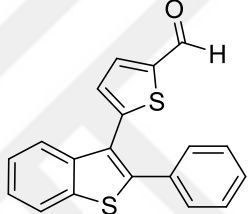
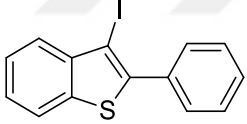
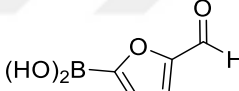
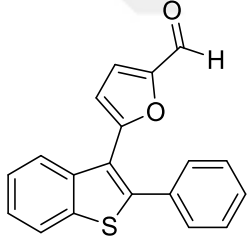
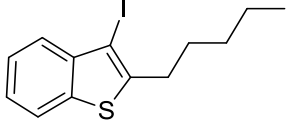
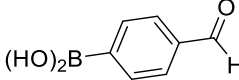
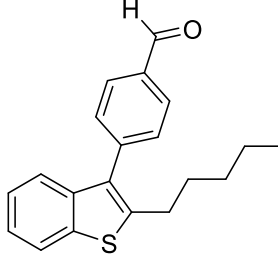
Elektrofilik halkalaşma reaksiyonunun ardından, boronik asit türevleri ile 3-iyodo-benzotiyofenler Pd katalizörlü Suzuki Miyaura kenetlenme tepkimesine uygulanmıştır. Bu tepkime genellikle  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  gibi  $\text{Pd}^0$  katalizörlerinin kullanıldığı bir süreçtir. Suzuki-Miyaura kenetlenme tepkimesi, halojen substitüe aromatiklerin boronik asit türevleriyle Pd katalizörlüğünde reaksiyona girerek yeni C-C bağlarının oluşmasını sağlar. Literatürde, amaçlanan bileşiğin özellikleri doğrultusunda çeşitli modifikasyonlarla Suzuki-Miyaura kenetlenme tepkimeleri yapılmaktadır. Dolayısıyla, çalışmada en iyi verimin bulunması amacıyla çeşitli kenetlenme tepkimeleri incelenmiştir.



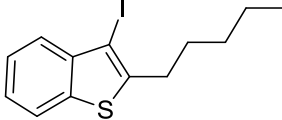
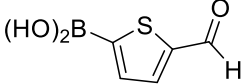
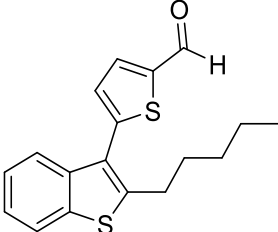
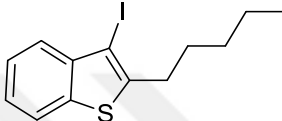
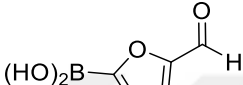
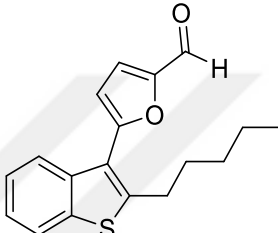
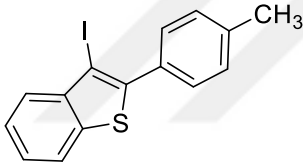
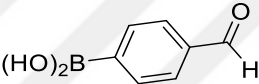
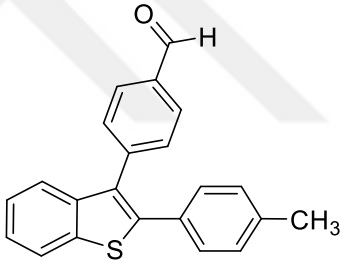
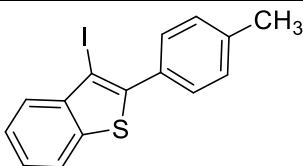
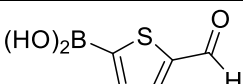
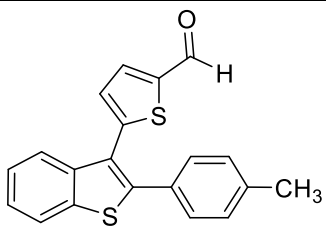
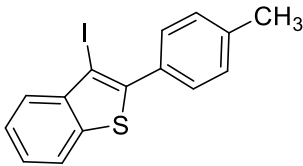
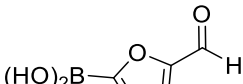
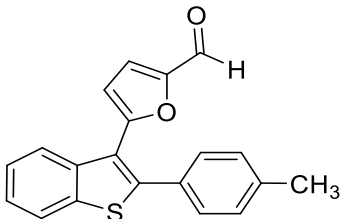
**Şekil 5.3.** Suzuki-Miyaura kenetlenme tepkimesi mekanizması.

Üç farklı boronik asit ile 4-İyodo-pirazol arasındaki kenetlenme tepkimeleri,  $\text{PdCl}(\text{PPh}_3)_2$  katalizörüyle  $\text{H}_2\text{O}/\text{DMF}$  çözücü sistemi ve mikrodalga cihazında 1.5 saat boyunca  $110^\circ\text{C}$ 'de yapılmıştır. Bu tepkimede bunun dışında, sodyum bikarbonat ( $\text{NaHCO}_3$ ) bazı olarak uygulanmıştır. Bu prosedürle, p-tolilasetilen, sübstitüe pirazoller ve fenil elde edilmiştir. Fenil sübstitüe pirazol, fenil bağlı boronik asit ile kenetlendiğinde (5.4 %70), 5-formil-2-tiyofenboronik asit ile kenetlendiğinde (5.5 %71) ve 5-formil-2-furanboronik asit ile kenetlendiğinde (5.6 %72) izole edilmiştir. P-tolilasetilen substitüesi, fenil boronik asit ile kenetlendiğinde (5.7 %70), 5-formil-2-tiyofenboronik asit ile kenetlendiğinde (5.8 %68) ve 5-formil-2-furanboronik asit ile kenetlendiğinde (5.9 %67) elde olunmuştur (Çizelge 5.4). Üretilen türevlerin verimleri karşılaştırıldığında, fenil substitüe ile fenil boronik asit kenetlendiğinde verimin çok fazla iyi olması tespit edilmiştir (5.4 %70). Sentezlenen aldehit türevlerinin karakterizasyonu spektroskopik yöntemlerle kesinleştirilmiştir. NMR spektrumunda 9-10 ppm aralığındaki aldehit protonuna ait pik, en belirleyici pik olarak tespit edilmiştir. Karbon NMR verilerinde ise, aldehit karbonilinin piki yaklaşık 180-200 ppm aralığında yer almaktadır. Ek olarak, yapıdaki aromatik pikler ise 7-8 ppm aralığında gözlemlenmiştir.

Çizelge 5.3: Aldehitlerin verim tablosu

| No | REAKTANT                                                                                   | BORONİK ASİT                                                                                                | ÜRÜNLER                                                                                     | VERİM |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. | <br>4.1   | <br>(HO) <sub>2</sub> B-   | <br>6.1   | %73   |
| 2. | <br>4.1   | <br>(HO) <sub>2</sub> B-   | <br>6.2  | %80   |
| 3. | <br>4.1 | <br>(HO) <sub>2</sub> B- | <br>6.3 | %86   |
| 4. | <br>4.2 | <br>(HO) <sub>2</sub> B- | <br>6.4 | %76   |

Çizelge 5.3: Aldehitlerin verim tablosu

|   |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |     |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5 |    |    |    | %71 |
|   | 4.2                                                                                 |                                                                                     | 6.5                                                                                  |     |
| 6 |    |    |    | %74 |
|   | 4.2                                                                                 |                                                                                     | 6.6                                                                                  |     |
| 7 |  |  |  | %71 |
|   | 4.3                                                                                 |                                                                                     | 6.7                                                                                  |     |
| 8 |  |  |  | %76 |
|   | 4.3                                                                                 |                                                                                     | 6.8                                                                                  |     |
| 9 |  |  |  | %68 |
|   | 4.3                                                                                 |                                                                                     | 6.9                                                                                  |     |

#### 5.4. Birincil Amin Sentezi

Aldehit uçlu bileşikler, Suzuki-Miyaura Kenetlenme Reaksiyonu yoluyla sentezlenmiş ve daha sonra (Gu.HCl) katalizörlüğünde indirgenerek amin fonksiyonel grubuna dönüştürülmüştür. İndirgenme, kloroformdan, metanol ve amonyakdan oluşan çözücülerin karışımında, 1 kat NaBH<sub>4</sub> ve 2 kat Gu.HCl kullanılarak yapılmıştır. Herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadan sonraki basamak için kullanılmıştır.

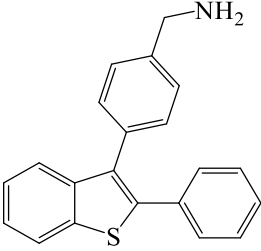
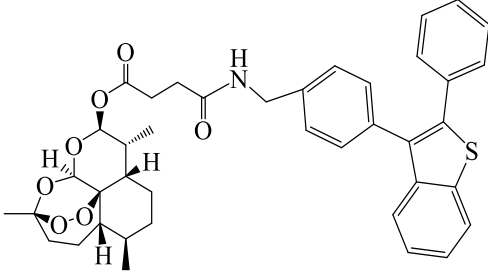
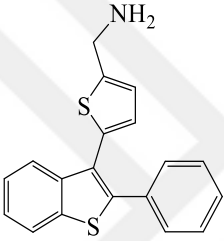
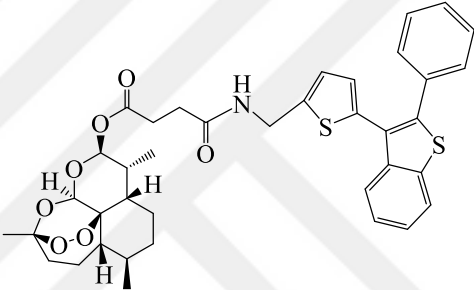
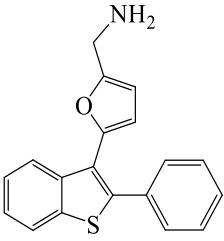
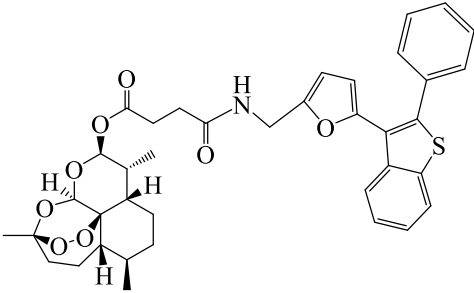
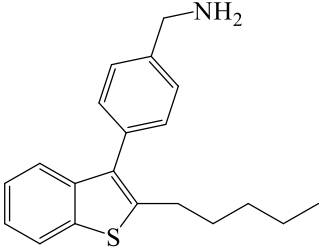
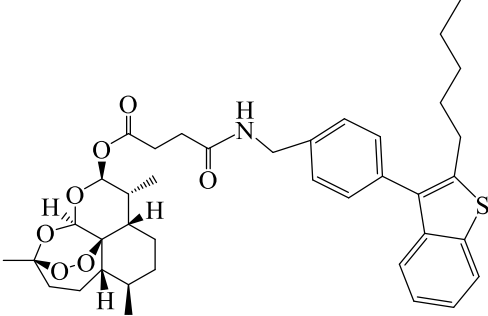
#### 5.5. Amit Köprülü Artesunate-Benzotiyofen Hibrit Molekülleri

Steglich esterleşme tepkimesi ile Artesunate-Benzotiyofen moleküllerinin sentezi gerçekleştirildi. Çalışmada, EDCI (1-Etil-3-(3-dimetilaminopiripil)karbodiimid) ile DMAP (dimetilaminopiridin) katalizörlüğünde artesunat ile amin fonksiyonel grubuna sahip benzotiyofenler arasında esterleşme tepkimeleriyle yeni moleküller sentezlendi. Steglich Esterleşme Tepkimesi için karboksilik asit olarak artesunate ile aminler için uyguladığımız metanamin türevleri kullanılmıştır. Benzotiyofen-Artesunate hibrit moleküllerinin sentezi için en doğru yöntem Steglich esterleşme tepkimesi kullanılmıştır. Tepkime için öncelikle EDCI ve DMAP katalizörlüğünde artesunate ile metanamin türevleri arasında diklorometan (DKM) içerisinde yapılmıştır. Steglich Esterleşme Tepkimesi için karboksilik asit olarak aminler ile artesunate için sentezlenen (7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9) türevleri kullanılmıştır.

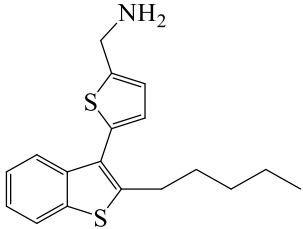
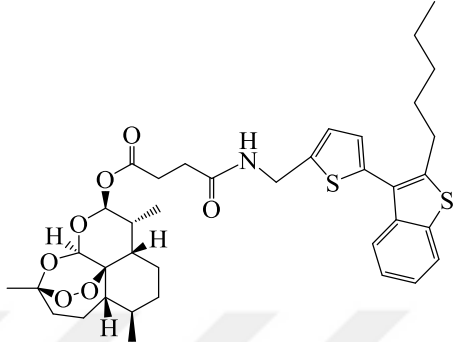
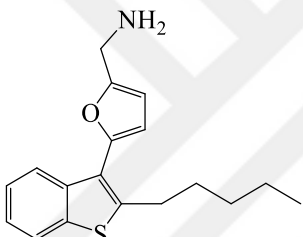
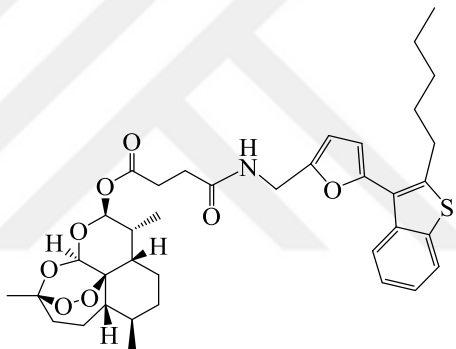
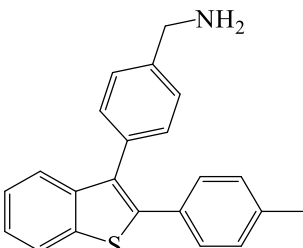
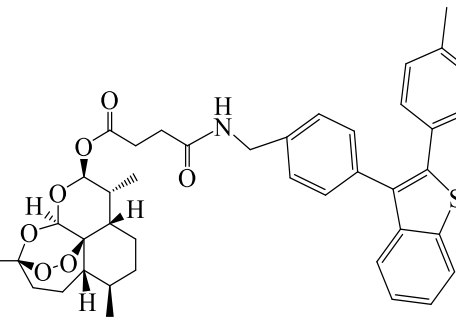
Bu tepkimede; en yüksek verim %95 verim ile **8.7** no'lu ürün izole edilmiştir. En düşük verim ise Tiyofen köprüsü içeren pentil substitüe grubu içeren **8.5** no'lu ürün %72 verim ile izole edilmiştir. Genel olarak bakıldığında verimler %72-%95 arası değişmektedir.

**8.3** ve **8.9** türevleri sentezlenirken benzotiyofen ve artesunat arasındaki ester bağı ayrıldığından NMR spektrumu elde edilemedi.

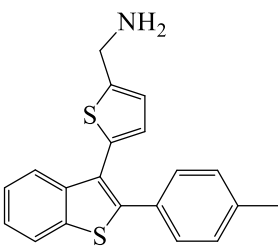
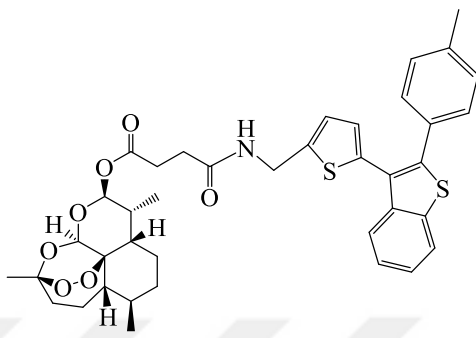
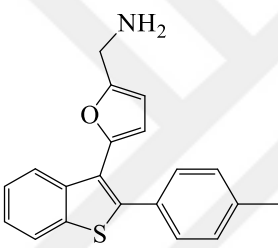
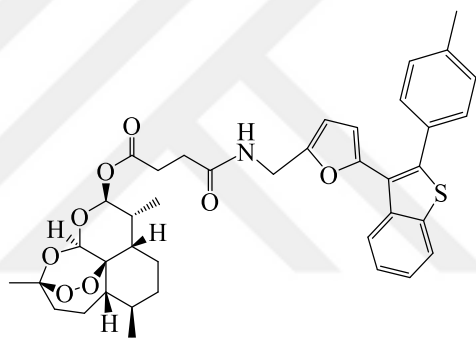
**Çizelge 5.4:** Amit Köprülü Artesunate-Benzotiyofen Hibrit Moleküllerinin verim tablosu

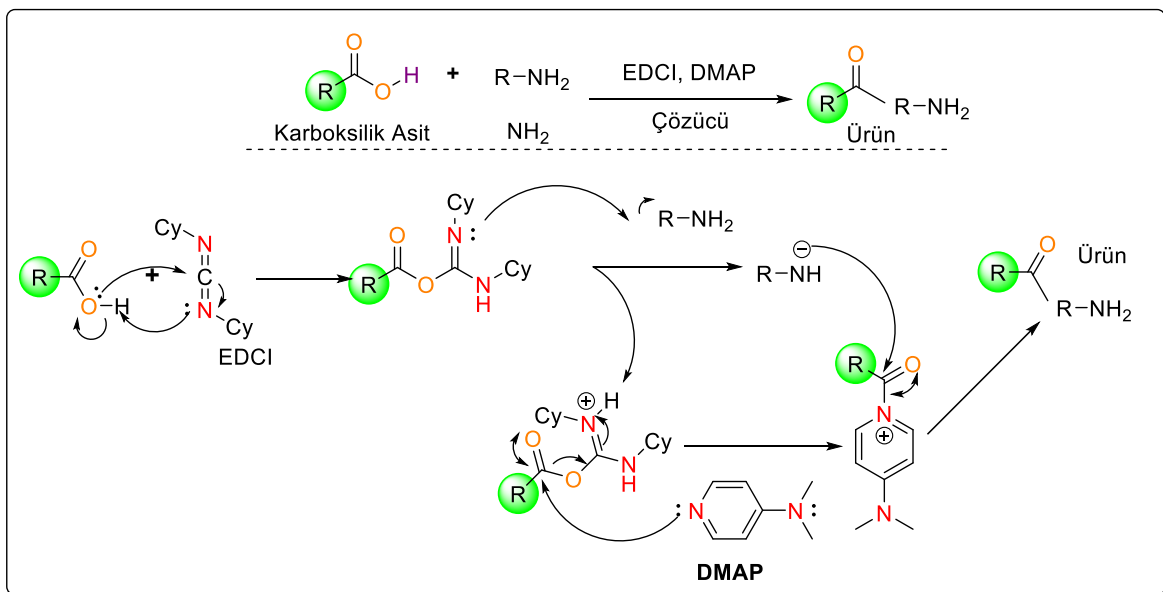
| Başlangıç                                                                                      | Ürün                                                                                            | Verim |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|  <p>7.1</p>   |  <p>8.1</p>   | %94   |
|  <p>7.2</p>  |  <p>8.2</p>  | %78   |
|  <p>7.3</p> |  <p>8.3</p> | %86   |
|  <p>7.4</p> |  <p>8.4</p> | %92   |

**Çizelge 5.4:** Amit Köprülü Artesunate-Benzotiyofen Hibrit Moleküllerinin verim tablosu

|                                                                                                |                                                                                                 |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>7.5</p>   |  <p>8.5</p>   | %72 |
|  <p>7.6</p>  |  <p>8.6</p>  | %85 |
|  <p>7.7</p> |  <p>8.7</p> | %95 |

**Çizelge 5.4:** Amit Köprülü Artesunate-Benzotiyofen Hibrit Moleküllerinin verim tablosu

|                                                                                               |                                                                                                |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <p>7.8</p>  |  <p>8.8</p>  | %75 |
|  <p>7.9</p> |  <p>8.9</p> | %88 |



**Şekil 5.4.** Steglich esterleşme tepkimesinin mekanizması.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Organik bileşiklerin ilaç moleküllerinde yaygın kullanımı, heterosiklik ve karbosiklik halka yapılarının sunduğu çeşitli avantajlardan kaynaklanmaktadır. Bu halka yapılar, ilaç etkin maddelerinin moleküler kararlılığını, çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını artırarak, ilaç-hedef molekül etkileşimlerini iyileştirmektedir.

Heteroatom içeren halka yapıları, örneğin azot, oksijen veya kükürt gibi, hidrojen bağı oluşturma ve polar etkileşimler kurma gibi avantajları sayesinde, ilaç moleküllerinin biyolojik aktivitelerini, seçiciliklerini ve biyokimyasal davranışlarını güçlendirmektedir. Bu nedenle, günümüz ilaçlarının çoğunun yapısında en az bir heteroatom bulunmaktadır. Karbosiklik halkalarda, özellikle hidrofobik etkileşimler yoluyla ilaç-hedef bağlanmalarının güçlenmesine katkı sağlamaktadır. Bu özellikler, ilaç moleküllerinin etkinliği ve güvenilirliği açısından son derece önemlidir. Geçmişte hem doğal kaynaklardan hem de sentetik yollarla elde edilen pek çok ilaç, birçok hastalıkların tedavilerinde kullanılmıştır ve hala kullanılmaktadır. Ancak yeni ortaya çıkan hastalıklar ve gelişen tıbbi ihtiyaçlar, daha güçlü biyolojik aktiviteye sahip, yeni ilaç türevlerinin sentezlenmesini gerektirmektedir. Bu doğrultuda, akademik ve endüstriyel laboratuvarlarda heterosiklik ve karbosiklik halka yapılarının tasarımı, sentezi ve ilaç geliştirme süreçlerindeki etkinliklerinin araştırılması yoğun bir şekilde devam etmektedir. İleriki yıllarda bu çalışmalar, daha etkili ve güvenli yeni ilaç adaylarının elde edilmesine katkı sağlayacaktır.

Geleneksel Çin tıbbında binlerce yıldır kullanılan Pelin bitkisinden elde edilen artemisinin, 1970'lerde sıtma tedavisinde etkili bir ilaç olarak keşfedilmesi, doğal ürünlerin değerini bir kez daha ortaya koymuştur. Özellikle Tu Youyou'nun bu çalışmayla 2015 yılında Nobel Ödülü'ne layık görülmesi, artemisinin önemini daha da arttırmıştır. Sonraki yıllarda, artemisinin ve yarı-sentetik türevlerinin kanser tedavisindeki potansiyelleri de araştırılmaya başlanmış ve umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum, doğal ürünlerin ilaç geliştirme süreçlerinde hala ciddi bir kaynak olduğunu göstermektedir. Artemisinin hem sıtma hem de kanser tedavisinde etkili olabileceğini gösteren bir çok çalışma gerçekleştirilmiştir.

Bu Çalışmada ilk olarak biyolojik aktiviteye sahip amin köprüsü içeren artesunat-benzotiyofen hibrit türevleri için kolay ve etkin yöntemler oluşturulmuştur. İlk basamakta 2-iyodotiyoanisolden başlanarak 3-iyodobenzotiyofen türevleri Sonogashira kenetlenme ve elektrofilik halkalaşma tepkimeleriyle elde edilmiştir. Sonraki basamakta Suzuki-Miyaura Kenetlenme Tepkimesi ile yapısında aldehit grubu olan benzotiyofen türevleri üretilmiştir. Bu sentezlerde, tiyofen, furan ve fenil aromatik yapıları köprü olarak kullanılmıştır. Ara ve hedef ürünlerin yapısal karakterizasyonu spektroskopik yöntemlerle doğrulanmıştır. Bu yeni hibrit moleküllerin, ilaç keşfi araştırmaları için büyük önem taşıdığı vurgulanmaktadır. Artemisinin ve benzotiyofen yapılarının birleştirilmesi sayesinde, kolay türevlendirilebilen toplam 9 yeni bileşik sentezlenmiştir. Bu bileşikler, indirgenme tepkimesiyle alkol türevlerine dönüştürülerek, hedef moleküllerin elde edilmesi için gerekli ara ürünler hazırlanmıştır. Son basamakta Steglich Esterleşme Reaksiyonu kullanılarak, amin köprülü artesunat-benzotiyofen hibrit bileşiklerinin yüksek verimlerle **8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9** no'lu bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. En yüksek verim %95 ile **8.7** numaralı yapıdır.

Özet olarak, bu çalışma, Steglich esterleşmesi kullanarak, amit köprülü artesunat ve benzotiyofen yapılarını içeren yeni hibrit moleküllerin ilk kez ve yüksek verimlerle sentezlenmesini sağlamıştır. Elde edilen 9 yeni bileşik, ilaç keşfi ve geliştirme çalışmaları için umut verici bir kaynak niteliğindedir.

Sonuç olarak, bu çalışma, doğal ürünlere dayalı ilaç adaylarının sentezinde kullanılabilecek yeni ve verimli yöntemlerin ortaya çıkarılmasına önemli bir katkı sunmaktadır.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

- Al-Mulla, A. (2017). A review: biological importance of heterocyclic compounds. *Der Pharma Chemica*, 9(13), 141-147.
- Boberg, F., Bruns, W., Kaller, R., Mußhoff, D., 1992. Schwefelverbindungen des erdöls xvii. 1 dibenzothiophene mit einem verzweigten C3-C5-alkylrest. Phosphorus, **Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, 72(1-4): 33-47. <https://doi.org/10.1080/10426509208031537>
- Dhanya, T. M., Anjali Krishna, G., Savitha, D. P., Shanty, A. A., Divya, K. M., Priya, S. K., & Mohanan, P. V. (2023). A review on the synthesis and biological relevance of benzo [b] thiophene derivatives. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 198(4), 283-299. <https://doi.org/10.1080/10426507.2022.2145476>
- Fakhr, I. M., Radwan, M. A., El-Batran, S., El-Salam, O. M. A., El-Shenawy, S. M., 2009. Synthesis and pharmacological evaluation of 2-substituted benzo [b] thiophenes as anti-inflammatory and analgesic agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 44(4): 1718-1725. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.02.034>
- Gutierrez, P. L., 1989. Mechanism (s) of bioreductive activation: the example of diaziquinone (AZQ). *Free Radical Biology and Medicine*, 6 (4): 405-445. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(89\)90087-7](https://doi.org/10.1016/0891-5849(89)90087-7)
- Jagtap, V. A., & Agasimundin, Y. S. (2015). Synthesis and preliminary evaluation of some 2-amino-N'-[substituted]-4, 5, 6, 7-tetrahydro-1-benzothiophene-3-carbohydrazide as antimicrobial agents. *J. Pharm. Res*, 9(1), 10-14.
- Keri, R. S., Chand, K., Budagumpi, S., Somappa, S. B., Patil, S. A., & Nagaraja, B. M. (2017). An overview of benzo [b] thiophene-based medicinal chemistry. *European journal of medicinal chemistry*, 138, 1002-1033. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.038>
- Li, J. W. H., & Vederas, J. C. (2009). Drug discovery and natural products: end of an era or an endless frontier?. *Science*, 325(5937), 161-165. <https://doi.org/10.1126/science.1168243>

## KAYNAKLAR DİZİNİ

- Li, X., Luo, S., Sun, H., Sung, H. H. Y., Yu, H., Liu, T., ... & Yan, H. (2021). Medium band-gap non-fullerene acceptors based on a benzothiophene donor moiety enabling high-performance indoor organic photovoltaics. *Energy & Environmental Science*, 14(8), 4555-4563.
- Martorana, A., Gentile, C., Perricone, U., Piccionello, A. P., Bartolotta, R., Terenzi, A., Lauria, A., 2015. Synthesis, antiproliferative activity, and in silico insights of new 3-benzoylamino-benzo [b] thiophene derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 90:537-546. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.12.002>
- Mohammed, I. A., & Mustapha, A. (2010). Synthesis of new azo compounds based on N-(4-hydroxyphenyl)maleimide and N-(4-methylphenyl)maleimide. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 15(10), 7498–7509. <https://doi.org/10.3390/molecules15107498>
- Özok, Ö. (2021). Artemisinin-benzotiyofen türevlerinin sentezi, antimikrobiyal, antioksidan etkinliği ve sitotoksikite aktivitelerinin belirlenmesi. [Doktora Tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü]. YÖK Ulusal Tez Merkezi. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=wf-FPgY5qjHEzEoOgvMs4YjryhWZflkGuUaAr9TOwQX23wqK2v4M4BiptuiTAG8>
- Petrucci, R.H., Harwood, W.S. and Herring, F.G., 2002. **Genel Kimya 2 İlkeler ve Modern Uygulamalar**, Editörler: (Prof. Dr. Tahsin Uyar Prof. Dr. Serpil Aksoy) Palme yayıncılık, Ankara, 953.
- Sweidan, K., Engelmann, J., Abu Rayyan, W., Sabbah, D., Abu Zarga, M., Al-Qirim, T., Shattat, G., 2015. Synthesis and preliminary biological evaluation of new heterocyclic carboxamide models. *Letters in Drug Design & Discovery*, 12(5): 417-429.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

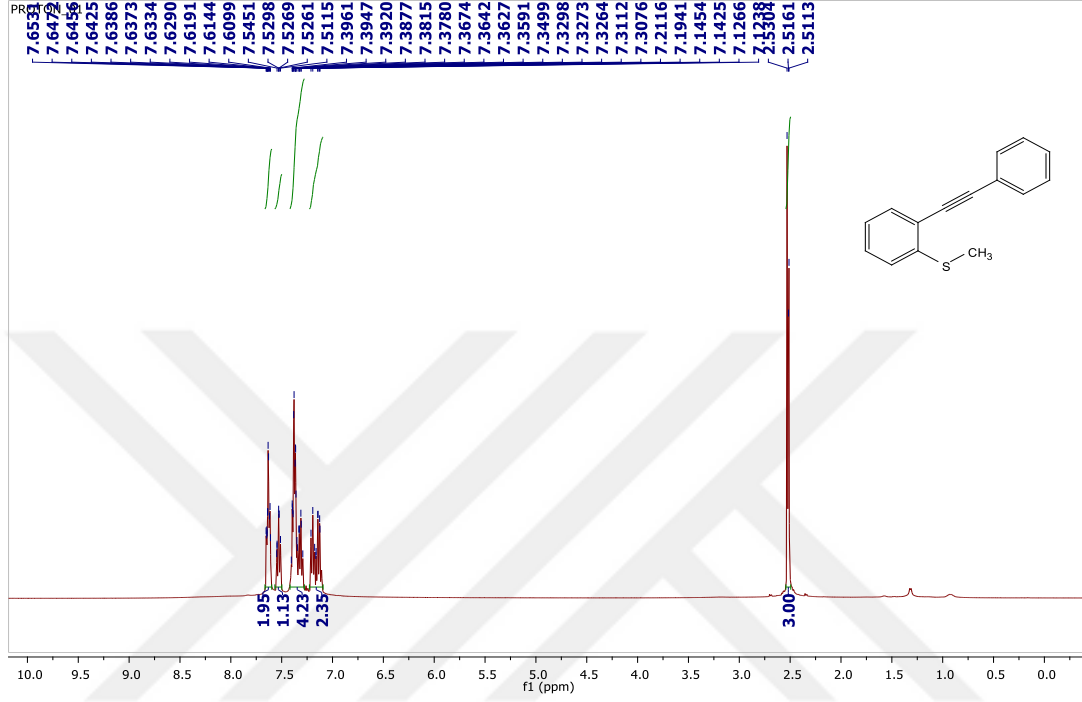
- Tudor, G., Gutierrez, P., Aguilera-Gutierrez, A., Sausville, E. A., 2003. Cytotoxicity and apoptosis of benzoquinones: redox cycling, cytochrome c release, and BAD protein expression. *Biochemical Pharmacology*, 65 (7): 1061-1075.  
[https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(03\)00013-3](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(03)00013-3)
- Zarei, O., Azimian, F., Hamzeh-Mivehroud, M., Shahbazi Mojarad, J., Hemmati, S., & Dastmalchi, S. (2020). Design, synthesis, and biological evaluation of novel benzo [b] thiophene-diaryl urea derivatives as potential anticancer agents. *Medicinal Chemistry Research*, 29, 1438-1448.
- Mishra, M., Mishra, V. K., Kashaw, V., Iyer, A. K., & Kashaw, S. K. (2017). Comprehensive review on various strategies for antimalarial drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 125, 1300-1320.
- Ekthawatchai, S., Kamchonwongpaisan, S., Kongsaree, P., Tarnchompoo, B., Thebtaranonth, Y., & Yuthavong, Y. (2001). C-16 artemisinin derivatives and their antimalarial and cytotoxic activities: Syntheses of artemisinin monomers, dimers, trimers, and tetramers by nucleophilic additions to artemisitene. *Journal of Medicinal Chemistry*, 44(26), 4688-4695.
- Liu, Y. J., Liu, Z. J., Shi, J. Y., Chen, H. M., Mi, B., Li, P., & Gong, P. (2013). Synthesis and Cytotoxicity of Novel 10-Substituted Dihydroartemisinin Derivatives Containing N-Arylphenyl-ethenesulfonamide Groups. *Molecules*, 18(3), 2864-2877.
- Esen, M., Kavak, E., Ozok-Arici, O., Ulas, B., Kivrak, H., & Kivrak, A. (2022). Synthesis of Novel Artemisinin Derivatives and Their Electrochemical Properties. *ChemistrySelect*, 7(19), e202201223.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

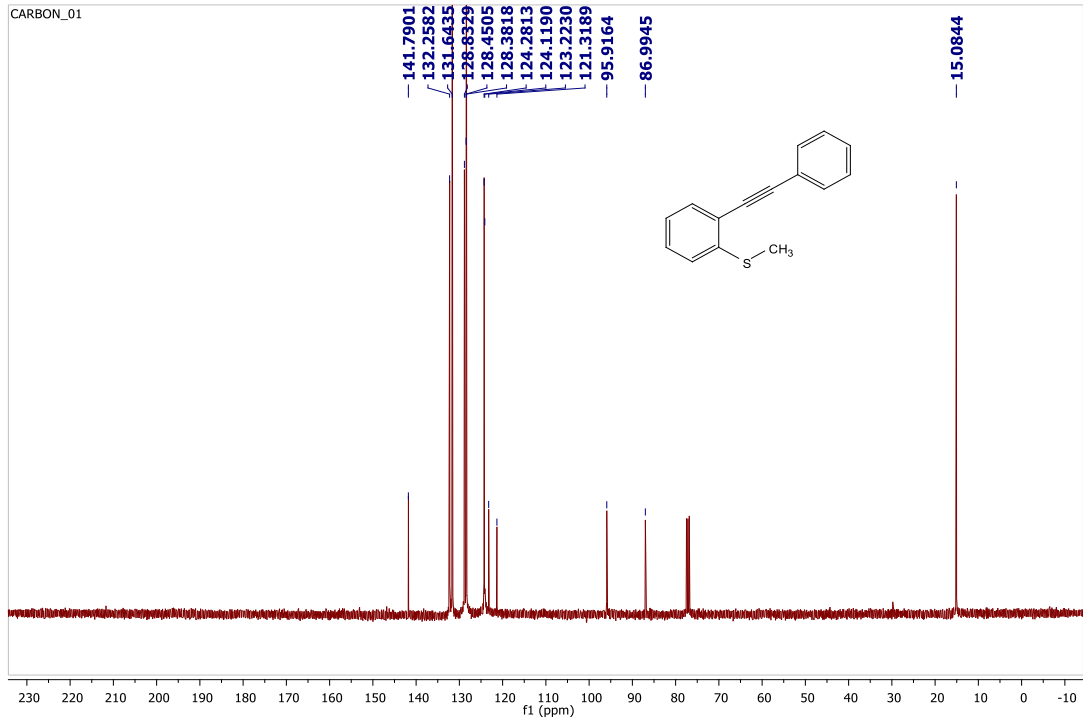
- Reiter, C., Frohlich, T., Zeino, M., Marschall, M., Bahsi, H., Leidenberger, M., Friedrich, O., Kappes, B., Hampel, F., Efferth, T., Tsogoeva, S.B., 2015. New efficient artemisinin derived agents against human leukemia cells, human cytomegalovirus and Plasmodium falciparum: 2nd generation 1,2,4-trioxaneferrocene hybrids, Eur. J. Med. Chem. 97:164-172
- Reiter, C., Karagoz, A.C., Frohlich, T., Klein, V., Zaino, M., Viertel, K., Held, J., Mordmuller, B. S.E., Anil, T., Efferth, S.B., Tsogoeva, (2014. Synthesis and study of cytotoxic activity of 1,2,4-trioxane- and egonol-derived hybrid molecules against Plasmodium falciparum and multidrug-resistant human leukemia cells, Eur. J. Med. Chem. 75: 403-412

## EK AÇIKLAMALAR

### Ek Açıklama-A: 3.1 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR, $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları.

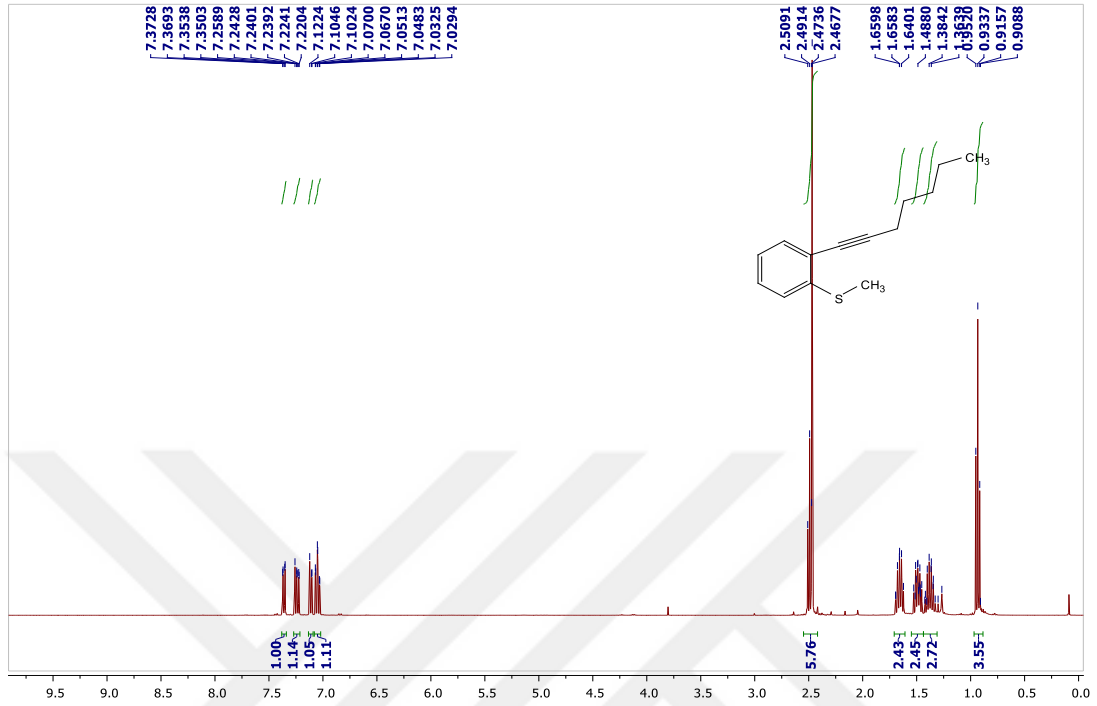


#### A.1: 3.1 No'lu bileşiğin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.

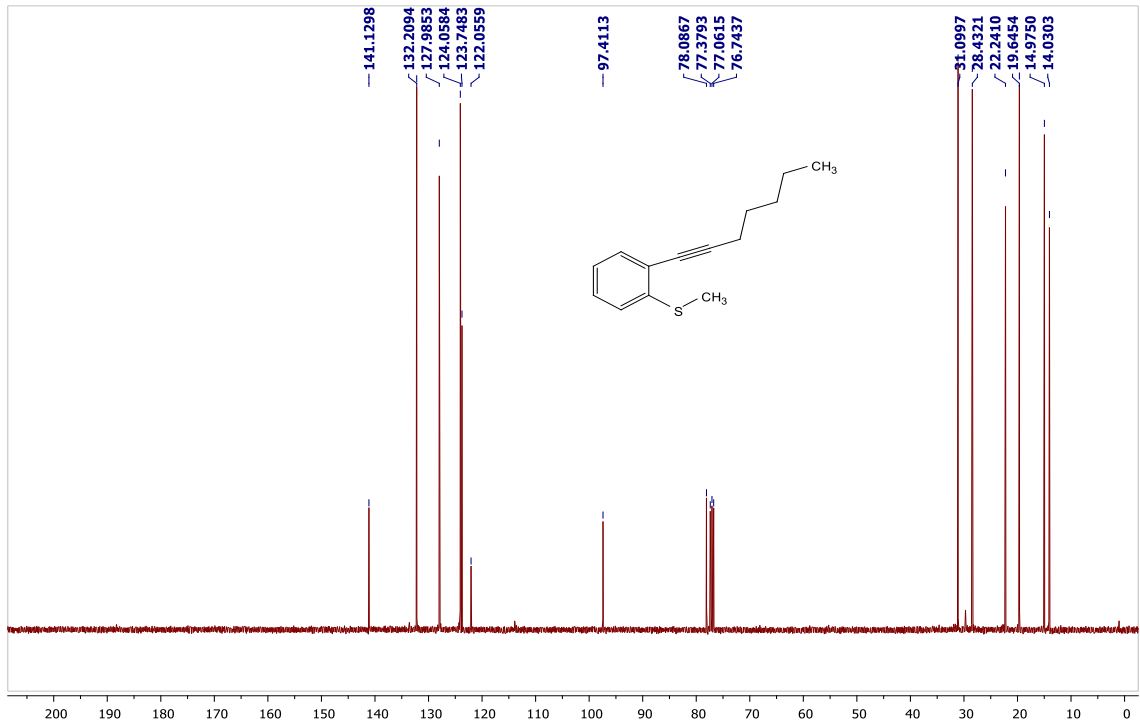


#### A.2: 3.1 No'lu bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.

**Ek Açıklama-B: 3.2 No'lu Bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları.**

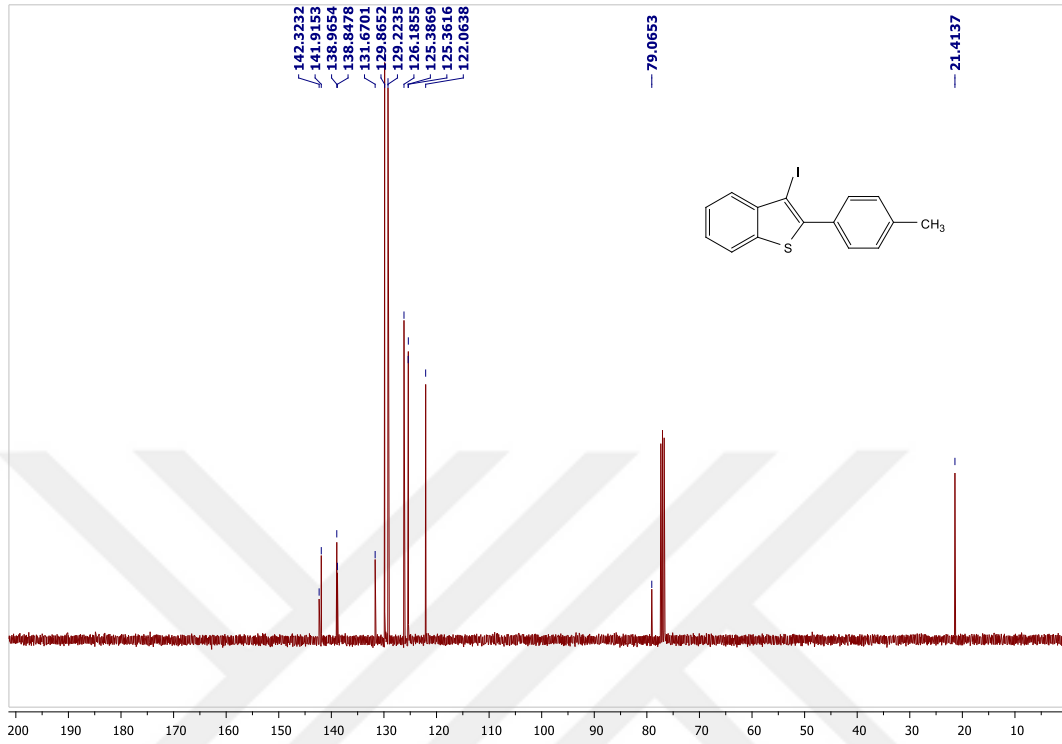


**B.1:** 3.2 No'lu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

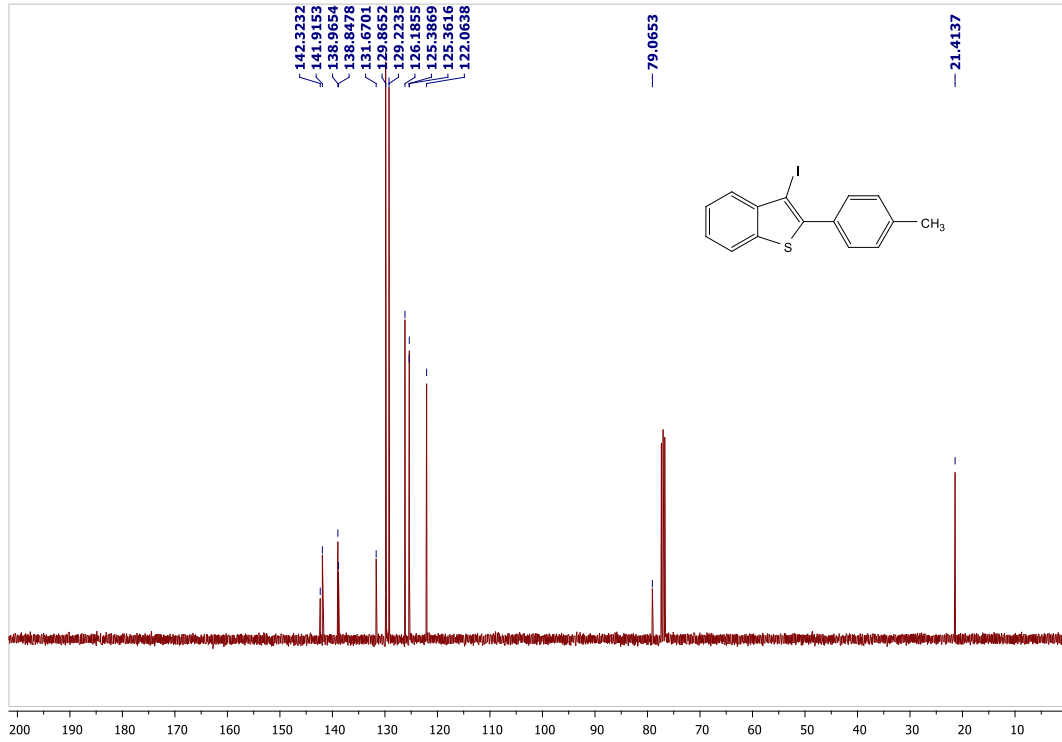


**B.2:** 3.2 No'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

### Ek Açıklama-C: 3.3 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR, $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları.

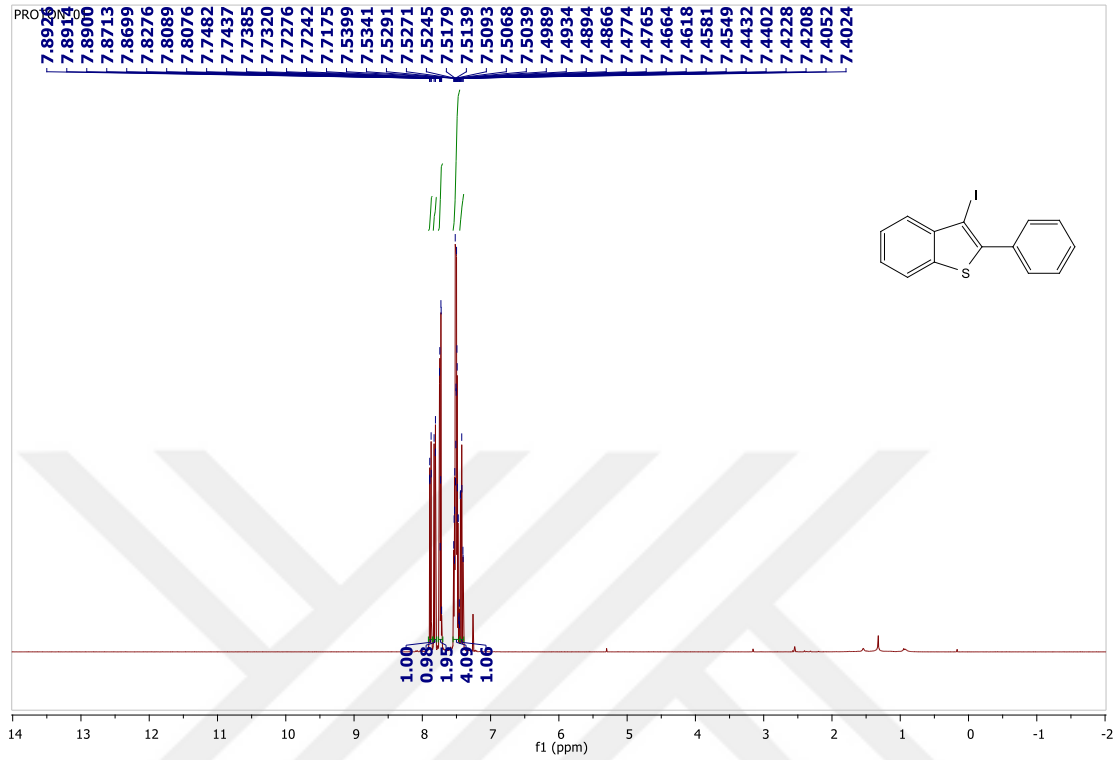


C.1: 3.3 No'lu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

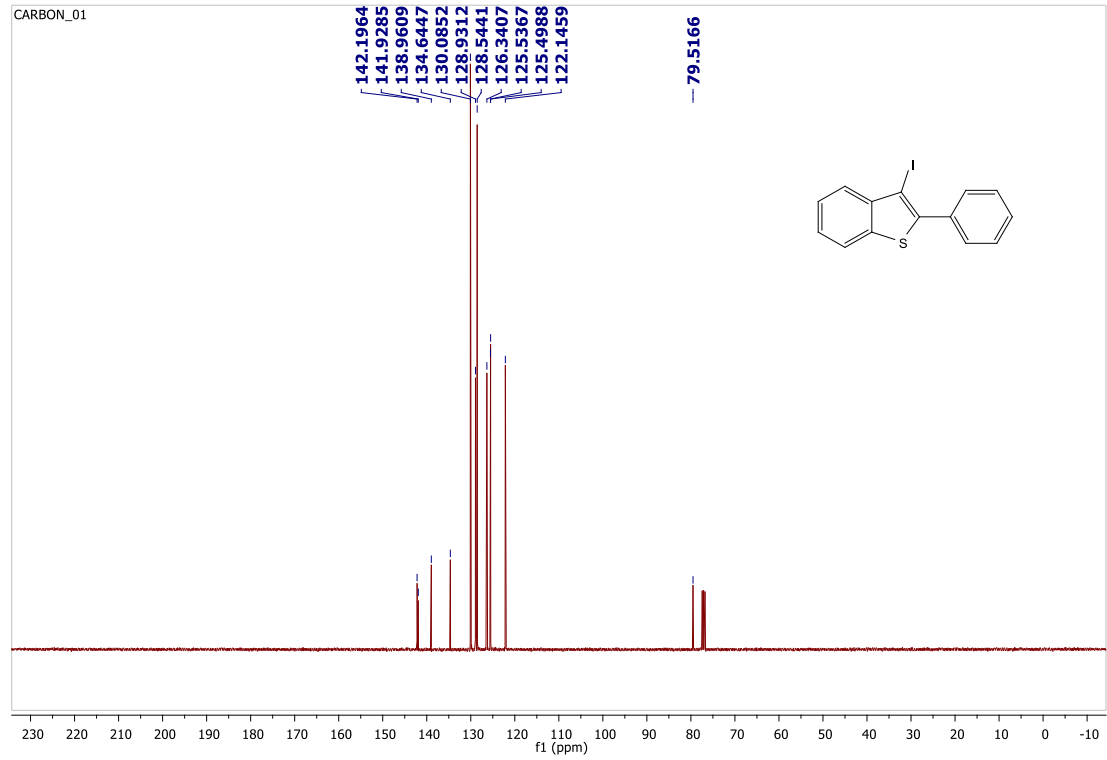


C.2: 3.3 No'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

### Ek Açıklama-Ç: 4.1 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR, $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları.

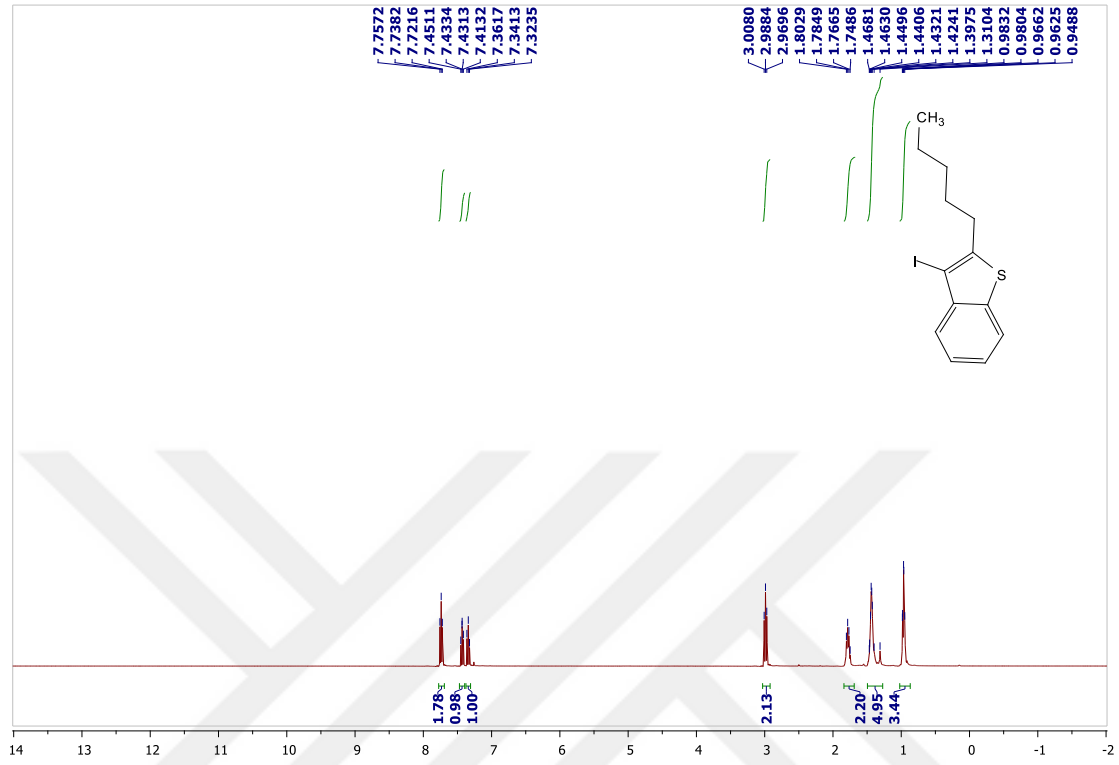


Ç.1: 4.1 No'lu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

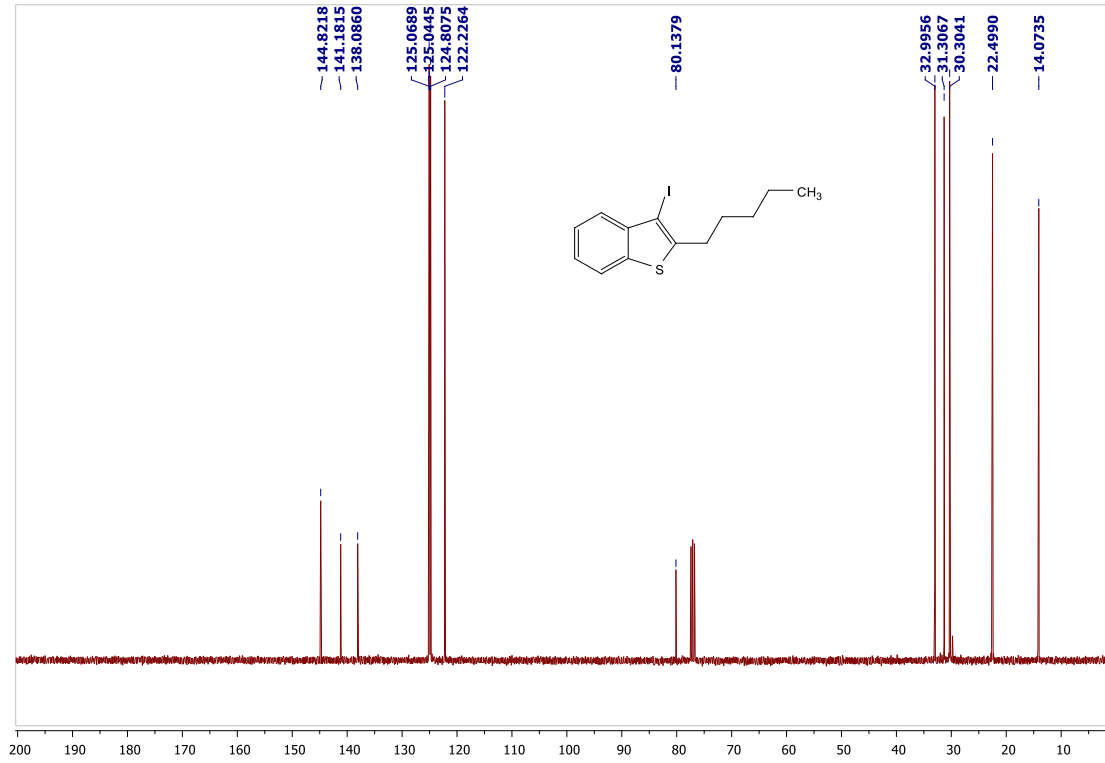


Ç.2: 4.1 No'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

**Ek Açıklama-D: 4.2 No'lu Bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları.**

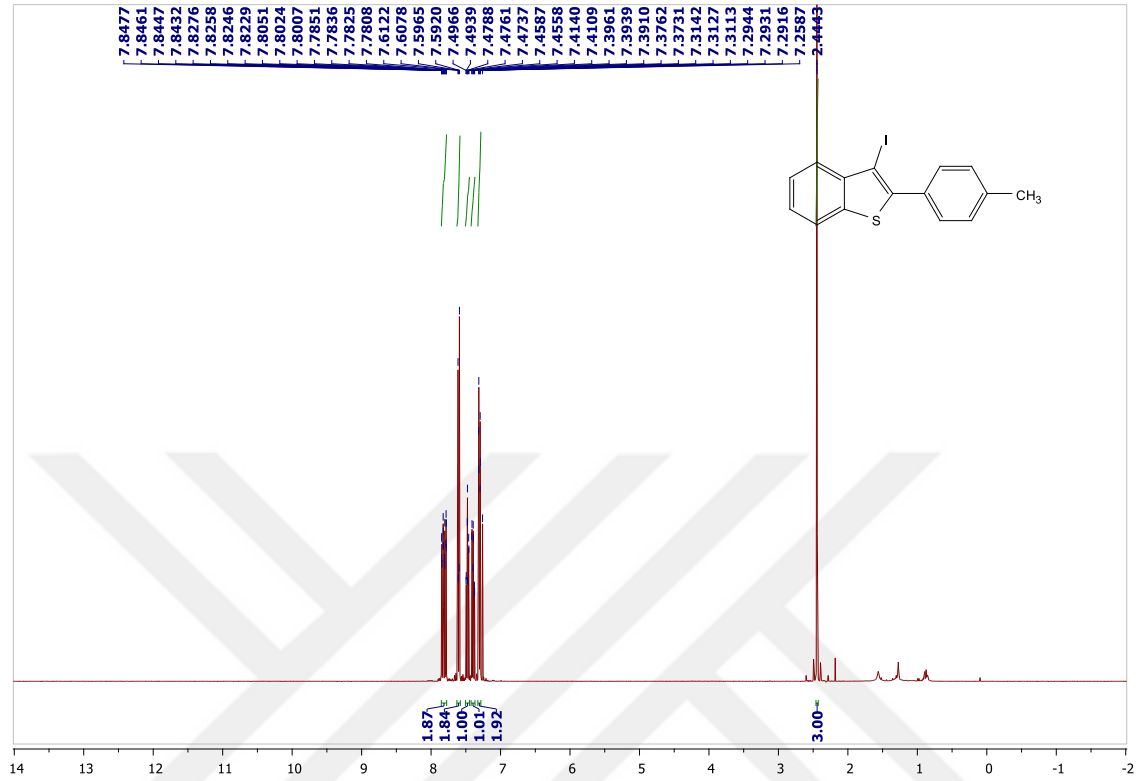


**D.1: 4.2 No'lu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.**

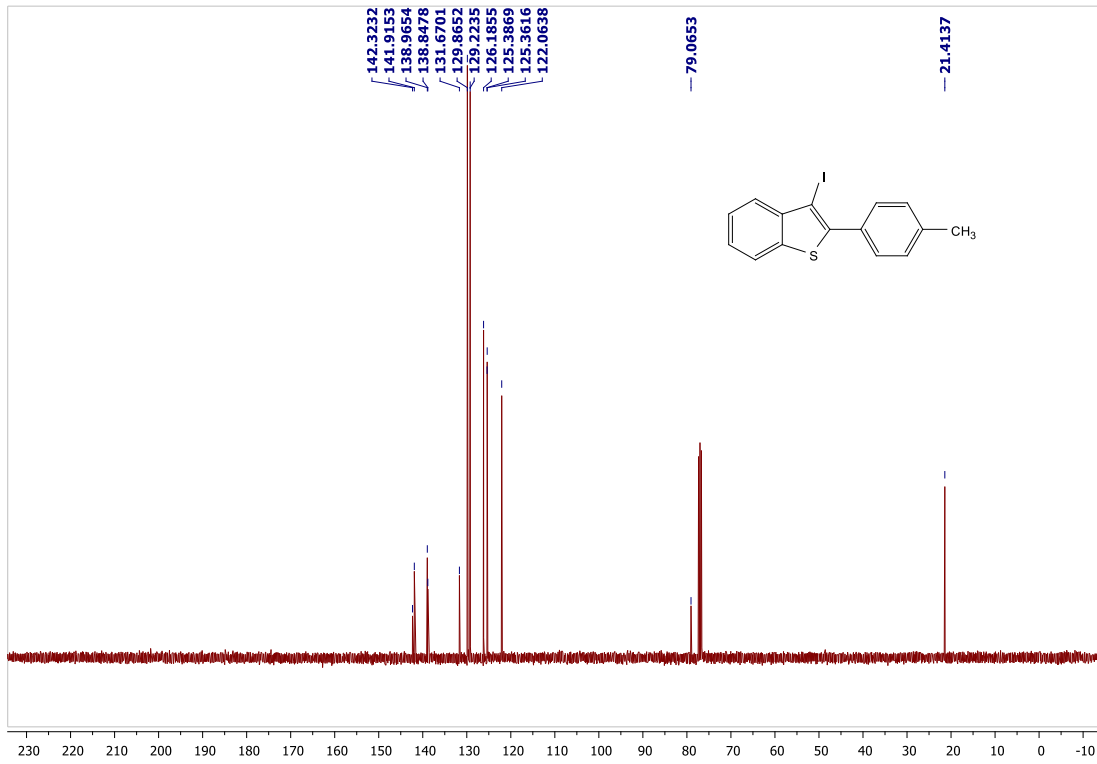


**D.2: 4.2 No'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.**

**Ek Açıklama-E: 4.3 No'lu Bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları.**

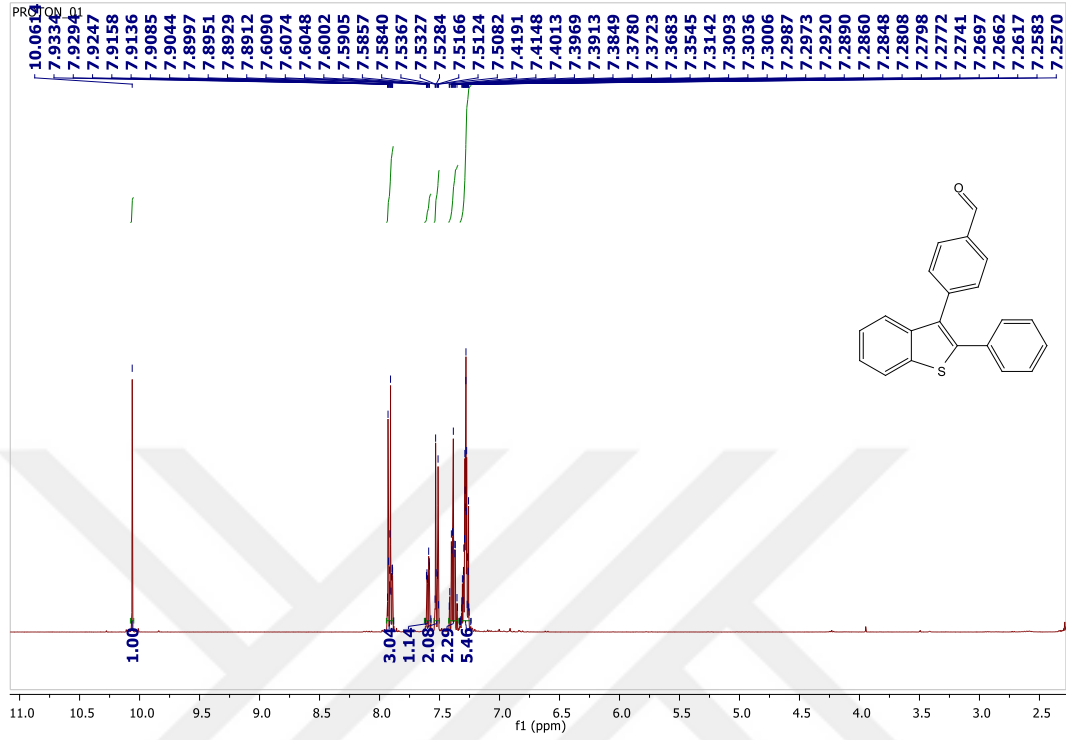


**E.1: 4.3 No'lu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.**

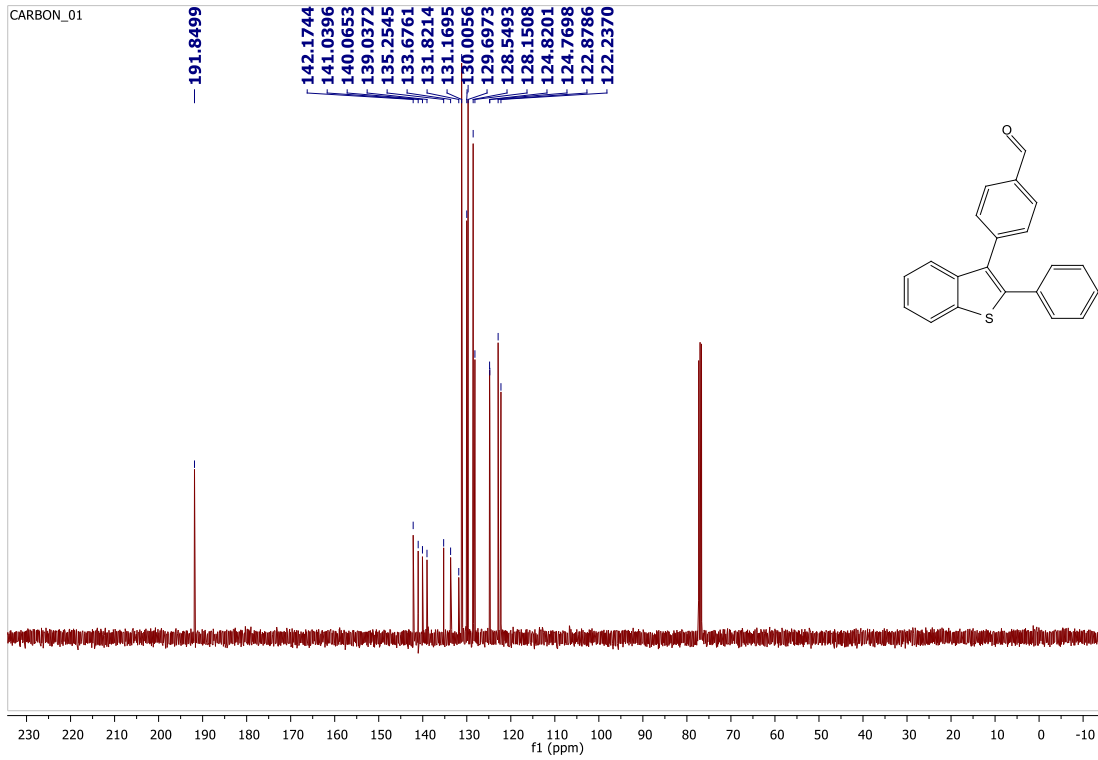


**E.2: 4.3 No'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.**

**Ek Açıklama-F: 6.1 No'lu Bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları.**

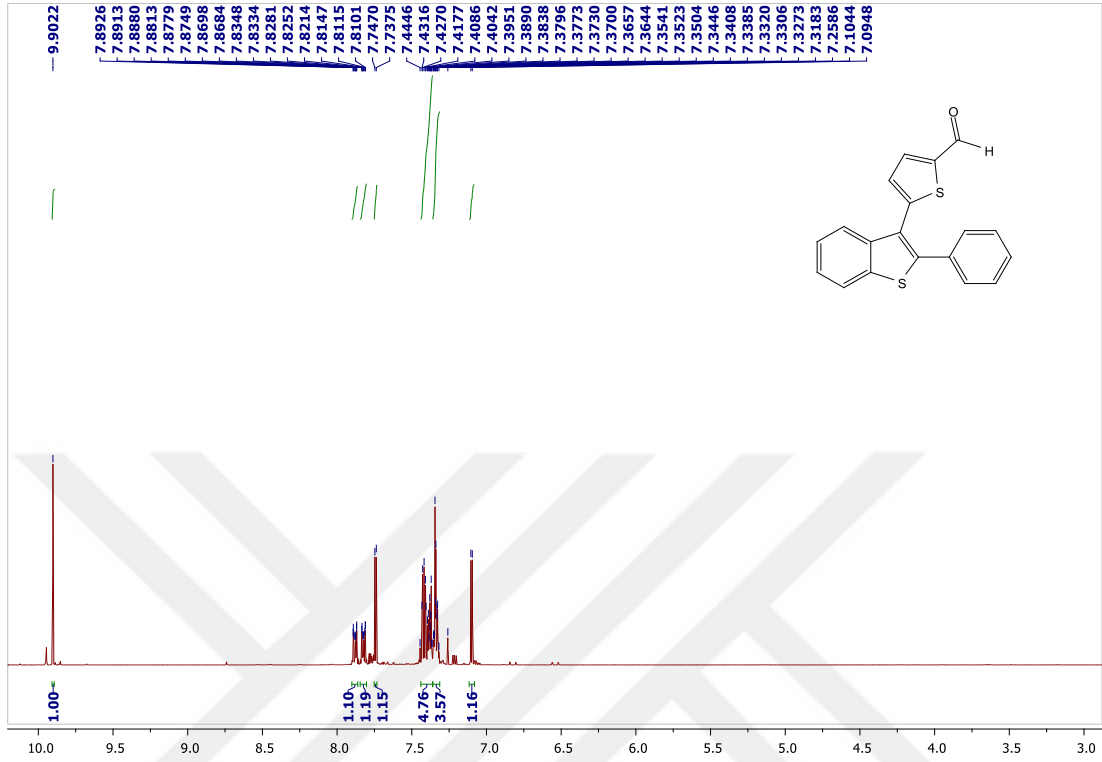


**F.1:** 6.1 No'lu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

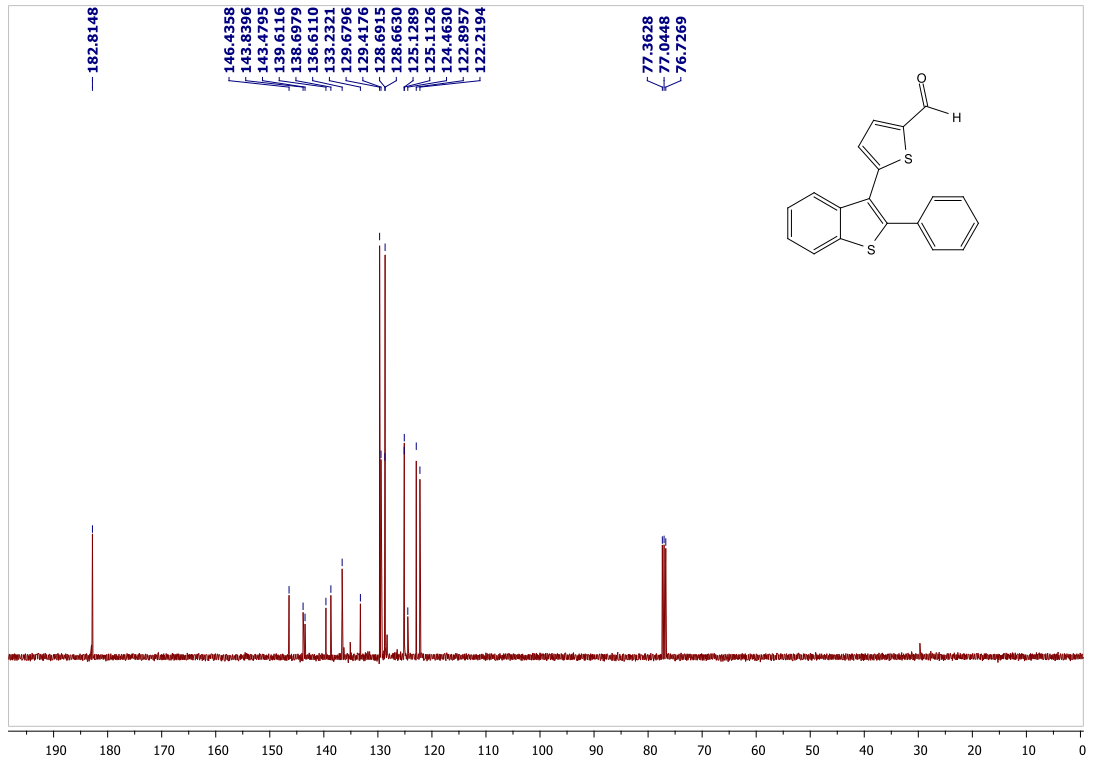


**F.2:** 6.1 No'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

**Ek Açıklama-G: 6.2 No'lu Bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları.**

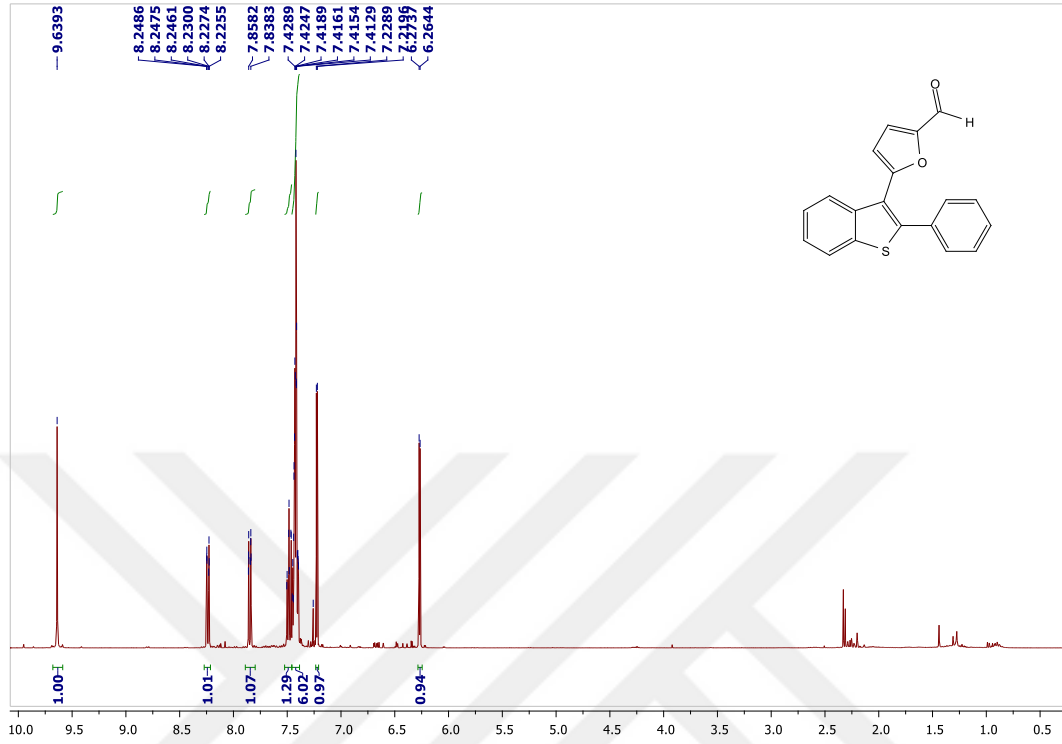


**G.1: 6.2 No'lu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.**

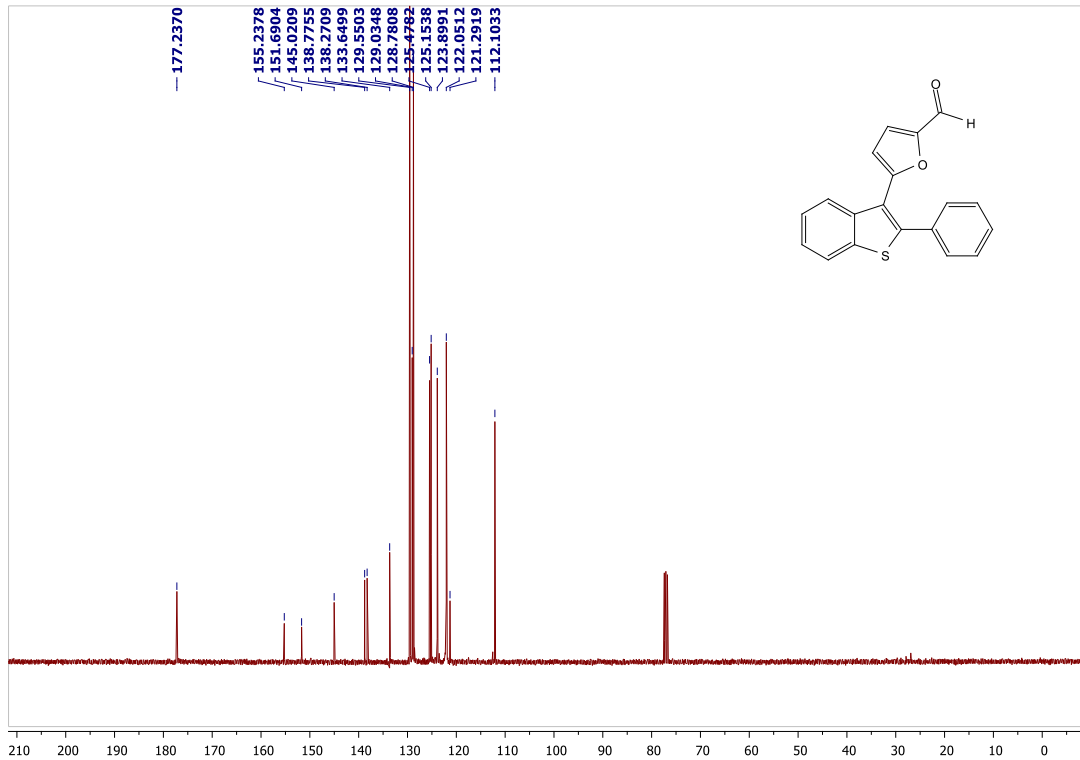


**G.2: 6.2 No'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu**

**Ek Açıklama-H: 6.3 No'lu Bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları.**

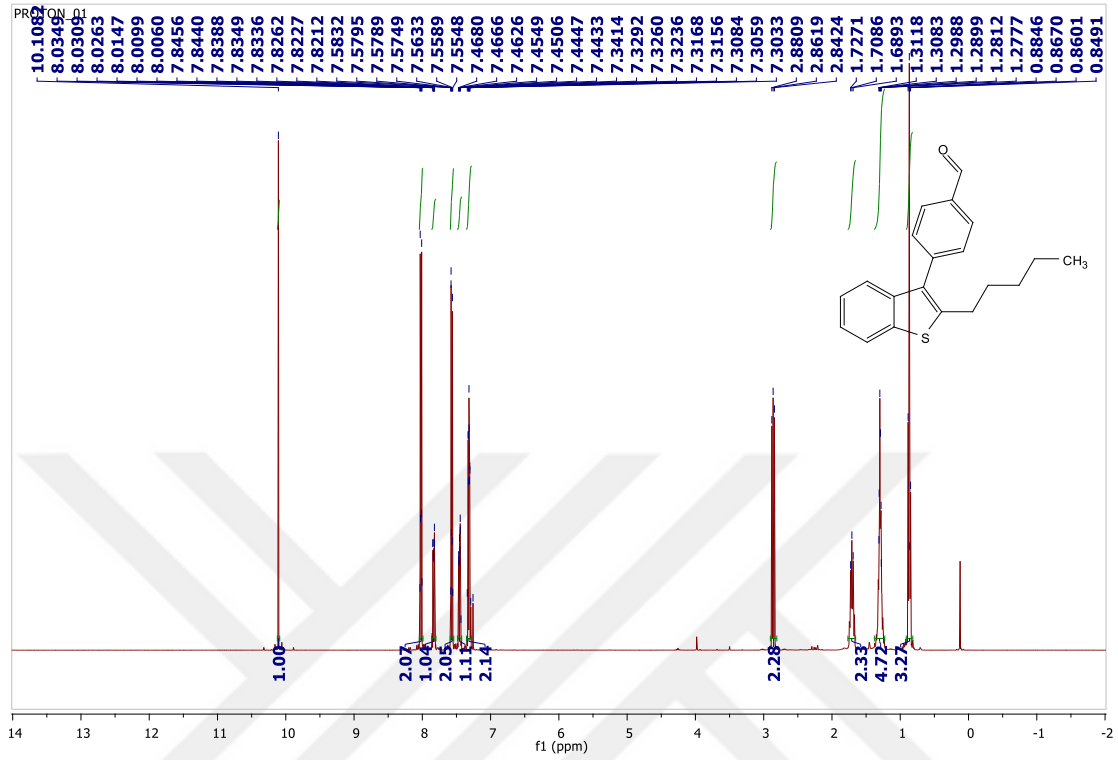


**H.1:** 6.3 No'lu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

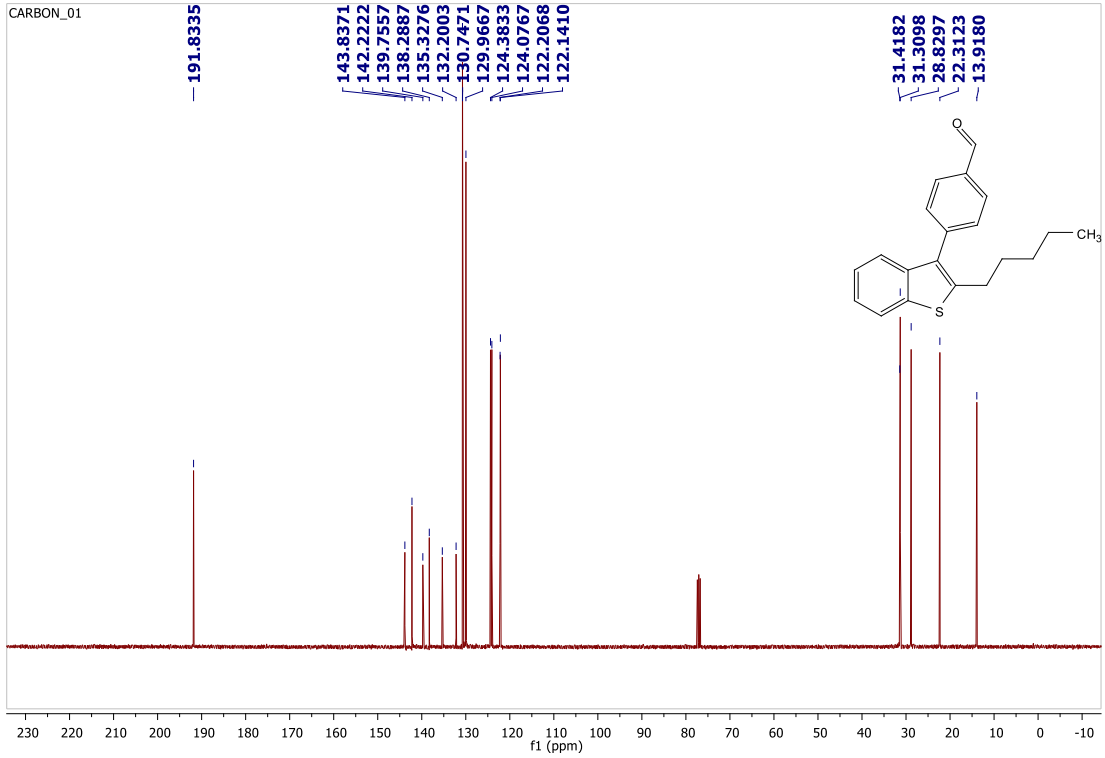


**H.2:** 6.3 No'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

**Ek Açıklama-I: 6.4 No'lu Bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları.**

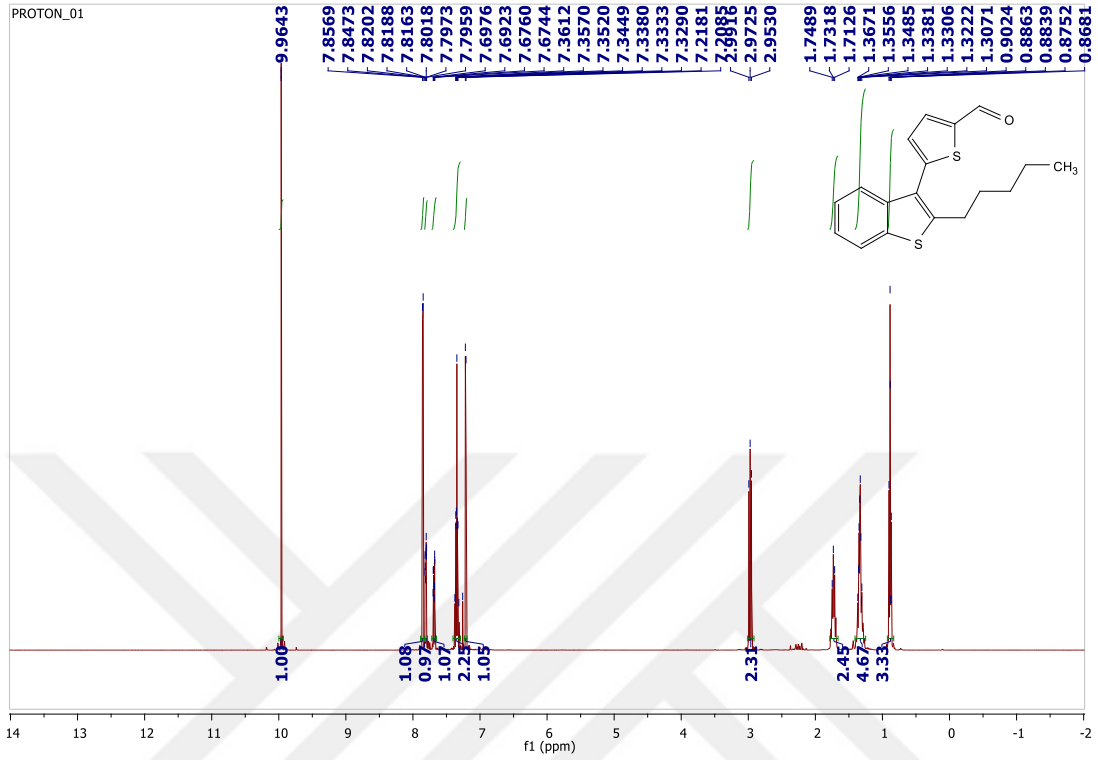


**I.1: 6.4 No'lu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.**

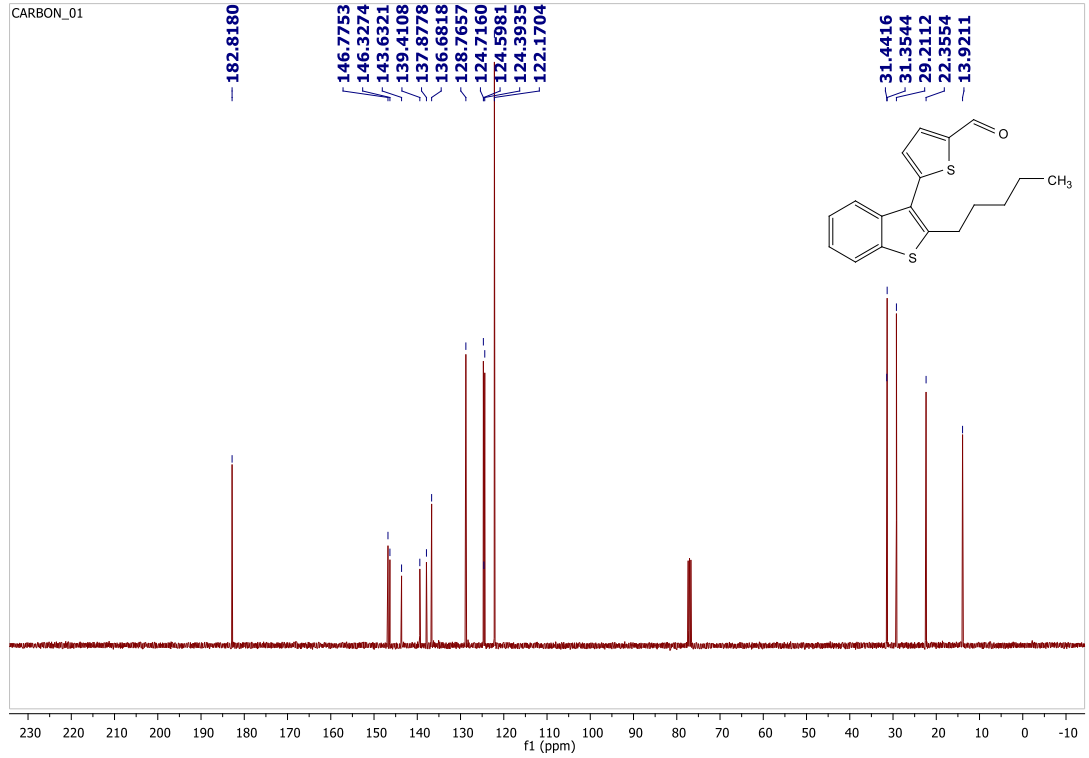


**I.2: 6.4 No'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.**

## Ek Açıklama-J: 6.5 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR, $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları.

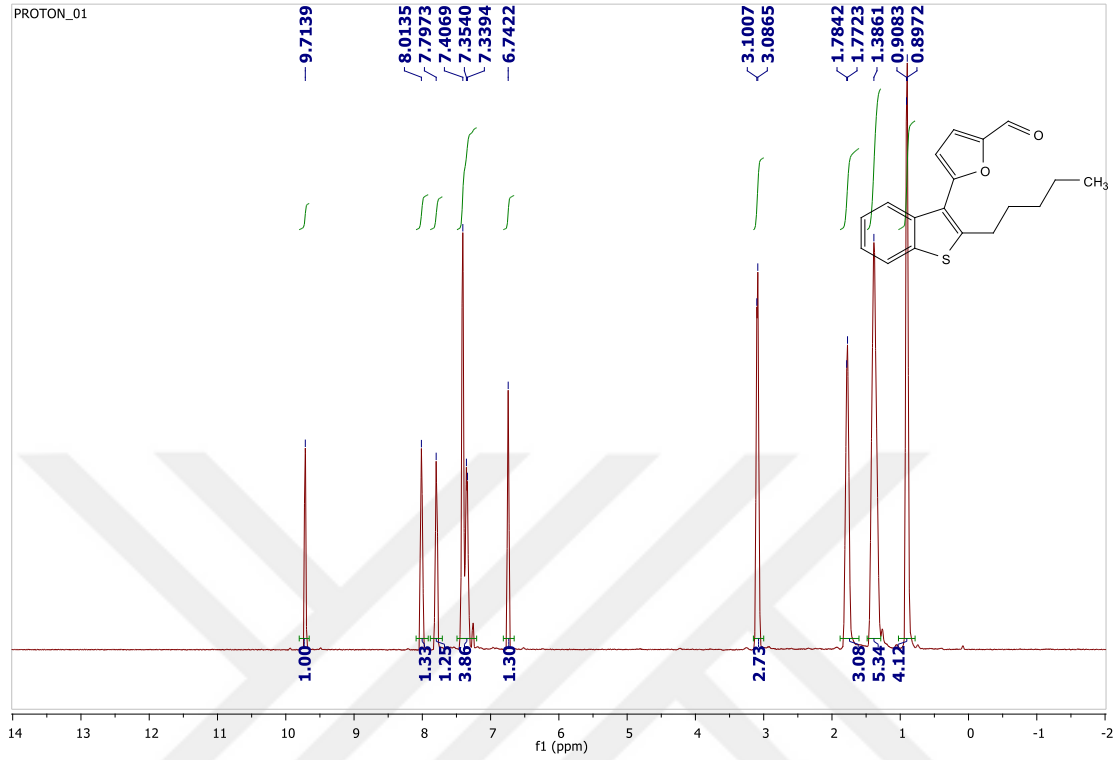


J.1: 6.5 No'lu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

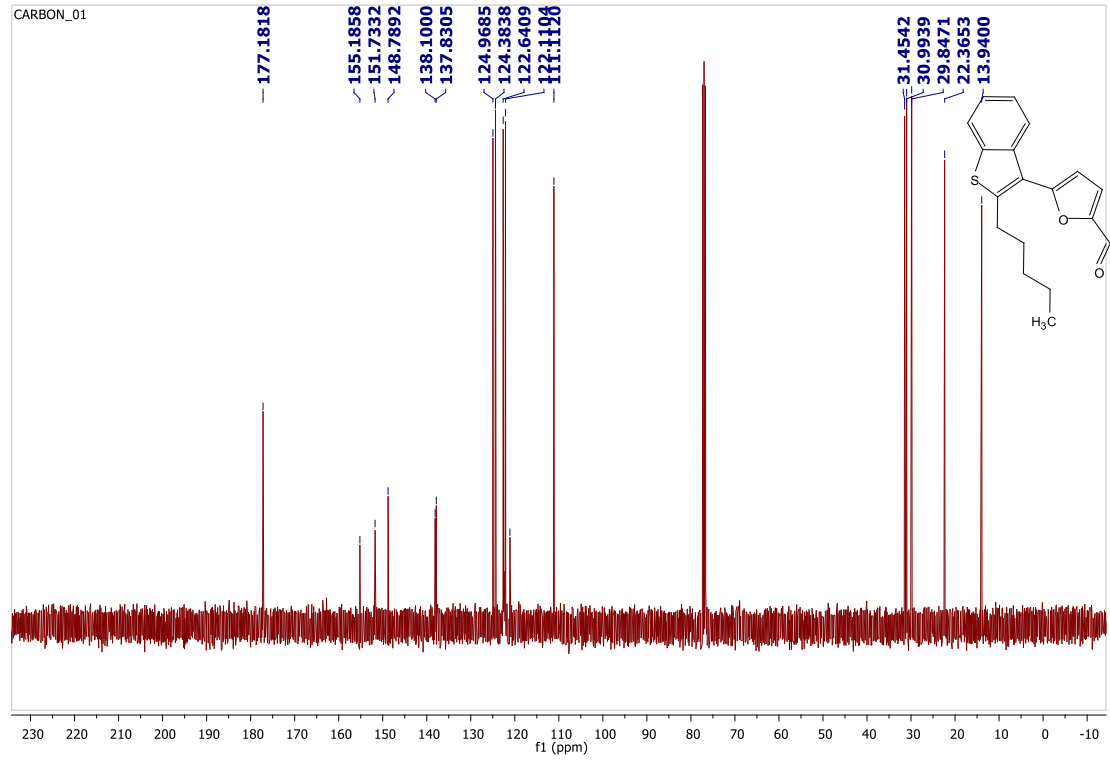


J.2: 6.5 No'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

**Ek Açıklama-K: 6.6 No'lu Bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları.**

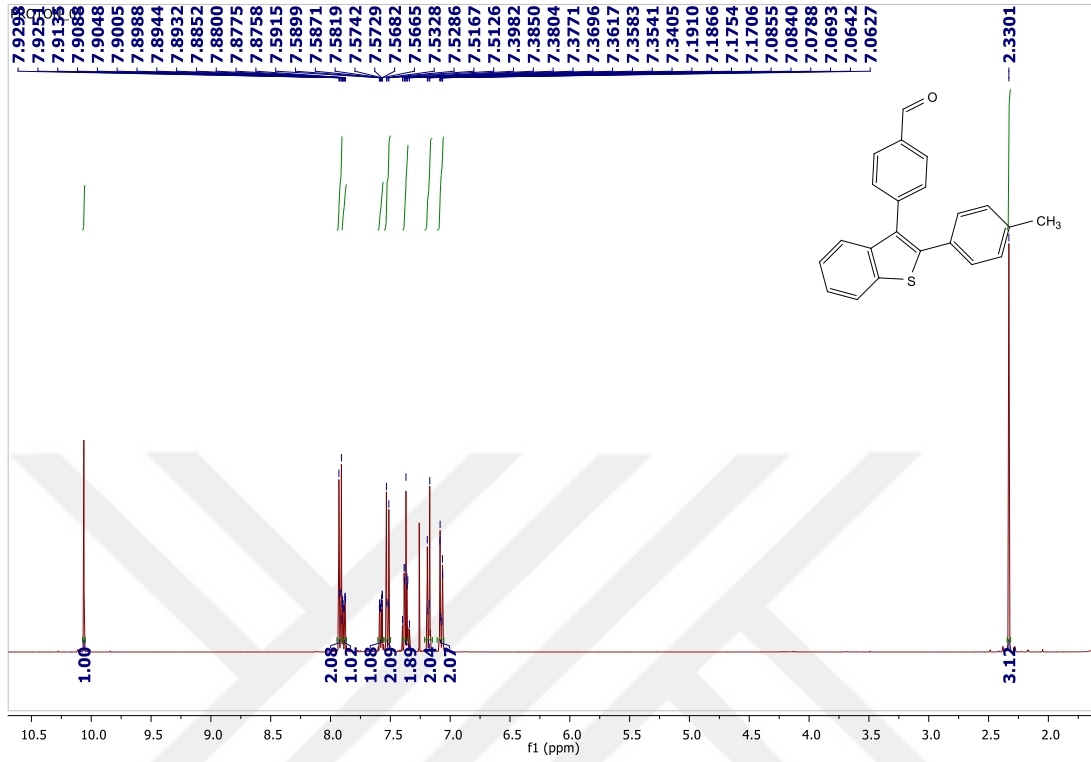


**K.1:** 6.6 No'lu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

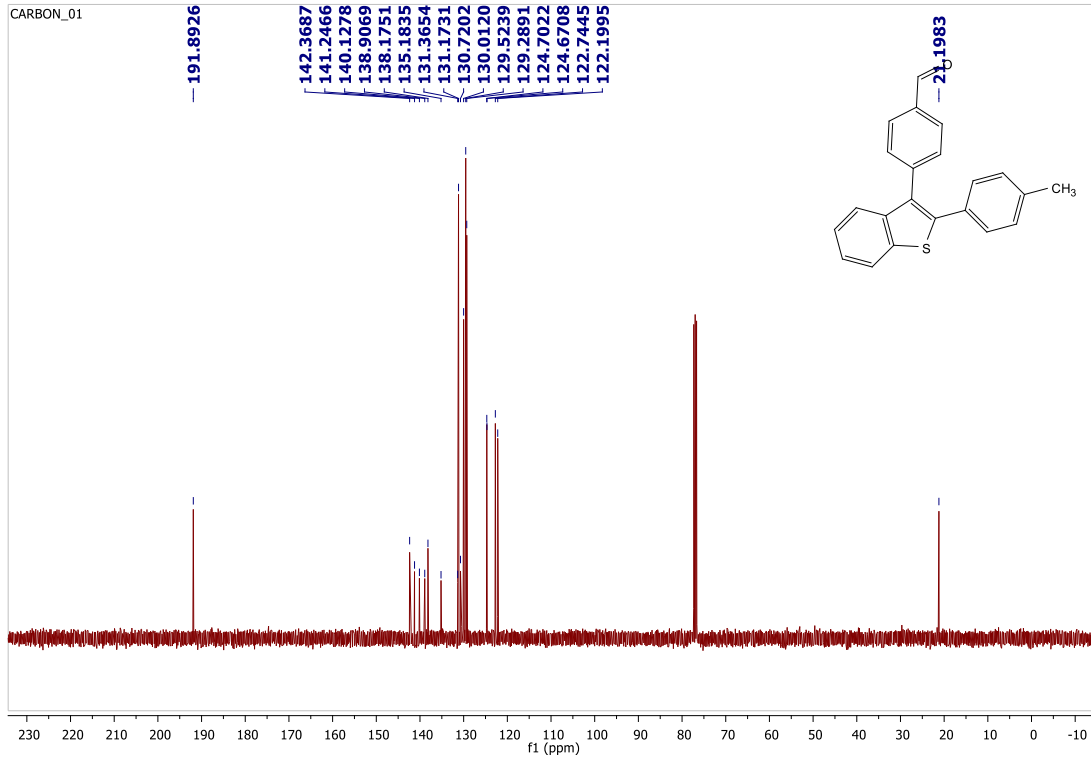


**K.2:** 6.6 No'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

# Ek Açıklama-L: 6.7 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR, $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları.

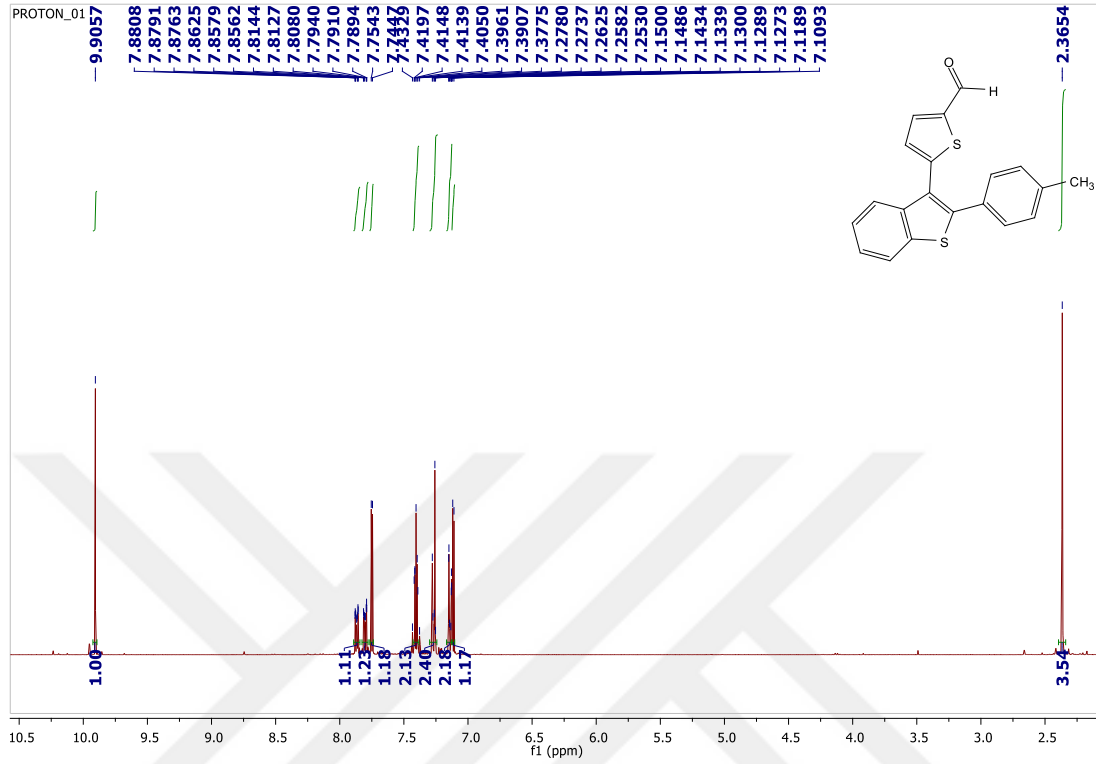


L.1: 6.7. No'lu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

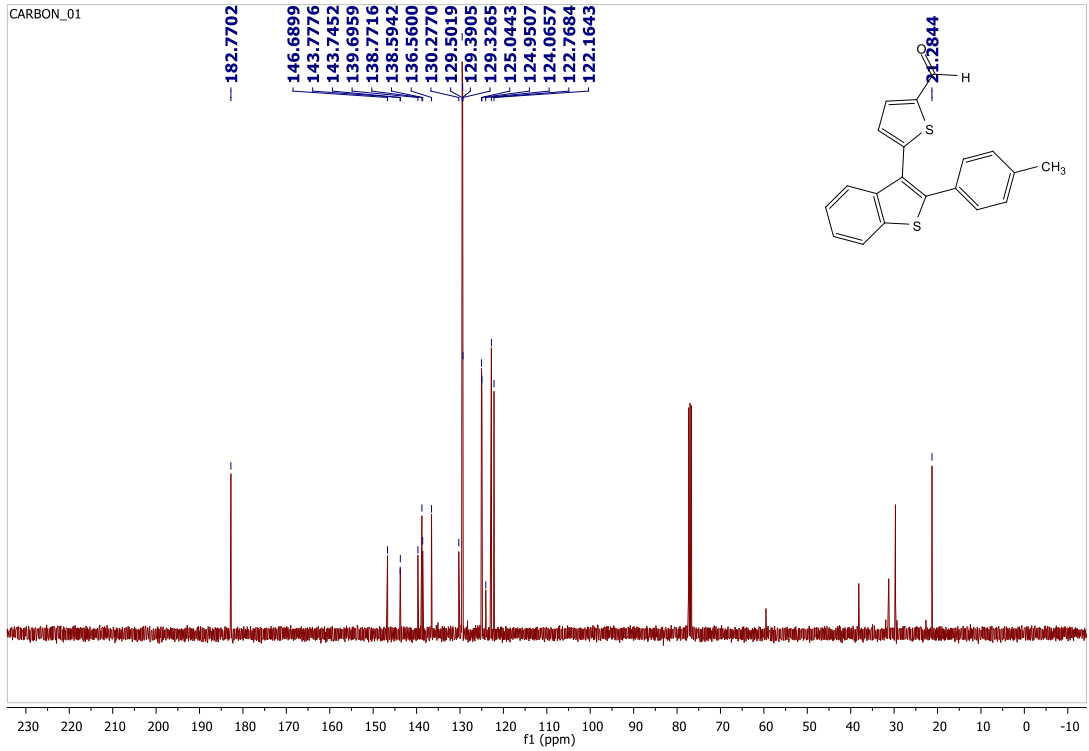


L.2: 6.7 No'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**Ek Açıklama-M: 6.8 No'lu Bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları.**

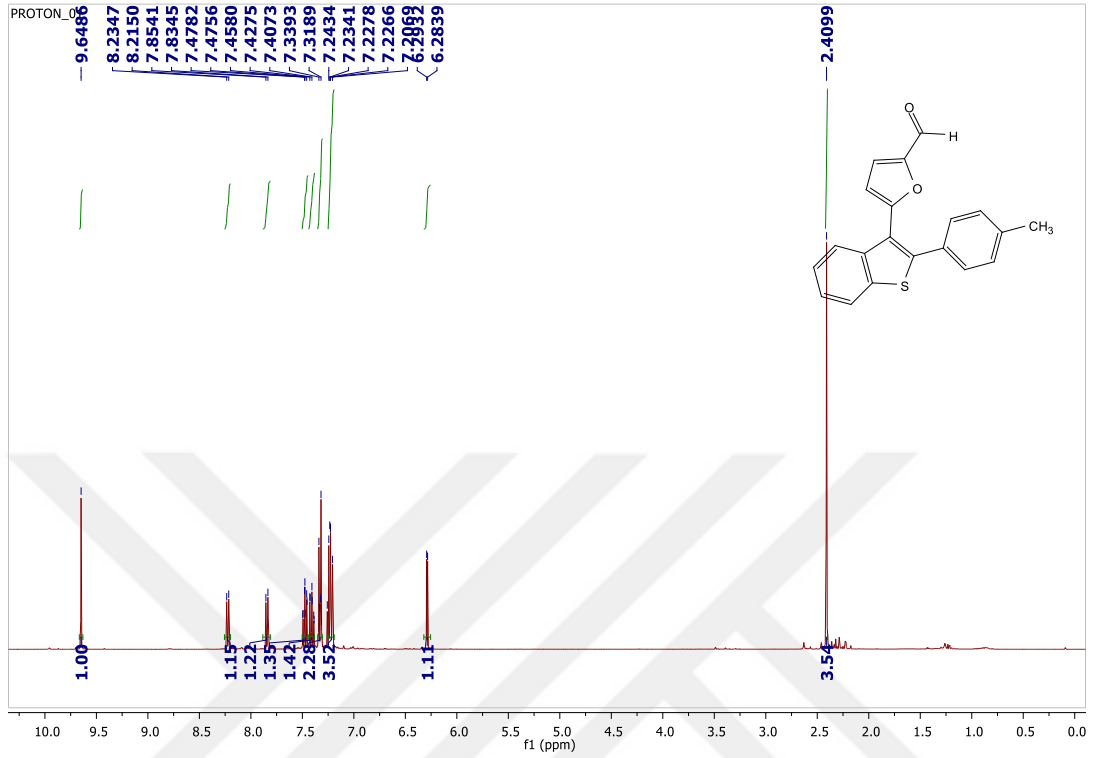


**M.1:** 6.8. No'lu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

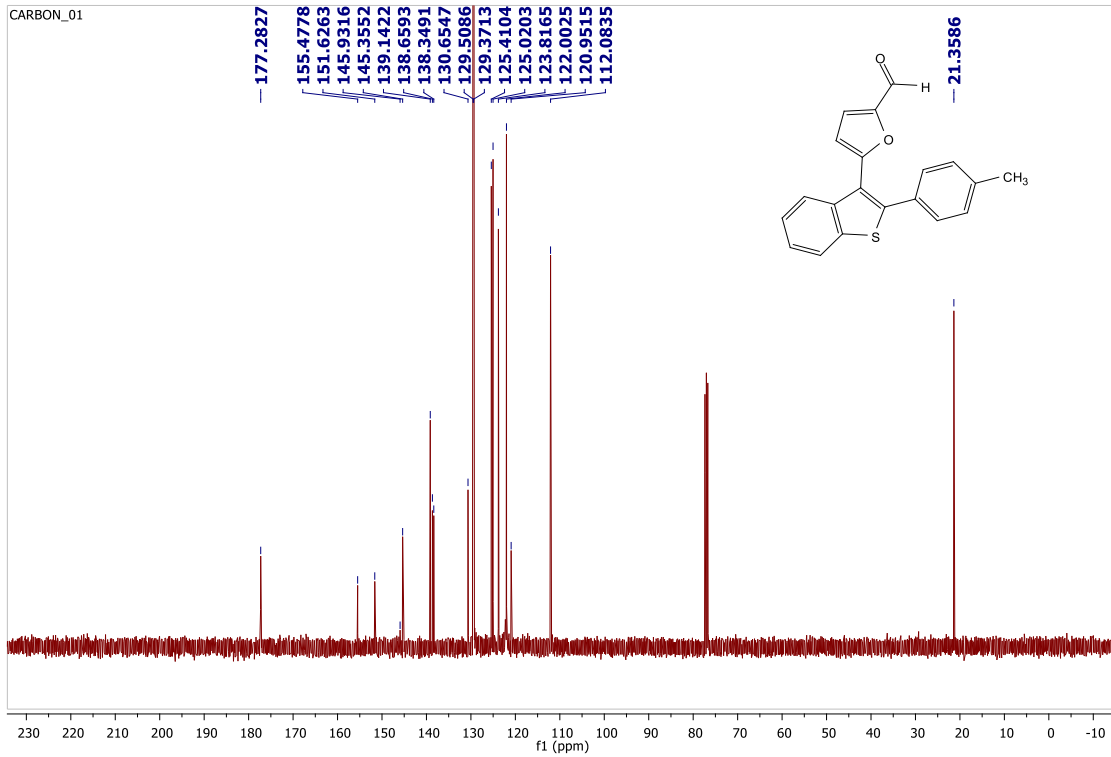


**M.2:** 6.8 No'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

**Ek Açıklama-N: 6.9 No'lu Bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları.**

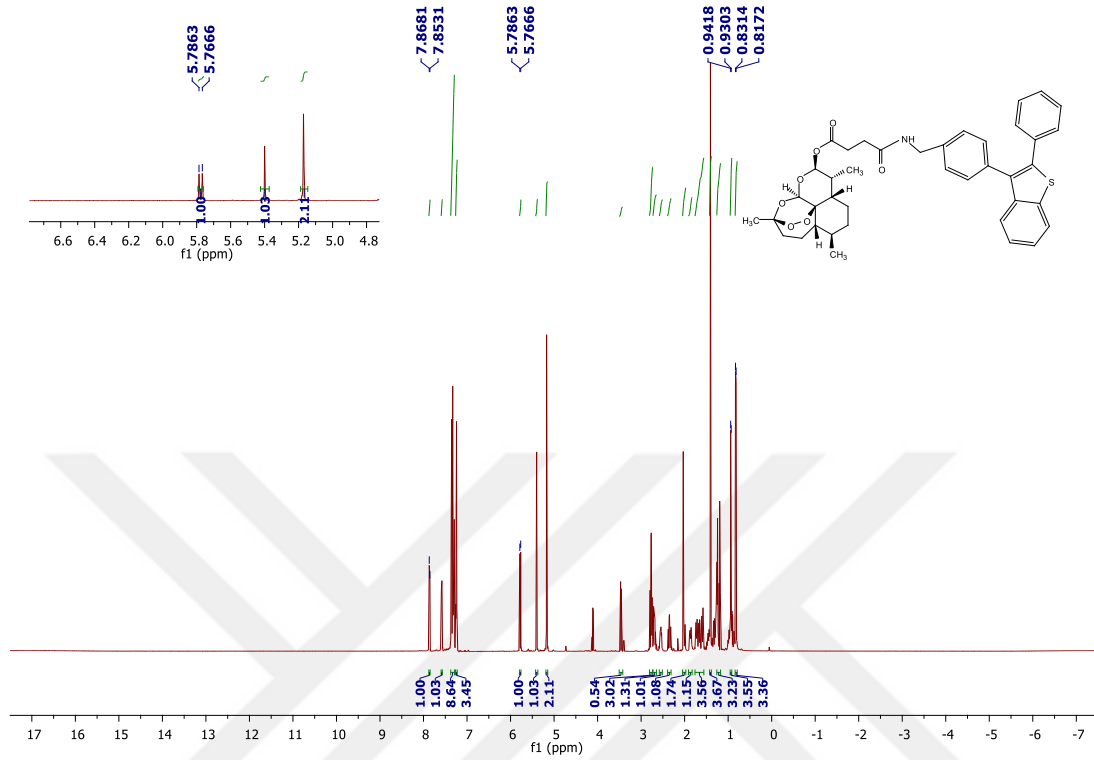


**N.1:** 6.9. No'lu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

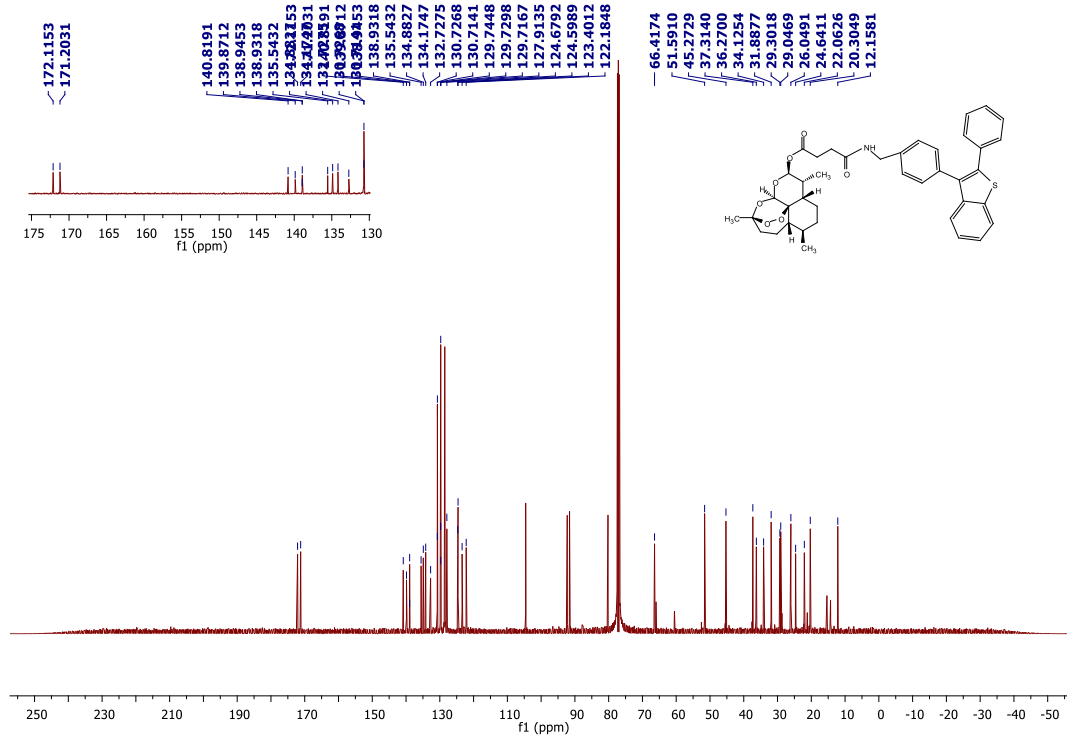


**N.2:** 6.9. No'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

## Ek Açıklama-O: 8.1 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR, $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları.

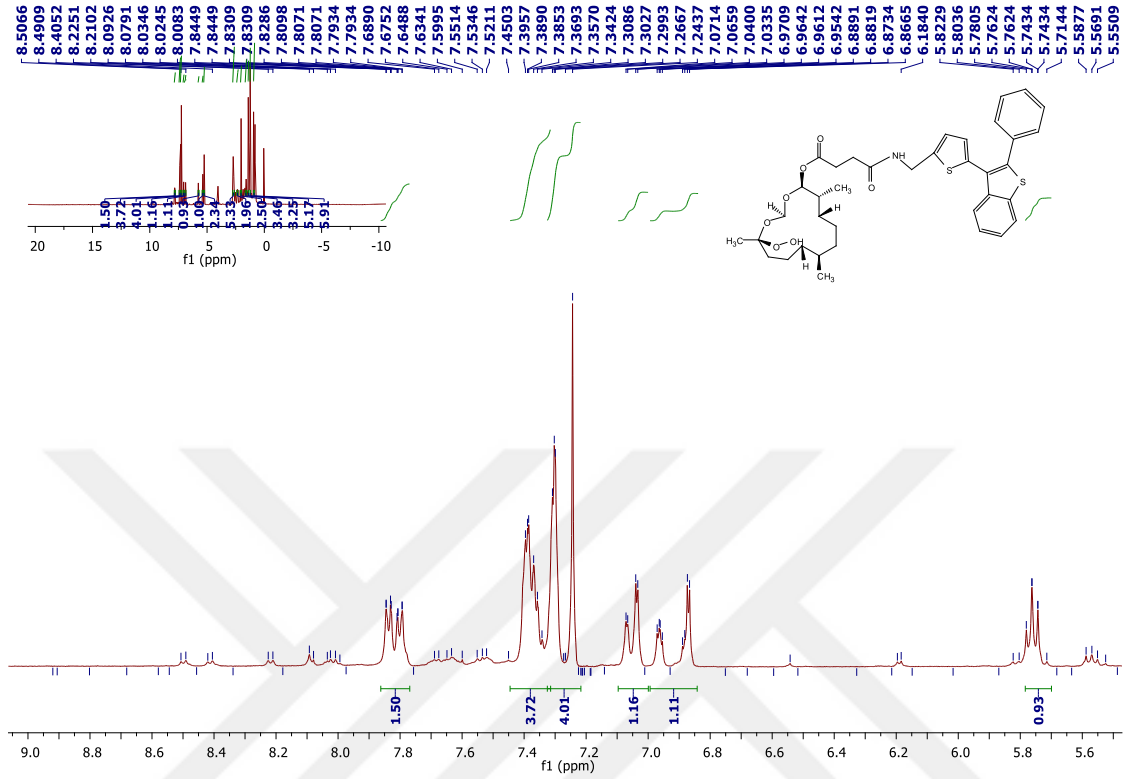


O.1: 8.1. No'lu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

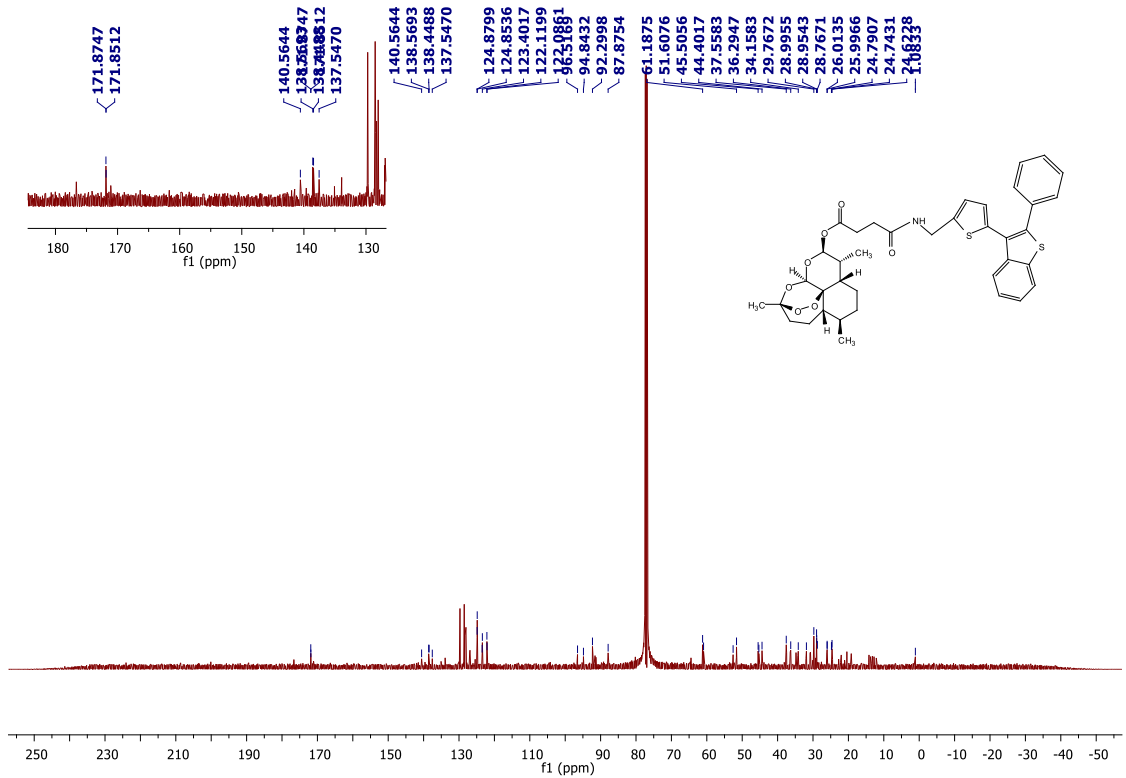


O.2: 8.1. No'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

## Ek Açıklama-P: 8.2 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR, $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları.

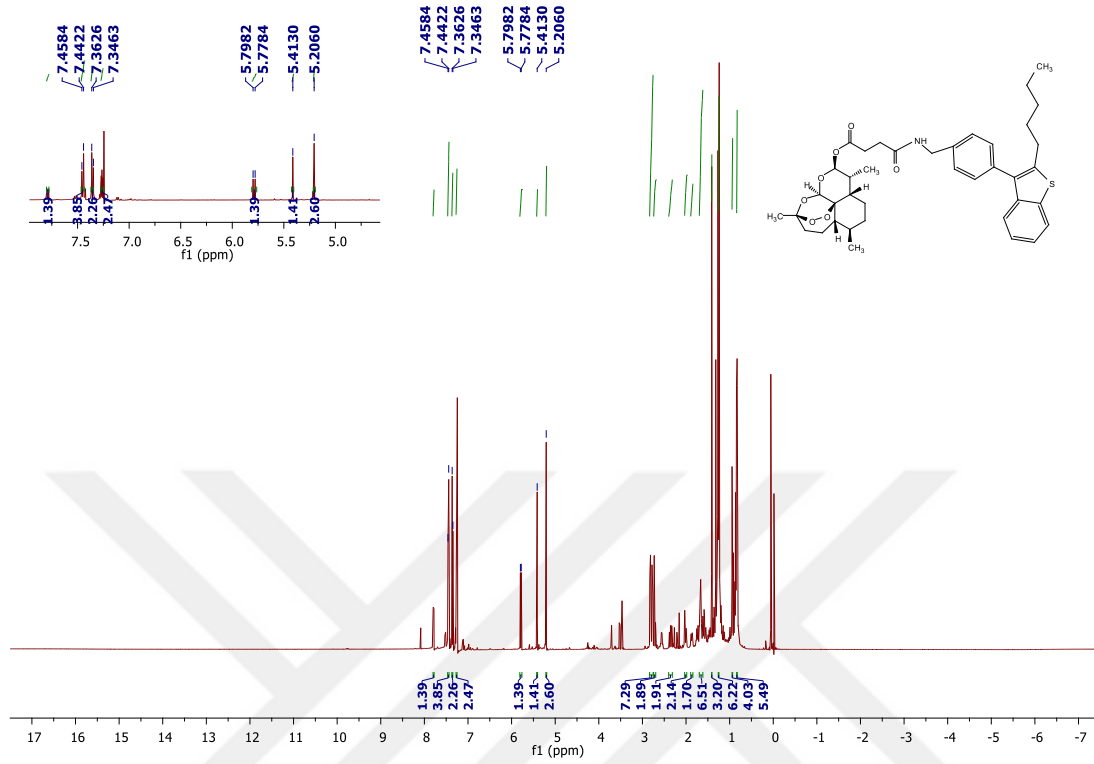


P.1: 8.2. No'lu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

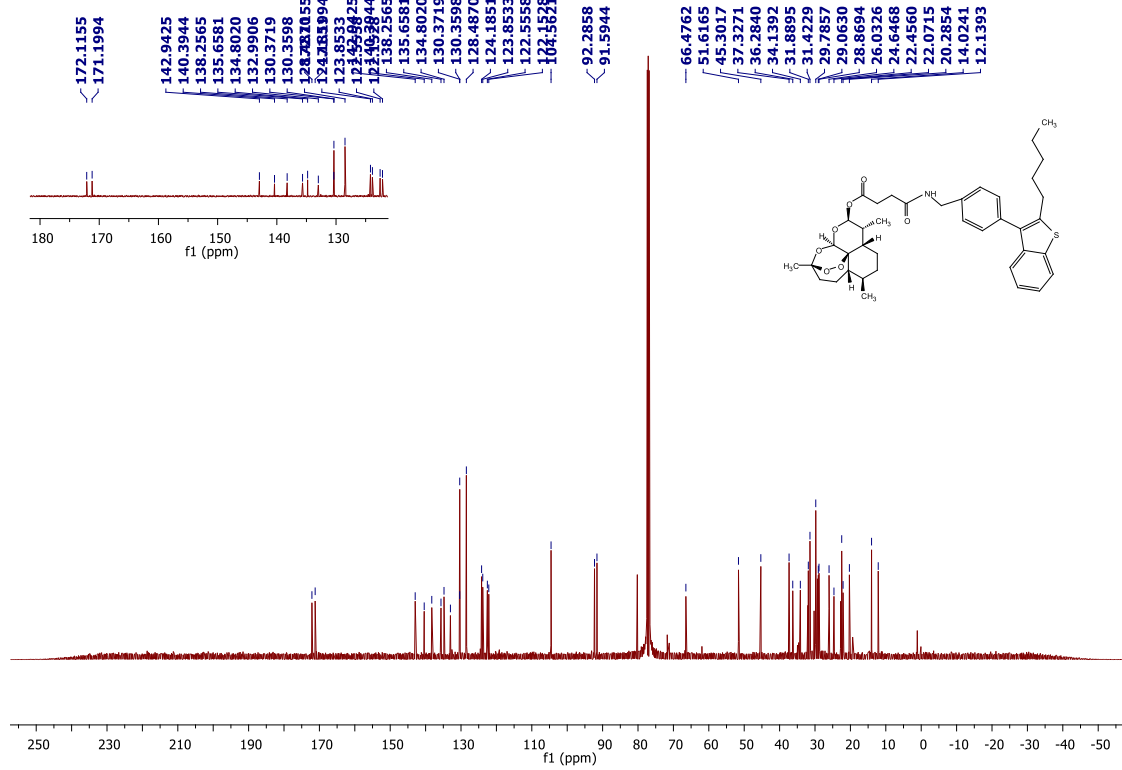


P.2: 8.2. No'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

## Ek Açıklama-Ö: 8.4 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR, $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları.

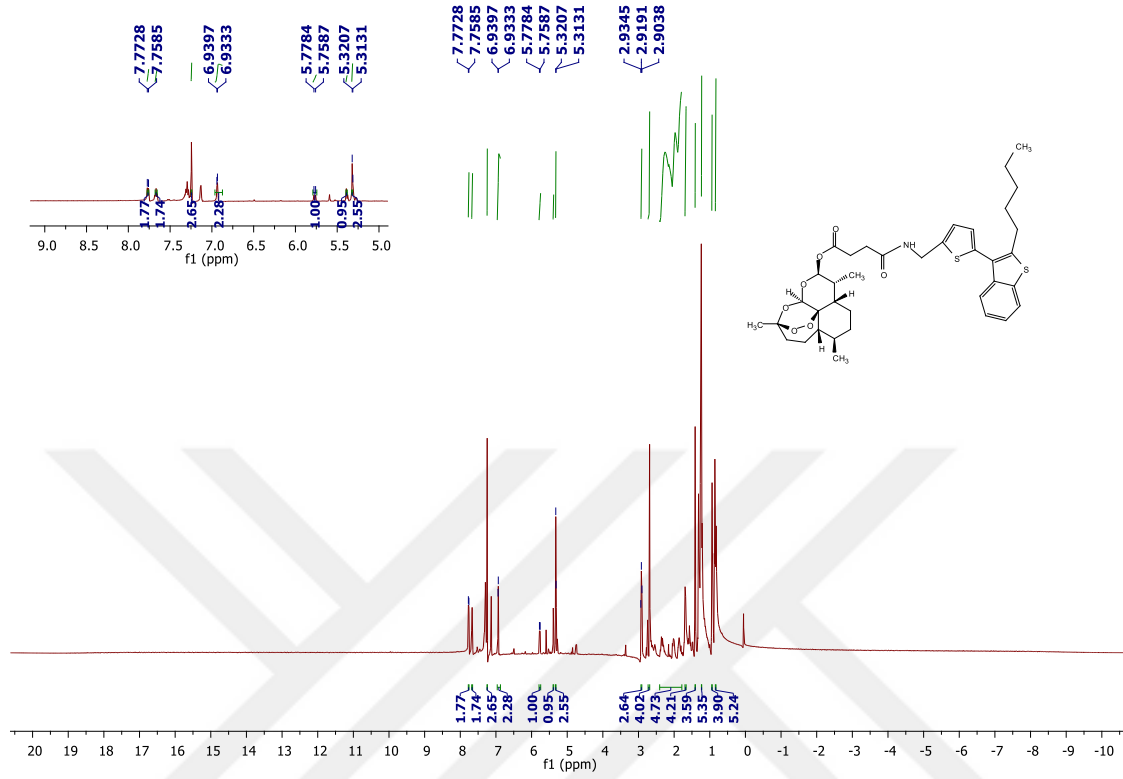


### Ö.1: 8.4. No'lu bileşiğin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.

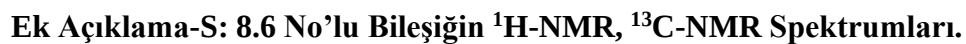


### Ö.2: 8.4. No'lu bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.

# **Ek Açıklama-R: 8.5 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR NMR Spektrumları.**

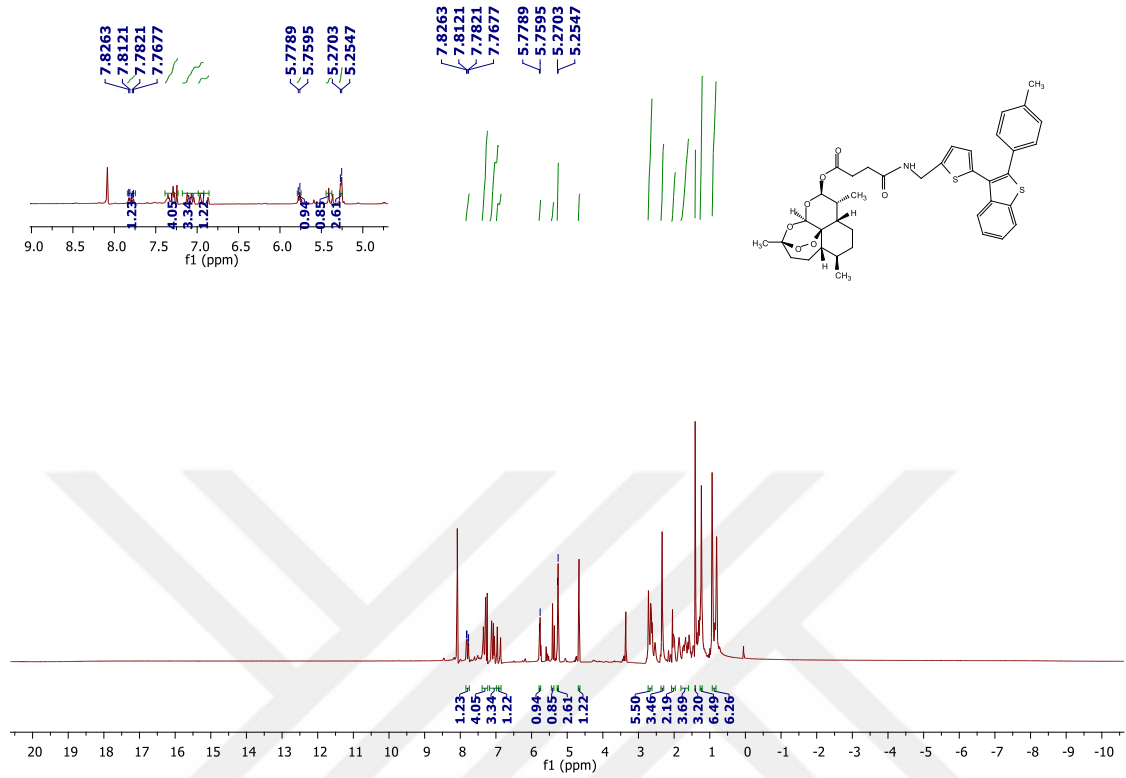


**R.1:** 8.5. No'lu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

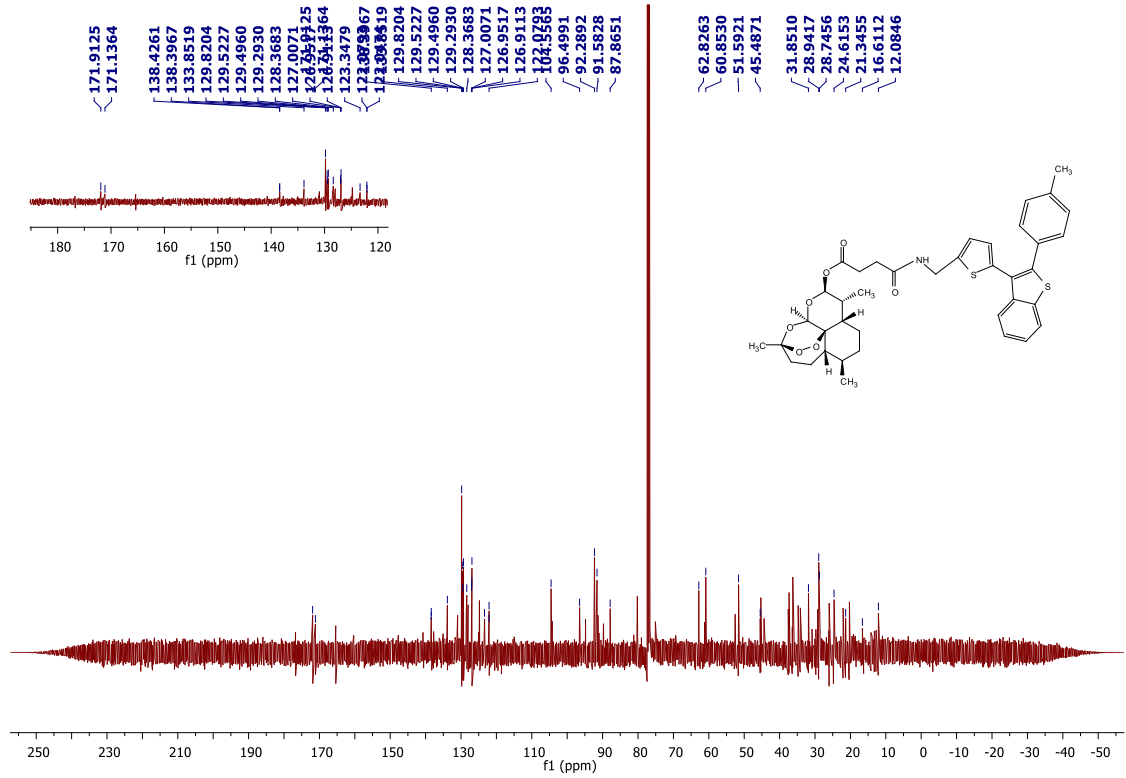




## Ek Açıklama-T: 8.8 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR, $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları.



**T.1:** 8.8. No'lu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



**T.2:** 8.8. No'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.