

**BAZI DİTİYOKARBAMAT SÜBSTİTÜE BENZOFURAN TÜREVLERİNİN
SENTEZLERİ VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Büşra ALPEREN

Eskişehir 2019

**BAZI DİTİYOKARBAMAT SÜBSTİTÜE BENZOFURAN TÜREVLERİNİN
SENTEZLERİ VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Büşra ALPEREN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU-KARABURUN

**Eskişehir
Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Ağustos 2019**

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Büşra ALPEREN'in "Bazı Ditiyokarbamat Sübstitüe Benzofuran Türevlerinin Sentezleri ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Araştırılması" başlıklı tezi 23.08.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Unvanı-Adı Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı) : Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU-KARABURUN

Üye : Doç.Dr. Murat DURAN

Üye : Doç. Dr. Leyla YURTTAŞ

Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU-KARABURUN

Enstitü Müdürü

ÖZET

BAZI DİTİYOKARBAMAT SÜBSTİTÜE BENZOFURAN TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Büşra ALPEREN

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağustos 2019

Danışman: Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU-KARABURUN

Organizmada hastalık yapan mikroorganizmaların sebep olduğu bazı istenmeyen etkilerin ortaya çıkması durumuna enfeksiyon denir. Günümüzde enfeksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında antimikrobiyal etkili olanlar ilk sıralarda yer almaktadır. Antimikrobiyal etkili ilaçlarla yapılan tedavide karşılaşılan en önemli sorun bu ilaçlara karşı mikroorganizmaların kısa sürede direnç kazanması, bu mikroorganizmaların biyokimyasına ait bilgilerin henüz yeterli olmaması ve antimikrobiyal ilaçların sahip olduğu bazı yan etkilerdir. Bu sorunlar yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Bu amaçla yapılan çalışmamızda benzofuran halkası ile ditiyokarbamat grubunu aynı anda içeren 15 adet yeni 2-benzoil-3-sübstitüe benzofuran türevinin sentezlenmesi hedeflenmiştir. Bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Bu amaçla sentezlenen (2-benzoilbenzofuran-3-il) etanditiyoat türevlerinin aktivitesi *Escherichia coli*, Metisiline-Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Candida* türleri üzerinde test edilmiş, 15.63 – 1000 µg/mL arası MİK₉₀ değerleri elde edilmiştir. Sonuç olarak antimikrobiyal aktivite açısından en aktif bileşik **4g** olarak belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Benzofuran, Ditiyokarbamat, Antimikrobiyal aktivite

ABSTRACT

SYNTHESES OF SOME DITHIOCARBAMATE SUBSTITUTED BENZOFURAN DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY

Büşra ALPEREN

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, August 2019

Supervisor: Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU-KARABURUN

The occurrence of some undesirable effects formed by microorganisms that cause disease in the organism is called infection. Antimicrobial agents take first place among the drugs used in the treatment of infection today. The most important problems encountered in the treatment of antimicrobial drugs are the resistance of microorganisms to these drugs in a short time, lack of knowledge of the biochemistry of these microorganisms and some side effects of these antimicrobial drugs. These problems necessitated the development of new antimicrobial agents. It was aimed to synthesize 15 novel 2-benzoyl-3-substituted benzofuran derivatives which simultaneously contain benzofuran ring and dithiocarbamate group. The structures of the compounds were determined by IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and mass spectroscopy. The activity of (2-benzoylbenzofuran-3-yl) ethanedithioate derivatives synthesized in this city was tested on *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* Methicillin-Resistant (MRSA), *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae* and *Candida* species and MIC values between 15.63– 1000 µg/mL were obtained. When the antimicrobial activity is concerned, the most active compound was determined as compound **4g**.

Keywords: Benzofuran, Dithiocarbamate, Antimicrobial activity

23/08/2019

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Büşra ALPELİ

TEŞEKKÜR

Hem mezuniyet projemde hem de yüksek lisansımda danışmanım olmasından mutluluk ve kıvanç duyduğum; bu süreçlerde beni sabırla, nezaketiyle, güler yüzüyle dinleyip kimyayı daha çok sevdiren; tecrübeleriyle ziyadesiyle aydınlatan pek kıymetli saygıdeğer hocam Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN'a;

Sorularımı yönelttiğim her an ayrıntılı cevaplar alabildiğim ve kendisinden kimyaya dair birçok bilgi edindiğim kıymetli hocam Doç. Dr. Ahmet Çağrı KARABURUN'a;

Her zaman sevgi ve desteğini hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Leyla YURTTAŞ'a;

Yüksek lisansımın yürütülmesi aşamasında her daim yanımda olan, sentezlediğim bileşiklerin analiz ve antimikrobiyal aktivitelerinde emeği çokça geçen, sabırla dinleyip yönlendiren değerli çalışma arkadaşlarım Öğr. Gör. Asaf Evrim EVREN ve Araş. Gör. Derya OSMANİYE'ye;

Yüksek lisans çalışmamda sentezlediğim bileşiklerin analizlerini yapan Öğr. Gör. Serkan LEVENT ve yüksek lisans öğrencisi Aysun GEVEN'e, antimikrobiyal aktivitelerini yapan değerli hocalarım Araş. Gör. Dr. Ulviye ACAR ÇEVİK ve Araş. Gör. Begüm Nurpelin SAĞLIK'a;

Yüksek lisansa başlama aşamasından mezun olma aşamasına kadar tüm desteğiyle yanımda olan, her daim motive eden biricik eşim Hamza ALPEREN'e;

Eğitim ve çalışma hayatım boyunca sevgi ve desteğini hiç esirgemeyen, her zaman arkamda olduklarını bildiğim kıymetli babam, canım annem ve canım kardeşlerime,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ BAŞLIĞI.....	i
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	1
TABLOLAR DİZİNİ	4
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	5
KISALTMALAR DİZİNİ	9
1. GİRİŞ VE AMAÇ	10
2. KAYNAK BİLGİSİ	16
2.1. Benzofuran Halkası Hakkında Genel Bilgiler	16
2.2. Benzofuran Halkasının Bazı Sentez Yöntemleri	16
2.3. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmalarına Konu Olan Benzofuran Türevlerinin İncelenmesi.....	20
3. GEREÇLER	26
3.1. Kullanılan Maddeler	26
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	27
4. YÖNTEMLER	28
4.1. Sentez Çalışmaları.....	28
4.1.1. (3-Metilbenzofuran-2-il)(fenil)metanon sentezi (1) (Yöntem A).....	28
4.1.2. (3-(Bromometil)benzofuran-2-il)(fenil)metanon sentezi (2) (Yöntem B)	28
4.1.3. <i>N,N</i> -Disübstiüe ditiyokarbamik asid metal tuzu sentezi (3a-o) (Yöntem C)	28
4.1.4. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil <i>N,N</i> -disübstiüe-1-karboditiyoat türevleri sentezi (4a-o) (Yöntem D).....	28

4.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Çalışmaları.....	31
4.3. Erime Noktalarının Tayini.....	31
4.4. IR Spektrumlarının Alınması	31
4.5. ¹ H-NMR Spektrumlarının Alınması.....	31
4.6. ¹³ C-NMR Spektrumlarının Alınması.....	32
4.7. Kütle Spektrumlarının Alınması	32
4.8. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları.....	32
5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR.....	34
5.1. Sentez Çalışmaları.....	34
5.1.1. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil <i>N,N</i> -disübstitüe-1-karboditiyoat türevleri (4a-o)	34
5.1.1.1. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil piperidin-1-karboditiyoat (4a).....	35
5.1.1.2. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 2-metilpiperidin-1- karboditiyoat (4b)	38
5.1.1.3. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 3-metilpiperidin-1- karboditiyoat (4c).....	41
5.1.1.4. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 4-metilpiperidin-1- karboditiyoat (4d)	44
5.1.1.5. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 4-benzilpiperidin-1- karboditiyoat (4e).....	47
5.1.1.6. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil morfolin-4-karboditiyoat (4f)	50
5.1.1.7. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 4-(3- (dimetilamino)propil)piperazin-1-karboditiyoat (4g)	53
5.1.1.8. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 4-(furan-2-karbonil) piperazin-1-karboditiyoat (4h)	56
5.1.1.9. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 4-(pirimidin-2-il) piperazin-1-karboditiyoat (4i)	59

5.1.1.10. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 4-fenilpiperazin-1-karboditiyoat (4j)	62
5.1.1.11. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 4-(4-nitrofenil) piperazin-1-karboditiyoat (4k)	65
5.1.1.12. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 4-(4-metoksifenil) piperazin-1-karboditiyoat (4l)	68
5.1.1.13. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 4-(2-hidroksietil) piperazin-1-karboditiyoat (4m)	71
5.1.1.14. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 4-(4-klorofenil) piperazin-1-karboditiyoat (4n)	74
5.1.1.15. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 4-(4-florofenil) piperazin-1-karboditiyoat (4o)	77
5.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	80
5.2.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi	80
5.2.2. ¹ H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	80
5.2.3. ¹³ C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	80
5.2.4. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi	81
5.3. Antimikrobiyal Aktivite Değerlendirilmesi	81
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	84
KAYNAKÇA.....	85
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 4.1. Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları	30
Tablo 5.1. Antibakteriyel aktivite sonuçları (µg/mL).....	81
Tablo 5.2. Antikandidal aktivite sonuçları (µg/mL).....	82

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Benzofuran türevlerinin biyolojik aktivite spektrumu	11
Şekil 1.2. Amiodaron (a), üsnik asit (b) ve griseofulvin (c)'in kimyasal yapıları.....	12
Şekil 1.3. Ailanthoidol'un kimyasal yapısı	13
Şekil 1.4. Dronedaron'un kimyasal yapısı.....	14
Şekil 1.5. Psoralen'in kimyasal yapısı.....	14
Şekil 1.6. XH-14 (a) ve obovaten (b)'in kimyasal yapısı	15
Şekil 1.7. Machicendiol'ün kimyasal yapısı.....	15
Şekil 2.1. Benzofuran halkasının kimyasal yapısı	16
Şekil 2.2. Benzofuran halkasının sentez yöntemi	17
Şekil 2.3. Benzofuran halkasının rezonans katkı formülleri	17
Şekil 2.4. 2,5-Disüstitüe-3-iyodofuran sentezi	17
Şekil 2.5. Etil 5-fenilfuran-3-asetat sentezi	18
Şekil 2.6. Keton yapısından furan eldesi	18
Şekil 2.7. 2-Benzil-3-metilfuran sentezi.....	18
Şekil 2.8. Halofenollerden benzofuran eldesi.....	19
Şekil 2.9. 2-Alilfenol'den benzofuran eldesi.....	19
Şekil 2.10. Süstitüearil benzofuran-2-il keton ve oksim türevleri.....	20
Şekil 2.11. Benzofuranmezitil keton ve oksim türevleri	20
Şekil 2.12. 2-Aril süstitüe benzofuran türevleri	21
Şekil 2.13. İmidazolil/triazolil benzofuran aril keton ve oksim türevleri.....	21
Şekil 2.14. Kumarin ve piridin halkalarını içeren benzofuran türevleri.....	22
Şekil 2.15. 2-(Benzofuran-2-il)-4,5-difenil-5-propil-4,5-dihidrofuran-3-karbonitril	22
Şekil 2.16. Benzofuran süstitüe pirazol türevleri	23
Şekil 2.17. 3-(Glisinamido/β-alanamido)benzofuran-2-karboksamid türevleri	23
Şekil 2.18. 4-(Süstitüebenzofuran-2-il)-2-süstitüefenil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4] tiyazepin türevleri	24
Şekil 2.19. 3-asetil-4-(5,7-dibromobenzofuran-2-karbonil)-1-(p-tolil)- 1H-pirazol	24
Şekil 2.20. 3-(5-Metilbenzofuran-3-il)kroman-2-on	25
Şekil 4.1. Bileşiklerin genel sentez şeması.....	29
Şekil 5.1. Öngörülen reaksiyon şeması	34
Şekil 5.2. Bileşik 4a.....	35

Şekil 5.3. Bileşik 4a'ya ait IR spektrumu	36
Şekil 5.4. Bileşik 4a'ya ait ¹ H-NMR spektrumu	36
Şekil 5.5. Bileşik 4a'ya ait ¹³ C-NMR spektrumu	37
Şekil 5.6. Bileşik 4a'ya ait LC-MSMS spektrumu	37
Şekil 5.7. Bileşik 4b.....	38
Şekil 5.8. Bileşik 4b'ye ait IR spektrumu.....	39
Şekil 5.9. Bileşik 4b'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	39
Şekil 5.10. Bileşik 4b'ye ait LC-MSMS spektrumu.....	40
Şekil 5.11. Bileşik 4c	41
Şekil 5.12. Bileşik 4c'ye ait IR spektrumu	42
Şekil 5.13. Bileşik 4c'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	42
Şekil 5.14. Bileşik 4c'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu	43
Şekil 5.15. Bileşik 4c'ye ait LC-MSMS spektrumu	43
Şekil 5.16. Bileşik 4d.....	44
Şekil 5.17. Bileşik 4d'ye ait IR spektrumu.....	45
Şekil 5.18. Bileşik 4d'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	45
Şekil 5.19. Bileşik 4d'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu	46
Şekil 5.20. Bileşik 4d'ye ait LC-MSMS spektrumu.....	46
Şekil 5.21. Bileşik 4e.....	47
Şekil 5.22. Bileşik 4e'ye ait IR spektrumu	48
Şekil 5.23. Bileşik 4e'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	48
Şekil 5.24. Bileşik 4e'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu	49
Şekil 5.25. Bileşik 4e'ye ait LC-MSMS spektrumu	49
Şekil 5.26. Bileşik 4f	50
Şekil 5.27. Bileşik 4f'ye ait IR spektrumu	51
Şekil 5.28. Bileşik 4f'ye ait ¹ H-NMR spektrumu.....	51
Şekil 5.29. Bileşik 4f'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	52
Şekil 5.30. Bileşik 4f'ye ait LC-MSMS spektrumu	52
Şekil 5.31. Bileşik 4g.....	53
Şekil 5.32. Bileşik 4g'ye ait IR spektrumu.....	54
Şekil 5.33. Bileşik 4g'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	54
Şekil 5.34. Bileşik 4g'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu	55
Şekil 5.35. Bileşik 4g'ye ait LC-MSMS spektrumu.....	55

Şekil 5.36. Bileşik 4h.....	56
Şekil 5.37. Bileşik 4h'ye ait IR spektrumu.....	57
Şekil 5.38. Bileşik 4h'ye ait ^1H -NMR spektrumu.....	57
Şekil 5.39. Bileşik 4h'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	58
Şekil 5.40. Bileşik 4h'ye ait LC-MSMS spektrumu.....	58
Şekil 5.41. Bileşik 4i.....	59
Şekil 5.42. Bileşik 4i'ye ait IR spektrumu.....	60
Şekil 5.43. Bileşik 4i'ye ait ^1H -NMR spektrumu.....	60
Şekil 5.44. Bileşik 4i'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	61
Şekil 5.45. Bileşik 4i'ye ait LC-MSMS spektrumu.....	61
Şekil 5.46. Bileşik 4j.....	62
Şekil 5.47. Bileşik 4j'ye ait IR spektrumu.....	63
Şekil 5.48. Bileşik 4j'ye ait ^1H -NMR spektrumu.....	63
Şekil 5.49. Bileşik 4j'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	64
Şekil 5.50. Bileşik 4j'ye ait LC-MSMS spektrumu.....	64
Şekil 5.51. Bileşik 4k.....	65
Şekil 5.52. Bileşik 4k'ye ait IR spektrumu.....	66
Şekil 5.53. Bileşik 4k'ye ait ^1H -NMR spektrumu.....	66
Şekil 5.54. Bileşik 4k'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	67
Şekil 5.55. Bileşik 4k'ye ait LC-MSMS spektrumu.....	67
Şekil 5.56. Bileşik 4l.....	68
Şekil 5.57. Bileşik 4l'ye ait IR spektrumu.....	69
Şekil 5.58. Bileşik 4l'ye ait ^1H -NMR spektrumu.....	69
Şekil 5.59. Bileşik 4l'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	70
Şekil 5.60. Bileşik 4l'ye ait LC-MSMS spektrumu.....	70
Şekil 5.61. Bileşik 4m.....	71
Şekil 5.62. Bileşik 4m'ye ait IR spektrumu.....	72
Şekil 5.63. Bileşik 4m'ye ait ^1H -NMR spektrumu.....	72
Şekil 5.64. Bileşik 4m'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	73
Şekil 5.65. Bileşik 4m'ye ait LC-MSMS spektrumu.....	73
Şekil 5.66. Bileşik 4n.....	74
Şekil 5.67. Bileşik 4n'ye ait IR spektrumu.....	75
Şekil 5.68. Bileşik 4n'ye ait ^1H -NMR spektrumu.....	75

Şekil 5.69. Bileşik 4n'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu	76
Şekil 5.70. Bileşik 4n'ye ait LC-MSMS spektrumu	76
Şekil 5.71. Bileşik 4o	77
Şekil 5.72. Bileşik 4o'ya ait IR spektrumu	78
Şekil 5.73. Bileşik 4o'ya ait ^1H -NMR spektrumu	78
Şekil 5.74. Bileşik 4o'ya ait ^1H -NMR spektrumu	79
Şekil 5.75. Bileşik 4o'ya ait LC-MSMS spektrumu	79

KISALTMALAR DİZİNİ

ATCC	: American Type Culture Collection (Amerikan Tip Kültür Koleksiyonu)
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute (Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü)
¹³ C-NMR	: Karbon nükleer manyetik rezonans
DBU	: 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
E.n.	: Erime noktası
ESI	: Elektron Sprey İyonizasyon
EUCAST	: European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (Avrupa Mikroorganizma Duyarlılık Testi Komitesi)
¹ H-NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans
IR	: Infrared (Kızıl ötesi)
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
MHB	: Mueller-Hinton broth
MİK ₉₀	: Mikrobiyal popülasyonun %90'ını inhibe eden minimum inhibitör konsantrasyon
MRSA	: Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>)
MTB	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NBS	: N-Bromosüksinimid
PTP-1B	: Protein tirozin fosfataz 1B inhibitörü
QSAR	: Quantitative Structure Activity Relationship (Kantitatif Yapı Etki İlişkileri)
TAE	: Tris-asetat-EDTA
TB	: Tüberküloz
TDMPP	: tris(2,6-dimetoksifenil)fosfin
TEA	: Trietilamin
THF	: Tetrahidrofuran
TMS	: Tetrametilsilan

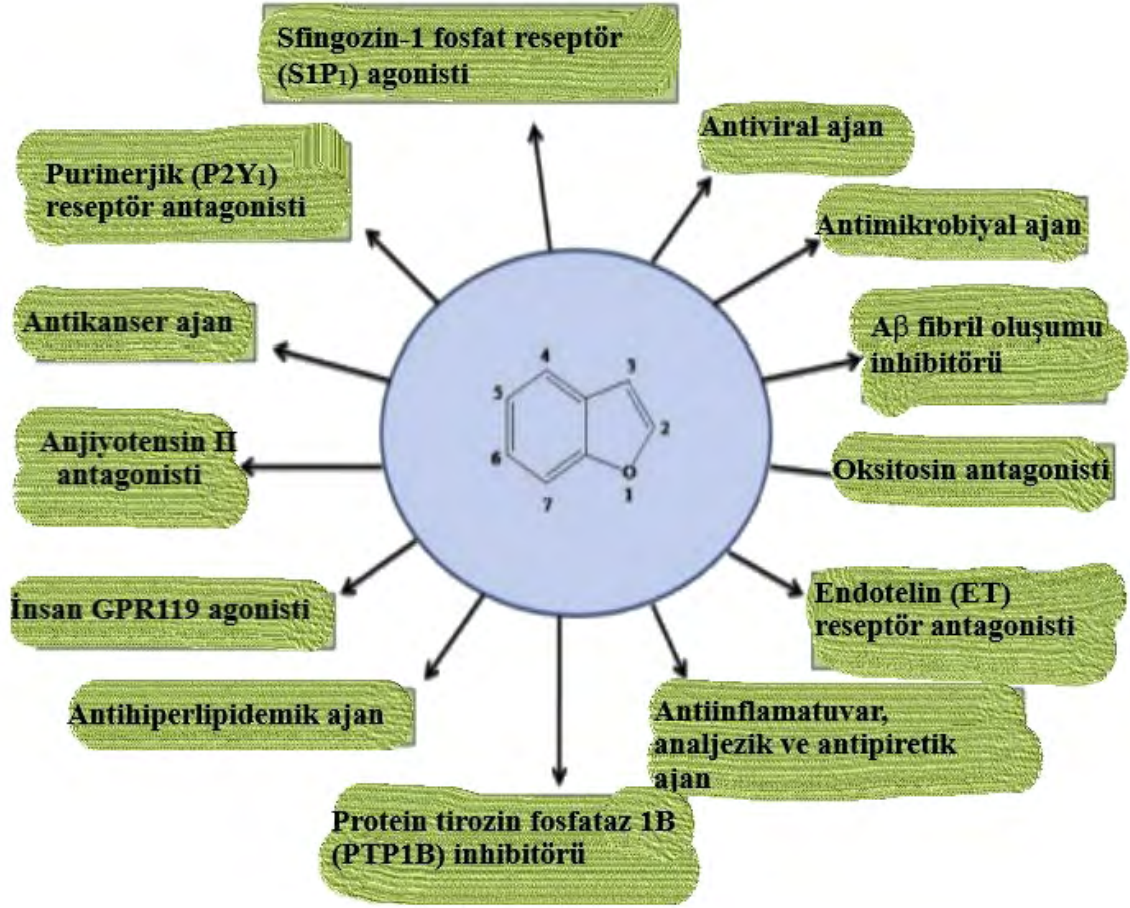
1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gram (+) ve Gram (-) patojenler, hastane ve toplum kaynaklı ölümlerin çoğundan sorumludur, bu da küresel sağlık sistemlerinde yoğun ölüme neden olmaktadır [1].

Antibiyotikler bakteriyel enfeksiyonlara karşı etkili silahlardır, ancak bakteriler halihazırda kliniklerde kullanılan neredeyse tüm antibiyotiklere karşı direnç sağlamıştır [2]. İlaça dirençli bakterilerin ortaya çıkması ve geniş yayılımı hem ilaca duyarlı hem de dirençli Gram (+) ve Gram (-) patojenlere karşı yeni aktif bileşikler geliştirmek için acil bir ihtiyaç yaratmıştır. Yeni bileşiklere olan gereksinim, tedavide kullanılan ilaçların; her hedef türe karşı aynı etkinliği göstermemeleri, biyoyararlanımlarını kısıtlayan etkenler ve toksisiteleri gibi dezavantajları ve hem rutin tedavi uygulanan hem de özellikle bağışıklık sistemi çeşitli etkenlerle görece zayıf düşen hastalarda daha etkin yeni tedavi yöntemlerine duyulan ihtiyaç gibi nedenlerle de sürekli artmaktadır. Bakterilerle olan mücadelede, yeni bileşiklere ve hatta yeni tedavi yöntemlerine duyulan ihtiyacı vurgulamak için, immün sistemi baskılanmış hastaların yanı sıra, son dönemde farklı coğrafyalarda düşük yaşam standartları ve yoksulluğa bağlı olarak yeniden ciddi bir tehdit oluşturmaya başlayan *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) örnek olarak verilebilir. Bilindiği üzere tedavisi uzun süredir etkin şekilde yapılabilen MTB; küçük, aerobik, Mycobacteriaceae familyasında patojenik bir bakteri türüdür [3]. Tüberküloz (TB) hastalığının etkenidir [4, 5]. Ancak, birçok bakteriyel enfeksiyonda olduğu üzere direnç kazanan suşları nedeniyle yeni ve daha etkili suşlara ihtiyaç vardır.

Bugün, bakterilerle savaşmak için geliştirilen ilaçlar, etki şekli, spektrum genişliği, kimyasal yapı gibi farklı özelliklerine göre sınıflandırılmış olsa da bir medisinal kimyacı için moleküler yapı-aktivite ilişkisi ön plana çıkmakta ve literatürde tanımlı olanların yanı sıra son yıllarda bu alanda yayınlanan çalışmalarda ortaya konan yeni yapı-aktivite ilişkilerini kullanarak yeni antimikrobiyal bileşiklere ulaşmakta kullanılacak en önemli unsur oluşturmaktadır [3].

Benzen ve furan halkalarının kondanse olmasıyla oluşan benzofuran, çeşitli biyolojik olarak aktif ürünlerdeki temel yapı birimidir [4, 5]. Benzofuran türevlerinin antikanser [6, 7], antiviral [8, 9], anti-Alzheimer [10, 11], antiparaziter [12, 13], antitüberküler [14, 15] ve antibakteriyel [16, 17] aktiviteleri mevcuttur.



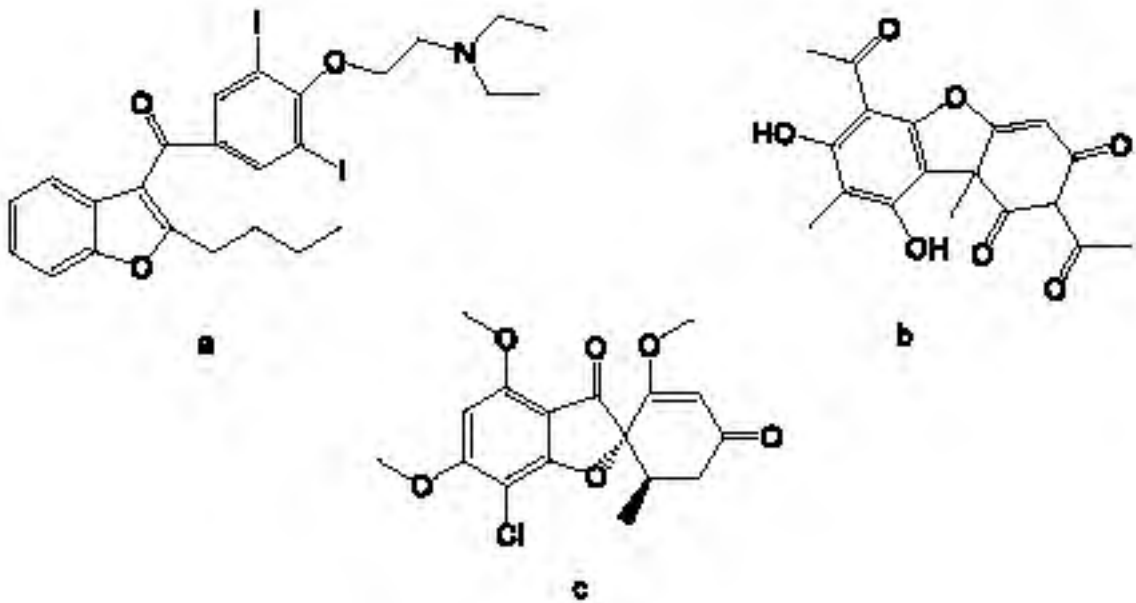
Şekil 1.1. Benzofuran türevlerinin biyolojik aktivite spektrumu [13]

Benzofuran içeren doğal ürünler üzerine yapılan araştırmalar, son birkaç on yılda önemli ölçüde artmıştır. Karmaşık yapılı yeni izole edilmiş doğal ürünler araştırılmakta, karakterize edilmekte ve olası biyolojik aktiviteleri incelenmektedir. Bu tür bileşiklerin birçoğu çeşitli biyolojik aktiviteler göstermiştir, bu nedenle sentezleri sentetik organik kimyacıların büyük ilgisini çekmektedir [18].

Benzofuranlar sayısız uygulama alanları olan bisiklik halkalı yapılardır. Yapay benzofuran türevleri, çok kullanılan ilaçlarda organik molekülün büyük bir kısmında temel unsur olarak bulunmaktadır [19]. Birçok doğal üründe var olduğu bilinen benzofuran türevleri; farmakolojik ve toksik özelliklere sahip olup, sedatif, kimyasal tarım ilacı, hipnotik, tıbbi ilaç, kozmetik, antiinflatuvar, antitümör ve optik parlatici olarak birçok uygulama alanında yer almıştır. Antibakteriyel ve anjiyojenez inhibitörü (yeni kan damarlarının büyümesini engelleyen madde) özelliklerinin yanı sıra, antifungal aktiviteye sahip, kuvvetli biyolojik etkisi olan yapılardır ve son birkaç yıldır ilaç kimyası ve organik kimya alanında çok dikkat çekmektedir [20]. Özellikle 2-

sübstitüe benzofuranların antimikobakteriyel özelliklerinden dolayı önemi büyüktür [21]. Bunun yanı sıra bazı benzofuranlar da doğal olarak bulunmaktadır. Örneğin; 5-metoksibenzofuran antibakteriyel özelliklere sahip doğal benzofuranlardandır.

Benzofuranlar doğada pek çok bileşiğin yapısında bulunabilirler. Amiodaron, angelisin ksantotoksin, bergapten, nodekenetin ve üsnik asit gibi kardiyovasküler aktiviteye sahip bileşikler [22] veya griseofulvin gibi antifungal ilaçlar biyolojik anlamda önemli benzofuranlara örnek teşkil etmektedir. Amiodaron, üsnik asit, griseofulvin benzofuran halkası içeren keton türevleridir [23].



Şekil 1.2. Amiodaron(a), üsnik asit (b) ve griseofulvin (c)'in kimyasal yapıları

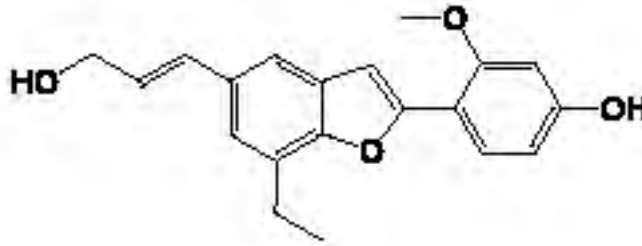
Penicillium griseofulvum'dan elde edilen Griseofulvin, insan ve hayvanlarda genellikle deride görülen enfeksiyonlarda kullanılmaktadır. Keratin prekürsörü hücrelere bağlanarak, keratin hücrelerini mantar enfeksiyonlarına dayanıklı kılmaktadır. İlaç, tübüline bağlanıp mikrotübül fonksiyonlarına etki ederek mitozisi inhibe ettiğinden, mitozise uğrayan kanser hücrelerinde de bu etkiyi göstermektedir. Griseofulvin sağlıklı hücreleri etkilemeden kanser hücreleri kromozomlarının bölünmesini engelleyerek tümör hücrelerinin ölümüne yol açmaktadır [24].

İyotlu ve lipofilik özellik gösteren bir benzofuran türevi olan Amiodaron, kalp yetersizliği bulunan hastalarda atar damar sistemindeki ritimsizliğin tedavisinde kullanılır [21]. Amiodaron, (2-{4-[(2-bütil-1-benzofuran-3-il)karbonil]-2,6-

diiyodofenoksi}etil)dietilamin, günümüzde hem ventriküler hem de atriyal tiplerde farklı kardiyak ritmilerin tedavisi için öngörülen bir antiaritmik ajandır [25].

Üsnik asit, Gram (+) organizmaların çoğalmasını engeller ve *Mycobacterium tuberculosis* üzerinde inhibisyon etki gösterir. Bergapten, nodekenetin, angelisin ksantotoksin bazı deri hastalıklarının tedavisinde kullanılır.

Ailanthoidol adlı benzofuran türevinin; antiviral, iştah kesici, antikanser, böcek öldürücü, ateş düşürücü gibi önemli özelliklere [26] ve 2-arilbenzofuran iskeleti taşıyan bir neolignan türevi olarak antioksidan ve antifungal aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir [27].



Şekil 1.3. Ailanthoidol'un kimyasal yapısı

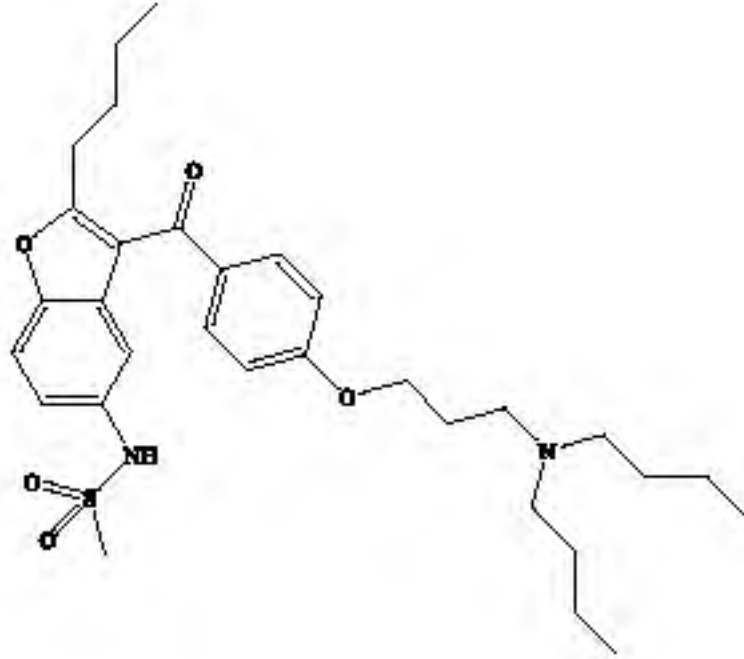
Bir başka benzofuran türevi olarak bilinen 2-nitro benzofuran Chagas hastalığının (tek hücrelilerin oluşturduğu bir uyku hastalığı türü) tedavisinde kullanılmaktadır [28].

Diğer taraftan, 2-benzofuran metil keton olarak da bilinen 2-asetilbenzofuran, biyolojik olarak aktif bileşiklerin başlangıç malzemesi olarak başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Benzofuran halkasının gösterdiği aktivitelerin geniş yelpazesinden dolayı, farklı konumlarda çeşitli değişkenler ile bilinen bazı benzofuranlar sentezlenmiştir. Ayrıca benzofuran türevlerinin tepkimeleri çalışılmış ve daha karışık değerli maddelerin sentezi için kullanılmıştır.

Günümüzde Alzheimer hastalığının tedavisi için birkaç benzofuran reçete edilmektedir [29]. Bunlar ayrıca taranmış ve protein tirozin fosfataz 1B inhibitörleri (PTP-1B) olarak işlev görmüşlerdir [30]. Bu nedenle benzofuran, sentetik sentez yolları ve işlevselliği ile çok yönlü bir iskeledir; dahası, birçok doğal ürünlerdeki varlığından dolayı tıbbi bir kimyasal olarak ilgi çekmektedir [18].

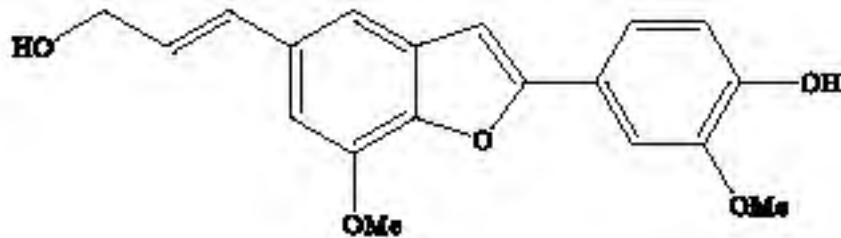
Naltrindol (NTI) ve benzofuran türevinin (NTB), farelerde kuyruk antinosiseptif etki değerlendirmesinde farklı opioid reseptör agonistlerinin antagonisti olduğu kanıtlanmıştır [23].

Dronedaron, *N*-(2-bütil-3-(p-(3-(dibütilamino)propoksi)benzoil)-5-benzofuranil) metan sülfonamid, iyot sübstütientinin çıkarıldığı ve yapıya metan sülfonil grubunun eklendiği düşünülürse yapısal olarak farklı bir amiodaron analogudur. Bu modifikasyonlar tiroid ve diğer bazı organ yan etkilerini azaltır ve ilacı daha az yarı ömürle daha az lipofilik yapar. Dronedaron düşük riskli hasta için öngörülen atriyal fibrilasyonu ve atriyal çarpıntı relapsını durduran etkili bir ilaçtır [31].



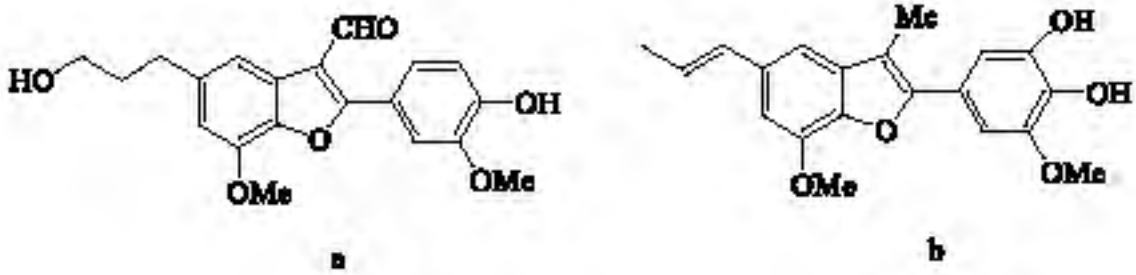
Şekil 1.4. Dronedaron'un kimyasal yapısı

Bir benzofuran türevi olan Psoralen (ayrıca psorailen olarak da adlandırılır) doğal olarak oluşan bir ailenin ebeveynidir. Furokumarinler olarak bilinen gruba giren bir bileşiktir. Yapısal olarak kumarin ve bir umbelliferone türevi olarak kabul edilebilir [18]. Bazı önemli psoralen türevleri; imperatorin, ksantotoksin, bergapten ve nodekenetin'dir. Psoralen'in en önemli kullanım alanlarından biri foto kemoterapi alanıdır [22].



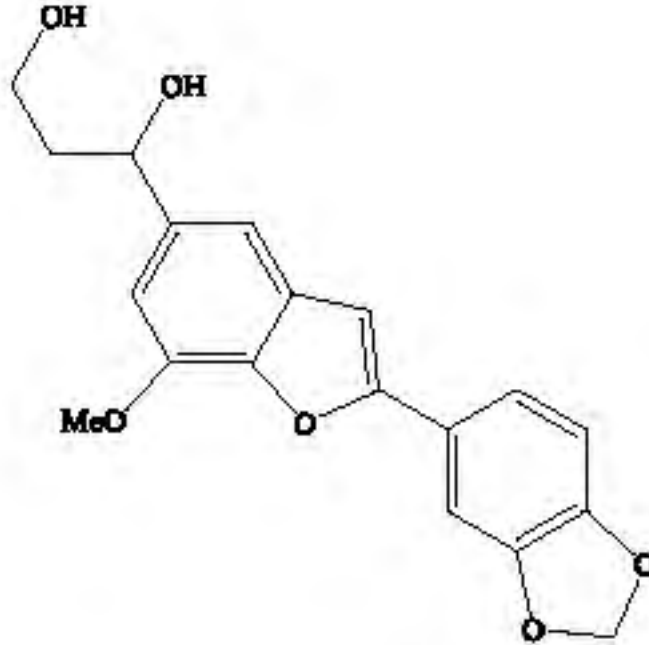
Şekil 1.5. Psoralen'in kimyasal yapısı

Ailanthoidol, XH-14 ve obovaten; neolignan ailesinin karakteristik üyeleri olan doğal ürünlerdendir. Lignan ve neolignanlar doğada çok geniş olarak bulunurlar. Bu bileşikler çok çeşitli kimyasal yapılara sahiptir ve antikanser, antiproliferatif, antiviral, immünosupressif, antioksidan, insektisit, antiinflamatuvar ve antifungal gibi farklı farmakolojik aktiviteler gösterirler [32].



Şekil 1.6. XH-14(a) ve obovaten (b)'in kimyasal yapısı

Ayrıca 5-benzofuranol yapısı antialerjik ve antiinflamatuvar etki potansiyeli taşıyan bir yapıdır. Bu yapıya sahip Machicendiol, *Machilus glaucescens* ekstrelerinden izole edilmiş bir benzofuran türevidir ve halk arasında astım, romatizma ve ülser tedavisinde kullanılır [33].



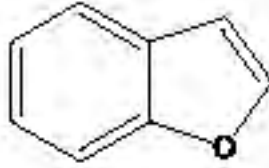
Şekil 1.7. Machicendiol'ün kimyasal yapısı

2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1. Benzofuran Halkası Hakkında Genel Bilgiler

Benzofuran, bir furan halkasıyla benzen çekirdeğinin birleşmesinden meydana gelmiştir. Bu bileşiğin diğer bir adı ise “kumaron” dur. Furanın monobenzen türevleri 2,3-benzofuran ve 3,4-benzofurandır.

Kumaron adı verilen 2,3-benzofuran (benzofuran), k.n. 170 °C olan bir sıvıdır, kararsızdır, kolay polimerleşir [34].

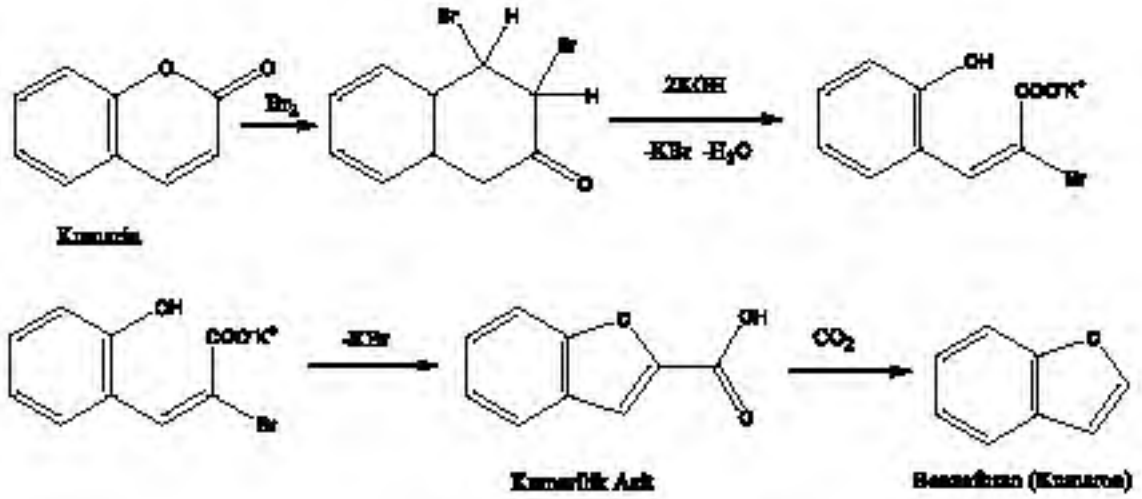


Şekil 2.1. Benzofuran halkasının kimyasal yapısı

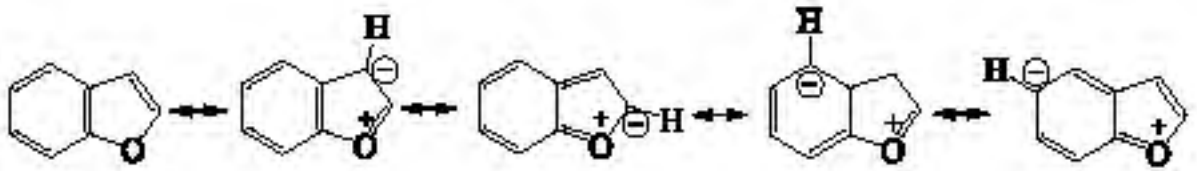
Benzofuran, farklı endüstrilerde kullanılan, sentetik bir reçineye dönüştürülen kömür katranından elde edilen renksiz bir sıvıdır. Bazı benzofuran türevleri bazı bitkilerde doğal olarak bulunur ve birkaç doğal ürünün iskelesini oluşturur. Bununla birlikte, çoğu benzofuran türevi farklı sentetik yollarla sentezlenir [35].

2.2. Benzofuran Halkasının Bazı Sentez Yöntemleri

Benzofurana, kumarinin önce Br₂ ve sonra KOH (ya da NaOH) ile muamelesinden ele geçen benzofuran-2-karboksilik asit (kumarilik asit)’in dekarboksilasyonundan elde edildiği için kumaron adı verilmiştir. Benzofuranın kumarinden hareketle sentezi ve rezonans katkı formülleri aşağıdaki gibi gösterilmiştir [36].

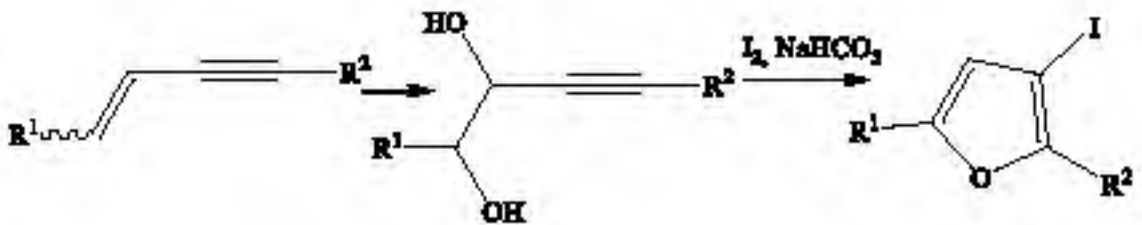


Şekil 2.2. Benzofuran halkasının sentez yöntemi



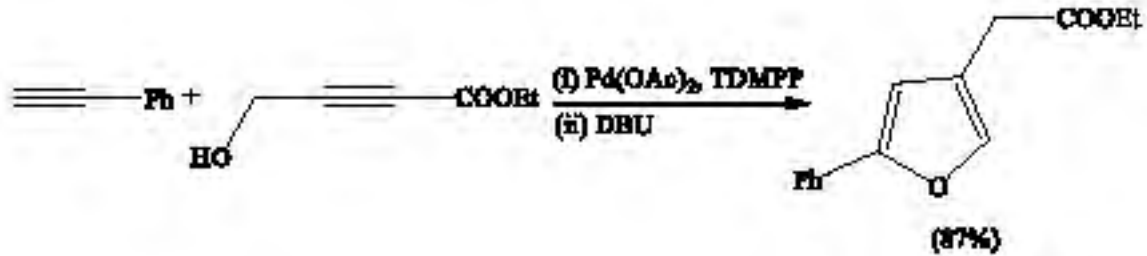
Şekil 2.3. Benzofuran halkasının rezonans katkı formülleri

Furanların sentez yöntemlerinde alkinlerin siklizasyon yöntemleri kullanılır. Bew ve Knight konjuge edilmiş eninlerden önce çift bağı hidroksile etmiş, sonrasında elde edilen diol yapısını iyot ile muamele edip 2,5-disüstitüe-3-iyodofuran halkasını oluşturmuşlardır [37].



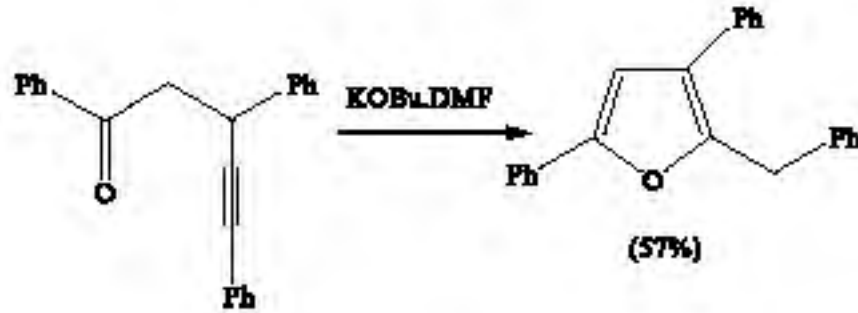
Şekil 2.4. 2,5-disüstitüe-3-iyodofuran sentezi

Daha sonra bu sentezle bağlantılı bir başka yöntemde ise paladyum (II) katalizörlüğü (palladyum asetat), TDMPP (tris(2,6-dimetoksifenil)fosfin) ve DBU (1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en) kullanılarak ve endo-siklizasyon ile Etil 5-fenilfuran-3-asetat sentezlenmiştir [38].



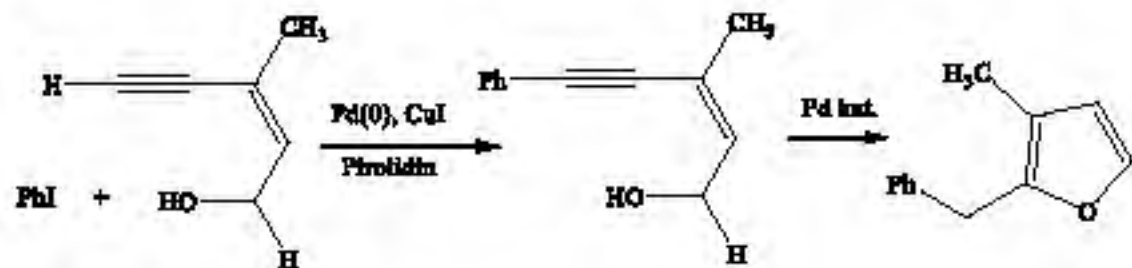
Şekil 2.5. Etil 5-fenilfuran-3-asetat sentezi

Arcadi ve arkadaşlarının çalışmalarında keton türevi potasyum ters-butoksit ile DMF içinde 60 °C de reaksiyona sokularak furan türevine dönüştürülür [39].



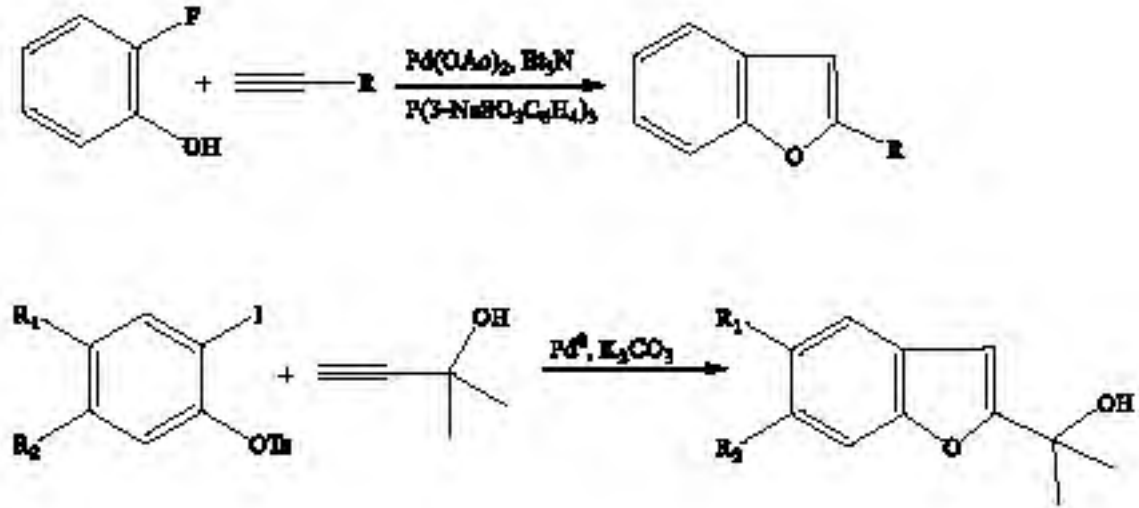
Şekil 2.6. Keton yapısından furan eldesi

İyodobenzen ve terminal (Z)-eninollerin palladyum (0) ve bakır (I) katalizörlüğünde çapraz bağlanma reaksiyonuyla elde edilen alkinol'ün 100 °C de 2 saat THF içerisinde Pd(OAc)₂ ile muamelesi sonucu 2-benzil-3-metilfuran sentezlenir [40].



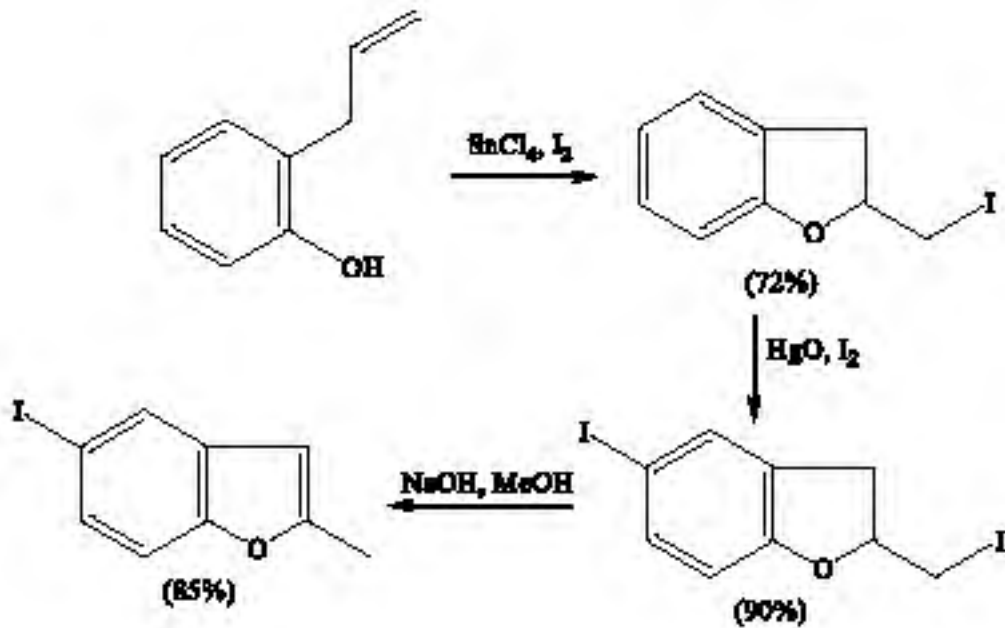
Şekil 2.7. 2-benzil-3-metilfuran sentezi

2-Halofenoller, terminal alkinlerle paladyum katalizörlüğünde bağlanarak 2-alkinilfenoller verir. Daha sonra bu fenoller endo-siklizasyonla 2-süstitüe fenollere dönüştürülür. Yöntemin iki çizimi şekilde gösterilmiştir [41, 42].



Şekil 2.8. Halofenollerden benzofuran eldesi

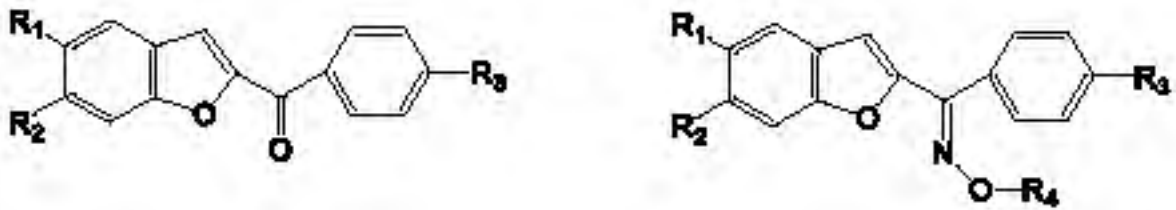
2-Allilfenol iyotla reaksiyona sokulup, ardından sodyum hidroksid ile muamele edilirse 2-metilbenzofuran'a dönüştürülebilir. Ancak; dehidrohalojenasyondan önce yüksek verimde benzofuranın 5. konumunu iyotlamak da mümkündür [43].



Şekil 2.9. 2-Allilfenol'den benzofuran eldesi

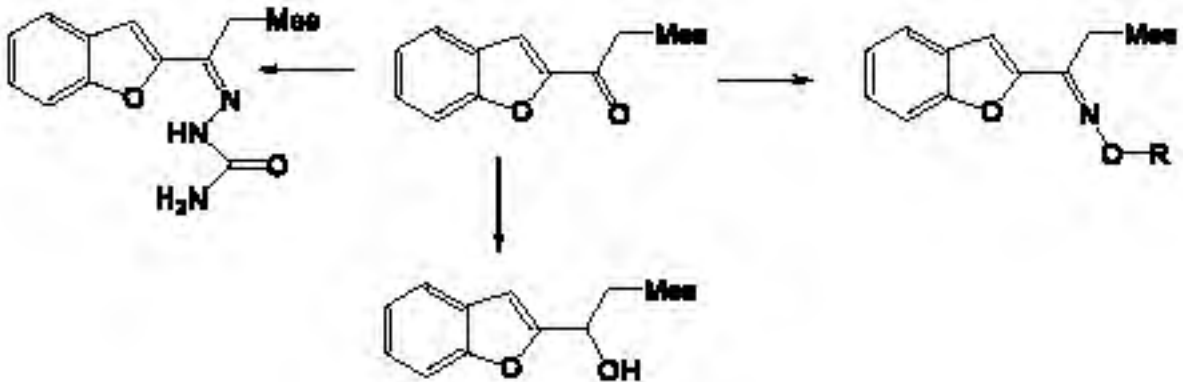
2.3. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmalarına Konu Olan Benzofuran Türevlerinin İncelenmesi

Biyoizosterik değişimle yeni türevler eldesine yönelik çalışmalarında Ş. Demirayak [44], K. Benkli [45] ve çalışma arkadaşları sübstitüearil benzofuran-2-il keton ve oksimlerini sentezlemiş ve antifungal etkilerini incelemişlerdir. Demirayak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *E/Z*-(benzofuran-2-il)(fenil)metanon oksim, Benkli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *E/Z*-(benzofuran-2-il)(4-sübstitüefenil)metanon oksim türevleri en etkili bileşikler olarak belirlenmiştir.



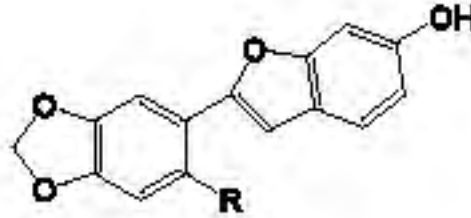
Şekil 2.10. Sübstitüearil benzofuran-2-il keton ve oksim türevleri

M. Koca [46], C. Kırılmış [22] ve arkadaşları sentezledikleri benzofuran mezitil keton ve oksimlerinin antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Kırılmış ve arkadaşları (benzofuran-2-il)(3-fenil-3-metilsiklobütil)-*O*-[2-hidroksi-3-(*N*-metilpiperazino)]propilketoksim türevini en etkili antibakteriyel, Koca ve ekibi ise (*E*)-1-(1-benzofuran-2-il)-2-mezitiletanon-*O*-benzoiloksim türevini en etkili antimikrobiyal aktiviye sahip bileşik olarak tespit etmişlerdir.



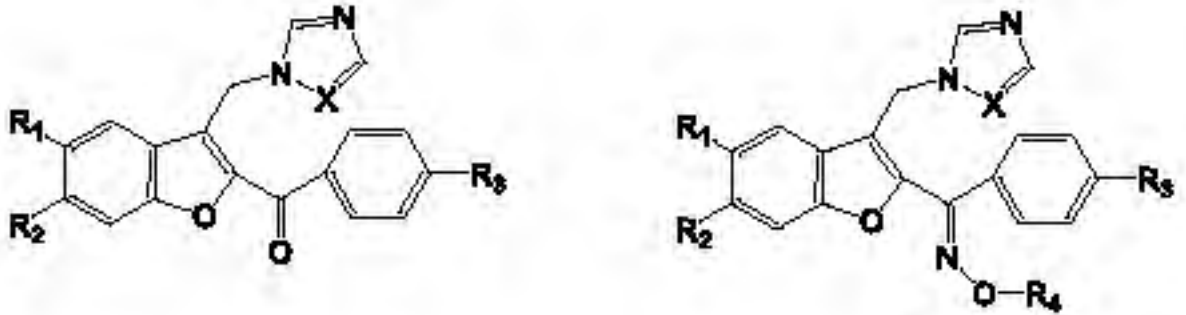
Şekil 2.11. Benzofuranmezitil keton ve oksim türevleri

S.N. Aslam ve çalışma arkadaşları, bitkilerin korunma amaçlı maddelerinden cicerfuran analoglarını konu alan çalışmalarında pek çok etkili 2-aril sübstitüe benzofuran türevi sentezlemişlerdir [47].



Şekil 2.12. 2-Aril sübstitüe benzofuran türevleri

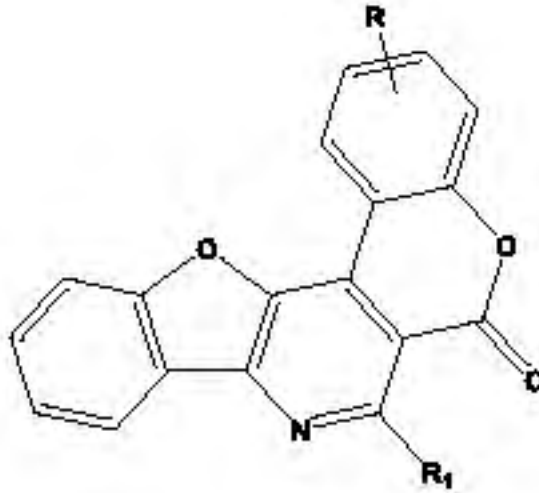
N. Gündoğdu-Karaburun [48] ve çalışma arkadaşları azol yapısı ile kombine imidazolil/triazolil benzofuran aril ketonlar ve oksimlerini sentezlemiş ve antifungal etkilerini incelemişlerdir. En etkili olan yapılar aril (3-metil-benzofuran-2-il)ketoksim türevi bileşikler olarak bildirilmiştir.



Şekil 2.13. İmidazolil/triazolil benzofuran aril keton ve oksim türevleri

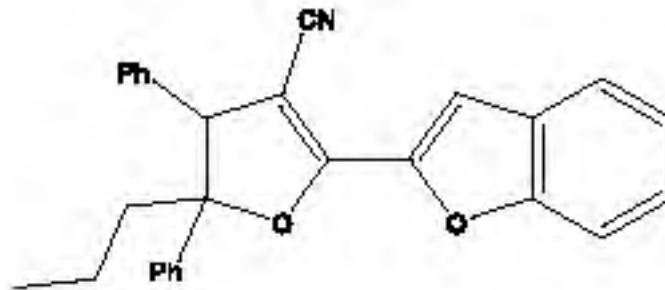
Ş. Demirayak [44], K. Benkli [45] ve N. Gündoğdu-Karaburun [48] tarafından yapılan çalışmalarda elde edilen veriler ışığında V.N. Telvekar ve ekibi 3-D QSAR ve moleküler modelleme çalışması yapmışlardır [49].

Khan ve çalışma grubu tarafından kumarin ve piridin halkalarını içeren yedi benzofuran türevi sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkileri çalışılmıştır [50].



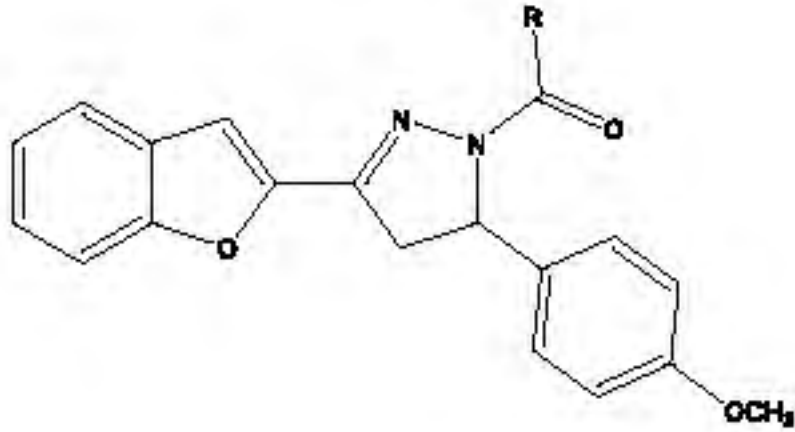
Şekil 2.14. Kumarin ve piridin halkalarını içeren benzofuran türevleri

Loğoğlu ve ekibi tarafından yapılan başka bir çalışmada beş benzofuran türevi sentezlenmiş ve antimikrobiyal aktiviteleri beş Gram (+), iki Gram (-) bakteri türü ile bir fungus türüne karşı test edilmiştir. 2-(Benzofuran-2-il)-4,5-difenil-5-propil-4,5-dihidrofuran-3-karbonitril türevi etki açısından penisilin, kloramfenikol, tetrasiklin, ampisilin, gentamisin ve ketokonazol gibi bilinen antibiyotiklerden daha iyi sonuç vermiştir [15].



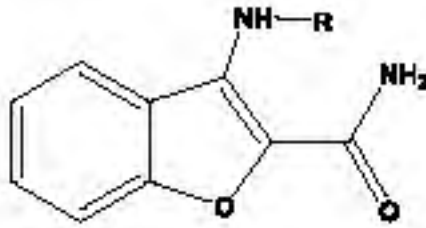
Şekil 2.15. 2-(Benzofuran-2-il)-4,5-difenil-5-propil-4,5-dihidrofuran-3-karbonitril

Rangaswamy ve ekibi tarafından ise onyediyeni benzofuran süstitüe pirazol türevi sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri çalışılmıştır. Antibakteriyel ve antifungal aktivite açısından p-floro, p-kloro, p-bromo ve m-kloro türevleri mükemmel aktivite göstermişlerdir [51].



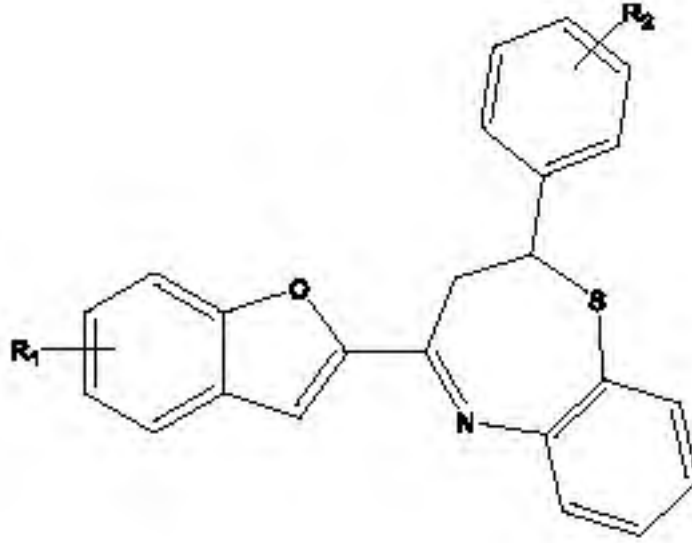
Şekil 2.16. Benzofuran süstitüe pirazol türevleri

Lavanya ve çalışma grubu tarafından onbeş yeni 3-(glisinamido/ β -alanamido)-benzofuran-2-karboksamid türevi sentezlenmiş ve bunların *in vitro* antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri üzerine çalışılmıştır. Hem antibakteriyel hem de antifungal etkiye bakıldığında piridil etilen ve p-floro benzil gruplarını taşıyan bileşiklerin daha aktif oldukları tespit edilmiştir [52].



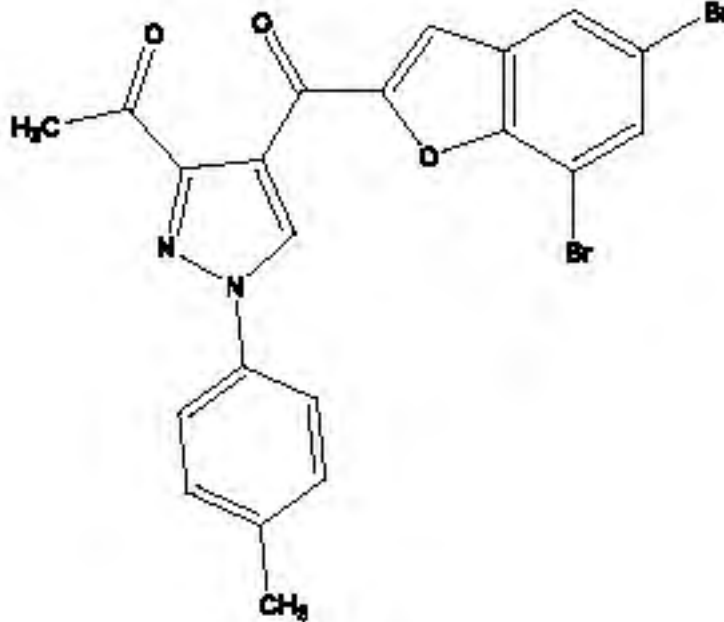
Şekil 2.17. 3-(Glisinamido/ β -alanamido)benzofuran-2-karboksamid türevleri

Mostofi, Ziarani ve Lashgari, yirmiiki yeni 4-(süstitüebenzofuran-2-il)-2-süstitüefenil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiyazepin türevi sentezlemiş ve *in vitro* antibakteriyel ve antifungal etkilerini test etmişlerdir. 4-(Benzofuran-2-il)-2-(1-naftalenil), 4-(5-bromobenzofuran-2-il)-2-(2-florofenil), 4-(5-bromobenzofuran-2-il)-2-(3-nitrofenil), 4-(5-bromobenzofuran-2-il)-2-(1-naftalenil), 4-(5-nitrobenzofuran-2-il)-2-(2-florofenil) ve 4-(5-nitrobenzofuran-2-il)-2-(1-naftalenil) türevlerinde en yüksek antibakteriyel aktivite, 4-(5-bromobenzofuran-2-il)-2-(3-nitrofenil) ve 4-(5-nitrobenzofuran-2-il)-2-(2-florofenil) türevlerinde en yüksek antifungal aktivite elde edilmiştir [53].



Şekil 2.18. 4-(Süstitüebenzofuran-2-il)-2-süstitüefenil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiyazepin türevleri

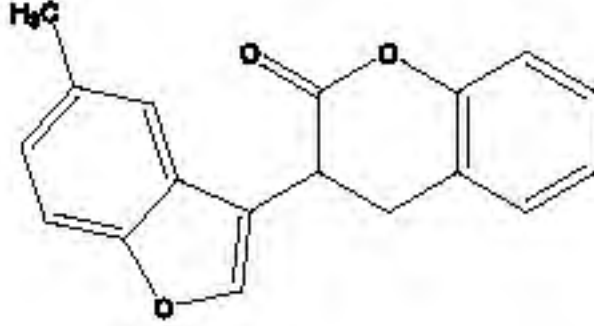
Sanad ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada pirazol süstitüe benzofuran türevleri sentezlenmiş ve antibakteriyel etkinlikleri çalışılmıştır. En etkili bileşik 3-asetil-4-(5,7-dibromobenzofuran-2-karbonil)-1-(p-tolil)- 1H-pirazol olarak belirlenmiştir [54].



Şekil 2.19. 3-asetil-4-(5,7-dibromobenzofuran-2-karbonil)-1-(p-tolil)- 1H-pirazol

Chougala ve arkadaşları benzofuran-kumarin hibritlerini sentezlemiş ve antibakteriyel etkilerini çalışmışlardır. Bileşiklerin büyük bir kısmı siprofloksasin'den daha güçlü antibakteriyel etki göstermiştir. En etkili bileşik olarak tespit edilen 3-(5-

metilbenzofuran-3-il)kroman-2-on, siprofloksasin'den 5 kat daha fazla etki göstermiştir [55].



Şekil 2.20. 3-(5-Metilbenzofuran-3-il)kroman-2-on

3. GEREÇLER

3.1. Kullanılan Maddeler

2'-Hidroksiasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromoasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
Sodyum/Potasyum hidroksit	: Sigma-Aldrich, Almanya
Benzoilperoksit	: Sigma-Aldrich, Almanya
N-bromosüksinimid (NBS)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Asetonitril	: Sigma-Aldrich, Almanya
Potasyum karbonat	: Sigma-Aldrich, Almanya
Etanol	: Sigma-Aldrich, Almanya
Etil asetat	: Merck, Almanya
MuellerHintonAgar	: Merck, Almanya
Mueller-Hintonbroth	: Merck, Almanya
Resazurin sodyum tuzu	: Sigma-Aldrich, Almanya
RPMI 1640 Medium	: Sigma, Almanya
Petrol eteri	: Sigma-Aldrich, Almanya
Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum İTK plağı	: Merck, Almanya
TAE tamponu	: Sigma-Aldrich, Almanya
Trietilamin	: Sigma-Aldrich, Almanya
Karbontetraklorür	: Merck, Almanya
Karbon disülfür	: Merck, Almanya
Aseton	: Sigma-Aldrich, Almanya

3.2. Kullanılan Cihazlar

Elektronik terazi	: Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Erime derecesi tayin cihazı	: Mettler Toledo-MP90 Melting Point System, İsviçre
Etüv	: Heraeus, Almanya
Kızıl ötesi spektrofotometresi	: Shimadzu-IR Affinity-1S, Japonya
Kütle spektrometresi	: Shimadzu, LCMS 8040, Japonya
Manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3003, Almanya
Nükleer manyetik rezonans spektrometresi	: Bruker, UltraShield 300 MHz, ABD
Steril kabin	: Class II TypeA2 (CHC-222A2-60), Güney Kore
Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre
Vorteks	: Wisemix, Güney Kore

4. YÖNTEMLER

4.1. Sentez Çalışmaları

4.1.1. (3-Metilbenzofuran-2-il)(fenil)metanon sentezi (1) (Yöntem A)

2'-Hidroksiasetofenon (5 mmol), 2-bromoasetofenon (5 mmol) ve potasyum karbonat (6 mmol) 4 saat süresince asetonitril içinde geri çeviren soğutucu altında kaynatılarak karıştırılmıştır. Reaksiyonun bitimi ince tabaka kromatografisi yöntemi (İTK) ile kontrol edilmiştir. Çözücü tamamen uçurulup katı kısım suyla yıkanarak süzölmüş ve ardından kurutulmuştur. Ürün etanolden kristallendirilmiştir [56].

4.1.2. (3-(Bromometil)benzofuran-2-il)(fenil)metanon sentezi (2) (Yöntem B)

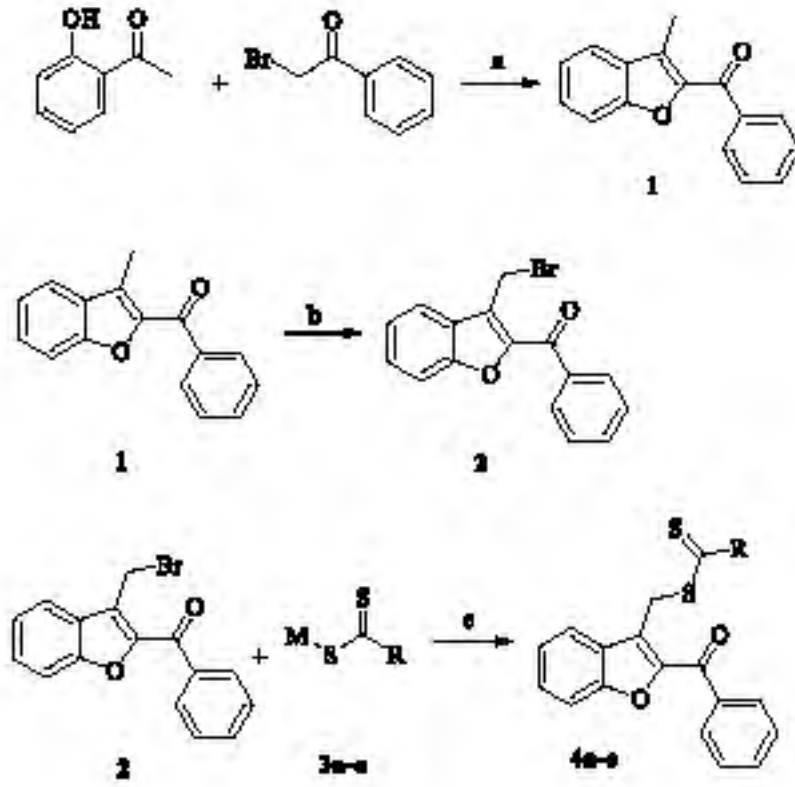
(3-Metilbenzofuran-2-il)(fenil)metanon (1) (5 mmol), *N*-bromosüksinimid (NBS) (5mmol) ve benzoilperoksid (5mmol) 5 saat boyunca karbontetraklorür içinde geri çeviren soğutucu altında kaynatılarak karıştırılmıştır. Çözücü tamamen uçurulup katı kısım önce suyla, sonra soğuk alkolle yıkanarak süzölmüş ve ardından kurutulmuştur.

4.1.3. *N,N*-Disüstitüe ditiyokarbamik asid metal tuzu sentezi (3a-o) (Yöntem C)

Metal (sodyum/potasyum) hidroksid (0.01 mol) sürekli karıştırılarak etanolde (100 mL) çözülmüştür. Sekonder aminin (0.01 mol) eklenmesinden sonra, karışım buz banyosunda soğutulmuş ve karıştırarak damla damla karbon disülfür (0.10 mol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat daha çalkalanmış, çözücü basınç altında buharlaştırılmış ve ardından çökme tamamlanıncaya kadar eter ilave edilmiştir. Çökelti süzölmüş ve ürün etanolden kristallendirilmiştir [57].

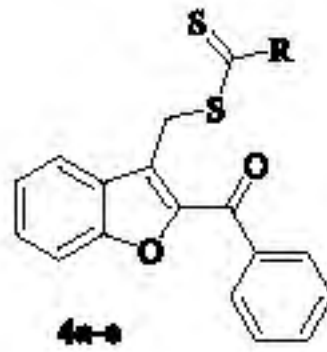
4.1.4. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil *N,N*-disüstitüe-1-karboditiyoat türevleri sentezi (4a-o) (Yöntem D)

(3-(Bromometil)benzofuran-2-il)(fenil)metanon türevi (2) (0.01 mmol) ve uygun ditiyokarbamat metal tuzu (3) (0.01 mmol) oda ısısında 4 saat aseton içinde karıştırılmıştır. Çözücü tamamen uçurulup katı kısım suyla yıkanarak süzölmüş ve ardından kurutulmuştur. Ürün etanolden kristallendirilmiştir [58].



Şekil 4.1. Bileşiklerin genel sentez şeması

Reaksiyon Koşulları: **a)** K_2CO_3 / CH_3CN / reflaks; **b)** NBS / Benzoilperoksit / CCl_4 / reflaks; **c)** Aseton/oda ısısı



Tablo 4.1. Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları

Bileşik No	R	Bileşik No	R
4a		4i	
4b		4j	
4c		4k	
4d		4l	
4e		4m	
4f		4n	
4g		4o	
4h			

4.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Çalışmaları

Sentez çalışmalarında reaksiyonların kontrolü İTK uygulamaları ile gerçekleştirilmiştir. Belli zaman aralıkları ile deney balonlarından alınan numuneler ve sentezlerde kullanılan başlangıç maddelerinin etanoldeki çözeltileri adsorban olarak seçilen silika jel 60 F254 kaplı, önceden uygun çözücü karışımları ile doyurulmuş alüminyum plaklara kılcal boru yardımıyla uygulanmış ve hareketli fazlar içerisinde sürüklenmesi sağlanmıştır. Lekelerin saptanmasında, ultraviyole ışığı (254 nm ve 366 nm) kullanılmıştır. İTK sonucuna göre reaksiyonlar ya devam ettirilmiş ya da sonlandırılmıştır. Tez kapsamındaki her bir sentezin kontrolü için uygun İTK hareketli fazları, farklı çözücü karışımları denenerek bulunmuştur. Tüm yöntemlerde anlatılan sentezlerin kontrolü için uygun hareketli fazın petrol eteri:etil asetat (3:1) olduğuna karar verilmiştir.

4.3. Erime Noktalarının Tayini

Sentezlenen moleküllerin erime noktaları Mettler Toledo-MP90 Melting Point System kullanılarak tespit edilmiştir. Bir ucu kapalı kılcal borulara ½ cm kadar konulan sentez bileşikleri cihazın haznelerine yerleştirilmiştir. İşlem bittiğinde cihazdan alınan videolar izlenerek erime noktası tayini yapılmıştır.

4.4. IR Spektrumlarının Alınması

Shimadzu-IR Affinity-IS cihazı kullanılarak bileşiklerin IR spektrumları elde edilmiştir. IR spektrofotometresi ATR ataçmanına toz maddeler uygulanarak spektrumlar çekilmiştir.

4.5. ¹H-NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları DMSO-*d*₆ içindeki çözeltilerinin, tetrametilsilana (TMS) karşı Bruker 300 MHz'lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

4.6. ¹³C-NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları DMSO-*d*₆ içindeki çözeltilerinin, tetrametilsilana (TMS) karşı Bruker 75 MHz'lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

4.7. Kütle Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklere ait kütle spektrumları, numunelerin metanol:asetonitril (1:1) içerisindeki çözeltileri LC-MSMS (Shimadzu, Kyoto, Japonya) cihazına enjekte edilerek ve elektron sprey iyonizasyon (ESI) iyonlaştırma tekniği kullanılarak pozitif modda alınmıştır.

4.8. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

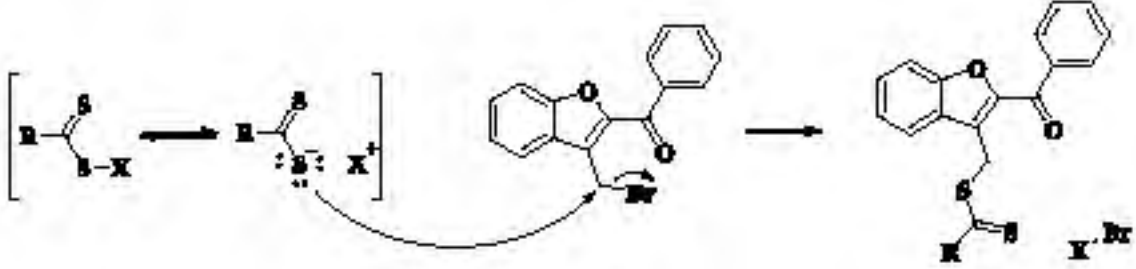
Antibakteriyel aktivite çalışması için MİK₉₀ değerleri *Escherichia coli* (ATCC 35218), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* Methicillin-Resistant (MRSA) (Klinik izolat), *Salmonella typhimurium* (ATCC 13311) ve *Klebsiella pneumoniae* (NCTC 9633) hücrelerine karşı belirlenmiştir. Bu değerlere ulaşmak için Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)'nin M07-A9 belgesinde belirtilen Broth Mikrodilüsyon prosedürü uygulanmıştır [59]. Kloramfenikol referans ilaç olarak kullanılmıştır. Bakteri kültürleri, Mueller-Hintonbroth (MHB) besi ortamında 37°C'de gece boyunca inkübe edilerek elde edilmiştir. Bakterilerin inokulum (Besi yeri ve mikroorganizma) bulanıklığı Mac Farland değeri 0,5 olacak şekilde ayarlanmıştır. Deney, iki kat seri dilüsyon tekniğiyle yürütülmüştür. Sadece mikroorganizma ve besi yeri içeren kuyucuk ile sadece besi yeri içeren kuyucuk, kontrol kuyucukları olarak kullanılmıştır. Bu kuyucuklarda sırasıyla üreme olması ve üreme olmaması deneyin doğruluğunu ve kontaminasyonun olmadığını göstermiştir. Bileşikler, %2'lik DMSO ile seyreltilmiştir. Bileşikler 1000 µg/mL ile 0.06 µg/mL konsantrasyonlarında uygulanmıştır. Kimyasallar da uygulandıktan sonra mikropalakalar 24 saat boyunca 37°C'de inkübe edilmiştir. İnkübasyon bitiminden sonra resazurin (20 µg/mL) her bir kuyucuğa eklenip 2 saat daha inkübe edilmiştir. Deney sonucunda mikropalakalar, mikropalaka okuyucuda 590 nm eksitasyon 560 nm emisyon değerlerinde florometrik olarak okunmuş ve MİK₉₀ değerleri belirlenmiştir. Her kimyasal madde için deney iki kez tekrarlanmıştır.

Antikandidal aktivite çalışması için MIC_{90} değerleri *Candida albicans* (ATCC 24433), *Candida glabrata* (ATCC 90030), *Candida krusei* (ATCC 6258) ve *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) hücrelerine karşı belirlenmiştir. Bu değerlere EUCAST tarafından yayınlanan EDef 7.1 belgesi doğrultusunda deney çalışması yapılarak ulaşılmıştır [60]. Ketokonazol referans ilaç olarak kullanılmıştır. *Candida* kültürleri, RPMI besi yerinde inokule edilip 37°C’de gece boyunca inkübe edilerek elde edilmiştir. *Candida* türlerinin inokulum bulanıklığı Mac Farland değeri 0,5 olacak şekilde ayarlanmıştır. Deney, iki kat seri dilüsyon tekniğiyle yürütülmüştür. Sadece mikroorganizma ve besi yeri içeren kuyucuk ile sadece besi yeri içeren kuyucuk kontrol kuyucukları olarak kullanılmıştır. Bu kuyucuklarda sırasıyla üreme olması ve üreme olmaması deneyin doğruluğunu ve kontaminasyonun olmadığını göstermiştir. Bileşikler, %2’lik DMSO ile seyreltilmiştir. Bileşikler, 1000 µg/mL’den 0,06 µg/mL’ye kadar seyreltilerek uygulanmıştır. Kimyasallar da uygulandıktan sonra mikrolakalar 24 saat boyunca 37°C’de inkübe edilmiştir. İnkübasyonun ardından resazurin (20 µg/mL) her bir kuyucuğa eklenip 2 saat daha inkübe edilmiştir. Deney sonucunda mikrolakalar, mikrolaka okuyucuda 590 nm eksitasyon 560 nm emisyon değerlerinde florometrik olarak okunmuş ve MIC_{90} değerleri belirlenmiştir. Her kimyasal için deney iki kez tekrarlanmıştır.

5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR

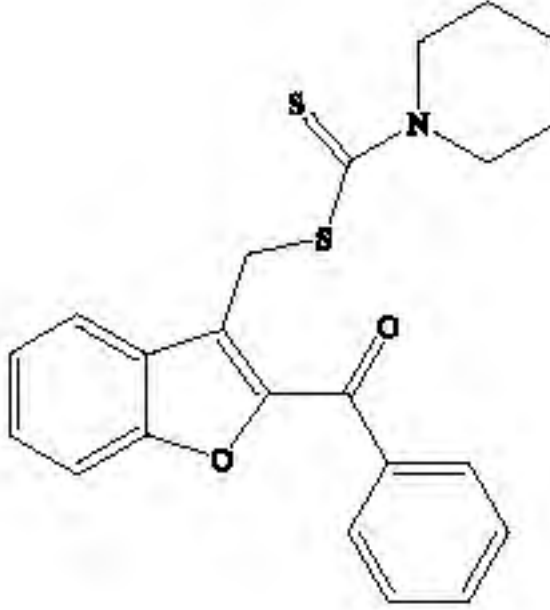
5.1. Sentez Çalışmaları

5.1.1. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil *N,N*-disübstitüe-1-karboditiyoat türevleri (4a-o)



Şekil 5.1. Öngörülen reaksiyon şeması

5.1.1.1. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil piperidin-1-karboditiyoat (4a)



Şekil 5.2. Bileşik 4a

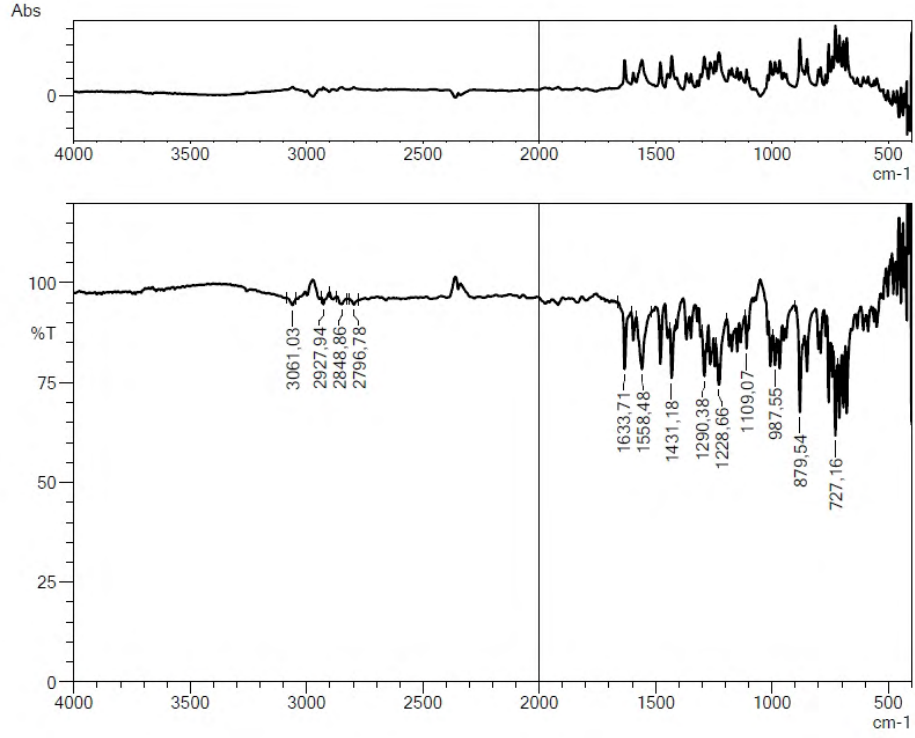
Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 142°C. Verim %82.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3061 ve 2927 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2848 ve 2796 (Alifatik C-H), 1633 (Benzoil C=O), 1558 (C=C gerilim bandı), 1290 (C=S), 1228 (C-O gerilim bandı), 727 (Monosüstitüe benzen).

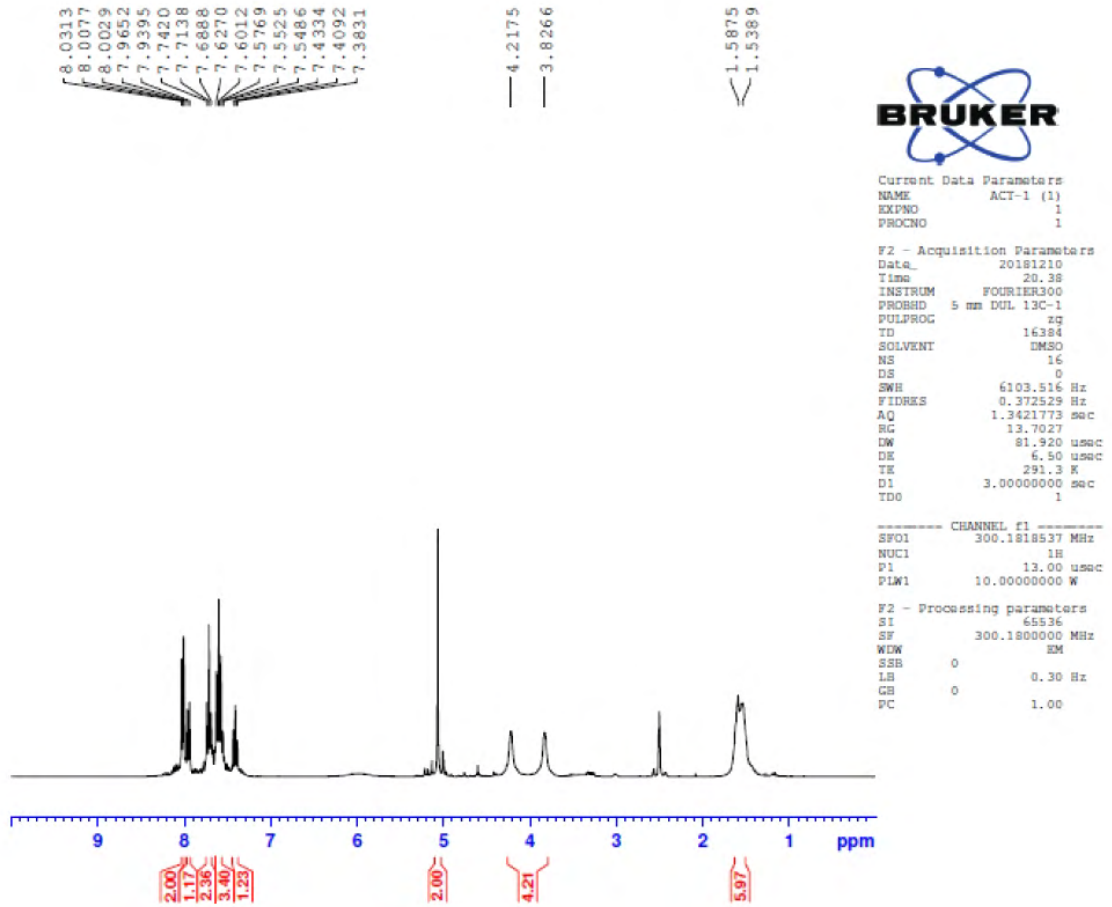
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ : 1.54-1.59 (6H, m, piperidin CH_2), 3.82 (2H, s, piperidin CH_2), 4.22 (2H, s, piperidin CH_2), 5.07 (2H, s, S- CH_2), 7.41 (H, t, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 7.55-7.63 (3H, m, Ar-H), 7.72 (2H, t, $J=7.9$ Hz, Ar-H), 7.95 (H, d, $J=7.71$ Hz, Ar-H), 8.00-8.03 (2H, m, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ : 23.97 (C, s, piperidin- CH_2), 25.70 (C, s, piperidin- CH_2), 26.27 (C, s, piperidin- CH_2), 31.48 (C, s, CH_2), 51.42 (C, s, piperidin- CH_2), 53.13 (C, s, piperidin- CH_2), 112.98, 122.90, 124.49, 125.12, 127.32, 129.11, 129.32, 130.03, 133.76, 137.22, 148.94, 154.14, 185.41 (C, s, C=O), 193.20 (C, s, C=S).

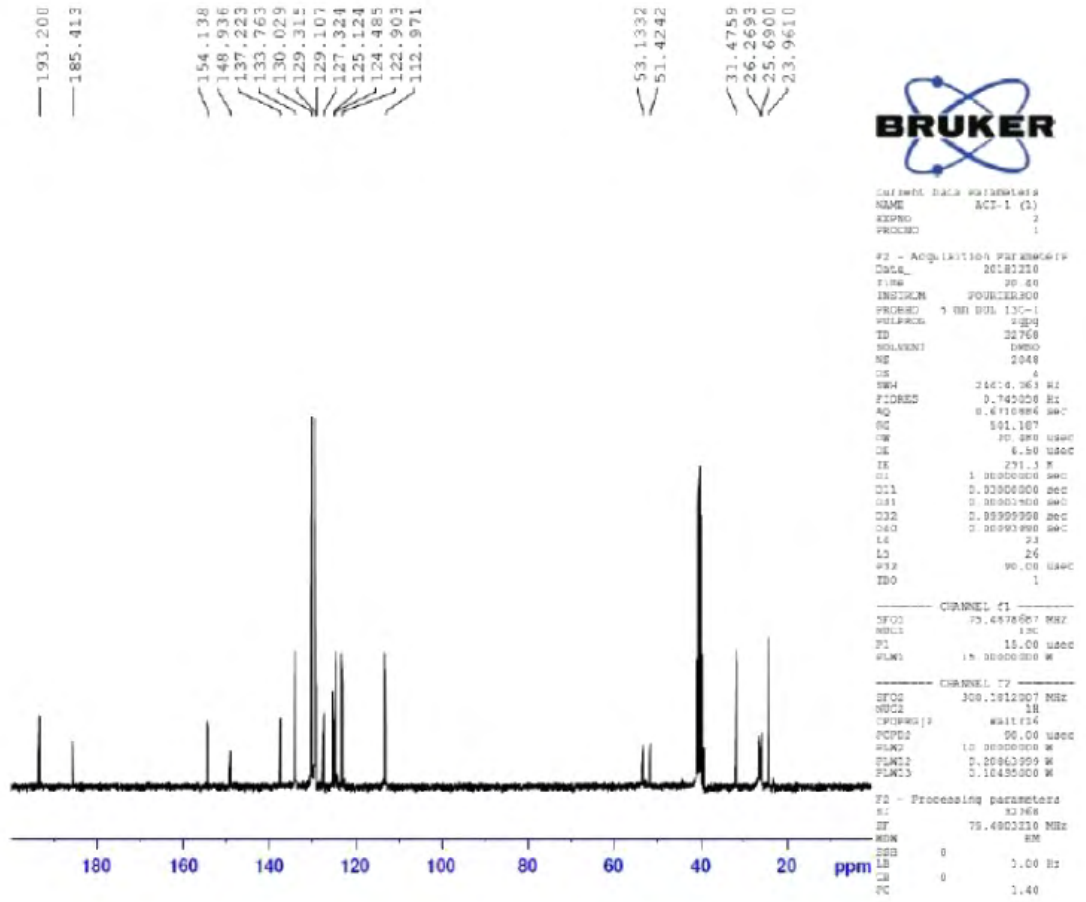
LCMSMS ($-m/z$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}_2$ hesaplanan 396.15.



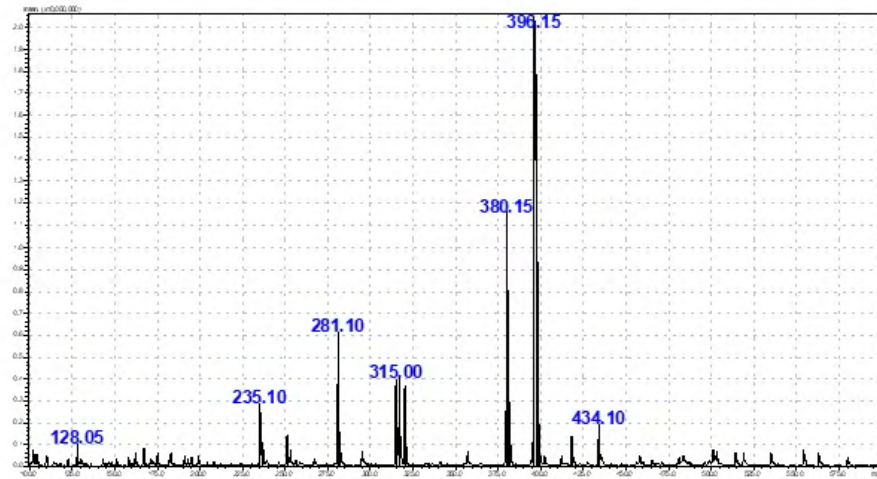
Şekil 5.3. Bileşik 4a'ya ait IR spektrumu



Şekil 5.4. Bileşik 4a'ya ait ¹H-NMR spektrumu

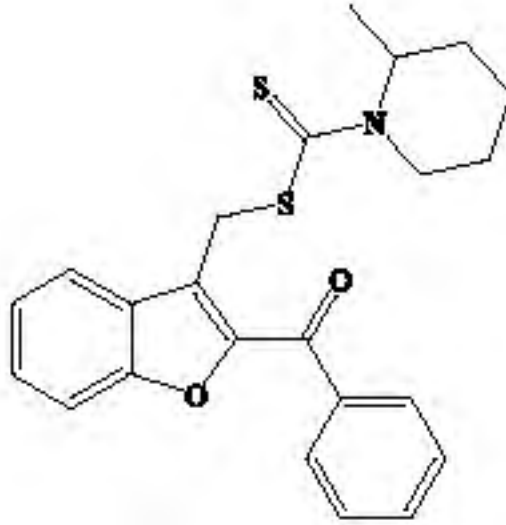


Şekil 5.5. Bileşik 4a'ya ait ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 5.6. Bileşik 4a'ya ait LC-MS/MS spektrumu

5.1.1.2. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 2-metilpiperidin-1-karboditiyoat (4b)



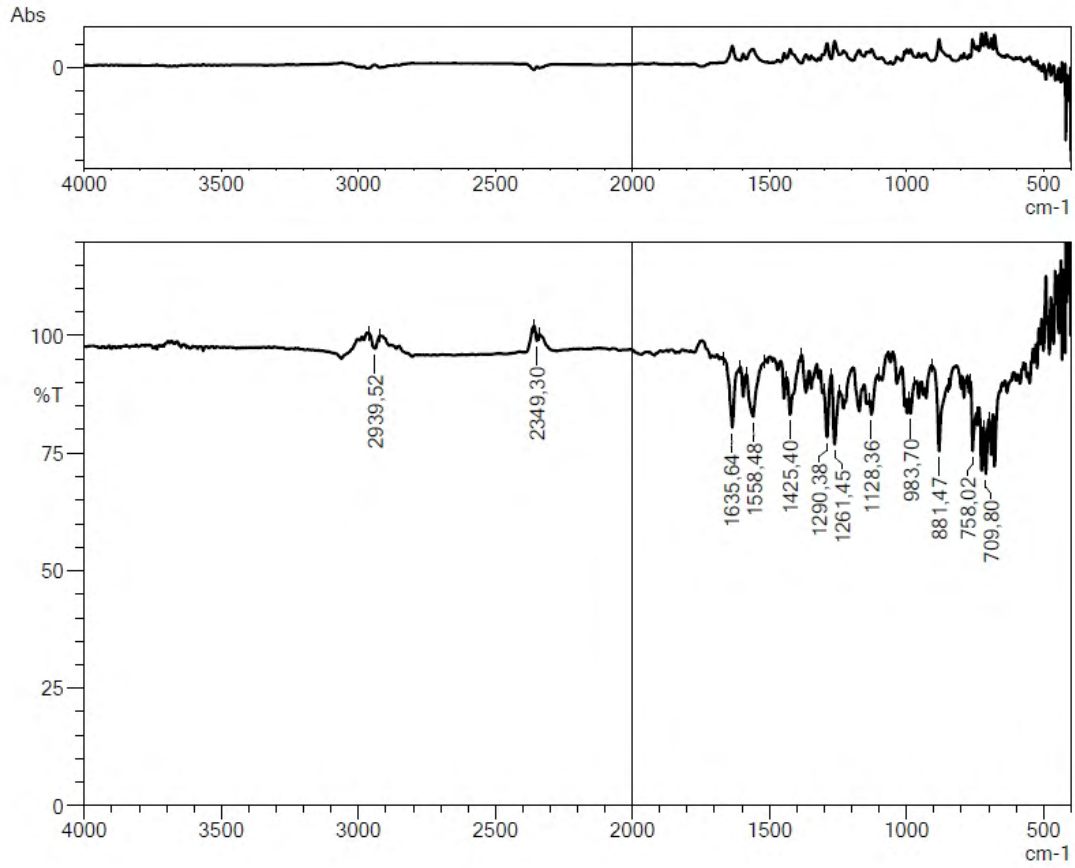
Şekil 5.7. Bileşik 4b

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 103°C. Verim %84.

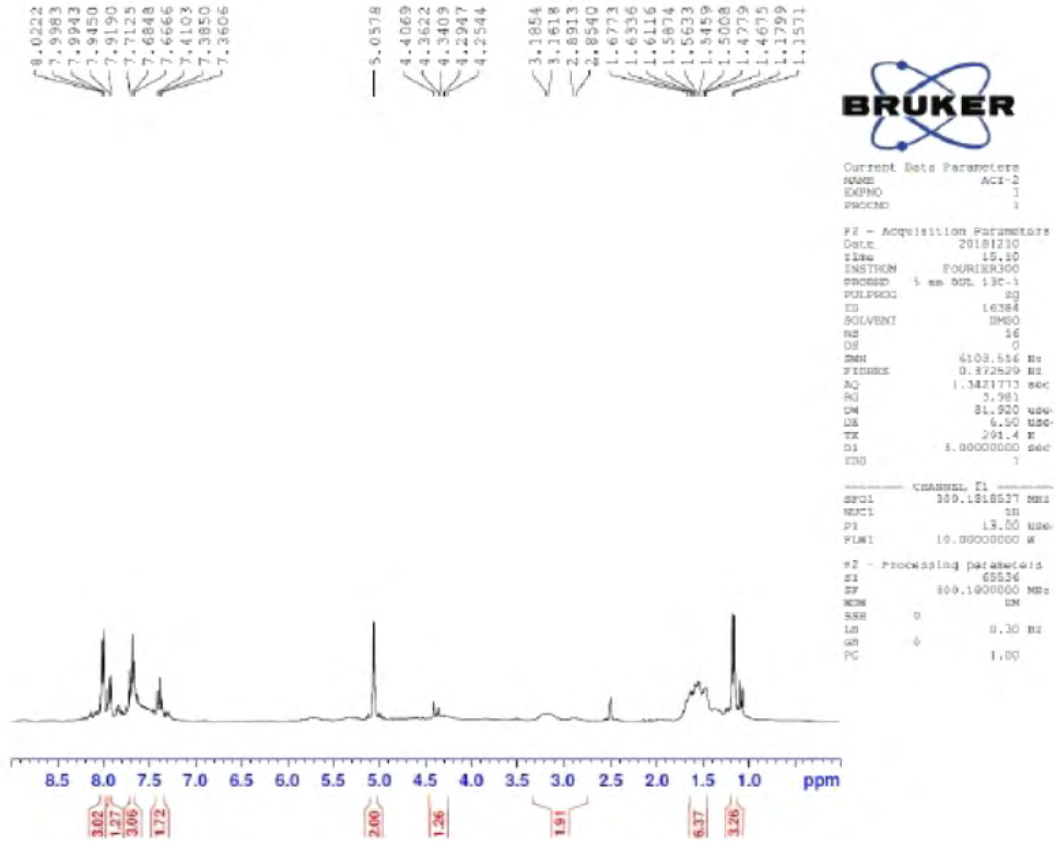
IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 2939 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1635 (Benzoil C=O), 1558 (C=C gerilim bandı), 1290 (C=S), 758 ve 709 (Monosüstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 1.16 (3H, d, $J=6.86$ Hz, piperidin- CH_3), 1.47-1.68 (6H, m, piperidin- CH_2), 2.85-3.19 (2H, m, piperidin- CH_2), 4.25-4.41 (1H, m, piperidin-CH), 5.06 (2H, s, S- CH_2), 7.39 (2H, t, $J=7.48$ Hz, Ar-H), 7.77-7.71 (3H, m, Ar-H), 7.93 (H, d, $J=7.79$ Hz, Ar-H), 7.99-8.02 (3H, m, Ar-H).

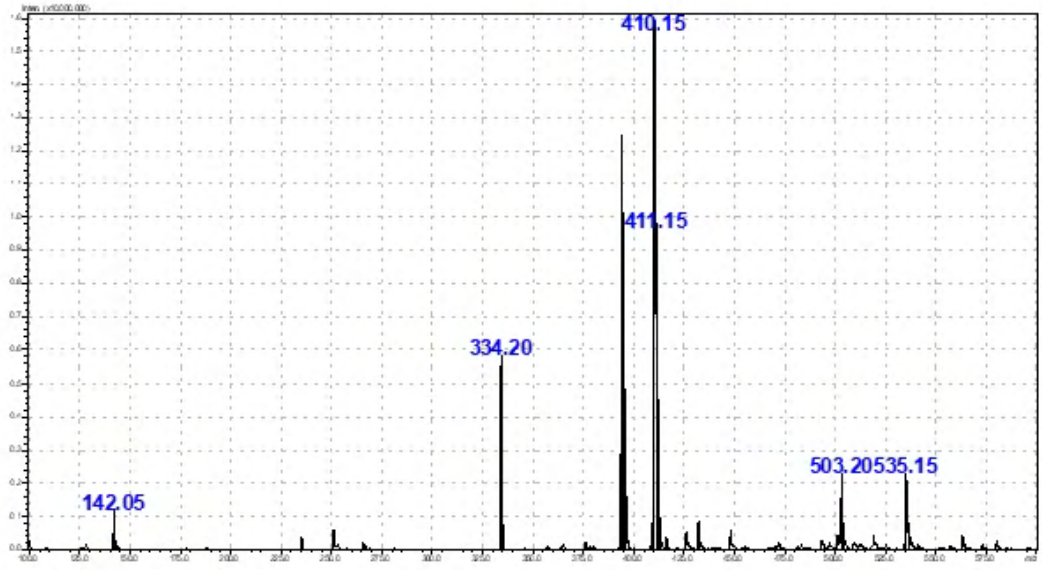
LCMSMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}_2$ için bulunan 410.15.



Şekil 5.8. Bileşik 4b'ye ait IR spektrumu

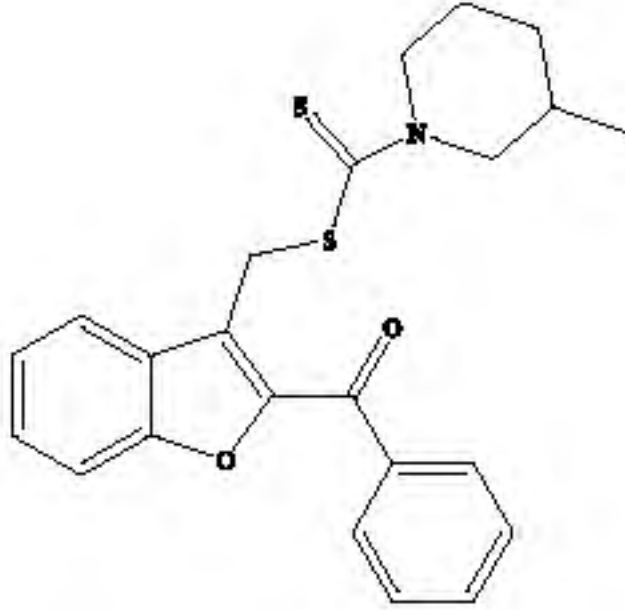


Şekil 5.9. Bileşik 4b'ye ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 5.10. Bileşik **4b**'ye ait LC-MS/MS spektrumu

5.1.1.3. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 3-metilpiperidin-1-karboditiyoat (4c)



Şekil 5.11. Bileşik 4c

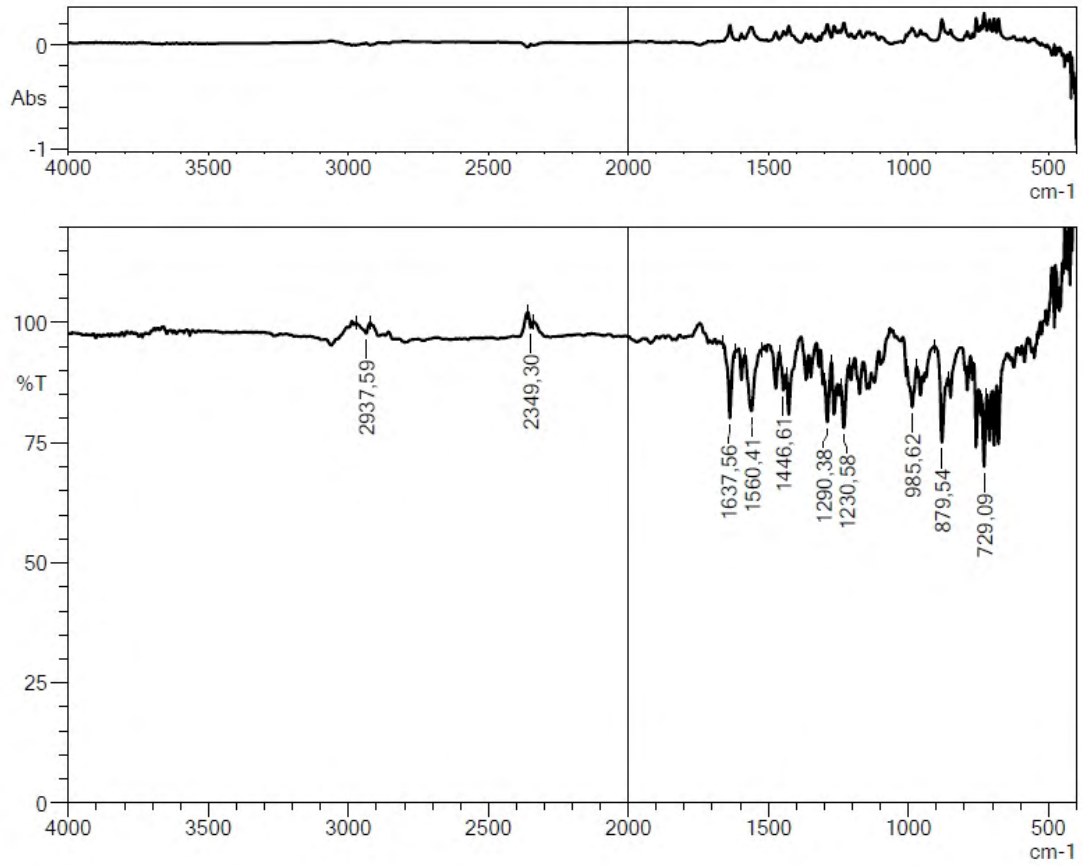
Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 117°C. Verim % 74.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 2937 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1637 (Benzoil C=O), 1560 (C=C gerilim bandı), 1290 (C=S), 1230 (C-O gerilim bandı), 729 (Monosüstitüe benzen).

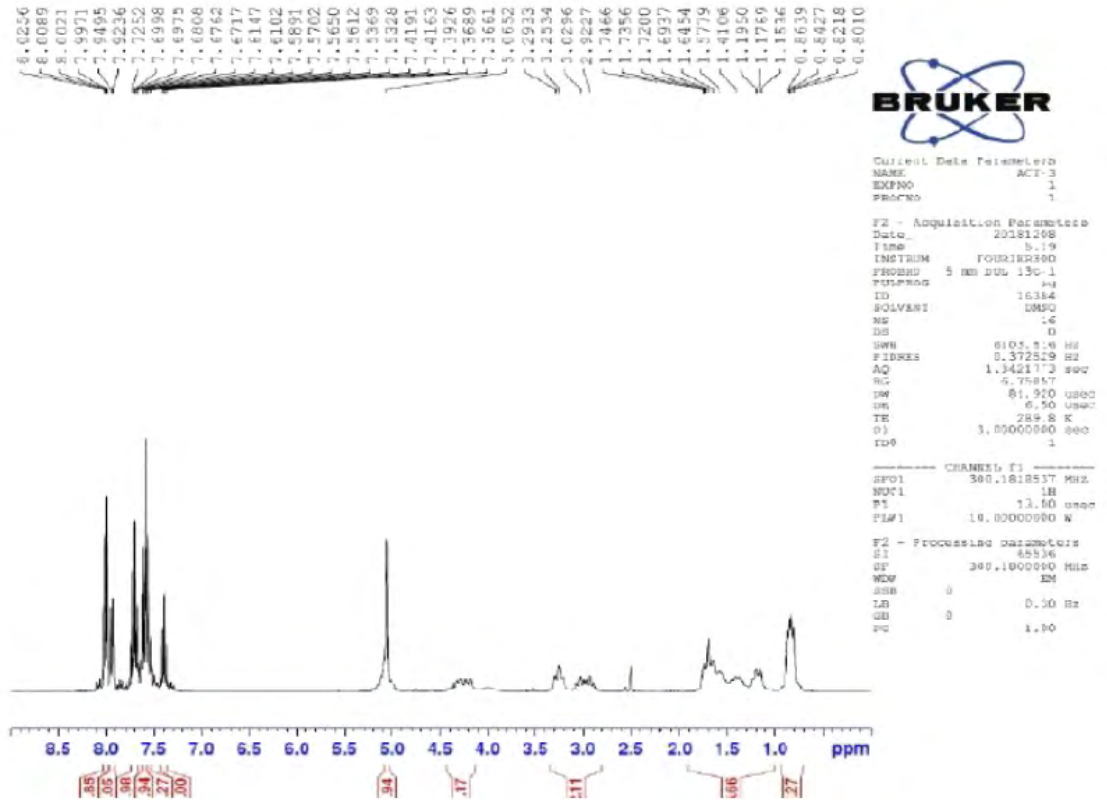
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 0.86-0.84 (3H, m, piperidin-CH₃), 1.13-1.75 (6H, m, piperidin-CH₂), 3.30-2.89 (2H, m, piperidin-CH₂), 4.32-4.18 (H, m, piperidin-CH₂), 5.10 (2H, s, S-CH₂), 7.37-7.42 (H, m, Ar-H), 7.53-7.58 (H, m, Ar-H), 7.59-7.62 (2H, m, Ar-H), 7.67-7.73 (2H, m, Ar-H), 7.93 (H, d, $J=7.7$ Hz, Ar-H), 7.80-8.03 (2H, m, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 19.06 (C, s, piperidin-CH₃), 25.52 (C, s, piperidin-CH₂), 31.53 (C, s, piperidin-CH₂), 32.40 (C, s, piperidin-CH), 52.69 (C, s, piperidin-CH₂), 58.78 (C, s, piperidin-CH₂), 112.94, 122.87, 124.46, 125.10, 127.32, 129.08, 129.29, 130.03, 133.74, 137.20, 148.93, 154.12, 185.36 (C, s, C=O), 193.36 (C, s, C=S).

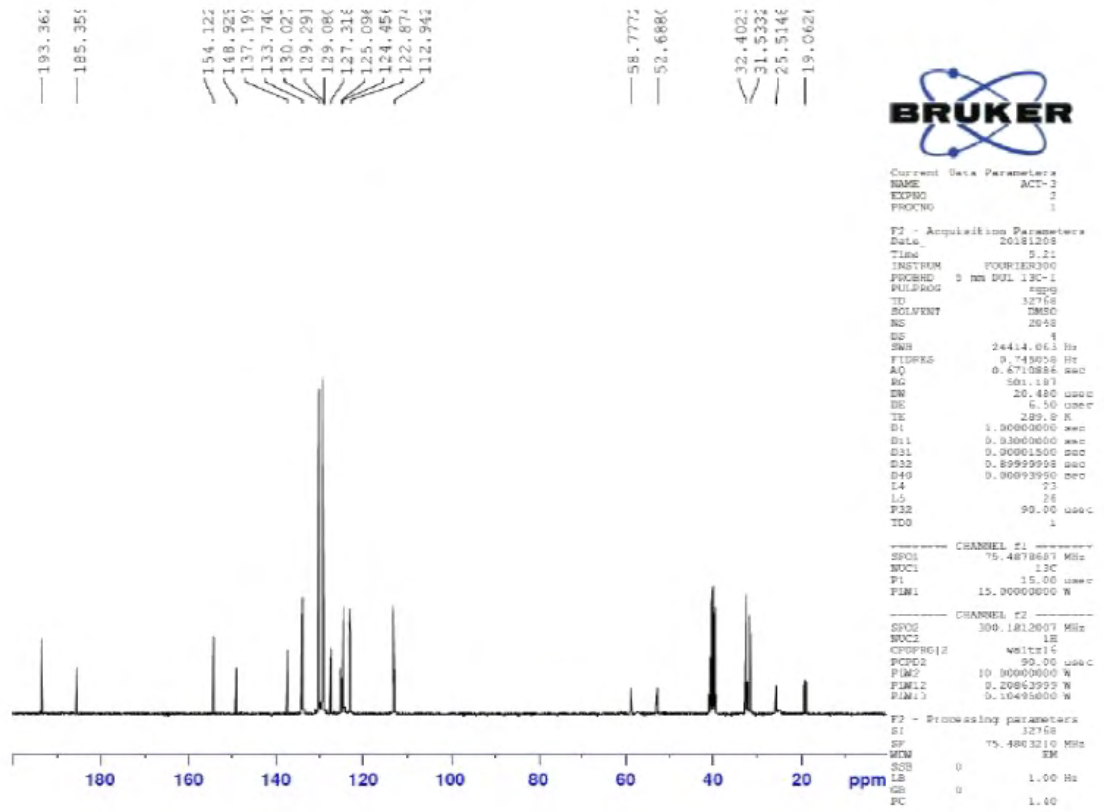
LCMSMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₃H₂₃NO₂S₂ için bulunan 410.10.



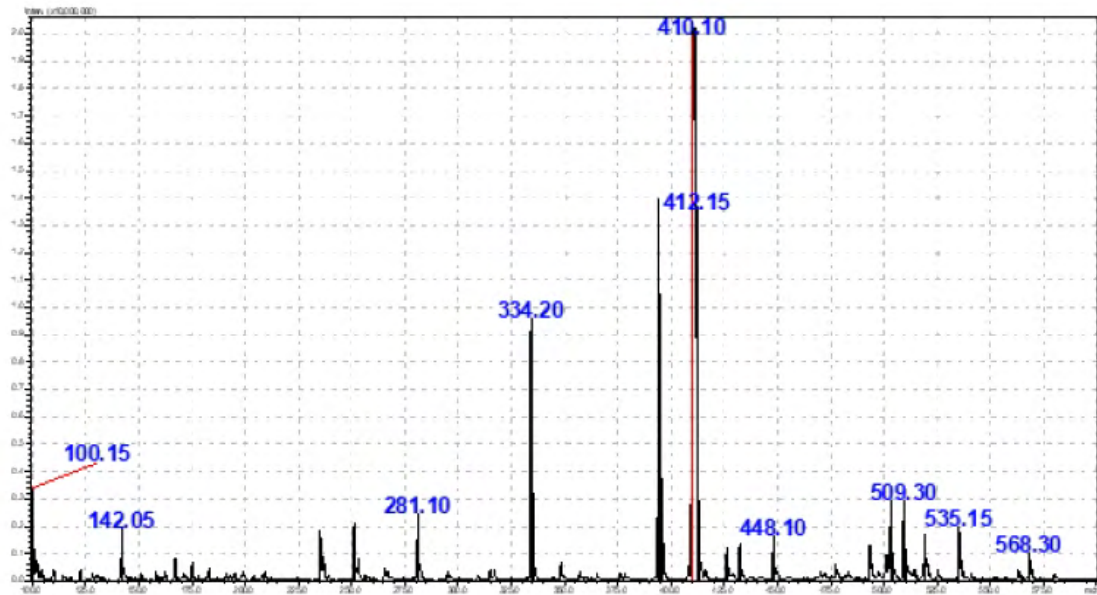
Şekil 5.12. Bileşik 4c'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.13. Bileşik 4c'ye ait ¹H-NMR spektrumu

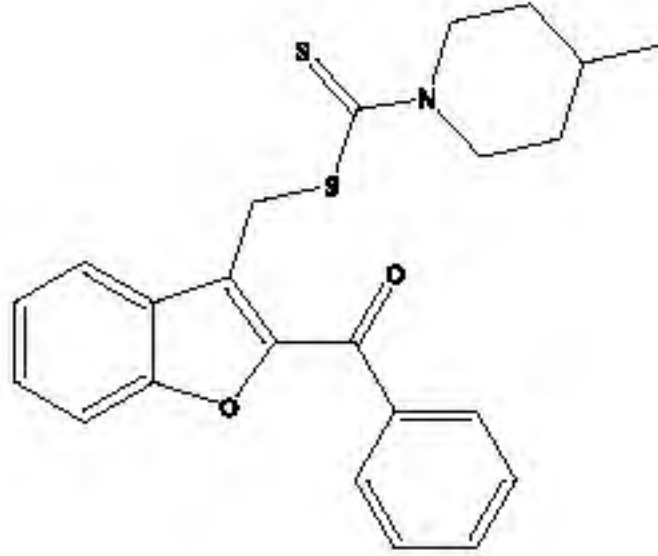


Şekil 5.14. Bileşik 4c'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 5.15. Bileşik 4c'ye ait LC-MS/MS spektrumu

5.1.1.4. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 4-metilpiperidin-1-karboditiyoat (4d)



Şekil 5.16. Bileşik 4d

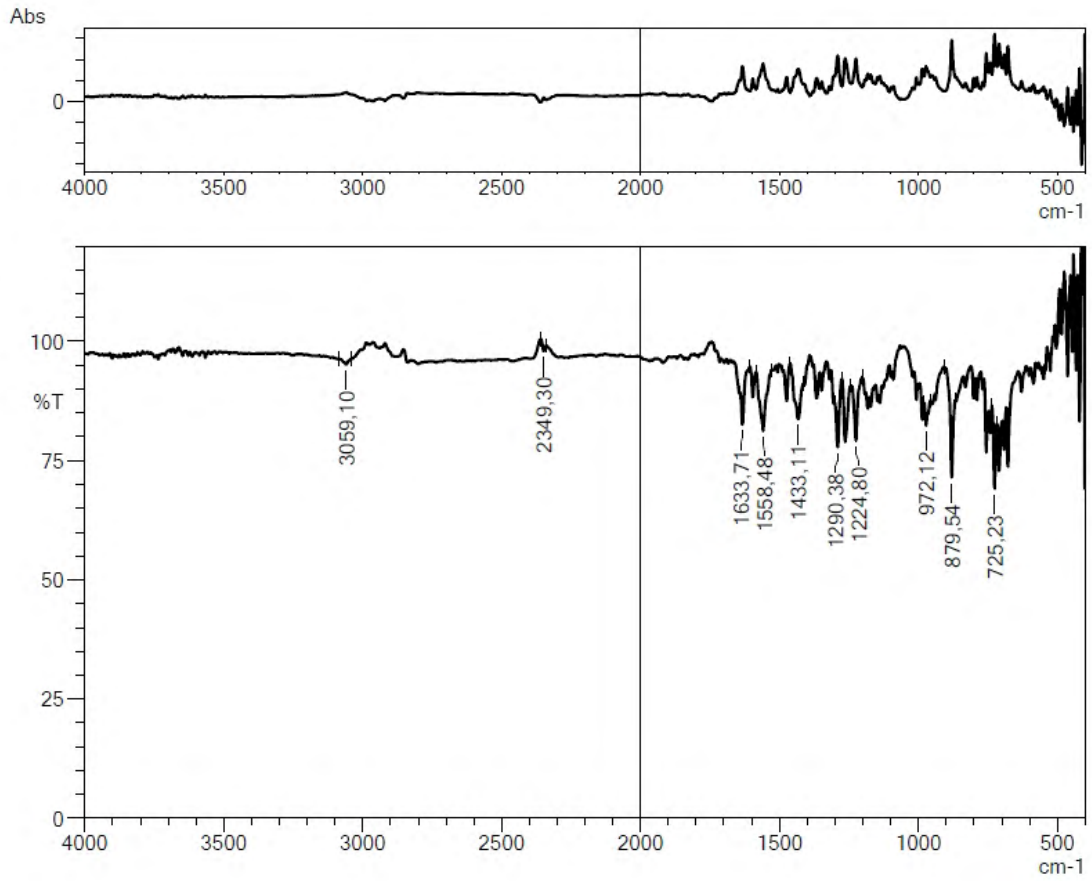
Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. DeneySEL E.n: 100 °C. Verim %82.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3059 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1633 (Benzoil C=O), 1558 (C=C gerilim bandı), 1290 (C=S), 1224 (C-O gerilim bandı), 725 (Monosübstitüe benzen).

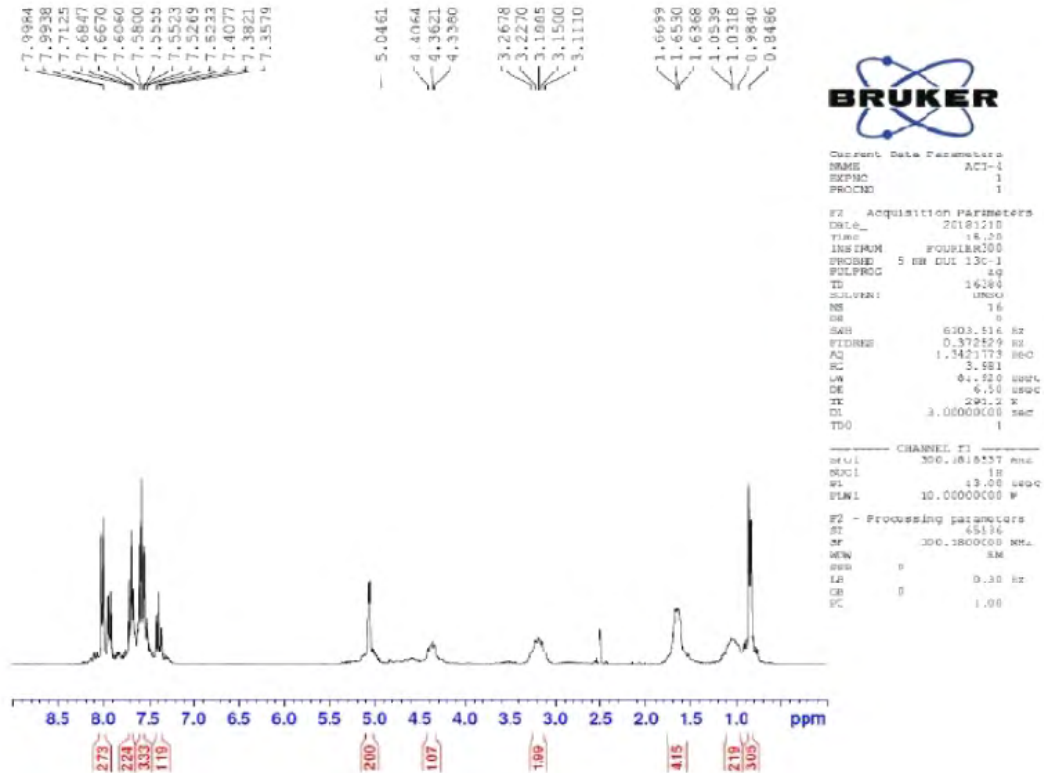
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 0.85 (3H, s, piperidin-CH₃), 0.98-1.05 (2H, m, piperidin-CH₂), 1.64-1.67 (4H, m, piperidin-CH₂), 3.11-3.27 (2H, m, piperidin-CH₂), 4.34-4.41 (H, m, piperidin-CH), 5.05 (2H, s, S-CH₂), 7.36-7.41 (H, m, Ar-H), 7.52-7.61 (3H, m, Ar-H), 7.67-7.71 (2H, m, Ar-H), 7.99-8.02 (3H, s, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 21.47 (C, s, piperidin-CH₃), 30.42 (C, s, CH₂), 31.56 (C, s, piperidin-CH), 33.66 (C, s, piperidin-CH₂), 34.17 (C, s, piperidin-CH₂), 50.49 (C, s, piperidin-CH₂), 52.34 (C, s, piperidin-CH₂), 112.92, 122.88, 124.43, 125.15, 127.31, 129.10, 129.07, 129.27, 133.72, 137.19, 148.92, 154.12, 185.32 (C, s, C=O), 193.38 (C, s, C=S).

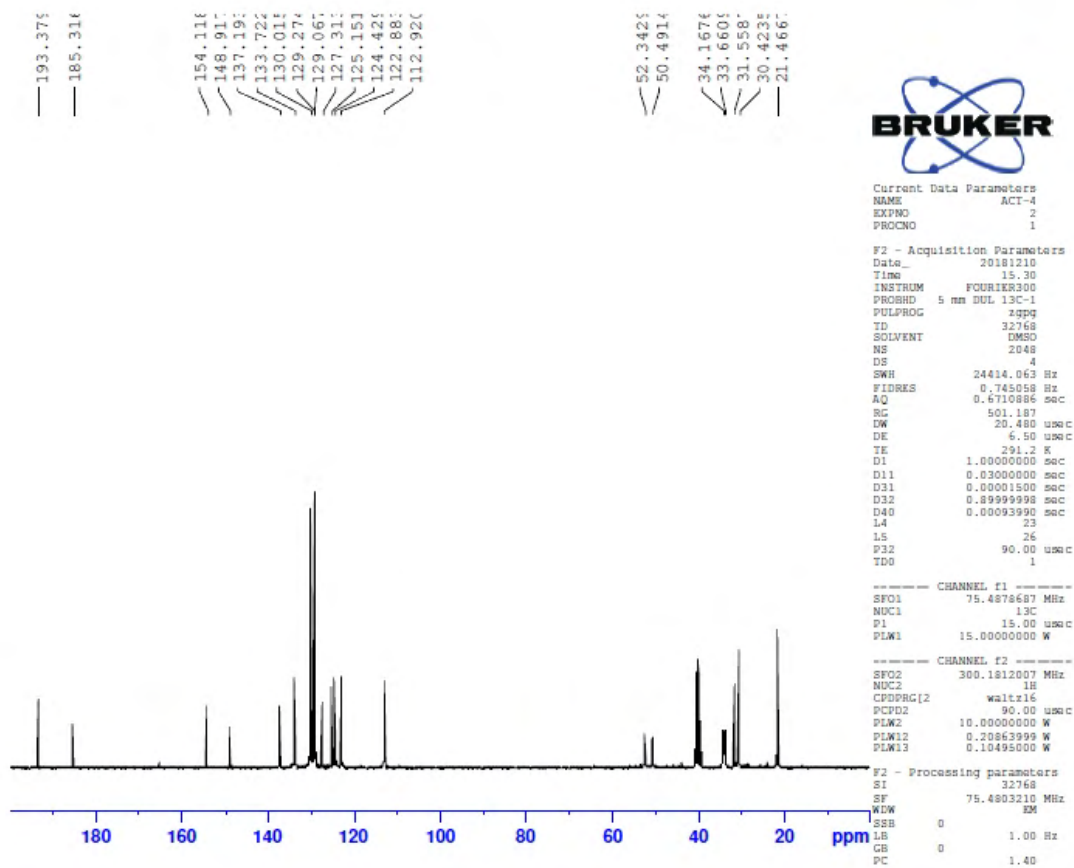
LCMSMS (-m/z): [M+H]⁺ : C₂₃H₂₃NO₂S₂ için bulunan 410.10.



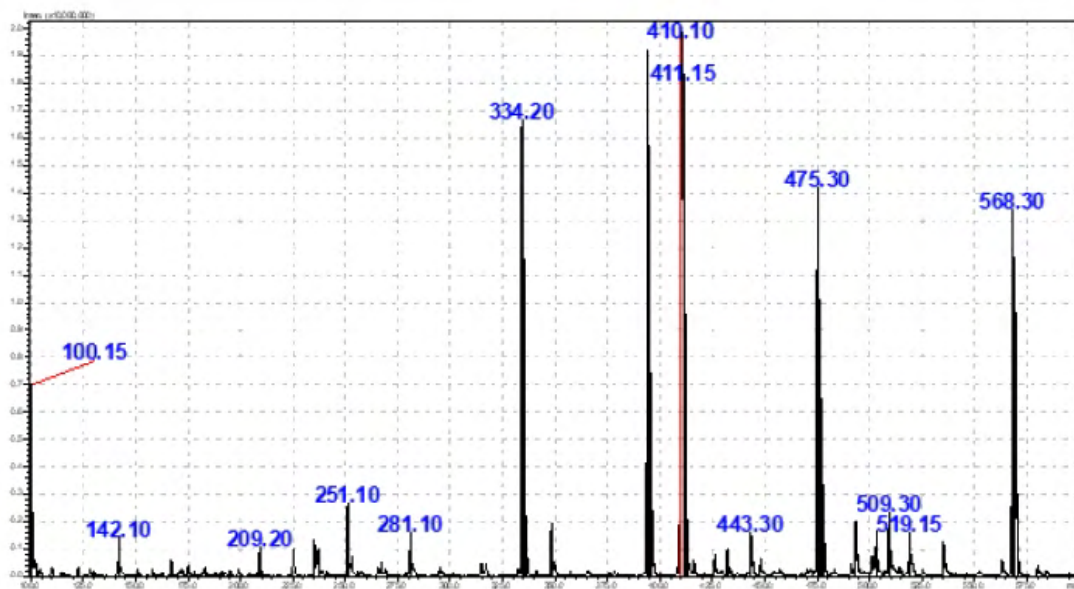
Şekil 5.17. Bileşik 4d'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.18. Bileşik 4d'ye ait ¹H-NMR spektrumu

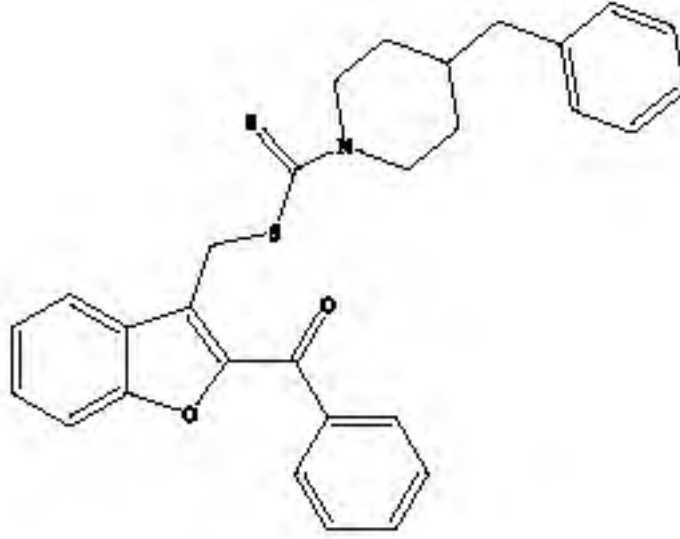


Şekil 5.19. Bileşik 4d'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 5.20. Bileşik 4d'ye ait LC-MS/MS spektrumu

5.1.1.5. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 4-benzilpiperidin-1-karboditiyoat (4e)



Şekil 5.21. Bileşik 4e

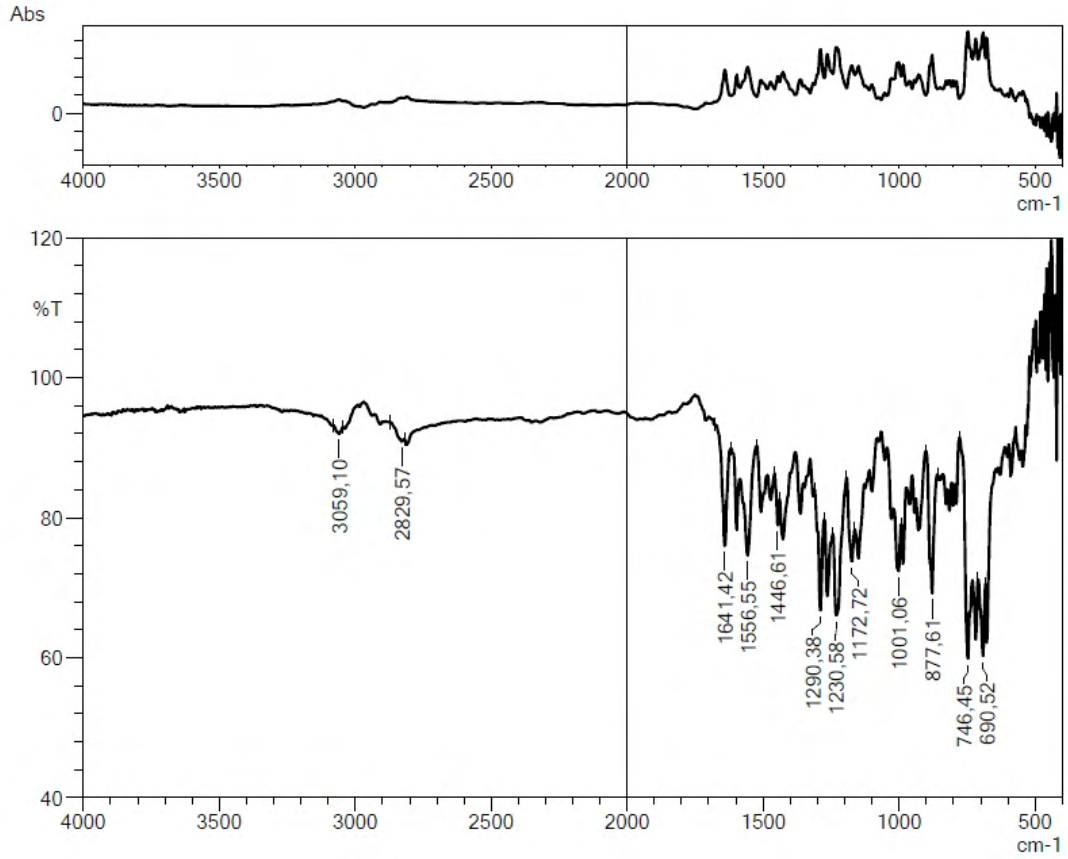
Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 54°C. Verim %81.

IR (ATR) ν_{maks} (cm⁻¹): 3059 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2829 (Alifatik C-H), 1641 (Benzoil C=O), 1556 (C=C gerilim bandı), 1290 (C=S), 1230 (C-O gerilim bandı), 746 ve 690 (Monosüstitüe benzen).

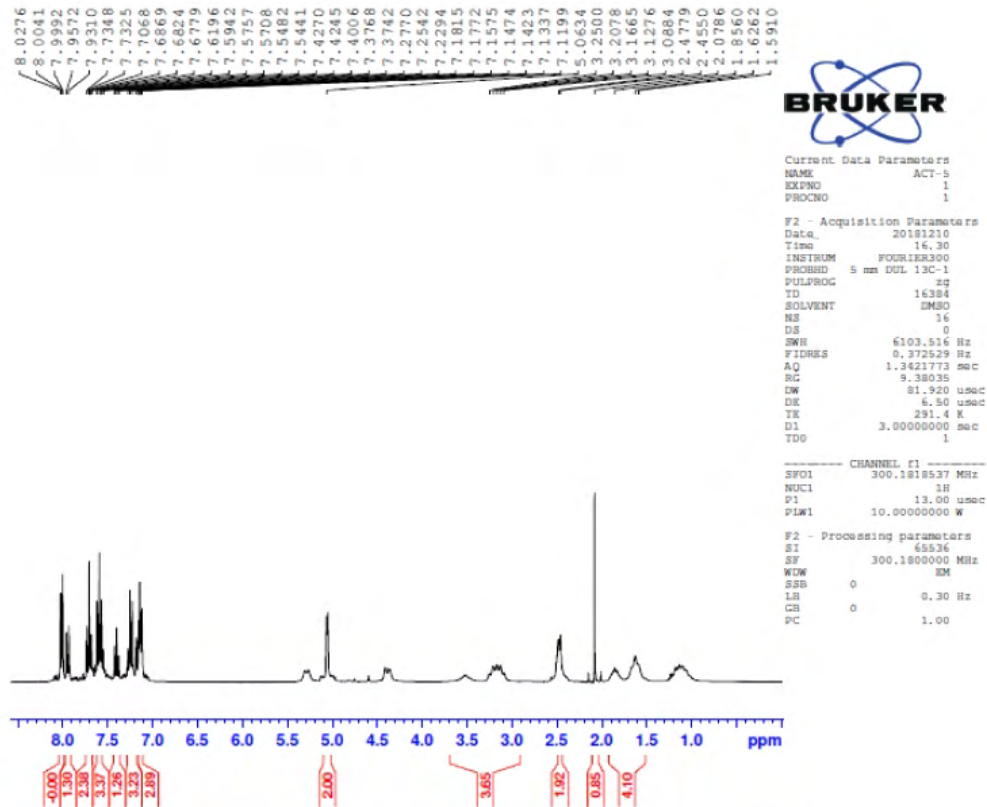
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 1.60-1.86 (4H, m, piperidin-CH₂), 2.08 (H, s, piperidin-CH), 2.46 (2H, d, J =6.88 Hz, fenil-CH₂), 3.09-3.53 (4H, m, piperidin-CH₂), 5.06 (2H, s, S-CH₂), 7.12-7.28 (3H, m, Ar-H), 7.25 (3H, t, J =7.4 Hz, Ar-H), 7.38-7.43 (H, m, Ar-H), 7.54-7.62 (3H, m, Ar-H), 7.68-7.74 (2H, m, Ar-H), 7.94 (H, d, J =7.9 Hz, Ar-H), 8.03 (H, s, CH-Ar-H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 31.56 (2C, s, piperidin-CH₂), 32.09 (C, s, CH₂), 37.40 (C, s, piperidin-CH), 41.92 (C, s, fenil-CH₂), 50.44 (C, s, piperidin-CH₂), 52.21 (C, s, piperidin-CH₂), 112.97, 122.90, 125.1, 124.49, 125.11, 126.36, 127.32, 128.65, 129.10, 129.45, 130.03, 133.76, 137.21, 140.29, 148.93, 154.13, 185.38 (C, s, C=O), 193.35 (C, s, C=S).

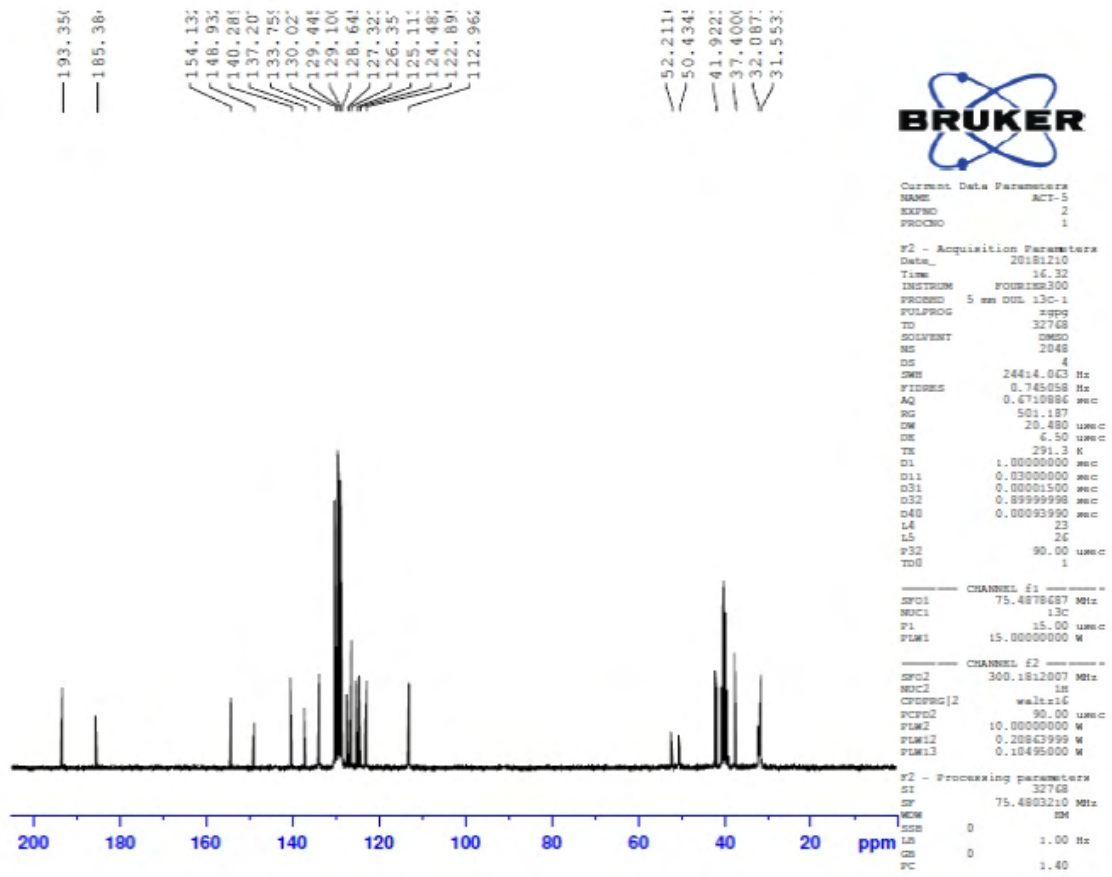
LCMSMS (-*m/z*): [M+H]⁺ : C₂₉H₂₇NO₂S₂ için bulunan 486.20.



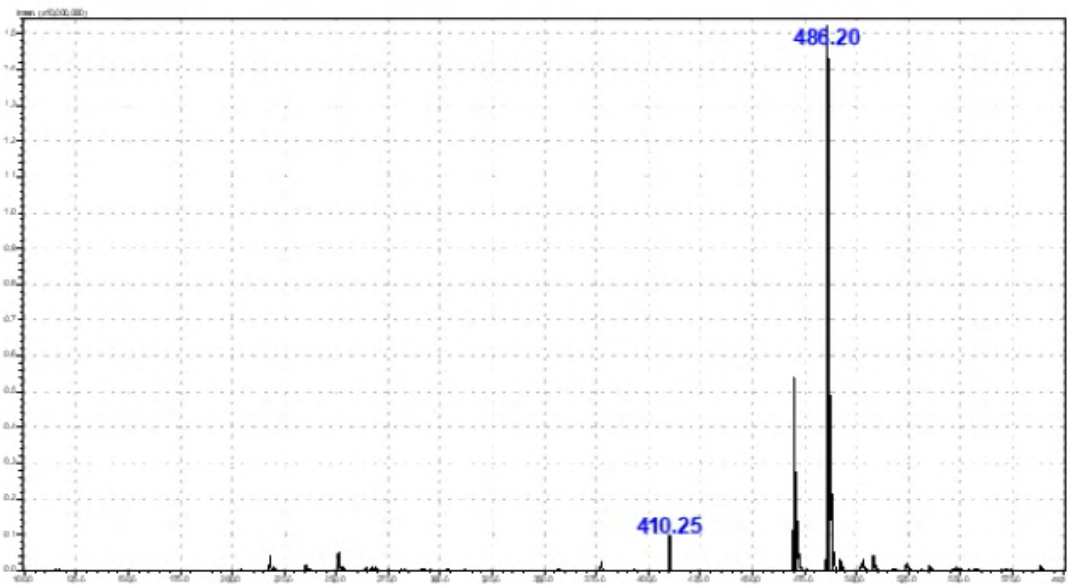
Şekil 5.22. Bileşik 4e'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.23. Bileşik 4e'ye ait ¹H-NMR spektrumu

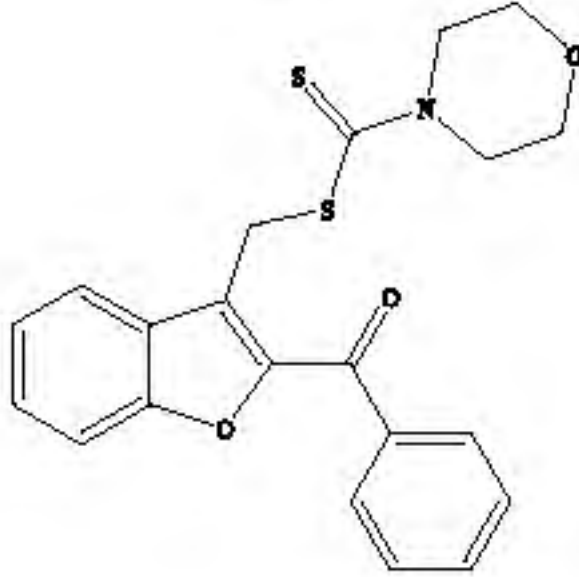


Şekil 5.24. Bileşik 4e'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 5.25. Bileşik 4e'ye ait LC-MSMS spektrumu

5.1.1.6. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil morfolin-4-karboditiyoat (4f)



Şekil 5.26. Bileşik 4f

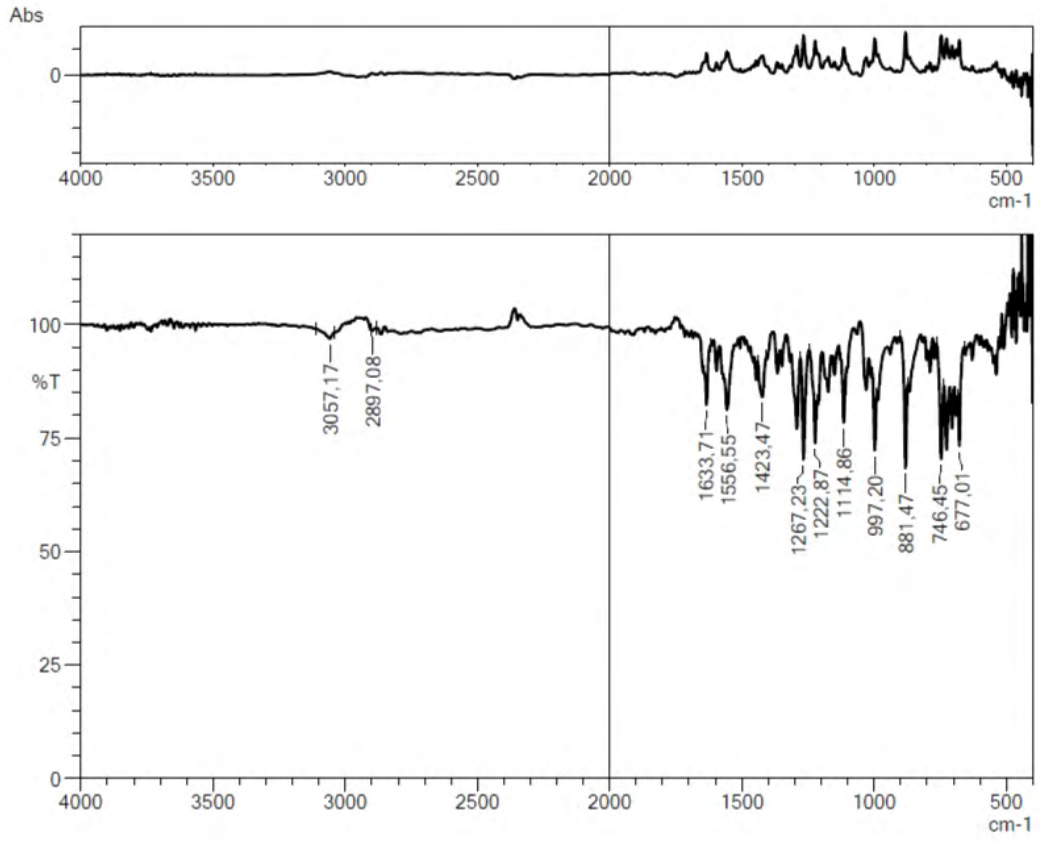
Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 121°C. Verim %85.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3057 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2897 (Alifatik C-H), 1633 (Benzoil C=O), 1556 (C=C gerilim bandı), 1222 (C-O gerilim bandı), 746 ve 677 (Monosüstitüe benzen).

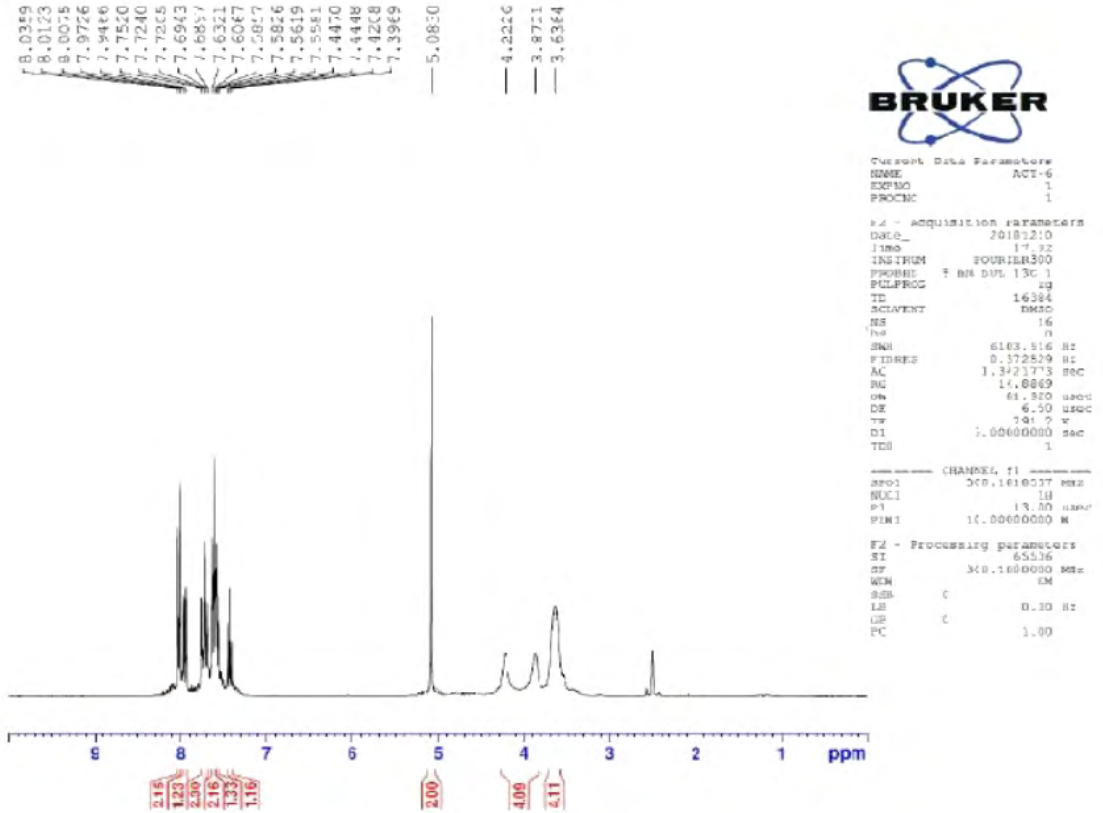
H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 3.64 (4H, s, morfolin-CH₂), 3.87-4.22 (4H, m, morfolin-CH₂), 5.08 (2H, s, S-CH₂), 7.40-7.45 (H, m, Ar-H), 7.56-7.58 (H, m, Ar-H), 7.59-7.63 (2H, m, Ar-H), 7.69-7.75 (2H, m, Ar-H), 7.96 (H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 8.01-8.04 (2H, m, Ar-H).

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 31.20 (C, s, CH₂), 50.65 (C, s, morfolin-CH₂), 51.82 (C, s, morfolin-CH₂), 6.03 (2C, s, morfolin-CH₂), 112.99, 122.88, 124.53, 124.88, 127.30, 129.12, 129.35, 130.04, 133.80, 137.17, 149.02, 154.13, 185.39 (C, s, C=O), 195.12 (C, s, C=S).

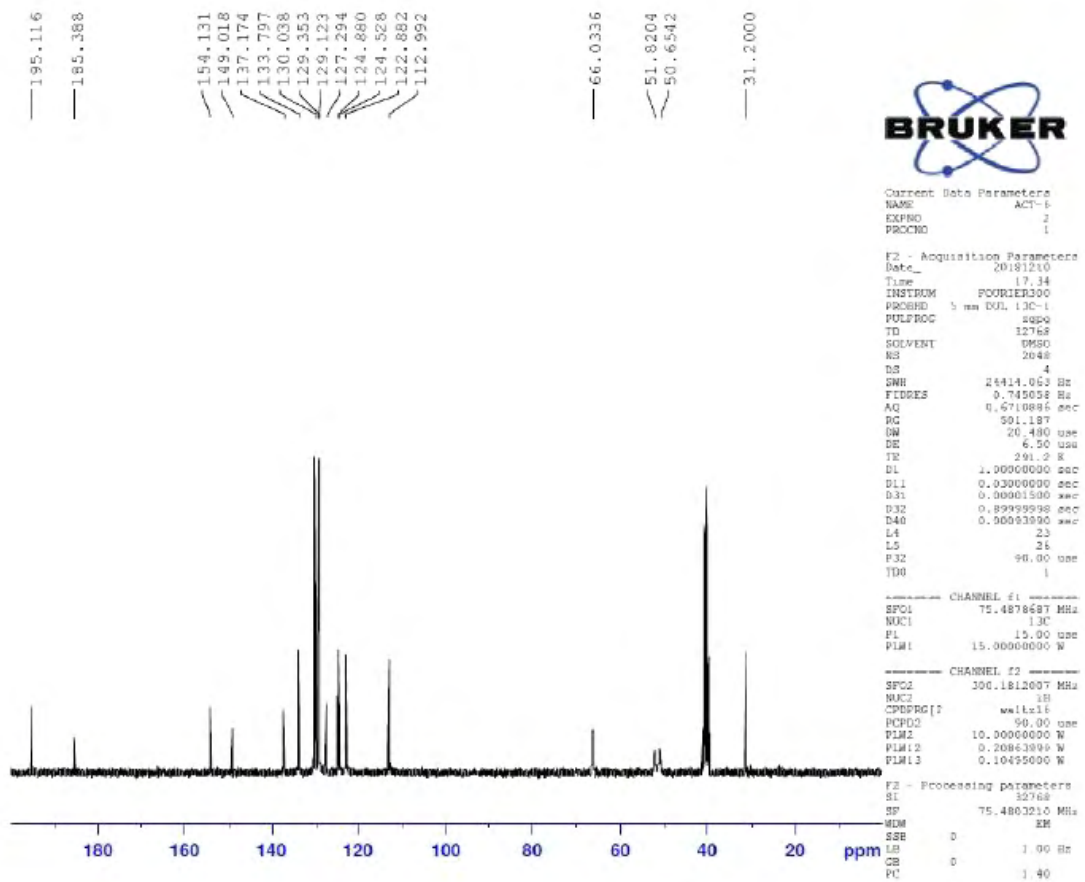
LCMSMS (-m/z): [M+H]⁺ : C₂₁H₁₉NO₃S₂ için bulunan 398.10.



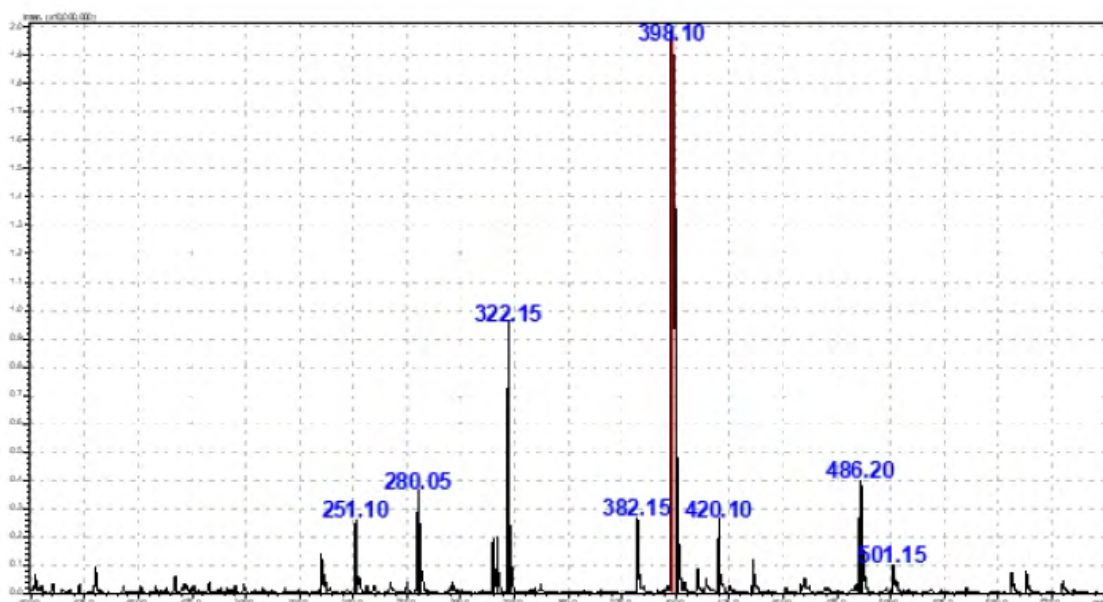
Şekil 5.27. Bileşik 4f'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.28. Bileşik 4f'ye ait ¹H-NMR spektrumu

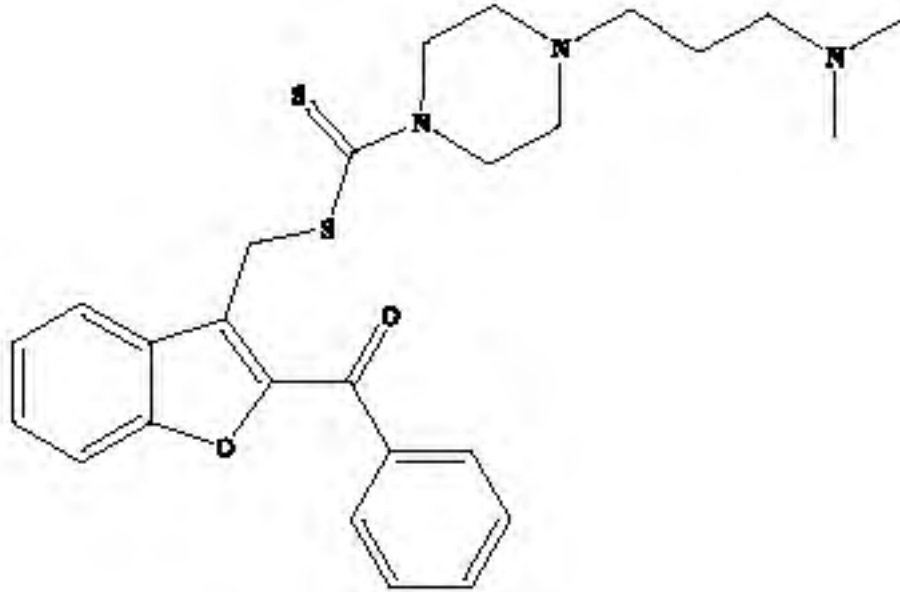


Şekil 5.29. Bileşik 4f'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 5.30. Bileşik 4f'ye ait LC-MS/MS spektrumu

5.1.1.7. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-karboditiyoat (4g)



Şekil 5.31. Bileşik 4g

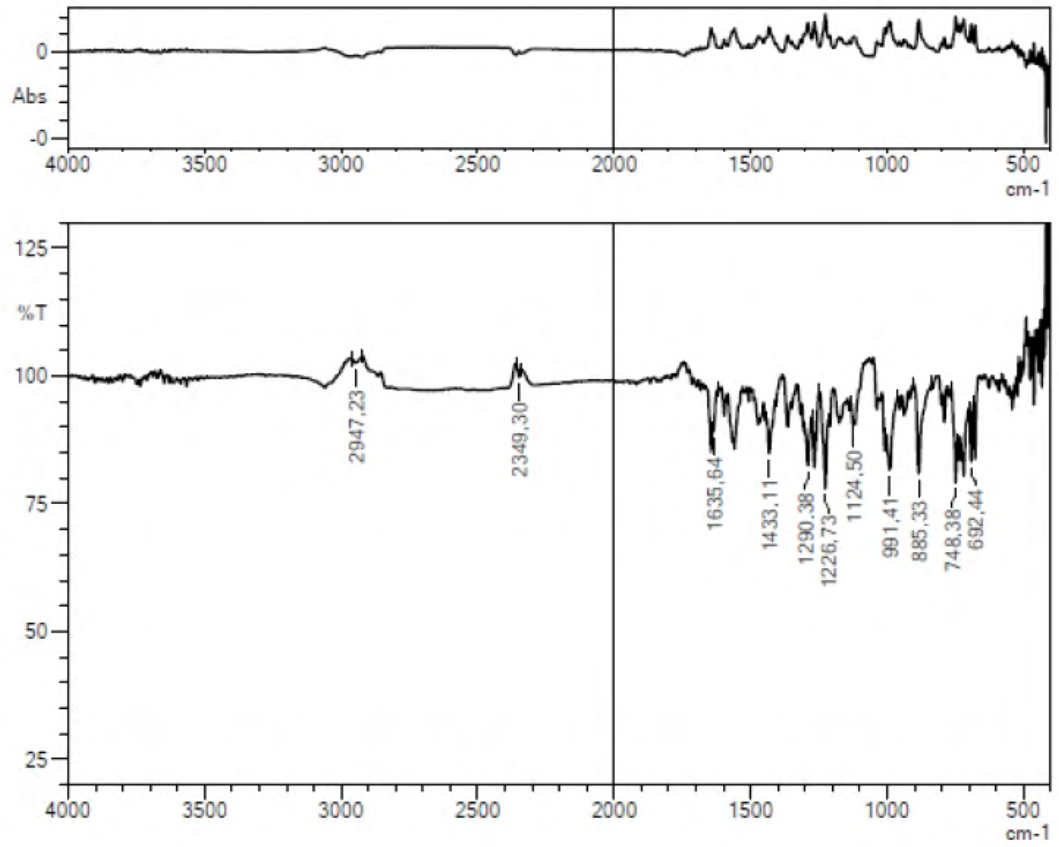
Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. DeneySEL E.n: 158 °C. Verim %86.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 2947 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1635 (Benzoil C=O), 1290 (C=S), 1226 (C-O gerilim bandı), 748 ve 692 (Monosüstitüe benzen).

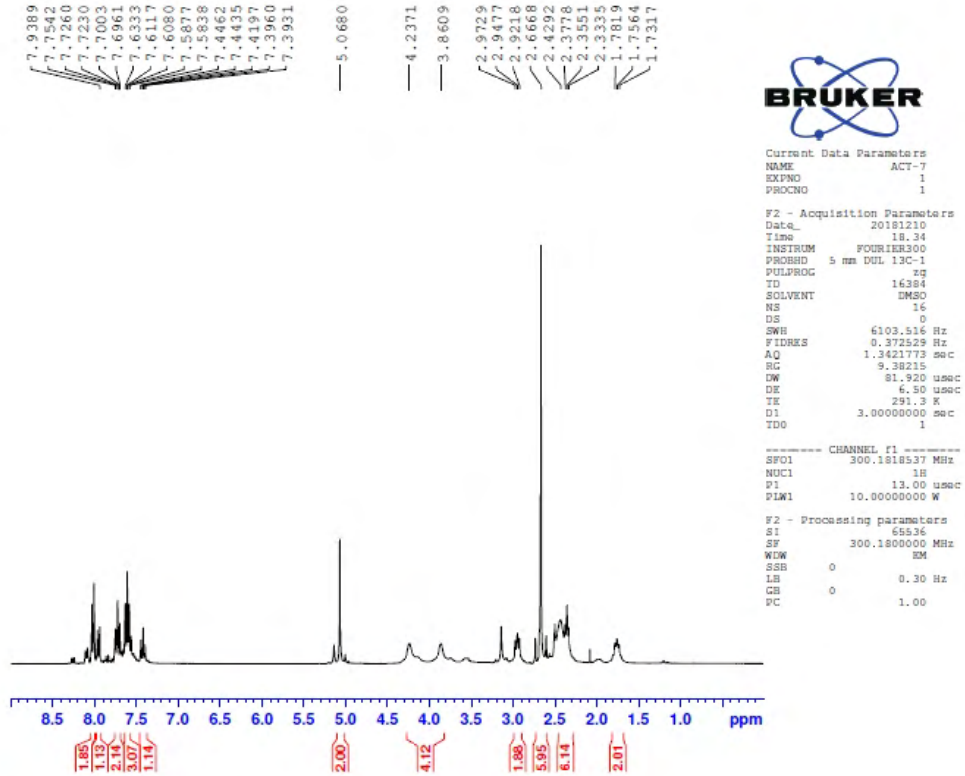
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 1.73-1.78 (2H, m, -CH₂-CH₂-CH₂-N-), 2.33-2.43 (6H, m, N-(CH₃)₂), 2.67 (6H, s, piperazin-CH₂), 2.92-2.97 (2H, m, -CH₂-CH₂-CH₂-N-), 3.86-4.24 (4H, m, piperazin-CH₂ ve -CH₂-CH₂-CH₂-N-), 5.07 (2H, s, S-CH₃), 7.39-7.45 (H, m, Ar-H), 7.58-7.63 (3H, m, Ar-H), 7.70-7.75 (2H, m, Ar-H), 7.95 (H, d, J =8.82 Hz, Ar-H), 8.00-8.04 (2H, m, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 21.82 (C, s, -CH₂-CH₂-CH₂-N-), 31.39 (C, s, CH₃), 43.09 (2C, s, N-(CH₃)₂), 51.58 (C, s, -CH₂-CH₂-CH₂-N-), 52.34 (C, s, -CH₂-CH₂-CH₂-N-), 54.47 (2C, s, piperazin-CH₂), 55.99 (2C, s, piperazin-CH₂), 113.01, 122.88, 124.53, 124.94, 127.29, 129.14, 129.37, 130.04, 130.38, 133.82, 137.17, 148.99, 154.13, 185.40 (C, s, C=O), 194.53 (C, s, C=S).

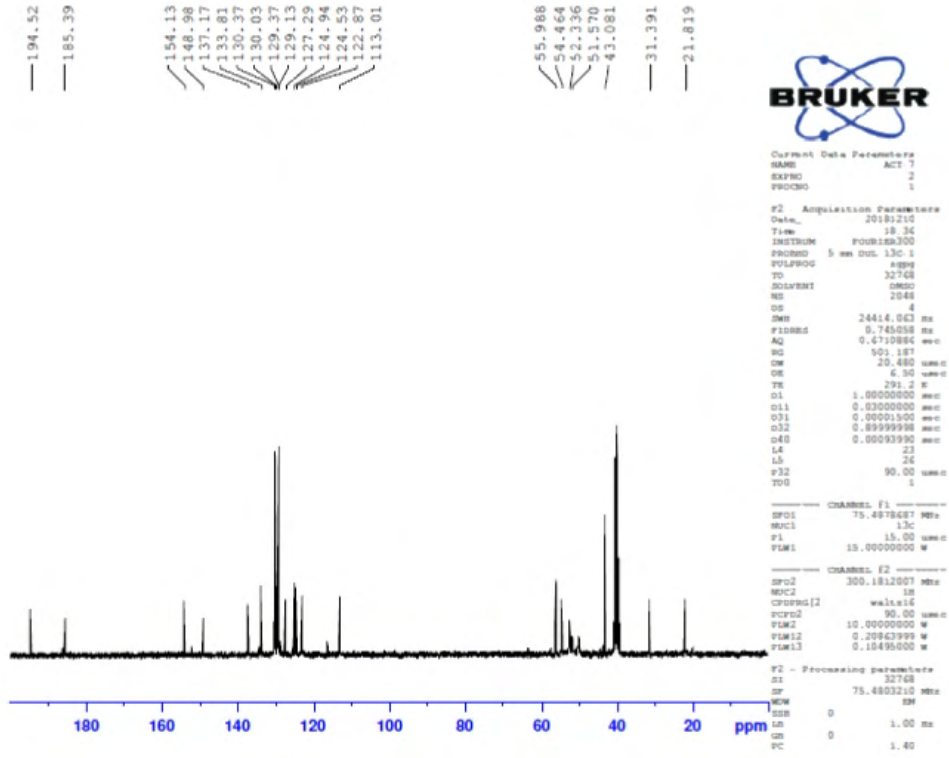
LCMSMS (-m/z): [M+H]⁺ : C₂₆H₃₁N₃O₂S₂ için bulunan 482.20.



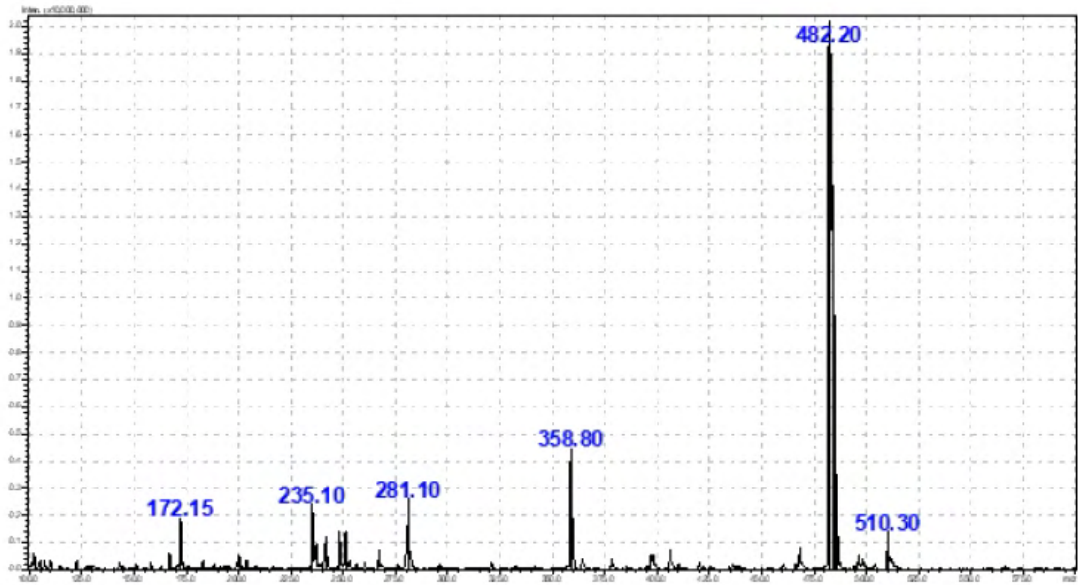
Şekil 5.32. Bileşik 4g'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.33. Bileşik 4g'ye ait ¹H-NMR spektrumu

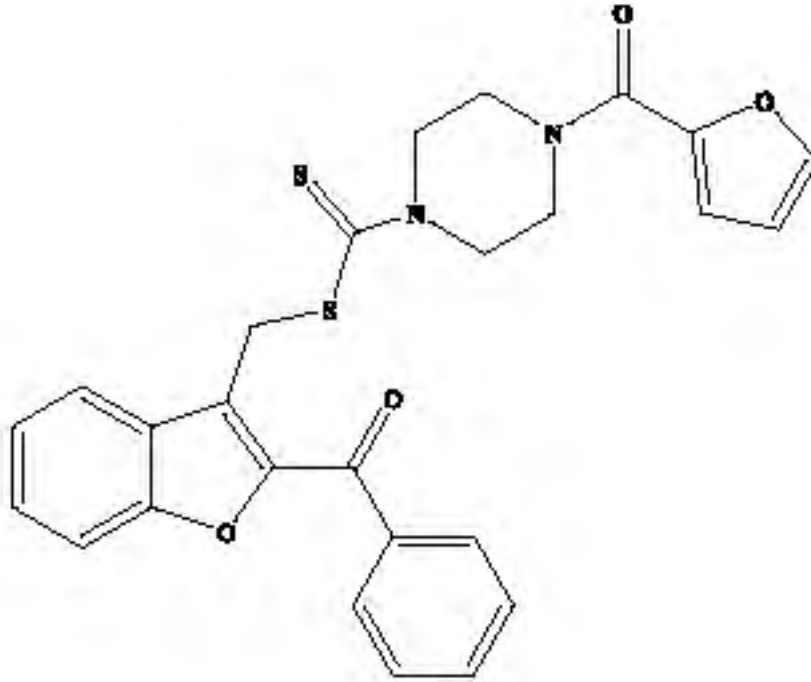


Şekil 5.34. Bileşik 4g'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 5.35. Bileşik 4g'ye ait LC-MS/MS spektrumu

5.1.1.8. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metal 4-(furan-2-karbonil)piperazin-1-karboditiyoat (4h)



Şekil 5.36. Bileşik 4h

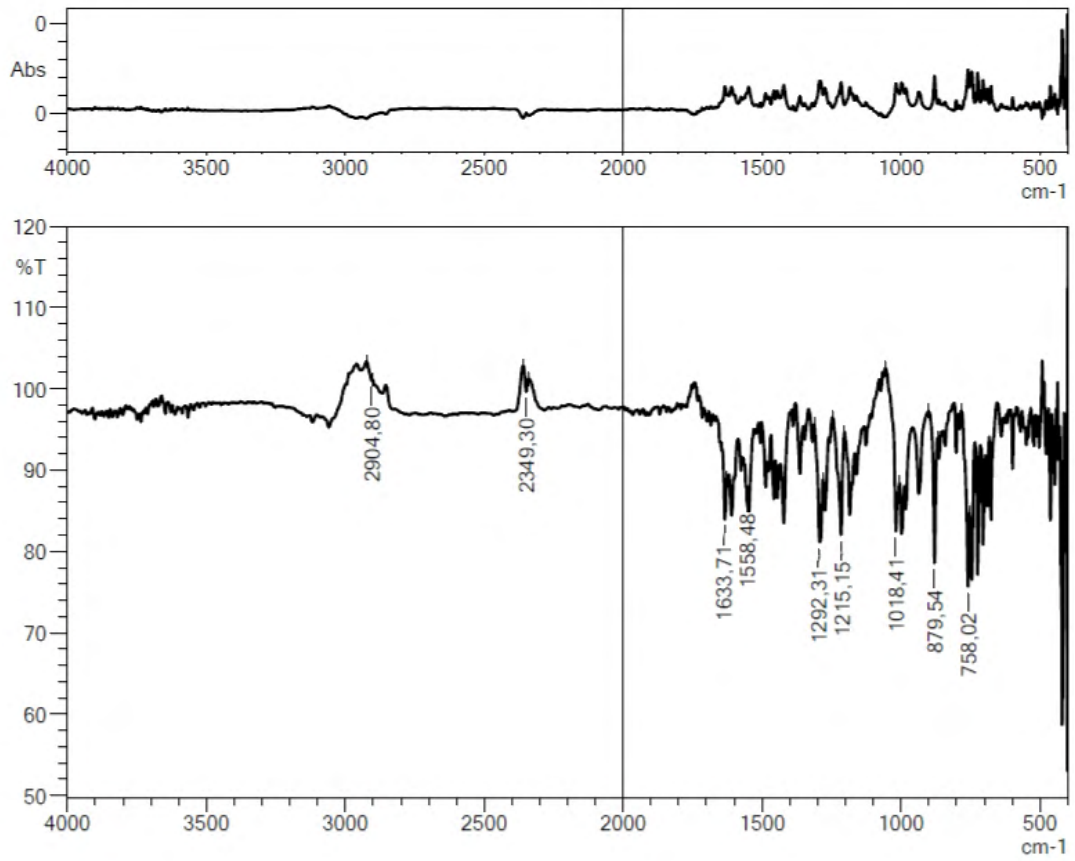
Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 150 °C. Verim %75.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 2904 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1633 (Benzoil C=O), 1558 (C=C gerilim bandı), 1292 (C=S), 1215 (C-O gerilim bandı), 758 (Monosüstitüe benzen).

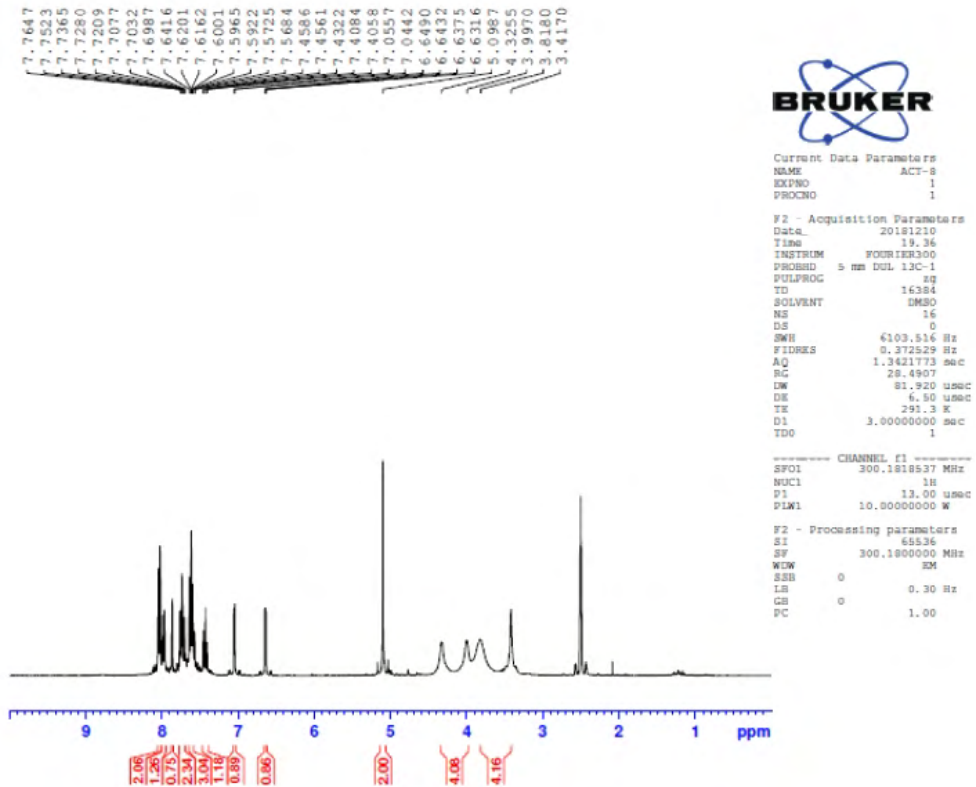
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 3.42-3.82 (4H, m, piperazin-CH₂), 4.00-4.33 (4H, m, piperazin-CH₂), 5.10 (2H, s, S-CH₂), 6.64 (H, q, $J_1=1.77$ Hz, $J_2=3.48$ Hz, Ar-H), 7.05 (H, d, $J=3.45$ Hz, Ar-H), 7.41-7.46 (H, m, Ar-H), 7.57-7.64 (3H, m, Ar-H), 7.70-7.77 (2H, m, Ar-H), 7.86-7.87 (H, m, Ar-H), 7.98 (H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 8.02-8.05 (2H, m, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 31.32 (C, s, CH₂), 49.36 (2C, s, piperazin-CH₂), 51.09 (2C, s, piperazin-CH₂), 111.91, 113.01, 116.60, 122.91, 124.55, 124.88, 127.30, 129.14, 129.38, 130.06, 133.82, 137.18, 145.61, 147.03, 149.05, 154.15, 158.87, 185.41 (C, s, C=O), 195.05 (C, s, C=S).

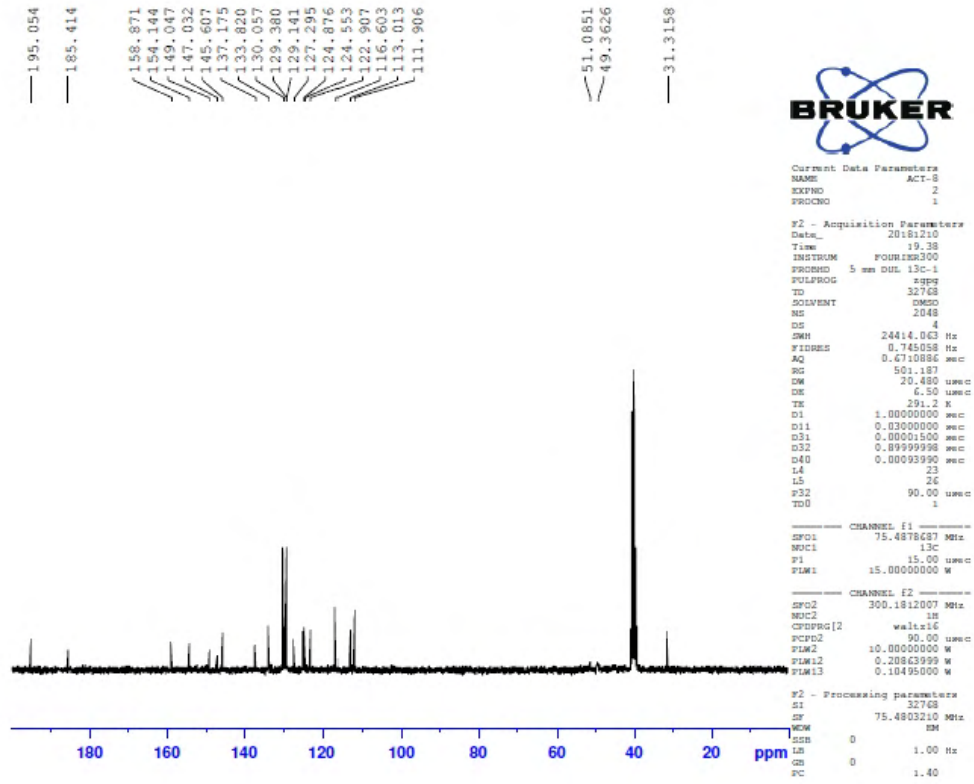
LCMSMS (-m/z): [M+H]⁺ : C₂₆H₂₂N₂O₄S₂ için bulunan 491.15.



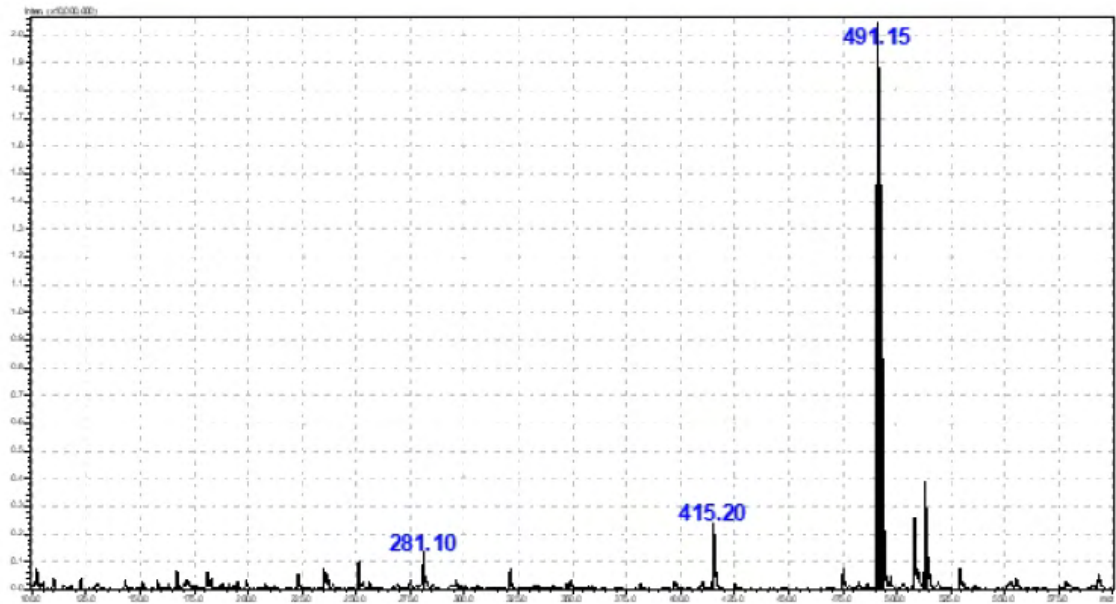
Şekil 5.37. Bileşik 4h'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.38. Bileşik 4h'ye ait ¹H-NMR spektrumu

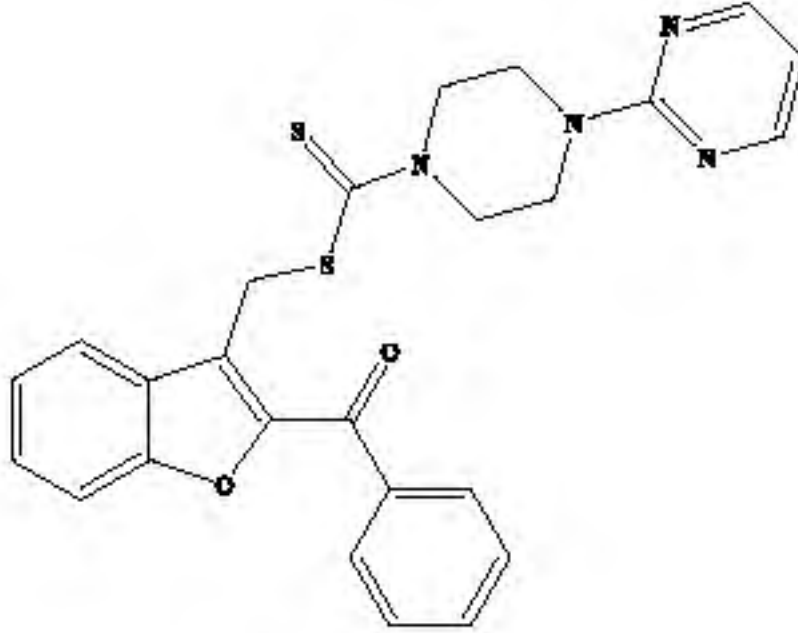


Şekil 5.39. Bileşik 4h'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 5.40. Bileşik 4h'ye ait LC-MS/MS spektrumu

5.1.1.9. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-karboditiyoat
(4i)



Şekil 5.41. Bileşik 4i

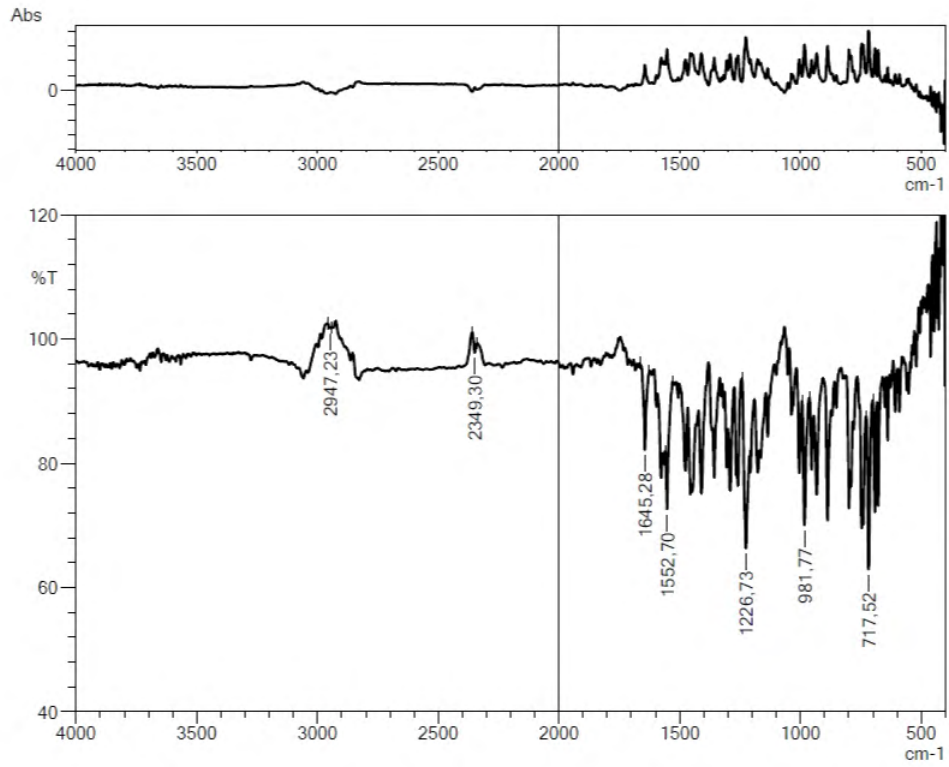
Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 155 °C. Verim %70.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 2947 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1645 (Benzoil C=O), 1552 (C=C gerilim bandı), 1226 (C-O gerilim bandı), 717 (Monosüstitüe benzen).

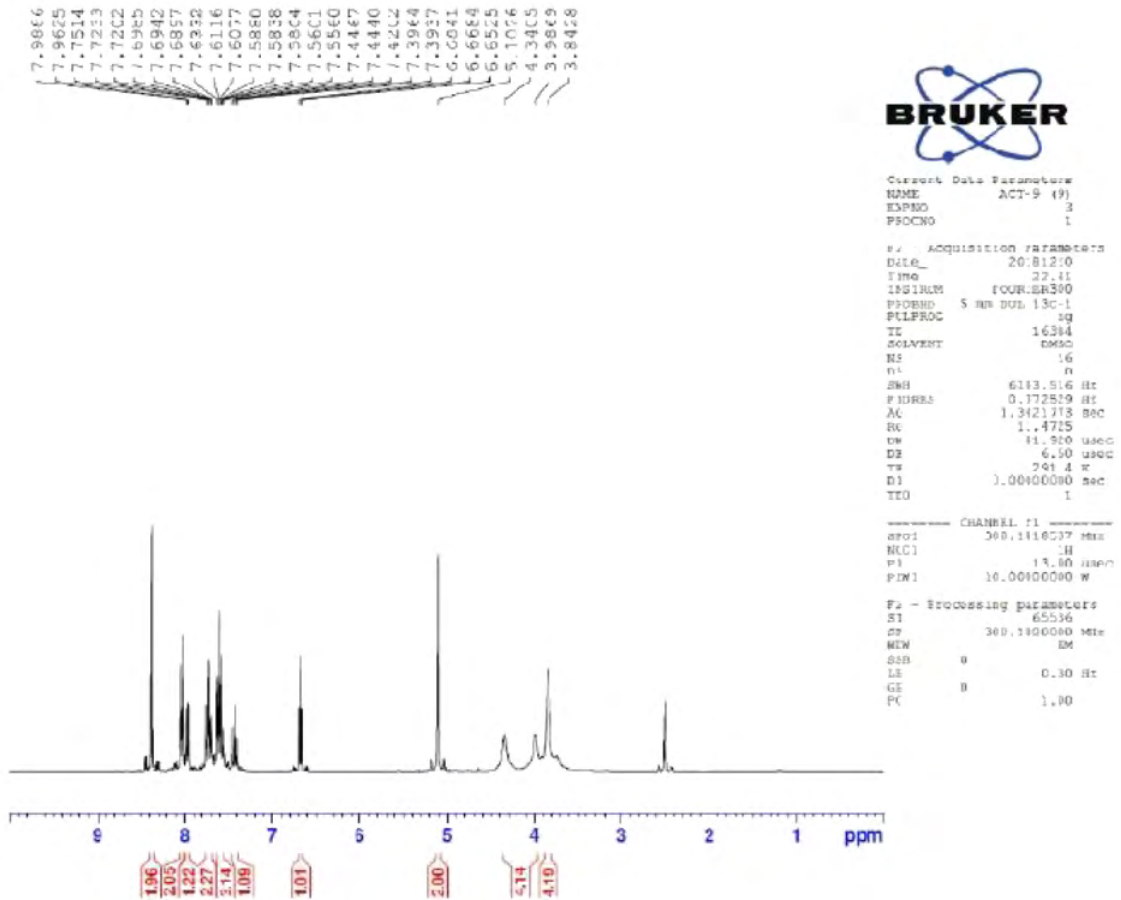
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 3.84 (4H, s, piperazin-CH₂), 3.99 (2H, s, piperazin-CH₂), 4.34 (2H, s, piperazin-CH₂), 5.10 (2H, s, S-CH₂), 6.67 (H, t, $J=4.74$ Hz, Ar-H), 7.39-7.45 (H, m, Ar-H), 7.56-7.63 (3H, m, Ar-H), 7.69-7.75 (2H, m, Ar-H), 7.98 (H, d, $J=7.02$ Hz, Ar-H), 8.02-8.05 (2H, m, Ar-H), 8.37 (H, s, Ar-H), 8.39 (H, s, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 31.34 (C, s, CH₂), 49.62 (2C, s, piperazin-CH₂), 51.23 (2C, s, piperazin-CH₂), 111.05, 113.00, 122.90, 124.54, 124.94, 127.30, 129.12, 129.36, 130.05, 133.80, 137.18, 149.03, 154.14, 158.44, 161.14, 185.38 (C, s, C=O), 194.88 (C, s, C=S).

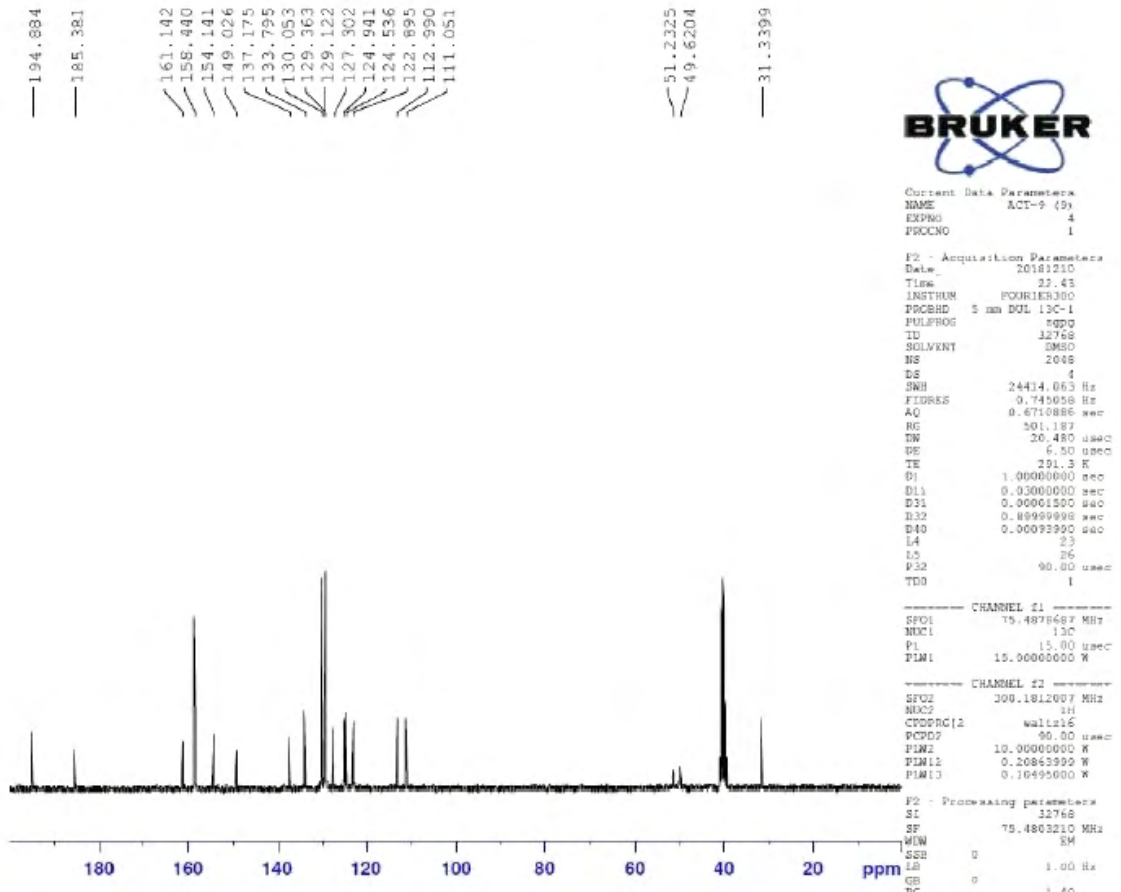
LCMSMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₅H₂₂N₄O₂S₂ için bulunan 475.15.



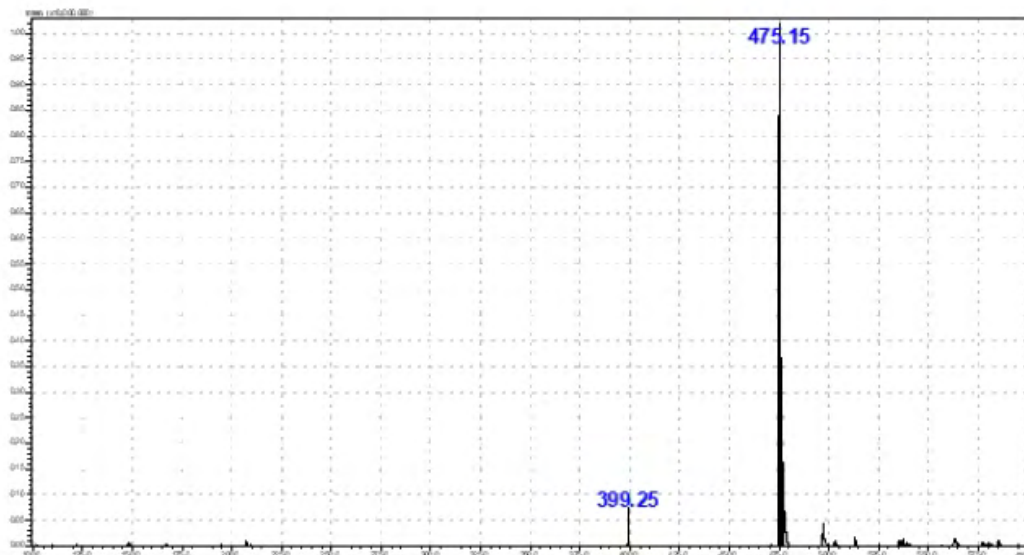
Şekil 5.42. Bileşik 4i'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.43. Bileşik 4i'ye ait ¹H-NMR spektrumu

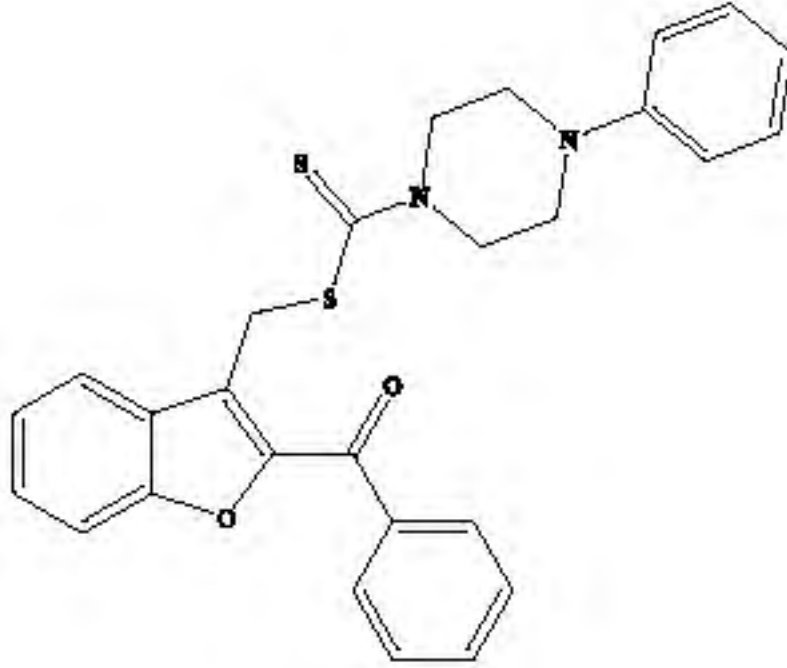


Şekil 5.44. Bileşik 4i'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 5.45. Bileşik 4i'ye ait LC-MSMS spektrumu

5.1.1.10. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 4-fenilpiperazin-1-karboditiyoat (4j)



Şekil 5.46. Bileşik 4j

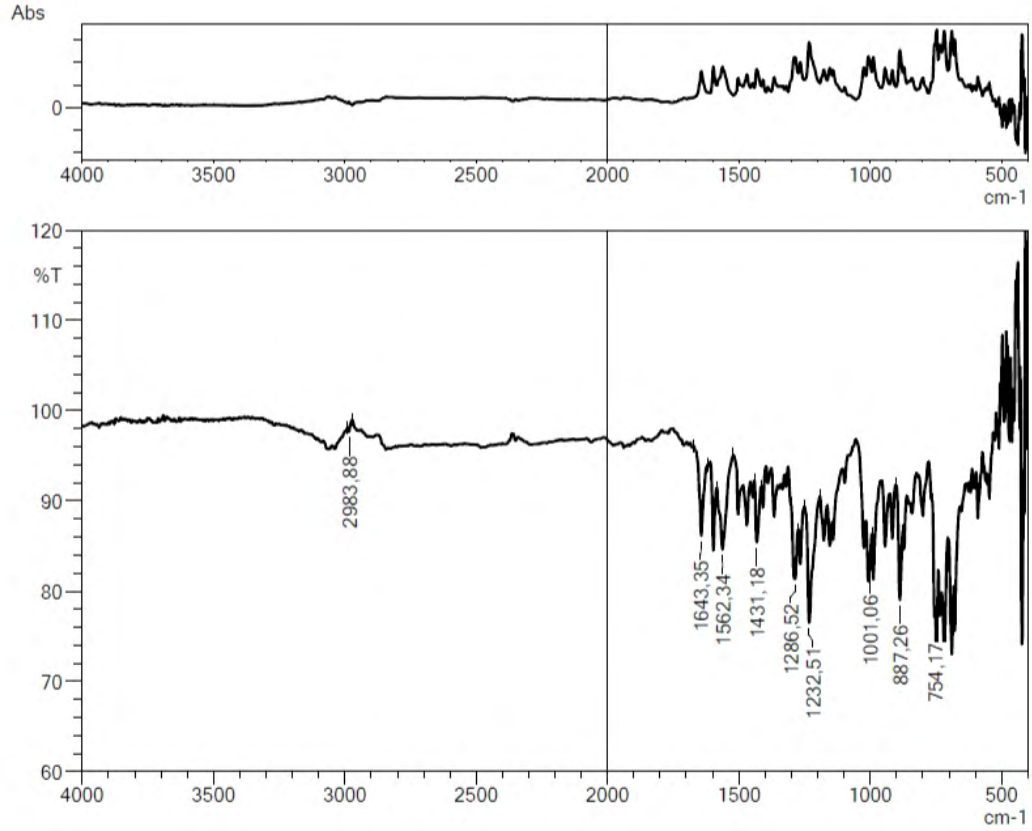
Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 122°C. Verim %79.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 2983 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1643 (Benzoil C=O), 1562 (C=C gerilim bandı), 1286 (C=S), 1232 (C-O gerilim bandı), 754 (Monosüstitüe benzen).

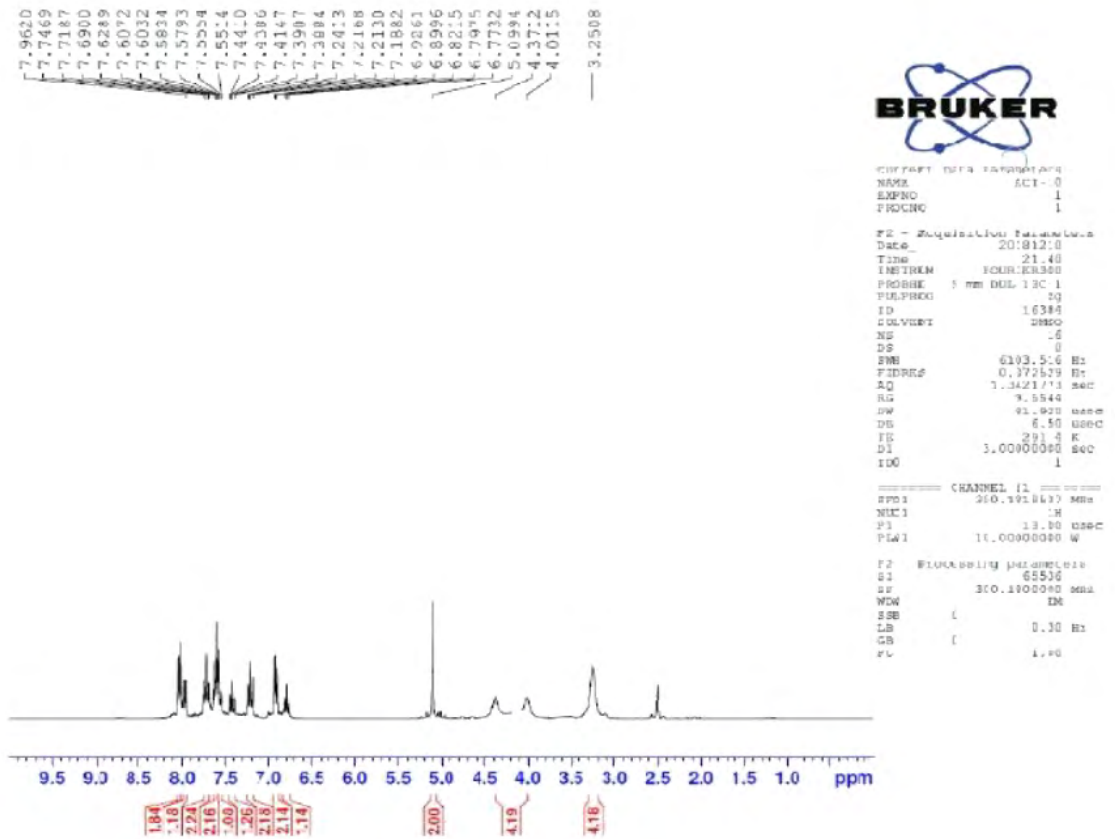
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 3.25 (4H, s, piperazin-CH₂), 4.01 (2H, s, piperazin-CH₂), 4.37 (2H, s, piperazin-CH₂), 5.01 (2H, s, S-CH₂), 6.79 (H, t, $J=7.2$ Hz, Ar-H), 6.91 (2H, d, $J=7.95$ Hz, Ar-H), 7.19-7.24 (2H, m, Ar-H), 7.39-7.44 (H, m, Ar-H), 7.55-7.58 (H, m, Ar-H), 7.59-7.63 (2H, m, Ar-H), 7.72 (2H, t, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.97 (H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 8.01-8.04 (2H, m, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 31.38 (C, s, CH₂), 49.72 (2C, s, piperazin-CH₂), 51.29 (2C, s, piperazin-CH₂), 112.99, 115.97, 119.86, 122.91, 124.52, 124.96, 127.31, 129.12, 129.35, 130.05, 133.79, 137.19, 149.02, 150.34, 154.14, 185.39 (C, s, C=O), 194.76 (C, s, C=S).

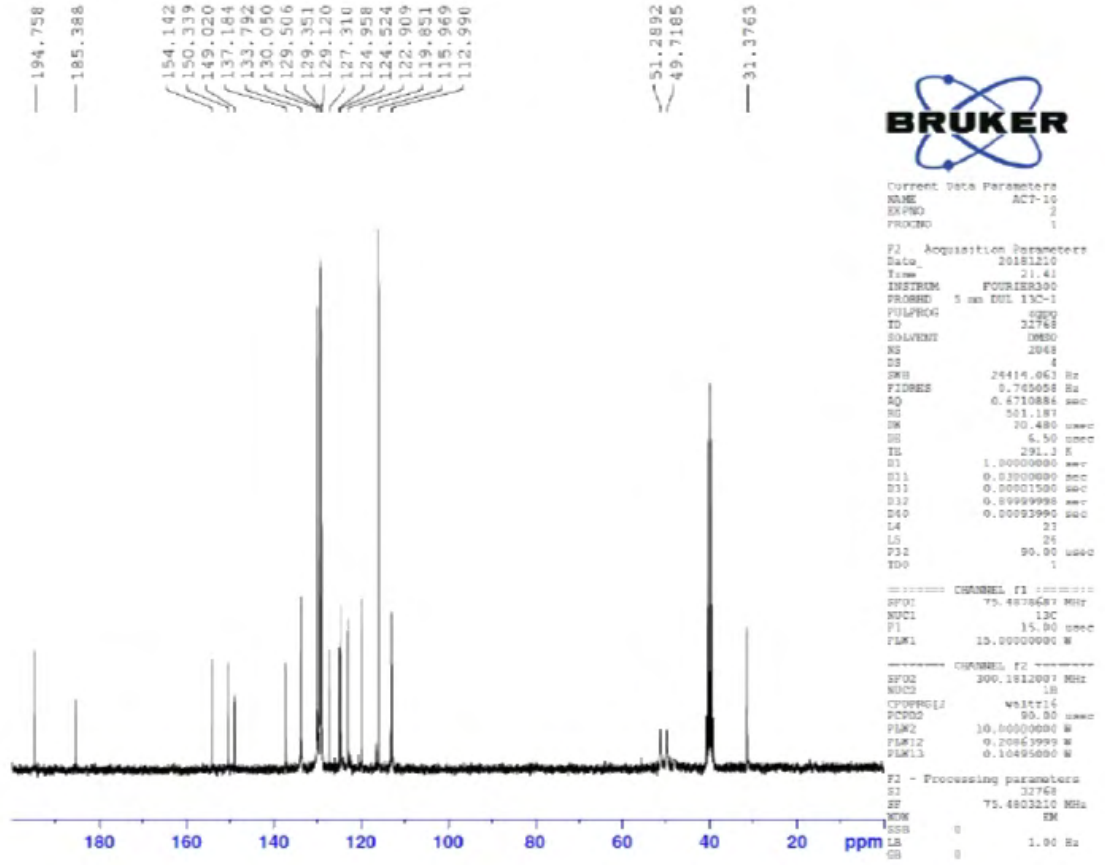
LCMSMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₇H₂₄N₂O₂S₂ için bulunan 473.20.



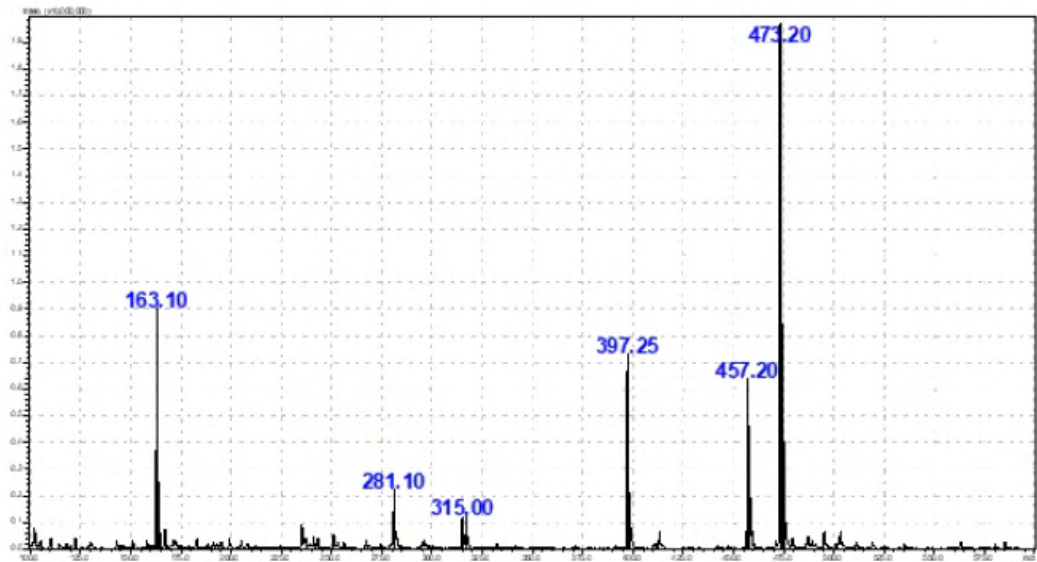
Şekil 5.47. Bileşik 4j'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.48. Bileşik 4j'ye ait ¹H-NMR spektrumu

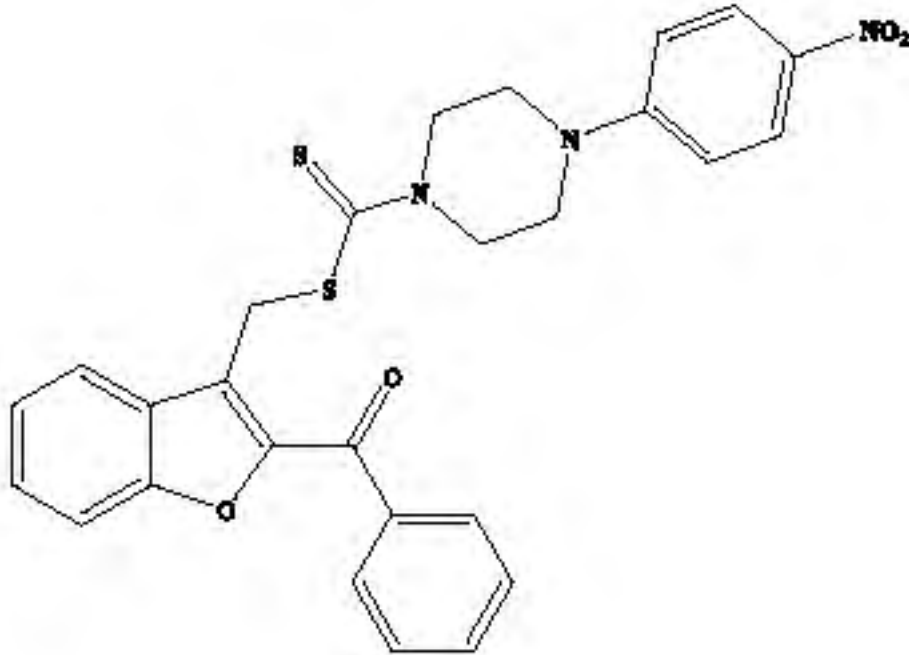


Şekil 5.49. Bileşik 4j'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 5.50. Bileşik 4j'ye ait LC-MSMS spektrumu

5.1.1.11. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 4-(4-nitrofenil)piperazin-1-karboditiyoat (4k)



Şekil 5.51. Bileşik 4k

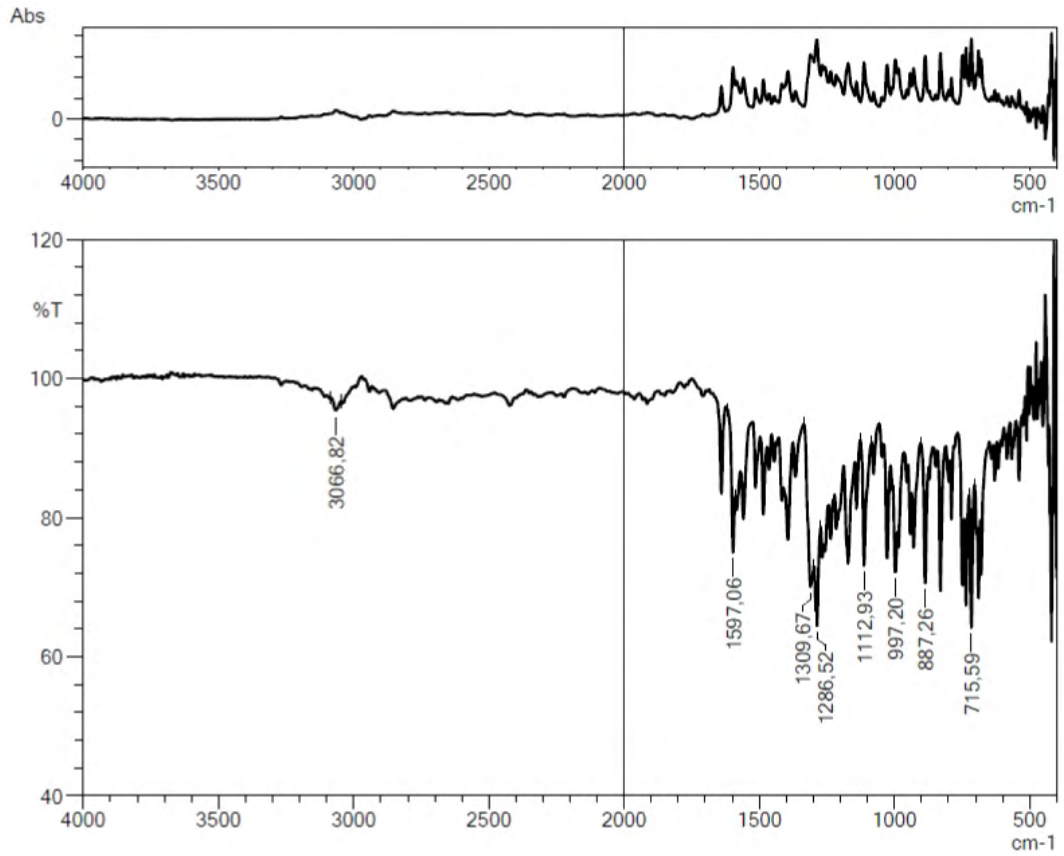
Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 181 °C. Verim %80.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3066 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1597 (C=C gerilim bandı), 1286 (C=S), 887 (1,4-Disübstitüe benzen), 715 (Monosübstitüe benzen).

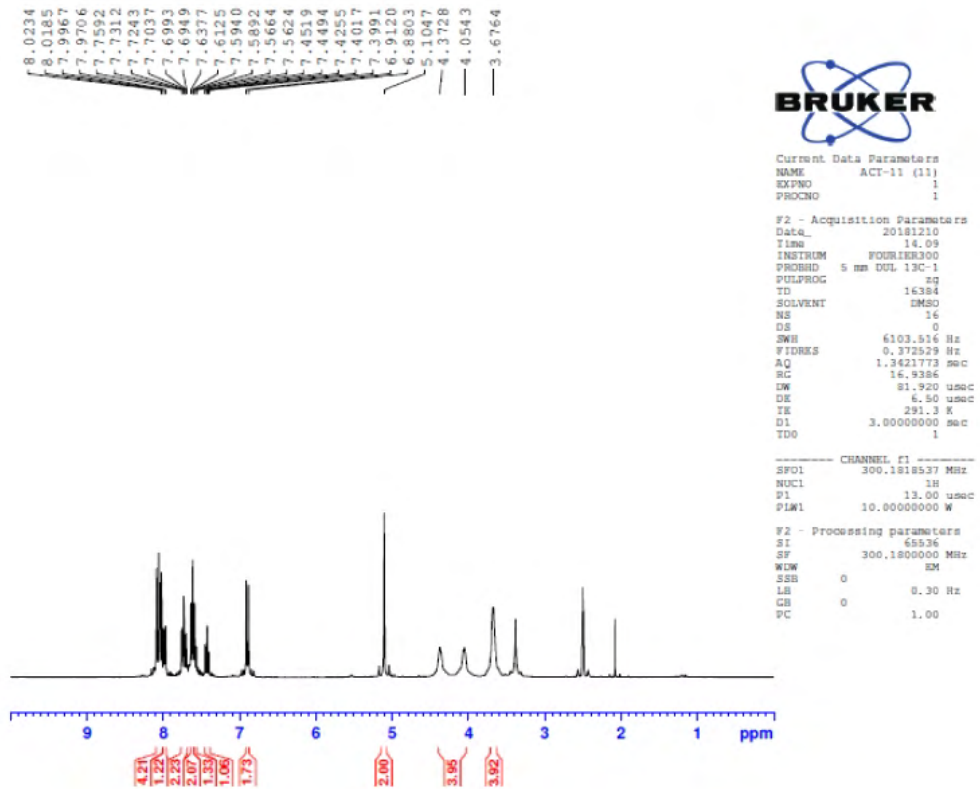
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ : 3.68 (4H, s, piperazin- CH_2), 4.05 (2H, s, piperazin- CH_2), 4.37 (2H, s, piperazin- CH_2), 5.10 (2H, s, S- CH_2), 6.90 (2H, d, $J=9.5$ Hz, Ar-H), 7.40-7.45 (H, m, Ar-H), 7.56-7.58 (H, m, Ar-H), 7.59-7.64 (2H, m, Ar-H), 7.69-7.76 (2H, m, Ar-H), 7.98 (H, d, $J=6.03$ Hz, Ar-H), 8.02-8.09 (4H, m, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ : 31.25 (C, s, CH_2), 48.70 (2C, s, piperazin- CH_2), 50.61 (C, s, piperazin- CH_2), 112.20, 113.01, 122.92, 124.54, 124.94, 126.26, 127.29, 129.14, 129.37, 130.06, 130.50, 133.82, 137.17, 137.20, 149.05, 154.08, 154.14, 185.40 (C, s, C=O), 194.85 (C, s, C=S).

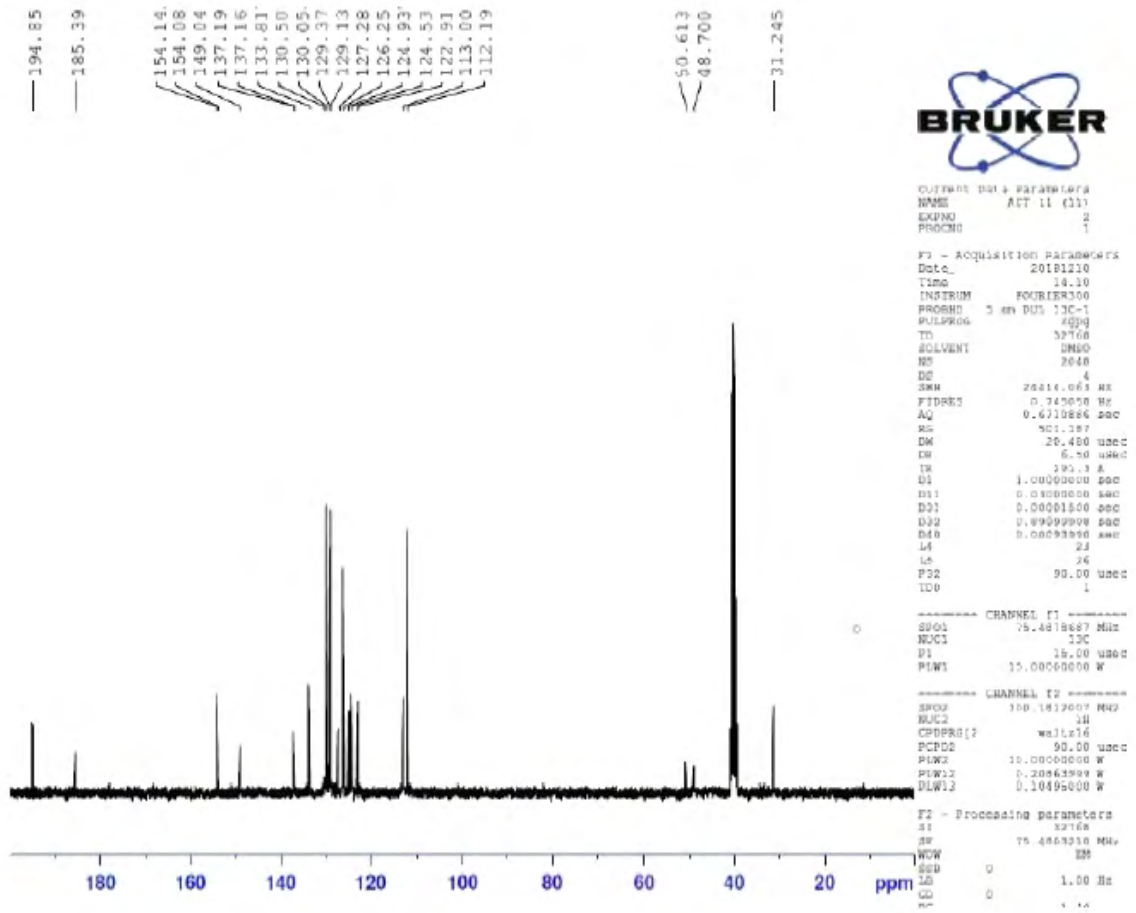
LCMSMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ için bulunan 518.15.



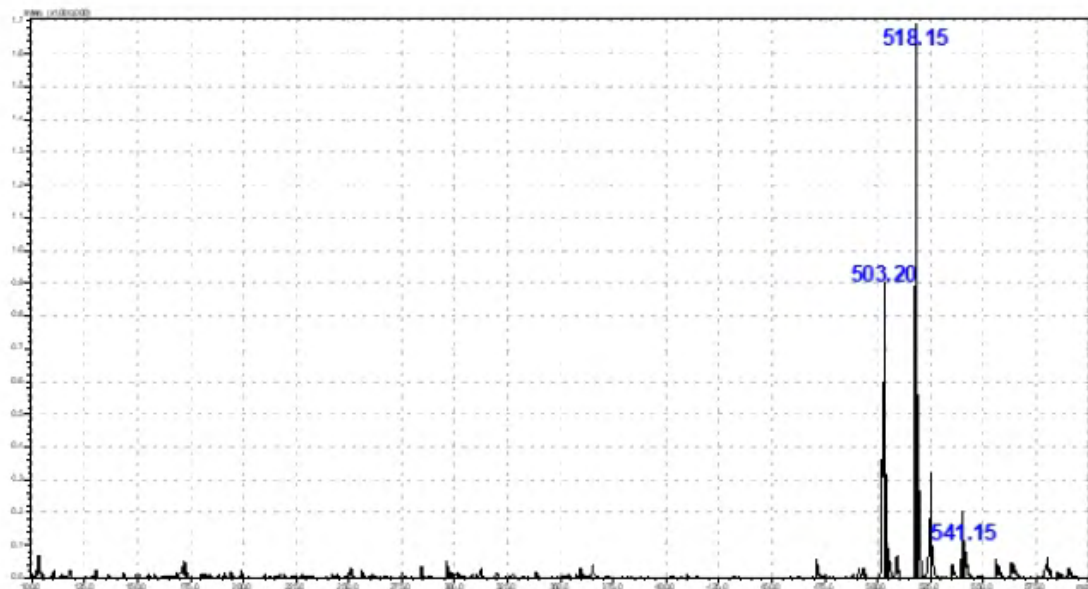
Şekil 5.52. Bileşik 4k'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.53. Bileşik 4k'ye ait ¹H-NMR spektrumu

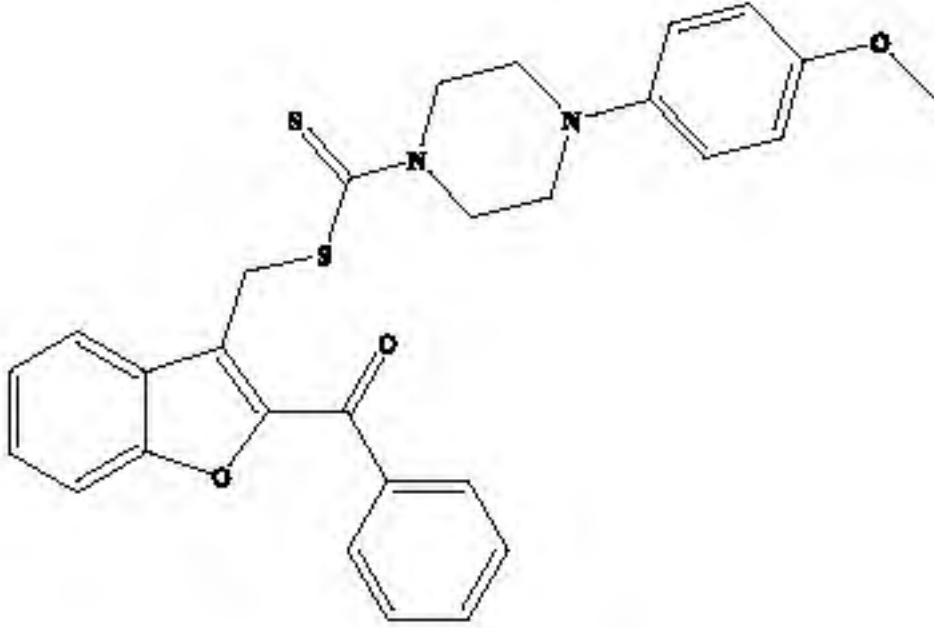


Şekil 5.54. Bileşik 4k'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 5.55. Bileşik 4k'ye ait LC-MS/MS spektrumu

5.1.1.12. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 4-(4-metoksifenil)piperazin-1-karboditiyoat (4l)



Şekil 5.56. Bileşik 4l

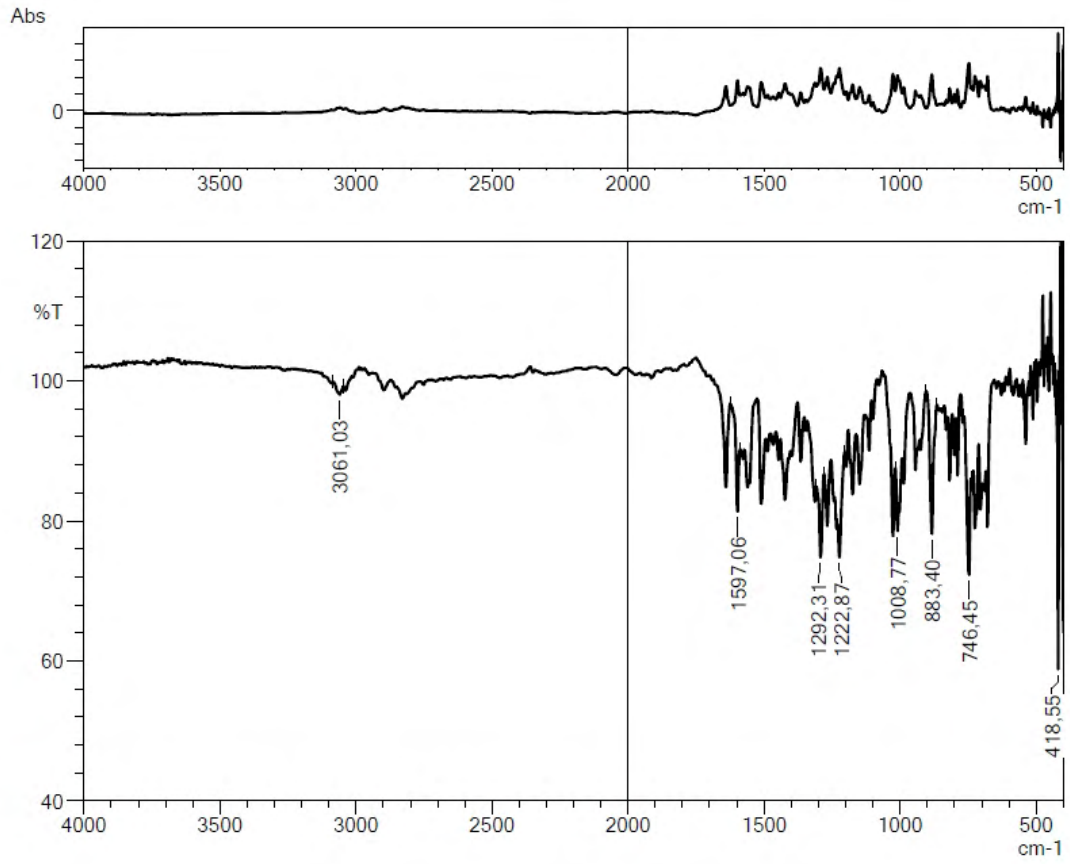
Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 108 °C. Verim %88.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3061 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1597 (C=C gerilim bandı), 1292 (C=S), 1222 (C-O gerilim bandı), 883 (1,4-Disüstitüe benzen), 746 (Monosüstitüe benzen).

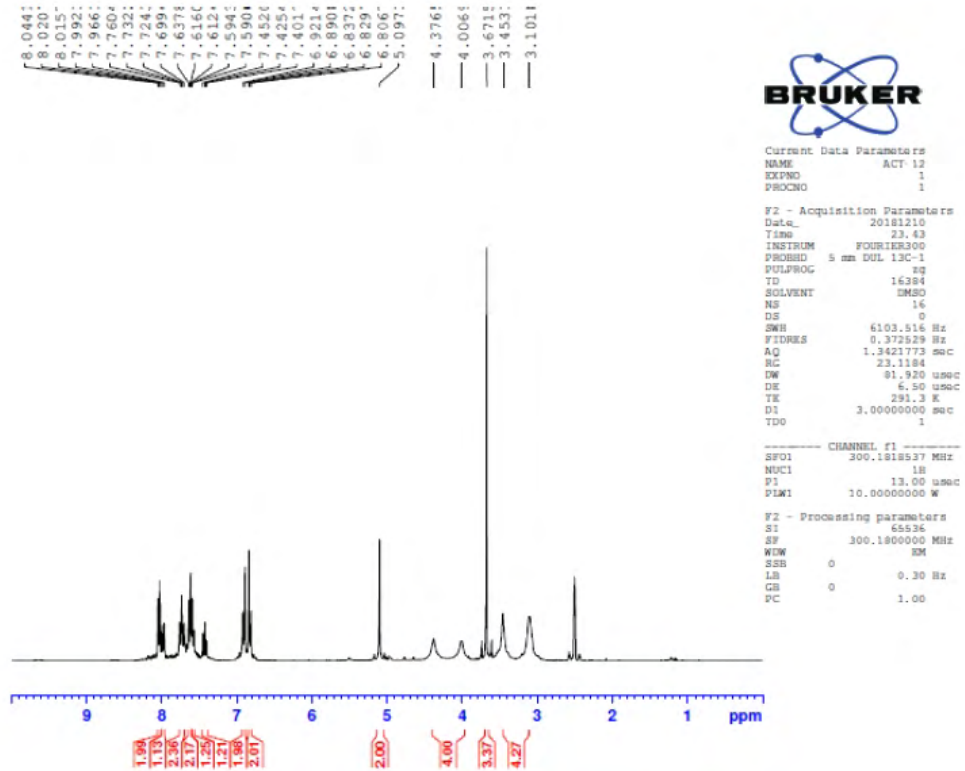
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 3.10 (2H, s, piperazin-CH₂), 3.45 (2H, s, piperazin-CH₂), 3.67 (3H, s, O-CH₃), 4.01 (2H, s, piperazin-CH₂), 4.38 (2H, s, piperazin-CH₂), 5.10 (2H, s, S-CH₂), 6.81-6.84 (2H, m, Ar-H), 6.91 (2H, d, $J=9.18$ Hz, Ar-H), 7.43 (H, t, $J=7.60$ Hz, Ar-H), 7.56-7.59 (H, m, Ar-H), 7.61-7.64 (2H, m, Ar-H), 7.70-7.77 (2H, m, Ar-H), 7.98 (H, d, $J=7.86$ Hz, Ar-H), 8.01-8.05 (2H, m, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 31.39 (C, s, CH₂), 49.86 (4C, s, piperazin-CH₂), 55.63 (C, s, O-CH₃), 113.01, 114.77, 118.42, 122.91, 124.54, 124.94, 127.31, 129.14, 129.37, 130.05, 133.81, 137.20, 144.72, 149.02, 154.15, 185.42 (C, s, C=O), 194.73 (C, s, C=S).

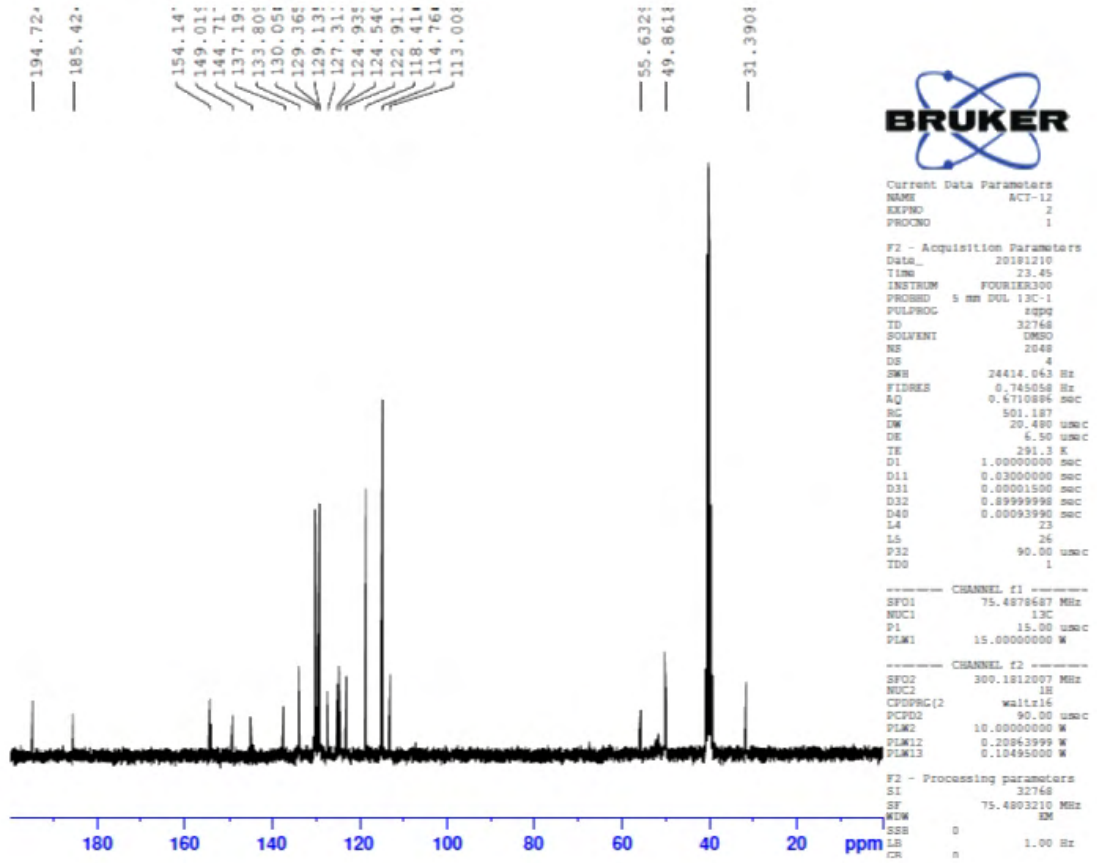
LCMSMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₈H₂₆N₂O₃S₂ için bulunan 503.20.



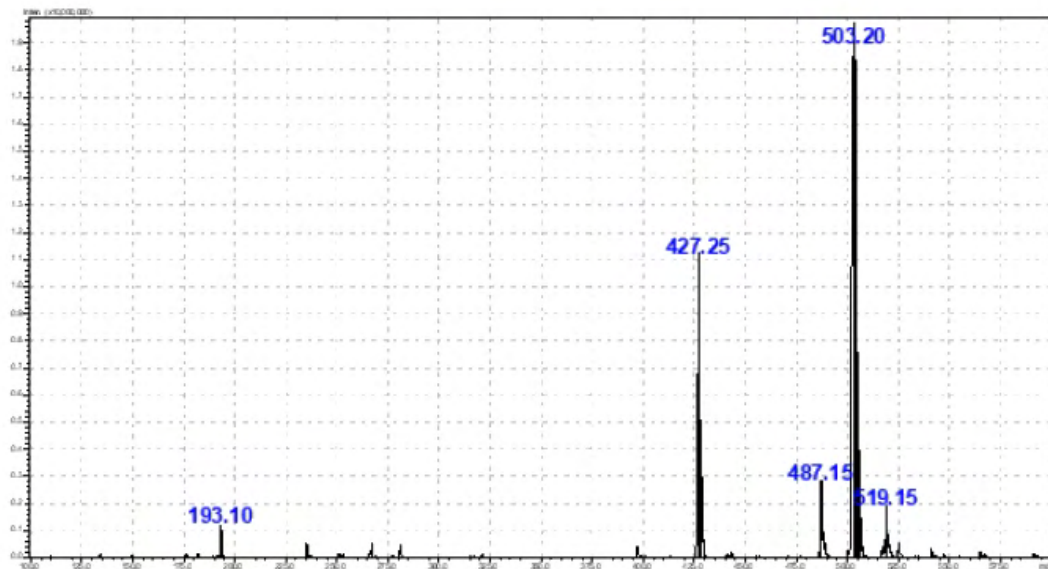
Şekil 5.57. Bileşik 4I'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.58. Bileşik 4I'ye ait ¹H-NMR spektrumu

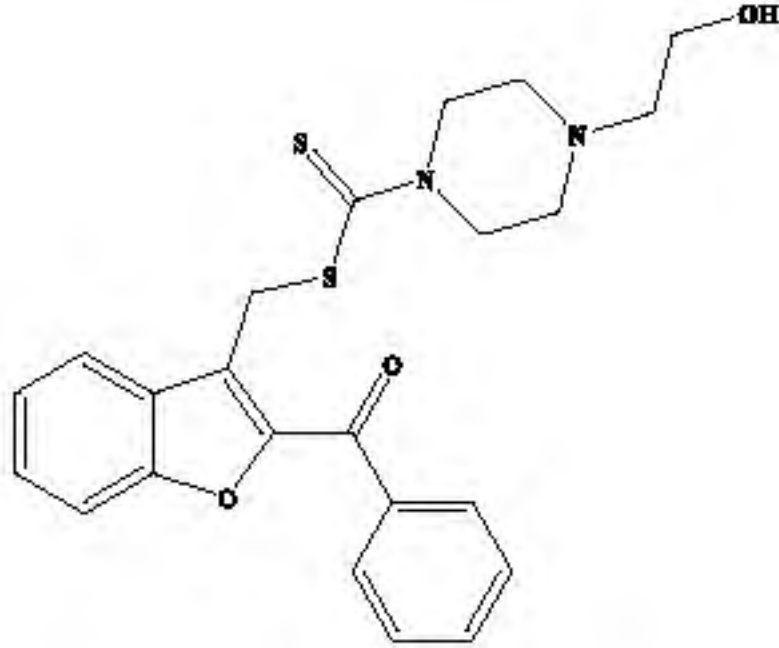


Şekil 5.59. Bileşik 4I'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 5.60. Bileşik 4I'ye ait LC-MSMS spektrumu

5.1.1.13. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 4-(2-hidroksietil)piperazin-1-karboditiyoat (4m)



Şekil 5.61. Bileşik 4m

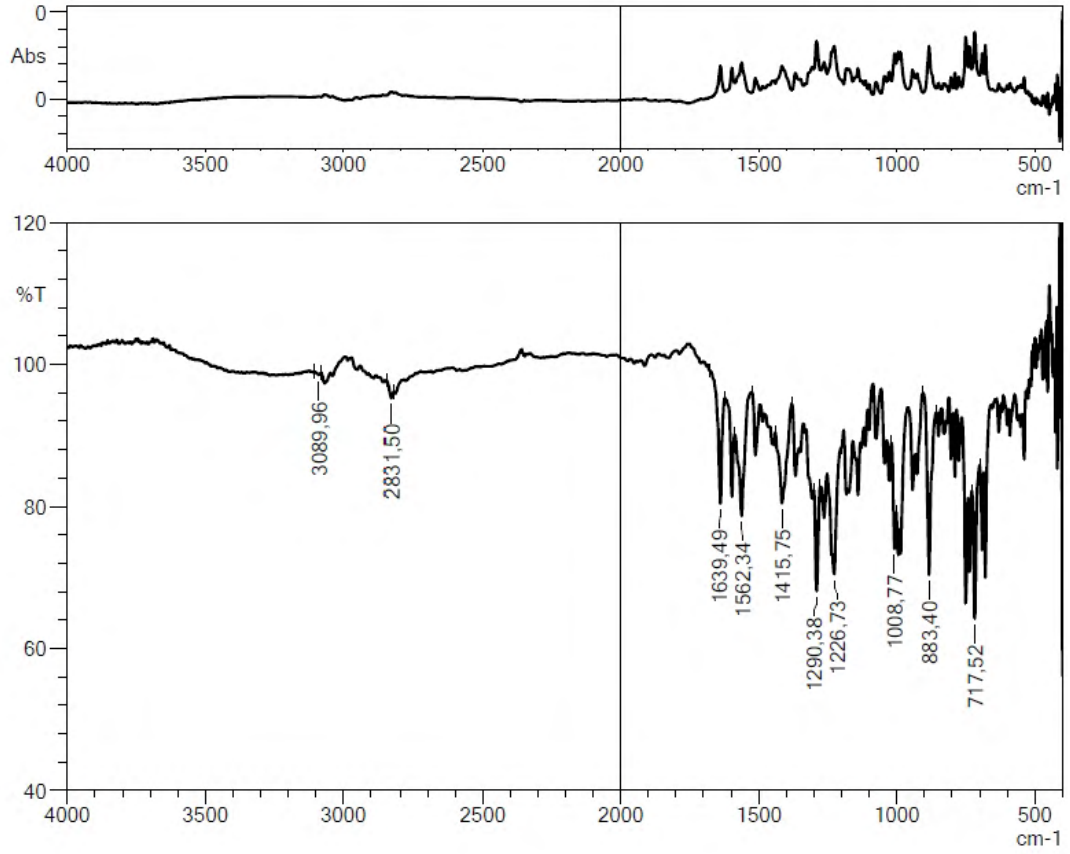
Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 127 °C. Verim %86.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3089 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2831 (Alifatik C-H), 1639 (Benzoil C=O), 1562 (C=C gerilim bandı), 1290 (C=S), 1226 (C-O gerilim bandı), 717 (Monosüstitüe benzen).

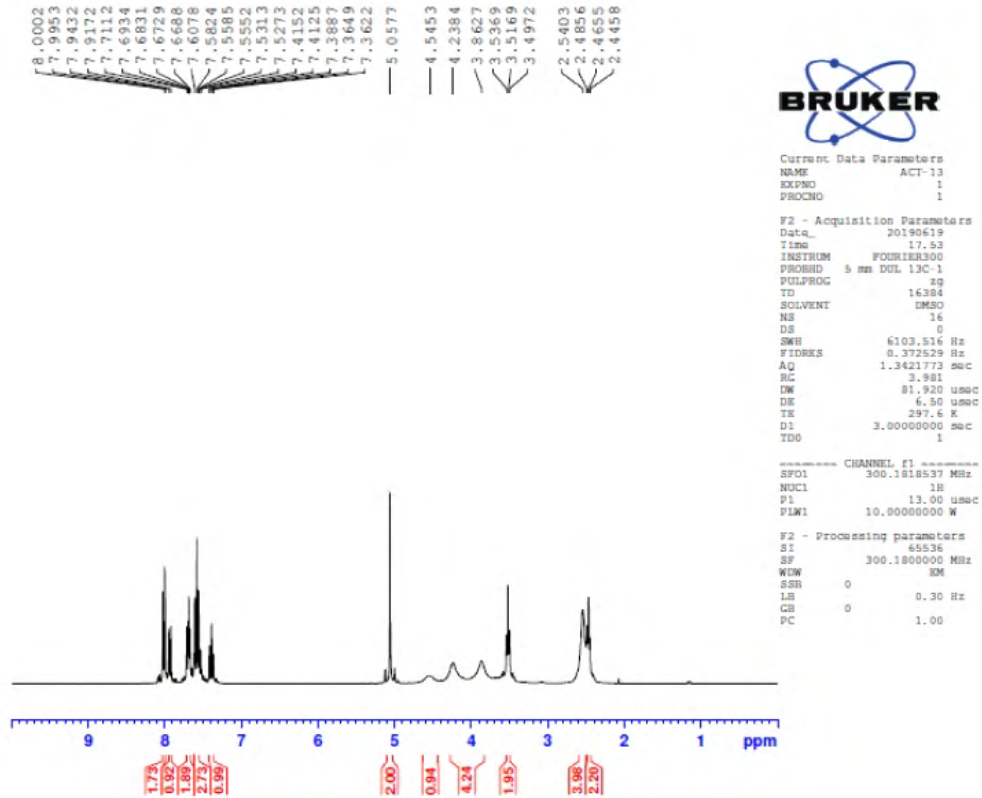
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 2.47 (2H, t, $J=5.99$ Hz, HO-CH₂-CH₂-), 2.54 (4H, s, piperazin-CH₂), 3.52 (2H, t, $J=5.94$ Hz, HO-CH₂-CH₂-), 3.86 (2H, s, piperazin-CH₂), 4.24 (2H, s, piperazin-CH₂), 4.54 (H, s, -OH), 5.06 (2H, s, S-CH₂), 7.36-7.42 (H, m, Ar-H), 7.52-7.61 (3H, m, Ar-H), 7.671-7.71 (2H, m, Ar-H), 7.93 (H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 8.00-8.02 (2H, m, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 31.46 (C, s, CH₂), 49.89 (2C, s, piperazin-CH₂), 51.34 (C, s, piperazin-CH₂), 52.78 (C, s, piperazin-CH₂), 58.62 (C, s, hidroksietil-CH₂), 59.75 (C, s, hidroksietil-CH₂), 112.93, 122.85, 124.46, 124.96, 127.29, 129.08, 130.01, 133.73, 137.18, 148.98, 154.12, 185.30 (C, s, C=O), 194.64 (C, s, C=S).

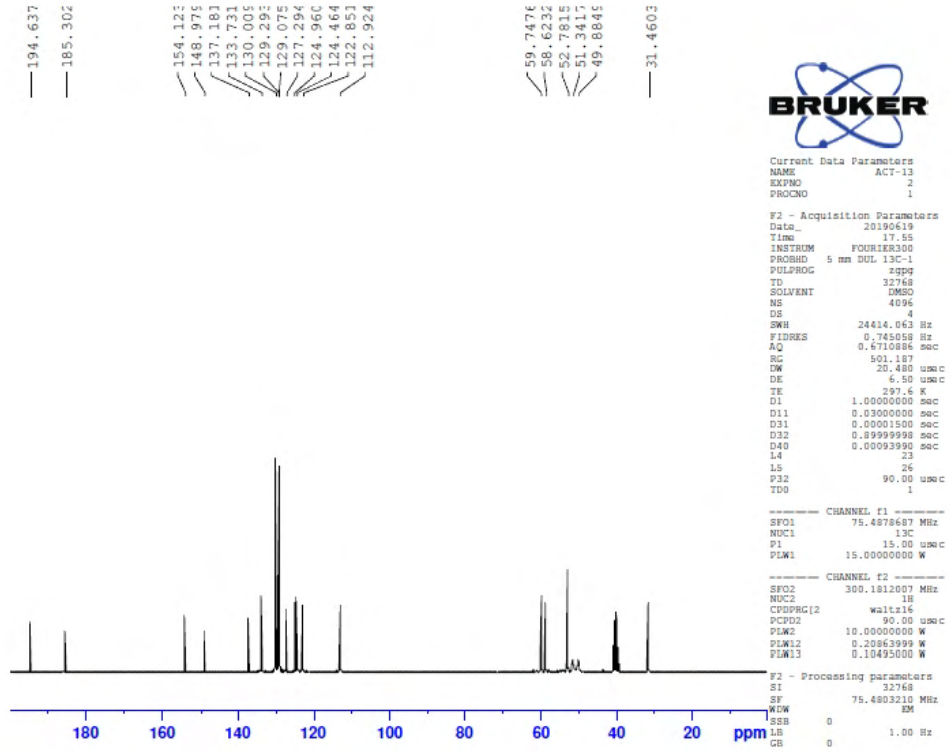
LCMSMS (-m/z): [M+H]⁺ : C₂₃H₂₄N₂O₃S₂ için bulunan 441.10.



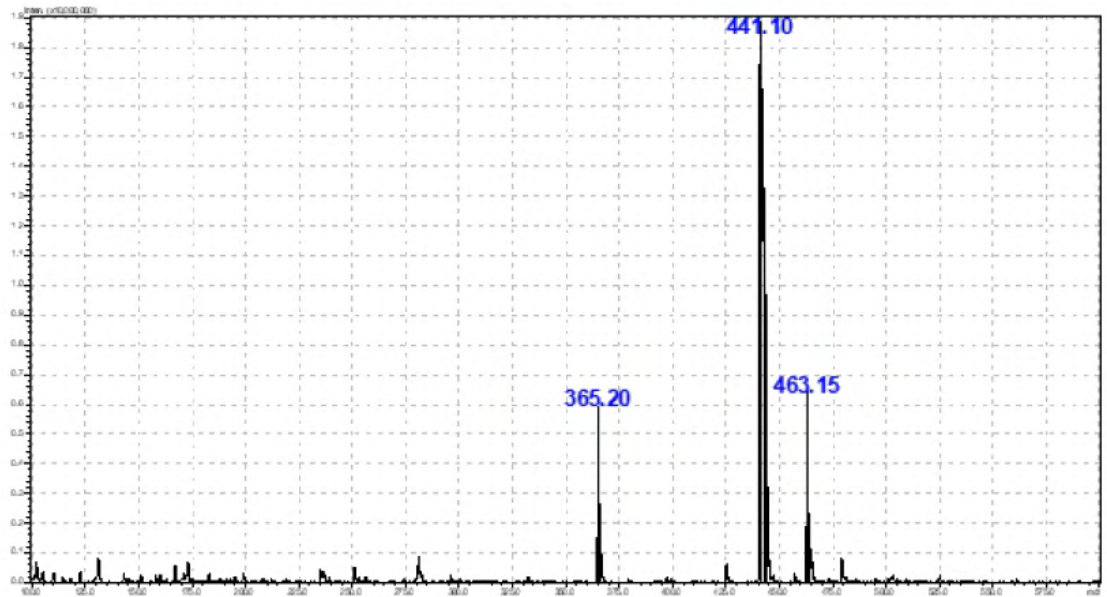
Şekil 5.62. Bileşik 4m'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.63. Bileşik 4m'ye ait ¹H-NMR spektrumu

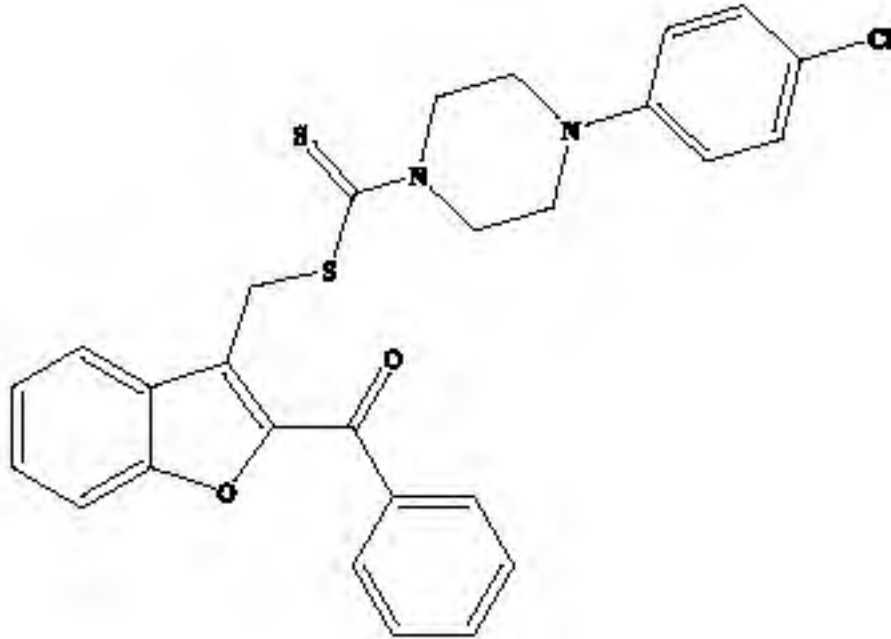


Şekil 5.64. Bileşik 4m'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 5.65. Bileşik 4m'ye ait LC-MS/MS spektrumu

5.1.1.14. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 4-(4-klorofenil)piperazin-1-karboditiyoat
(4n)



Şekil 5.66. Bileşik 4n

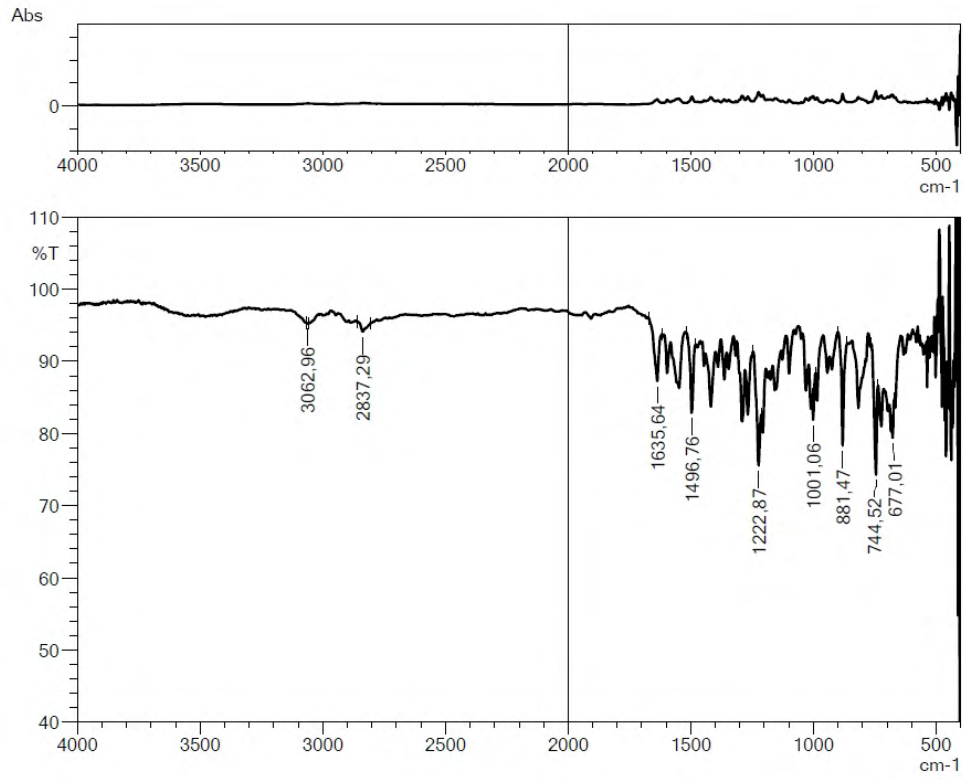
Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 93 °C. Verim %77.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3062 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2837 (Alifatik C-H), 1635 (Benzoil C=O), 1222 (C-O gerilim bandı), 881 (1,4-Disüstitüe benzen), 744 ve 677 (Monosüstitüe benzen).

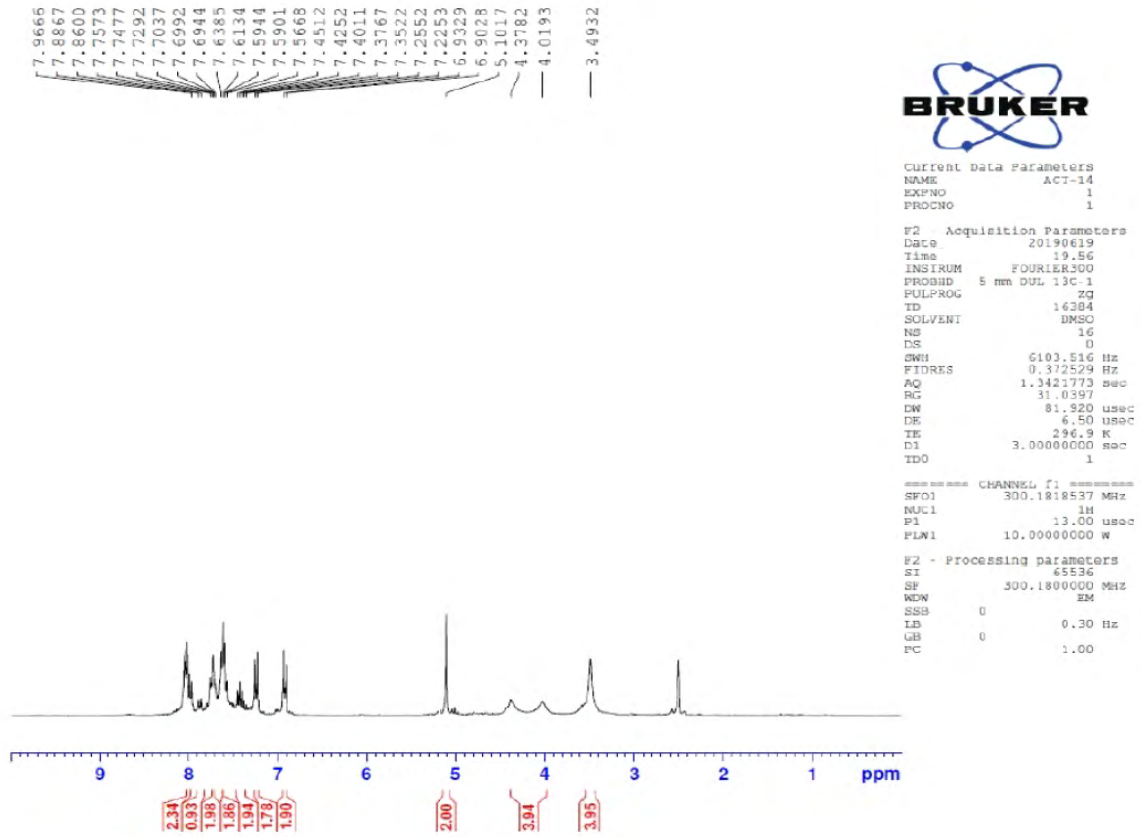
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ : 3.49 (4H, s, piperazin- CH_2), 4.02 (2H, s, piperazin- CH_2), 4.38 (2H, s, piperazin- CH_2), 5.10 (2H, s, S- CH_2), 6.92 (2H, d, $J=9.10$ Hz, Ar-H), 7.24 (2H, d, $J=8.9$ Hz, Ar-H), 7.35-7.45 (2H, m, Ar-H), 7.57-7.64 (2H, m, Ar-H), 7.69-7.76 (2H, m, Ar-H), 7.87 (H, d, $J=8.01$ Hz, Ar-H), 7.97-8.05 (2H, m, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ : 31.38 (C, s, CH_2), 47.68 (4C, s, piperazin- CH_2), 112.99, 117.21, 117.86, 122.90, 123.13, 124.53, 124.91, 127.32, 129.13, 129.18, 129.35, 130.03, 133.79, 137.21, 149.04, 149.23, 154.16, 185.42 (C, s, C=O), 194.84 (C, s, C=S).

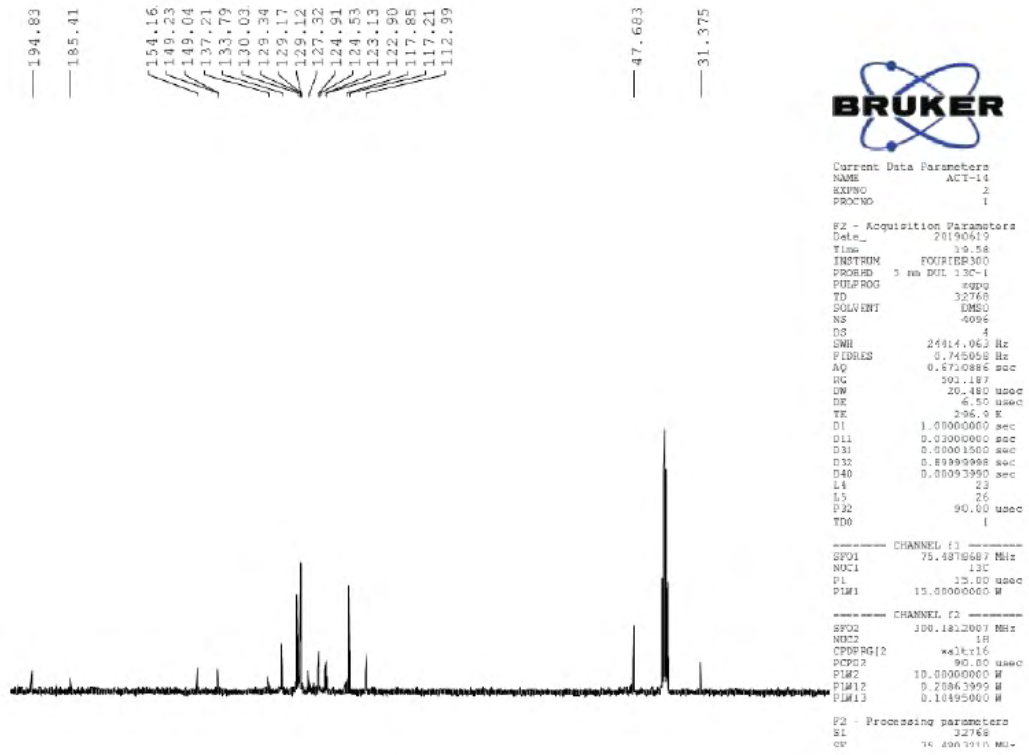
LCMSMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}_2$ için bulunan 507.15.



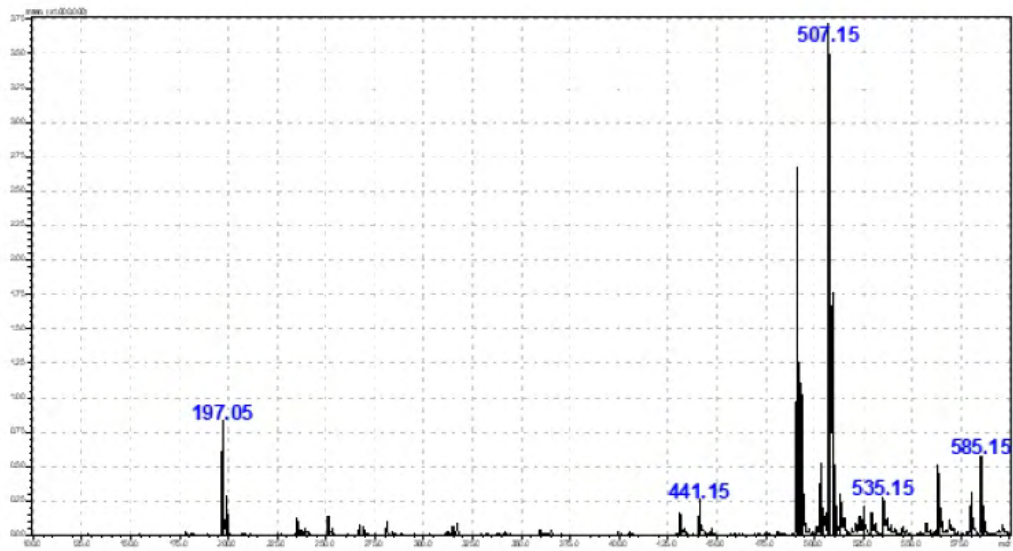
Şekil 5.67. Bileşik 4n'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.68. Bileşik 4n'ye ait ¹H-NMR spektrumu

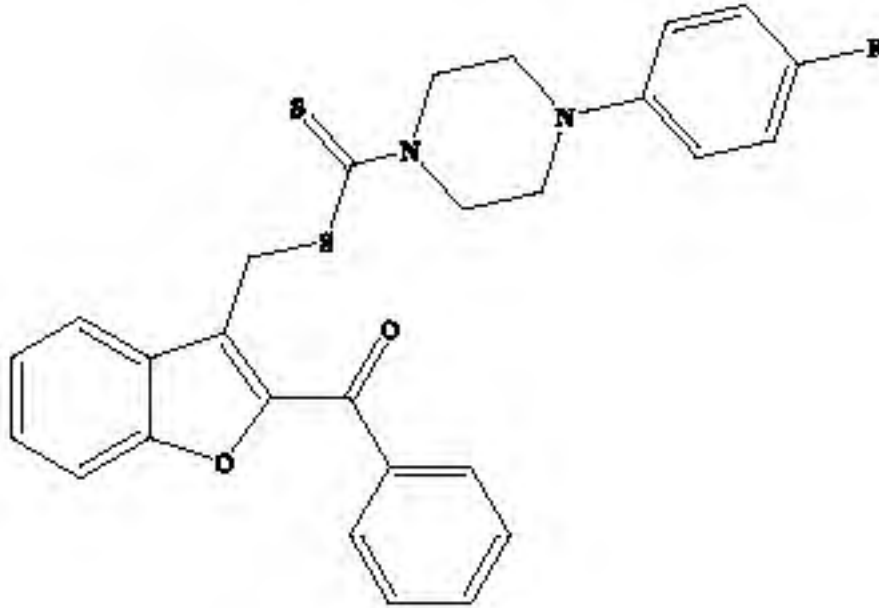


Şekil 5.69. Bileşik 4n'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 5.70. Bileşik 4n'ye ait LC-MSMS spektrumu

5.1.1.15. (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 4-(4-florofenil)piperazin-1-karboditiyoat (4o)



Şekil 5.71. Bileşik 4o

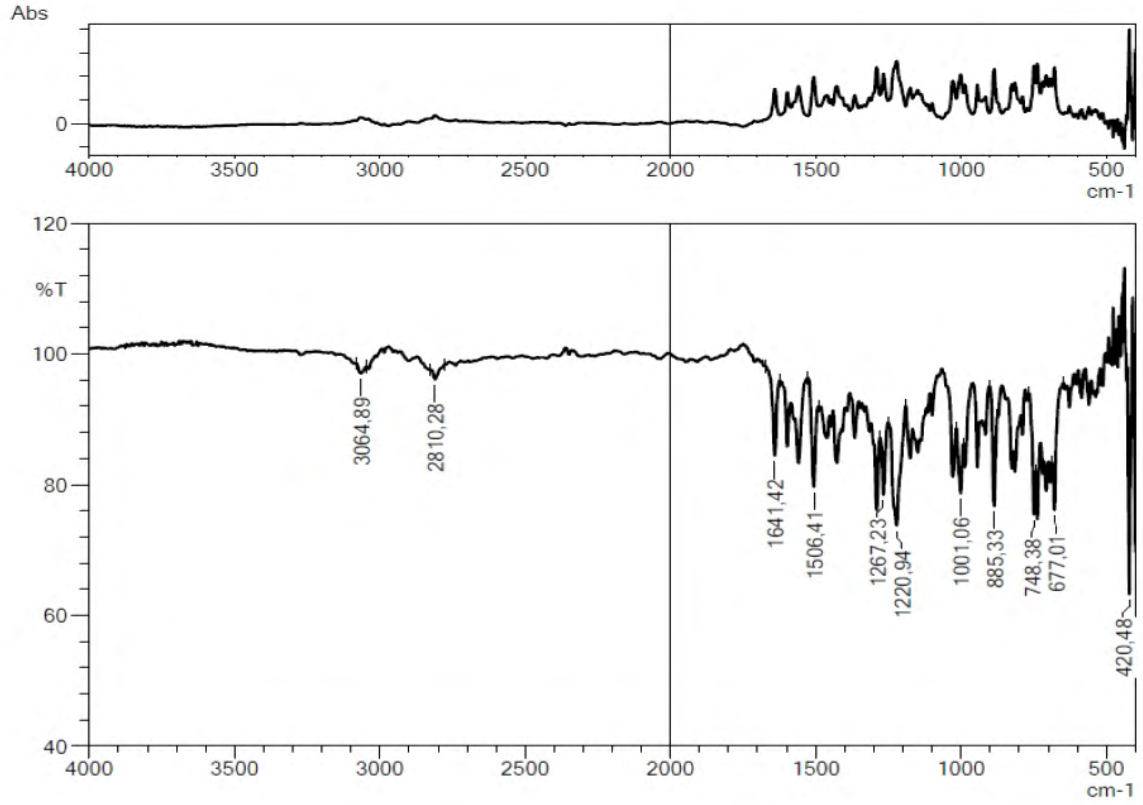
Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 109 °C. Verim %73.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3064 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2810 (Alifatik C-H), 1641 (Benzoil C=O), 1267 (C=S), 1220 (C-O gerilim bandı), 885 (1,4-Disüstitüe benzen), 748 ve 677 (Monosüstitüe benzen).

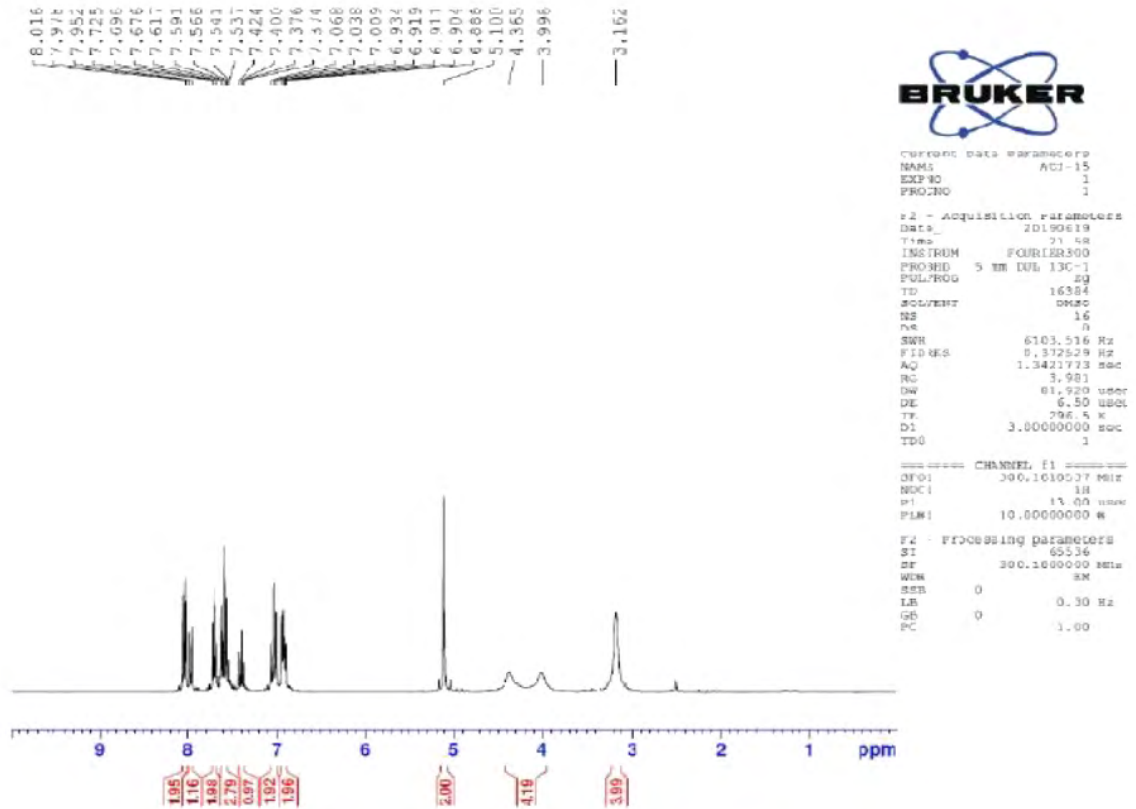
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ : 3.16 (4H, s, piperazin- CH_2), 4.00 (2H, s, piperazin- CH_2), 4.37 (2H, s, piperazin- CH_2), 5.10 (2H, s, S- CH_2), 6.89-6.94 (2H, m, Ar-H), 7.04 (2H, t, $J=8.85$ Hz, Ar-H), 7.40 (H, t, $J=7.25$ Hz, Ar-H), 7.54-7.62 (3H, m, Ar-H), 7.70 (2H, t, $J=7.32$ Hz, Ar-H), 7.97 (H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 8.02-8.05 (2H, m, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ : 31.45 (C, s, CH_2), 48.92 (2C, s, piperazin- CH_2), 49.81 (C, s, piperazin- CH_2), 51.31 (C, s, piperazin- CH_2), 112.94, 115.70 ve 115.99, 117.80, 117.90, 122.88, 124.48, 124.97, 127.32, 129.08, 129.31, 130.03, 133.74, 137.19, 147.34, 147.36, 149.02, 154.15, 155.19 ve 158.32, 185.31 (C, s, C=O), 194.89 (C, s, C=S).

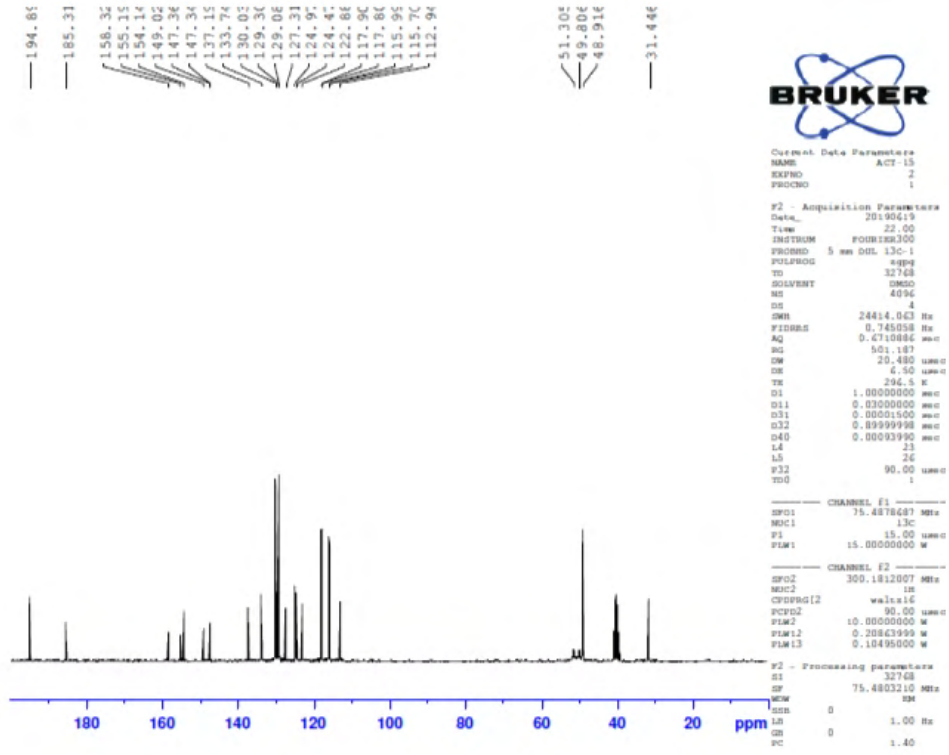
LCMSMS ($-m/z$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}_2$ için bulunan 491.15.



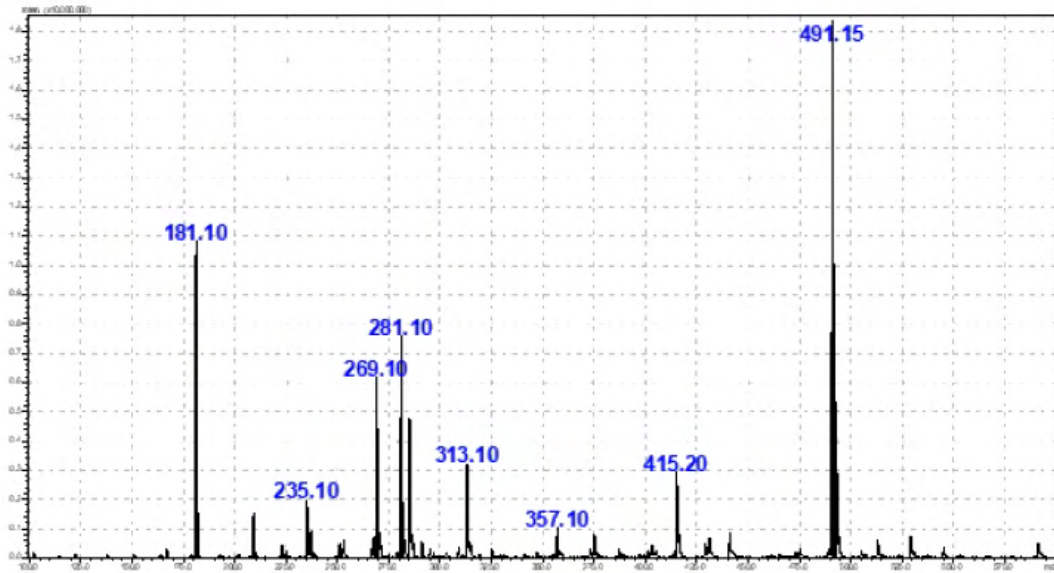
Şekil 5.72. Bileşik 4o'ya ait IR spektrumu



Şekil 5.73. Bileşik 4o'ya ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 5.74. Bileşik 4o'ya ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.75. Bileşik 4o'ya ait LC-MSMS spektrumu

5.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

5.2.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi

IR spektrumları değerlendirildiğinde sentezlenen bileşiklerde bulunan aromatik C-H bandına ait gerilmeler $2904\text{-}3089\text{ cm}^{-1}$ aralığında, benzofurana 2. konumdan bağlı benzoil grubunun karbonili $1633\text{-}1645\text{ cm}^{-1}$ aralığında, C=C bandı $1552\text{-}1597\text{ cm}^{-1}$ aralığında, C=S bandı $1267\text{-}1292\text{ cm}^{-1}$ aralığında, C-O bandı $1215\text{-}1232\text{ cm}^{-1}$ aralığında, monosüstitüe benzene ait band $715\text{-}758$ ve $677\text{-}709\text{ cm}^{-1}$ aralığında olmak üzere iki pik, 1,4-disüstitüe benzene ait band $881\text{-}887\text{ cm}^{-1}$ aralığında olmak üzere tek pik olarak görülmüştür. Sentezlenen tüm bileşiklerin IR verileri literatür verileriyle uyumlu bulunmuştur.

5.2.2. ^1H -NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

^1H -NMR spektrumları değerlendirildiğinde ana yapıda yer alan benzofuran halkasına bağlı olan metil protonu ($-\text{CH}_2\text{-S}-$) tüm bileşiklerde $5.05\text{-}5.10\text{ ppm}$ aralığında singlet gelmiştir. Piperazin halkasının üst üste gelmesi gereken alifatik CH_2 protonu $4.30\text{-}4.00\text{ ppm}$ aralığında gelmiştir. Aromatik protonlar $6.64\text{-}8.39\text{ ppm}$ aralığında pik vermiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin ^1H -NMR verileri literatür verileriyle uyumlu bulunmuştur.

5.2.3. ^{13}C -NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C -NMR verileri incelendiğinde beklenildiği gibi pikler gözlenmiştir. Ortak yapı içerisindeki benzofuran ve ditiyokarbamat yapılarının türevler arası özdeş pikleri incelendiğinde toplam karbon sayısı belirlenmiş ve beklenen sayıda pik gözlenmiştir. Bileşiklerden süstitüent olarak **4o** flor içerdiğinden C-F yarılmalarından kaynaklı olarak bu bileşiklerin spektrumları literatürde [61] de belirtildiği üzere karmaşık elde edilmiş ve florun bağlı olduğu karbonlar ile bu karbona komşu karbonlarda yarılmalar gözlenmiştir. Ditiyokarbamik asidin ester yapısını doğrulayan S- CH_2 ve C=S pikleri $30.42\text{-}32.09$ ve $193.20\text{-}195.12\text{ ppm}$ bölgesinde gözlenmiştir.

5.2.4. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

Sonuç bileşiklerinin kütle spektrumları Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometresi (LCMSMS) kullanılarak analiz edilmiştir. Kütle spektrumları incelendiğinde tüm bileşiklerde (**4a-o**) M+1 pikleri tespit edilmiştir.

5.3. Antimikrobiyal Aktivite Değerlendirilmesi

Sentezlenen sonuç bileşikleri orta derecede antimikrobiyal aktivite göstermiştir.

Antibakteriyel aktiviteleri değerlendirmek için referans ilaç olarak kloramfenikol kullanılmıştır. Bileşiklerin antibakteriyel aktivitesi değerlendirildiğinde **4g** dışındaki türevlerde antibakteriyel etki gözlenmemiştir. **4g** kodlu madde, referans bileşik ile karşılaştırıldığında kloramfenikol'e yakın bir aktivite (MİK₉₀: 15.63 µg/mL) gösterdiği saptanmıştır. Tüm antibakteriyel aktivite sonuçları **Tablo 5.21.**'te gösterilmiştir.

Tablo 5.1. Antibakteriyel aktivite sonuçları (µg/mL)

	A	B	C	D	E
4a	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
4b	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
4c	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
4d	>1000	>1000	500	>1000	>1000
4e	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
4f	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
4g	>1000	>1000	62.50	15.63	>1000
4h	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
4i	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
4j	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
4k	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
4l	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
4m	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
4n	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
4o	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
RF	31.25	15.63	1.95	7.81	31.25

RF: Kloramfenikol **A:** *Escherichia coli* ATCC 35218, **B:** *Escherichia coli* ATCC 25922, **C:** *Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus* (MRSA) (Klinik izolat), **D:** *Salmonella typhimurium* ATCC 13311, **E:** *Klebsiella pneumoniae* NCTC 9633.

Antikandidal aktiviteleri değerlendirmek için referans ilaç olarak ketokonazol kullanılmıştır. *Candida glabrata* (ATCC 90030) için MİK₉₀ değeri 0,24 µg/mL, diğer türler için 0,06 µg/mL'den küçük olarak bulunmuştur. Tüm antikandidal aktivite sonuçları **Tablo 5.2.**'te gösterilmiştir.

4e, **4g** ve **4o** bileşikleri diğer türevlerle karşılaştırıldığında *Candida glabrata* (ATCC 90030)'a karşı en etkili türevler oldukları görülmektedir. **4g** bileşiğinin *Candida krusei* (ATCC 6258) (MİK₉₀: 31.25 µg/mL) haricindeki diğer üç *Candida* türüne karşı oldukça iyi aktivite (MİK₉₀: 15.63 µg/mL) gösterdiği görülmektedir.

MİK₉₀ değeri açısından en iyi sonucu 7.81 µg/mL ile **4o** bileşiği *Candida parapsilosis* (ATCC 22019)'e karşı göstermiştir. Yine aynı bileşiğin *Candida glabrata* (ATCC 90030)'a karşı MİK₉₀ değeri 15.63 µg/mL olarak bulunmuştur.

Tablo 5.2. Antikandidal aktivite sonuçları (µg/mL)

	A	B	C	D
4a	>1000	125	>1000	>1000
4b	>1000	250	>1000	>1000
4c	>1000	125	500	>1000
4d	125	62.50	250	250
4e	>1000	15.63	500	>1000
4f	>1000	>1000	125	>1000
4g	15.63	15.63	31.25	15.63
4h	>1000	>1000	>1000	>1000
4i	>1000	500	>1000	>1000
4j	>1000	500	>1000	>1000
4k	>1000	>1000	>1000	>1000
4l	500	125	>1000	>1000
4m	>1000	>1000	>1000	62.50
4n	>1000	500	500	250
4o	125	15.63	125	7.81
Rf	≤0.06	0.24	≤0.06	≤0.06

RF: Ketokonazol, **A:** *Candida albicans* ATCC 24433, **B:** *Candida glabrata* ATCC 90030, **C:** *Candida krusei* ATCC 6258, **D:** *Candida parapsilosis* ATCC 22019.

Sonuç bileşikleri antimikrobiyal etki açısından değerlendirildiğinde en etkili bileşik olarak görülen **4g** (2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-karboditiyoat yapısındaki türev olmuştur.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu yüksek lisans tezi kapsamında dört farklı aşamadan sonra elde edilen 15 adet yeni 2-benzoil-3-sübstitüe benzofuran türevi sentezlenmiştir. Bu yeni bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Daha sonra sentezlenen (2-benzoilbenzofuran-3-il)etanditiyoat türevlerinin aktivitesi *Escherichia coli*, Metisiline-Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* ve *Candida parapsilosis* üzerinde test edilmiş, 15.63 – 1000 µg/mL arası MİK₉₀ değerleri elde edilmiştir. Sonuç olarak antimikrobiyal aktivite açısından en aktif bileşik **4g** ((2-benzoilbenzofuran-3-il)metil 4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-karboditiyoat) olarak belirlenmiştir.

Bileşiklerin etki göstermesi açısından sübstitüentler incelendiğinde indüktif olarak elektron çeken, rezonans olarak elektron veren grupların olduğu türevlerin daha yüksek aktivite gösterdiği görülmüştür.

Sonuçlar değerlendirildiğinde tez amacına ulaşmıştır. Bundan sonra yapılması düşünülen çalışmalarda, indüktif olarak elektron çeken, rezonans olarak elektron veren grupların olduğu yeni türevlerin sentezinin gerçekleştirilmesi ve özellikle *Candida* türleri üzerinde antikandidal aktivitelerinin araştırılması planlanmaktadır.

KAYNAKÇA

- [1] Hu, Y.Q., Zhang, S., Xu, Z., Lv, Z.S., Liu, M.L., Feng, L.S. (2017). 4-Quinolone hybrids and their antibacterial activities. *Eur. J. Med. Chem.*, 141, 335-345.
- [2] Gao, F., Wang, P., Yang, H., Miao, Q., Ma, L., Lu, G. (2018). Recent developments of quinolone-based derivatives and their activities against *Escherichia coli*. *Eur. J. Med. Chem.*, 157, 1223-1248.
- [3] Sunderkotter, C., Herrmann, M., Jappe, U. (2006). [Antimicrobial therapy in dermatology]. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 4 (1), 10-27.
- [4] Radadiya, A., Shah, A. (2015). Bioactive benzofuran derivatives: An insight on lead developments, radioligands and advances of the last decade. *Eur. J. Med. Chem.*, 97, 356-376.
- [5] Dawood, K.M. (2013). Benzofuran derivatives: a patent review. *Expert Opin. Ther. Pat.*, 23 (9), 1133-1156.
- [6] Gaisina, I.N., Gallier, F., Ougolkov, A.V., Kim, K.H., Kurome, T., Guo, S., Holzle, D., Luchini, D.N., Blond, S.Y., Billadeau, D.D., Kozikowski, A.P. (2009). From a natural product lead to the identification of potent and selective benzofuran-3-yl-(indol-3-yl)maleimides as glycogen synthase kinase 3 β inhibitors that suppress proliferation and survival of pancreatic cancer cells. *J. Med. Chem.*, 52 (7), 1853-1863.
- [7] Naik, R., Harmalkar, D.S., Xu, X., Jang, K., Lee, K. (2015). Bioactive benzofuran derivatives: moracins A-Z in medicinal chemistry. *Eur. J. Med. Chem.*, 90, 379-393.
- [8] Zhong, M., Peng, E., Huang, N., Huang, Q., Huq, A., Lau, M., Colonno, R., Li, L. (2018). Discovery of novel potent HCV NS5B polymerase non-nucleoside inhibitors bearing a fused benzofuran scaffold. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 28 (5), 963-968.
- [9] Galal, S.A., Abd El-All, A.S., Abdallah, M.M., El-Diwani, H.I. (2009). Synthesis of potent antitumor and antiviral benzofuran derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19 (9), 2420-2428.
- [10] Hiremathad, A., Chand, K., Tolayan, L., Rajeshwari, Keri, R.S., Esteves, A.R., Cardoso, S.M., Chaves, S., Santos, M.A. (2018). Hydroxypyridinone-benzofuran hybrids with potential protective roles for Alzheimer s disease therapy. *J. Inorg. Biochem.*, 179, 82-96.

- [11] Goyal, D., Kaur, A., Goyal, B. (2018). Benzofuran and indole: Promising scaffolds for drug development in Alzheimer's disease. *ChemMedChem*, 13 (13), 1275-1299.
- [12] Thevenin, M., Thoret, S., Grellier, P., Dubois, J. (2013). Synthesis of polysubstituted benzofuran derivatives as novel inhibitors of parasitic growth. *Bioorg. Med. Chem.*, 21 (17), 4885-4892.
- [13] Khanam, H., Shamsuzzaman. (2015). Bioactive benzofuran derivatives: A review. *Eur. J. Med. Chem.*, 97, 483-504.
- [14] Bhargava, S., Rathore, D. (2017). Synthetic routes and biological activities of benzofuran and its derivatives: A review. *Lett. Org. Chem.*, 14 (6), 381-402.
- [15] Nevagi, R.J., Dighe, S.N., Dighe, S.N. (2015). Biological and medicinal significance of benzofuran. *Eur. J. Med. Chem.*, 97, 561-581.
- [16] Hiremathad, A., Patil, M.R., K. R, C., Chand, K., Santos, M.A., Keri, R.S. (2015). Benzofuran: an emerging scaffold for antimicrobial agents. *RSC Advances*, 5 (117), 96809-96828.
- [17] Simonetti, S.O., Larghi, E.L., Bracca, A.B., Kaufman, T.S. (2013). Angular tricyclic benzofurans and related natural products of fungal origin. Isolation, biological activity and synthesis. *Nat. Prod. Rep.*, 30 (7), 941-969.
- [18] Heravi, Majid M., Zadsirjan, V., Hamidi, H., Tabar Amiri, P.H. (2017). Total synthesis of natural products containing benzofuran rings. *RSC Advances*, 7 (39), 24470-24521.
- [19] Berk, N., Barım, E., Kırılmış, C. (2015). Benzofuran türevli ditiyokarbamat esterlerinin sentezi. *Adıyaman University Journal of Science*, 5 (1), 36-42.
- [20] Bogdal, D., Warzala, M. (2000). Microwave-assisted preparation of benzo [b] furans under solventless phase-transfer catalytic conditions. *Tetrahedron*, 56 (44), 8769-8773.
- [21] Khan, M.W., Alam, M.J., Rashid, M., Chowdhury, R. (2005). A new structural alternative in benzo [b] furans for antimicrobial activity. *Bioorg. Med. Chem.*, 13 (16), 4796-4805.
- [22] Kirilmis, C., Ahmedzade, M., Servi, S., Koca, M., Kizirgil, A., Kazaz, C. (2008). Synthesis and antimicrobial activity of some novel derivatives of benzofuran: part 2. The synthesis and antimicrobial activity of some novel 1-(1-benzofuran-2-yl)-2-mesitylethanone derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 43 (2), 300-308.

- [23] Sofuoglu, M., Portoghese, P.S., Takemori, A. (1991). Differential antagonism of delta opioid agonists by naltrindole and its benzofuran analog (NTB) in mice: evidence for delta opioid receptor subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 257 (2), 676-680.
- [24] Rebacz, B., Larsen, T.O., Clausen, M.H., Ronnest, M.H., Loffler, H., Ho, A.D., Kramer, A. (2007). Identification of griseofulvin as an inhibitor of centrosomal clustering in a phenotype-based screen. *Cancer Res.*, 67 (13), 6342-6350.
- [25] Naccarelli, G.V., Wolbrette, D.L., Patel, H.M., Luck, J.C. (2000). Amiodarone: clinical trials. *Curr. Opin. Cardiol.*, 15 (1), 64-72.
- [26] Tanaka, H., Oh-Uchi, T., Etoh, H., Sako, M., Sato, M., Fukai, T., Tateishi, Y. (2003). An arylbenzofuran and four isoflavonoids from the roots of *Erythrina poeppigiana*. *Phytochemistry*, 63 (5), 597-602.
- [27] Fuganti, C., Serra, S. (1998). A new approach to 2-aryl-7-alkoxy-benzofurans: Synthesis of ailanthoidol, a natural neolignan. *Tetrahedron Lett.*, 39 (31), 5609-5610.
- [28] Ali, Z., Tanaka, T., Iliya, I., Iinuma, M., Furusawa, M., Ito, T., Nakaya, K.-i., Murata, J., Darnaedi, D. (2003). Phenolic constituents of gnetum *K lossii*. *J. Natur. Prod.*, 66 (4), 558-560.
- [29] Cheng, Y., Ono, M., Kimura, H., Kagawa, S., Nishii, R., Kawashima, H., Saji, H. (2010). Fluorinated benzofuran derivatives for pet imaging of beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease brains. *ACS Med. Chem. Lett.*, 1 (7), 321-325.
- [30] Ram, V.J., Farhanullah, Tripathi, B.K., Srivastava, A.K. (2003). Synthesis and antihyperglycemic activity of suitably functionalized 3H-quinazolin-4-ones. *Bioorg. Med. Chem.*, 11 (11), 2439-2444.
- [31] Naccarelli, G., Kowey, P. (2014). The role of dronedarone in the treatment of atrial fibrillation/flutter in the aftermath of pallas. *Curr. Cardiol. Rev.*, 10 (4), 303-308.
- [32] Kao, C.L., Chern, J.W. (2002). A novel strategy for the synthesis of benzofuran skeleton neolignans: application to ailanthoidol, XH-14, and obovaten. *J. Org. Chem.*, 67 (19), 6772-6787.
- [33] Abu-Hashem, A.A., Hussein, H.A.R., Aly, A.S., Gouda, M.A. (2014). Synthesis of benzofuran derivatives via different methods. *Synth. Commun.*, 44 (16), 2285-2312.

- [34] Gilchrist, T.L. (1998). Synthesis of aromatic heterocycles. *J. Chem. Soc. Perk. T1*, (3), 615-628.
- [35] Heravi, M.M., Zadsirjan, V. (2015). Recent advances in the synthesis of benzo[b]furans, E. F. V. Scriven ve C. Ramsden (Eds.), *Advances in Heterocyclic Chemistry* içinde (s. 261-376). Academic Press.
- [36] Kamal, M., Shakya, A.K., Jawaidd, T. (2011). Benzofurans: a new profile of biological activities. *Int. J. Med. Pharm. Sci.*, 1, 1-15.
- [37] Bew, S.P., Knight, D.W. (1996). A brief synthesis of β -iodofurans. *Chem. Commun.*, (9), 1007-1008.
- [38] Trost, B.M., McIntosh, M.C. (1995). Directing tandem catalyzed reactions as an approach to furans and butenolides. *J. Am. Chem. Soc.*, 117 (27), 7255-7256.
- [39] Arcadi, A., Marinelli, F., Pini, E., Rossi, E. (1996). Base promoted reactions of 4-pentynones. *Tetrahedron Lett.*, 37 (19), 3387-3390.
- [40] Seiller, B., Bruneau, C., Dixneuf, P.H. (1995). Synthesis of furans by cyclization of 2-en-4-yn-1-ols in the presence of ruthenium and palladium catalysts. *Tetrahedron*, 51 (47), 13089-13102.
- [41] Amatore, C., Blart, E., Genet, J.P., Jutand, A., Lemaire-Audoire, S., Savignac, M. (1995). New synthetic applications of water-soluble acetate Pd/TPPTS catalyst generated *in Situ*. evidence for a true Pd(0) species intermediate. *J. Org. Chem.*, 60 (21), 6829-6839.
- [42] Tsukayama, M., Sogawa, A., Nozaki, H., Nakayama, M. (1996). A short synthetic route to benzofurans. Syntheses of naturally occurring euparin and related compounds. *Heterocycles*, 43 (1), 101-111.
- [43] Orito, K., Hatakeyama, T., Takeo, M., Suginome, H., Tokuda, M. (1997). Synthesis of 5-iodobenzofurans and 6-iodobenzopyrans via direct iodination with mercury (II) oxide-iodine reagent. *Synthesis*, 1997 (01), 23-25.
- [44] Demirayak, Ş., Uçucu, Ü., Benkli, K., Gündoğdu-Karaburun, N., Karaburun, A.Ç., Akar, D., Karabacak, M., Kiraz, N. (2002). Synthesis and antifungal activities of some aryl(benzofuran-2-yl)ketoximes. *Il Farmaco*, 57 (7), 609-612.
- [45] Benkli, K., Gündoğdu-Karaburun, N., çağrı Karaburun, A., Demirayak, S., Kiraz, N. (2003). Synthesis and antifungal activities of some aryl (3-methyl-benzofuran-2-yl) ketoximes. *Arch. Pharmacol Res.*, 26 (3), 202-206.

- [46] Koca, M., Servi, S., Kirilmis, C., Ahmedzade, M., Kazaz, C., Ozbek, B., Otuk, G. (2005). Synthesis and antimicrobial activity of some novel derivatives of benzofuran: part 1. Synthesis and antimicrobial activity of (benzofuran-2-yl)(3-phenyl-3-methylcyclobutyl) ketoxime derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 40 (12), 1351-1358.
- [47] Aslam, S.N., Stevenson, P.C., Phythian, S.J., Veitch, N.C., Hall, D.R. (2006). Synthesis of cicerfuran, an antifungal benzofuran, and some related analogues. *Tetrahedron*, 62 (17), 4214-4226.
- [48] Gundogdu-Karaburun, N., Benkli, K., Tunali, Y., Ucucu, U., Demirayak, S. (2006). Synthesis and antifungal activities of some aryl [3-(imidazol-1-yl/triazol-1-ylmethyl) benzofuran-2-yl] ketoximes. *Eur. J. Med. Chem.*, 41 (5), 651-656.
- [49] Telvekar, V.N., Kundaikar, H.S., Patel, K.N., Chaudhari, H.K. (2008). 3-D QSAR and molecular docking studies on aryl benzofuran-2-yl ketoxime derivatives as *Candida albicans* N-myristoyl transferase inhibitors. *QSAR Comb. Sci.*, 27 (10), 1193-1203.
- [50] Khan, I.A., Kulkarni, M.V., Gopal, M., Shahabuddin, M.S., Sun, C.M. (2005). Synthesis and biological evaluation of novel angularly fused polycyclic coumarins. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15 (15), 3584-3587.
- [51] Rangaswamy, J., Kumar, H.V., Harini, S.T., Naik, N. (2017). Functionalized 3-(benzofuran-2-yl)-5-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole scaffolds: A new class of antimicrobials and antioxidants. *Arabian J. Chem.*, 10, S2685-S2696.
- [52] Lavanya, A., Sribalan, R., Padmini, V. (2017). Synthesis and biological evaluation of new benzofuran carboxamide derivatives. *J. Saudi Chem. Soc.*, 21 (3), 277-285.
- [53] Mostofi, M., Mohammadi Ziarani, G., Lashgari, N. (2018). Design, synthesis and biological evaluation of benzofuran appended benzothiazepine derivatives as inhibitors of butyrylcholinesterase and antimicrobial agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 26 (12), 3076-3095.
- [54] Sanad, S.M.H., Hanna, D.H., Mekky, A.E.M. (2019). Regioselective synthesis of novel antibacterial pyrazole-benzofuran hybrids: 2D NMR spectroscopy studies and molecular docking. *J. Mol. Struct.*, 1188, 214-226.

- [55] Xu, Z., Zhao, S., Lv, Z., Feng, L., Wang, Y., Zhang, F., Bai, L., Deng, J. (2019). Benzofuran derivatives and their anti-tubercular, anti-bacterial activities. *Eur. J. Med. Chem.*, 162, 266-276.
- [56] Pestellini, V., Giolitti, A., Pasqui, F., Abelli, L., Cutrufo, C., Desalvia, G., Evangelista, S., Meli, A. (1988). Synthesis and hypolipidemic activity of new substituted (benzofuran-2-yl)-phenyl-carbinols. *Eur. J. Med. Chem.*, 23 (2), 203-206.
- [57] Karali, N., Apak, I., Özkirimli, S., Gürsoy, A., Dogan, S.U., Eraslan, A., Özdemir, O. (1999). Synthesis and pharmacology of new dithiocarbamic acid esters derived from phenothiazine and diphenylamine. *Arch. Pharm.*, 332 (12), 422-426.
- [58] Gundogdu-Karaburun, N. (2014). Synthesis and biological activity of thiazole dithiocarbamate derivatives. *Lett. Drug Des. Discov.*, 11 (6), 814-823.
- [59] CLSI. (2012). *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard—ninth edition. CLSI document M07-A9*. Wayne, Pennsylvania, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- [60] Rodriguez-Tudela, J., Arendrup, M., Barchiesi, F., Bille, J., Chryssanthou, E., Cuenca-Estrella, M., Dannaoui, E., Denning, D., Donnelly, J., Dromer, F., Fegeler, W. (2008). EUCAST definitive document EDef 7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts. *Clin. Microbiol. Infect.*, 14 (4), 398-405.
- [61] Schroeder, G.M., An, Y., Cai, Z.W., Chen, X.T., Clark, C., Cornelius, L.A., Dai, J., Gullo-Brown, J., Gupta, A., Henley, B., Hunt, J.T., Jeyaseelan, R., Kamath, A., Kim, K., Lippy, J., Lombardo, L.J., Manne, V., Oppenheimer, S., Sack, J.S., Schmidt, R.J., Shen, G., Stefanski, K., Tokarski, J.S., Trainor, G.L., Wautlet, B.S., Wei, D., Williams, D.K., Zhang, Y., Zhang, Y., Fagnoli, J., Borzilleri, R.M. (2009). Discovery of *N*-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-4-ethoxy-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide (BMS-777607), a selective and orally efficacious inhibitor of the Met kinase superfamily. *J. Med. Chem.*, 52 (5), 1251-1254.