ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

4-(İMİDAZOL-1-İL)ASETOFENONDAN TÜREYEN KALKON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE *IN SILICO* ÇALIŞMALARI

Abdulraheem Mustafa Ibrahim AL-KARABASH

KİMYA ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2023

Her hakkı saklıdır.

TEZ ONAYI

Abdulraheem Mustafa Ibrahim AL-KARABASH tarafından hazırlanan **"4-(İmidazol-1-il)Asetofenondan Türeyen Kalkon Türevlerinin Sentezi Ve *In Silico* Çalışmaları"** adlı tez çalışması 17/03/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Ayşe ŞAHİN YAĞLIOĞLU

Eş Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Bedriye Seda KURŞUN AKTAR

Jüri Üyeleri :

Başkan : Doç. Dr. Şevki ADEM
Kimya Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Yusuf SICAK
Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Programı
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Ayşe ŞAHİN YAĞLIOĞLU
Kimya Teknolojisi Programı
Amasya Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Hamit ALYAR

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum **"4-(İmidazol-1-il)Asetofenondan Türeyen Kalkon Türevlerinin Sentezi Ve *In Silico* Çalışmaları"** konulu 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, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezi Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı'yla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (11.01.2023).

Abdulraheem Mustafa Ibrahim AL-KARABASH

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

4-(İMİDAZOL-1-İL)ASETOFENONDAN TÜREYEN KALKON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE *IN SILICO* ÇALIŞMALARI

Abdulraheem Mustafa Ibrahim AL-KARABASH

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ayşe ŞAHİN YAĞLIOĞLU
Eş Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Bedriye Seda KURŞUN AKTAR

Bu çalışmada ilk olarak 4-(imidazol-1-il)asetofenondan türeyen kalkon bileşikleri (**1-11**) sentezi ve sentezlenen bileşiklerin çeşitli spektroskopik yöntemlerle yapı tayini işlemleri gerçekleştirildi. İkinci olarak, bileşik **1-11**'in antikanser aktiviteleri, BrdU ELISA testi kullanılarak dört farklı konsantrasyonda (100, 50, 25 ve 5 μM) HeLa ve PC-3 kanser hücrelerine karşı incelendi. Aktivite sonuçları, standart antikanser ilacı 5-fluorourasil (5-FU) ile karşılaştırıldı. HeLa kanser hücresinde bileşik **1** ve **6**, PC-3 kanser hücresine karşı ise bileşik **2** ve **8** dışındaki tüm moleküllerin, HeLa ve PC-3'e karşı standart ilaç 5-FU'dan daha aktif olduğu tespit edildi. PC-3 kanser hücrelerine karşı en iyi aktivite, bileşik 4'te (IC_{50}: 1,39±0,00 μM) belirlendi. Ayrıca, bileşik **11**'in (IC_{50}: 1,58±001 μM), HeLa kanser hücrelerine karşı en yüksek aktiviteyi gösterdiği tespit edildi. PC-3 kanser hücresine karşı bileşik **4** ve HeLa kanser hücresine karşı bileşik **11**, hücre seçici aktivite gösterdi. Son olarak da bileşik **1-11**'in SwissADME yazılımını kullanarak sentezlenen moleküllerin ADME özellikleri ve diğer ilaç benzerlikleri incelendi. Bileşik **1-11**'in Lipinski kuralları dahilinde ilaç olma özelliğine sahip oldukları tespit edildi.

2023, 63 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: HeLa, PC-3, Antikanser aktivite, ADME

ABSTRACT

Master of Science Thesis

SYNTHESIS AND *IN SILICO* STUDIES OF CHALCONE DERIVATIVES DERIVED FROM 4-(IMIDAZOL-1-YL)ACETOPHENONE

Abdulraheem Mustafa Ibrahim AL-KARABASH

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Advisor: Prof. Dr. Ayşe ŞAHİN YAĞLIOĞLU
Co-Advisor: Assist. Prof. Bedriye Seda KURŞUN AKTAR

In this study, firstly, synthesis of chalcone compounds (**1-11**) derived from 4-(imidazol-1-yl)acetophenone and structure determination of the synthesized compounds by various spectroscopic methods were carried out. Second, the anticancer activities of compounds **1-11** were examined against HeLa and PC-3 cancer cells at four different concentrations (100, 50, 25 and 5 μM) using the BrdU ELISA assay. Activity results were compared with the standard anticancer drug 5-fluorouracil (5-FU). It was determined that all molecules except compounds **1** and **6** in HeLa cancer cells and compounds **2** and **8** against PC-3 cancer cells were more active against HeLa and PC-3 than the standard drug 5-FU. The best activity against PC-3 cancer cells was determined in compound **4** (IC_{50}: 1,39±0,00 μM). In addition, compound **11** (IC_{50}: 1,58±0,01 μM) was found to have the highest activity against HeLa cancer cells. Compound **4** against PC-3 cancer cell and compound **11** against HeLa cancer cell showed cell selective activity. Finally, the ADME properties and other drug similarities of the molecules synthesized using the SwissADME software of compound **1-11** were investigated. Compounds **1-11** were found to have drug properties within Lipinski rules.

2023, 63 pages

KeyWords: HeLa cell line, PC-3 cell line, Anticancer activity, ADME

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Öncelikle yazmış olduğum bilimsel tezimi tamamlamamda bana yardımcı olan başarılarımda emeği geçen ve sonsuz desteğini esirgemeyen, danışman hocam Prof. Dr. Ayşe ŞAHİN YAĞLIOGLU ve ikinci danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Bedriye Seda KURŞUN AKTAR'a sonsuz teşekkürlerimi ve minnettarlığımı sunarım. Bu tez çalışması Amasya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FMB-BAP 22-0551 numaralı proje) kapsamında desteklenmiştir.

Abdulraheem Mustafa Ibrahim AL-KARABASH

Çankırı, Şubat 2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**
ABSTRACT ..... **ii**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **iii**
İÇİNDEKİLER ..... **iv**
SİMGELER DİZİNİ ..... **vi**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viiii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **xii**
1. GİRİŞ **1**
2. KAYNAK VE ÖZETLERİ **4**
3. MATERYAL VE METOT **14**
3.1 Kalkon Türevi Bileşiklerin Sentez Yöntemi **14**
3.2 Antikanser Aktivite Çalışmaları **14**
3.2.1 Hücre kültürü **14**
3.2.2 Mikroplate deney tasarımı **14**
3.2.3 BrdU Cell ELISA hücre proliferasyon deneyi **15**
3.2.4 IC_{50} konsantrasyonunun belirlenmesi **15**
4. BULGULAR **16**
4.1 Bileşik 1 ..... **16**
4.2 Bileşik 2 ..... **18**
4.3 Bileşik 3 ..... **21**
4.4 Bileşik 4 ..... **23**
4.5 Bileşik 5 ..... **26**
4.6 Bileşik 6 ..... **28**
4.7 Bileşik 7 ..... **30**
4.8 Bileşik 8 ..... **32**
4.9 Bileşik 9 ..... **35**
4.10Bileşik 10 ..... **37**
4.11 Bileşik 11 ..... **40**
4.12Antikanser Aktivite Sonuçları **43**
4.13*In silico* Sonuçları **43**
5. TARTIŞMA VE SONUÇ **47**
5.1 Reaksiyon Şeması **47**
5.2 Reaksiyon Mekanizması **48**
5.3FTIR Spektrumlarının Değerlendirilmesi **51**

5.4 ^{1}H ve ^{13}C NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi…….……52
5.5.Antikanser Aktivite ve *In silico* Değerlendirilmesi……52
KAYNAKLAR……...…….……...54
ÖZGEÇMİŞ……..…….....63

SİMGELER DİZİNİ

µM	Mikromolar
^{o}C	Santigrat derece
%	Yüzde
µg	Mikrogram
mL	Mililitre
L	Litre
µL	Mikrolitre

KISALTMALAR DİZİNİ

FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
^{1}H NMR	Proton NMR
^{13}C NMR	Karbon NMR
IC_{50}	Aktivitenin 50%'sini inhibe eden konsantrasyon değeri
TMS	Trimetilsilan
DMSO	Dimetil sülfoksit
İTK	İnce taka kromatografisi
$MgSO_4$	Magnezyum sülfat
NaOH	Sodyum hidroksit
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle's Medium
HeLa	İnsan Rahim Kanseri Hücresi
PC-3	İnsan Prostat Kanseri Hücresi
BBB	Kan-Beyin Bariyerini

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1	İmidazol halkası taşıyan bileşikler……	2
Şekil 2.1	Dakarbazin, zoledronik asit, tipifarnib (zarnestra), temozolomid…	4
Şekil 2.2	Megazol, beznidazol, nilotinib, metronidazol, azatiyoprin, mebendazol……	5
Şekil 2. 3	Homoserin lakton yapısını içeren kalkon bileşikleri……	7
Şekil 2. 4	4'-Alkoksi kalkon bileşikleri……	8
Şekil 2. 5	Triazol-benzimidazol-kalkon hibrid bileşikleri……	8
Şekil 2. 6	1-(7-etoksi-1-benzofuran-2-il) sübstitue kalkon bileşikleri ……	9
Şekil 2. 7	Glikozite sahip kalkon bileşikleri……	9
Şekil 2. 8	(*N*-metilpikolinamid-4-oksi) kalkon bileşikleri…….	10
Şekil 2. 9	Kalkon yapısına sahip Flemifillippinon	10
Şekil 2. 10	(2*E*) -1- (2,4-dihidroksi-6-metoksifenil) -3-fenilprop-2-en-1-on	11
Şekil 2. 11	Hibrit kalkonların bileşikleri……	12
Şekil 2. 12	1,2,3 Triazol kalkon türevi bileşikler……	12
Şekil 2. 14	Florlu kalkon bileşikleri……...	13
Şekil 2.13	*E*-1-(2,4-dihidroksifenil)-3-(4-(dimetilamino) fenil -2-metilprop-2-en-1-on……	13
Şekil 4. 1	*E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(2-florofenil)prop-2-en-1-on…	16
Şekil 4. 2	1'in FTIR spektrumu……	17
Şekil 4. 3	*E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(2-florofenil)prop-2-en-1-on (1)	17
Şekil 4. 4	1'in Proton NMR'ı……	17
Şekil 4. 5	*E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(3-florofenil)prop-2-en-1-on (2)	19
Şekil 4. 6	2'nin FTIR spektrumu……	20
Şekil 4. 7	*E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(3-florofenil)prop-2-en-1-on (2)	20
Şekil 4. 8	2'nin Proton NMR'ı……	21
Şekil 4. 9	2'nin Karbon NMR'ı……	20
Şekil 4. 10	*E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on (3)	21
Şekil 4. 11	3'ün FTIR spektrumu……	23
Şekil 4. 12	*E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on (3)	23
Şekil 4. 13	3'ün Proton NMR'ı……...	24
Şekil 4. 14	3'ün Karbon NMR'ı……	25
Şekil 4. 15	4'ün Karbon NMR'ı……	26
Şekil 4. 16	4'ün FTIR spektrumu……	26
Şekil 4. 17	*E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(2-(triflorometil)fenil)prop-2-en-1-on…….	27
Şekil 4. 18	4'ün Proton NMR'ı……...	27
Şekil 4. 19	4'ün Karbon NMR'ı……	28
Şekil 4. 20	*E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(3-(triflorometil)fenil)prop-2-en-1-on…….	29

Şekil 4. 21	5'in FTIR spektrumu……	29
Şekil4.22	*E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(3-(triflorometil)fenil)prop-2-en-1-on…….	30
Şekil 4. 23	*E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(2-(floro-3- (triflorometil)fenil) prop-2-en- 1-on (6)……..	30
Şekil 4. 24	6'nın FTIR spektrumu……...	31
Şekil 4. 25	*E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(2-(floro-3-(triflorometil)fenil) prop-2-en-1-on (6)……...	32
Şekil 4. 26	6'nın Proton NMR'ı……	32
Şekil 4. 27	6'nın Karbon NMR'ı……...	33
Şekil 4. 28	*E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(2-(floro-6-(triflorometil)fenil) prop-2-en-1-on (7)……..	34
Şekil 4. 29	7'nin FTIR spektrumu……	34
Şekil 4. 30	*E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(2-(floro-6-(triflorometil)fenil) prop-2-en-1-on (7)……..	35
Şekil 4. 31	7'nin Proton NMR'ı……...	36
Şekil 4. 32	7'nin Karbon NMR'ı……..	36
Şekil 4. 33	E-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(4-floro-2-(triflorometil) fenil) prop-2-en-1-on (8)……...	37
Şekil 4. 34	8'in FTIR spektrumu……	37
Şekil 4. 35	8'in Proton NMR'ı……	38
Şekil 4. 36	8'in Karbon NMR'ı……	39
Şekil 4. 37	*E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(4-floro-3-(triflorometil)fenil) prop-2-en-1-one (9)……..	39
Şekil 4. 38	9'un FTIR spektrumu……	40
Şekil 4. 39	*E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(4-floro-3-(triflorometil)fenil) prop-2-en-1-one (9)……..	40
Şekil 4. 40	9'un Proton NMR'ı……..	41
Şekil 4. 41	9'un Karbon NMR'ı……..	42
Şekil 4. 42	*E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(2-(trifloro metoksi)fenil)prop-2-en-1-on (10)……	42
Şekil 4. 43	10'nun FTIR spektrumu	45
Şekil 4. 44	*E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(2-(trifloro metoksi)fenil)prop-2-en-1-one (10)…….	46
Şekil 4. 45	10'nun Proton NMR'ı……	39
Şekil 4. 46	10'nun Karbon NMR'ı……..……	40
Şekil 4. 47	*E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(3-(trifloro metoksi)fenil)prop-2-en-1-on (11)……	40
Şekil 4. 48	11'in FTIR spektrumu……	41
Şekil 4. 49	*E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(3-(trifloro metoksi)fenil)prop-2-en-1-on (11)……	41
Şekil 4. 50	11'in Proton NMR'ı……	42

Şekil 4. 51 11’in Karbon NMR’ı……. 42
Şekil 4. 52 Bileşik **1-11**'in biyoyararlanım radarları…… 45
Şekil 5. 1 Sentezlenenen kalkon bileşiklerinin reaksiyon şeması…… 47
Şekil 5.2. Sentezlenen kalkon bileşiklerinin reaksiyon mekanizması…… 49

TABLOLAR DİZİNİ

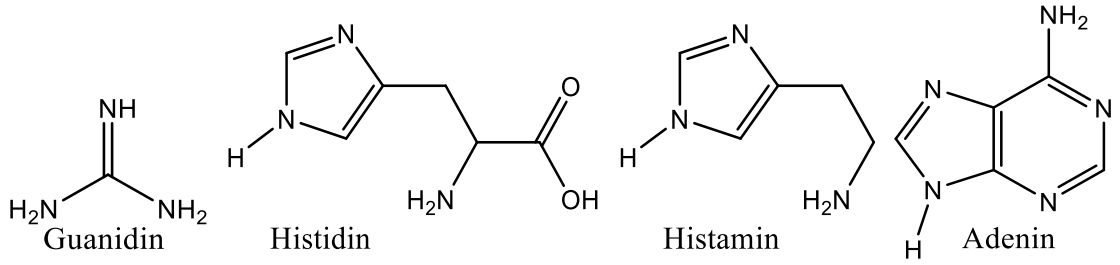
Tablo 4.1	Bileşik **1-11** ve 5-FU'nun IC_{50} değerleri….....	43
Tablo 4.2	Bileşik **1-11**'in *in silico* sonuçları……	44
Tablo 5.1	Sentezlenen (**1-11**) imidazol kalkon bileşiklerin fonksiyonel grupları	46
Tablo 5. 2	Sentezlenen moleküllerin kimyasal yapıları……...	48

1. GİRİŞ

Dünyada kanserin maddi ve manevi yükü her geçen daha da çok artmakta ve ölümlerin 6'da birini kanser oluşturmaktadır. Dünyada kanser hastası sayısı 2018 yılında 18.1 milyonken 2040 yılında bu sayının 29.4 olması beklenmektedir. Dünya sağlık örgütünün 2018 verilerine göre dünyada kanser nedeniyle 9,6 milyon kişi hayatını kaybetti. Ölüm oranı ülkeler için farklı dağılım göstermektedir, çünkü tedavi süreci, tedavi erişimi, tedavi sürdürebilirliği ve yaşam şekli bu dağılımda çok önemli faktörlerdir.

Birçok kanser türünden biri olan prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen kanser çeşididir. Dünya sağlık örgütü verilerine göre yaklaşık 1.276.106 milyon kişi %13.5 erkek prostat kanseri olmaktadır. Ülkemizde ise akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Erken dönemde belirti vermemesinden dolayı tanı gecikmekte bundan dolayı tedavi süreci zor olmaktadır. Kanser tedavisinde ameliyat, kemoterapi, radyoterapi ve hormon tedavisi gibi çeşitli tedavi yöntemleri kullanılmaktadır (Damyanov *et al.* 2018; Singh *et al.* 2020). Bu yöntemlere rağmen hasta sayısında ve ölüm oranında bir azalma olmamaktadır (Singh *et al.* 2020). Ayrıca, kanser ilaçları, normal hücre ve dokularda toksisiteye sebep olmakta, kusma, bulantı, saç dökülmesi ve direnç gelişimi gibi ciddi yan etkilere sebep olmaktadır (Coates *et al.* 1983; Szakacs *et al.* 2006; Singh *et al.* 2020; Karmous *et al.* 2020). Bu istenmeyen yan etkilerden korunmak amacıyla birçok tıbbi ilaç ve bitki ekstresinin, potansiyel antikanser aktiviteleri araştırılmıştır (Cai *et al.* 2004; Cragg and Newman, 2005; Singh *et al.* 2020). Fakat çalışmalar devam etmektedir. Bundan dolayı çalışmamızda biyolojik aktivite açısından hayati önem taşıyan imidazola sahip, 4-(imidazol-1-il)asetofenonu başlangıç maddesi seçerek; yine biyolojik aktivite açısından zengin olan kalkon bileşikleri sentezlendi.

İmidazol halkası, iki azot atomuna sahip beş üyeli biyolojik aktivite açısından önemli bir bileşiktir. İmidazol, azot ailesinin bir üyesi olup hem proton alan hem de proton veren olarak davranmaktadır. Zayıf etkileşimlerle proteinlere bağlanabildiği için biyolojik aktivite açısından çok önemlidir. İmidazol halkası doğada yaygın olarak bulunup, insan metabolizmasında birçok biyolojik etki gösteren bir bileşiktir. Guanidin, histidin, histamin ve adenin bileşikleri biyolojik açıdan hayati önem taşımaktadır.



Şekil 1.1 İmidazol halkası taşıyan bileşikler

Kalkonlar, doğada birçok konjuge formda bulunan flavonların auronların (1,3-difenil-2-E-propen-1-on), sentezinde kullanılan açık zincirli bir ara maddedir (Singh *et al.* 2014, Nowakowska *et al.* 2007). İki aromatik çekirdeğin üç karbonlu α, β doymamış karbonil köprüsü ile birleştiği bir benzilidenasetofenon iskelesi içerir (Dimmock *et al.* 1999). Kalkonlar ve türevleri, Claisen-Schmidt reaksiyonuyla klasik bir şekilde sentezlenebildiği gibi değişik katalizörler ve yöntemlerle de sentezlenebilmektedir (Detsi *et al.* 2009). Kalkonlar biyolojik aktivite açısından oldukça zengindirler.

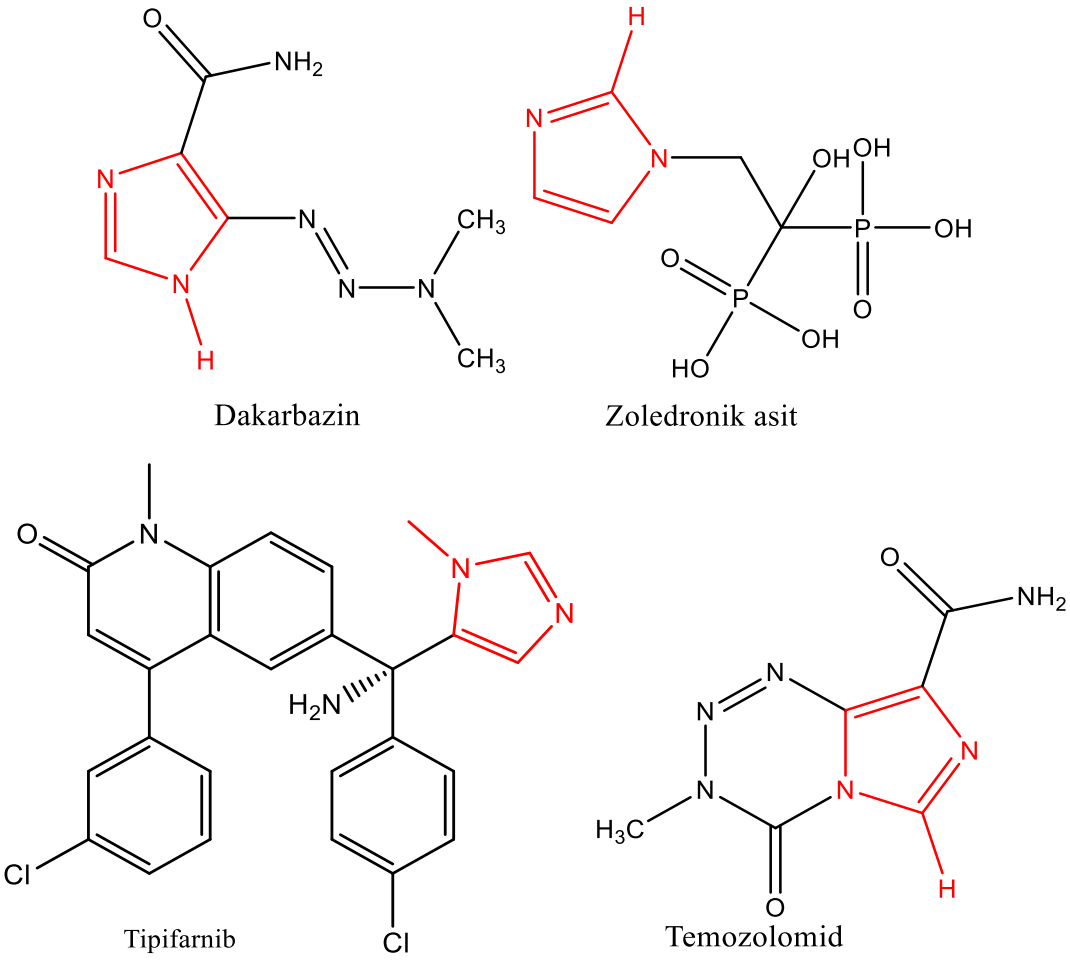
İlaç keşfi üzerine yürütülen yoğun araştırmalar, potansiyel farmakolojik aktiviteye sahip çok sayıda moleküler yapının oluşmasını sağladı. Sadece geleneksel prosedürlerle yeni ilaç adayları geliştirmek, tasarlamak ve piyasaya sunmak zaman alan bir süreçtir. Bu nedenle son zamanlarda, büyük bir molekül grubunu taramak ve aralarından en güvenilir molekülü seçmek için *in silico* teknikleri olarak da bilinen hesaplamalı süreçlerin kullanımı kullanışlı hale geldi. Böylece hesaplamalı yöntemlerle değerlendirilerek, tasarlanan moleküller ilgili sentez ve biyolojik aktivite değerlendirmeleri daha kısa zaman almaktadır. Buna ek olarak, farmasötik ilaçlar olarak kullanılmadan önce moleküllerin ADME (Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Boşaltım) özelliklerini ve diğer ilaç benzerlik özelliklerini incelemek gerekmektedir. İlaç keşfinin ilk aşamalarındaki ADME çalışmaları, klinik faz denemeleri sırasında moleküllerin farmakokinetik açıdan başarısız olma olasılığını düşürmeye yardımcı olabilir. Gelişmekte olan moleküllerin ADME özellikleri hakkında bilgi edinmek için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bugüne kadar ilgili geçmişlerinde etkili olduğu bildirilen bileşiklerin çoğu, farmakokinetik özelliklerin olmaması nedeniyle klinik amaçlar için devam ettirilememiştir (Hay *et al.* 2014). Bu arada, özellikle ilaç keşfinin ilk aşamalarında, ADME'yi öngörmek için deneysel

yaklaşımlara uygun bir alternatif olarak bilgisayar modellerinin kullanılması önemli bir önem kazanmıştır (Dahlin *et al.* 2015). SwissADME adlı İsviçre Biyoinformatik Enstitüsü'nün moleküler modelleme grubu tarafından geliştirilen bu web sitesi tabanlı yazılımlardan biridir ve ADME çalışmalarının değerlendirilmesi için bilgisayar destekli ilaç tasarım teknikleri çağında önemli bir rol oynamaktadır.

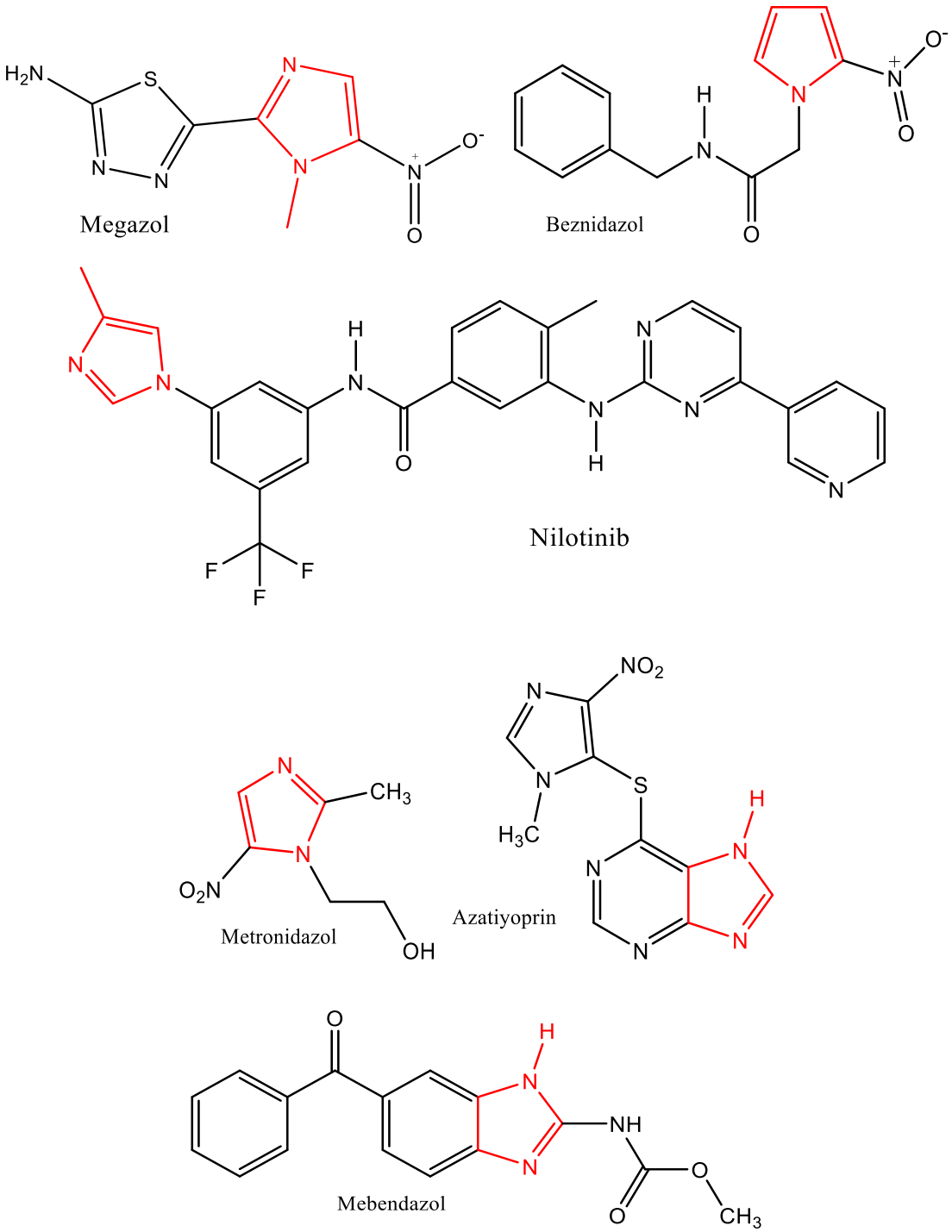
Bu bağlamda bu tez çalışması kapsamında ilk olarak 4-(imidazol-1-il)asetofenondan türeyen kalkon türevlerinin sentezi gerçekleştirildi. Daha sonra sentezlenen bileşiklerin HeLa (İnsan Rahim Kanseri Hücresi) ve PC-3 (insan Prostat Kanseri Hücresi) hücrelerine karşı antikanser aktiviteleri incelendi ve son olarak da SwissADME yazılımını kullanarak sentezlenen moleküllerin ADME özellikleri ve diğer ilaç benzerlikleri incelendi.

2. KAYNAK VE ÖZETLERİ

İmidazol halkası geniş bir biyolojik aktiviteye sahip bir heterosiklik halkadır. Antifungal ve anti bakteriyel aktivite (Shingalapur *et al.* 2009), antienflamatuar ve analjezik aktivite (Puratchikodya,and Doble 2007), antitüberküloz aktivite (Gupta *et al.* 2004), antidepresan aktivite (Hadizadeh *et al.* 2008), antikanser aktivite (Özkay vd. 2010), antiviral aktivite (Sharma *et al.* 2009), antiileishmanial aktivite (Bhandari *et al.* 2010) biyolojik aktiviteler göstermektedirler. Tedavi amaçlı kullanılan ilaçlar arasında birçok imizadol halkasına sahip ilaç bulunmaktadır. Bunlara, dakarbazin, zoledronik asit, tipifarnib (zarnestra), temozolomid, nilotinib (antikanser ilaç); megazol (Afrika uyku hastalığı tedavisinde); beznidazol (antiparazit ilacı); metronidazol (antimikrobiyal ajan); azatiyoprin (immünosupresif bir ilacı); mebendazol (kıl kurdu hastalığı, solucan enfeksiyonu gibi parazitik solucanların yol açtığı hastalıklarda) örnek olarak verilebilir.



Şekil 2.1 Dakarbazin, zoledronik asit, tipifarnib (zarnestra), temozolomid bileşikleri



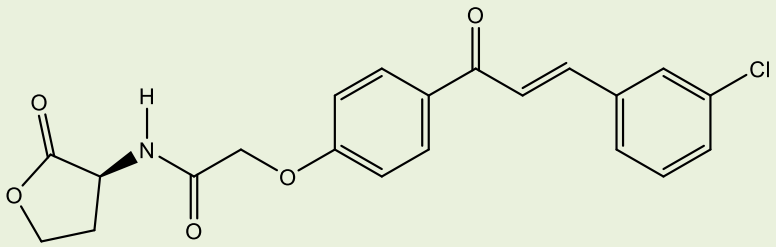
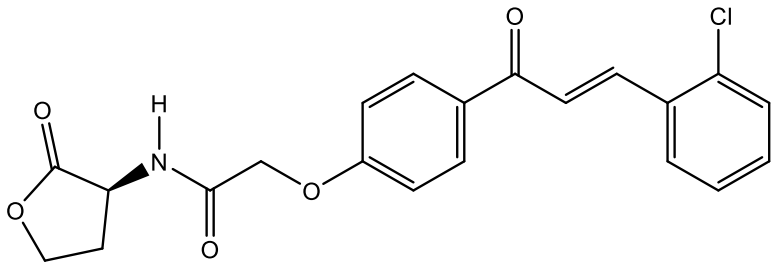
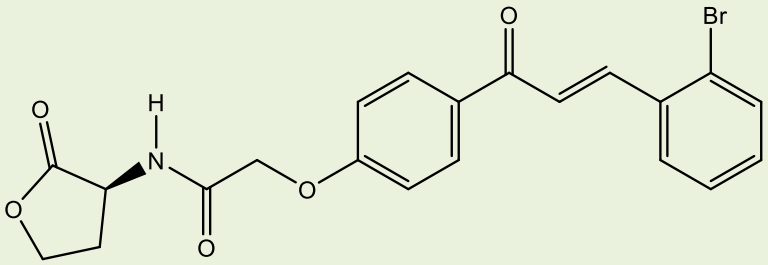
Şekil 2.2 Megazol, beznidazol, nilotinib, metronidazol, azatiyoprin, mebendazol

Kalkonlar, Claisen-Schmidt kondenzasyonu başta olmak üzere; Friedel-Crafts açilasyonuyla $AlCl_3$ kullanarak (Batt *et al.* 1993), çinko klorür varlığında mikro dalgayla (Reddy *et al.* 2001), KF/Al_2O_3 varlığında (Suryawanshı *et al.* 2008), $NaHSO_4.Al_2O_3$/ MW yöntemiyle (Gopalakrıshnan *et al.* 2009), doğal fosfat içeren lityum nitrat

katalizörlüğünde (Septi *et al.* 2002), Mg-Al-O-t butil hidrotoksit katalizörlüğünde (Lakshmı *et al.* 2005), piperidin katalizörlğünde (Rao *et al.* 2006), potasyum tert-butoksit katalizörlüğünde (Yashızawo *et al.* 2006) ve nötr alümina varlığında (Rao *et al.* 2006) reaksiyonları gerçekleşmektedir.

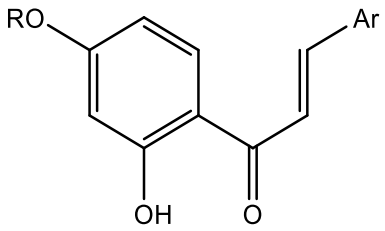
Kalkonlar; iskelet yapısı, basit kimyası, sentez kolaylığı, ikame maddelerinin çeşitliliği, geniş biyolojik aktiviteler nedeniyle 21. yüzyılda araştırmacılar arasında hayranlık uyandırmış ve bu konudaki çalışmaları hızlandırmıştır. Antikanser (Marquina *et al.* 2019), hipertansif (Bukhari *et al.* 2013), antifilarial (Sashidhara *et al.* 2014), antianjiyojenik (Lee *et al.* 2006), antiprotozoal (Chen *et al.* 1993), anti-retroviral (Rizvi *et al.* 2012), antiinflamatuar (Israf *et al.* 2007), anti-parasital (Zhai *et al.* 1999), antihistaminik (Yamamoto *et al.* 2004), hipolipidemik (Sashidhara, *et al.* 2017), antioksidan (Aoki *et al.* 2008), antifungal (Lahtchev *et al.* 2008), antiobezite (Birari *et al.* 2011), antitrombosit (Zhao *et al.* 2005), antitüberküler (Mascarello *et al.* 2010), immünsüpresan (Luo *et al.* 2012), antisıtma (Tomar *et al.* 2010) antinosiseptif (Campos-Buzzi *et al.* 2007), antiaritmik (Yarishkin *et al.* 2008), hipnotik (Cho *et al.* 2011), antigut (Kim *et al.* 2014), anksiyolitik (Jamal *et al.* 2008), antispazmodik (Sato *et al.* 2007), ve antibakteriyel (Abdullah *et al.* 2014) gibi birçok aktiviteye sahiptir.

Yu *et al.* 2019 yılında yaptıkları bir çalışmada homoserin lakton yapısını içeren kalkon sentezlemişler ve DU-145 ve PC-3 kanser hücreleri üzerinde antikanser aktivitelerini incelediklerinde **1, 2** ve **3** bileşiklerinin düşük mikromolar seviyede etkilerini tespit etmişlerdir (Şekil 2.3). Bu üç bileşiğin IC_{50} değerleri 3.00 ve 5.00 μM arasında olduğunu tespit etmişlerdir.

	BİLEŞİK	PC-3 ve DU145 IC_{50} (μM)[a] değerleri
1		**PC-3=4.99±0.49** **DU145=3.70±0.57**
2		**PC-3=4.61±0.33** **DU145=3.24±0.16**
3		**PC-3=3.26±0.34** **DU145=3.54±0.21**

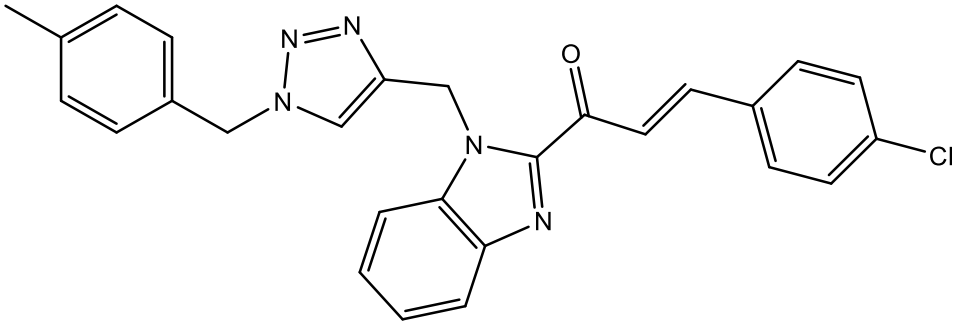
Şekil 2. 3 Homoserin lakton yapısını içeren kalkon bileşikleri

Marquina *et al.* on bir tane 4'-alkoksi kalkon sentezlemiş ve antiproliferatif aktivitelerini biyolojik olarak değerlendirmişlerdir (Şekil 2.3). Bu çalışma sonucunda; PC-3, MCF-7, HF-6 ve CaSki dört insan tümör hücre hattından, PC-3 hücre hattına karşı seçicilik göstermiş olup **1a-1d** ve **1e** bileşiklerinin PC-3 hücre hattında 8.08 ve 13.75 μM arasında değişen aktiviteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir (Marquina *et al.* 2019).

	**BiLEŞİK**	
	1a	R= H
	1b	R= CH_2CH_3
	1c	R=$CH_2CH_2CH_3$
	1d	R= Bn
	1e	R=Ac

Şekil 2. 4 4'-Alkoksi kalkon bileşikleri

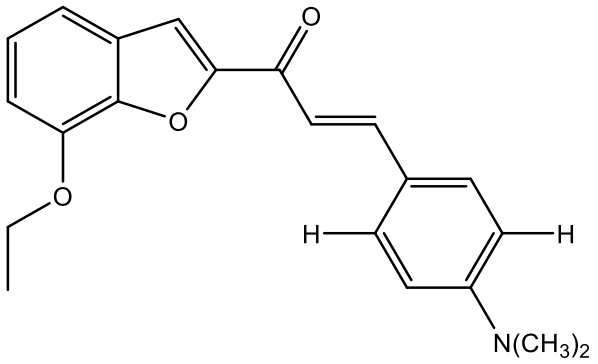
Djemoui *et al.* 2019 yılında, sentezledikleri yeni triazol-benzimidazol-kalkon hibrid bileşiklerinin insan meme kanseri hücre hattında (T47-D ve MDA-MB-231) ve prostat kanseri hücre hattında (PC3) *in vitro* olarak antikanser aktiviteleri incelenmiş ve Şekil 2.4 verilen bileşiğin PC3 hücre hattında (IC_{50}: 5.64 ±1.33 µM) aktivite gösterdiği bulunmuştur.



5

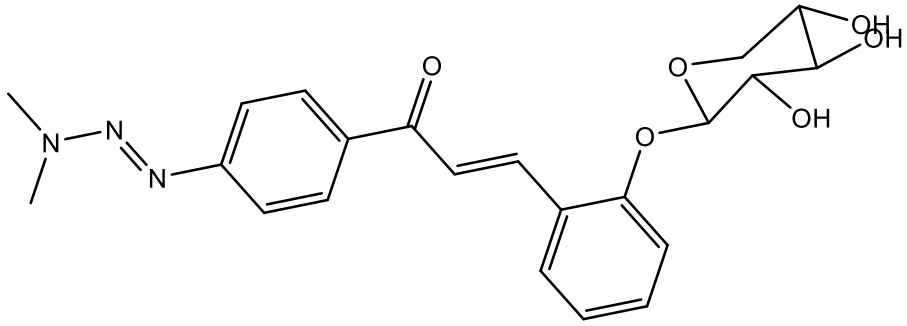
Şekil 2. 5 Triazol-benzimidazol-kalkon hibrid bileşikleri

Coşkun vd. yeni bir dizi 1-(7-etoksi-1-benzofuran-2-il) sübstitue kalkon sentezlemişler ve antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. Bu inceleme sonucunda; Şekil 2.5'deki bileşiğinin PC-3, A549, MCF-7 hücre hatlarında güçlü bir inhibitör etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır (Coşkun vd. 2017).



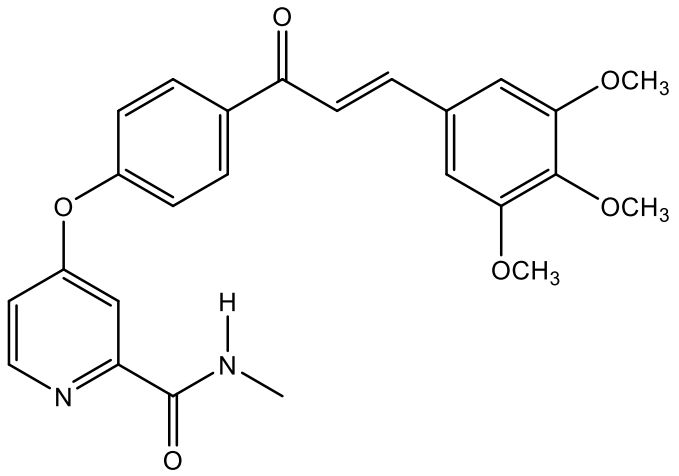
Şekil 2. 6 1-(7-etoksi-1-benzofuran-2-il) sübstitue kalkon bileşikleri

Lei *et al.* 2017 yılında triazenlerle, kalkonların kombine edilmesi sonucu on iki adet yeni glikozit tasarlamış ve sentezlemişlerdir. Bütün bileşiklerin antiproliferatif aktivitesi incelenmiş ve PC-3 hücre hattında Şekil 2.6'te verilen (IC_{50}:28.6 μM) bileşiğinin standart olarak kullanılan dakarbazinden (IC_{50}:105.9 μM) daha güçlü antiproliferatif aktivite göstermiştir.



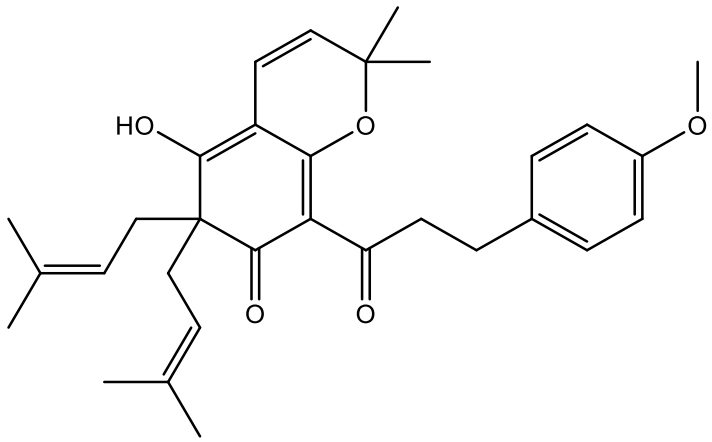
Şekil 2. 7 Glikozite sahip kalkon bileşikleri

Wang *et al.* 2016'ya yaptıkları çalışmada iki seri sorafenib türevi (*N*-metilpikolinamid-4-oksi) kalkon sentezlemişler ve A549, HepG2, MCF-7 ve PC-3 kanser hücre hatlarına karşı aktivitelerini incelemişlerdir. Sonuç olarak; Şekil 2.7'daki bileşiği HepG2, MCF-7 ve PC-3 hücre hatlarına karşı sırasıyla 0.56 ± 0.83 μM, 3.88 ± 1.03 μM, 3.15 ± 0.81 μM, IC_{50} değerleriyle en iyi antikanser aktiviteyi gösterdiğini tespit etmişlerdir.



Şekil 2. 8 (*N*-metilpikolinamid-4-oksi) kalkon bileşiği

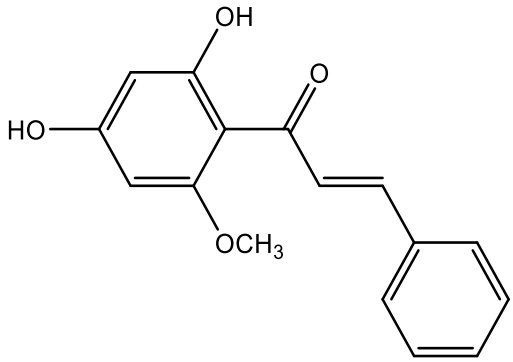
Kalkonlar hem doğadaki bitkilerden izole edilebilir hem de sentezlenerek elde edilirler. Kang ve arkadaşları Afrika, Avusturya ve Asya'nın tropik bölgelerinde bulunan *Flemingia philippinonsis* bitkisinin köklerinden iki adet kalkon bileşiği (*flemifillippinon B ve C*) izole ederek, PC-3, Bel-7402 ve CaEs-17 hücre hatları üzerinde antikanser aktivelerini incelemişler ve *flemifillippinon C* (Şekil 2.8) bileşiğinin sırasıyla 14.12; 1.91; 2. 58 Mm değerleriyle yüksek bir aktiviteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir (Kang *et al.* 2016).



Şekil 2. 9 Kalkon yapısına sahip *Flemifillippinon*

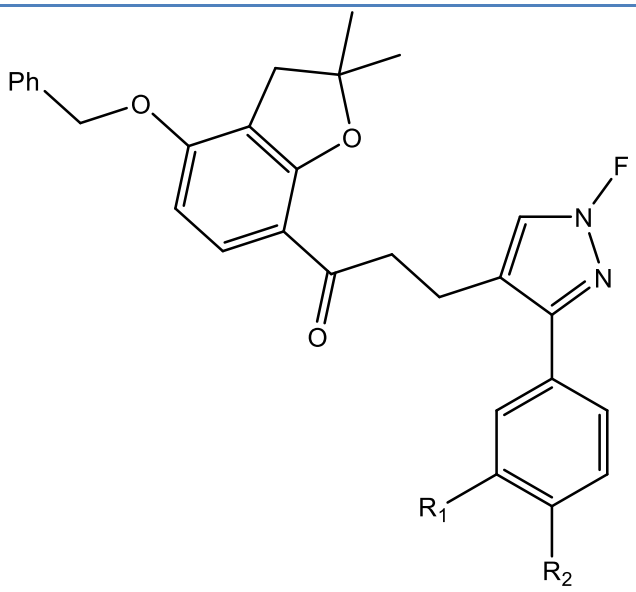
Pascoal *et al.* 2014, *Myrtaceae* familyası Güney Amerika'da sayısız hastalıklarda kullanılan bir ilaç kaynağı olduğu için, *Campomanesia adamantiumun* (Myrtaceae)

yaprak ve meyvelerinin özlerinden (2*E*) -1- (2,4-dihidroksi-6-metoksifenil) -3-fenilprop-2-en-1-on (Şekil 2.9) bileşiğini izole ederek prostat kanseri hücreleri (PC-3) hücre hattına karşı aktivitesini olduğunu tespit etmişlerdir.



Şekil 2. 10 (2*E*) -1- (2,4-dihidroksi-6-metoksifenil) -3-fenilprop-2-en-1-on

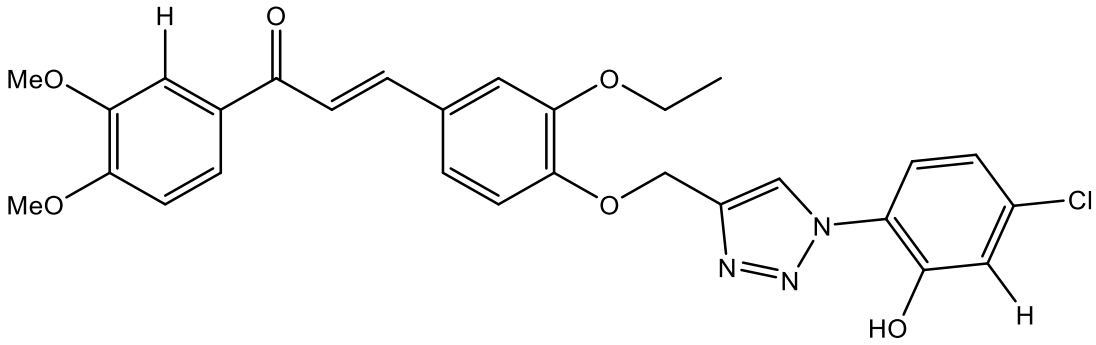
Nagaraju *et al*. sentezledikleri yeni hibrit kalkonların PC-3, HT-29 (kolon kanseri), B-16 (fare makrofajlar) ve NCI-H460 (akciğer kanseri) hücre hatlarında aktivitelerini incelemişler ve **1a-c** bileşiklerinin (Şekil 2.10) PC-3 hücre hattı üzerinde yüksek antikanser aktivelerinin olduğunu tespit etmişlerdir (Nagaraju *et al.* 2012).



Bileşik	R_1/R_2	IC_{50} değeri
1a	**H/Cl**	**8.4**
1b	**H/OCH_3**	**7.9**
1c	**NO_2/H**	**5.9**

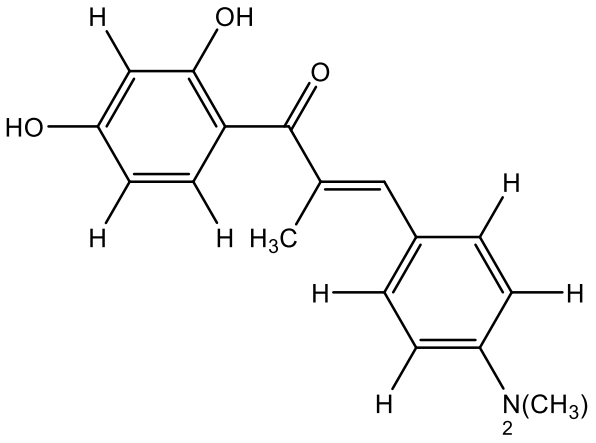
Şekil 2. 11 Hibrit kalkonların bileşikleri

Gurrapu *et al.* 2020 yılında bir seri konjuge 1,2,3 triazol kalkon türevi bileşikler sentelemiş ve HeLa, MDA-MB-231, MCF-7 hücrelerinde antikanser aktivitelerini incelemiş ve Şekil 2.11'daki bileşiğin HeLa aktivitesinde (IC_{50}=1.96 µM) aktif olduğunu tespit etmişlerdir.



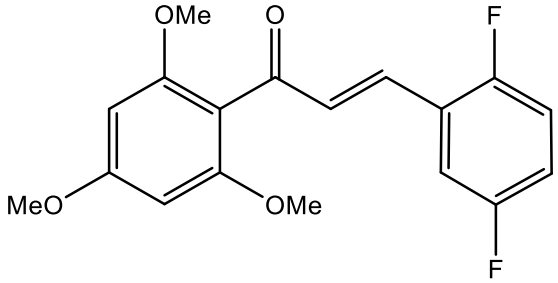
Şekil 2. 12 1,2,3 Triazol kalkon türevi bileşikler

Ren ve arkadaşları 2017 yılında 31 adet α-metil kalkon bileşiğinin antiservikal aktivitelerini incelemişler ve *E*-1-(2,4-dihidroksifenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil -2-metilprop-2-en-1-on (Şekil 2.12) bileşiğinin 72 saatin sonunda HeLa (IC_{50}=0.082 µM) ve Sitla (IC_{50}=0.035 µM) hücre hatlarında aktif olduğunu tespit etmişlerdir.



Şekil 2. 13 *E*-1-(2,4-dihidroksifenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil -2-metilprop-2-en-1-on

Burmaoğlu vd. 2016 yılında bir seri florlu kalkon bileşikleri A549, A498, HeLa, A375 ve HepG2 beş kanser hücre hattında anti-proliferatif aktiviteleri incelenmiş ve IC_{50} değerleri 0.029-0.709 µM aralığında tespit edilmiş ve bunlardan Şekil 2.14'deki bileşiğin en güçlü antiproliferatif aktivite sergilediğini tespit etmişlerdir.



Şekil 2. 14 Florlu kalkon bileşikleri

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kalkon Türevi Bileşiklerin Sentez Yöntemi

4-(İmidazol-1-il)asetofenon (0.01 mol) 25 mL metanolde çözülerek üzerine metanolde çözünmüş sübstitüe benzaldehit (0.01 mol) ve (0.03 mol) katı NaOH ilave edilerek oda sıcaklığında ilave edilerek manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. 48 saat sonunda, reaksiyonun tamamlanması İTK ile belirlendi. Reaksiyon karışımı diklorometan ile ekstrakte edilerek, $MgSO_4$ ile kurutularak, çözücüsü döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Son olarak madde tekrar uygun çözücüde çözülerek kristallendirme işlemine tabi tutularak, saf madde elde edildi (Aktar vd. 2017).

3.2. Antikanser Aktivite Çalışmaları

3.2.1. Hücre kültürü

HeLa ve PC-3 kanser hücreleri besi yeri ortamında (37 ºC- %5 CO_2) dört-beş gün inkübe edildi. Hücre sayımı için tripan mavisi solüsyonu kullanıldı. Thoma lamına alınarak mikroskop altında sayıldı (Şahin Yağlıoğlu vd. 2020).

3.3. Mikroplate deney tasarımı

Sayılan hücrelerden steril mikro plakalara ekildi. Tüm işlemler üç tekerrürlü yapıldı. Standart madde olarak 5-Florourasil kullanıldı ve örneklerle ile aynı konsantrasyonlarda (100, 50, 25 ve 5 μM) test edildi. Tüm kuyucuklar besi yeri ile tamamlandı ve inkübatörde 24 saat bekletildi.

3.3.1. BrdU Cell ELISA hücre proliferasyon deneyi

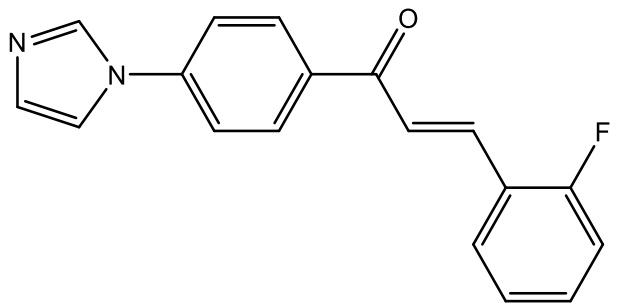
Sentezlenen bileşiklerin aktiviteleri BrdU Cell Proliferation ELISA Kiti (Roche 11 647 229 001, Germany) kullanılarak gerçekleştirildi.

3.3.2. IC_{50} konsantrasyonunun belirlenmesi

Test edilecek örneklerin IC_{50} değerleri ED50V10.XLS programı ile belirlendi.

4. BULGULAR

4.2. *E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(2-florofenil)prop-2-en-1-on (1)



Şekil 4. 1 Bileşik **1**

0.2 g (0.00107 mol) 4-(imidazol-1-il)asetofenon ile 0.133 g (0.00107 mol) 2-florobenzaldehit, 2.45 mL metanol kullanılarak genel sentez yöntemine göre **1** elde edilmiştir (Verim % 40, turuncu katı madde, erime noktası 132-136 °C).

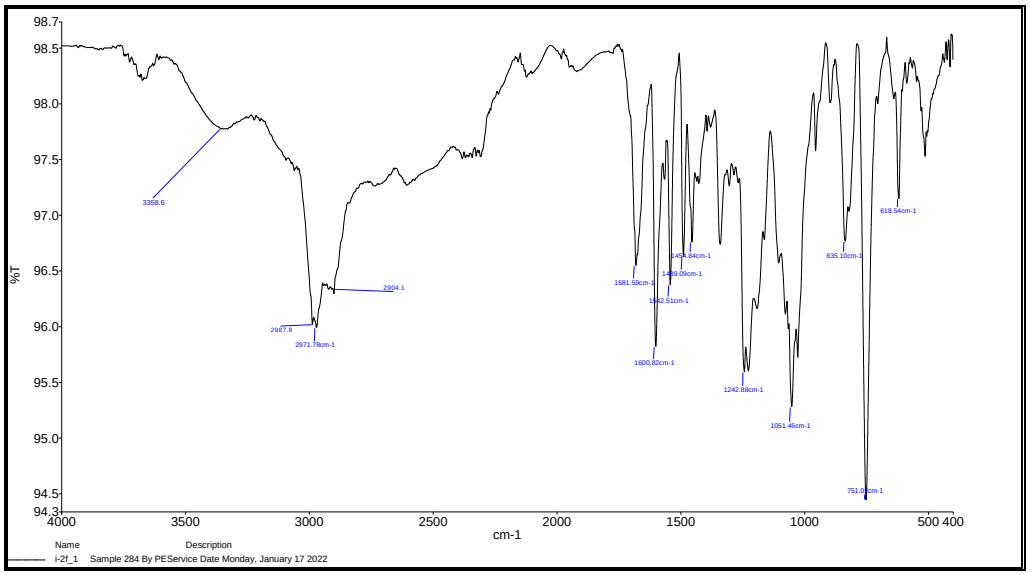
Elementel Analiz

Analiz: $C_{18}H_{13}FN_2O$ (292.31 g/mol)

Hesaplanan: C, 73.96; H, 4.48; N, 9.58

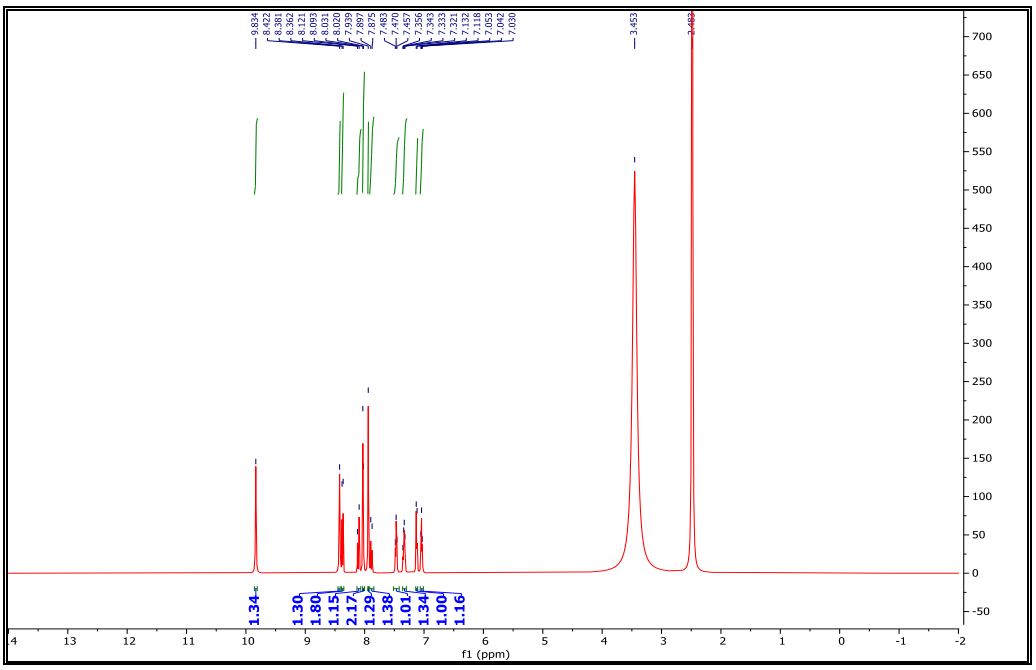
Tespit edilen: C, 73.97; H, 4.52; N, 9.61

FTIR (νmax, cm^{-1}): 2987, 2971 (aromatik C-H); 1681 (C=O); 1600, 1542, 1459, 1452 (aromatik C=C); 1242 (C-F gerilme).



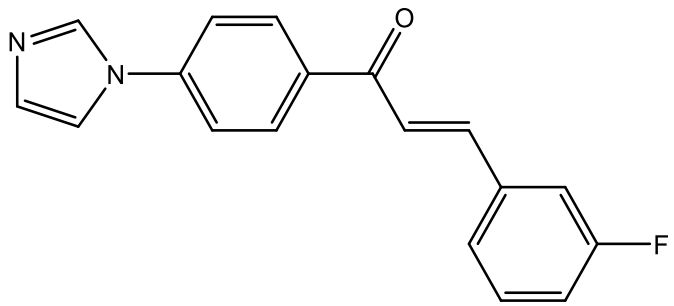
Şekil 4. 2 1'in FTIR spektrumu

^{1}H NMR (600 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS): δ 7.04 (t, 1H, j_1=7.20, j_2=6.60, H), 7.13 (d, 1H, j=8.40), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.47 (t, 1H, j_1=7.80, j_2=7.80), 7.89 (d, 1H, j=13.20, H$_\alpha$), 8.11 (d, 1H, j=16.80, H$_\beta$), 8.37 (d, 2H, j=11.40), 8.42 (s, 1H), 9.83 (s, 1H).



Şekil 4. 3 1'in ^{1}H NMR'ı

4.3. *E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(3-florofenil)prop-2-en-1-on (2)



Şekil 4. 4 Bileşik **2**

0,2 g (0,00107 mol) 4-(imidazol-1-il)asetofenon ile 0,133 g (0,00107 mol) 3-florobenzaldehit, 2,45 mL metanol kullanılarak genel sentez yöntemine göre **2** elde edilmiştir (Verim % 45, beyaz katı madde, erime noktası 147-149 °C).

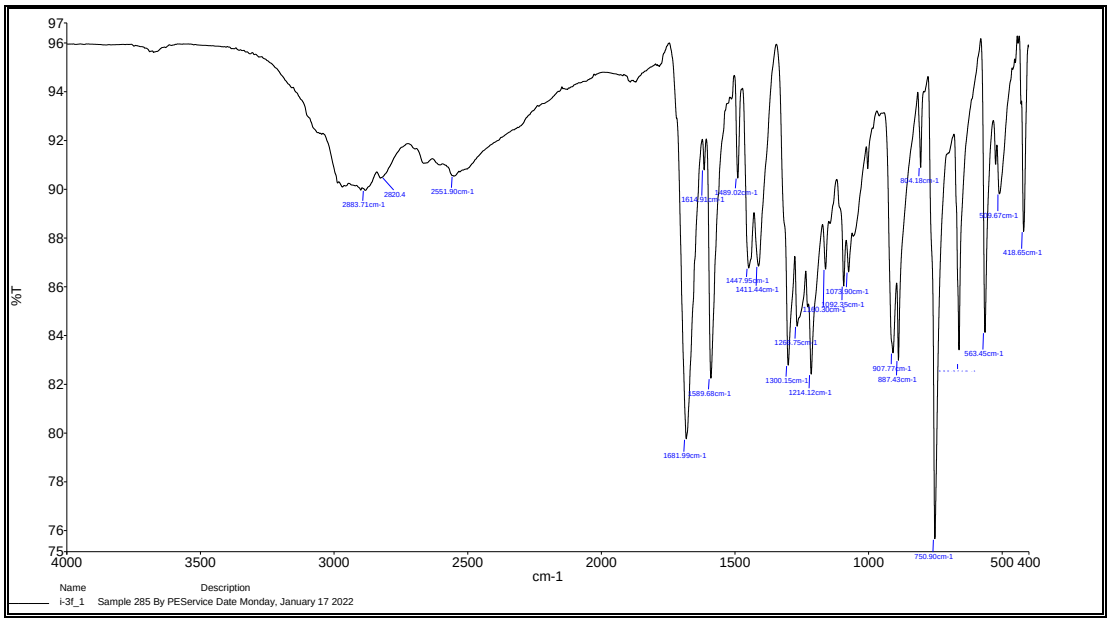
Elementel Analiz

Analiz: $C_{18}H_{13}FN_2O$ (292.31 g/mol)

Hesaplanan: C, 73.96; H, 4.48; N, 9.58

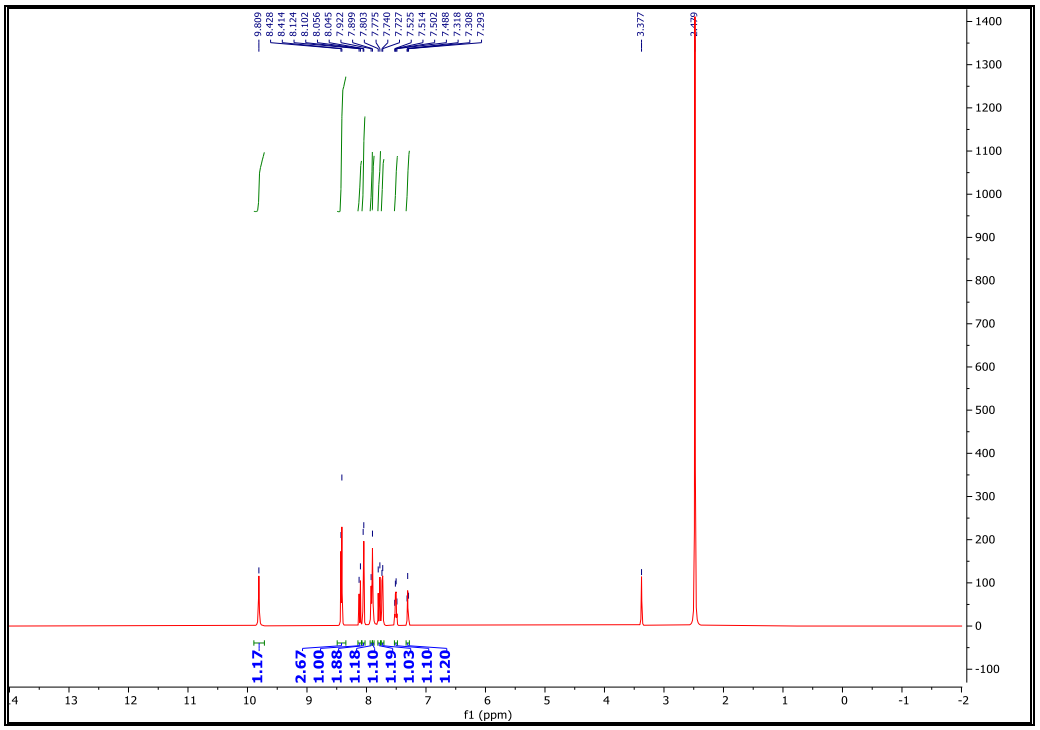
Tespit edilen: C, 73.98; H, 4.51; N, 9.63

FTIR (vmax, cm^{-1}): 2853 (aromatik C-H); 1681 (C=O); 1614, 1599, 1489, 1447 (aromatik C=C); 1214 (C-F).

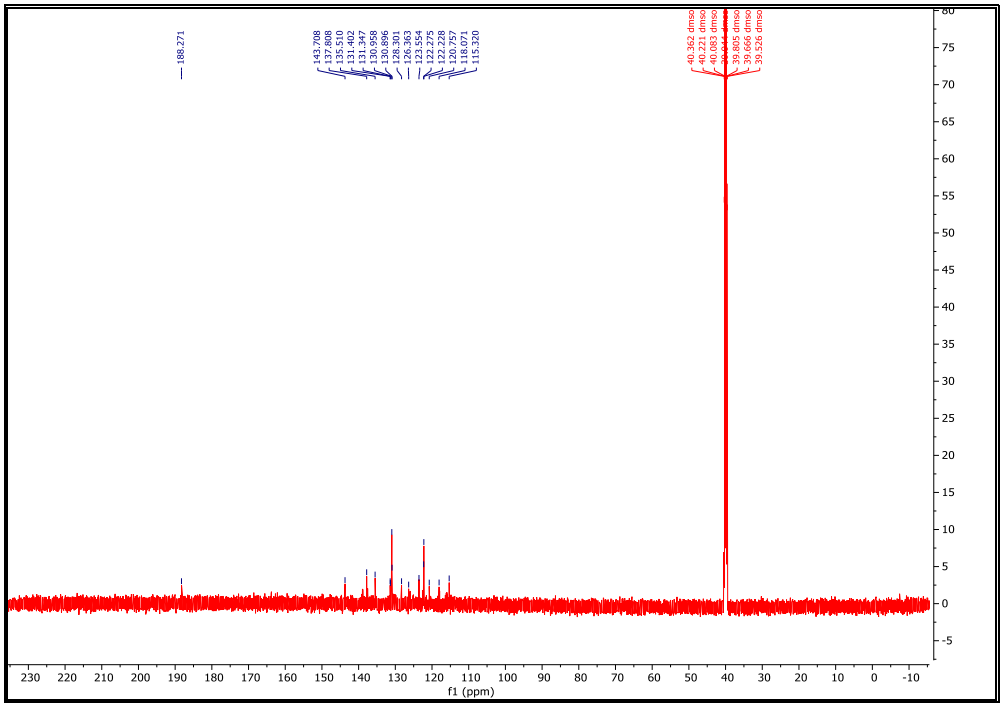


Şekil 4. 5. 2'nin FTIR spektrumu

^{1}H NMR (600 MHz) (DMSO-d_6/TMS): δ 7.31 (t, 1H, j_1=9.00, j_2=6.00, H), 7.50 (dd, 1H, j_1=8.40, j_2=8.40, H), 7.73 (d, 1H, j=7.80, H), 7.79 (d, 1H, j=14.4, H), 7.91 (d, 2H, j=13.80, H), 8.05 (d, 2H, j=9.00, H), 8.11 (d, 1H, j=13.20, H), 8.42 (d, 2H, j=8.40, H), 9.81 (s, 1H, H).



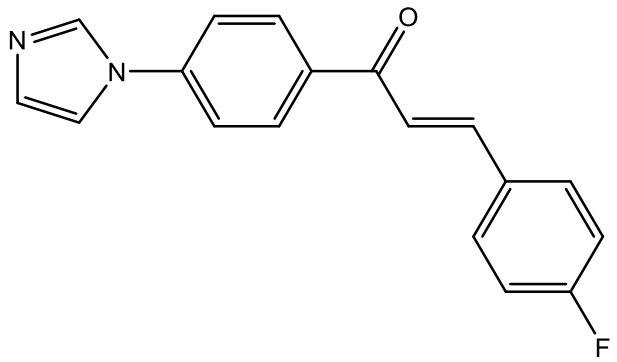
Şekil 4. 6. 2'nin Proton NMR'ı



Şekil 4. 7. 2'nin Karbon NMR'ı

^{13}C NMR (150 MHz) (DMSO-d_6/TMS): δ 188.27 (C=O); 115.32, 118.07, 120.76, 122.23, 123.55, 126.36, 128.30, 130.90, 130.96, 131.35, 131.40, 135.51, 137.55, 137.81, 143.71.

4.4. *E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on (3)



Şekil 4. 8. Bileşik **3**

0,2 g (0,00107 mol) 4-(imidazol-1-il)asetofenon ile 0,133 g (0,00107 mol) 4-florobenzaldehit, 2,45 mL metanol kullanılarak genel sentez yöntemine göre **3** elde edilmiştir (Verim % 36, beyaz katı madde, erime noktası 141-142 °C).

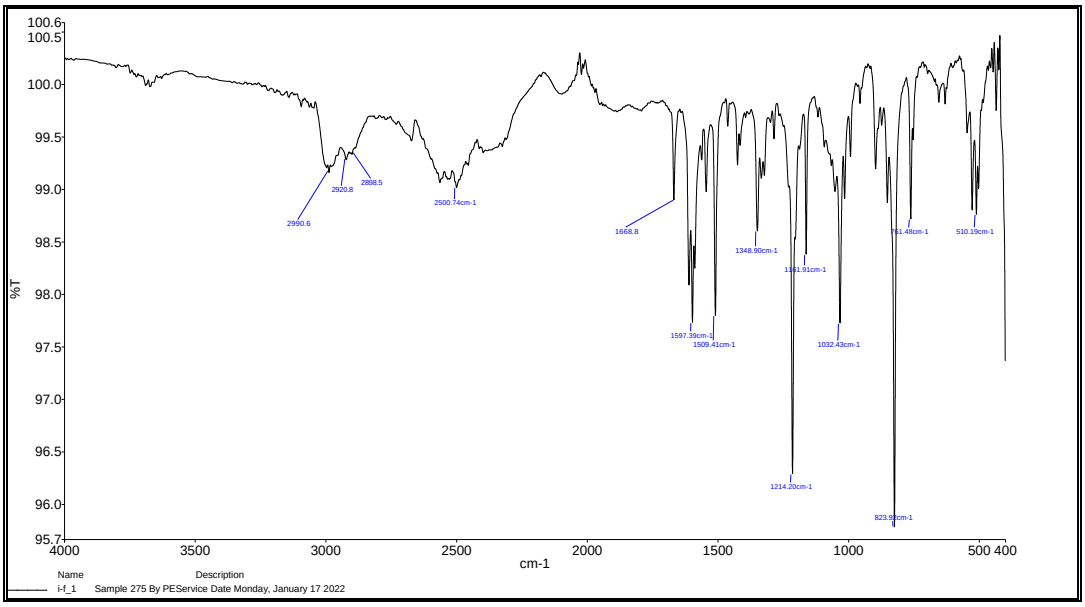
Elementel Analiz

Analiz: $C_{18}H_{13}FN_2O$ (292.31 g/mol)

Hesaplanan: C, 73.96; H, 4.48; N, 9.58

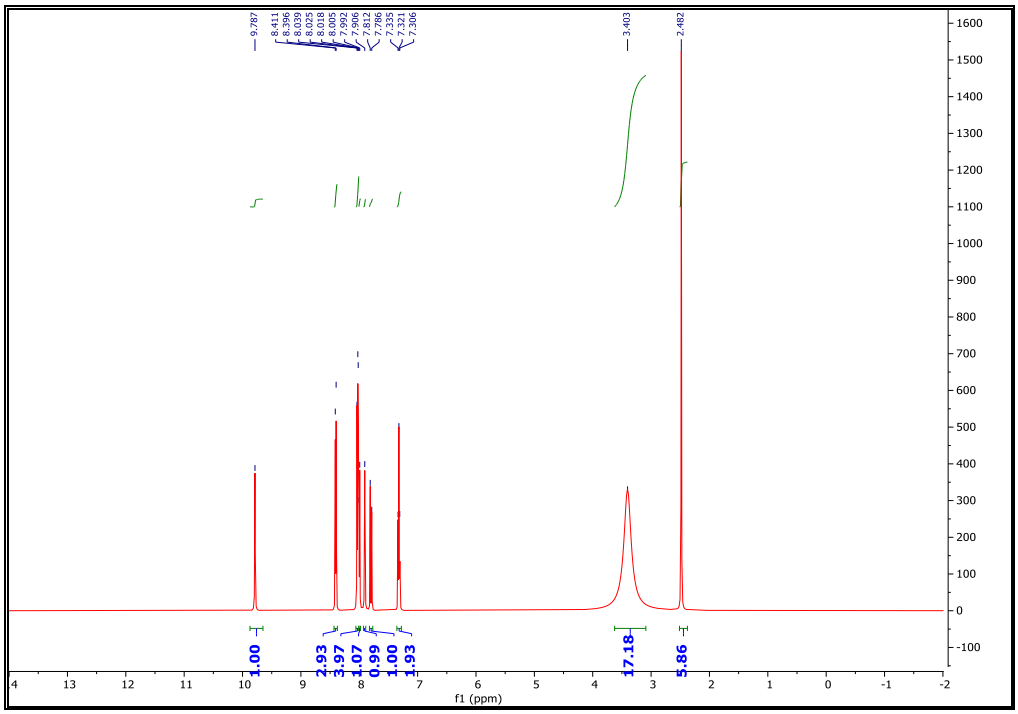
Tespit edilen: C, 73.94; H, 4.53; N, 9.62

FTIR (vmax, cm^{-1}): 2990, 2920 (aromatik C-H); 1668 (C=O); 1597, 1509, 1348 (aromatik C=C); 1214 (C-F).

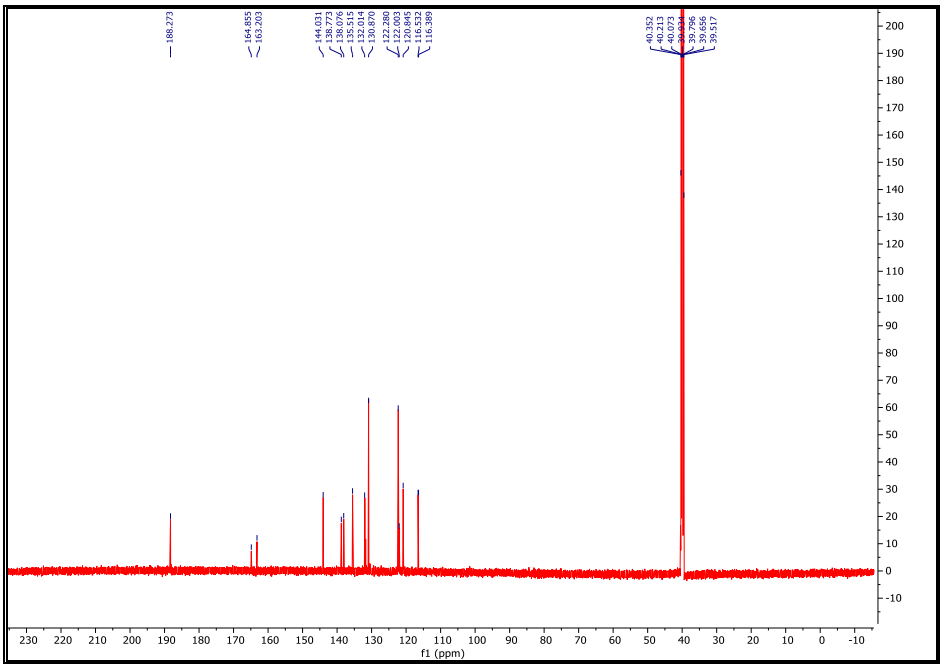


Şekil 4. 9. 3'ün FTIR spektrumu

^{1}H NMR (600 MHz) (DMSO-d_6/TMS): δ 7.32 (t, 2H, j_1=9.00, j_2=8.40), 7.80 (d, 1H, j_1=15.60, H_α), 7.91 (s, 1H), 7.99 (m, 5H), 8.39 (s, 1H), 8.40 (d, 2H, j=9.00), 9.79 (s, 1H).



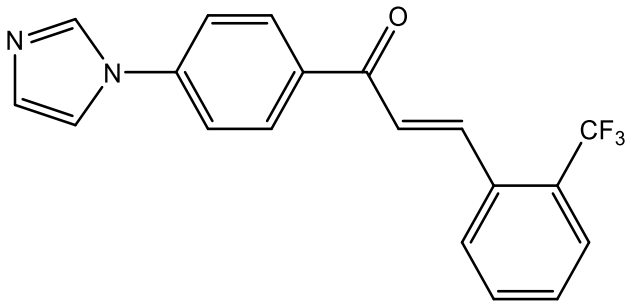
Şekil 4. 10. 3'ün Proton NMR'ı



Şekil 4. 11. 3'ün Karbon NMR'ı

^{13}C NMR (150 MHz) (DMSO-d_6/TMS): δ 188.27 (C=O); 116.39, 116.53, 120.85, 122.00, 122.28, 130.87, 132.01, 135.52, 138.08, 138.77, 144.03, 163.20, 164.86.

4.5. *E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(2-(triflorometil)fenil)prop-2-en-1-on (4)



Şekil 4. 12. Bileşik **4**

0,2 g (0,00107 mol) 4-(imidazol-1-il)asetofenon ile 0,133 g (0,00107 mol) 2-triflorometilbenzaldehit, 2,45 mL metanol kullanılarak genel sentez yöntemine göre **4** elde edilmiştir (Verim %38, beyaz katı madde, erime noktası 245-247 °C).

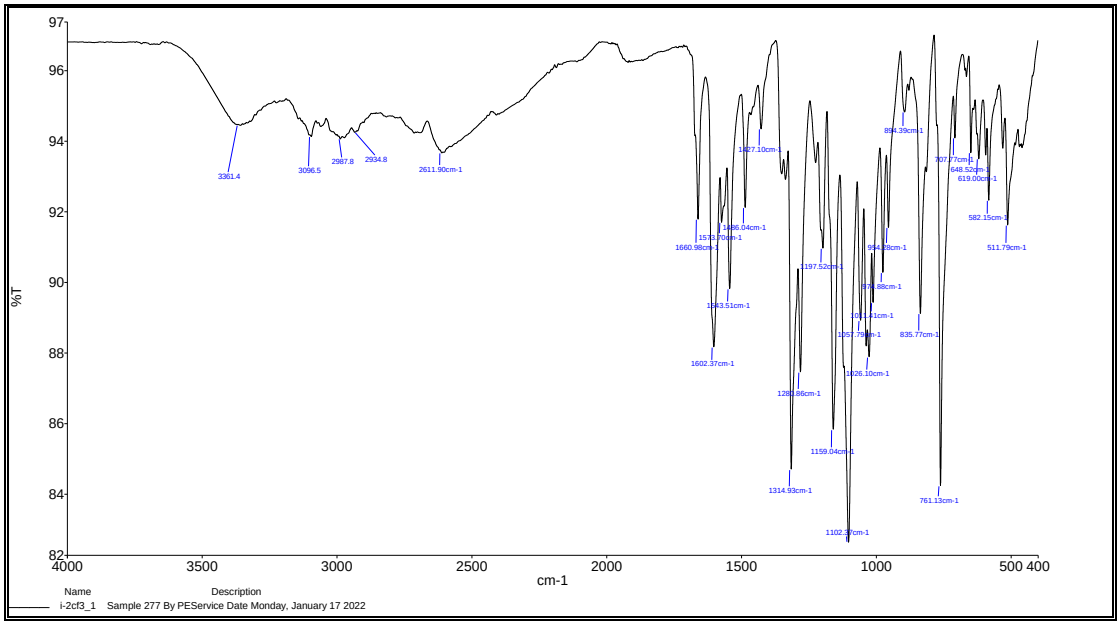
Elementel Analiz

Analiz: $C_{19}H_{13}F_3N_2O$ (342.32 g/mol)

Hesaplanan: C, 66.67; H, 3.83; N, 8.18

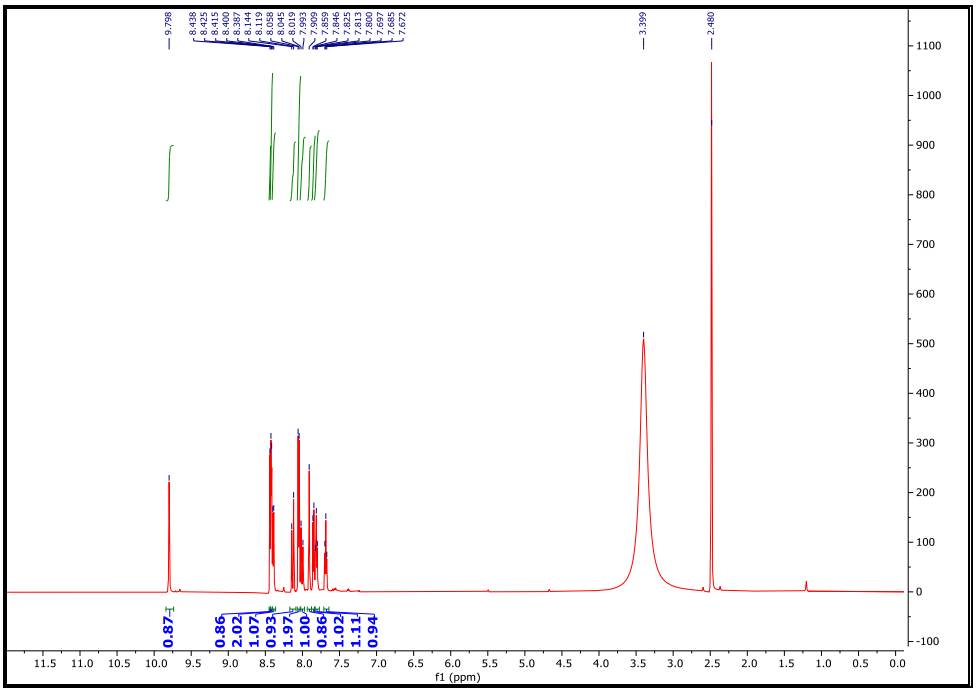
Tespit edilen: C, 66.70; H, 3.85; N, 8.20

FTIR (νmax, cm^{-1}): 3096, 2987 (aromatik C-H); 1660 (C=O); 1602, 1573, 1543, 1486 (aromatik C=C); 1159 (C-F).

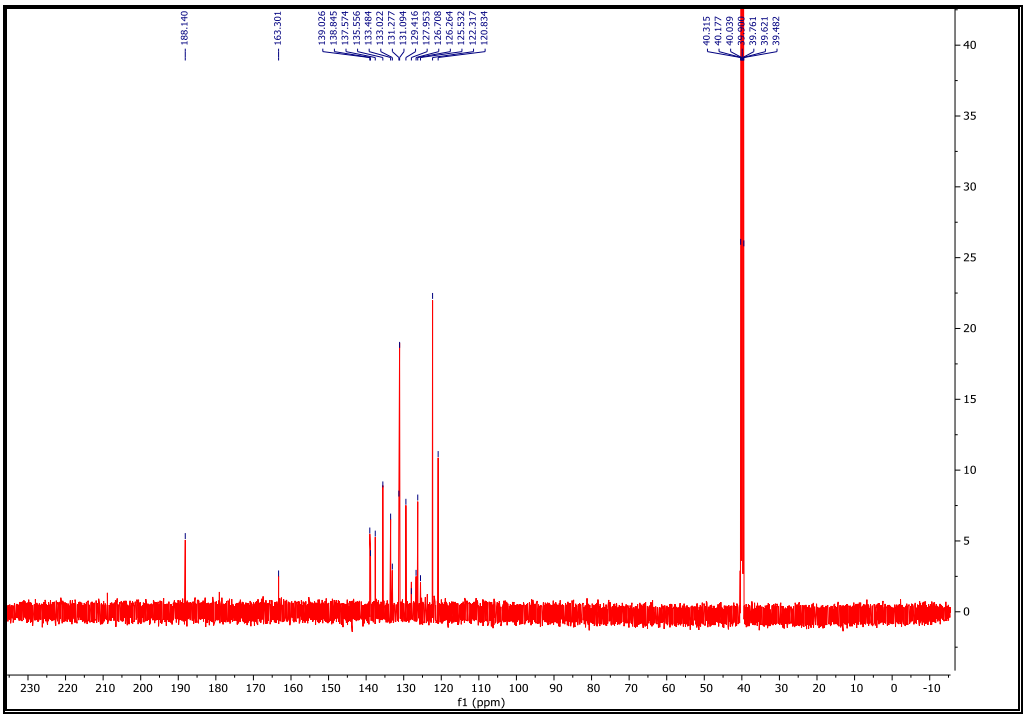


Şekil 4. 13. 4'ün FTIR spektrumu

^{1}H NMR (600 MHz) (DMSO-d_6/TMS): δ 7.68 (t, 1H, j_1=7.80, j_2=7.20), 7.81 (t, 1H, j_1=7.80, j_2=7.20), 7.85 (d, 1H, j=7.80), 7.90 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, j=15.60, H_α), 8.05 (d, 2H, j=7.80), 8.13 (d, 1H, j=15.00, H_β), 8.39 (d, 1H, j=7.80), 8.42 (d, 2H, j=6.00), 8.44 (s, 1H), 9.80 (s, 1H).



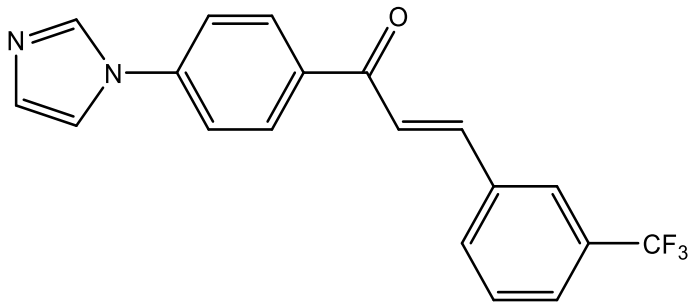
Şekil 4. 14. **4**'ün Proton NMR'ı



Şekil 4. 15. **4**'ün Karbon NMR'ı

^{13}C NMR (150 MHz) (DMSO-d_6/TMS): δ 188.14 (C=O); 120.83, 122.32, 125.53, 126.26, 126.71, 127.95, 129.42, 131.09, 131.28, 133.02, 133.48, 135.56, 137.57, 138.85, 139.03, 163.30.

4.6. *E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(3-(triflorometil)fenil)prop-2-en-1-on (5)



Şekil 4. 16. Bileşik **5**

0,2 g (0,00107 mol) 4-(imidazol-1-il)asetofenon ile 0,133 g (0,00107 mol) 3-triflorometilbenzaldehit, 2,45 mL metanol kullanılarak genel sentez yöntemine göre **5** elde edilmiştir (Verim % 34, beyaz katı madde, erime noktası 105-106 °C).

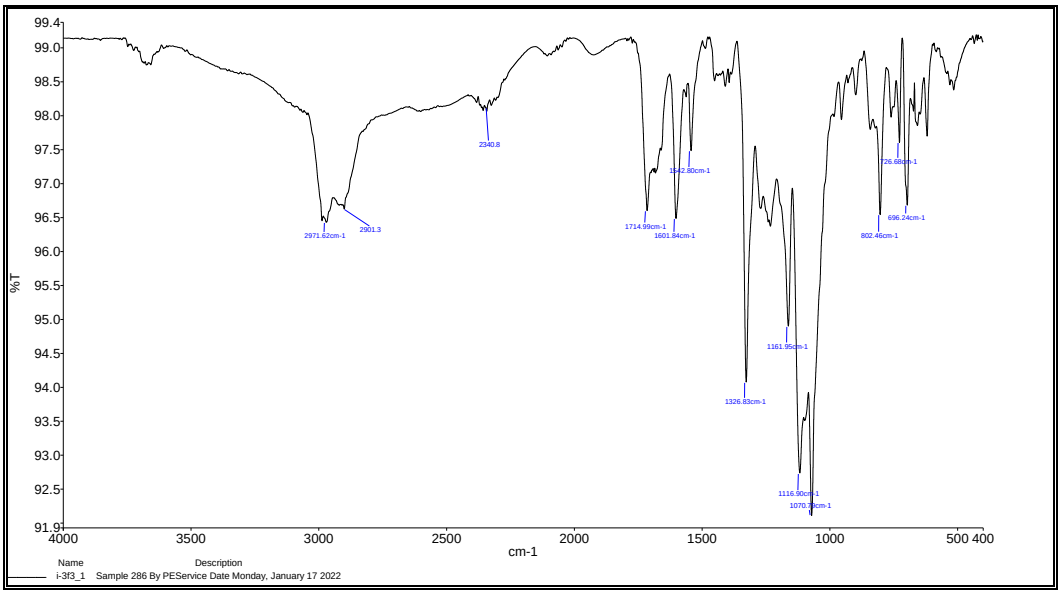
Elementel Analiz

Analiz: $C_{19}H_{13}F_3N_2O$ (342.32 g/mol)

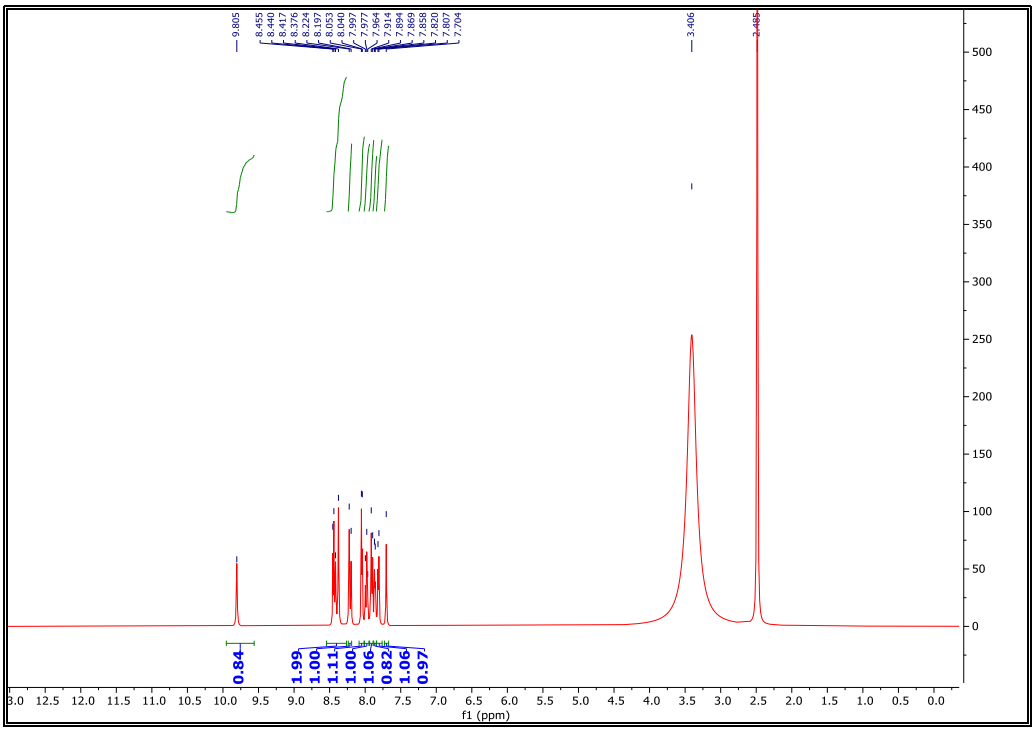
Hesaplanan: C, 66.67; H, 3.83; N, 8.18

Tespit edilen: C, 66.71; H, 3.87; N, 8.22

FTIR (vmax, cm^{-1}): 2971, 2901 (aromatik C-H); 1601 (C=O); 1542, 1326 (aromatik C=C); 1161 (C-F).



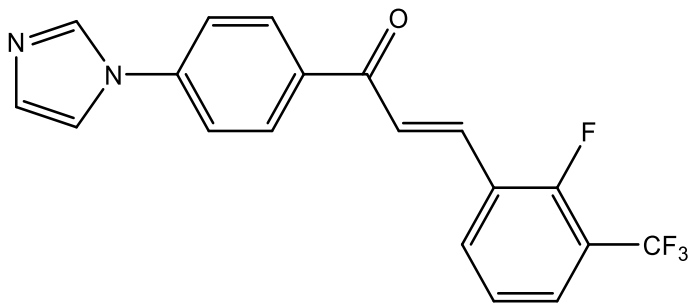
Şekil 4. 17. 5'in FTIR spektrumu



Şekil 4. 18 5'in Proton NMR'ı

^{1}H NMR (600 MHz) (DMSO-d_6/TMS): δ 7.71 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, *j*=7.80), 7.86 (d, 1H, j=6.60), 7.90 (d, 2H, *j*=12.00), 7.98 (t, 1H, j_1=7.80, j_2=12.00), 8.05 (d, 2H, *j*=7.80), 8.21 (d, 1H, *j*=16.20, H_α), 8.37-8.45 (m, 2H), 9.81 (s, 1H).

4.7. *E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(2-(floro-3-(triflorometil)fenil)prop-2-en-1-on (6)



Şekil 4.19. Bileşik **6**

0,2 g (0,00107 mol) 4-(imidazol-1-il)asetofenon ile 0,133 g (0,00107 mol) (2-(floro-3-(triflorometil**)**benzaldehit, 2,45 mL metanol kullanılarak genel sentez yöntemine göre **6)** elde edilmiştir (Verim % 40, sarı katı madde, erime noktası 208-209 °C)

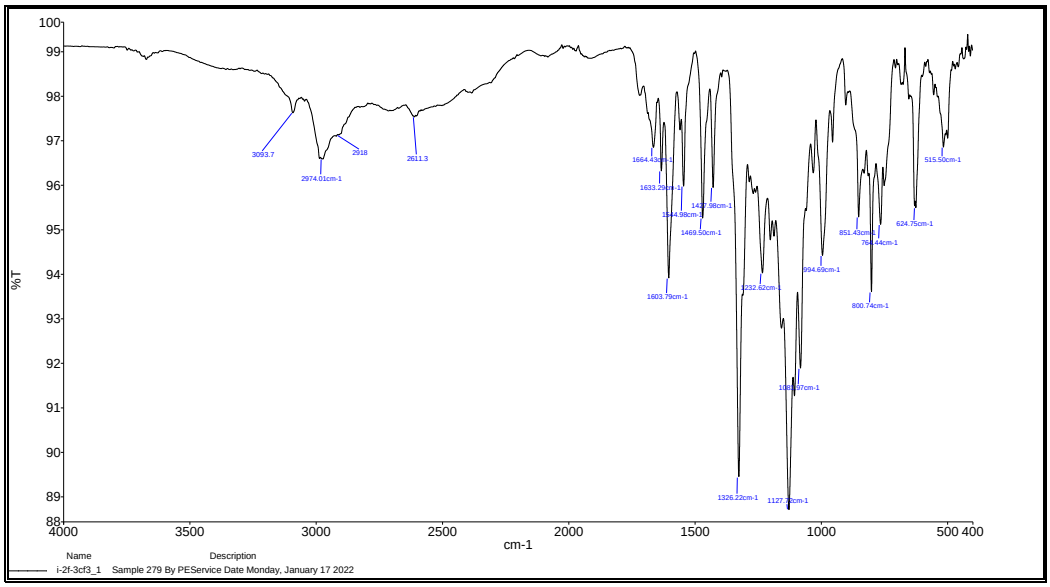
Elementel Analiz

Analiz: $C_{19}H_{12}F_4N_2O$ (360.31 g/mol)

Hesaplanan: C, 63.34; H, 3.36; N, 7.77

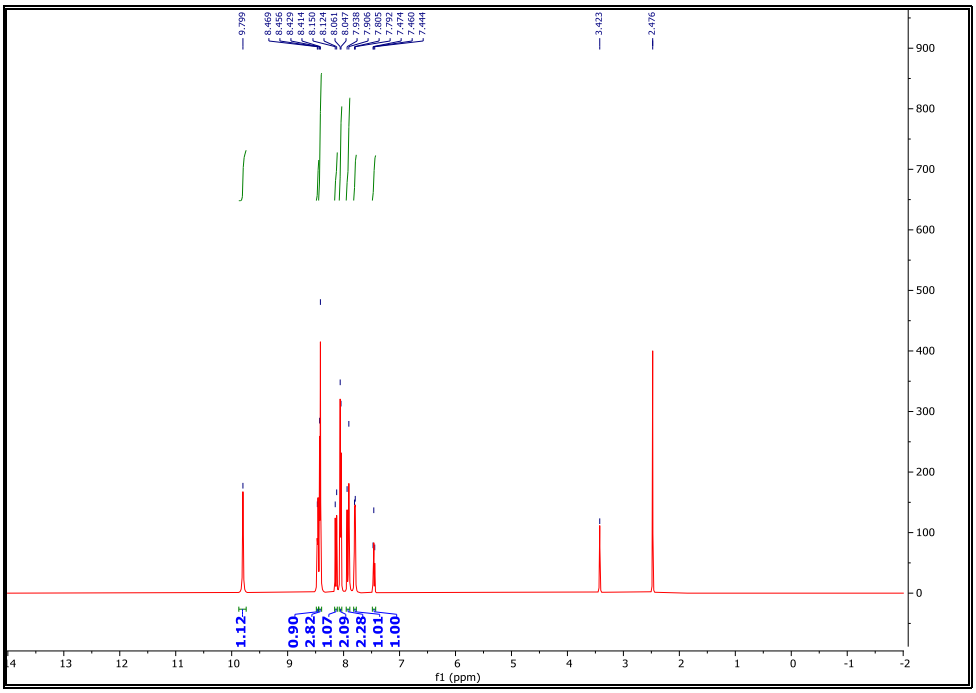
Tespit edilen: C63.36; H, 3.39; N, 7.81

FTIR (vmax, cm^{-1}): 3093, 2974 (aromatik C-H); 1664 (C=O); 1603, 1544, 1469, 1427 (aromatik C=C); 1127 (C-F).

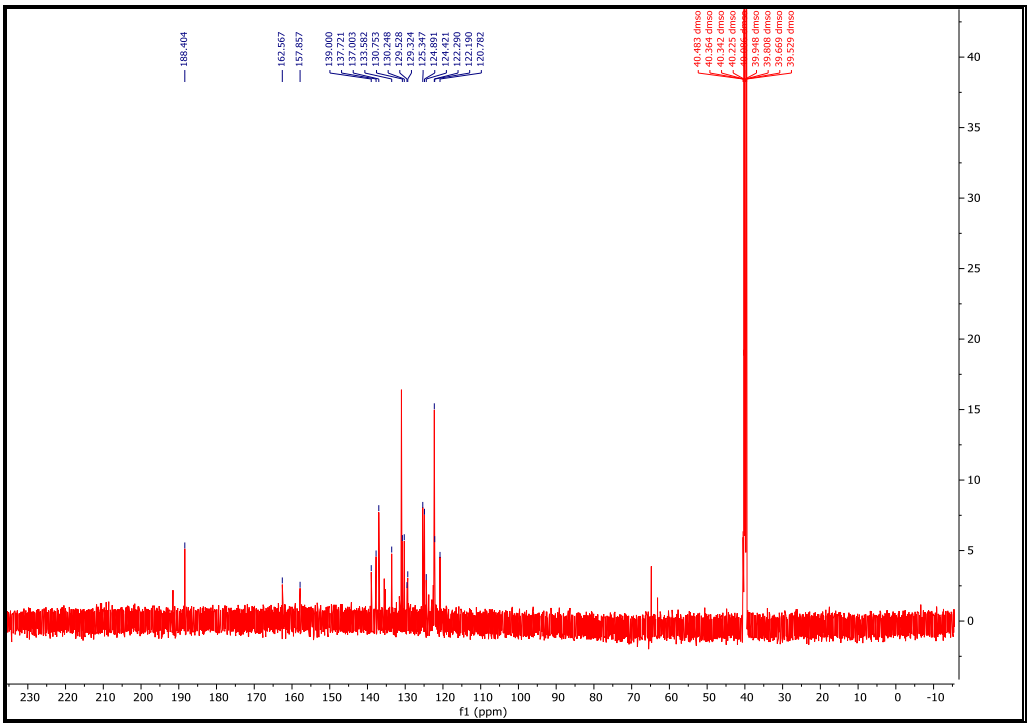


Şekil 4. 20. 6'nın FTIR spektrumu

^{1}H NMR (600 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS): δ 7.46 (t, 1H, j_1=6.00, j_2=10.20), 7.80 (d, 1H, j=7.80), 7.91 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, j=16.20, H$_\alpha$), 8.05 (d, 2H, j=8.40), 8.14 (d, 1H, j=15.60, H$_\beta$), 8.41 (s, 1H), 8.42 (d, 2H, j=9.00), 8.46 (d, 1H, j=7.80), 9.80 (s, 1H).



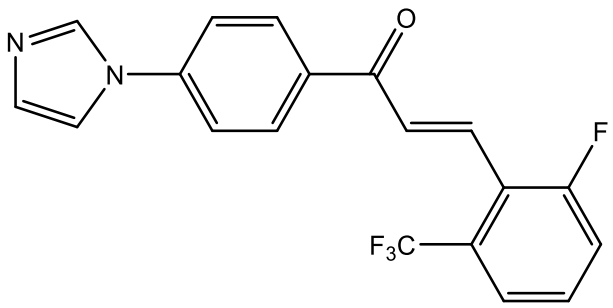
Şekil 4. 21 6'nın Proton NMR'ı



Şekil 4. 22. 6'nın Karbon NMR'ı

^{13}C NMR (150 MHz) (DMSO-d_6/TMS): δ 188.40 (C=O); 120.78, 122.19, 124.42, 124.89, 125.35, 129.32, 130.25, 130.75, 130.99, 133.58, 135.62, 137.00, 137.72, 139.00, 157.45, 162.57.

4.8. *E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(2-(floro-6-(triflorometil)fenil)prop-2-en-1-on (7)



Şekil 4. 23. Bileşik **7**

0,2 g (0,00107 mol) 4-(imidazol-1-il)asetofenon ile 0,133 g (0,00107 mol) 2-(floro-6-(triflorometil)benzaldehit, 2,45 mL metanol kullanılarak genel sentez yöntemine göre **7** elde edilmiştir (Verim % 43, beyaz katı madde, erime noktası 140-141 °C).

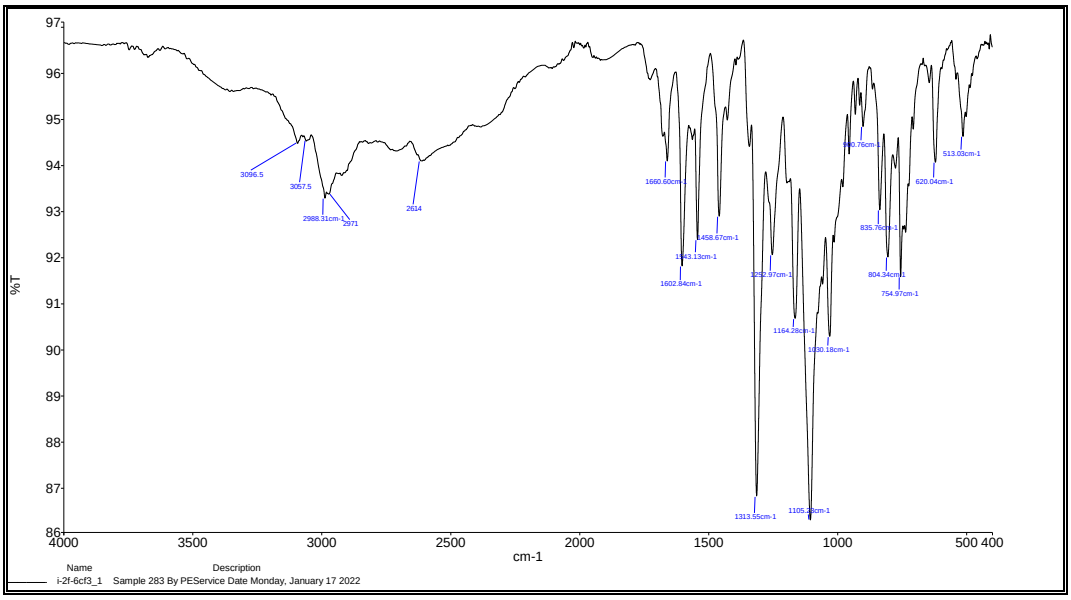
Elementel Analiz

Analiz: $C_{19}H_{12}F_4N_2O$ (360.31 g/mol)

Hesaplanan: C, 63.34; H, 3.36; N, 7.77

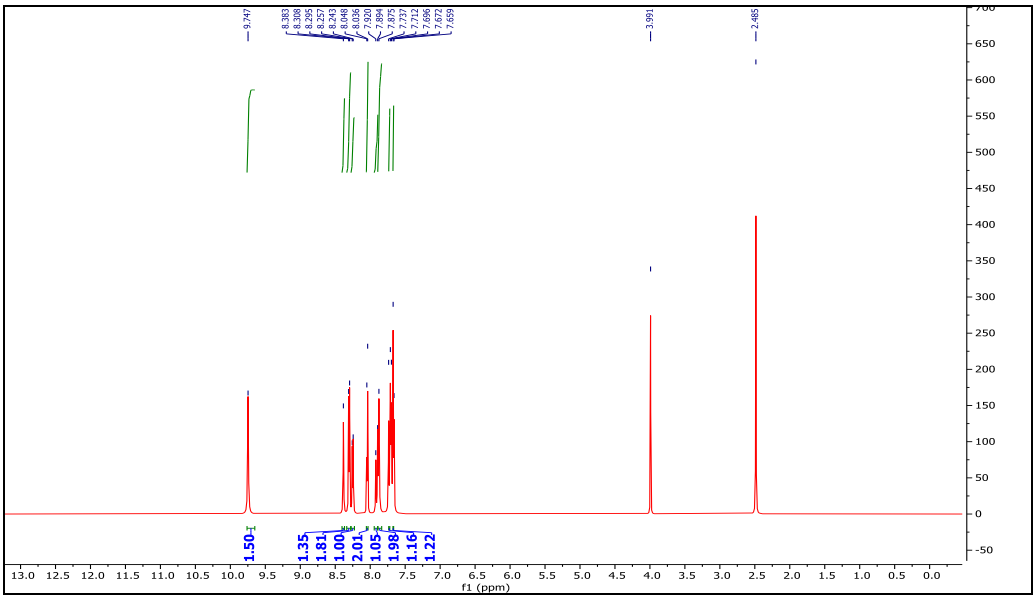
Tespit edilen: C63.37; H, 3.40; N, 7.82

FTIR (νmax, cm^{-1}): 3096, 3057 (aromatik C-H); 1660 (C=O); 1602, 1543, 1458 (aromatik C=C); 1164 (C-F).



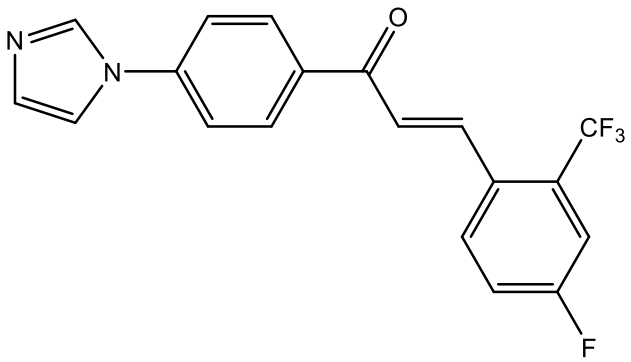
Şekil 4. 24. 7'nin FTIR spektrumu

^{1}H NMR (600 MHz) (DMSO-d_6/TMS): δ 7.66-7.71 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, j=15.00 Hα), 7.88 (d, 1H, j=11.40, Hβ), 7.92 (s, 1H), 8.04 (d, 2H, j=7.20), 8.25 (d, 2H, j=8.40,), 8.30 (d, 2H, j=7.80), 8.38 (s, 1H), 9.74 (s, 1H).



Şekil 4. 25. 7'nin Proton NMR'ı

4.9. *E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(4-floro-2-(triflorometil)fenil)prop-2-en-1-on (8)



Şekil 4. 26. Bileşik **8**

0,2 g (0,00107 mol) 4-(imidazol-1-il)asetofenon ile 0,133 g (0,00107 mol) 4-floro-2-(triflorometil)benzaldehit, 2,45 mL metanol kullanılarak genel sentez yöntemine göre **8** elde edilmiştir (Verim % 45, sarı katı madde, erime noktası 149-150 °C).

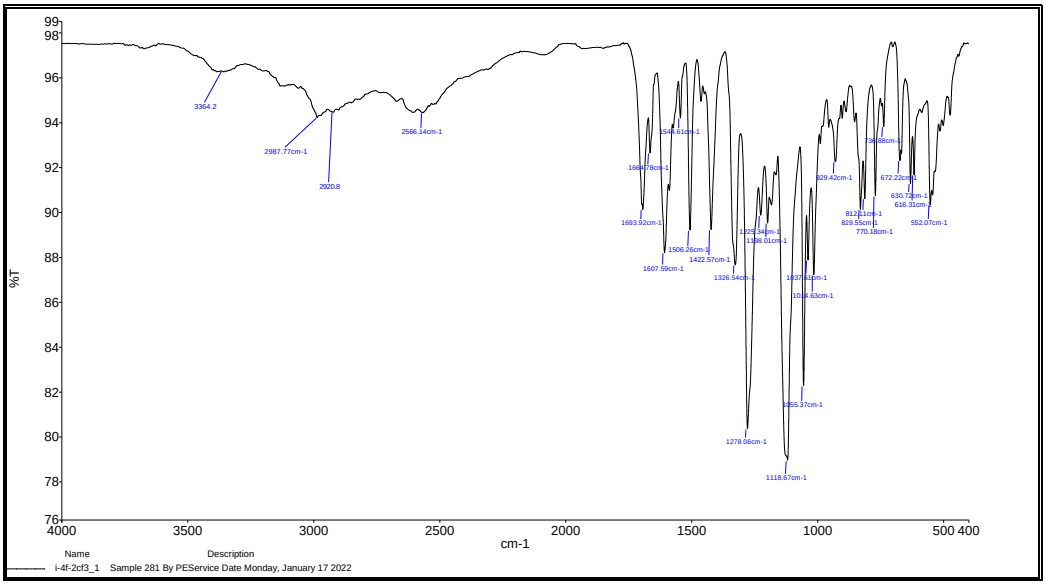
Elementel Analiz

Analiz: $C_{19}H_{12}F_4N_2O$ (360.31 g/mol)

Hesaplanan: C, 63.34; H, 3.36; N, 7.77

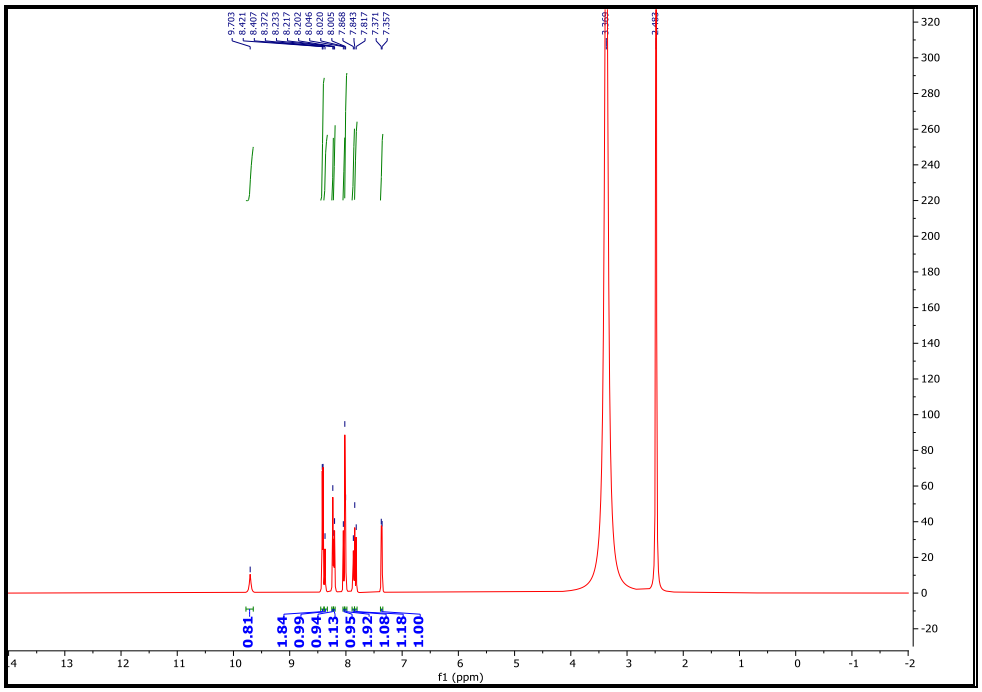
Tespit edilen: C, 63.35; H, 3.39; N, 7.80

FTIR (νmax, cm^{-1}): 3364, 2987 (aromatik C-H); 1693 (C=O); 1607, 1544, 1506, 1422 (aromatik C=C); 1225 (C-F).

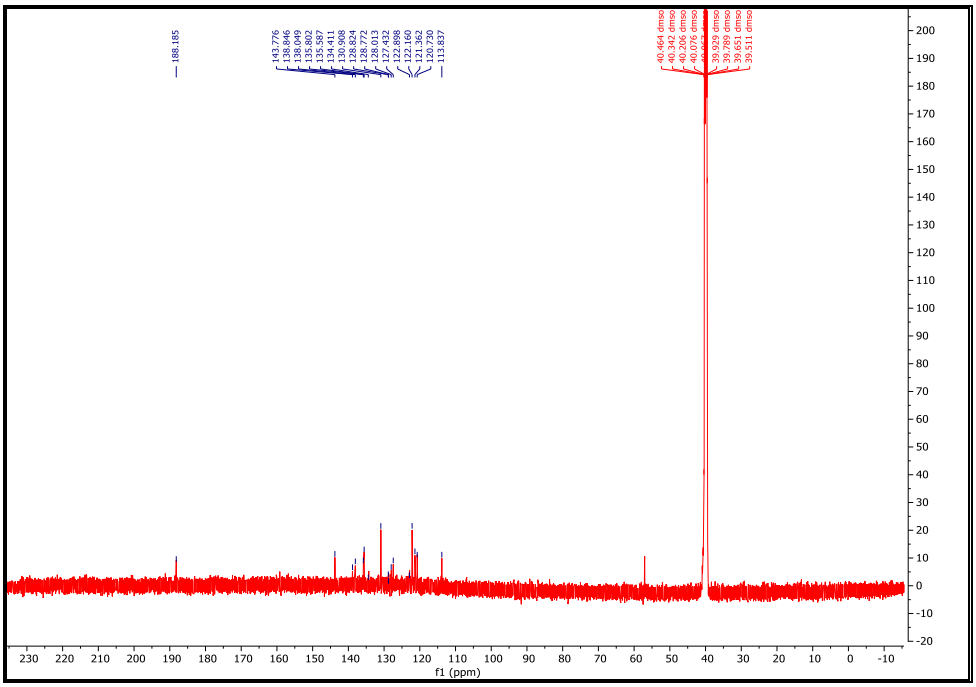


Şekil 4. 27. 8'in FTIR spektrumu

^{1}H NMR (600 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS): δ 7.36 (d, 1H, *j*=8.40), 7.83 (d, 1H, *j*=15.60, H_α), 7.87 (s, 1H), 8.00 (d, 2H, *j*=9.00), 8.03 (d, 2H, *j*=15.60, H_β), 8.21 (d, 1H, *j*=9.00, H), 8.23 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.41 (d, 2H, *j*=8.40), 9.70 (s, 1H).



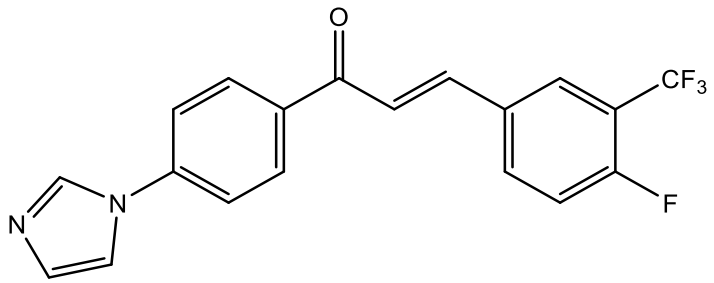
Şekil 4. 28. **8**'in Proton NMR'ı



Şekil 4. 29. 8'in Karbon NMR'ı

^{13}C NMR (150 MHz) (DMSO-d_6/TMS): δ 188.19 (C=O); 113.84, 120.73, 121.36, 122.16, 122.90, 127.43, 128.01, 128.77, 128.82, 130.91, 134.41, 135.59, 135.80, 138.05, 138.85, 143.78.

4.10. *E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(4-floro-3-(triflorometil)fenil)prop-2-en-1-on (9)



Şekil 4. 30. Bileşik **9**

0,2 g (0,00107 mol) 4-(imidazol-1-il)asetofenon ile 0,133 g (0,00107 mol) 4-floro-3-(triflorometil)benzaldehit, 2,45 mL metanol kullanılarak genel sentez yöntemine göre **9** elde edilmiştir (Verim % 50, beyaz katı madde, erime noktası 215-217 °C).

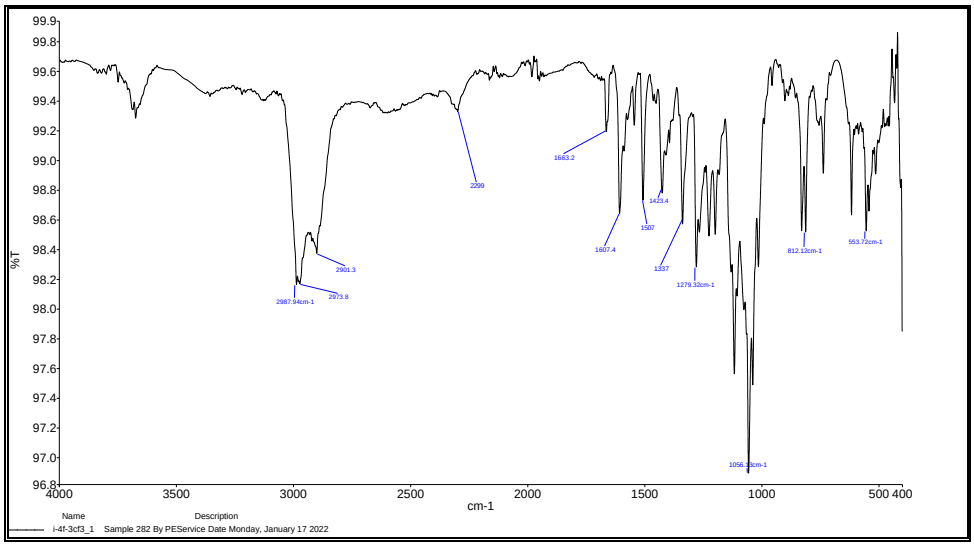
Elementel Analiz

Analiz: $C_{19}H_{12}F_4N_2O$ (360.31 g/mol)

Hesaplanan: C, 63.34; H, 3.36; N, 7.77

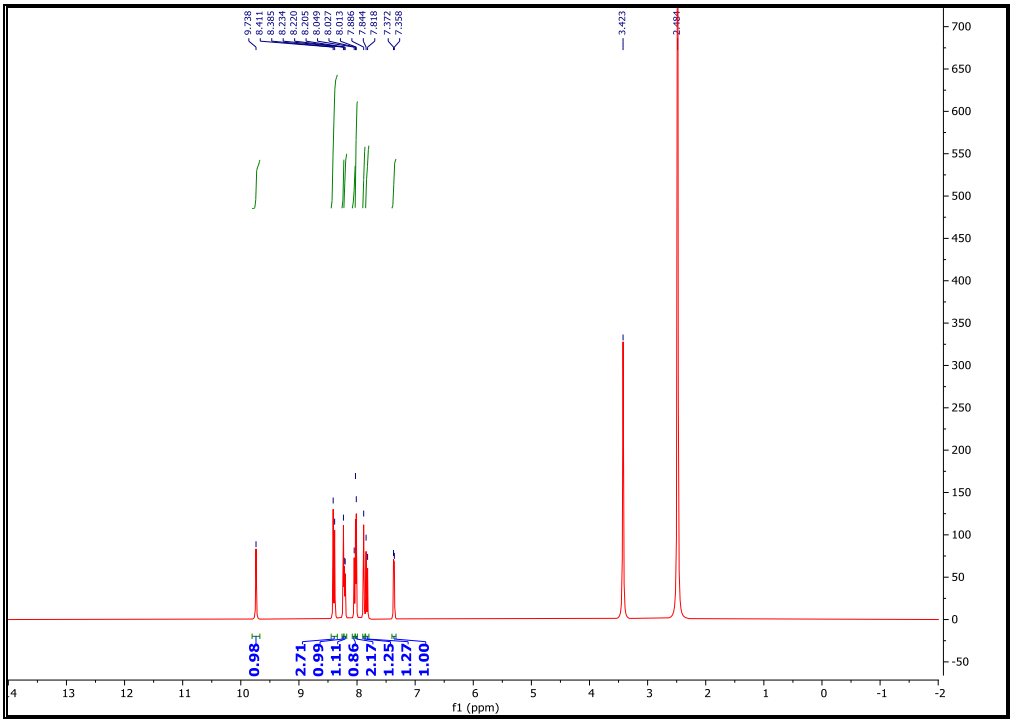
Tespit edilen: C, 63.40; H, 3.38; N, 7.79

FTIR (νmax, cm^{-1}): 2987, 2973 (aromatik C-H); 1663 (C=O); 1607, 1507, 1423 (aromatik C=C); 1230 (C-F).

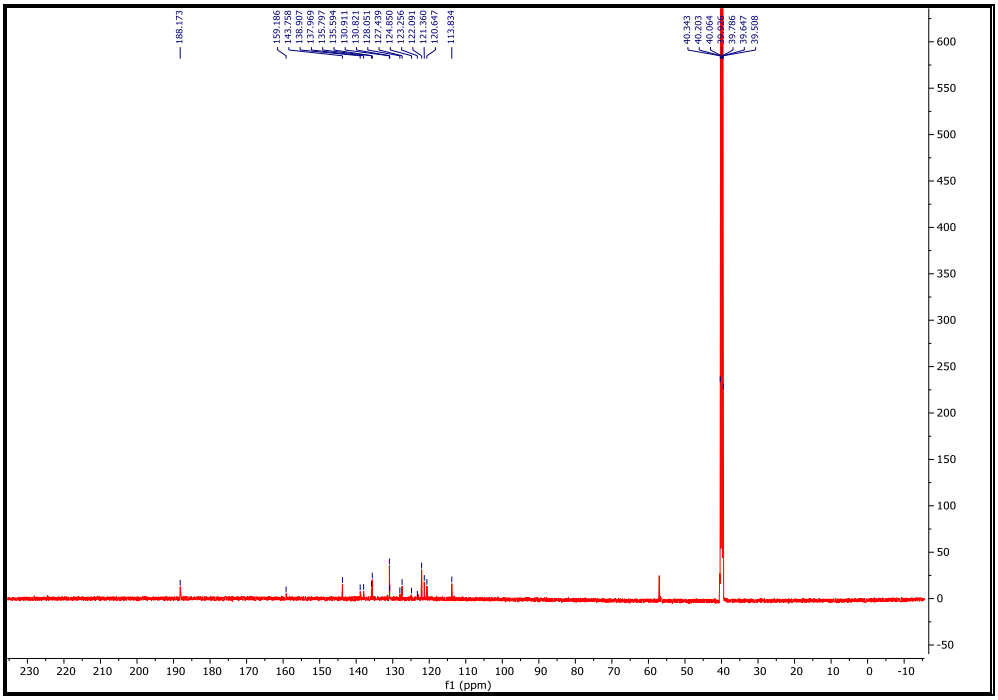


Şekil 4. 31 9'un FTIR spektrumu

^{1}H NMR (600 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS): δ 7.37 (d, 1H, *j*=8.40), 7.83 (d, 1H, *j*=15.60, H$_\alpha$), 7.88 (s, 1H), 8.02 (d, 2H, *j*=8.40), 8.05 (s, 1H), 8.40 (d, 1H, *j*=15.60, H$_\beta$), 8.41 (s, 2H), 9.74 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, *j*=9.00), 8.23 (d, 1H, *j*=8.40),



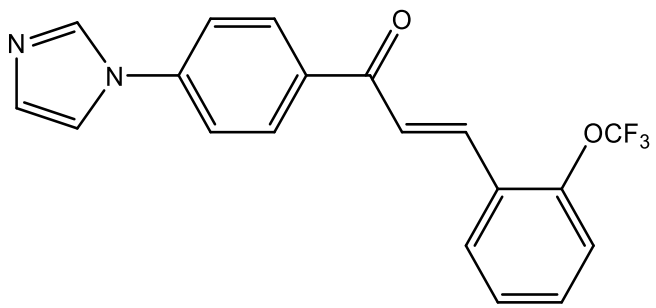
Şekil 4. 32. 9'un Proton NMR'ı



Şekil 4. 33. 9'un Karbon NMR'ı

^{13}C NMR (150 MHz) (DMSO-d_6/TMS): δ 188.17 (C=O); 113.83, 120.65, 121.36, 122.09, 123.26, 124.85, 127.44, 128.05, 130.82, 130.91, 135.59, 135.80, 137.97, 138.91, 143.76, 159.19.

4.11. *E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(2-(triflorometoksi)fenil)prop-2-en-1-on (10)



Şekil 4. 34. Bileşik **10**

0,2 g (0,00107 mol) 4-(imidazol-1-il)asetofenon ile 0,133 g (0,00107 mol) 2-(triflorometoksi)benzaldehit, 2,45 mL metanol kullanılarak genel sentez yöntemine göre **10** elde edilmiştir (Verim % 80, beyaz katı madde, erime noktası 208-209 °C).

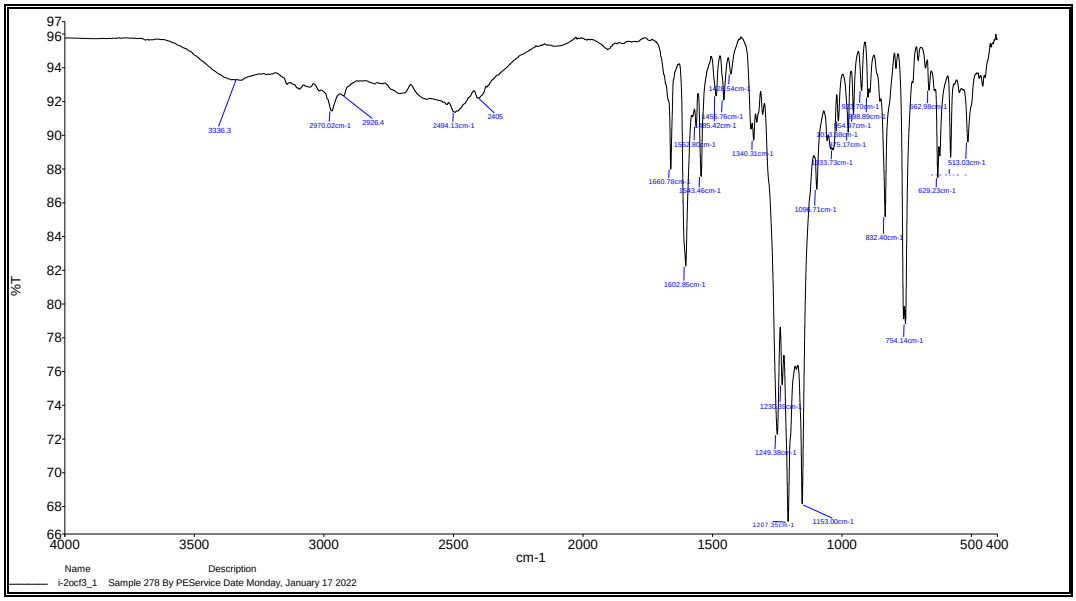
Elementel Analiz

Analiz: $C_{19}H_{13}F_3N_2O_2$ (358.32 g/mol)

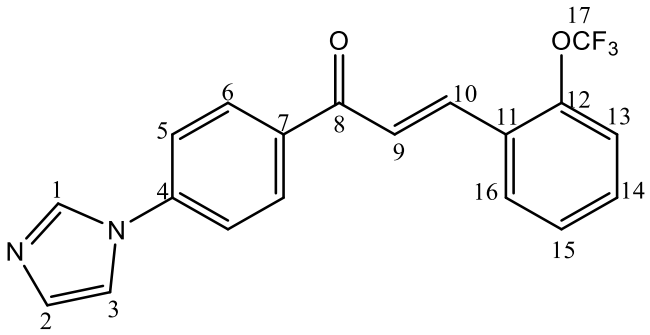
Hesaplanan: C, 63.69; H, 3.66; N, 7.82

Tespit edilen: C, 63.71; H, 3.69; N, 7.85

FTIR (νmax, cm^{-1}): 2970, 2926 (aromatik C-H); 1660 (C=O); 1602, 1562, 1543, 1485 (aromatik C=C); 1207 (C-F).

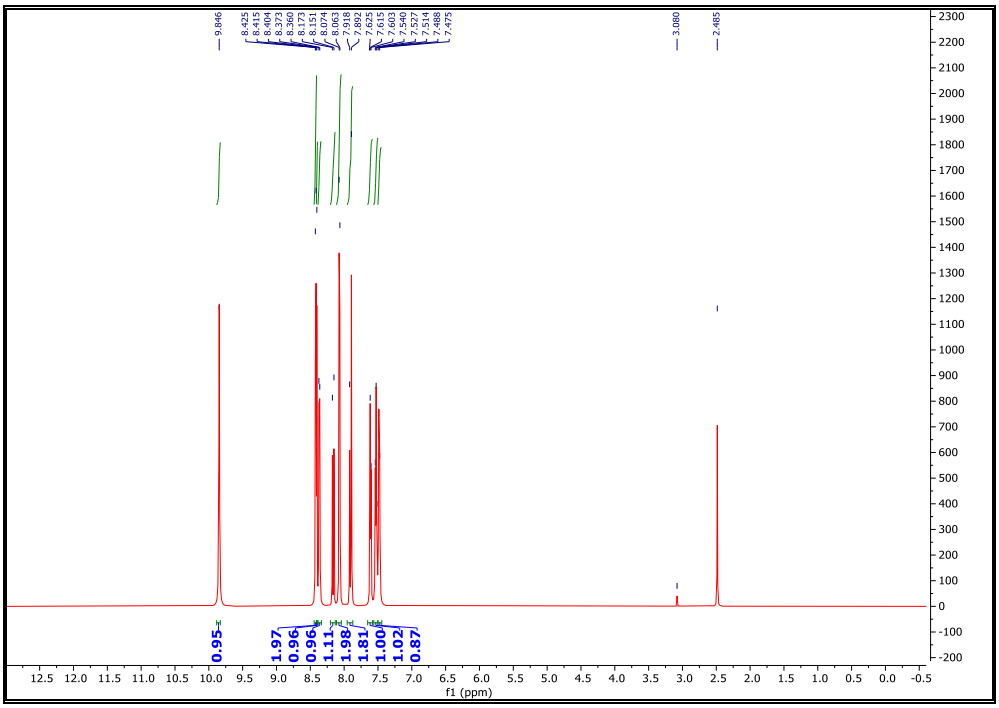


Şekil 4. 35. 10'nun FTIR spektrumu

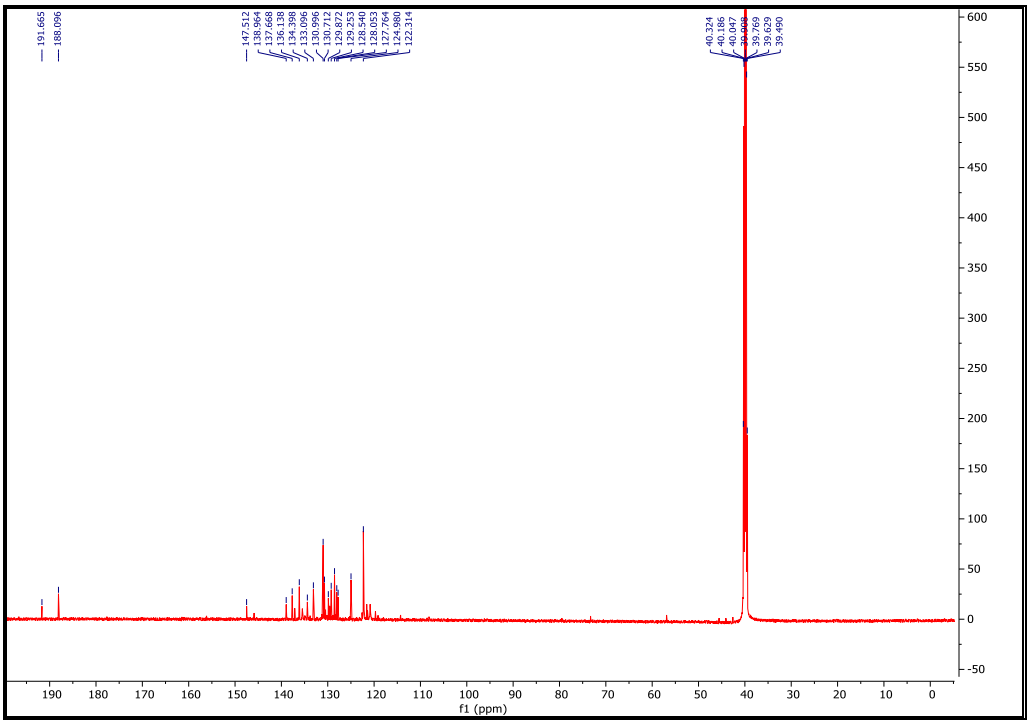


Şekil 4. 36. *E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(2-(triflorometoksi)fenil)prop-2-en-1-on (10)

^{1}H NMR (600 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS): δ 7.36 (d, 1H, *j*=8.40), 7.83 (d, 1H, *j*=15.60, H$_\alpha$), 7.87 (s, 1H), 8.00 (d, 2H, *j*=9.00), 8.03 (d, 1H, *j*=15.60, H$_\beta$), 8.21 (d, 1H, *j*=9.00), 8.23 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.41 (d, 2H, *j*=8.40), 9.70 (s, 1H).



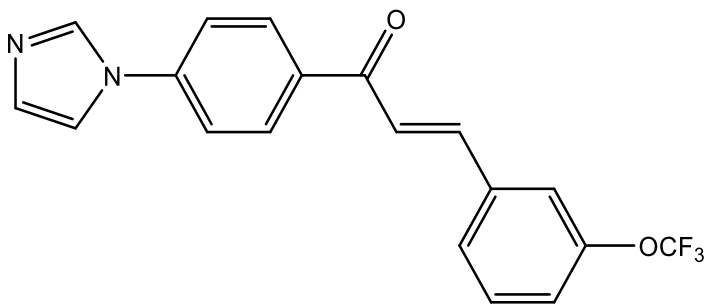
Şekil 4. 37. 10'nun Proton NMR'ı



Şekil 4. 38. 10'nun Karbon NMR'ı

^{13}C NMR (150 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS): δ 188.09 (C=O); 122.31, 124.98, 127.76, 128.05, 128.54, 129.25, 129.87, 130.71, 130.99, 133.09, 134.39, 136.14, 137.67, 138.96, 147.51, 191.66.

4.12. *E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(3-(triflorometoksi)fenil)prop-2-en-1-on (11)



Şekil 4. 39. Bileşik **11**

0,2 g (0,00107 mol) 4-(imidazol-1-il)asetofenon ile 0,133 g (0,00107 mol) 3-(triflorometoksi)benzaldehit, 2,45 mL metanol kullanılarak genel sentez yöntemine göre **11** elde edilmiştir (Verim % 76, beyaz katı madde, erime noktası 129-130 °C).

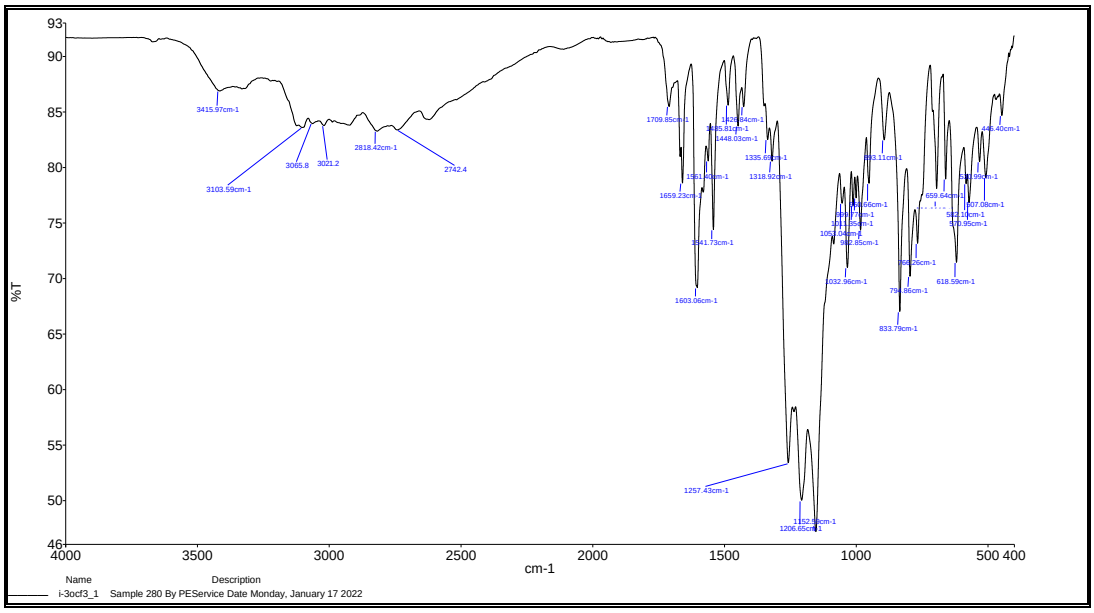
Elementel Analiz

Analiz: $C_{19}H_{13}F_3N_2O_2$ (358.32 g/mol)

Hesaplanan: C, 63.69; H, 3.66; N, 7.82

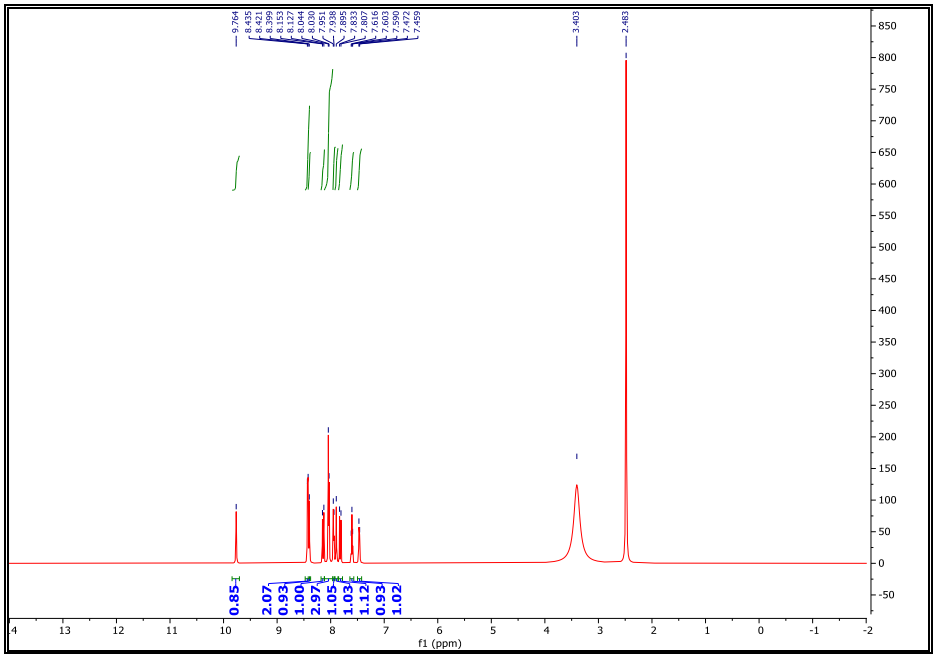
Tespit edilen: C, 63.72; H, 3.68; N, 7.86

FTIR (νmax, cm^{-1}): 3103, 3065 (aromatik C-H); 1659 (C=O); 1603, 1591, 1541, 1485 (aromatik C=C); 1206 (C-F).

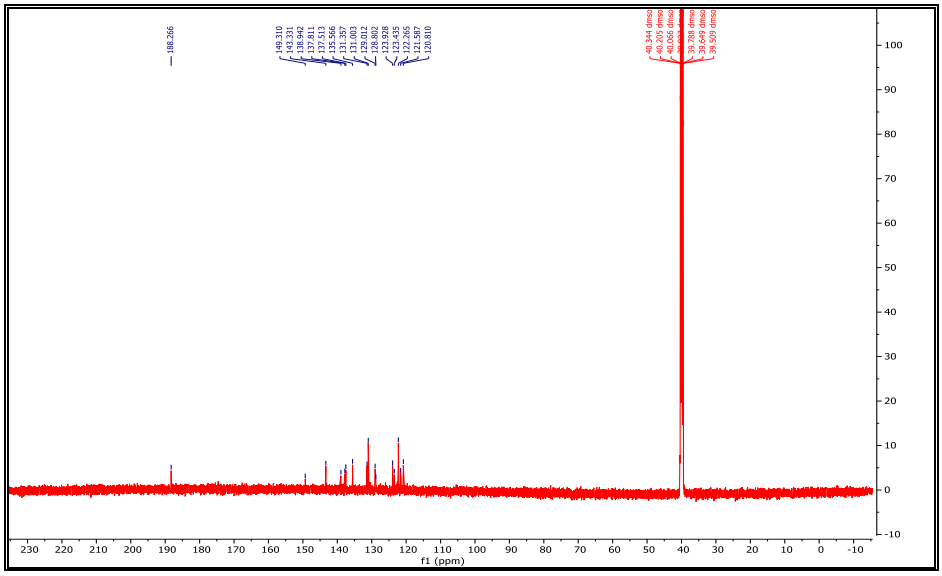


Şekil 4. 40. 11'in FTIR spektrumu

^{1}H NMR (600 MHz) (DMSO-d_6/TMS): δ 7.47 (d, 1H, *j*=7.80), 7.60 (t, 1H, j_1=7.80, j_2=7.80), 7.82 (d, 1H, *j*=15.60, H_α), 7.90 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, *j*=7.80), 8.03 (d, 2H, *j*=8.40), 8.04 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, *j*=15.60, H_β), 8.40 (s, 1H), 8.43 (d, 2H, *j*=8.40), 9.76 (s, 1H).



Şekil 4. 41. 11'in Proton NMR'ı



Şekil 4. 42. 11'in Karbon NMR'ı

^{13}C NMR (150 MHz) (DMSO-d_6/TMS): δ 188.27 (C=O); 120.81, 121.59, 122.27, 123.44, 123.93, 128.80, 129.01, 131.00, 131.36, 135.57, 137.51, 137.81, 138.94, 143.33, 149.31.

4.13. Antikanser Aktivite Sonuçları

Bileşik **1-11**'in HeLa ve PC-3 kanser hücreleri üzerine aktiviteleri dört farklı konsantrasyonda tespit edildi. Bileşik **1-11'in** HeLa ve PC-3 hücrelerine karşı IC_{50} değerleri Tablo 1'de verildi. Bileşik **1** ve **6** hariç tüm bileşiklerin standart ilaç olan 5-FU 'den HeLa hücresine karşı daha yüksek aktiviteye sahip oldukları gözlendi. Bileşik **10** ve **11** HeLa hücresine karşı standart bileşik ile karşılaştırıldığında oldukça yüksek aktivite sergilediği gözlendi. PC-3 kanser hücresine karşı bileşik **2** ve **8** hariç tüm bileşiklerin 5-FU'dan daha aktif olduğu tespit edilmiştir. Özellikle bileşik **4** ve **6**'nın PC-3 kanser hücresine karşı en etkili bileşikler olduğu görüldü.

Tablo 4. 1 Bileşik 1-11 ve 5-FU'nun IC_{50} değerleri

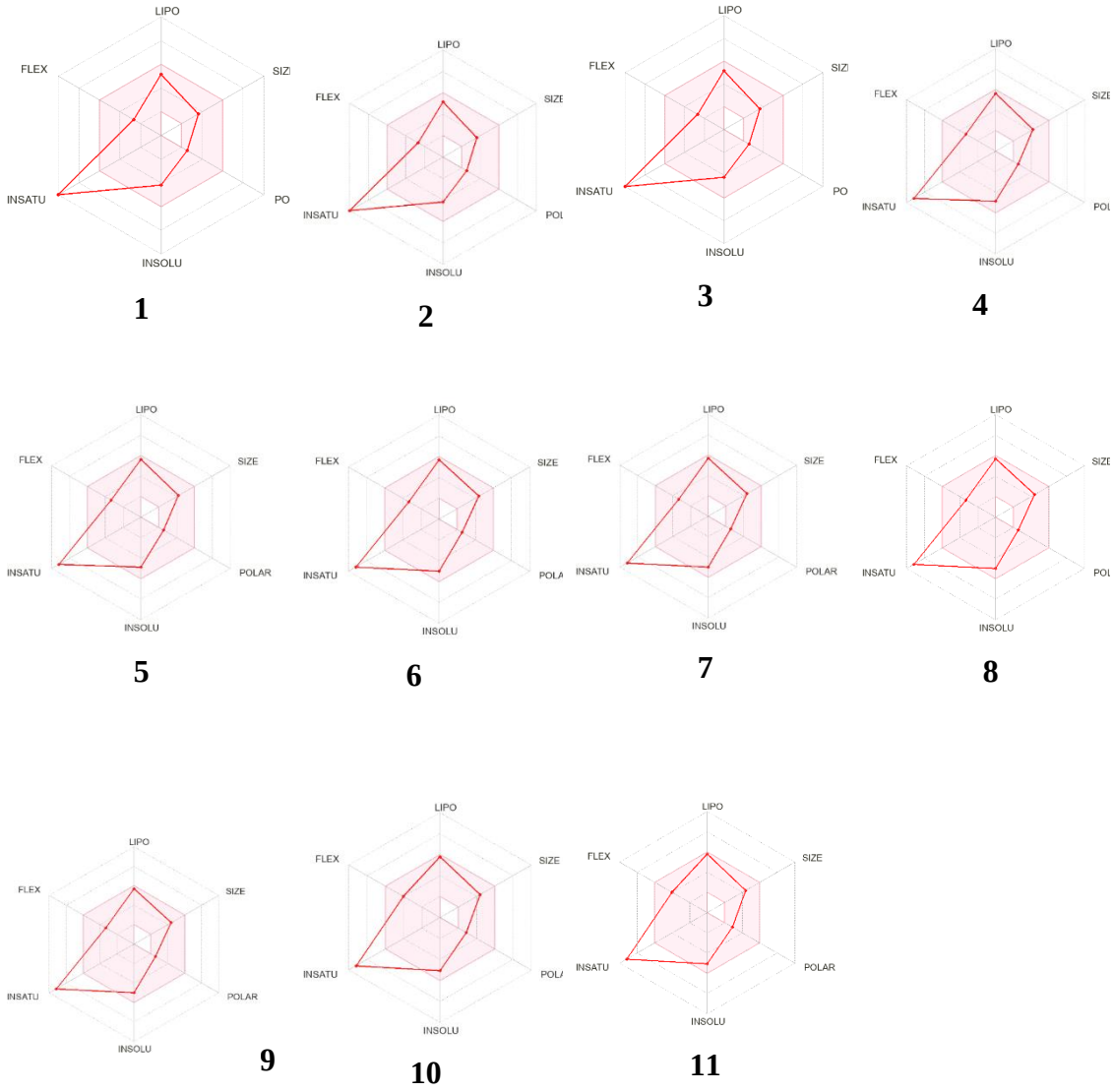
Comp. No	**IC_{50}**	
	HeLa	PC3
1	93.67± 0.50	13.29± 0.05
2	26.44± 0.21	>100
3	17.56± 0.11	22.96± 0.06
4	>100	1.39± 0.00
5	21.02± 0.10	15.60±0.06
6	52.13± 0.31	2.65±0.00
7	24.11± 0.25	20.69±0.05
8	19.97± 0.05	>100
9	25.01± 0.04	41.31±0.24
10	4.27± 0.01	28.60±0.27
11	1.58± 0.01	35.40±0.15
5-FU	40.39± 0.23	50.00±0.22

4.14. *In silico* sonuçları

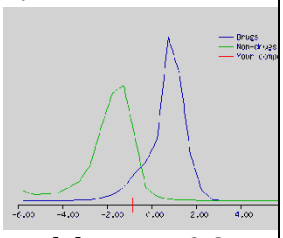
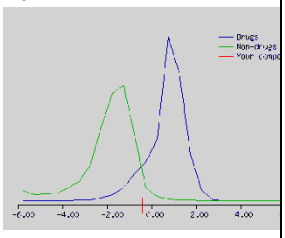
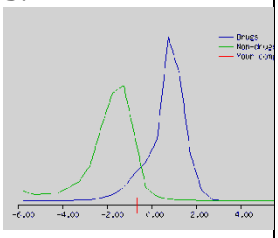
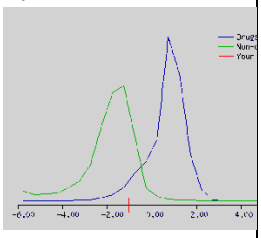
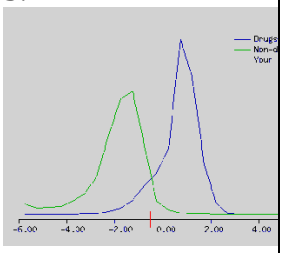
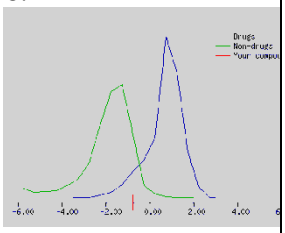
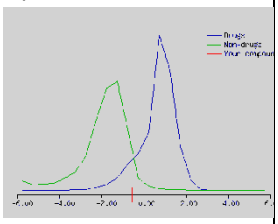
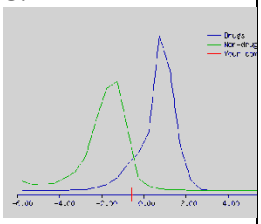
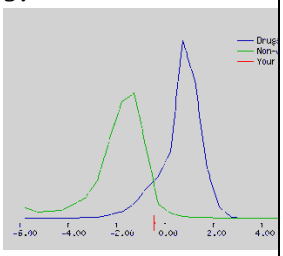
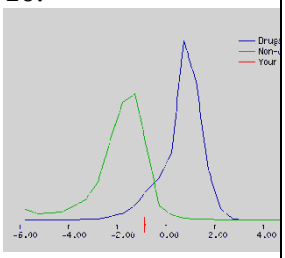
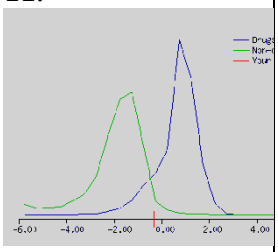
Bileşik **1-11**'in ilaç benzerlik özellikleri incelendi. Yapılan analizde bileşik **1-11**'in logP değerleri 5'ten küçük olarak belirlendi. Bileşiklerin moleküler ağırlıkları 292.31- 360.31 g/mol arasında değişmektedir. **1-5** ve **10-11** nolu bileşiklerin Kan-Beyin Bariyerini (BBB) geçebileceği tespit edildi. Tüm bileşiklerin sentetik erişilebilirliği 2.42 ile 2.78 aralığındadır. Tüm bileşiklerin (**1-11**) topolojik polar yüzey alanı değeri 70 $Å^2$'dan küçüktür (Tablo 4.2). Tüm bileşiklerin yüksek gastrointestinal absorpsiyon (GI) sergilediği görüldü. Pembe alan, her özellik için en uygun aralığı temsil etmektedir (Lipo: Lipofilisite, Boyut: Molekül ağırlığı, Polar: Toplam Polar Yüzey Alanı, Insolu: Çözünmezlik, Insatu: Doymamışlık, Esneklik: Esneklik, Şekil 4.43).

Tablo 4. 2 Bileşik **1-11**'in *in silico* sonuçları

Bileşik No	Molekül Formülü	Molekül ağırlığı	mLOGP	BBB	GI	TPSA Å²	Sentetik erişilebilirlik	Lipinski
1	$C_{18}H_{13}FN_2$	292.31	2.76	Evet	Yüksek	34.89	2.45	Evet
2	$C_{18}H_{13}FN_2$	292.31	2.79	Evet	Yüksek	34.89	2.44	Evet
3	$C_{18}H_{13}FN_2$	292.31	2.76	Evet	Yüksek	34.89	2.42	Evet
4	$C_{19}H_{13}F_3N_2$	342.31	2.79	Evet	Yüksek	34.89	2.70	Evet
5	$C_{19}H_{13}F_3N_2$	342.31	2.89	Evet	Yüksek	34.89	2.59	Evet
6	$C_{19}H_{12}F_4N_2$	360.30	2.87	Hayır	Yüksek	34.89	2.65	Evet
7	$C_{19}H_{12}F_4N_2$	360.30	2.89	Hayır	Yüksek	34.89	2.78	Evet
8	$C_{19}H_{12}F_4N_2$	360.30	2.90	Hayır	Yüksek	34.89	2.76	Evet
9	$C_{19}H_{12}F_4N_2$	360.30	2.88	Hayır	Yüksek	34.89	2.64	Evet
10	$C_{19}H_{13}F_3N_2$	358.31	3.03	Evet	Yüksek	44.12	2.71	Evet
11	$C_{19}H_{13}F_3N_2$	358.31	3.13	Evet	Yüksek	44.12	2.59	Evet



Şekil 4. 43 Bileşik **1-11**'in biyoyararlanım radarları.

1.  model score: -0.84	2.  model score:-0.42	3.  model score:-0.66	4.  model score: -1.01
5.  model score: -0.52	6.  model score: -0.76	7.  model score: -0.57	8.  model score: -0.56
9.  model score: -0.43	10.  model score: -0.86	11.  model score: -0.32	

Şekil 4. 44 Lipinski'nin beş kuralına göre sentezlenen bileşiklerin ilaca benzerliği

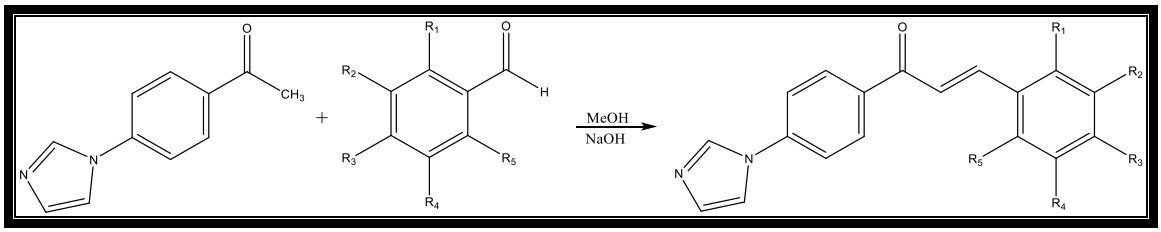
5. TARTIŞMA VE SONUÇ

4'-(imidazol)asetofenonun çeşitli aldehitlerle, Clasein Schmidt kondenzasyonu sonucu *E*-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-((sübstitüe)fenil)prop-2-en-1-on türevi florlu kalkon bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin PC-3 ve HeLa hücre hatlarında antikanser aktiviteleri incelenmiştir.

Sentezlenen moleküllerin orijinal olup olmadığı SciFinder programı kullanılarak tarama yapılmış olup; **1-3** (Mathew *et al.* 2019), **4** (Raol *et al.* 2017) molekülleri daha önce sentezlenmiş olup, **5-11** bileşikleri ilk kez bu tez çalışması kapsamında sentezlenmiş olup,bileşiklerin kanser aktivite çalışmaları ilk kez bu tez çalışması kapsamında çalışılmıştır.

5.2. Reaksiyon Şeması

Reaksiyon şeması ve kalkon bileşiklerinin fonksiyonel gruplarının tablosu, Şekil 5.1 ve Tablo 5.1'de görülmektedir.



Şekil 5. 1 Sentezlenen kalkon bileşiklerinin reaksiyon şeması

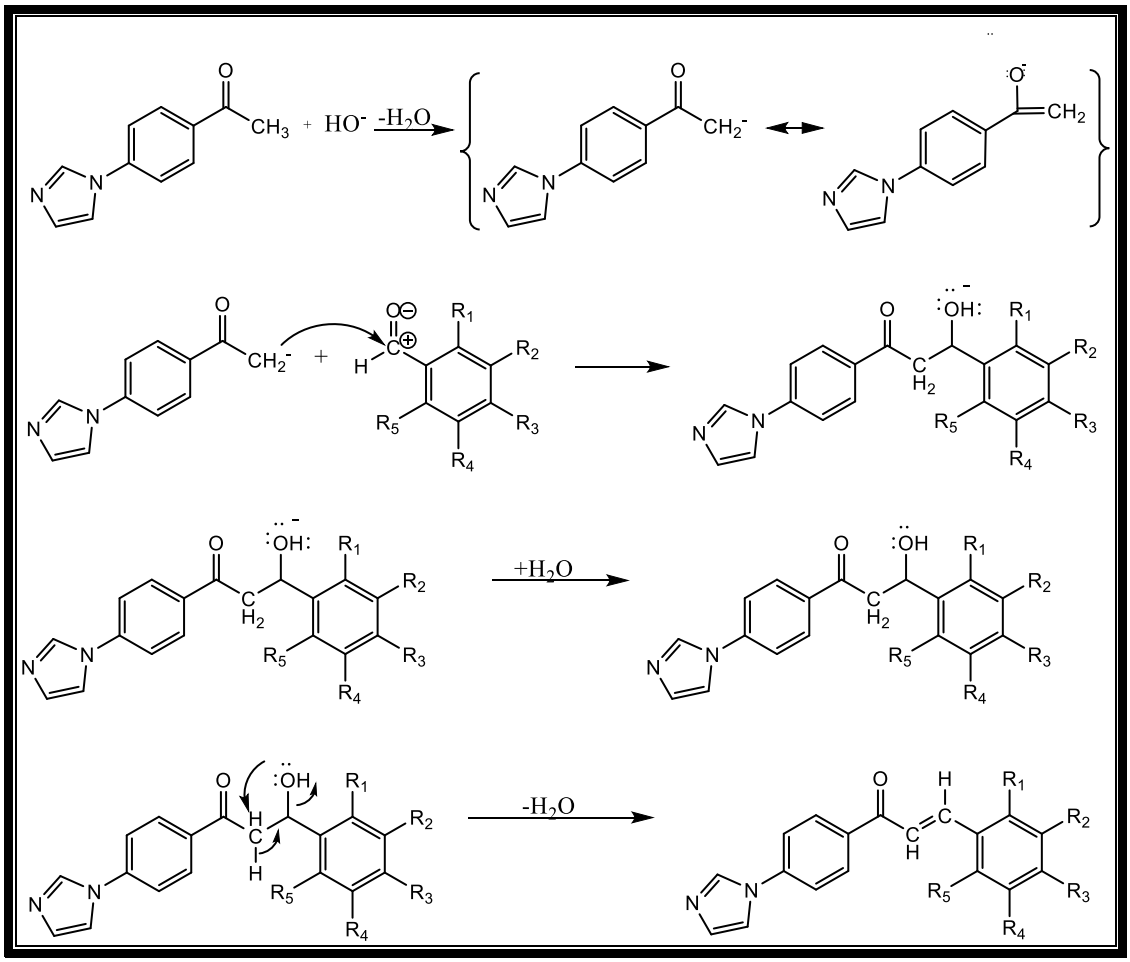
Tablo 5.1 Sentezlenen (**1-11**) imidazol kalkon bileşiklerin fonksiyonel grupları

Bileşik	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
1	F	H	H	H	H
2	H	F	H	H	H
3	H	H	F	H	H
4	CF_3	H	H	H	H
5	H	CF_3	H	H	H
6	F	CF_3	H	H	H
7	F	H	H	H	CF_3
8	CF_3	H	F	H	H
9	H	CF_3	F	H	H
10	OCF_3	H	H	H	H
11	H	OCF_3	H	H	H

5.2. Reaksiyon Mekanizması

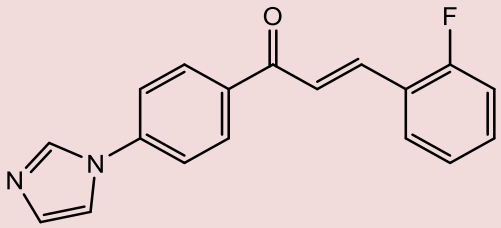
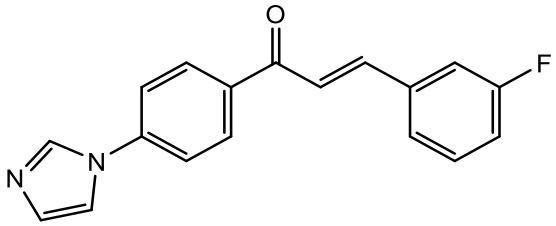
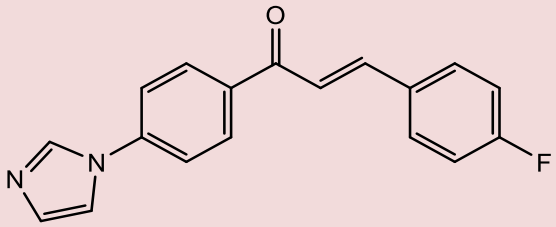
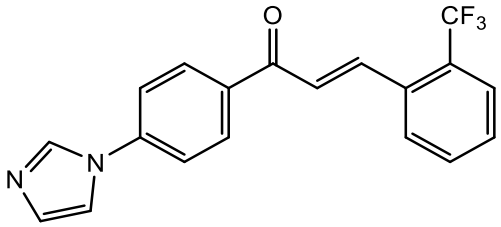
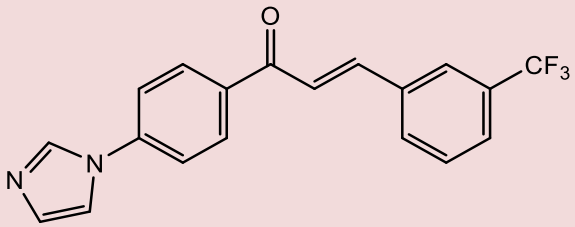
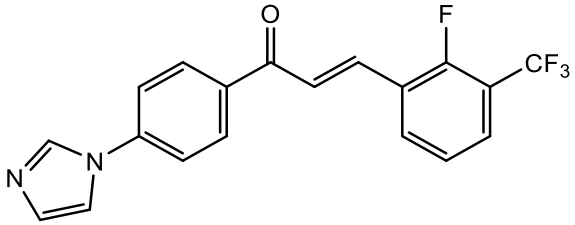
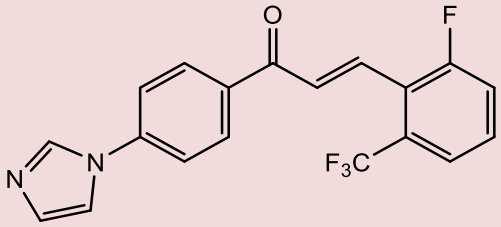
Bileşiklerden biri keton bileşiği olmak koşuluyla gerçekleşen çapraz aldol tepkimelerine Claisen Schmidt tepkimeleri denilmektedir. NaOH, KOH ve $Mg(OH)_2$ vb. bazlar kullanılarak; ortamın bazik hale getirilmesiyle reaksiyona keton ve aldehit reaksiyona girerek kondenzasyon ürününü oluşturmaktadır.

Kondenzasyonun birinci aşamasında ortamdaki baz keton molekülünün α-karbonundaki bir H koparılmasıyla enolat anyonu oluşmaktadır. Daha sonraki aşamada enolat anyonu nükleofil gibi davranarak; aldehit bileşiğinin karbonil grubundaki karbona saldırır ve bir alkoksit anyonu oluşur. En son aşamada da bu anyonun sudan bir proton alması ve yapıdan 1 mol su çıkararak molekül yeni bir düzenlenmeye gitmesiyle, eliminasyon reaksiyonu meydana gelmektedir.

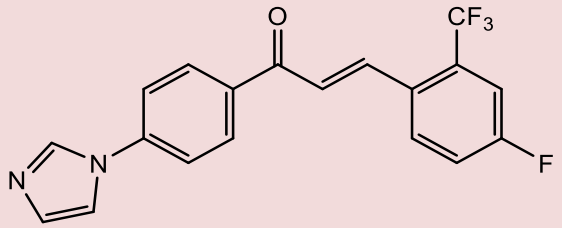
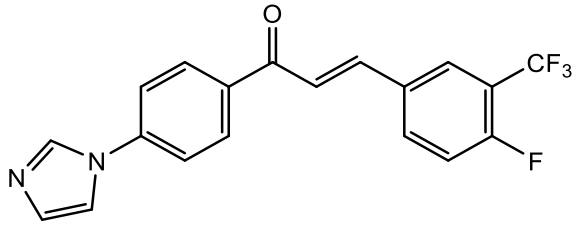
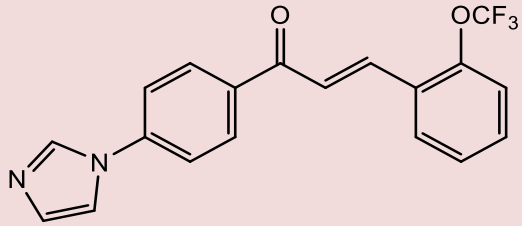
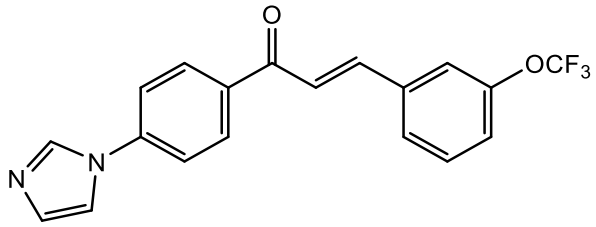


Şekil 5.2. Sentezlenen kalkon bileşiklerinin reaksiyon mekanizması

Tablo 5. 2 Sentezlenen moleküllerin kimyasal yapıları

BİLEŞİK	
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

Tablo 5. 2 Sentezlenen moleküllerin kimyasal yapıları (devam)

BİLEŞİK	
8	
9	
10	
11	

5.3. FTIR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Sentezlenen moleküllerin FTIR spektrumlarındaki absorpsiyon bantları olması gereken bölge aralıklarında gözlenmiş olup; literatür verileriyle uyuşmaktadır.

FTIR spektrumları incelendiğinde sırasıyla: Aromatik =CH 3364-2853 cm^{-1}; C=O 1693-1601 cm^{-1}; C=C 1614-1326 cm^{-1}; C-F 1127-1242 cm^{-1} aralığında olduğu saptanmıştır.

5.4. ^{1}H ve ^{13}C NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Tez kapsamında sentezlenen moleküllerin ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde protonların ve karbonların kimyasal kayma değerleri literatüre uygun ppm aralıklarında tespit edilmiştir.

Kalkon bileşiklerinin sentezlendiğinin en büyük ispatı olefin yapısına sahip olmasıdır. Tabi ki olefin yapıya sahip olduğu içinde ^{1}H NMR spektrumlarında AB spin sisteminin görülmesi gerekir. Molekülün konfigürasyonu etkileşme sabitinin ölçülmesiyle tespit edilir. Eğer yapı cis konfigürasyonundaysa j_{cis}= 7.00-10.00 Hz arasında, yapı trans konfigürasyonundaysa j_{trans}= 12.00-18.00 Hz arasındadır (Balcı, 2020).

Sentezlenen **1-11** moleküllerinin tümünde AB spin sistemi gözlenmiştir. Moleküllerin *j* değerleri 11.40-16.20 Hz arasında tespit edilmesi; sentezlenen moleküllerin trans konfigürasyonunda olduğunu göstermiştir. Kalkon yapısındaki α ve β karbon atomlarındaki protonlar sırasıyla 7.82-8.21 ppm ve 7.88-8.40 aralığında rezonans olduğu tespit edilmiştir.

5.5. Antikanser Aktivite ve I*n silico* Değerlendirilmesi

Bileşik **1-11**'in HeLa ve PC-3 kanser hücreleri üzerine aktiviteleri dört farklı konsantrasyonda tespit edildi. Bileşik **1** ve **6** hariç tüm bileşiklerin standart ilaç olan 5-FU 'den HeLa hücresine karşı daha yüksek aktiviteye sahip oldukları gözlendi. Bileşik **10** ve **11** HeLa hücresine karşı standart bileşik ile karşılaştırıldığında oldukça yüksek aktivite sergilediği gözlendi. Özellikle $–OCF_3$ grubunun içeren bileşiklerin yüksek aktivite gösterdiği tespit edildi. PC-3 kanser hücresine karşı bileşik **2** ve **8** hariç tüm bileşiklerin 5-FU'dan daha aktif olduğu tespit edilmiştir. Özellikle bileşik **4** ve **6**'nın PC-3 kanser hücresine karşı en etkili bileşikler olduğu görüldü. Bu iki bileşiğin $-CF_3$ grubu içerdiği gözlendi. Yapı-anti kanser aktivite analizini gösteren ve floro grubunun diğer sübstitüentlere göre daha yüksek antikanser etkiye sahip olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Bir flor grubu gibi elektron çekici bir grubun bir moleküle dahil edilmesi, antikanser aktivitede belirgin bir iyileşmeye yol açar (Zang *et al.*2013, Zhou *et al.* 2014).

Bileşik **1-11**'in ilaç benzerlik özellikleri incelendi. Lipinski kurallarına göre insanlarda oral olarak aktif bir ilaç olduğunu tahmin etmek için Molekül ağırlığı (MW)<500, mLogP<5; HBA<10; ve HBD<5 gibi kurallara uyması gerekir. Bu kurallara göre, oral olarak aktif bir ilacın birden fazla ihlali olmamalıdır. Hesaplanan logP 5'ten küçük olmalıdır. Yapılan analizde bileşik **1-11**'in logP değerleri 5'ten küçük olarak belirlendi. Bileşiklerin moleküler ağırlıkları 292.31- 360.31 g/mol arasında değişmektedir. 1-5 ve **10-11** nolu bileşiklerin Kan-Beyin Bariyerini geçebileceği tespit edildi (BBB). Bileşiklerin sentetik erişilebilirlik puanı 1'den (çok kolay) 10'a (çok zor) kadardır. Tüm bileşiklerin sentetik erişilebilirliği 2.42 ile 2.78 aralığındadır. Topolojik polar yüzey alanı (TPSA) <70 $Å^2$ olması beklenmektedir. Tüm bileşiklerin (**1-11**) topolojik polar yüzey alanı değeri 70 $Å^2$'dan küçüktür (Tablo 4.2). Bileşik **1-11**'in Lipinski kuralları dahilinde ilaç olma özelliğine sahip oldukları tespit edildi. Tüm bileşiklerin yüksek gastrointestinal absorpsiyon (GI) sergilediği görüldü.

KAYNAKLAR

Abdullah, M. I., Mahmood, A., Madni, M., Masood, S. and Kashif, M. 2014. Synthesis,characterization, theoretical, anti-bacterial and molecular docking studies of quinoline based chalcones as a DNA gyrase inhibitör. Bioorganic Chemistry, 54:31-37.

Aoki, N., Muko, M., Ohta, E. and Ohta, S. 2008. C-Geranylated chalcones from the stems of *Angelica keiskei* with superoxide-scavenging activity. Journal of Natural Products, 71:1308-1310.

Balcı, M. 2020. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, Eğitim Yayınevi, 464 sayfa, Ankara.

Batt, D. G., Goodman, R., Jones, D. G., Kerr, J. S., Mantegna, L. R., Mcallıster, C., Newton, R. C., Nurnberg, S., Welch, P. K. and Covıngton, M. B. 1993. 2'-Substituted chalcone derivatives as inhibitors of interleukin-1 biosynthesis. Journal Medicinal Chemistry, 36:1434-1442.

Bhandari, K., Srinivas, N., Marrapu, V. K., Verma, A., Srivastava, S. and Gupta, S. 2010. Synthesis of substituted aryloxy alkyl and aryloxy aryl alkyl imidazoles as antileishmanial agents. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20:291–293.

Birari, R. B., Gupta, S., Mohan, C. G. and Bhutani, K. K. 2011. Antiobesity and lipid lowering effects of glycyrrhizachalcones: experimental and computational studies. Phytomedicine, 18:795-801.

Bukhari, S. N. A., Butt, A.M., Amjad, M. W. Ahmad, B. A., Shah, V. H. and Trivedi, A.R. 2013. Synthesis and evaluation of chalcone based pyrimidines as angiotensin converting enzyme inhibitors. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 16:1368-1372.

Cai, Y, Luo, Q., Sun, M., Corke, H. 2004. Antioxidant activity and phenolic compounds of112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer. Life Sciences, 74:2157–2184.

Campos-Buzzi, F., Padaratz, P., Meira, A.V., Correa, R., Nunes, R.J. and CechinelFilho, V. 2007. 40-Acetamidochalcone derivatives as potential antinociceptive agents. Molecules, 12:896-906.

Chen, M. S., Christensen, B., Blom, J., Lemmich, E., Nadelmann, L., Fich, K., Theander, T. G. and Kharazmi, A. 1993. Licochalcone A, a novel antiparasitic agent with potent activity against human pathogenic protozoan species of *Leishmania*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 37:2550-2556.

Cho, S., Kim, S., Jin, Z., Yang, H., Han, D. N., Baek, I., Jo, J., Cho, C.W., Park, J. H., Shimizu, M. and Jin, Y. H. 2011. Isoliquiritigenin, a chalcone compound, is a positive allosteric modulator of GABAA receptors and shows hypnotic effects. Biochemical and Biophysical Research Communications, 413:637-642.

Coates, A., Abraham, S., Kaye, S. B., Sowerbutts, T., Frewin, C., Fox, R. M. and Tattersall, M. H. 1983. On the receiving end–patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. European Journal of Cancer and Clinical Oncology, 19:203–208.

Coskun, D., Erkisa, M., Ulukaya, E., Coskun, M. F. and Ari, F. 2017. Novel 1-(7-ethoxy-1-benzofuran-2-yl) substituted chalcone derivatives: Synthesis, characterization and anticancer activity. European Journal of Medicinal Chemistry, 136:212-222.

Cragg, G. M. and Newman, D. J. 2005. Plants as a source of anticancer agents. Journal of Ethnopharmacology, 100:72-79.

Dahlin, J., Inglese, J. and Walters, M. 2015. Mitigating risk in academic preclinical drug discovery. Nat Rev Drug Discov 14:279–294.

Damyanov, C., Maslev, I., Pavlov, V. and Avramov, L. 2018. Conventional treatment of cancer realities and problems. Annals of Complementary and Alternative Medicine, 1:1002.

Detsi, A., Majdalani, M., Kontogiorgis, C.A., Hadjipavlou-Litin, D. and Kefalas, P. 2009. Natural and synthetic 20-hydroxy-chalcones and aurones: synthesis,

characterization and evaluation of the antioxidant and soybean lipoxygenase inhibitory activity. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 17:8073-8085.

Dimmock, J. R., Elias, D. W., Beazely, M. A. and Kandepu, N. M. 1999. Bioactivities of chalcones, Curr. Medicinal Chemistry, 6:1125-1149.

Djemoui, A., Naouri, A., Ouahrani, M. R., Djemoui, D., Lahecen, S., Lahrech, M. B., Boukenna, L., Albuquerque, H. M. T., Saher, L., Rocha, D. H. A., Monteiro, F. L., Helguero, L. A., Bachari, K., Talhi, O. and Artur, M. S. S. 2019. A step-by-step synthesis of Triazole Benzimidazole-Chalcone hybrids: Anticancer activity in human cells. Journal of Molecular Structure, doi: https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127487.

Gopalakrıshnan, M., Thanusu, E. J., Kanagarajan, E. V. and Govındaraju, E. R. 2009. Synthesis, antibacterial, and antifungal activities of biolabile (E)-1-(4morpholinophenyl)-3-arylprop-2-en-1-ones. Medicinal Chemistry Research. 18:341–350.

Gupta, P., Hameed, S. and Jain, R. 2004. Ring-substituted imidazoles as a new class of anti-tuberculosis agents. European Journal of Medicinal Chemistry, 39:805–814.

Hadizadeh, F., Hosseinzadeh, H., Motamed-Shariaty, V., Seifi, S. and Kazemi, M. S. 2008. Synthesis and Antidepressant Activity of N-Substituted Imidazole-5-Carboxamides in Forced Swimming Test Model. Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 7(1):29-33.

Hay, M., Thomas, D., Craighead, J., Economides, C. and Rosenthal, J. 2014. Clinical development success rates for investigational drugs. Nat Biotechnol 32:40–51.

Israf, D. A., Khaizurin, T. A., Syahida, A., Lajis, N. H. and Khozirah, S. 2007. Cardamonin inhibits COX and iNOS expression via inhibition of p65NF-kB nuclear translocation and Ik-B phosphorylation in RAW 264.7 macrophage cells. Molecular Immunology, 44:673-679.

Jamal, H., Ansari, W.H. and Rizvi, S.J. 2008. Evaluation of chalcones-a flavonoid subclass, for their anxiolytic effects in rats using elevated plus maze and open field behaviour tests. Fundamental. Clinical Pharmacology, 22:673-681.

Kang, W., Li, D., Han, T., Sun, L., Fu, Y., Sai, C., Li, Z. and Hua, H. 2016. New chalcone and pterocarpoid derivatives from the roots of Flemingia philippinensis with antiproliferative activity and apoptosis-inducing property. Fitoterapia, 112:222–228.

Karmous, A., Pandey, K., Haj, B. and Chaoui, A. 2020. Efficiency of the Green Synthesized Nanoparticles as New Tools in Cancer Therapy: Insights on Plant-Based Bioengineered Nanoparticles, Biophysical Properties, and Anticancer Roles. Biological Trace Element Research, 196:330–342.

Kim, D. W., Curtis-Long, M. J., Yuk, H. J., Wang, Y., Song, Y. H., Jeong, S. H. and Park, K. H. 2014. Quantitative analysis of phenolic metabolites from different parts of Angelica keiskei by HPLCeESI MS/MS and their xanthine oxidase inhibition. Food Chemistry, 153:20-27.

Kurşun Aktar, B. S., Emre, E. E., Demirtaş, İ., Sahin Yaglioglu, A., Adem, Ş., Guler, Ç., İyidoğan, K. A. 2017. Synthesis of novel fluorinated chalcones derived from 4'-morpholinoacetophenone and their antiproliferative effects. Journal of Molecular Structure, 1149:632-639.

Lahtchev, K. V., Batovska, D. I., Parushev, S. P., Ubiyvovk, V. M. and Sibirny, A. A. 2008. Antifungal activities of chalcones: a mechanistic study using various yeast strains. European Journal of Medicinal Chemistry, 43:2220-2228.

Lakshmı, K. M., Prakash, B. V. and Reddy, C. V. 2005. Efficient synthesis of chalcones by a solid base catalyst. Synthetic Communications, 35:971–1978.

Lee, Y. S., Lim, S. S., Shin, K. H., Kim, Ohuchi, Y. S. K. and Jung, S. H. 2006. Anti-angiogenic and anti-tumor activities of 20-hydroxy-40-methoxychalcone. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 29:028-1031.

Lei, Q., Zhang, S., Liu, M., Li, J., Zhang, X. and Long, Y. 2017. Synthesis and biological evaluation of glycosides containing triazene-chalcones. Molecular Diversity, 21:957–966.

Luo, Y., Song, R., Li, Y., Zhang, S., Liu, Z. J., Fu, J. and Zhu, H. L. 2012. Design, synthesis, and biological evaluation of chalcone oxime derivatives as potential immunosuppressive agents. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 22:3039-3043.

Marquina, S., Maldonado-Santiago, M., Nayelli Sánchez-Carranza, J., Mojica, M. González-Maya, L., Razo-Hernández, R. and Laura, A. 2019. Design, synthesis and QSAR study of 2'-hydroxy-4'-alkoxy chalcone derivatives that exert cytotoxic activity by the mitochondrial apoptotic pathway. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 27:43-54.

Mascarello, A., Chiaradia, L. D., Vernal, J., Villarino, A., Guido, R. V., Perizzolo, P., Poirier, V., Wong, D., Martins, P. G., Nunes, R. J., Yunes, R. A., Andricopulo, A. D., Av-Gay, Y. and Terenzi, H. 2010. Inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* tyrosine phosphatase PtpA by synthetic chalcones: kinetics, molecular modeling, toxicity and effect on growth. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 18:3783-3789.

Mathew, B., Baek, S. C., Thomas Parambi, D. G., Lee, J. P., Mathew, G. E., Jayanthi, S., Devaraji, V., Rapheal, C., Vinod, D., Kondarath, S. S., Uddin, M. S. and Kim, H. 2019. Potent and highly selective dual-targeting monoamine oxidase-B inhibitors: Fluorinated chalcones of morpholine versus imidazole. Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Science, 352: e1800309.

Nagaraju, M., Gnana Deepthi, E., Ashwini, C., Vishnuvardhan, M., V. P. S., Lakshma Nayak, V., Chandra, R., Ramakrishna, S. and Gawali, B. B. 2012. Synthesis and selective cytotoxic activity of novel hybrid chalcones against prostate cancer cells. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 22:4314–4317.

Nowakowska, Z. A. 2007. Review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. European Journal of Medicinal Chemistry, 42:125-137.

Özkay, Y., Işıkdağ, I., Incesu, Z. and Akalın G. 2010. Synthesis of 2-substitutedN-[4-(1-methyl-4,5-diphenyl-1H-imidazole-2-yl) phenyl]acetamide derivatives and evaluation of their anticancer activity. European Journal of Medicinal Chemistry. 45:3320-3328.

Pascoal, A. C. R. F., Ehrenfried, C. A., Lopez, B. G. Araujo, T. M., Pascoal, V. D. B., Gilioli, R., Anhê, G. F., Ruiz, A. L. T. G., Carvalho, J. E., Stefanello, M. É. A. and Salvador, M. J. 2014. Antiproliferative Activity and Induction of Apoptosis in PC-3 Cells by the Chalcone Cardamonin from *Campomanesia adamantium* (Myrtaceae) in a Bioactivity-Guided Study. Molecules, 19:1843-1855.

Puratchikodya, A. and Doble, M. 2007. Antinociceptive and antiinflammatory activities and QSAR studies on 2-substituted-4,5-diphenyl-1H-imidazoles. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 15:1083–1090.

Rao, G. E., Rahaman, S. A. and Rani, A. P. 2017. Synthesis, Characterization and Biological Evolution of Nitrogenous Heterocyclic Ring Containing Chalcones. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 43(2):200-207.

Rao, VR. and Reddy, M. M. M. 2006. A facile one pot synthesis of 2-aryl-4-[2h-2-oxo [1]benzopyran-3-yl]2,3-dihydro and 2,5-dihydro-1,5-benzothiazepines. Phosphorus Sulfur, 181:461-471.

Reddy, G. V., Maıtraıe, D., Narsaıah, B., Rambabu, Y. and Rao, P. S. 2001. Microwave assisted knoevenagel condensation: a facile method for the synthesis of chalcones. Synthetic Communications, 31:2881–2884.

Rizvi, S. U. F., Siddiqui, H. L., Johns, M., Detorio, M. and Schinazi. R. F. 2012. Anti-HIV-1 and cytotoxicity studies of piperidyl-thienyl chalcones and their 2-pyrazoline derivatives. Medicinal Chemistry Research, 21:3741-3749.

Sashidhara, K.V., Palnati, G. R., Sonkar, R., Avula, S. R. Awasthi, C. and Bhatia, G. 2013. Coumarinchalcone fibrates: a new structural class of lipid lowering agents. European Journal of Medicinal Chemistry, 64:422-431.

Sashidhara, K.V., Rao, K.B., Kushwaha, V., Modukuri, R. K., Verma, R. and Murthy, P. K. 2014. Synthesis and antifilarial activity of chalcone-thiazole derivatives against a human lymphatic filarial parasite, *Brugia malayi*. European Journal of Medicinal Chemistry, 81:473-480.

Sato, Y., He, J., Nagai, H., Tani, T. and Akao, T. 2007. Isoliquiritigenin, one of the antispasmodic principles of *Glycyrrhiza ularensis* roots, acts in the lower part of intestine. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 30:45-149.

Septi, S., Solhy, A., Smahi, A., Kossır, A. and Oumimou N, H. 2002. Dramatic activity enhancement of natural phosphate catalyst by lithium nitrate. An efficient synthesis of chalcones. Catalysis Communications, 3:335–339.

Sharma, D., Narasimhan, B., Kumar, P., Judge, V., Narang, R., Clercq, E. D. and Balzarini, J. 2009. Synthesis, antimicrobial and antiviral evaluation of substituted imidazole derivatives. *J*. European Journal of Medicinal Chemistry, 44:2347–2353.

Shingalapur, R. V., Hosamani, K. M. and Keri, R.S. 2009. Synthesis and evaluation of in vitro anti-microbial and anti-tubercular activity of 2-styryl benzimidazoles. European Journal of Medicinal Chemistry, 44:4244–4248.

Singh, P., Anand, A. and Kumar, V. 014). Recent developments in biological activities of chalcones: a mini review. European Journal of Medicinal Chemistry, 85:758-777.

Singh, S. P., Mishra, A., Shyanti, R. K., Singh, R. P. and Acharya, A. 2020. Silver Nanoparticles Synthesized Using *Carica papaya* Leaf Extract (AgNPs-PLE) Causes Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Human Prostate (DU145) Cancer Cells. Biological Trace Element Research, https://doi.org/10.1007/s12011-020-02255-z**.**

Suryawanshı, S.N., Chandra, N., Kumar, P., Porwal, J. and Gupta, S. 2008. Chemotherapy of leishmaniasis part-VIII: Synthesis and bioevaluation of novel chalcones. European Journal of Medicinal Chemistry, 43:2473-2478.

Szakacs, G., Paterson, J. K., Ludwig, J. A., Booth-Genthe, C. and Gottesman, M. M. 2006. Targeting multidrug resistance in cancer. Nature Reviews Drug Discovery, 5:219–234.

Şahin Yağlıoğlu A, Eser F., Yaglioglu M. S., Demirtaş İ. 2020. The Antiproliferative And Antioxidant Activities of The Essential Oils of *Juniperus* Species From Turkey. Flavour and Fragrance Journal, 00:1–13.

Tomar, V., Bhattacharjee, G., Rajakumar, S., Srivastava,K. and Puri, S. K. 2010. Synthesis of new chalcone derivatives containing acridinyl moiety with potential antimalarial activity. European Journal of Medicinal Chemistry, 45:745-751.

Wang, M., Xu, S., Wu, C., Liu, X., Tao, H., Huang, Y., Liu, Y., Zheng, P. and Zhu, W. 2016. Design, synthesis and activity of novel sorafenib analogues bearing chalcone unit. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 26:5450–5454.

Who Report On Cancer. 2020. World Health Organization.

Yamamoto, T., Yoshimura, M., Yamaguchi, F., Kouchi, T., Tsuji, R., Saito, M., Obata, A. and Kikuchi, M. 2004. Anti-allergic activity of naringenin chalcone from a tomato skin extract, Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 68:1706-1711.

Yarishkin, O. V., Ryu, H. W., Park, J., Yang, M. S., Hong, S. and Park, K. H. 2008. Sulfonate chalcone as new class voltage-dependent Kþ channel blocker. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18:137-140.

Yoshizawa, K. and Shioiri, T. 2006. Convenient stereoselective synthesis of (Z)-chalcone derivatives from 1,3-diaryl-2-propynyl silyl ethers. Tetrahedron Letter, 47:4943–4945.

Yu, B., Liu, H., Kong, X., Chen, X. and Wu, C. 2019. Synthesis of new chalcone-based homoserine lactones and their antiproliferative activity evaluation. European Journal of Medicinal Chemistry, 163:500-511.

Zhai, L., Chen, M., Blom, J., Theander, T.G., Christensen, S.B. and Kharazmi, A. 1999. The antileishmanial activity of oxygenated chalcones and their mechanism of action. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 43:793-803.

Zhang, S., Luo, Y., He, L. Q., Liu, Z. J. Jiang, A. Q. Yang, Y. H. and Zhu, H. L. 2013. Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of novel 1,3,4 oxadiazole derivatives possessing benzotriazole moiety as FAK inhibitors with anticancer activity. Bioorganic & Medicinal Chemistry, |21:3723–3729.

Zhao, L., Jin, H. Sun, L., Piao, H. and Quan, Z. 2005. Synthesis and evaluation of antiplatelet activity of trihydroxychalcone derivatives. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 15:5027-5029.

Zhou, S., Ren, J., Liu, M., Ren, L., Liu, Y. and Gong, P. 2014. Design, synthesis and pharmacological evaluation of 6,7-disubstituted-4-phenoxyquinoline derivatives as potential antitumor agents. Bioorganic Chemistry, 57:30–42.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı	:	Abdulraheem Mustafa Ibrahim AL-KARABASH
Doğum Yeri	:	TELLAFER/NINEVEH
Doğum Tarihi	:	07.11.1968

Eğitim

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı	2020-Halen
Lisans	Musul Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Bölümü	1991-1995