

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FERROSEN TEMELLİ HİBRİT ORGANİK MOLEKÜLLERİN SENTEZİ VE
SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

İsmail KUTLU

KİMYA ANABİLİM DALI

ANKARA
2024

Her hakkı saklıdır

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

FERROSEN TEMELLİ HİBRİT ORGANİK MOLEKÜLLERİN SENTEZİ VE SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

İsmail KUTLU

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Mehtap YAKUT

Bu çalışmada, organometalik sınıfının önemli bir üyesi olan ‘Ferrosen’ iskelet yapısının farklı sübstitüentler kullanılarak modifiye edilebilir olmasından faydalanılarak farmasötik ve biyolojik etkinlik göstermesi öngörülen yeni jenerasyon bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla ferrosen sübstitüe; morfolin (26), piperidin (27), tiyomorfolin (28), 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD) (29), siyano grubu (30, 31, 32, 33, 34) içeren α,β -doymamış ketonlar (kalkonlar) sentezlenmiştir. Sentezlenen 3-ferrosenil kalkonların (α,β -doymamış ketonların) (26, 27, 28) fenilhidrazin ile halkalaşma reaksiyonları gerçekleştirilmiş, yeni ferrosen- pirazol hibrit (36, 37, 38) bileşikleri elde edilmiştir. Bileşiklerin yapıları, FT-IR, NMR (^1H NMR ve ^{13}C NMR) ve MS analizleri ışığında aydınlatılmıştır. Sentezlenen ferrosen-pirazol bileşikleri, insan akciğer kanser hücre hattı (A549), meme kanser hücre hattı (MCF-7) ve insan normal embriyonik böbrek hücre hattı (HEK-293T) üzerinde test edilmiştir. Ayrıca, herbir bileşik grubunun teorik ve sensör gibi çeşitli uygulama alanları üzerine çalışmalar devam etmektedir.

Temmuz 2024, 128 sayfa

Anahtar Kelimeler: Ferrosen, α,β -doymamış keton, heterosiklik amin, pirazol, siyanokalkon, moleküler hibridizasyon

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS OF FERROCENE BASED HYBRID ORGANIC MOLECULES AND INVESTIGATION OF THEIR SPECTROSCOPIC PROPERTIES

İsmail KUTLU

Ankara University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Dr. Öğr. Üyesi Mehtap YAKUT

In this study, new generation compounds that are expected to show pharmaceutical and biological activity were synthesized by taking advantage of the fact that the 'Ferrocene' skeleton structure, an important member of the organometallic class, can be modified using different substituents. For this purpose, ferrocene substituted; morpholine (**26**), piperidine (**27**), thiomorpholine (**28**), 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decane (DASD) (**29**), cyano group (**30, 31, 32, 33, 34**) containing α,β -unsaturated ketones (chalcones) were synthesized. Cyclization reactions of the synthesized 3-ferrocenyl chalcones (α,β -unsaturated ketones) (**26, 27, 28**) with phenylhydrazine were carried out, and new ferrocene-pyrazole hybrid compounds (**36, 37, 38**) were obtained. The structures of the compounds were elucidated in the light of FT-IR, NMR (^1H NMR and ^{13}C NMR) and MS analyses. The synthesized ferrocene-pyrazole compounds were tested on human lung cancer cell line (A549), breast cancer cell line (MCF-7) and human normal embryonic kidney cell line (HEK-293T). Additionally, studies on various application areas of each compound group, such as theoretical and sensor, are ongoing.

July 2024, 128 pages

Key Words: Ferrocene, α,β -unsaturated ketone, heterocyclic amine, pyrazole, cyanochalcone, molecular hybridization

TEŞEKKÜR

Tez için çalışmalara başladığım ilk günden itibaren desteğini hiç esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini aktarırken imtina etmeyen, değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Mehtap YAKUT'a (Ankara Üniversitesi Kimya Bölümü) teşekkürlerimi sunarım.

Deneyisel çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen kıymetli hocalarım; Dr. Öğr. Üyesi Duygu BAYRAMOĞLU (Ankara Üniversitesi Kimya Bölümü), Arş. Gör. Dr. Reşit CEMALOĞLU (Ankara Üniversitesi Kimya Bölümü), Prof. Dr. Ali Hakan GÖKER (Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi), Prof. Dr. Nuran ASMAFİLİZ (Ankara Üniversitesi Kimya Bölümü), Dr. Öğr. Üyesi Selva BİLGE YÜCEL (Ankara Üniversitesi Kimya Bölümü), Dr. Öğr. Üyesi Gökhan SEVİNÇ (Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Kimya Bölümü), Doç. Dr. Senem AKKOÇ (Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi) ve Dr. Öğr. Üyesi Hakan ASLAN'a (Sinop Üniversitesi Kimya Bölümü) teşekkürlerimi sunarım.

Tez yazım sürecinde düğünlerini kaçırdığım kıymetli dostlarım Ömer Faruk ÇEVİK ve Murat DEDEOĞLU'na anlayışlarından ötürü teşekkür ederim.

Bu süreçte onca psikolojik yükü sırtlayan ve teknik desteğini esirgemeyen Ebru Türçihan İNCİ'ye teşekkür ederim.

Aynı laboratuvarı paylaşırken çok eğlendiğim, desteklerini hep hissettiğim çalışma arkadaşlarım Merve NAZIR, Enes Alper KAYA ve Sadagat BABAYEVA'ya teşekkür ederim.

Eğitim sürecimin başından itibaren her türlü desteğini hissettiğim değerli ağabeyim Dr. Orçun KİRİŞ'e teşekkür ederim.

Hem iş arkadaşım hem laboratuvar arkadaşım değerli ağabeyim Uzm. Kimyager Ahmet Ferat ÜZDÜRMEZ'e bu süreç boyunca verdiği destekler için teşekkür ederim.

Dünya'ya henüz 'merhaba' demiş, canım Aden'e ilk hediyesini akademik bir mecrada vererek, bilimin ışığına ve eğitimin tam ortasına gömülmüş bir göbek bağı olmasını dileyerek, sevgili annesi ve babası Büşra KARATAŞ ve Yunus Emre KARATAŞ'a teşekkür ederim.

Desteklerini esirgemeyen arkadaşlarım Yunus Emre ÇEVİK, Özge OCAK, Halil SADİ ve Ar. Gör. Zelal AGİN'e çok teşekkür ederim.

18 yıllık dostluğumuzda sırtımı yalamaktan gurur duyduğum, bu süreci daha narin atlatmamı sağlayan, maddi manevi desteğini esirgemeyen, can dostum Özer SARIBACAK'a teşekkür ederim.

Beni her koşulda kayıtsız şartsız destekleyen, babam Aşir KUTLU, annem Emine KUTLU, kardeşlerim Cenk Ceyhun KUTLU ve Celil KUTLU'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İsmail KUTLU
Ankara, Temmuz 2024

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI

ETİK.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ.....	3
2.1 Ferrosenin Yapısı ve Önemi.....	3
2.2 İlaç Aktif Maddelerin Ferrosen Analoglarının Biyoaktivite Uygulamaları.....	4
2.2.1 Antibakteriyel uygulama alanları.....	4
2.2.2 Antimalaryal uygulama alanları.....	5
2.2.3 Antikanser uygulama alanları.....	7
2.3 Ferrosen İçeren Biyoaktif Bileşikler	9
2.3.1 Ferrosen-artemisinin bileşikleri.....	9
2.3.2 Ferrosen Azol bileşikleri.....	11
2.3.3 Ferrosen İmidazol bileşikleri.....	12
2.3.4 Ferrosen Pirazol bileşikleri	14
2.3.5 Ferrosen-Triazol/Tiazol hibritleri	19
2.3.6 Ferrosen-Aminoasit/Peptit bileşikleri	22
2.4 Kalkonlar ve Türevleri	28
2.4.1 Ferrosenil Kalkonlar	31
3. MATERYAL VE YÖNTEM	34
3.1 Materyal.....	34
3.1.1 Kullanılan cihazlar	34
3.1.2 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler	34
3.2 Yöntem	35
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	39
4.1 Heterohalkalı Amin Sübstitüe Aldehit ve Ketonların Sentezi (3, 5, 7, 9, 11)....	39

4.1.1	1-(4-morfolinofenil)etan-1-on bileşığının (3) sentezi	39
4.1.2	1-(4-(piperidin-1-il)fenil)etan-1-on bileşığının (5) sentezi.....	40
4.1.3	1-(4-tiyomorfolinofenil)ethan-1-on bileşığının (7) sentezi	40
4.1.4	1-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)etan-1-on bileşığının (9) sentezi	41
4.1.5	4-morfolinobenzaldehit (11) sentezi.....	41
4.2	3-Oksopropannitril Bileşiklerinin (14, 16, 18, 20, 22) sentezi	41
4.2.1	3-okso-3-(<i>p</i> -tolil)propannitril bileşığının (14) sentezi.....	42
4.2.2	3-okso-3-fenilpropannitril bileşığının (16) sentezi.....	42
4.2.3	3-okso-3-(tiyofen-2-il)propannitril bileşığının (18) sentezi.....	42
4.2.4	3-(furan-2-il)-3-oksopropannitril bileşığının (20) sentezi	42
4.2.5	4,4-dimetil-3-oksopentannitril bileşığının (22) sentezi	43
4.3	Ferrosenil Kalkon Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi.....	43
4.3.1	(E)-3-(4-morfolinofenil)-1-ferrosenilprop-2-en-1-on (24) sentezi	44
4.3.2	(E)-1-(4-morfolinofenil)-3-ferrosenil-prop-2-en-1-on bileşığının (26) sentezi	44
4.3.3	(E)-3-ferrosenil-1-(4-(piperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on bileşığının (27) sentezi	45
4.3.4	(E)-3-ferrosenil-1-(4-tiyomorfolinofenil)prop-2-en-1-on bileşığının (28) sentezi	46
4.3.5	(E)-1-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)-3-ferrosenilprop-2-en-1-on bileşığının (29) sentezi	47
4.4	Siyanokalkon Bileşiklerinin Sentezi	48
4.4.1	(E)-3-ferrosenil-2-(4-metilbenzoil)akrilonitril bileşığının (30) sentezi	48
4.4.2	(E)-2-benzoil-3-ferrosenilakrilonitril bileşığının (31) sentezi.....	49
4.4.3	(E)-3-ferrosenil-2-(tiyofen-2-karbonil)akrilonitril bileşığının (32) sentezi ...	50
4.4.4	(E)-3-ferrosenil-2-(furan-2-karbonil)akrilonitril bileşığının (33) sentezi.....	51
4.4.5	(E)-2-(ferrosenilmetilen)-4,4-dimetil-3-oksopentannitril bileşığının (34) sentezi	52
4.5	Pirazol Halkası İçeren Ferrosen Süstitüe Bileşiklerin Sentezi	52
4.5.1	5-ferrosenil-3-(4-morfolinofenil)-1-fenil-4,5-dihidro pirazol bileşığının (36) sentezi.....	53
4.5.2	5-ferrosenil-3-(4-piperidinofenil)-1-fenil-4,5 dihidro pirazol bileşığının (37) sentezi.....	55
4.5.3	5-ferrosenil-3-(4-tiyomorfolinofenil)-1-fenil-4,5-dihidro pirazol bileşığının (38) sentezi	56

5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	58
KAYNAKLAR	68
EKLER.....	75
EK 1 IR Spektrumları	76
EK 2 ¹H-NMR Spektrumları.....	90
EK 3 ¹³C-NMR Spektrumları	104
EK 4 Kütle Spektrumları	116
ÖZGEÇMİŞ.....	128



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

°C	Santigrat derece
AcOH	Asetik asit
EtOH	Etanol
Hz	Hertz
i	İkili pik
ii	İkilinin ikilisi
mL	Mililitre
mmol	Milimol
NaOH	Sodyum hidroksit
NH ₄ OAc	Amonyum asetat
pç.	Pik çokluğu
t	Tekli pik
ü	Üçlü pik
üi	Üçlünün ikilisi

Kısaltmalar

E.N.	Erime noktası
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
PİT	Preperatif İnce Tabaka
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
DASD	1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan
FT-IR	Fourier Dönüşümlü İnfrared (Kızıl ötesi)
HR-MS	Yüksek Çözünürlüklü-Kütle Spektrometresi
Fc	Ferrosen
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
DMSO	Dimetil sülfoksit
SAR	Yapı-Aktivite İlişkisi
IC ₅₀	Yarım Konsantrasyon Enzim İnhibisyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1	Ferrosenin yapısı	1
Şekil 1.2	Ferrosen ve türevleri hakkında yapılan çalışmaların zamanla gelişimi	2
Şekil 2.1	İlaç aktif maddeler ve ferrosen analoglarının yapısı	3
Şekil 2.2	Antibakteriyel ilaçlar ve ferrosen analogları	5
Şekil 2.3	Antimalaryal ilaçlar ve ferrosen analogları	6
Şekil 2.4	Antikanser ilaçlar ve ferrosen analogları	8
Şekil 2.5	Ferrosen artemisinin bileşiklerinin aktivite karşılaştırması	9
Şekil 2.6	Ferrosen artemisinin-egonol bileşiğinin aktivite değerleri ve yapısı	10
Şekil 2.7	Ferrosen-artemisinin türevlerinin aktivite değerleri ve yapısı	11
Şekil 2.8	Ferrosen-imidazol türevinin aktivite değeri ve yapısı	12
Şekil 2.9	Ferrosen-imidazol türevinin aktivite değeri ve yapısı	13
Şekil 2.10	Ferrosen-pirazol türevinin aktivite değeri ve yapısı	14
Şekil 2.11	Ferrosen-pirazol türevinin aktivite değeri ve yapısı	15
Şekil 2.12	Ferrosen-pirazol türevinin aktivite değeri ve yapısı	16
Şekil 2.13	Ferrosen-pirazol türevlerinin aktivite değeri ve yapısı	17
Şekil 2.14	Ferrosen-pirazol türevlerinin aktivite değeri ve yapısı	18
Şekil 2.15	Ferrosen-pirazol türevlerinin aktivite değeri ve yapısı	19
Şekil 2.16	Ferrosen-triazol türevlerinin aktivite değeri ve yapısı	20
Şekil 2.17	Ferrosen-triazol türevinin yapısı	20
Şekil 2.18	Ferrosen-tiyazol türevinin yapısı ve aktivite değerleri	21
Şekil 2.19	Ferrosen-tidiazol türevinin yapısı ve aktivite değerleri	22
Şekil 2.20	Ferrosen-Cu kompleks türevlerinin yapısı ve aktivite değerleri	23
Şekil 2.21	Ferrosen-Cu kompleks türevinin yapısı ve aktivite değeri	24
Şekil 2.22	Ferrosen-Ru kompleks türevinin yapısı ve aktivite değeri	25
Şekil 2.23	Ferrosen-amino bütirik asit türevinin yapısı ve aktivite değeri	25
Şekil 2.24	Ferrosen-peptid türevlerinin yapısı ve aktivite değerleri	26
Şekil 2.25	Ferrosen-peptid türevinin yapısı ve aktivite değeri	27
Şekil 2.26	Ferrosen-peptid türevlerinin sentezi ve aktivite değerleri	28
Şekil 2.27	Kalkonların genel gösterimi	28
Şekil 2.28	Cis-Trans Kalkon ile Metokalkon-Sofalkon yapılarının gösterimi	29
Şekil 2.29	Ferrosenil kalkonların genel çekirdek yapısı	32

Şekil 3.1	4-sübstitüe keton ve aldehitin genel sentezi.....	35
Şekil 3.2	Ferrosenil kalkonların genel sentezi.....	35
Şekil 3.3	Siyanokalkonların genel sentezi.....	38
Şekil 3.4	Siyanokalkonların genel sentezi.....	38
Şekil 4.1	Aldehit ve keton bileşiklerinin genel sentezi	39
Şekil 4.2	1-(4-morfolinofenil)etan-1-on bileşiğinin (3) sentezi	39
Şekil 4.3	1-(4-(piperidin-1-il)fenil)etan-1-on bileşiğinin (5) sentezi	40
Şekil 4.4	1-(4-tiyomorfolinofenil)etan-1-on bileşiğinin (7) sentezi.....	40
Şekil 4.5	1-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)etan-1-on bileşiğinin (9) sentezi.....	41
Şekil 4.6	4-morfolinobenzaldehit bileşiğinin sentezi (11)	41
Şekil 4.7	Aldehit ve keton bileşiklerinin genel sentezi	41
Şekil 4.8	3-okso-3-(<i>p</i> -tolil)propannitril bileşiğinin (14) sentezi	42
Şekil 4.9	3-okso-3-fenilpropannitril bileşiğinin (16) sentezi	42
Şekil 4.10	3-okso-3-(tiyofen-2-il)propannitril bileşiğinin (18) sentezi.....	42
Şekil 4.11	3-(furan-2-il)-3-oksopropannitril bileşiğinin (20) sentezi.....	42
Şekil 4.12	4,4-dimetil-3-oksopentannitril bileşiğinin (22) sentezi.....	43
Şekil 4.13	Ferrosenil kalkonların genel sentezi.....	43
Şekil 4.14	(E)-3-(4-morfolinofenil)-1-ferrosenilprop-2-en-1-on bileşiğinin (24) sentezi.....	44
Şekil 4.15	(E)-1-(4-morfolinofenil)-3-ferrosenilprop-2-en-1-on bileşiğinin (26) sentezi.....	44
Şekil 4.16	(E)-3-ferrosenil-1-(4-(piperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin (27) sentezi.....	45
Şekil 4.17	(E)-3-ferrosenil-1-(4-tiyomorfolinofenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin (28) sentezi.....	46
Şekil 4.18	(E)-1-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)-3-ferrosenilprop-2-en-1-on bileşiğinin (29) sentezi	47
Şekil 4.19	(E)-3-ferrosenil-2-(4-metilbenzoil)akrilonitril bileşiğinin (30) sentezi	48
Şekil 4.20	(E)-2-benzoil-3-ferrosenilakrilonitril bileşiğinin (31) sentezi	49
Şekil 4.21	(E)-3-ferrosenil-2-(tiyofen-2-karbonil)akrilonitril bileşiğinin (32) sentezi ..	50
Şekil 4.22	(E)-3-ferrosenil-2-(furan-2-karbonil)akrilonitril bileşiğinin (33) sentezi	51
Şekil 4.23	(E)-2-(ferrosenilmetilen)-4,4-dimetil-3-oksopentannitril bileşiğinin (34) sentezi.....	52

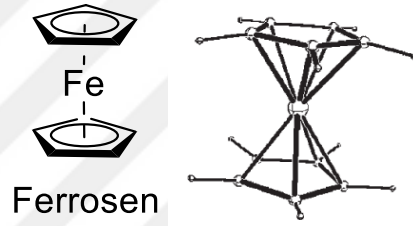
Şekil 4.24 5-ferrosenil-3-(4-morfolinofenil)-1-fenil-4,5-dihidro pirazol bileşiğinin (36) sentezi	53
Şekil 4.25 (36) için örnek tabaka.....	54
Şekil 4.26 5-ferrosenil-3-(4-piperidinofenil)-1-fenil-4,5-dihidro pirazol bileşiğinin (37) sentezi	55
Şekil 4.27 (37) için örnek tabaka.....	55
Şekil 4.28 5-ferrosenil-3-(4-tiyomorfolinofenil)-1-fenil-4,5-dihidro pirazol bileşiğinin (38) sentezi.....	56
Şekil 4.29 (38) için örnek tabaka.....	57
Şekil 5.1 Siyanokalkon çözeltilerinin dijital fotoğrafı (30-34)	62
Şekil 5.2 Ferrosen sübstitüe-Siyanokalkon türevlerinin UV absorpsiyon grafiği.....	63
Şekil 5.3 Diastereotopik protonların gösterimi	64

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Kalkonların genel sentez yöntemi	30
Çizelge 2.2 Ferrosen ve türevlerine dair yayımlanan araştırmalar	31
Çizelge 2.3 Bazı ferrosenil türevlerinin elde edilme koşulları	33
Çizelge 3.1 4-süstitüe asetofenonların (3, 5, 7, 9) sentezi	36
Çizelge 3.2 3-oksopropannitril bileşiklerinin (14, 16, 18, 20, 22) sentezi	37
Çizelge 5.1 3- ferrosenil kalkonların (26, 27, 28, 29) sentezi	59
Çizelge 5.2 1- ferrosenil kalkon (α,β -doymamış keton) (24) sentezi	60
Çizelge 5.3 Halka kapatma için denenen alternatif reaksiyonlar	61
Çizelge 5.4 siyanokalkon türevlerinin (30, 31, 32, 33, 34) sentezi	62
Çizelge 5.5 Fotofiziksel parametreler	63
Çizelge 5.6 Pirazol halkası içeren ferrosen süstitüe bileşiklerin (36, 37, 38) sentezi ..	65
Çizelge 5.7 Pirazol halkası içeren ferrosen bileşiklerinin antikanser verileri	66
Çizelge 5.8 HR-MS verileri	66

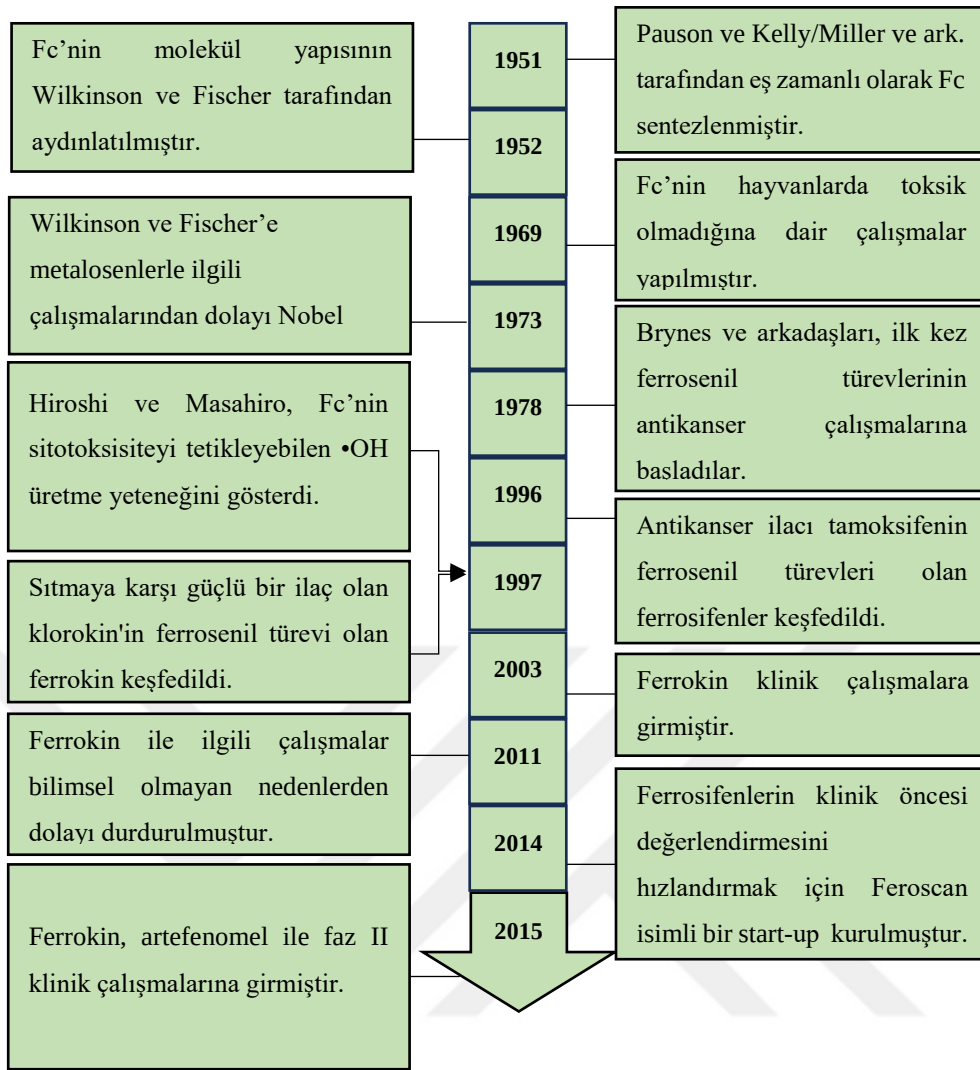
1. GİRİŞ

Homojen katalizde sıklıkla kullanılan organometalik bileşikler, birçok özellikleri nedeniyle, son zamanlarda tıbbi amaçlar doğrultusunda kullanılmak için potansiyel adaylar olarak görülmektedir. Bu bileşik sınıfının en belirgin örneklerinden biri olan ferrosen, yapısal ve mekanik çeşitliliğe, havaya, ısıya ve ışığa karşı doğal kararlılığa, düşük toksisiteye, düşük maliyete, tersinir redoks kabiliyetine, ligand değişimi yeteneğine ve katalitik özelliklere sahiptir (Wang vd 2020). Yaygın kullanılan bir organometal olan ferrosenin oldukça ilgi çekici bir tarihi vardır. İlk olarak 1951 yılında Pauson ve Kelly ile Miller ve arkadaşları tarafından eş zamanlı olarak sentezlenmiştir. Ancak ferrosenin molekül yapısı 1952 yılında Wilkinson ve Fischer tarafından aydınlatılmıştır.



Şekil 1.1 Ferrosen (Fc)'in yapısı

Birçok dış unsura karşı mukavemetli olan Ferrosen, Ferrosen+'ya tersinir olarak okside olur ve bu nedenle elektrokimyada ideal bir internal standart olarak da kullanılmaktadır. Ferrosenin yapısal kararlılığı, kimyasal sentezlerde yaygın olarak kullanılmasına ve çeşitli türevlerinin sentezlenmesine olanak tanımaktadır. Genel olarak, ferrosen ve türevlerinin eşsiz fizikokimyasal özellikleri sayesinde malzeme bilimi ve sensör çalışmaları dahil olmak üzere çok çeşitli alanlarda uygulamaya uygun olduğu görülmüştür. Bu alanlara ek olarak yukarıda belirtildiği gibi, organometalik bileşikler - özellikle ferrosen ve türevleri- tıbbi kimyada da oldukça ilgi görmeye devam etmektedir (Patra ve Gasser 2017).



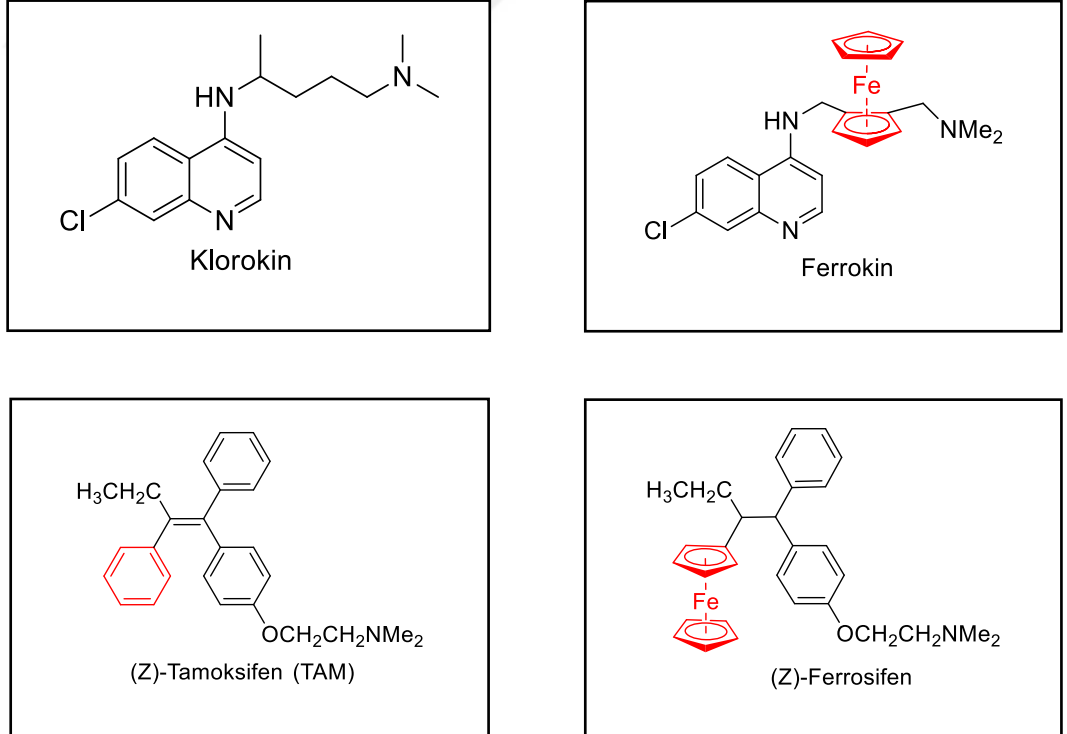
Şekil 1.2 Ferrosen ve türevleri hakkında yapılan çalışmaların zamanla gelişimi

Bu amaçla, organometalik sınıfının önemli bir üyesi olan 'Ferrosen' iskelet yapısının farklı süstitüentler kullanılarak modifiye edilebilir olmasından faydalanılarak farmasötik ve biyolojik etkinlik göstermesi öngörülen yeni jenerasyon hibrit bileşiklerin morfolin, piperidin, tiyomorfolin, 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD) ve siyano süstitüe α,β -doymamış ketonları (kalkonlar) yüksek verimlerle sentezlenmiştir. Elde edilen ferrosen hibrit α,β -doymamış ketonların fenilhidrazin ile halkalaşma reaksiyonları denenmiş ve pirazol halkası içeren ferrosen substitüe bileşikler elde edilmiştir.

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 Ferrosenin Yapısı ve Önemi

Ferrosen bileşiklerinin organik çözücülerde iyi çözünmeleri, türevlerinin kolay hazırlanması, redoks kabiliyeti ve düşük toksisite gibi özelliklerinden dolayı bu bileşiklere olan ilgi gün geçtikçe artmaktadır. Ferrosen bileşikleri sahip olduğu bu özellikleri sayesinde biyomedikalden malzeme bilimine kadar uzanan geniş uygulama alanı bulmaktadır. Ferrosen substitüe bileşikler üzerine yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunu biyoaktivite çalışmaları oluşturmaktadır. Heterosiklik yapılardaki ferrosen substitüe yeni ilaç analoglarının dizaynı ile ilgili çalışmalar yakın zamanlarda büyük önem kazanmıştır. Çeşitli ilaçların yapılarında ferrosen türevleri kullanılmaktadır. Örneğin ferrokin (klorokin ve kinin gibi sıtma ilaçlarında), ve ferrosifen'in (tamoksifen gibi meme kanseri tedavisinde) keşfi ile ferrosen substitüe bileşik sentezi önem arz eden güncel konular haline gelmiştir (Wang vd 2020), (Şekil 2.1).



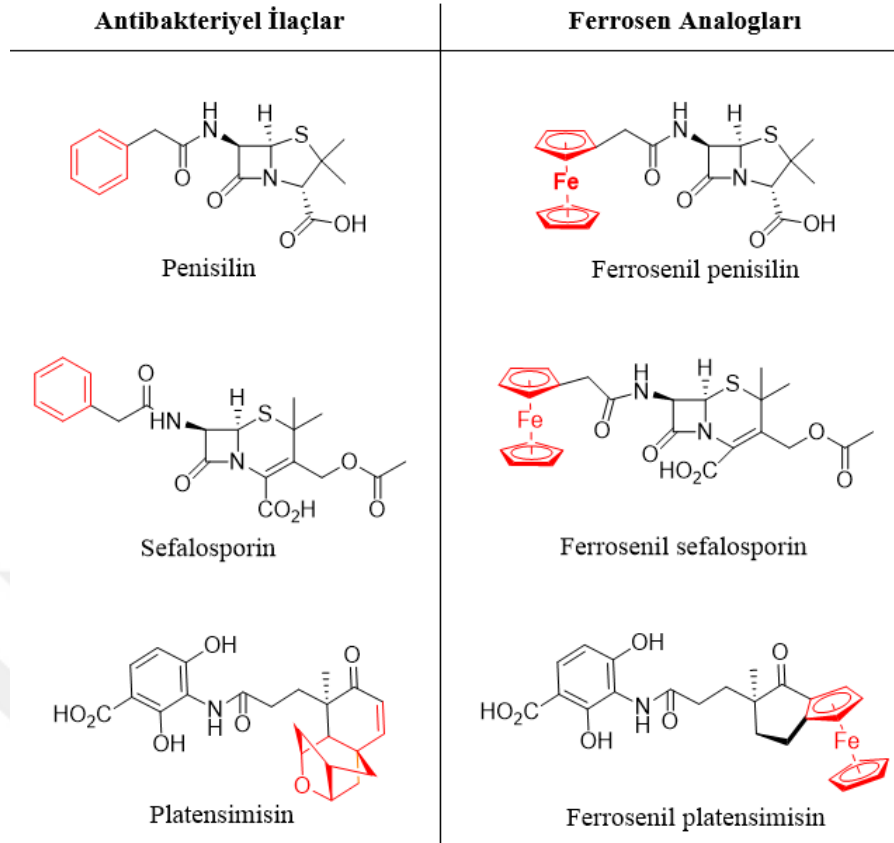
Şekil 2.1 İlaç aktif maddeler ve ferrosen analoglarının yapısı

2.2 İlaç Aktif Maddelerin Ferrosen Analoglarının Biyoaktivite Uygulamaları

Ferrosenin kimyasal olarak sahip olduğu benzersiz özellikler, halihazırda ilaç olarak kullanılan kimyasal bileşiklerin fonksiyonel gruplarının ferrosen iskeletiyle değiştirilmesi ve kimyasal aktivitelerinin incelenmesi fikrini ortaya çıkarmıştır. Bu türlü çalışmalara literatürde yer verilmiştir.

2.2.1 Antibakteriyel uygulama alanları

Bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar sağlık açısından ciddi bir sorundur. Birçok antibiyotik etkisini, bakterilerin direnç geliştirmesi sonucunda yitirmektedir. Bu nedenle, yeni terapötik ajanların geliştirilmesi gereklidir. Bakteri direncinin üstesinden gelmek için yaklaşımlardan biri, biyolojik olarak aktif doğal molekülleri ferrosen ile geliştirmek ve biyolojik aktivitelerindeki farklılıkları incelemektir. Çeşitli antibiyotiklerin ferrosenil analogları sentezlenmiş ve antibakteriyel aktivite açısından test edilmiştir (Şekil 2.2) (Lewandowski vd., 2016; Damljanovic vd., 2009). Edwards ve arkadaşlarının rapor ettiği penisilin ve sefalosporin analoglarında antibiyotik aktivitesinin arttığı gözlemlenmiştir. Bir fenil grubunun ferrosen grubu ile değiştirilmesi üzerinde çalışan ilk kişilerdir (Edwards vd., 1975).

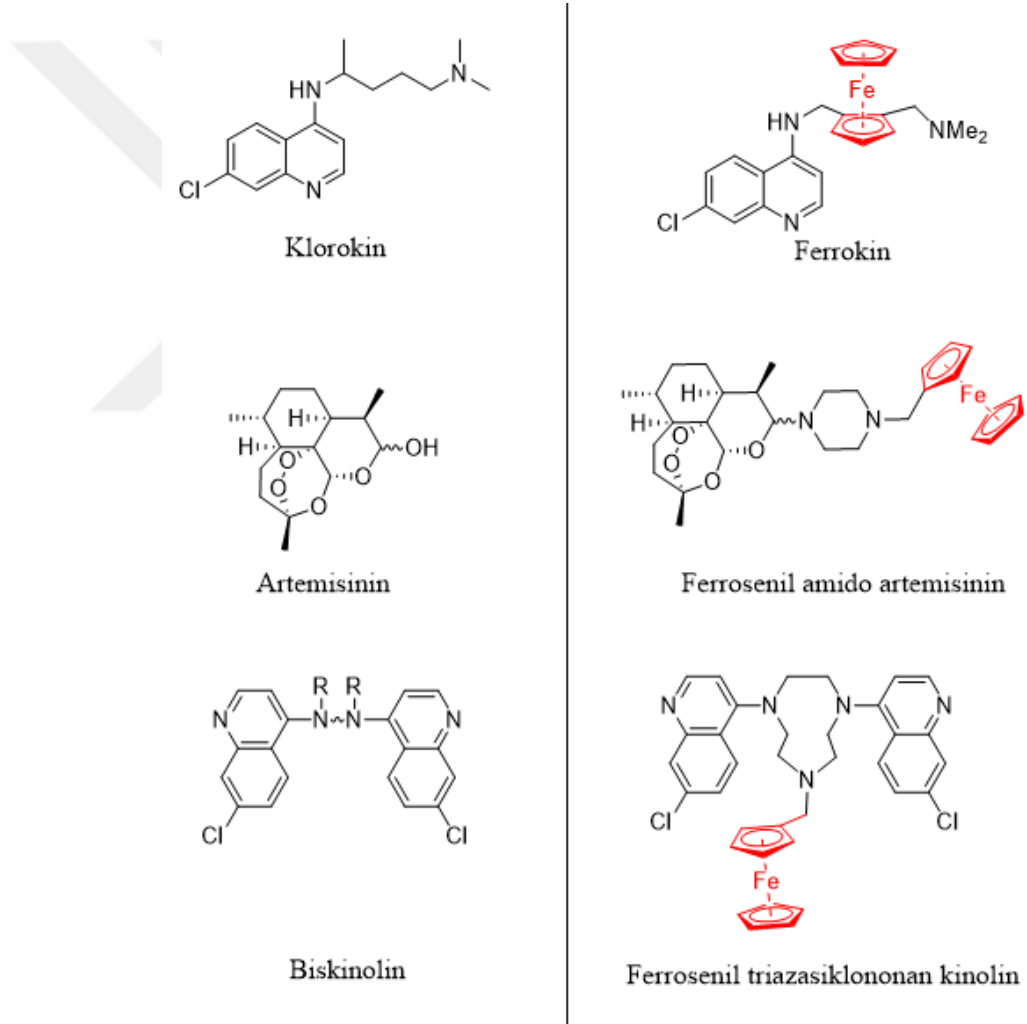


Şekil 2.2 Antibakteriyel ilaçlar ve ferrosen analogları

2.2.2 Antimalaryal uygulama alanları

Parazitlerin neden olduğu enfeksiyonlar, insanlarda can kaybına neden olan unsurlardan biri olmaktadır. Bu enfeksiyonlar arasında, sıtma dünya çapında parazitlerin neden olduğu başlıca küresel hastalıklardan biridir (Ontoria vd., 2016). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2017 Sıtma Raporu'na göre, 2015 yılından itibaren yaklaşık 5 milyon vaka artışı göstererek yaklaşık 216 milyon klinik vaka ve 2015 yılına kıyasla 438.000'den 445.000'e ölüm vakası bildirilmiştir. Sıtma enfeksiyonlarının nedeni Plasmodium türleridir. İnsan sıtmasının yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarının ana kaynağı ise Plasmodium falciparum'dur (Orvig vd., 2013; Biamonte vd., 2013). Uzun yıllardır, sıtmayı tedavi etmek için en yaygın kullanılan ilaç, etkinliği ve erişilebilirliği nedeniyle klorokindir (Raj vd., 2015). Buna karşın, falciparum suşları klorokine karşı direnç geliştirmiştir. Bu durum, araştırmacıların, tek başına ya da diğer ilaçlarla kombine edilerek kullanılabilecek yeni potansiyel antimalaryal ilaçlar tasarlama ve geliştirme

konusundaki ilgisini arttırmıştır. Örneğin, artemisinin analoguyla tedavi yöntemi geliştirilmiş ancak bu tedavi; pahalı olması, kullanımı esnasında farklı ilaçları gerektirmesi ve oral dışı yollarla uygulanması gibi bir takım dezavantaj barındırması sebebiyle araştırmacıları farklı arayışlara itmiştir (Orvig vd., 2013; Singh vd., 2017). Birçok araştırmacı, daha etkili, daha hızlı ve sağlığa daha az zararlı antimalaryal potansiyele sahip yeni bileşikler keşfetmeye ve sentezlemeye odaklanmaya devam etmektedir. Umut verici biyolojik aktivite gösteren bileşikler arasında, ferrokin gibi ferrosen içeren bileşikler ve diğer birçok bileşik bulunmaktadır (Şekil 2.3) (Singh vd., 2017; Chivale vd., 2000). Ferrokin şu anda klinik denemenin ileri aşamasındadır.

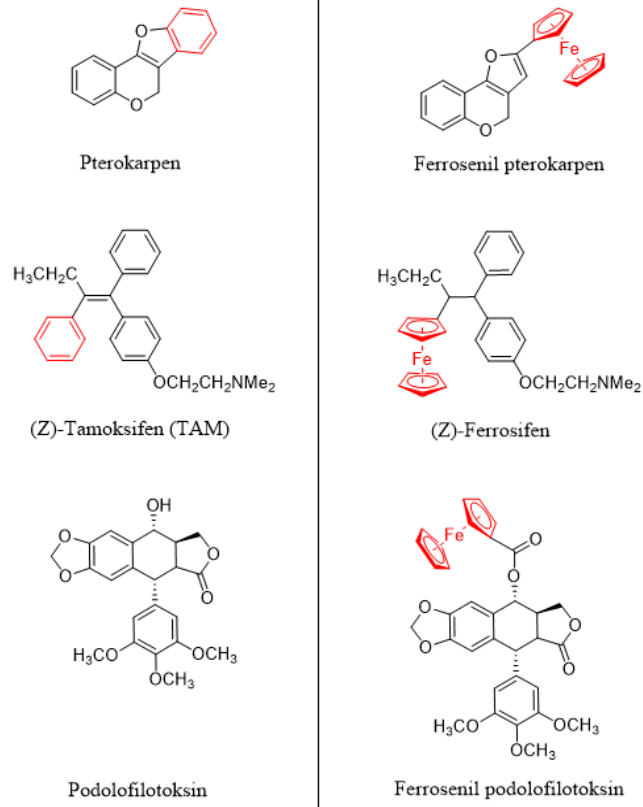


Şekil 2.3 Antimalaryal ilaçlar ve ferrosen analogları

2.2.3 Antikanser uygulama alanları

Kanser, küresel çapta en önemli sağlık sorunlarından biri olup, ölüm nedenleri arasında ikinci sıradadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporuna göre, 2022 yılında takribi 20 milyon yeni tanı ve 9.7 milyon kanser sebepli ölüm kayıtlara geçmiştir. Ne yazık ki, önümüzdeki yıllarda tanılarının ve tanıya bağlı ölümlerin oranında artış beklenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) bağlı Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC), Avrupa'daki yeni kanser vakalarının sayısının gelecek yirmi yıl içinde yüzde 22,5 oranında artacağını, küresel çapta ise 2022 yılında yaklaşık 20 milyon olan kanser vakası sayısının 2045'te 30,9 milyona ulaşacağını bildirmiştir. Günümüzde, kanser tedavisinde cerrahi, radyasyon, kemoterapi, hormonlar veya immün tedaviler gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar arasında, akıllı ilaç tedavisi şu anda en çok incelenen yöntemdir. Birçok araştırmacı, kanser hücrelerine karşı yüksek seçiciliğe sahip olabilecek ve mevcut tedavilerin yan etkilerini azaltabilecek yeni terapötik ajanların tasarımı ve geliştirilmesine odaklanmaktadır (Siegel vd., 2016).

Biyolojik aktiflikleri bilinen bileşiklerin, ferrosen analogları sentezlenmiş ve incelenmiştir (Şekil 2.4) (Kowalski vd., 2014; Yong vd., 2014). Sonuçlar geniş bir yelpazeye yayılmış olsa da, bildirilen birçok vakada fenil grubunun yerine ferrosenin ikame edildiği bileşikler, bazı kanser türlerine karşı olumlu bir biyolojik aktivite sergilemiştir. Örneğin, meme kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlar tamoksifen ve hidroksitamoksifendir. Bu ilaçlar, akciğerlerde pıhtılaşma gibi ciddi yan etkilere sahip olmakla beraber, hücrelerde ilaca karşı direnç gelişimi göstermektedir (Cuzick vd., 2003).



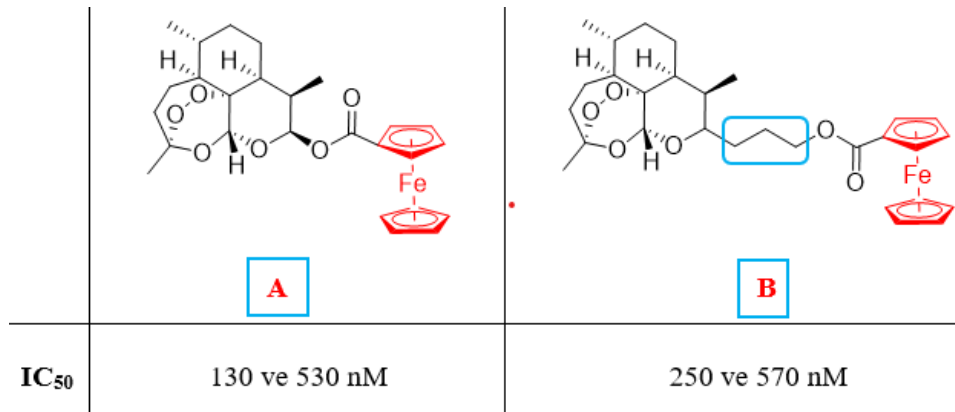
Şekil 2.4 Antikanser ilaçlar ve ferrosen analogları

Ferrosifen bileşiği, tamoksifen ve hidroksifenin ferrosen analogudur. Fenil grubu ile ferrosenin yer değiştirilmesi sağlanmıştır (Şekil 2.4). Jaouen, molekülün karbon zincirlerinin uzunluğunu değiştirerek (alifatikliği artırarak) antiproliferatif aktiviteyi test etmiştir. Ferrosenin dahil edilmesinin, hormona bağımlı ve bağımsız meme kanseri hücrelerine karşı antiproliferatif aktiviteyi artırdığı bulunmuştur (Jaouen ve Metzler-Nolte, 2010). Tamoksifen östrojen bağımsız meme kanseri hücrelerine karşı aktif değilken; ferrosifenin sunduğu aktivite, Fe^{+2} kompleksinin redoks özelliklerine atfedilmekte ve DNA'ya oksidatif hasar vermektedir (Rijt ve Sadler, 2009). Aromatik grubun ferrosen ile değiştirilmesinin çözünürlüğü, lipofilikliği ve hidrofobikliği etkilediği ve birçok yapı-aktivite ilişkisi (SAR) çalışması ve etki mekanizması önerisi olduğu bildirilmiş olmasına rağmen, ferrosenin farmakolojik etkisini ve spesifik biyokimyasal etkileşimini daha iyi anlamak için hala araştırılması gereken çok şey olduğu görülmektedir (Jaouen ve Metzler-Nolte, 2010: 66-70).

2.3 Ferrosen İçeren Biyoaktif Bileşikler

2.3.1 Ferrosen-artemisinin bileşikleri

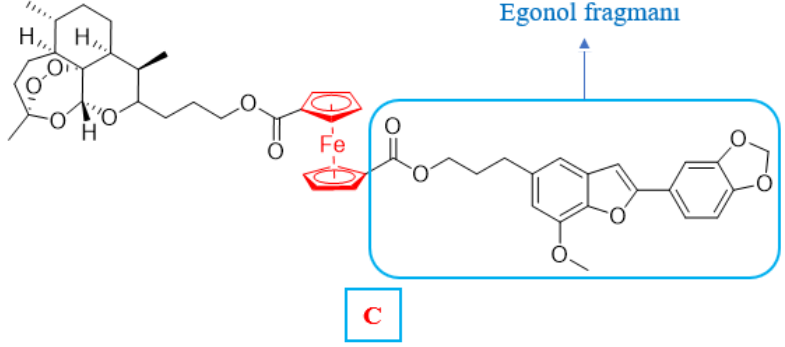
Artemisinin ferrosen analogları, demir iyonu (Fe II) mevcut olduğundan son derece reaktif serbest radikaller oluşturabilir ve potansiyel antikanser etkilere sahip olabilirler (Zhang, 2019; Wong vd., 2017). Ek olarak, Artemisinin ferrosen analogları, kalsiyum-p38 apoptotik yolunu koruyabilir, demire bağımlı hale getirebilir ve kanser hücrelerinde endoplazmik retikulum stresine neden olabilir (Sun vd., 2019; Lam vd., 2019). Dolayısıyla, ferrosen süstitüe Artemisinin bileşikleri, yeni antikanser ilaç adayları olarak oldukça elverişlidirler. Ferrosen-artemisinin bileşiği (A) (Şekil 2.5) nanomolar seviyelerde IC₅₀ değerlerine sahiptir (yarım maksimum inhibitör konsantrasyon/ IC₅₀: sırasıyla 130 ve 530 nM). Bu bileşik, birçok ilaca dirençli CEM/ADR5000 lösemik hücre hattında CCRF-CEM ve P-glikoprotein ekspresyonuna karşı oldukça iyi aktivite sergilemiştir. (Reiter vd., 2015). Yapısal aktivite ilişkisi (SAR), ferrosen ve Artemisinin kısımları arasına alkil bağlayıcının eklenmesinin (B), IC₅₀: sırasıyla 250 ve 570 nM) test edilen iki lösemik hücre hattına karşı oldukça etkili olmasına rağmen aktivite üzerinde oldukça az bir etkisi olduğunu göstermektedir (Reiter vd., 2014).



Şekil 2.5 Ferrosen artemisinin bileşiklerinin aktivite karşılaştırması

Egonol yapısının (C) ferrosen-artemisinin iskeletine dahil edilmesiyle (IC₅₀: 70 ve 147.270 nM), dirençli tip CCRF-CEM hücrelerine karşı aktiviteyi artırabileceği, ancak daha fazla ilaca dirençli CEM/ADR5000 lösemik hücrelere karşı aktiviteyi önemli ölçüde

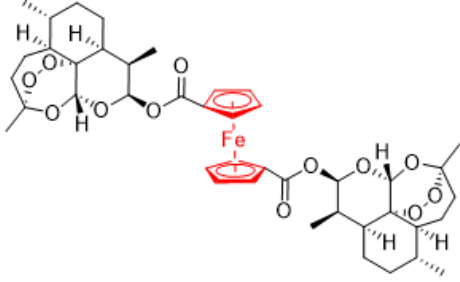
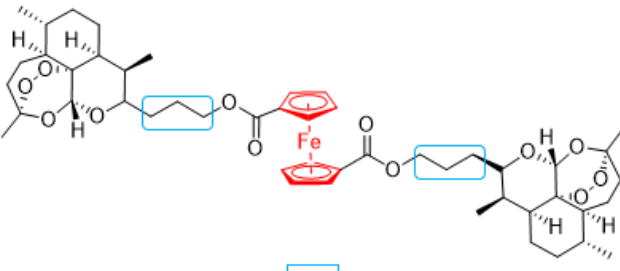
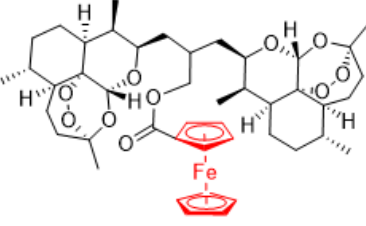
azaltılabileceği gözlenmiştir (Reiter vd., 2014) (şekil 2.6). Özellikle, bağlayıcı alkil eklenmemiş artemisinin bileşiği (A) CCRF-CEM ve CEM/ADR5000 lösemik hücrelere karşı sırasıyla 3.6 ve 1.2 kat daha etkili olduğu gözlenmiştir. Dahası, bu bileşik (A) aynı zamanda insan cytomega lovirüsüne (HCMV, IC₅₀: 130 nM) ve Plasmodium falciparum 3D7 suşuna (P. falciparum, IC₅₀: 12.4 nM) karşı büyük aktivite gösterdi ve yeni antikanser, antiviral ve antimalaryal ajanların keşfi için temel bileşik olarak görülebileceğini göstermiştir.

IC ₅₀	Ferrosen İlaç Analodu
	
CCRF-CEM	70 ve 147.270 nM
CEM/ADR5000	480 ve 680 nM

şekil 2.6 Ferrosen artemisinin-egonol bileşiğinin aktivite değerleri ve yapısı

Daha ileri araştırmalar, ferrosen-bis-artemisinin bileşiğinin (D) (IC₅₀: sırasıyla 70 ve 1800 nM), ilaca dirençli CEM/ADR5000 lösemik hücrelerinde, CCRF-CEM hücrelerinde ve P-glikoproteine karşı potansiyel aktivite sergilediğini ortaya koymuştur (Reiter vd., 2014). Bileşik (E)'nin (IC₅₀: sırasıyla 80 ve 8200 nM) aktivitesi, bileşik (D)'nin aktivitesine göre belirgin şekilde daha düşüktür. Bu durum, ferrosen ve Artemisinin kısımları arasına alkil bağlayıcının eklenmesinin aktivite üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, mono-ester bağlı ferrosen-bis-artemisinin (F) (IC₅₀: sırasıyla 10 ve 1960 nM), ilaca dirençli CEM/ADR5000 lösemik hücrelerine karşı aktiviteyi korumakla kalmamış, aynı zamanda CCRF-CEM hücrelerine

karşı da aktiviteyi artırmıştır; hatta bileşik (D)'dan daha etkili olduğu görülmüştür (Şekil 2.7).

IC ₅₀	Ferrosen İlaç Analogu
70 ve 1800 nM	 D
80 ve 8200 nM	 E
10 ve 1960 nM	 F

Şekil 2.7 Ferrosen artemisininin türevlerinin aktivite değerleri ve yapısı

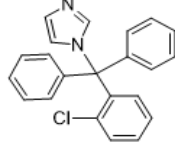
2.3.2 Ferrosen Azol bileşikleri

Azol türevleri, çeşitli kovalent olmayan etkileşimler yoluyla organizmalardaki farklı enzimler ve reseptörlerle etkileşime girebilmekte ve mükemmel *in vitro* ve *in vivo*

antikanser aktivite sergilemektedir (Zhang vd., 2019; Bozorov vd., 2019). Bu bağlamda, ferrosenin azol ile hibritlenmesi, yeni antikanser adayları geliştirmek için umut vadeden bir strateji olarak değerlendirilmektedir.

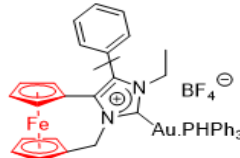
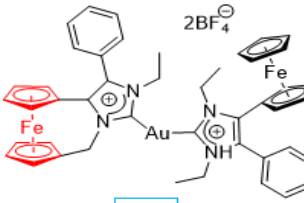
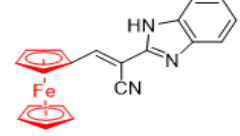
2.3.3 Ferrosen İmidazol bileşikleri

İmidazol ve türevleri, antikanser aktivite özellikler göstermesiyle beraber, oldukça geniş biyoaktif özellik spektrumuna sahip farmakolojik açıdan önemli iskelelerdir (Shalmali vd., 2018; Yadav vd., 2016). İmidazol türevleri vasküler endotelyal büyüme faktörünü (VEGF), topoizomeras I ve II'yi, mitotik iğ mikrotübüllerini, histon deasetilazları, reseptör tirozin kinazları ve CYP26A1 enzimini inhibe edebilir. Dacarbazine, Temzolomide, Zoledronic acid, Mercaptopurine, Nilotinib ve Tipifarnib gibi çeşitli imidazol türevleri şu anda çeşitli kanserleri tedavi etmek için kliniklerde kullanılmaktadır (Ali vd., 2017; Akhtar vd., 2017). Dolayısıyla, ferrosenin imidazol ile hibridizasyonu, yeni antikanser ajanların geliştirilmesine yönelik önemli bir fırsattır. Halihazırda klotrimazol, dünya sağlık örgütünün (WHO) temel ilaçlar listesinde yer alan antifungal bir ilaçtır. Vajinal mantar enfeksiyonları, ayak mantarı ve kasık mantarı dahil olmak üzere çeşitli mantar türlerini tedavi etmek amaçlı kullanılır. Ferrosen-klotrimazol türevlerinde (**1A**) (Şekil 2.8, GI₅₀: 20.44 ve 27.51 mM) HT29 ve MCF-7 kanser hücre hatlarına karşı önemli aktivite gösterdiği ve aktivitenin klotrimazol'den (GI₅₀: 64.19 ve 21.44 mM) daha düşük olmadığı gözlenlenmiştir (Pedotti vd., 2017).

	Ferrosen İlaç Analogu	Klotrimazol
	 R = 2-Cl R = 4-Cl 1A	 1B
GI ₅₀ (HT29 ve MCF-7)	20.44 ve 27.51 mM	64.19 ve 21.44 mM

Şekil 2.8 Ferrosen-imidazol türevinin aktivite değeri ve yapısı

Diğer bazı ferrosen-imidazol hibritleri de belirli antikanser aktivitesi göstermiştir ve en sembolik örnekler 518A2 melanoma karşı geniş spektrumlu aktiviteye sahip (**1C,1D**) (GI_{50} : 0.06 ve 1.6 mM) 518A2 melanom, Panc-1 pankreatik duktular adenokarsinom, MCF-7/Topo meme adenokarsinomu, KB-V1/Vbl serviks karsinomu, HCT-116 kolon karsinomu, HT-29 ve DLD-1 kolorektal adenokarsinoma karşı etkili bir aktiviteye sahiptir (Muenzner vd., 2016; Anderson vd., 2015). Mekanistik çalışmalar, (**1C,1D**) bileşiklerinin tiyoredoksin redüktazı inhibe ederek gerçek bir ferrosen etkisi yoluyla ROS (reaktif oksijen türleri) üretebileceğini göstermiştir (Muenzner vd., 2016). Daha ileri bir çalışma, bu iki hibridin endotelial ve melanom hücrelerinde F-actin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesini artırabileceğini ve bunun da G1 fazı hücre döngüsü durması ve gecikmiş hücre göçü ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. İnvaziv olarak B16 ve F10 ile ksenogreftlenmiş bir Balb/c faresinde melanom, hibrid (**1E**) ksenograft tümörlerin hacminde %80'e varan bir azalmaya yol açmış ve fareler tarafından iyi tolere edilmiştir. Potansiyel *in vitro* ve *in vivo* antikanser aktivitesinin yanı sıra farelere karşı düşük toksisitesi, bu bileşiğin daha fazla araştırılmasını cazip hale getirmektedir (Şekil 2.9).

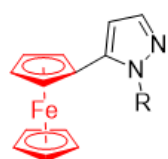
GI_{50} , IC_{50}	Ferrosen İlaç Analogu
0.06 ve 1.6 mM	 1C
0.06 ve 1.6 mM	 1D
842,6 ve 16,5 mM	 1E

Şekil 2.9 Ferrosen-imidazol türevinin aktivite değeri ve yapısı

Ferrosen-benzoimidazol bileşiği (**1E**) (Çizelge 2.4.1.2, IC₅₀: 842,6 ve 16,5 mM) PC-3 ve A549 kanser hücre hatlarına karşı zayıf ila orta düzeyde aktivite göstermiş ve kenetlenme çalışması **1E** ile Erlotinib'in EGFR (epidermal büyüme faktörü)'yi hedeflemesinde benzerlik gösterdiğini ortaya koymuştur (Babgi vd., 2019).

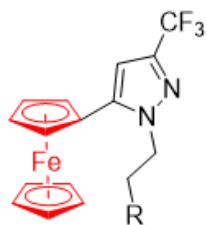
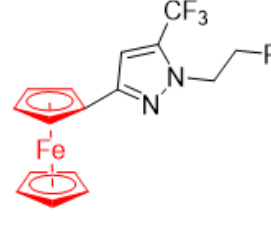
2.3.4 Ferrosen Pirazol bileşikler

Pirazol türevleri, EGFR, aurora kinaz, siklin bağımlı kinaz, siklo-oksijenaz, ısı şok proteini ve lipo-oksijenaz gibi çeşitli enzimler ve reseptörlerle etkileşime girerek antikanser aktivite gösterebilmektedir (Ganguly ve Jacob, 2017; Chauhan vd., 2014). Bu bağlamda, ferrosenin pirazol farmakoforu ile hibritlenmesi, yeni antikanser adayları geliştirmek için umut vadeden bir strateji olarak değerlendirilmektedir. Ferrosen-pirazol bileşik (**2A**)'nın (Şekil 2.10, IC₅₀: 27.03 ve 34.51 mM) aktivitesi, MCF-7 ve MDA-MB-231 kanser hücre hatlarına karşı (**2B**) türevinden (IC₅₀: 42.24 ve 85.51 mM) daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu da pirazol parçasına fenil grubu eklendiğinde aktiviteyi azalttığını düşündürmektedir (Atmaca vd., 2017). Daha ileri çalışmalar, bu hibritlerin hücre canlılığını baskılayabildiğini ve sağlıklı meme epitel hücrelerine düşük sitotoksosite ile insan meme kanseri hücrelerinde apoptoz veya nekrozu tetikleyebildiğini göstermiştir.

	Ferrosen İlaç Analogu
	 R = H (2A) R = Ph. (2B) 2A, 2B
IC ₅₀ (2A)	27.03 ve 34.51 mM
IC ₅₀ (2B)	42.24 ve 85.51 mM

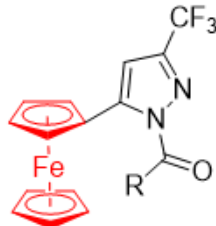
Şekil 2.10 Ferrosen-pirazol türevinin aktivite değeri ve yapısı

Ferrosen-pirazol bileşiği (**2C**) (IC_{50} : 4.44-32.34 mM) ve regioizomeri (**2D**)'nin (IC_{50} : 5.88-35.06 mM) A549, HepG2 ve MDA-MB-45 kanser hücre hatlarına karşı potansiyel aktivite gösterdiği gözlenmiştir (Huang vd., 2014). Temsili bileşikler (**2C**) (IC_{50} : 6.98-8.43 mM) ve (**2D**) (IC_{50} : 6.83-8.96 mM) MDA-MB-45 hücrelerine karşı referans 5-Fluorourasil (IC_{50} : 2.80 mM) ile hemen hemen aynı seviyede ve A549 ve HepG2 kanser hücre hatlarına karşı 5-Fluorourasil'den (IC_{50} : 16.80 ve 17.60 mM) daha güçlü olduğu gözlenmiştir (Şekil 2.11).

	Ferrosen İlaç Analogu	Ferrosen İlaç Analogu
	 R = 4-kloropiperidil (2C) 2C	 R = NEt₂ (2D) 2D
IC_{50} MDA-MB-45	6.98-8.43 mM	6.83-8.96 mM
IC_{50} A549 ve HepG2	16.80 mM	17.60 mM

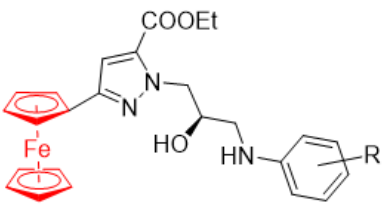
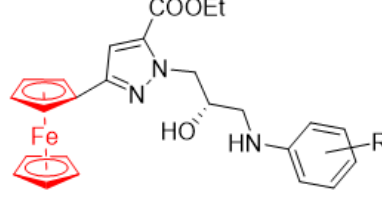
Şekil 2.11 Ferrosen-pirazol türevinin aktivite değeri ve yapısı

Bileşik (**2E**)'nin (IC_{50} : 9.84-18.82 mM) Smmc7721 ve SGC7901 kanser hücre hatlarına karşı önemli aktiviteye sahip olduğu ve R gruplarının hepsinin (**2E₁-2E₇**) referans 5-Fluorourasil'den (IC_{50} : 19.25 ve 16.03 mM) daha aktif olduğu gözlenmiştir. SAR, R pozisyonundaki fenil halkasının alkil grubundan daha elverişli olduğunu kanıtlarken, fenil halkasına halojen atomları çekerek elektron bolluğu oluşmasının Smmc7721 hücrelerine karşı aktiviteyi büyük ölçüde azalttığı ve elektron veren grupların SGC7901 hücreleri karşısında aktivitesinin azaldığı saptanmıştır (Şekil 2.12).

	Ferrosen İlaç Analogu
	 R = Ph. (2E₁) R = 2-ClPh (2E₂) R = 3-ClPh. (2E₃) R = 4-ClPh (2E₄) R = 4-BrPh. (2E₅) R = 4-MePh (2E₆) R = 4-OMePh. (2E₇) 2E
IC ₅₀ (2E)	9.84 ve 18.82 mM
IC ₅₀ 5-Florourasil	19.25 ve 16.03 mM

Şekil 2.12 Ferrosen-pirazol türevinin aktivite değeri ve yapısı

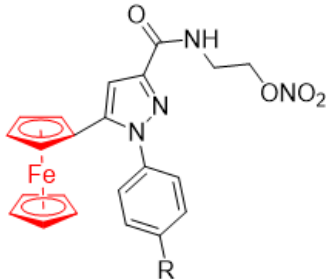
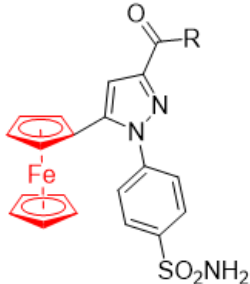
R-konfigürasyonlu ferrosen-pirazol bileşiklerinin (2F₁-2F₈) (IC₅₀: 25.3-63.6 mM) aktivitesi, A549 ve H322 kanser hücre hatlarına karşı karşılık gelen konfigürasyonlu analogların (2G₁-2G₈) (IC₅₀: 28.1-77.7 mM) aktivitesinden daha üstün olduğu gözlenmiş, bu durumun kiral merkezin aktivite üzerinde bir miktar etkisi olduğunu gösterdiği belirtilmiştir (Shen vd., 2012; Shen vd., 2013). Bunlar arasında, bileşik 2F₁ (IC₅₀: 25.5 ve 57.8 mM) test edilen iki kanser hücre hattına karşıda en güçlü aktiviteyi sergilemiş ve aktivitesinin cisplatin (IC₅₀: 20.1 ve 28.2 mM) ve 5-Florourasil (IC₅₀: 11.5 ve 33.1 mM) ile karşılaştırılabilir seviyede olduğu gözlenmiştir. Mekanistik çalışmalar, bu bileşiklerin antikanser aktivite gösterebileceğini, hücre üreme döngüsünü durdurarak ortaya koymuştur (Şekil 2.13).

	Ferrosen İlaç Analogu	Ferrosen İlaç Analogu
	 R = 4-Me. (2F ₁) R = 4-OMe (2F ₂) R = 2-OMe. (2F ₃) R = 4-OEt (2F ₄) R = 4-Cl. (2F ₅) R = 2-Cl (2F ₆) R = 3-Cl (2F ₇) R = 4-Br (2F ₈) 2F	 R = 4-Me. (2G ₁) R = 4-OMe (2G ₂) R = 2-OMe. (2G ₃) R = 4-OEt (2G ₄) R = 4-Cl. (2G ₅) R = 2-Cl (2G ₆) R = 3-Cl (2G ₇) R = 4-Br (2G ₈) 2G
IC ₅₀	25.3 ve 63.6 mM	28.1 ve 77.7 mM

Şekil 2.13 Ferrosen-pirazol türevlerinin aktivite değeri ve yapısı

Ferrosen-pirazol bileşikleri (**2H**) (IC₅₀: sırasıyla 1.25 ve 17.09, 21.07 ve 47.85 mM) ve (**2J**) (IC₅₀: sırasıyla 0.28 ve 2.03 ve 29.09 ve 41.05 mM) siklooksijenaz (COX)-2'ye karşı COX-1'den daha yüksek aktivite göstermiştir, bu nedenle potansiyel COX-2 inhibitörleri olarak kullanılabilecekleri düşünülmektedir. Bu bileşiklerin çoğu (sırasıyla IC₅₀: 6.12-30.28 ve 0.34-15.57 mM) A549, F10, MCF-7 ve HeLa kanser hücre hatlarına karşı da umut verici aktiviteye sahiptir. Ayrıca aktivitelerinin referans Celecoxib (sırasıyla IC₅₀: 7.55-25.87 mM) ile karşılaştırılabilir ya da ondan daha iyi seviyede olduğu gözlenmiştir. SAR, fenil halkasına (4 pozisyonu) sülfonamid eklenmesinin (**2J₁-2J₃**) numaralı bileşiklerin (**2H**) numaralı türevinden daha güçlü aktivite göstermesine fayda sağladığı düşünülmektedir. Bileşik (**2J**) için, R pozisyonunda ester, amitten daha iyi aktivite göstermiştir. Doğrusal yan zincirin hem ester hem de amit için dallanmış yan zincirden daha elverişli olduğu gözlenmiştir. (**2J₁-2J₃**) bileşikleri (IC₅₀: 0.34-5.78 mM) test edilen tüm kanser hücre hatlarına karşı en yüksek aktiviteyi sergilemekle kalmamış, aynı zamanda normal 239t hücrelerine karşı düşük sitotoksosite (IC₅₀: 171.70-280.42 mM) göstermiştir. Daha ileri mekanik çalışmalar, bileşik (**2J₂**)'nin mitokondriyal depolarizasyon yoluyla HeLa hücrelerinin apoptozunu indükleyebileceğini ve bu bileşiğin antiproliferatif aktivitesinin HeLa hücrelerinde hücre içi NO salınımı seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. HeLa hücreleri ksenogreftlenmiş

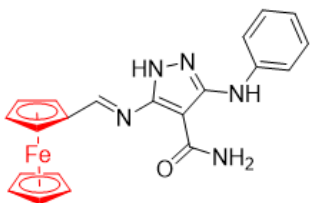
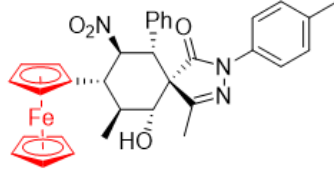
Balb/C dişi fare kobayında, kontrol grubunda tümör hacmi hızla gelişirken, hibrid (**2J₂**) ile tedavi edilen gruplarda tümör ağırlığında dramatik bir azalma görülmüş ve Celecoxib ile tedavi edilen grup tümörlerinin ortalama ağırlığı bileşik (**2J₂**) ile tedavi edilen gruba göre 4 kat daha fazla olmuştur. Ayrıca, bileşik (**2J₂**) ile tedavi edilen grupta dramatik ağırlık değişiklikleri gözlenmemiştir. Mükemmel *in vitro* ve *in vivo* antikanser gücünün yanı sıra farelere karşı düşük toksisite göstermesi, bu bileşiğin daha fazla araştırılmayı hak etmesini sağlamaktadır (Şekil 2.14).

	Ferrosen İlaç Analöğü	Ferrosen İlaç Analöğü
	 R = 4-kloropiperidil (2H) 2H	 R = OCH₂CH₂ONO₂ (2J₁) R = OCH₂CH₂CH₂ONO₂ (2J₂) R = OCH₂CH₂CH₂CH₂ONO₂ (2J₃) 2J
IC ₅₀ COX-1	1.25 ve 17.09 mM	21.07 ve 47.85 mM
IC ₅₀ COX-2	0.28 ve 2.03 mM	29.09 ve 41.05 mM

Şekil 2.14 Ferrosen-pirazol türevlerinin aktivite değeri ve yapısı

İmin bağılı ferrosen-pirazol bileşiğinin (**2K**) (IC₅₀: 0.09 ve 8.48 nM) servikal karsinoma (KB) karşı oldukça aktif olduğu gözlenmiştir. Ayrıca aktivitesinin, yumurtalık karsinomu (SK OV-3), CNS (SF-268), akciğer (NCI H460), kolon adenokarsinomu (RKOP27), lösemi (HL60, U937 ve K562), melanom (SK-MEL-28), nöroblastom (GOTO, NB-1), servikal (HeLa), fibrosarkom (HT1080), karaciğer (HepG2) kanser hücre hatlarına karşı referans Doksorubisin'den daha düşük olmadığı gözlenmiştir (IC₅₀: 1. 13-6.66 nM) (Hafez vd., 2013). Böylece, bileşik (**2K**) yeni antikanser ajanların geliştirilmesi için öncü

bir bileşik olarak hareket edebilir. Ferrosen-pirazolon ve ferrosen-pirazolin bileşikleri de belirli antikanser aktivitesi göstermiş ve güçlü RalA inhibisyonu (IC_{50} : 1.20 mM) sergileyen bileşik (**2L**), 1.6 ve 4.8 mM IC_{50} değerleri ile PANC-1 ve HPAF-II kanser hücre hatlarına karşı da önemli derecede aktivite göstermiştir (Zhang vd., 2018; Bostancioglu vd., 2013). Mekanistik çalışmalar bu bileşiğin kanser hücrelerinde ROS birikimine yol açtığını göstermiştir. Ve hibrit (**2L**)’nin RalA allosterik bölgesi üzerine moleküler yerleştirme çalışmaları, bu bileşiğin bölgeye bir C3 ekzoenzim substrat peptidi ile benzer şekilde bağlandığını göstermiştir (Şekil 2.15).

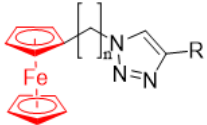
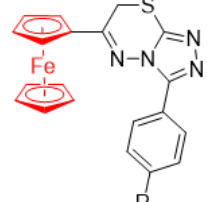
	Ferrosen İlaç Analogu	Ferrosen İlaç Analogu
		
	2K	2L
IC_{50}	(KB) 0.09 ve 8.48 nM	(RalA) 1.20 mM

Şekil 2.15 Ferrosen-pirazol türevlerinin aktivite değeri ve yapısı

2.3.5 Ferrosen-Triazol/Tiazol hibritleri

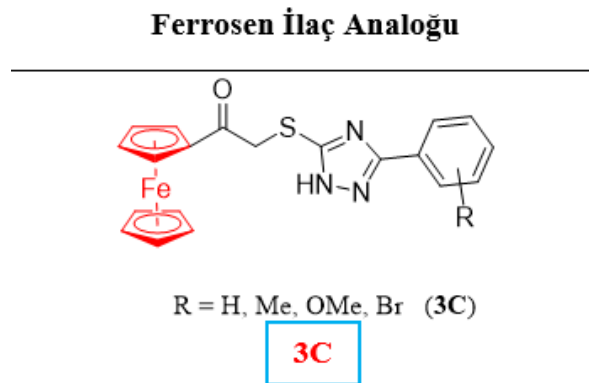
Triazol süstituenti, moleküllerin farmakolojik, farmakokinetik ve fizikokimyasal profillerini geliştirme potansiyeline sahiptir (Dheer vd., 2017), Sefatrizin ve Karboksiamidotriazol gibi birçok triazol içeren bileşikler mükemmel antikanser aktivitesi göstermiştir. Dolayısıyla, ferrosenin triazol/tiazol molekülleri ile etkileşimi kanserlerin tedavisi için değerli terapötik müdahaleler sağlayabileceğini düşündürmektedir. Ferrosen-1,2,3-triazol (Maschke vd., 2012; Salomn vd., 2012) ve 1,2,4-triazol bileşikleri (Miao vd., 2011; Li vd., 2013) genellikle zayıf ila orta derecede antikanser aktiviteye sahiptir, örneğin ferrosen-1,2,3-triazol bileşikleri (**3A**) (MCF-7 ve HT-29 kanser hücre hatlarına karşı IC_{50} : 38-67 mM) ve ferrosen-1,2,4- triazol bileşikleri (**3B**) (hTERT-BJ ve HT1080

hücrelerine karşı IC_{50} : 15.4-209.5 mM) orta derecede antikanser aktivitesi göstermiştir (Şekil 2.16).

	Ferrosen İlaç Analogu	Ferrosen İlaç Analogu
	 $R = C(CF_3)_2OH$ $n=0$, (3A₁) $R = C(CF_3)_2OH$ $n=1$, (3A₂) $R = CH_2SCF_3$ $n=0$, (3A₃) 3A	 $R = H$ (3B₁) $R = Me$ (3B₂) $R = NO_2$ (3B₃) 3B
IC₅₀	38 ve 67 mM (MCF-7 ve HT-29)	15.4 ve 209.5 mM (hTERT-BJ ve HT1080)

Şekil 2.16 Ferrosen-triazol türevlerinin aktivite değeri ve yapısı

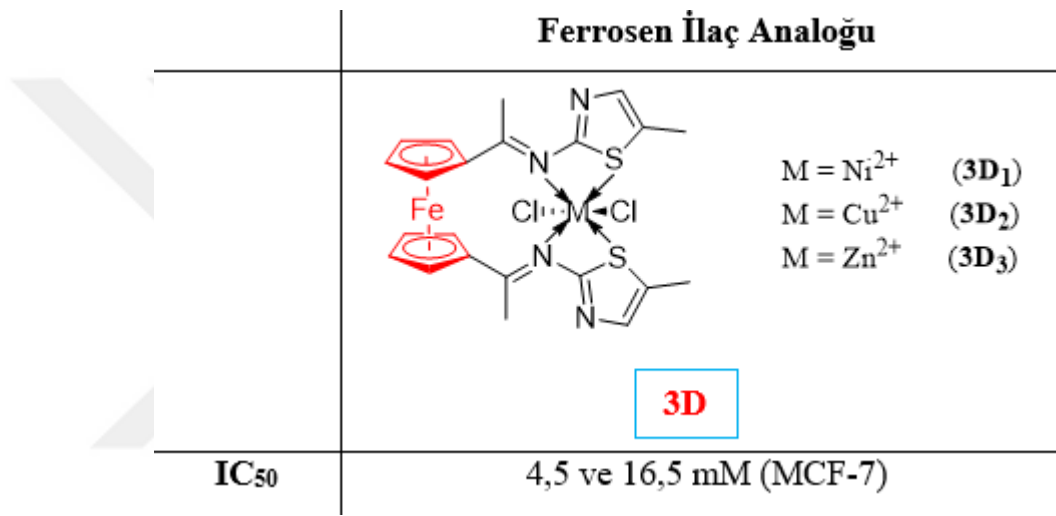
Hibrit (3C), A549 hücrelerinde ne apoptoz ne de nekroza neden olmuştur, ancak ROS/p38 MAP-kinaz yolu üzerinden G1 fazının durmasını sağlamış ve yaşlanmayı indükleyerek antikanser etki gösterebilmiştir (Li vd., 2013) (Şekil 2.17).



Şekil 2.17 Ferrosen-triazol türevinin yapısı

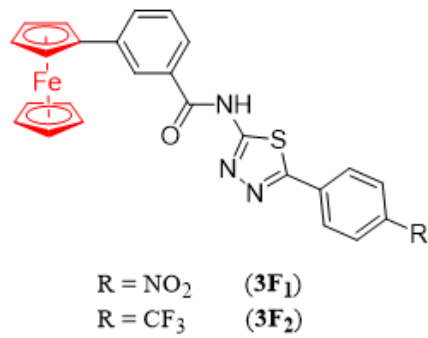
İmin bağlı ferrosen-tiyazol bileşikler (3D) (IC_{50} : 4,5 ve 16,5 mM) MCF-7 hücrelerine karşı potansiyel aktivite göstermiş ve bunların çoğu ligandan (IC_{50} : 15,5 mM) daha

güçlü olduğu gözlenmiştir. Bu durum metal iyonlarının aktiviteyi bir dereceye kadar arttırabileceğine dair fikir vermektedir (Abd-Elzaher vd., 2012; Sampth vd., 2014). Bunlar arasında üç bileşiğin **3D**₁₋₃ (IC₅₀: 4.5 ve 9.0 mM) cisplatin (IC₅₀: 4.0 mM) kadar aktif olduğu gözlenmiştir. Bileşiklerin antikanser aktivitesine süperoksit dismutaz aktivitesindeki önemli artış eşlik ederken, katalaz ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinin yanı sıra glutatyon seviyesinde de paralel bir düşüş gözlenmiştir. Buna göre, serbest radikallerin aşırı üretimi ROS aracılığıyla kanser hücrelerinin ölmesini sağladığı tespit edilmiştir (Şekil 2.18).



Şekil 2.18 Ferrosen-tiyazol türevinin yapısı ve aktivite değerleri

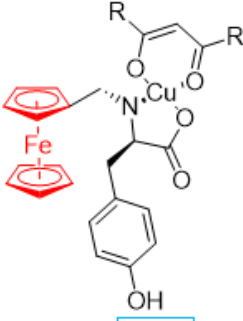
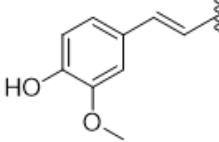
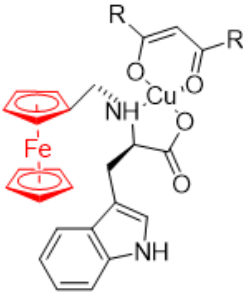
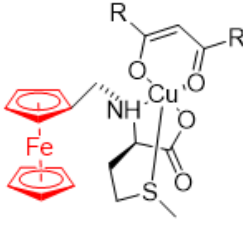
Ferrosen-tiyadiazol bileşikleri (**3F**)'nin belirli antikanser aktiviteye sahip olduğu gözlenmiş ve SAR, R pozisyonundaki elektron çeken grubun (**3F**₂) elektron veren gruptan (**3F**₁) daha aktif olduğunu göstermiştir (Li vd., 2018; Ren vd., 2017). Bunlar arasında, **3F**₁₋₂ bileşikleri (IC₅₀: 15.51 ve 45.34 mM) EC-9706 ve Eca109 hücrelerine karşı yüksek aktivite göstermiş, ancak bu değer aktivite referansı Doksorubisin'den (IC₅₀: 8.56 ve 6.52 mM) daha düşük kalmıştır (Şekil 2.19).

	Ferrosen İlaç Analogu
	 R = NO₂ (3F₁) R = CF₃ (3F₂) 3F
IC ₅₀	15.51 ve 45.34 mM (EC-9706, Eca109)
IC ₅₀ (Doksorubisin)	8.56 ve 6.52 mM

Şekil 2.19 Ferrosen-tidiazol türevinin yapısı ve aktivite değerleri

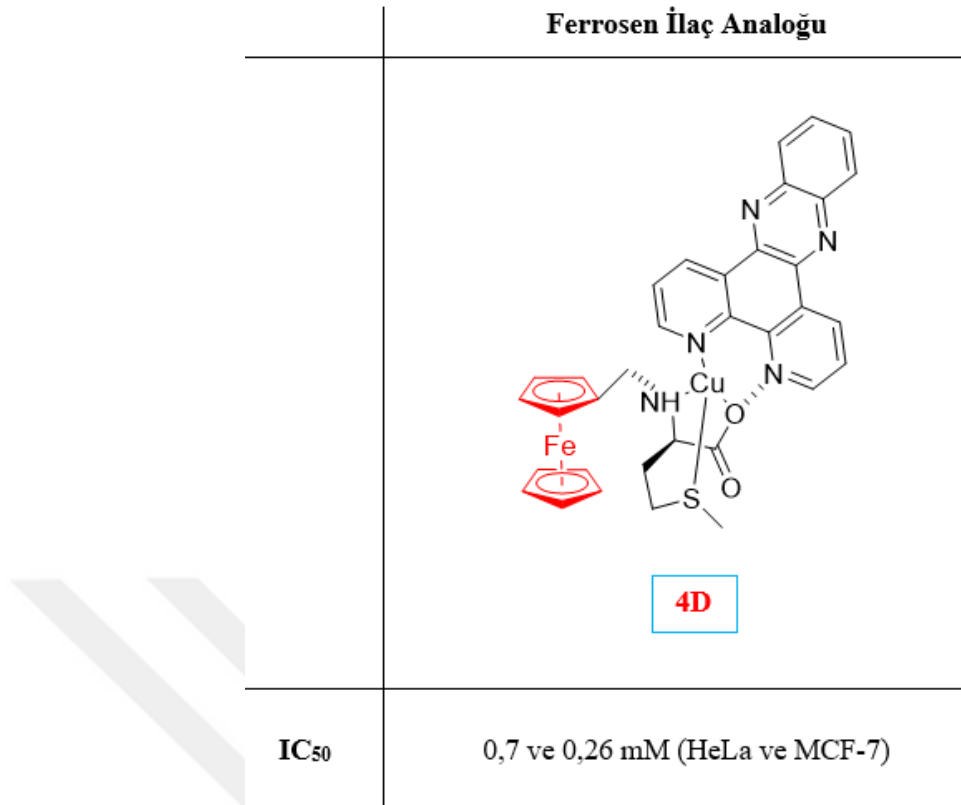
2.3.6 Ferrosen-Aminoasit/Peptit bileşikleri

İlaç olarak kullanılan amino asit/peptit bileşikler, kemoterapide çoklu ilaç direnci ile mücadele edebilmekte ve kanser hücrelerinde belirli reseptörlere bağlanabilmektedir. Dolayısıyla, mevcut ilaç aktivitesine olumsuz etki etmeden ferrosen-amino asit/peptit analoglarını oluşturmak, ilaca duyarlı ve dirençli kanser hücrelerine karşı potansiyel yeni ilaç adayları olabilirler. Ferrosenilmetil- L-tirozin / triptofan / metionin bileşiklerinin (4A-4C) (Çizelge 2.4.4.1) HELA ve MCF-7 kanser hücre hatlarına karşı fototoksik ajanlar olarak etki ettiği gözlenmiştir (Goswami vd., 2013). SAR, kurkumin(R₁) ligandının yüksek aktivite için kritik olduğunu, kurkumin fragmanının asetilasetonat ile değiştirildiğinde aktivite kaybına yol açtığını ortaya koymuştur (IC₅₀: > 100 mM). 4A₁, 4B₁, 4C₁ bileşikler (IC₅₀: 2.9 ve 15.7 mM, görünür ışığa foto maruz kalma 400-700 nm), ışıktaki fotokitotoksik özelliklerine göre önemli aktivite göstermiş ve aktivitelerinin HeLa ve MCF-7 kanser hücresi hattına karşı referans cisplatinden daha iyi olduğu tespit edilmiştir (IC₅₀: 68.7 mM). Mekanik çalışmalar, bu bileşiklerin apoptotik yolla hücre ölümüne neden olabileceğini ortaya koymuştur (Şekil 2.20).

R ₁ , R ₂	Ferrosen İlaç Analogu	IC ₅₀
	 4A	2.9 ve 15.7 mM (HeLa ve MCF-7)
4A₁, 4B₁, 4C₁:  4A₂, 4B₂, 4C₂: Me	 4B	2.9 ve 15.7 mM (HeLa ve MCF-7)
	 4C	2.9 ve 15.7 mM (HeLa ve MCF-7)

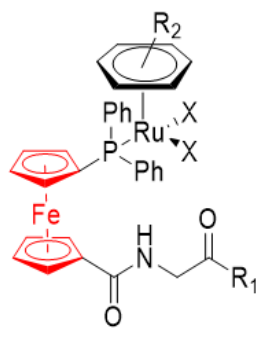
Şekil 2.20 Ferrosen-Cu kompleks türevlerinin yapısı ve aktivite değerleri

Daha ileri çalışmalar, 2-(9-antril)-1H-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolin, 2-(1-pirenil)-1H imidazo[4,5-f][1,10'un]fenantrolin ve dipirido-[3,2-a:20,30-c]fenazin de ligand olarak kullanılabileceğini göstermiştir. **4D** bileşiğinin görünür ışığa maruz kalma durumunda (IC₅₀: 0,7 ve 0,26 mM, 400-700 nm) HeLa ve MCF-7 kanser hücre hatlarına karşı aktivitesinin olumlu anlamda indüklendiği saptanmıştır (Goswami vd., 2014; Goswami vd., 2012) (Şekil 2.21).



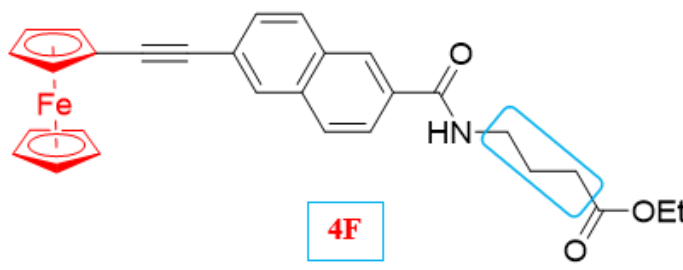
Şekil 2.21 Ferrosen-Cu kompleks türevinin yapısı ve aktivite değeri

Fosfinoferrosen-glisin bileşiklerinde (**4E₁₋₂**) (IC₅₀: 4.1 ve 35.4 mM), ovaryum kanseri hücre hatları A2780 ve A2780cisR'ye (sisplatin'e karşı dirençli) karşı aktivite değerlerine bakıldığında, R₁ pozisyonundaki metil esterin amitten çok daha iyi aktivite sergilediği ve R₂ pozisyonundaki metilinde aktivite için önemli bir etken olduğu belirlenmiştir (Tauchman vd., 2013). Bunlar arasında, (**4E₁₋₂**) bileşiklerinin (IC₅₀: 4.1 ve 8.7 mM) hem ilaca duyarlı A2780 hem de ilaca dirençli A2780cisR ovaryum kanseri hücre hatlarına karşı güçlü bir aktivite sergilediği saptanmıştır. Dolayısıyla, her iki bileşiğinde antikanser ajanların geliştirilmesinde faydalı başlangıç noktaları olarak düşünülebileceği saptanmıştır (Harry vd., 2013; Harry vd., 2017) (Şekil 2.22).

Ferrosen İlaç Analogu	
 $X = Cl, \quad R_1 = OMe, \quad R_2 = \text{hekzametil}, \quad (4E_1)$ $X = MeCN, \quad R_1 = OMe, \quad R_2 = \text{hekzametil}, \quad (4E_2)$ 4E	
IC₅₀ (4E₁)	(A2780, A2780cisR) 4.1 ve 35.4 mM
IC₅₀ (4E₂)	(A2780, A2780cisR) 4.1 ve 8.7 mM

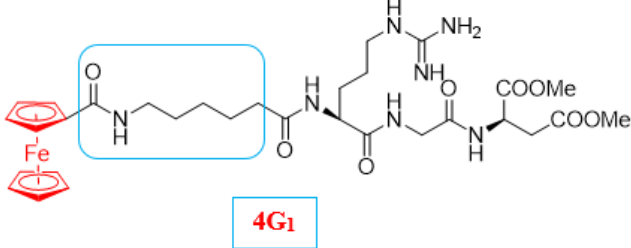
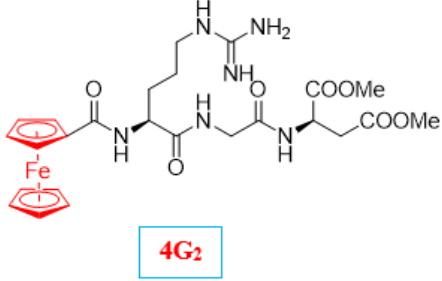
Şekil 2.22 Ferrosen-Ru kompleks türevinin yapısı ve aktivite değeri

Ferrosen-g-aminobütirik asitin (**4F**) (IC₅₀: 7.2 mM) aktivitesinin sisplatin (IC₅₀: 1.5 mM) ile aynı seviyede olduğu belirlenmiştir. Alkinil içeren ferrosen-amino asit bileşikleri H1299 akciğer kanseri hücre hattına karşı potansiyel aktivite göstermiştir ve ancak amino asitlerin dipeptitlerle değiştirilmesinin aktiviteyi büyük ölçüde iyileştiremediği gözlenmiştir (Harry vd., 2013; Harry vd., 2017). Özellikle, ferrosen-g-aminobütirik asitin (IC₅₀: 7.2 mM) aktivitesinin, G1 fazında sisplatin (IC₅₀: 1.5 mM) ile aynı seviyede olduğu belirtilmektedir (Şekil 2.23).

Ferrosen İlaç Analogu	
 4F	
IC₅₀	(H1299) 70 ve 147.270 nM

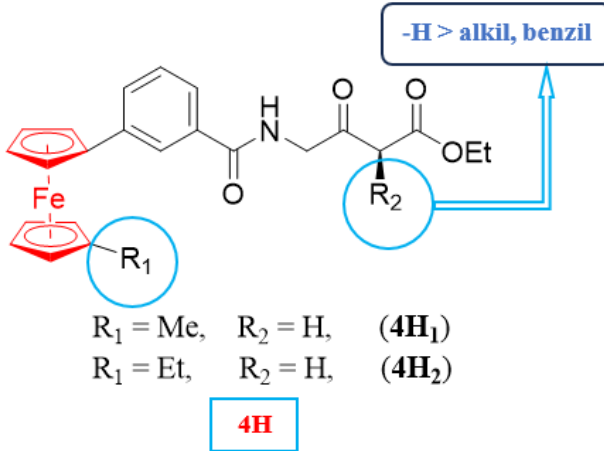
Şekil 2.23 Ferrosen-amino bütirik asit türevinin yapısı ve aktivite değeri

Ferrosen-peptit bileşiği **4G₁**'in (IC₅₀: 5,2 mM) aktivitesinin, B16 murin melanom kanser hücrelerine karşı analog **4G₂**'ninkinden (IC₅₀: 19,6 mM) üstün olduğu belirlenmiştir. Bu değerler, ferrosen ve peptit grupları arasındaki amid bağlayıcının aktiviteyi arttırabileceğini ifade etmektedir. Mekanistik çalışmalar, bu iki bileşiğin esas olarak G1 fazında hücre döngüsünün durmasına yol açtığını göstermiştir. Ayrıca, bileşik **4G₁**'in S fazında (DNA replikasyonu) hücre döngüsünün durmasını indükleyebileceği tespit edilmiştir. Böylelikle, bileşik **4G₁** primer B16 murin melanom kanserinin terapötik tedavisi için potansiyel bir aday olarak hareket edebilecektir (Şekil 2.24).

IC ₅₀ (B16)	Ferrosen İlaç Analogu
5,2 mM	
19,6 mM	

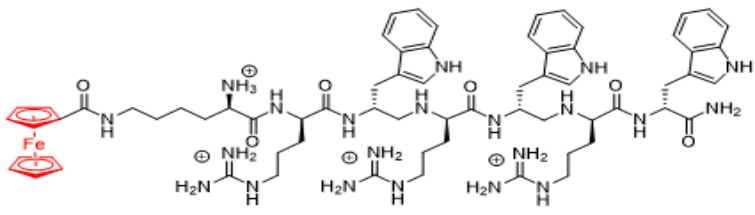
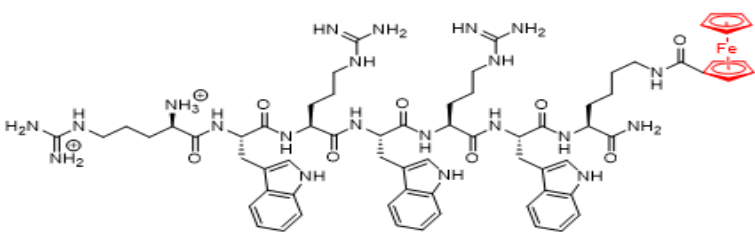
Şekil 2.24 Ferrosen-peptid türevlerinin yapısı ve aktivite değerleri

Ferrosen-peptit bileşikler **4H₁₋₂**'nin (IC₅₀: 2.6 ve 20.1 mM) akciğer karsinom hücre hattı H1299'a karşı, ferrosen iskeletindeki kısa alkil zincirinin (R1 pozisyonu) aktiviteye pozitif katkı sağladığı, R2 pozisyonundaki alkil ve benzil gruplarının ise süstitüe edilmemiş analoglarla karşılaştırıldığında aktiviteye negatif katkı sağladığı ortaya konmuştur (Harry vd., 2014) **4H₁₋₂** bileşiklerinin (IC₅₀: 2.6 ve 6.1 mM) H1299 hücrelerine karşı cisplatin (IC₅₀: 1.5 mM) kadar etkili olduğu saptanmıştır. Bu nedenle her ikisi de daha fazla araştırmayı hak etmektedir (Şekil 2.25).

Ferrosen İlaç Analogu	
 $R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{H}, (4H_1)$ $R_1 = \text{Et}, R_2 = \text{H}, (4H_2)$ 4H	
IC ₅₀ 4H ₁	(H1299) 2.6 ve 20.1 mM
IC ₅₀ 4H ₂	(H1299) 2.6 ve 6.1 mM

Şekil 2.25 Ferrosen-peptid türevinin yapısı ve aktivite değeri

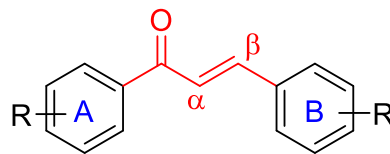
Diğer ferrosen-peptid bileşiklerinde (**4J**) belirli antikanser aktivitesi gösterdiği tespit edilmiştir. Bu bağlamda **4J**₁₋₂ bileşiklerinin (IC₅₀: 4.3 ve 4.7 mM) MCF-7 ve HT29 kanser hücre hatlarına karşı pozitif aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Albada vd., 2012). Ayrıca, bu iki bileşik (IC₅₀: 31.3 ve 32.5 mM) normal fibroblast hücrelerine karşı nispeten düşük sitotoksikite göstererek, 6.6 ve 7.5 seçici indeks (SI) değeri almıştır. Bu da terapötik bir kullanıma uygun olabileceğini göstermektedir (Şekil 2.26).

IC ₅₀ (MCF-7 ve HT29)	Ferrosen İlaç Analogu
4.3 ve 4.7 mM	 4J₁
31.3 ve 32.5 mM	 4J₂

Şekil 2.26 Ferrosen-peptid türevlerinin yapısı ve aktivite değerleri

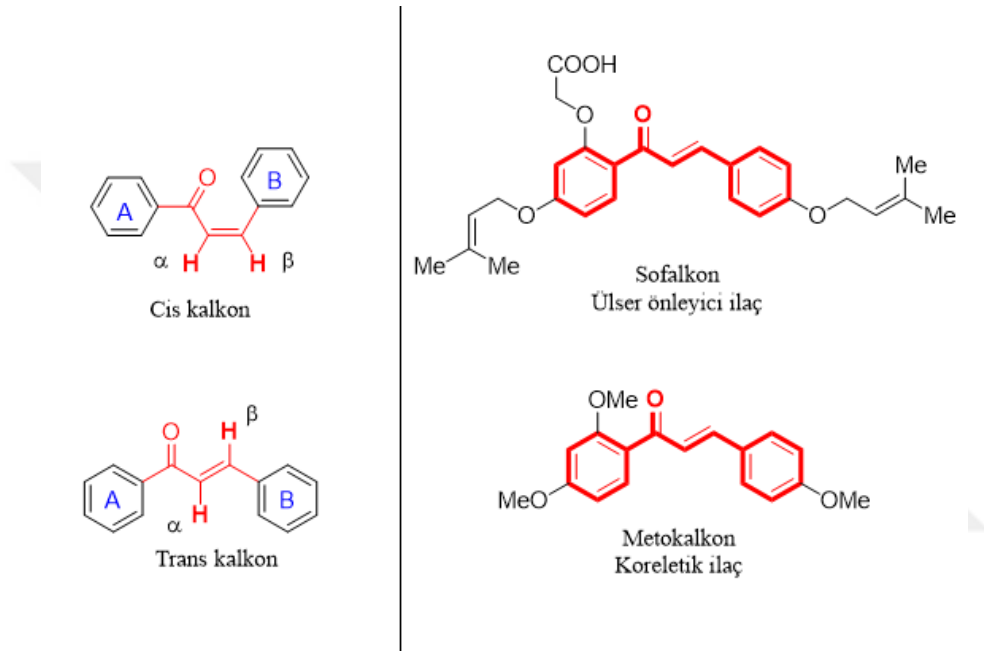
2.4 Kalkonlar ve Türevleri

Kalkonlar, $-\alpha,\beta$ - doymamış keton olarak bilinen, cis ve trans izomerleri var olan doğal ve sentetik olarak elde edilebilen, ilaç iskeletleri oluşturmaya olanak sağlayan önemli bileşiklerdir (Şekil 2.27) (Zhuang vd., 2017). Çeşitli bitki, sebze, meyve ve çaylar flavonoidlerin ve izoflavonoidlerin biyosentezinde görev alan kalkonları içermektedir. (Rashid vd., 2019)



Şekil 2.27 Kalkonların genel gösterimi

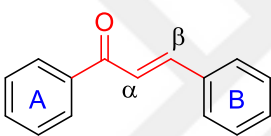
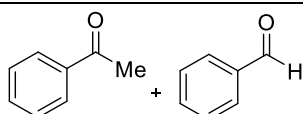
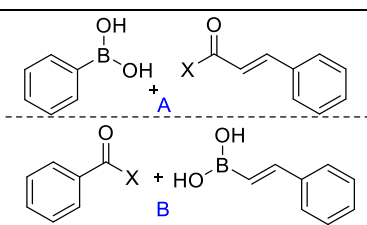
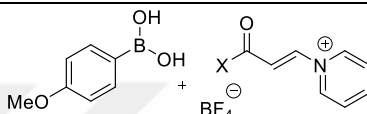
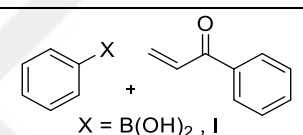
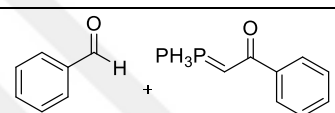
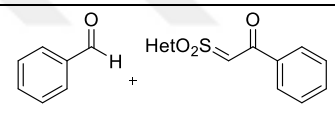
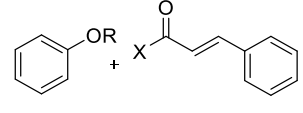
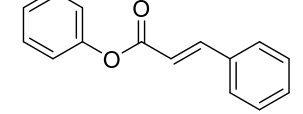
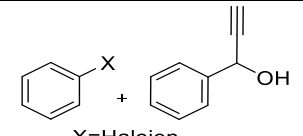
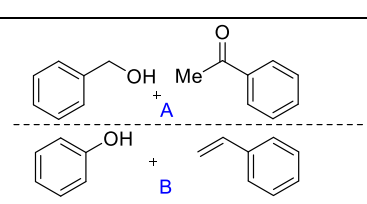
Klinik olarak uygulanmak üzere, Metokalkon ve Sofalkon benzeri birkaç kalkon temelli bileşik (Şekil 2.28) kabul edilmiştir (Sahu vd., 2012). Kalkon ve türevleri hakkında yapılan prelinik araştırmalar, kalkonların, antidiyabetik, antikanser, antienflamatuar, antimikrobiyal, antioksidan, antiparazitik, psikoaktif ve nöroprotektif özelliklere sahip ilaç aktif madde olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Kalkonlar, biyolojik aktivite ve hedef molekül olma gibi özellikleri bakımından birçok incelemeye konu olmuş ve kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır (Nowakowska vd., 2007).



Şekil 2.28 Cis-Trans Kalkon ile Metokalkon-Sofalkon yapılarının gösterimi (Sahu vd., 2012)

Kalkonlar kondenzasyon, eşleşme ve olefinasyon benzeri reaksiyon yöntemleri kullanılarak elde edilebilmektedir (Çizelge 2.1). Sentezlenebilme kolaylığı ve sağladığı sübstitüsyon varyasyonları nedeniyle, başta tıbbi kimya olmak üzere çeşitli alanların ve araştırmacıların ilgi odağı haline gelmiştir.

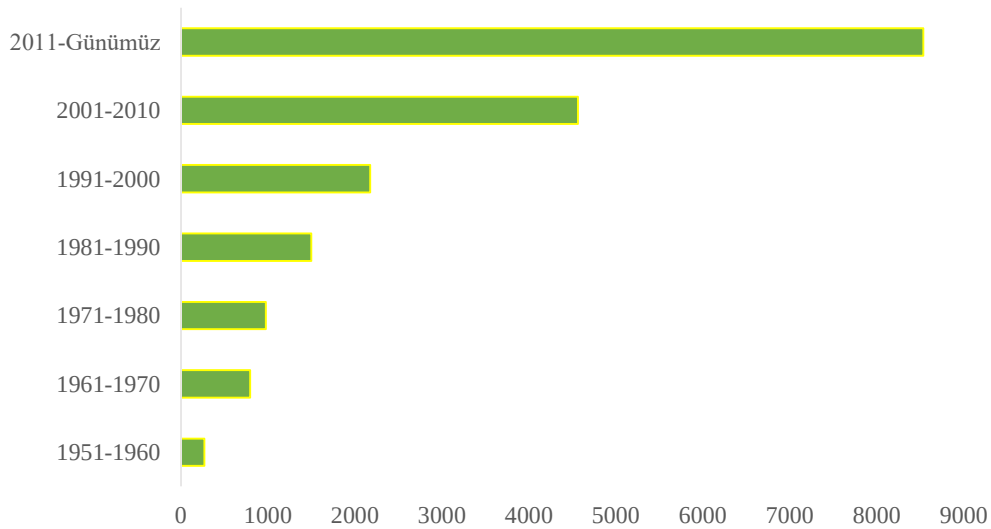
Çizelge 2.1 Kalkonların genel sentez yöntemi

Genel Yapı	Reaksiyon İsimleri	Sentez Metodları
	Claisen-Schmidt Kondenzasyonu	
	Suzuki Eşleşmesi	
	Suzuki-Miyaura Eşleşmesi	
	Heck Eşleşmesi	
	Wittig Reaksiyonu	
	Julia-Kociensky Olefinasyonu	
	Friedel-Crafts Asilasyonu	
	Foto-Fries Reaksiyonu	
	Sonogashira Eşleşmesi	
	Tek Basamakta Sentez	

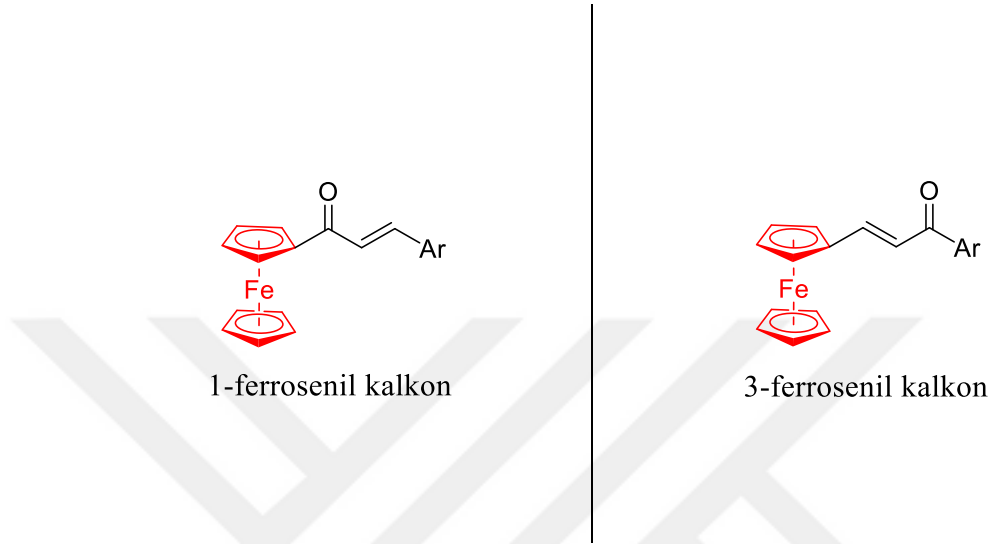
2.4.1 Ferrosenil Kalkonlar

Ferrosen ve türevleri, biyomedikalden malzeme bilimine kadar uzanan farklı uygulamaları nedeniyle küresel kimya girişimleri için çok yönlü ve ilginç iskelet yapıları oluşturmaktadır. Ferrosenil türevleri, sentezleri ve karakterizasyonlarının yanı sıra potansiyel biyolojik uygulamaları açısından araştırmalarda ilgi odağı haline gelen bileşiklerdir (Çizelge 2.2). Bunlar arasında, son zamanlarda araştırmaların ortak odak noktası, daha fazla türevlendirme için bir iskelet yapı olarak ferrosenil kalkonlar olmuştur. Araştırmalarda önerilen modifikasyonlar, heterosiklik grupların ferrosenil kalkon çekirdeğine dahil edilmesinden oluşmaktadır. Bu durum, ya bir sübstitüent olarak bir heterosiklik aromatik kısım eklenerek ya da α - β doymamış sistemin işlevselleştirilmesiyle sağlanabilir. Araştırılan bir diğer modifikasyon ise suda çözünürlüğü artırmak için amonyum veya piridinyum tuzlarının oluşturulmasıdır. Çalışılan ferrosenil kalkonlar dikkate değer kararlılık, fiziksel ve elektrokimyasal özellikler sergilemektedir. Bu faktörler, biyolojik olarak aktif bileşiklerin (kanser, bakteri, sıtma ve nörobiyolojik hastalıklar) öncüleri olmaları için çalışılmalarına yol açmıştır. Ayrıca, diğer potansiyel uygulamalar arasında moleküler malzemeler, redoks sensörleri ve polimerlerde yer almaktadır. (Montes-González vd., 2019).

Çizelge 2.2 Ferrosen ve türevlerine dair yayımlanan araştırmalar



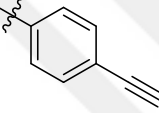
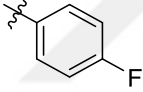
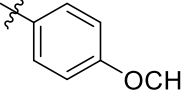
Çeşitli substitüentlerle sentezlenmiş olan ferrosenil kalkonlar (Şekil 2.29), farklı türevlere dönüştürülmüştür. Daha önce bahsettiğimiz diğer kalkonlar gibi, ferrosenil kalkonlar da kondenzasyon, eşleşme ve olefinasyon benzeri reaksiyon yöntemleri kullanılarak hazırlanabilmektedir (Çizelge 2.1) (Kumar vd., 2010).



Şekil 2.29 Ferrosenil kalkonların genel çekirdek yapısı

Literatürde bildirilen en geleneksel yöntem, sodyum veya potasyum hidroksit katalizörlüğünde etanol ortamında gerçekleştirilen Claisen-Schmidt kondenzasyonudur. Reaksiyon süreleri (dakikalardan günlere kadar) ve verim (19–98 arası), aromatik halka ve onun substitüentlerine bağlı olarak değişkenlik gösterdiği gözlenmiştir (Çizelge 2.3). Bildirilen saflaştırma prosedürleri arasında ekstraksiyon, düşük basınçlı çözücü buharlaştırma, kolon kromatografisi ve yeniden kristalleştirme bulunmaktadır (Wu vd., 2002: 102–105).

Çizelge 2.3 Bazı ferrosenil türevlerinin elde edilme koşulları

				
X	Koşullar	% Verim	Koşullar	% Verim
	NaOH, EtOH, heat	92 (Resensiz- Lara., 2023)	NaOH, EtOH	96 (Méndez vd., 2003)
	KOH, MeOH, H ₂ O, 25 °C	43 (Escobar vd., 2017)	KOH, MeOH, H ₂ O, 25 °C	56 (Escobar vd., 2017)
<u>Halojenler</u> 	NaOH, EtOH, 25 °C	85 (Antuf'eva vd., 2017)	NaOH, EtOH, 25 °C	92 (Parveen vd., 2016)
<u>Oksijen</u> 	NaOH, EtOH	92 (González- López vd., 2022)	NaOH, EtOH	94 (Suyambulingam vd., 2022)

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Kullanılan cihazlar

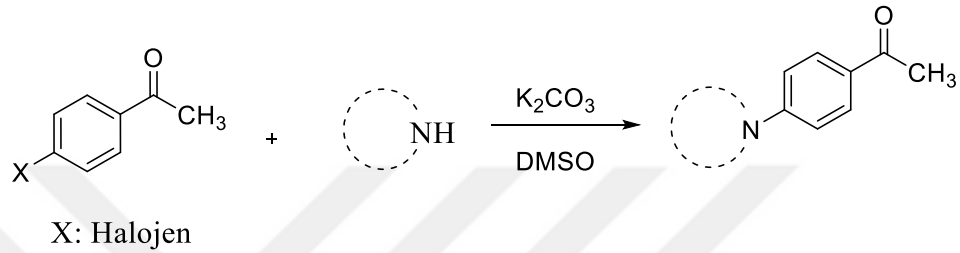
Sentezlenen bileşiklerin FT-IR spektrumları; Shimatzu Infinity Model (ATR-Kit) FT-IR 600-4000 cm^{-1} aralıkta 4 cm^{-1} çözünürlükte kaydedildi. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR (CDCl_3 , CD_3COCD_3 ve DMSO-d_6) spektrumları; Varian Mercury 400 High performance Digital FT NMR spektrometresinde alındı. LC-MS spektrumları Waters 2695 Alliance HPLC cihazında alındı. Element analizleri; Leco 932 CHNS-O element analizi cihazında yapıldı. Mikrodalga Analizleri; Mars Synthesis Tecnology Inside cihazı kullanılarak yapıldı.

3.1.2 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler

Bu çalışma kapsamında kullanılan çözücüler asetik asit, etil asetat, hekzan, toluen, tetrahidrofuran, kloroform ve dietil eter çözücülerini ekstra saf formda ticari olarak temin edilmiştir. Halkalı bileşiklerden 4-morfolinoasetofenon (**3**), 1-(4-(piperidin-4-il)fenil)etan-1-on (**5**), 1-(4-tiyomorfolinofenil)etan-1-on (**7**) ve 1-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)etan-1-on (**9**) bileşiklerini ise, uygun yöntemler kullanılarak sentezlenmiştir. Ferrosen süstitüe kalkonların (**24**, **26**, **27**, **28**, **29** **30**, **31**, **32**, **33**, **34**, **36**, **37**, **38**) sentezleri Claisen-Schmidt reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. Halkalaşma reaksiyonlarında kullanılan asetik asit ve amonyum asetat Merck firmasından temin edilmiştir. Sentezlenen bileşikler preparatif ince tabaka (PİT) ve kolon kromatografisi teknikleri kullanılarak saflaştırılmıştır. PİT için silikajel-60-PF_{254nm} dolgu maddesi, kolon kromatografisi için ise silikajel 230-400 mesh dolgu maddesi kullanılmıştır.

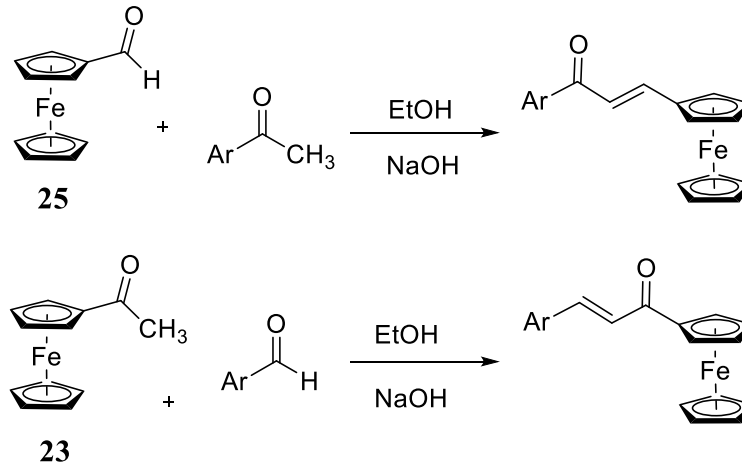
3.2 Yöntem

Bu tez kapsamında heterohalkalı aminlerle (morfolin, tiyomorfolin, piperidin, 1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan) halojen sübstitüe keton ve aldehit ile reaksiyonları çalışılarak heterohalkalı amin içeren 4-sübstitüe asetofenonlar (**3**, **5**, **7**, **9**) ve 4-morfolinobenzaldehit (**11**) elde edilmiştir (Şekil 3.1, Çizelge 3.1).



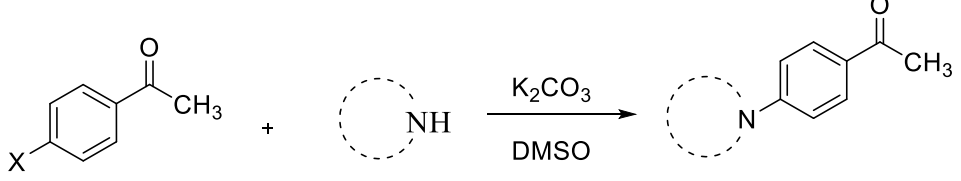
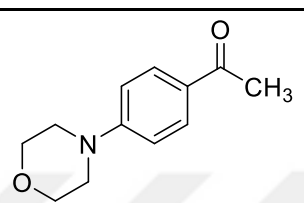
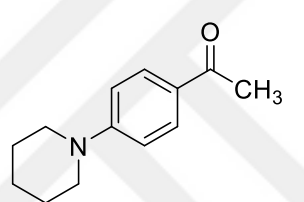
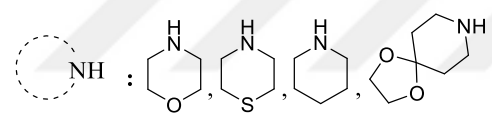
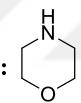
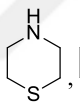
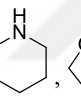
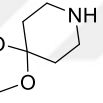
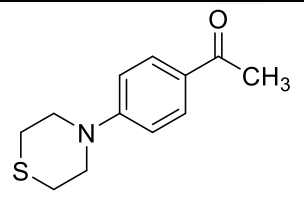
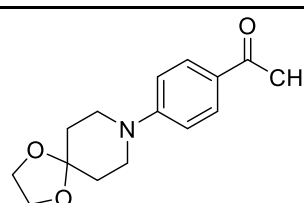
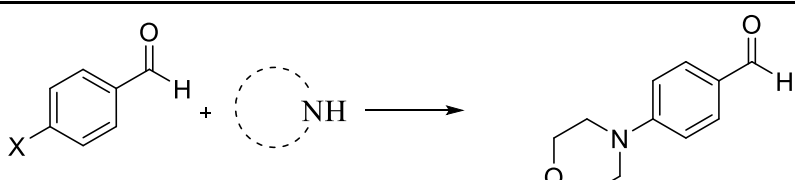
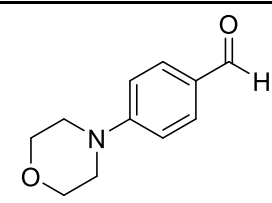
Şekil 3.1 4-sübstitüe keton ve aldehitin genel sentezi

Elde edilen asetofenonlar (**3**, **5**, **7**, **9**) ve aldehit (**11**) çıkış bileşiği olarak kullanılmış, asetilferrosen (**23**) ve ferrosenilkarboksaldehit (**25**) ile reaksiyonları çalışılarak 3-ferrosenil kalkon türevleri (**26**, **27**, **28**, **29**) ve 1-ferrosenil kalkon (**24**) elde edilmiştir (Şekil 3.2, Çizelge 5.1, Çizelge 5.2).



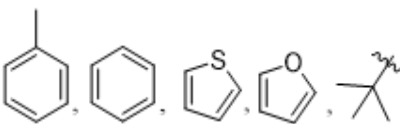
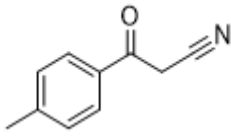
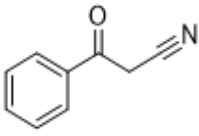
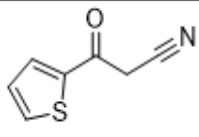
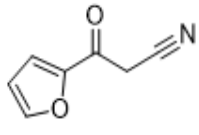
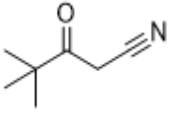
Şekil 3.2 Ferrosenil kalkonların genel sentezi

Çizelge 3.1 4-süstitüe asetofenonlar (3, 5, 7, 9) ve 4-morfolinobenzaldehit (11) sentezi

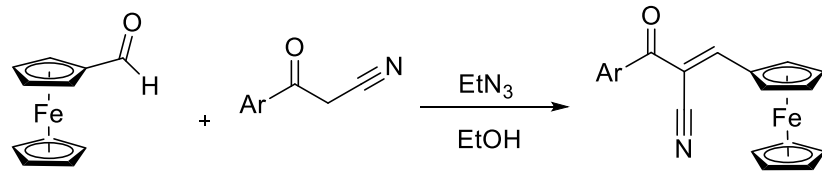
 X: Halojen	
E.N	
 3	96-98°C (Peng vd., 2022)
 5	86°C (Soni vd., 2015)
 NH : , , , 	
 7	81°C
 9	122-123°C (Ogawa vd. 1994)
 X: Halojen	65-69°C
 11	

3-Oksopropannitrillerin (β -Ketonitrillerin) reaksiyonları literatüre uygun koşullarda çalışılarak **14**, **16**, **18**, **20**, **22** bileşikleri elde edilmiştir.

Çizelge 3.2 3-oksopropannitril bileşiklerinin (**14**, **16**, **18**, **20**, **22**) sentezi

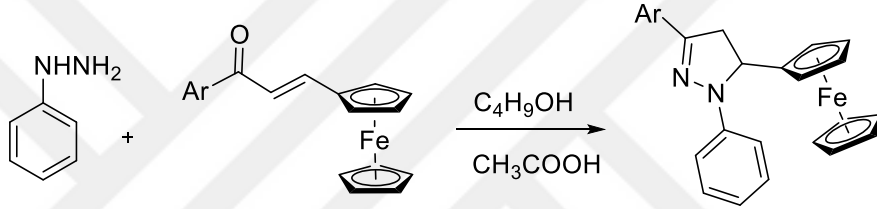
$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OMe} + \text{CH}_3\text{CN} \xrightarrow[\text{Toluen, 80 } ^\circ\text{C}]{\text{NaH}} \text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{CN}$		
E.N		
R : 	 14	97-99 (Zeng vd., 2021)
	 16	80-82 (Aslan vd., 2017)
	 18	114-115 (Aslan vd., 2017)
	 20	63-65 (Shen vd., 2015)
	 22	67-68 (Sun vd., 2018)

Elde edilen β -Ketonitriller (**14**, **16**, **18**, **20**, **22**) çıkış bileşiği olarak kullanılmış, ferrosenilkarboksaldehit (**25**) ile reaksiyonları çalışılarak ferrosen süstitüe siyanokalkon türevleri (**30**, **31**, **32**, **33**, **34**) elde edilmiştir (Şekil 3.3, Çizelge 5.3).



Şekil 3.3 Siyanokalkonların genel sentezi

Elde edilmiş olan ferrosenilkalkon türevlerinin (**26, 27, 28, 29**) halkalaşma reaksiyonları çalışılarak, pirazol halkası içeren ferrosen süstitüe bileşikler (**36, 37, 38**) elde edilmiştir (Şekil 3.4, Çizelge 5.5).

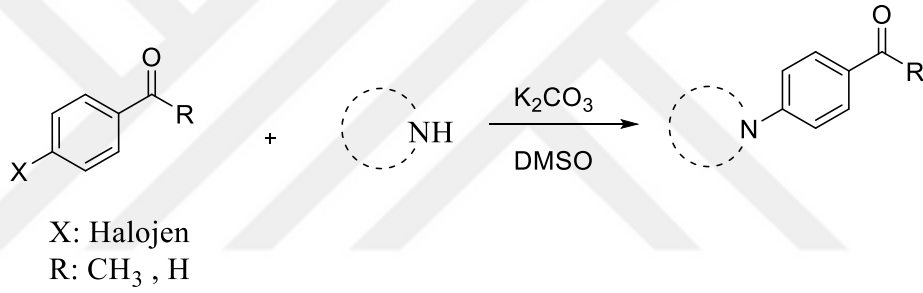


Şekil 3.4 Siyanokalkonların genel sentezi

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

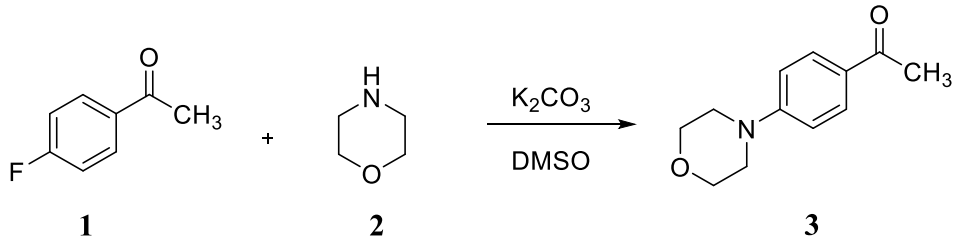
4.1 Heterohalkalı Amin Süstitüe Aldehit ve Ketonların Sentezi (3, 5, 7, 9, 11)

Magdolen ve çalışma grubunun geliştirdiği yönteme uygun gerçekleştirilen sentezde,    ağızlı bir balona dimetil sülfoksit (DMSO) içinde çözülmüş heterohalkalı amin türevlerine (**2**, **4**, **6**, **8**), (0.02 mol), 4-floraseto enon (**1**) (2.48 g; 0.022 mol) ve (3.04 g; 0.022 mol) K₂CO₃ ilave edildi. Reaksiyon karışımı 150 C sıcaklıkta 3-5 saat süreyle ultrasese maruz bırakıldı ve İTK ile kontrolü sağlandıktan sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı 400 mL su içine d k l rek katı ham ürün s z l rek ayrıldı ve uygun teknikler kullanılarak saflaştırıldı (Magdolen, 2001), (şekil 4.1).



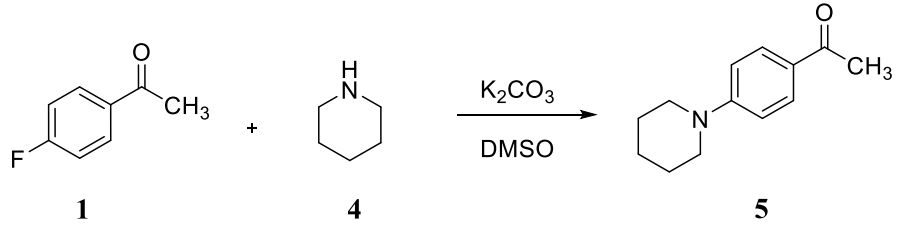
şekil 4.1 Aldehit ve keton bileşiklerinin genel sentezi (Magdolen, 2001)

4.1.1 1-(4-morfolinofenil)eten-1-on bileşiğinin (3) sentezi



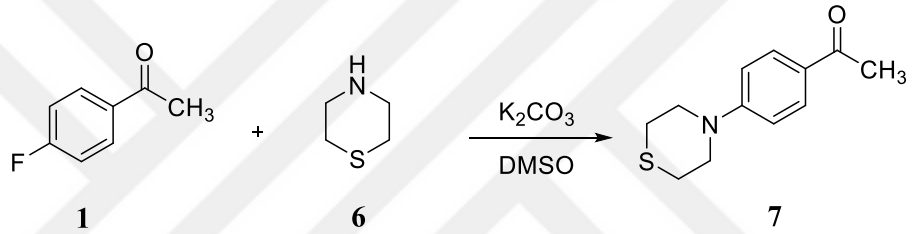
şekil 4.2 1-(4-morfolinofenil)eten-1-on bileşiğinin sentezi (Magdolen, 2001)

4.1.2 1-(4-(piperidin-1-il)fenil)etan-1-on bileşığının (5) sentezi



Şekil 4.3 1-(4-(piperidin-1-il)fenil)etan-1-on bileşığının sentezi (Magdolen, 2001)

4.1.3 1-(4-tiyomorfolinofenil)ethan-1-on bileşığının (7) sentezi

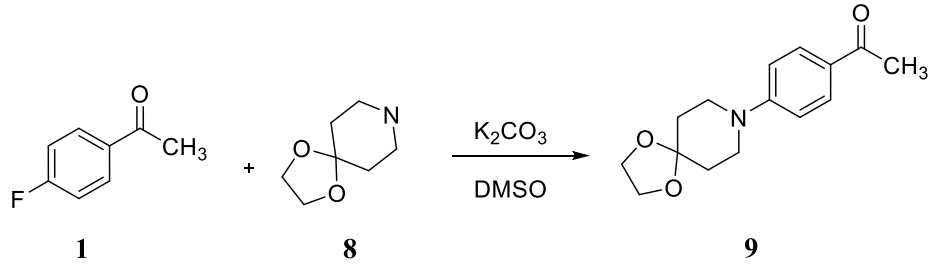


Şekil 4.4 1-(4-tiyomorfolinofenil)ethan-1-on bileşığının sentezi (Magdolen, 2001)

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 2,54(3H, t, $COCH_3$) 2.73 (4H, ü, $J = 5.0$ Hz, tiyomorfolin $S(CH_2)_2$), 3.81 (4H, ü, $J = 5.0$ Hz, tiyomorfolin $N(CH_2)_2$), 6.84 (2H, i, $J = 8,5$ Hz, Ar-H), 7.89 (2H, i, $J = 9,0$ Hz, Ar-H)

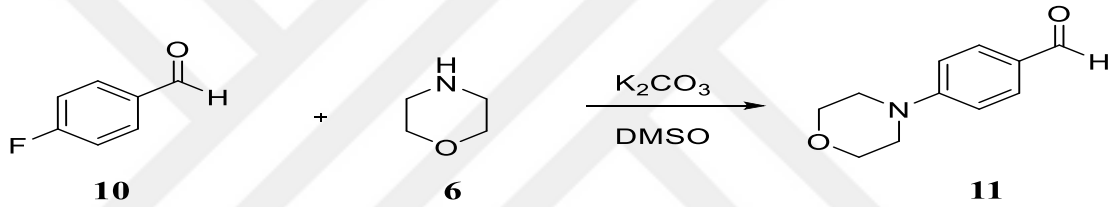
IR (ATR-Kit): 3114(Ar-C-H gerilmesi), 2958((CH_3) -C-H). 2854, 2918(R-C-H simetrik-asitmetrik gerilmeleri), 1592(Aromatik C=C gerilmesi), 1226, 1082(C-N-C gerilmeleri), 646(C-S-C gerilmesi).

4.1.4 1-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)etan-1-on bileşiğinin (9) sentezi



Şekil 4.5 1-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)etan-1-on bileşiğinin sentezi (Magdolen, 2001)

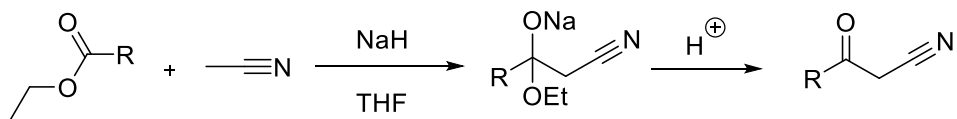
4.1.5 4-morfolinobenzaldehit (11) sentezi



Şekil 4.6 4-morfolinobenzaldehit bileşiğinin sentezi (Magdolen 2001)

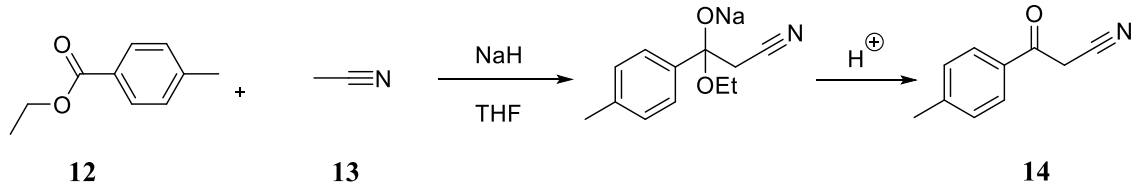
4.2 3-Oksopropannitril Bileşiklerinin (14, 16, 18, 20, 22) sentezi

Gaz tuzağı takılmış bir üç ağızlı balonda; %60'lık sodyum hidrür (5,6 gr, 140 mmol) ilave edildikten sonra, karboksilik asit esteri (70 mmol) ve 150 ml tolüen reaksiyon balonuna ilave edilir ve 90 °C'ye ısıtılır. Damlatma hunisiyle reaksiyon ortamına (140 mmol) 6 ml asetonitrilin (13) tolündeki çözeltisi damla damla 30 dakika boyunca ilave edilir. Reaksiyona gaz çıkışı gözlemlenmeyene dek sürdürülür. Gaz çıkışı bittiğinde soğutulur. Katılar süzöldükten sonra kurutulur. Kurutulan katılar tuz-buz banyosuyla suda çözülür ve 5°C üst sınır olacak biçimde, damla damla sey. HCl (1:1) karışımıyla hidroliz edilir. Elde edilen ürün metanolden kristallendirilir (Yılmaz vd 2011).



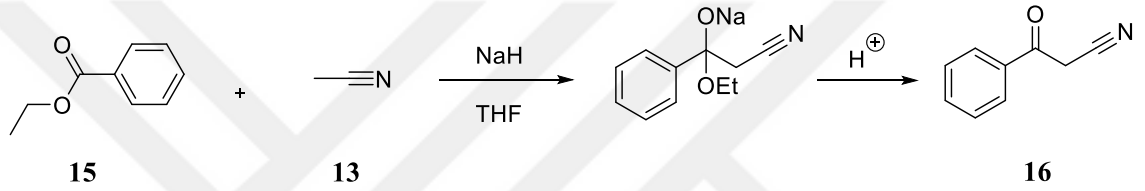
Şekil 4.7 Aldehit ve keton bileşiklerinin genel sentezi (Magdolen, 2001)

4.2.1 3-okso-3-(*p*-tolil)propannitril bileşiğinin (14) sentezi



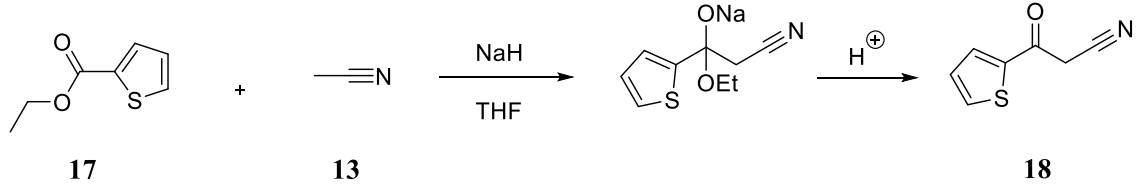
Şekil 4.8 3-okso-3-(*p*-tolil)propannitril bileşiğinin sentezi (Yılmaz vd 2011)

4.2.2 3-okso-3-fenilpropannitril bileşiğinin (16) sentezi



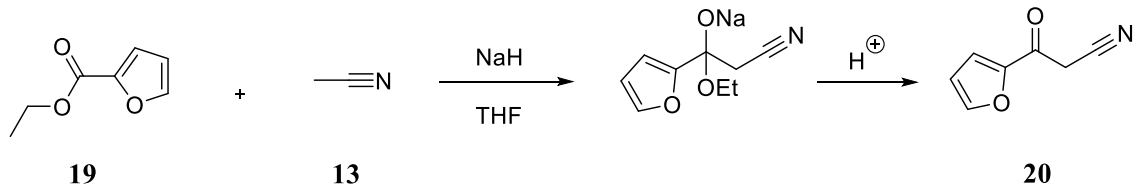
Şekil 4.9 3-okso-3-fenilpropannitril bileşiğinin sentezi (Yılmaz vd 2011)

4.2.3 3-okso-3-(tiyofen-2-il)propannitril bileşiğinin (18) sentezi



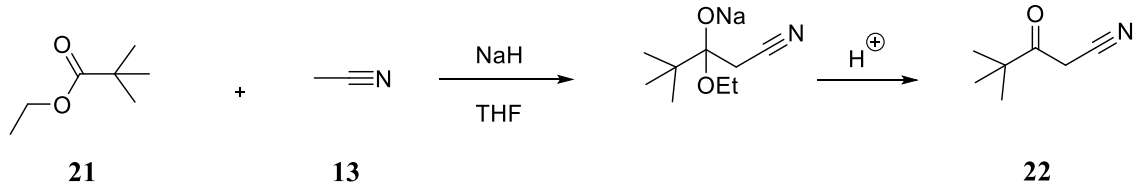
Şekil 4.10 3-okso-3-(tiyofen-2-il)propannitril bileşiğinin sentezi (Yılmaz vd 2011)

4.2.4 3-(furan-2-il)-3-oksopropannitril bileşiğinin (20) sentezi



Şekil 4.11 3-(furan-2-il)-3-oksopropannitril bileşiğinin sentezi (Yılmaz vd 2011)

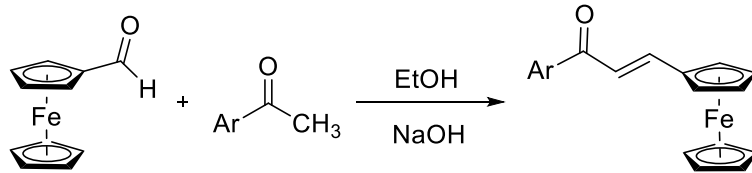
4.2.5 4,4-dimetil-3-oksopentannitril bileşiğinin (22) sentezi



Şekil 4.12 4,4-dimetil-3-oksopentannitril bileşiğinin sentezi (Yılmaz vd 2011)

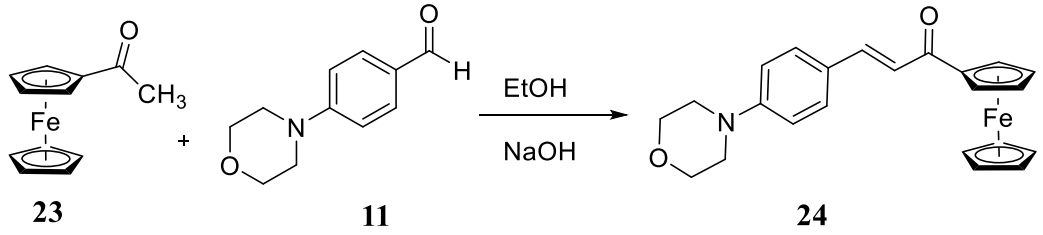
4.3 Ferrosenil Kalkon Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi

Keton türevleri (**3**, **5**, **7**, **9**) (5.0 mmol), EtOH (12.5 mL) içerisinde çözüldükten sonra üzerine ferrosen aldehit türevi (**25**) (5.4 mmol) ve %40'lık NaOH (6g/15 mL) çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon 4-6 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra İTK ile ürün dağılımı kontrol edilerek sonlandırıldı. Elde edilen kalkon türevlerinin; etanol, metanol, diklormetan, kloroformda, aseton, etilasetat ve DMSO çözücülerinde çözüldüğü belirlenmiştir. Elde edilen ürünler ve spektral analiz sonuçları çalışma kapsamında detaylandırılmıştır.



Şekil 4.13 Ferrosenil kalkonların genel sentezi

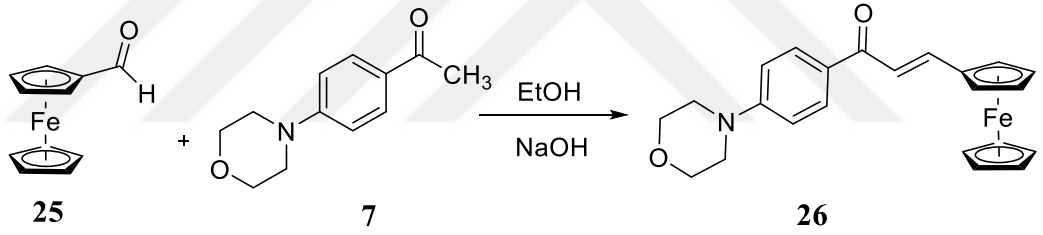
4.3.1 (E)-3-(4-morfolinofenil)-1-ferrosenilprop-2-en-1-on (24) sentezi



Şekil 4.14 (E)-3-(4-morfolinofenil)-1-ferrosenilprop-2-en-1-on bileşiğinin sentezi

(24) bileşiği için genel veriler				
Kapalı Formül	Renk	M _a	E.N (°C)	% Verim
C ₂₃ H ₂₃ FeNO ₂	Kırmızı	401.1078	134	84

4.3.2 (E)-1-(4-morfolinofenil)-3-ferrosenilprop-2-en-1-on bileşiğinin (26) sentezi



Şekil 4.15 (E)-1-(4-morfolinofenil)-3-ferrosenilprop-2-en-1-on bileşiğinin sentezi

(26) bileşiği için genel veriler					
Kapalı Formül	Renk	M _a Teorik (M ⁺)	M _a Hesaplanan (M ⁺ -H)	E.N (°C)	% Verim
C ₂₃ H ₂₃ FeNO ₂	Kırmızı	401.1078	402,11514	171-172	92

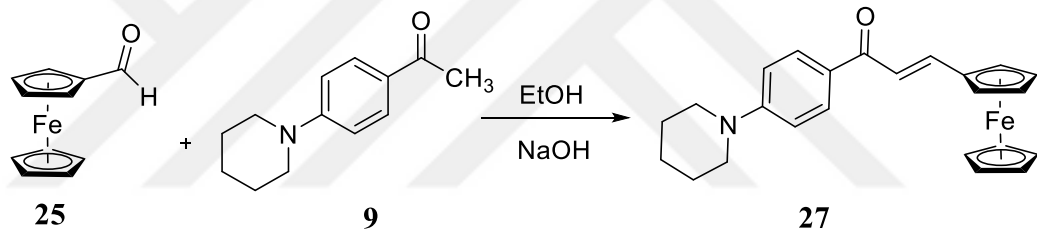
¹ H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,32 (4H, ü, J = 4,8 Hz, morfolin N(CH₂)₂), 3,87 (4H, ü, J = 4,8 Hz, morfolin O(CH₂)₂), 4,17 (4H, t, Fc), 4,27 (1H, t, Fc), 4,45 (2H, t, Fc),

4,58 (2H, t, Fc), 6,91 (2H, i, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,19 (1H, i, $J = 15,0$ Hz, H- α), 7,72 (1H, i, $J = 15,0$ Hz, H- β), 7,98 (2H, i, $J = 8,4$ Hz, Ar-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 47,6, 66,6, 68,8, 69,7, 71,1, 79,6, 113,5, 118,9, 129,2, 130,4, 145,0, 154,0, 187,6.

IR (ATR-Kit): 3092(Ar-C-H gerilmesi), 2962, 2854(R-C-H simetrik-asimetrik gerilmeleri), 1642(C=O gerilmesi), 1604(Konjuge C=C gerilmesi), 1578(Aromatik C=C gerilmesi), 1232, 1052(C-N-C gerilmesi), 1198(R-O-R asimetrik gerilmesi), 1118, 1028, 928 (Fc düzlem dışı gerilmeleri).

4.3.3 (E)-3-ferrosenil-1-(4-(piperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin (27) sentezi



Şekil 4.16 (E)-3-ferrosenil-1-(4-(piperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin sentezi

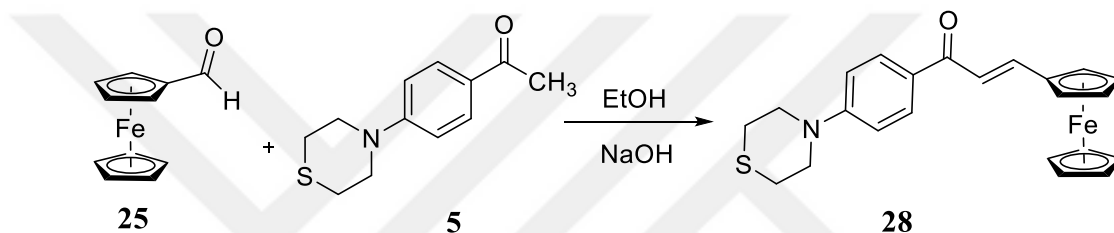
(27) bileşiği için genel veriler					
Kapalı Formül	Renk	M_a Teorik (M^+)	M_a Hesaplanan (M^+-H)	E.N ($^{\circ}\text{C}$)	% Verim
$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FeNO}$	Kırmızı	399,1286	400,13716	196-200	86

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,8 (6H, ç , piperidin $(\text{CH}_2)_3$), 3,40 (4H, ç , piperidin $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 4,19 (5H, t, Fc), 4,46 (2H, t, Fc), 4,60 (2H, t, Fc), 6,92 (2H, i, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,19 (1H, i, $J = 15,0$ Hz, H- α), 7,72 (1H, i, $J = 15,0$ Hz, H- β), 7,97 (2H, i, $J = 8,4$ Hz, Ar-H)

¹³C-NMR (125 MHz; **CDCl₃**) δ (ppm): 24,4, 25,4, 48,7, 68,8, 69,7, 70,9, 79,9, 113,5, 119,3, 127,7, 130,5, 144,3, 154,2, 187,4.

IR (ATR-Kit): 3100(Ar-C-H gerilmesi), 2938, 2858(R-C-H simetrik-asimetrik gerilmeleri), 1644(C=O gerilmesi), 1604(Konjuge C=C gerilmesi), 1578(Aromatik C=C gerilmesi), 1236, 1024(C-N-C gerilmesi), 1126, 1024, 922(Fc düzlem dışı gerilmeleri).

4.3.4 (E)-3-ferrosenil-1-(4-tiyomorfolinofenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin (28) sentezi



Şekil 4.17 (E)-3-ferrosenil-1-(4-tiyomorfolinofenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin sentezi

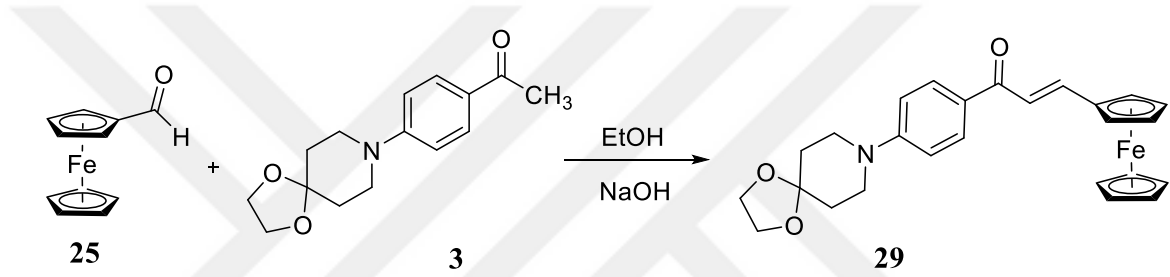
(28) bileşiği için genel veriler					
Kapalı Formül	Renk	M _a Teorik (M ⁺)	M _a Hesaplanan (M ⁺ -H)	E.N (°C)	% Verim
C ₂₃ H ₂₃ FeNOS	Sarı	417,085	418,09221	168-172	96

¹H-NMR (500 MHz, **CDCl₃**) δ (ppm): 2,75 (4H, ü, J = 5,0 Hz, tiyomorfolin S(CH₂)₂), 3,83 (4H, ü, J = 5,0 Hz, tiyomorfolin N(CH₂)₂), 4,19 (5H, t, Fc), 4,48 (2H, t, Fc), 4,61 (2H, t, Fc), 6,89 (2H, i, J = 8,7 Hz, Ar-H), 7,19 (1H, i, J = 15,3 Hz, H- α), 7,74 (1H, i, J = 15,3 Hz, H- β), 7,98 (2H, i, J = 8,7 Hz, Ar-H)

¹³C-NMR (125 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 25,9, 50,5, 68,8, 69,7, 71,0, 79,7, 113,9, 119,0, 128,4, 130,7, 144,8, 152,8, 187,5.

IR (ATR-Kit): 3100(Ar-C-H gerilmesi), 2974, 2904(R-C-H simetrik-asitmetrik gerilmeleri), 1642(C=O gerilmesi), 1606(Konjuge C=C gerilmesi), 1578(Aromatik C=C gerilmesi), 1226(C-N-C gerilmesi), 1104, 1028, 892(Fc düzlem dışı gerilmeleri), 688(C-S-C gerilmesi).

4.3.5 (E)-1-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)-3-ferrosenilprop-2-en-1-on bileşiğinin (29) sentezi



Şekil 4.18 (E)-1-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)-3-ferrosenilprop-2-en-1-on bileşiğinin sentezi

(29) bileşiği için genel veriler					
Kapalı Formül	Renk	M _a Teorik (M ⁺)	M _a Hesaplanan (M ⁺ -H)	E.N (°C)	% Verim
C ₂₆ H ₂₇ FeNO ₃	Koyu kırmızı	457,134	458,14125	220-224	82

¹ H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,84 (4H, ç, (CH₂)₂), 3,55 (4H, ç, N(CH₂)₂), 4,03 (4H, t, O(CH₂)₂), 4,19 (5H, t, Fc), 4,47 (2H, t, Fc), 4,61 (2H, t, Fc), 6,94 (2H, i, J = 8,3 Hz, Ar-H), 7,18 (1H, i, J = 15,3 Hz, H-α), 7,73 (1H, i, J = 15,3 Hz, H-β), 7,97 (2H, i, J = 8,3 Hz, Ar-H)

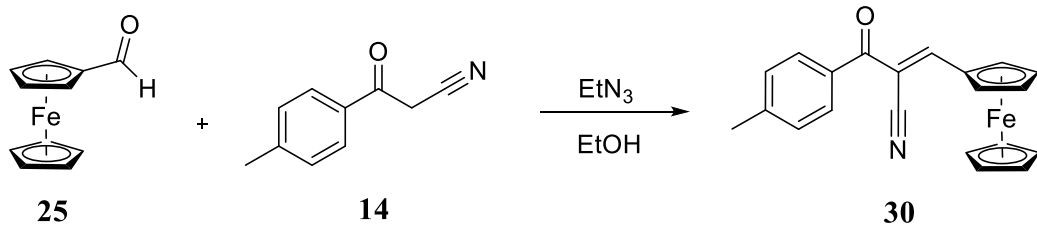
¹³C-NMR (125 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 34,3, 46,0, 64,4, 68,8, 69,7, 71,0, 79,8, 107,1, 113,8, 119,2, 128,2, 130,6, 144,6, 153,3, 187,5.

IR (ATR-Kit): 3086(Ar-C-H gerilmesi), 2956, 2880 (R-C-H simetrik-asimetrik gerilmeleri), 1644 (C=O gerilmesi), 1596 (Aromatik C=C gerilmesi), 1224 (C-N-C gerilmesi), 1186 (R-O-R asimetrik gerilmesi), 1102, 1026, 938 (Fc düzlem dışı gerilmeleri).

4.4 Siyanokalkon Bileşiklerinin Sentezi

Ferrosenkarboksaldehit ve nitril türevleri (**14**, **16**, **18**, **20**, **22**) karışımları 75°C'de Et₃N ve EtOH varlığında 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile takip edildi ve sonlandırıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Soğumuş olan koyu mor karışım üzerine su döküldü, süzüldü ve kurutuldu. Yağimsı madde gözlemlendi, kolonkromatografisi (2:1 hekzan/etilasetat) yapılarak yüksek verimlerle mor renkli saf ürün kristal halinde elde edildi.

4.4.1 (E)-3-ferrosenil-2-(4-metilbenzoil)akrilonitril bileşiğinin (**30**) sentezi



Şekil 4.19 (E)-3-ferrosenil-2-(4-metilbenzoil)akrilonitril bileşiğinin sentezi

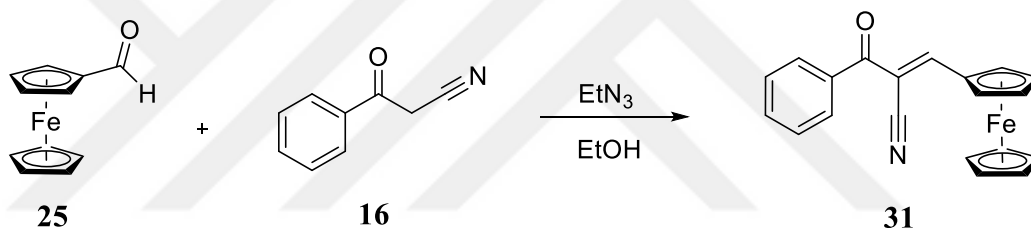
(30) bileşiği için genel veriler					
Kapalı Formül	Renk	M _a Teorik (M ⁺)	M _a Hesaplanan (M ⁺ -H)	E.N (°C)	% Verim
C ₂₁ H ₁₇ FeNO	Mor	355,0816	356,07265	110-112	64

¹H-NMR (500 MHz, **CDCl₃**) δ (ppm): 2,46 (3H, t, (CH₃)), 4,32 (5H, t, Fc), 4,81 (2H, t, Fc), 5,11 (2H, t, Fc), 7,33 (2H, i, $J = 7,85$ Hz, Ar-H), 7,81 (2H, i, $J = 7,95$ Hz, Ar-H), 8,15 (1H, t, β -H)

¹³C-NMR (125 MHz; **CDCl₃**) δ (ppm): 21,8, 69,7, 70,8, 72,1, 74,5, 74,9, 104,5, 118,8, 129,2, 134,0, 143,8, 159,7, 188,3.

IR (ATR-Kit): 3094(Ar-C-H gerilmesi), 2922(*p*-CH₃) C-H gerilmesi), 2208(CN gerilmesi), 1740(C=O gerilmesi), 1662(Aromatik C=C gerilmesi), 1608 (Konjuge C=C gerilmesi), 1104, 1004, 906(Fc düzlem dışı gerilmeleri).

4.4.2 (E)-2-benzoil-3-ferrosenilakrilonitril bileşiğinin (31) sentezi



Şekil 4.20 (E)-2-benzoil-3-ferrosenilakrilonitril bileşiğinin sentezi

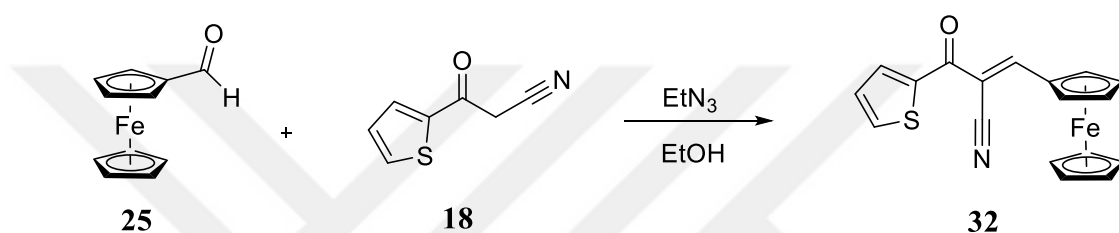
(31) bileşiği için genel veriler					
Kapalı Formül	Renk	M _a Teorik (M ⁺)	M _a Hesaplanan (M ⁺ -H)	E.N (°C)	% Verim
C ₂₀ H ₁₅ FeNO	Mor	341,0503	342,05793	114-116	61

¹H-NMR (500 MHz, **CDCl₃**) δ (ppm): 4,33 (5H, t, Fc), 4,83 (2H, t, Fc), 5,12 (2H, t, Fc), 7,54 (2H, ü, $J = 7,55$ Hz, Ar-H), 7,62 (1H, ü, $J = 7,55$ Hz, Ar-H), 7,88 (2H, i, $J = 7,3$ Hz, Ar-H), 8,17 (1H, t, β -H)

¹³C-NMR (125 MHz; **CDCl₃**) δ (ppm): 69,7, 70,8, 72,2, 74,7, 74,8, 104,4, 118,6, 128,5, 129,0, 132,8, 136,8, 160,1, 188,7.

IR (ATR-Kit): 3102(Ar-C-H gerilmesi), 2216(CN gerilmesi), 1714(C=O gerilmesi) ve 1640 (Konjuge C=C gerilmesi), 1582(Aromatik C=C gerilmesi), 1106, 1002, 894(Fc düzlem dışı gerilmeleri).

4.4.3 (E)-3-ferrosenil-2-(tiyofen-2-karbonil)akrilonitril bileşiğinin (32) sentezi



Şekil 4.21 (E)-3-ferrosenil-2-(tiyofen-2-karbonil)akrilonitril bileşiğinin sentezi

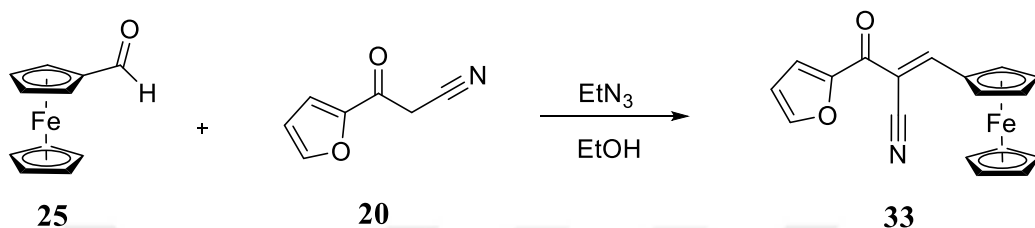
(32) bileşiği için genel veriler					
Kapalı Formül	Renk	M _a Teorik (M ⁺)	M _a Hesaplanan (M ⁺ -H)	E.N (°C)	% Verim
C ₁₈ H ₁₃ FeNOS	Mor	347,0067	348,01366	123	48

¹H-NMR (400 MHz, **CDCl₃**) δ (ppm): 4,37 (5H, t, Fc), 4,94 (2H, t, Fc), 5,17 (2H, t, Fc), 7,33 (1H, t, Ar-H), 8,10 (2H, t, Ar-H), 8,37 (1H, t, β -H)

¹³C-NMR (125 MHz; **CDCl₃**) δ (ppm): 70,64, 71,87, 74,67, 102,52, 118,36, 128,76, 133,89, 135,62, 141,44, 159,61, 178,59.

IR (ATR-Kit): 3022(Ar-C-H gerilmesi), 2214(CN gerilmesi), 1718(C=O gerilmesi), 1624 (Konjuge C=C gerilmesi), 1548(Aromatik C=C gerilmesi), 664(CH₂-S-CH₂ gerilmesi), 852(C-S-C düzlemdışı titreşimi), 1104, 1004, 888(Fc düzlem dışı gerilmeleri).

4.4.4 (E)-3-ferrosenil-2-(furan-2-karbonil)akrilonitril bileşiğinin (33) sentezi



Şekil 4.22 (E)-3-ferrosenil-2-(furan-2-karbonil)akrilonitril bileşiğinin sentezi

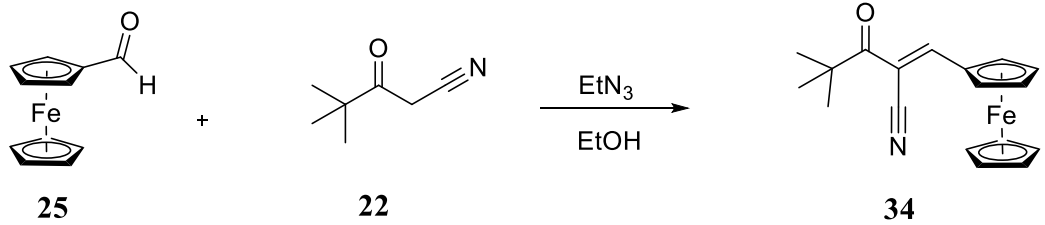
(33) bileşiği için genel veriler					
Kapalı Formül	Renk	M _a Teorik (M ⁺)	M _a Hesaplanan (M ⁺ -H)	E.N (°C)	% Verim
C ₁₈ H ₁₃ FeNO ₂	Mor	331,0296	332,03440	108-112	63

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,31 (5H, t, Fc), 4,84 (2H, t, Fc), 5,14 (2H, t, Fc), 6,63 (1H, t, Ar-H), 7,75 (2H, t, Ar-H), 8,45 (1H, t, β -H)

¹³C-NMR (125 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 70,9, 72,4, 74,9, 75,0, 101,5, 112,6, 118,9, 120,5, 147,4, 151,0, 160,2, 172,8.

IR (ATR-Kit): 3090(Ar-C-H gerilmesi), 2210(CN gerilmesi), 1720(C=O gerilmesi) ve 1644 (Konjuge C=C gerilmesi), 1548(Aromatik C=C gerilmesi), 1296(C-O-C asimetrik gerilme), 1116, 1006, 884 (Fc düzlem dışı gerilmeleri).

4.4.5 (E)-2-(ferrosenilmetilen)-4,4-dimetil-3-oksopentannitril bileşiğinin (34) sentezi



Şekil 4.23 (E)-2-(ferrosenilmetilen)-4,4-dimetil-3-oksopentannitril bileşiğinin sentezi

(34) bileşiği için genel veriler					
Kapalı Formül	Renk	M _a Teorik (M ⁺)	M _a Hesaplanan (M ⁺ -H)	E.N (°C)	% Verim
C ₁₈ H ₁₉ FeNO	Mor	321,0816	322,08772	87-89	68

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,41 (9H, t, C(CH₃)₃), 4,27 (5H, t, Fc), 4,76 (2H, ü, J = 1,8 Hz, Fc), 5,08 (2H, ü, J = 1,8 Hz, Fc), 8,25 (1H, t, β -H)

¹³C-NMR (125 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 26,5, 44,1, 70,6, 72,2, 74,2, 74,8, 101,5, 119,8, 160,3, 198,2.

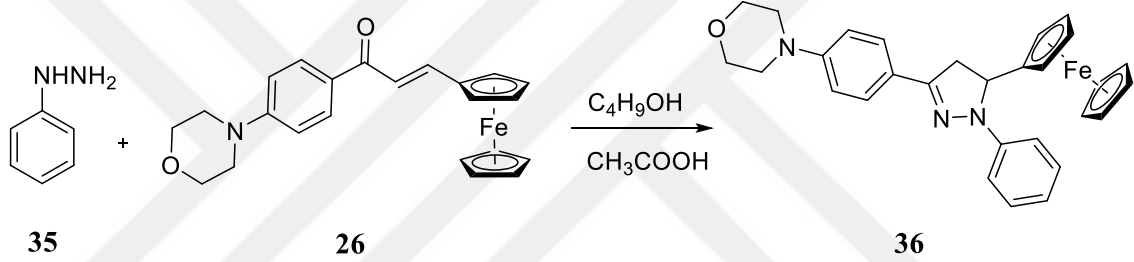
IR (ATR-Kit): 2966(R-C-H gerilmesi), 2208(CN gerilmesi), 1674(C=O gerilmesi) ve 1554 (Konjuge C=C gerilmesi), 1400, 1358(C-(CH₃)₃ düzlem içi eğilmeleri), 1258, 1210(C-(CH₃)₃ düzlem dışı eğilmeleri), 1132, 1060, 986 (Fc düzlem dışı gerilmeleri).

4.5 Pirazol Halkası İçeren Ferrosen Sübstitüe Bileşiklerin Sentezi

İki ağızlı balona (E)-3-ferrosenil-1-(4-tiyomorfolinofenil)prop-2-en-1-on (**28**) (1 mmol - 417 mg) ve fenilhidrazin (3,4 mmol - 367 mg) tartılarak üzerine bütanol (6 mL) ilave

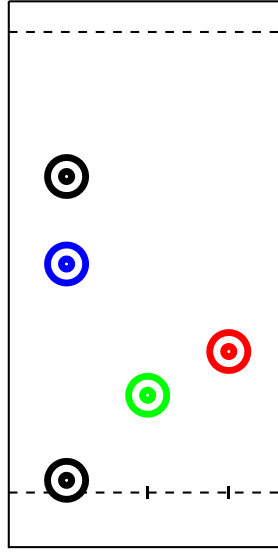
edildi. Daha sonra asetik asit (4 mL) ve su (1,25 mL) iki ağızlı balonda bulunan karışıma sırayla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, manyetik karıştırıcılı ısıtıcıda 75°C’de 12 saat karıştırıldı ve İTK ile ürün oluşumu her 1 saatte kontrolü sağlanarak 12.saatin sonunda reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilerek ve su karışımına (100 mL) döküldü ve sonrasında süzüldü. Süzgeç kadığındaki katı ve süzüntünün İTK’sına bakılarak kolon kromatografisi yapılmasına karar verildi. Elde edilen katı, hekzan/etil asetat (4:1) çözücü karışımı ile kolon kromatografisi tekniği kullanılarak saflaştırıldı. Elde edilen ürünler ve spektral analiz sonuçları aşağıda detaylandırılmıştır.

4.5.1 5-ferrosenil-3-(4-morfolinofenil)-1-fenil-4,5-dihidro pirazol bileşiğinin (36) sentezi



Şekil 4.24 5-ferrosenil-3-(4-morfolinofenil)-1-fenil-4,5-dihidro pirazol bileşiğinin (36) sentezi

(36) bileşiği için genel veriler					
Kapalı Formül	Renk	M _a Teorik (M ⁺)	M _a Hesaplanan (M ⁺ -H)	E.N (°C)	% Verim
C ₂₉ H ₂₉ FeN ₃ O	Sarı	491,166	492,17268	175	21



Şekil 4.25 (36) için örnek tabaka

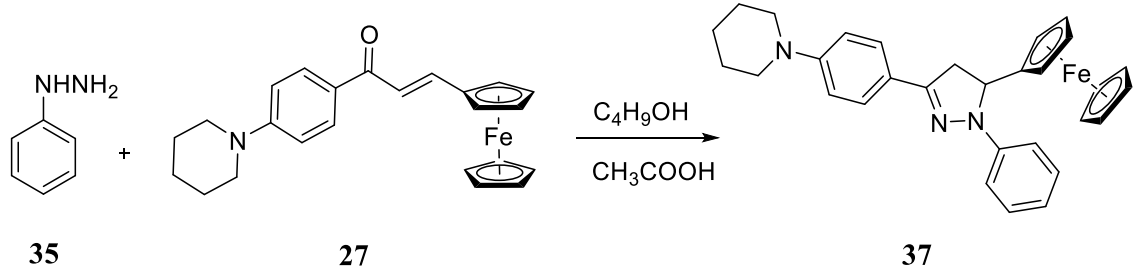
● Kalkon , ● (36), ● Fenilhidrazin, ● Safsızlık

¹H-NMR (500 MHz, **CDCl₃**) δ (ppm): 3,27 (4H, $\ddot{u}$, $J = 4,8$ Hz, morfolin $N(CH_2)_2$), 3,73 (1H, $\ddot{i}$, $J = 16,5; 5,7$ Hz), 3,80 (1H, $\ddot{i}$, $J = 16,5; 11,3$ Hz), 3,91 (4H, $\ddot{u}$, $J = 4,8$ Hz, morfolin $O(CH_2)_2$), 4,15 (8H, t, Fc), 4,21 (1H, t, Fc), 5,00 (1H, $\ddot{i}$, $J = 11,3; 5,7$ Hz, H5), 6,81 (1H, $\ddot{u}$, $J = 7,2$ Hz, Ar-H), 6,98 (2H, i, $J = 8,8$ Hz, Ar-H), 7,19 (2H, i, $J = 7,8$ Hz, Ar-H) 7,23-7,28 (2H, $\mathring{c}$, Ar-H), 7,77 (2H, i, $J = 8,8$ Hz, Ar-H)

¹³C-NMR (100 MHz; **CDCl₃**) δ (ppm): 42,29, 48,74, 59,18, 66,82, 67,09, 67,68, 67,97, 68,22, 68,67, 90,92, 113,91, 115,16, 118,83, 124,35, 127,0, 128,78, 130,4, 145,81, 151,40.

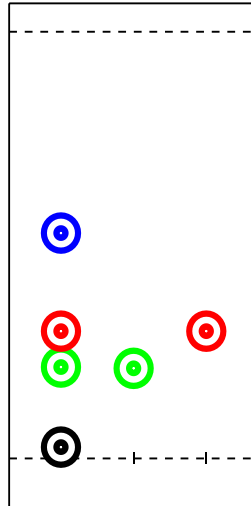
IR (ATR-Kit): 3092(Ar-C-H gerilmesi), 2964, 2822(R-C-H simetrik-asimetrik gerilmeleri), 1600(Aromatik C=C gerilmesi), 1232, 1070(C-N-C gerilmeleri), 1178(R-O-R asimetrik gerilmesi), 1112, 1000, 928 (Fc düzlem dışı gerilmeleri).

4.5.2 5-ferrosenil-3-(4-piperidinofenil)-1-fenil-4,5 dihidro pirazol bileşiğinin (37) sentezi



Şekil 4.26 5-ferrosenil-3-(4-piperidinofenil)-1-fenil-4,5-dihidro pirazol bileşiğinin (37) sentezi

(37) bileşiği için genel veriler					
Kapalı Formül	Renk	M _a Teorik (M ⁺)	M _a Hesaplanan (M ⁺ -H)	E.N (°C)	% Verim
C ₃₀ H ₃₁ FeN ₃	Koyu sarı	489,1867	490,19280	156-158	18



Şekil 4.27 (37) için örnek tabaka

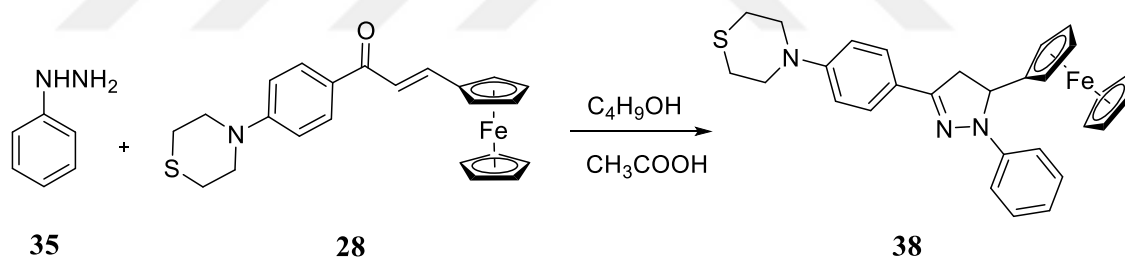
● Kalkon, ● (37), ● Fenilhidrazin, ● Safsızlık

¹H-NMR (500 MHz, **CDCl₃**) δ (ppm): 1,59-1,66, (3H, ϕ , piperidin (CH₂)₃), 1,72-1,77, (3H, ϕ , piperidin (CH₂)₃), 3,28 (4H, $\ddot{u}$, J = 5,5 Hz, piperidin N(CH₂)₂), 3,72 (1H, ii, J = 16,5; 5,7 Hz, H₄), 3,75 (1H, ii, J = 16,5; 11,3 Hz), 4,15 (8H, t, Fc), 4,21 (1H, t, Fc), 4,98 (1H, ii, J = 11,3; 5,7 Hz, H₅), 6,81 (1H, $\ddot{u}$, J = 7,2 Hz, Ar-H), 6,99 (2H, i, J = 8,7 Hz, Ar-H), 7,18 (2H, i, J = 7,8 Hz, Ar-H) 7,22-7,28 (2H, ϕ , Ar-H), 7,74 (2H, i, J = 8,8 Hz, Ar-H)

¹³C-NMR (100 MHz; **CDCl₃**) δ (ppm): 24,34, 25,66, 42,35, 49,86, 59,14, 67,11, 67,62, 67,93, 68,20, 68,65, 91,02, 113,87, 115,59, 118,66, 123,08, 126,96, 128,75, 145,96, 148,10, 152,18.

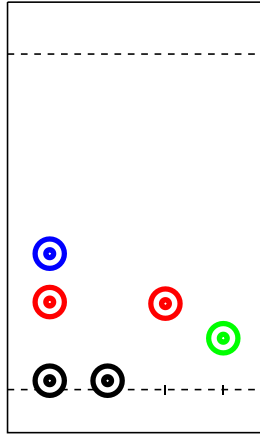
IR (ATR-Kit): 3094(Ar-C-H gerilmesi), 2844, 2920 (R-C-H simetrik-asimetrik gerilmeleri), 1598 (Aromatik C=C gerilmesi), 1240, 1066 (C-N-C gerilmeleri), 1112, 1000, 928(Fc düzlem dışı gerilmeleri).

4.5.3 5-ferrosenil-3-(4-tiyomorfolinofenil)-1-fenil-4,5-dihidro pirazol bileşiğinin (38) sentezi



Şekil 4.28 5-ferrosenil-3-(4-tiyomorfolinofenil)-1-fenil-4,5-dihidro pirazol bileşiğinin (38) sentezi

(38) bileşiği için genel veriler					
Kapalı Formül	Renk	M _a Teorik (M ⁺)	M _a Hesaplanan (M ⁺ -H)	E.N (°C)	% Verim
C ₂₉ H ₂₉ FeN ₃ S	Sarı	507,1432	508,14874	160-164	24



Şekil 4.29 (38) için örnek tabaka

● Kalkon, ● (38), ● Fenilhidrazin, ● Safsızlık

¹H-NMR (500 MHz, **CDCl₃**) δ (ppm): 2,78 (4H, t, tiyomorfolin S(CH₂)₂), 3,69 (4H, ü, J = 5,0 Hz, tiyomorfolin N(CH₂)₂), 3,73-3,79, (2H, ç, pirazolin H4), 4,16 (8H, t, Fc), 4,22 (1H, t, Fc), 5,02 (1H, i, J = 5.5 Hz, H5), 6,81 (1H, ü, J = 7,2 Hz, Ar-H), 6,96 (2H, t, , Ar-H), 7,18 (2H, i, J = 7,8 Hz, Ar-H) 7,24-7,28 (2H, ç, Ar-H), 7,76 (2H, i, J = 8,8 Hz, Ar-H)

¹³C-NMR (100 MHz; **CDCl₃**) δ (ppm): 26,43, 42,28, 51,46, 59,17, 67,09, 67,69, 68,00, 68,26, 90,98, 113,95, 116,19, 118,86, 123,83, 127,14, 128,76, 145,75, 147,74, 150,91.

IR (ATR-Kit): 3088(Ar-C-H gerilmesi), 2816, 2912(R-C-H simetrik-asitmetrik gerilmeleri), 1600(Aromatik C=C gerilmesi) , 1226, 1086(C-N-C gerilmeleri), 1104, 1000, 894 (Fc düzlem dışı gerilmeleri), 692(C-S-C gerilmesi).

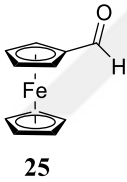
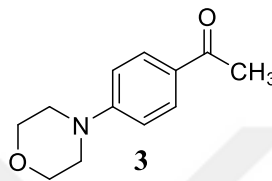
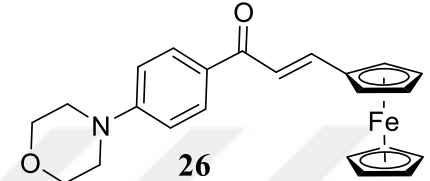
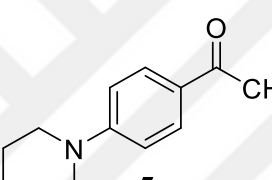
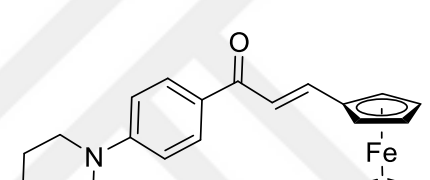
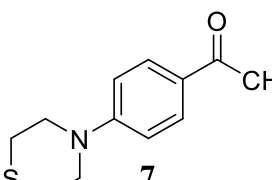
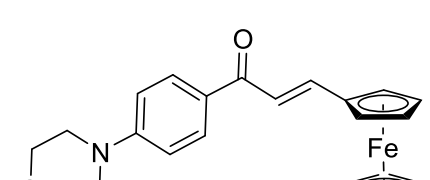
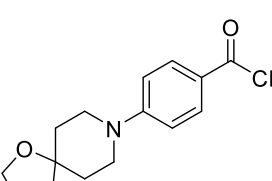
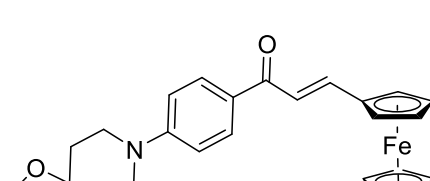
5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Organometalik sınıfının önemli bir üyesi olan ferrosen, organik çözücülerde iyi çözünmesi, tersinir redoks kabiliyetine sahip olması gibi birçok fiziksel ve kimyasal avantaja sahip olması nedeniyle araştırmacıların ilgi odağında olan bir molekül olarak karşımıza çıkmaktadır. Ferrosen substitüe bileşikler hakkında yapılan çalışmalar; yakıt güçlendirici etki, polimerleşme ve yeni ilaç analogları gibi geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Araştırmacılar, düşük toksisite göstermeleri nedeniyle yeni ilaç çalışmaları için ferrosen substitüe bileşikleri daha merkezi bir konuma yerleştirmektedir. Bu amaçla, yeni ferrosen substitüe kalkon/siyanokalkon ve pirazol bileşikleri sentezlenmiş ve yapıları çeşitli spektral analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Ayrıca, herbir bileşik grubunun teorik, sensör ve antikanser gibi çeşitli uygulama alanları üzerine çalışmalar devam etmektedir.

Tez kapsamında öncelikle, 4-florasetofenon ve 4-florbenzaldehit'in, heterohalkalı sekonder aminlerle (1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD), tiyomorfolin, morfolin ve piperidin) ultrases destekli nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarından dört farklı 4-substitue-asetofenon, 1-(4-morfolinofenil)etan-1-on (3), 1-(4-(piperidin-1-il)fenil)etan-1-on (5), 1-(4-tiyomorfolinofenil)etan-1-on (7), 1-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)etan-1-on (9) türevi ve 4-morfolinobenzaldehit (11) bileşiği, reaksiyonlarda kullanılmak üzere yüksek verimlerle sentezlenmiştir (Çizelge 3.1). Elde edilen heterohalkalı amin substitüe ketonların (3, 5, 7, 9) ve aldehit (11) bileşiğinin, NaOH ve EtOH koşullarında ferrosenkarboksialdehit (25) ve asetilferrosen (23) ile claisen schmidt kondenzasyonu aracılığıyla reaksiyonları çalışılmış, 3-ferrosenil türevleri (26, 27, 28, 29) sırasıyla %92, %86, %96, %82 ve 1-ferrosenil %84 (24) verimlerle sentezlenmiştir (Şekil 2.4) (Çizelge 5.1, Çizelge 5.2). Ferrosenil kalkon türevlerine ait FTIR spektrumları incelendiğinde, aromatik ve alifatik C-H gruplarına ait gerilme pikleri sırasıyla 3090, 2960 cm^{-1} 'de gözlenirken; keton karboniline ait C=O gerilme titreşimi 1640 cm^{-1} civarında gözlenmiştir. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde sentezlenen bileşiklerin yapısında bulunan alifatik ve aromatik hidrojen ve karbon atomlarına ait sinyallerin tamamı, beklenen bölgelerde tespit edilmiştir. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumlarında, yapıyı destekleyen önemli ve ayırt edici piklerden

biri olan alfa-beta protonlarının $J = 15.0$ Hz ile eşleşerek 7,15 ve 7,70 ppm civarında rezonansa geldiği bulunmuştur. Bunun yanında, 4,17 ve 4,61 ppm de rezonansa gelen ferrosene ait dokuz protonun varlığı yapıyı desteklemektedir. Ayrıca ^{13}C -NMR spektrumunda 190 ppm civarındaki pik $\text{C}=\text{O}$ grubunun varlığını kanıtlamaktadır.

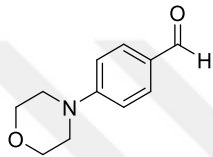
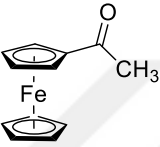
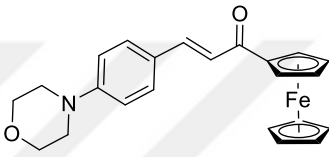
Çizelge 5.1 3- ferrosenil kalkonların (26, 27, 28, 29) sentezi

Aldehit	Keton	α,β -Doymamış Keton (Kalkon)	% Verim
 25	 3	 26	92
	 5	 27	86
	 7	 28	96
	 9	 29	82

Sentezlenen yeni ferrosenil kalkon bileşiklerinin bor katkılı elmas elektrot üzerindeki elektrooksidasyonu döngüsel, diferansiyel darbe ve kare dalga voltametrisi kullanılarak

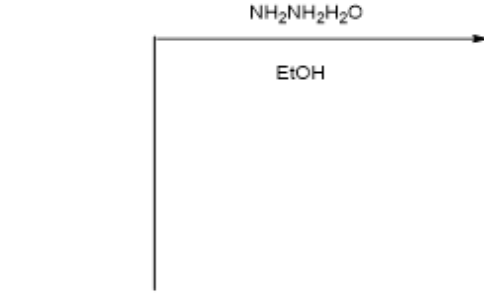
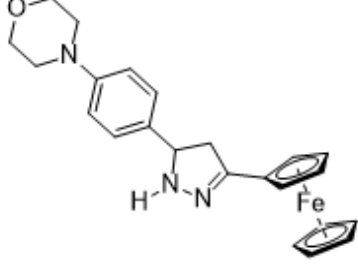
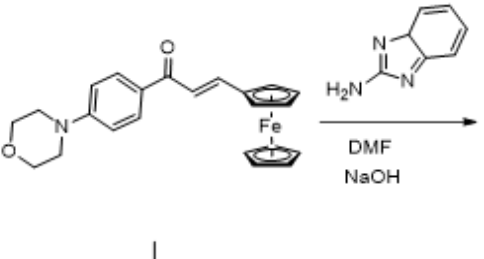
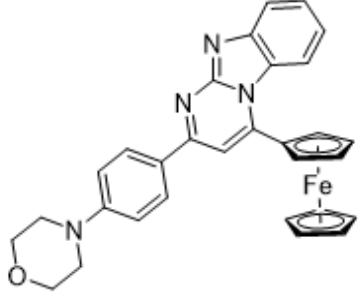
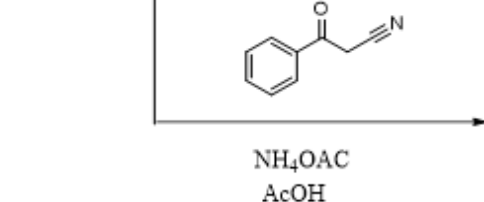
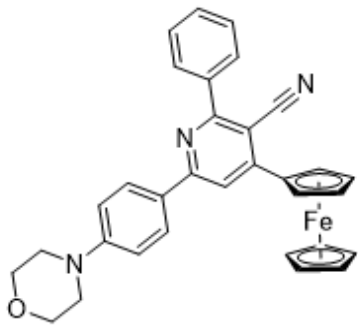
incelenmiştir. Tepe akımı ve potansiyeller üzerinde pH, konsantrasyon, tarama hızı ve tamponun bileşimi arasındaki ilişkiyi incelemek için bir araştırma yapılmıştır. Geniş bir aralıkta (pH 2-11) **24** 'ün oksidasyon sinyaline ilişkin en iyi tepe akımının ve pik şeklinin pH 4 britton-robinson tamponunda gözlemlendiği sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak; bileşik **24**'ün hızlı ve hassas tayini için yeni tip bir sensör geliştirilebileceği ortaya konmuştur.

Çizelge 5.2 1- ferrosenil kalkon (α,β -doymamış keton) (**24**) sentezi

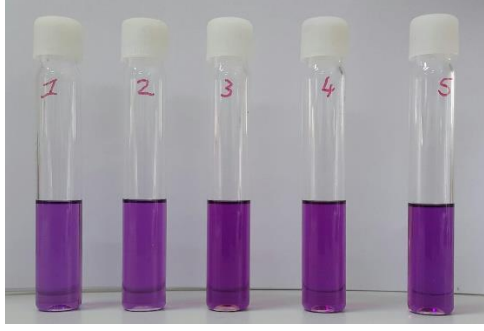
Aldehit	Keton	α,β -Doymamış Keton (Kalkon)	% Verim
 11	 23	 24	84

Kalkonlar, piridin, pirimidin, pirazol ve oksazol gibi önemli biyolojik aktivitelere sahip bileşiklerin sentezinde iyi bilinen önemli ara maddelerdir. Bu amaçla, sentezlenen ferrosenil kalkonların **26, 27, 28, 29** çeşitli reaktiflerle halkalaşma reaksiyonları çalışılmıştır (Çizelge 5.6). İlk olarak, piridin türevlerinin sentezi hedeflenerek, 3-oksopropannitrillerle (**14-22**) ferrosenil kalkonların reaksiyonları denenmiş, siyanokalkon ara ürününün olduğu yapılan analizler sonucunda belirlenmiştir. Hedeflenen ürüne ulaşabilmek için, çeşitli yöntemler denenmiş, ancak reaksiyonların ara ürün basamağında kaldığı tespit edilmiştir (Çizelge 5.3).

Çizelge 5.3 Halka kapatma için denenen alternatif reaksiyonlar

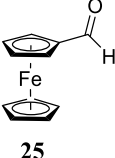
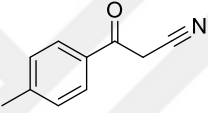
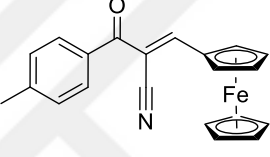
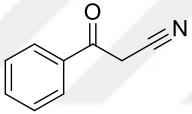
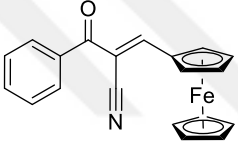
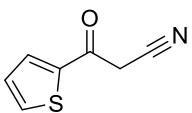
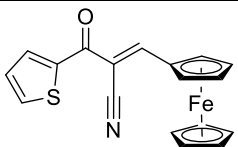
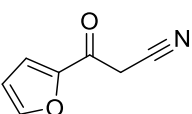
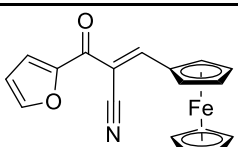
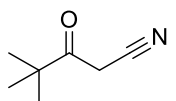
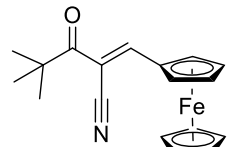
Genel sentez şeması	Hedeflenen ürün	Sonuç
		Reaksiyon vermedi.
		Reaksiyon vermedi.
		Reaksiyon vermedi.

Siyanokalkon bileşiklerinin de birçok heterohalkalı bileşik sentezinde kullanıldığı bilinmektedir. Bu amaçla, ara ürün olarak elde edildiği reaksiyonlara ek olarak, ferrosenaldehit'in 3-oksopropannitrillerle kondenzasyonundan yüksek verimlerle sentezlenmiştir (Çizelge 5.4). Elde edilen alfa-siyano kalkonlar (Şekil 5.1; **30-34**) orijinal bileşikler olup, yapı karakterizasyonu, FT-IR, NMR (^1H -NMR ve ^{13}C NMR) ve MS analizleri ışığında gerçekleştirilmiştir ve UV-vis spektrumları alınmıştır.



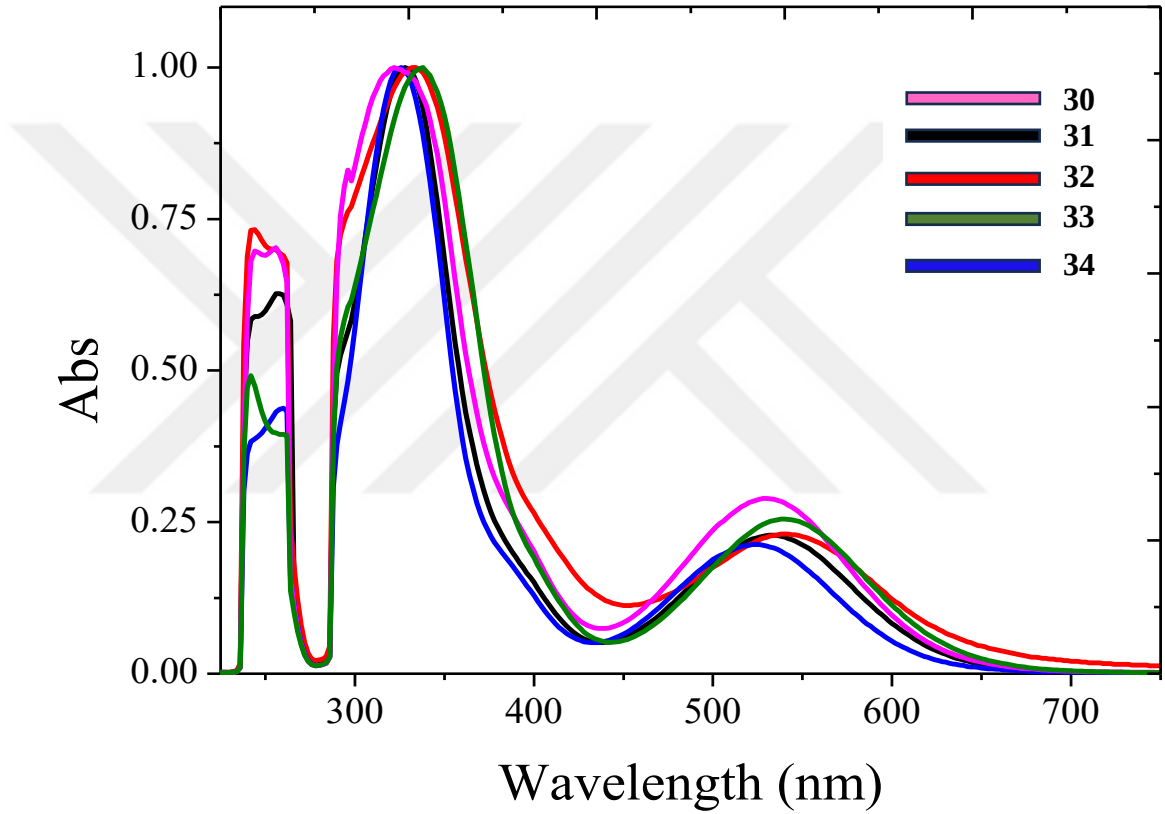
Şekil 5.1 Siyanokalkon çözeltilerinin dijital fotoğrafı (30-34)

Çizelge 5.4 Siyanokalkon türevlerinin (30, 31, 32, 33, 34) sentezi

Aldehit	Keton	- α,β -Doymamış Keton (Kalkon)	% Verim
 25	 14	 30	64
	 16	 31	61
	 18	 32	48
	 20	 33	63
	 22	 34	68

UV-Vis spektrumları için **30-34** bileşiklerinin THF içerisindeki 1×10^{-4} M'lık çözeltileri kullanılmıştır. Ölçüm süresince çözeltiler karanlıkta oda sıcaklığında tutulmuş ve 1 cm'lik kuvars hücreler kullanılmıştır. Çözeltilerin UV-vis spektrumları Shimadzu UV-1800 spektrofotometresi 200-1100 nm arasında kaydedilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin (**30, 31, 32, 33 ve 34**) soğurma spektrumları Şekil 5.2'de ve fotofiziksel parametreler Çizelge 5.5'te verilmiştir.



Şekil 5.2 Ferrosen süstitüe-Siyanokalkon türevlerinin UV absorpsiyon grafiği

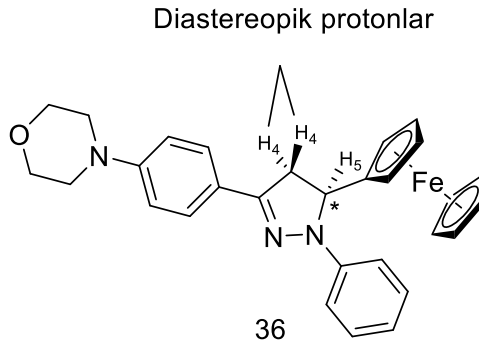
Çizelge 5.5 Fotofiziksel parametreler

Bileşik	λ_{abs} (maks/nm)	ϵ ($M^{-1}cm^{-1}$)	FWHM (nm)
30	254 / 324 / 530	12540 / 17800 / 5220	29 / 82 / 115
31	258 / 327 / 531	7800 / 12650 / 2890	29 / 61 / 110
32	242 / 332 / 540	6120 / 8370 / 1930	25 / 85 / 142
33	242 / 336 / 539	7600 / 15700 / 4060	27 / 79 / 117
34	259 / 324 / 524	5510 / 12570 / 2620	29 / 58 / 108

Bileşiklerin UV/Vis spektrumunda üç absorpsiyon bandı gözlenmektedir. Tüm bileşikler benzer soğurma özellikleri göstermiştir. En düşük enerji soğurmalarına ait bantlar 539-534 nm'de, UV bölgesinde gözlenen en yoğun bantlar 336-324 nm'de, en güçlü soğurma bantları ise maksimum 259-242 nm'de gözlenmiştir. Görünür bölgedeki soğurma bantları oldukça yayvan UV bölgesindekiler nispeten keskindir. Görünür bölgedeki absorpsiyon 450-670 nm gibi geniş bir aralığı kapsamaktadır.

Ferrosenin üç ana absorpsiyon bandı 440 nm, 325 ve uzak UV bölgededir. Buna göre ferrosen ile konjuge kalkon birimlerinin varlığı, özellikle d-d geçişlerine atfedilen geçişlerini batokromik olarak yaklaşık 90 nm kaydırmıştır. Batokromik etki sırasıyla tiyofen, furan, fenil, 4-metilfenil ve tersiyer bütıl süstitüsyonu ile azalmıştır. Ancak ultraviyole bölgede (336-324 nm) gözlenen piklerin konumları değişmemiştir. Aromatik grupların varlığının tüm dalga boylarında molar soğurma katsayılarını önemli ölçüde artırdığı gözlemlenmiştir. Örneğin 4-metilfenil (**30**) ve tersiyer bütıl (**34**) süstitüe bileşiklerin görünür bölgedeki molar absorpsiyon katsayıları sırasıyla 5220 ve 2620 ($M^{-1} cm^{-1}$)'dir. Benzer durum UV bölgedeki soğurma bantları için de geçerlidir.

Sentezlenen 3- ferrosenil kalkonların (α,β -doymamış ketonların) (**26**, **27**, **28**, **29**) fenilhidrazin ile halkalaşma reaksiyonları gerçekleştirilmiş, yeni ferrosen- pirazol hibrit (Çizelge 5.6; **36**, **37**, **38**), bileşikleri elde edilmiştir. Bileşiklerin yapıları , FT-IR, NMR (1H NMR ve ^{13}C NMR) ve MS analizleri ışığında aydınlatılmıştır. 1H NMR spekturumu incelendiğinde H4 diastereopik protonların, ikilinin ikilisi şeklinde 3,70-3,80 ppm arasında rezonansa geldiği tespit edilmiştir. H5 protonununda 5 ppm'de ikilinin ikilisi olarak rezonansa geldiği belirlenmiştir.



Şekil 5.3 Diastereotopik protonların gösterimi

Çizelge 5.6 Pirazol halkası içeren ferrosen süstitüe bileşiklerin (**36**, **37**, **38**) sentezi

	α,β-Doymamış Keton (Kalkon)	Pirazol Halkası İçeren FC Süstitüe Bileşikler	% Verim
 35	 26	 36	21
	 27	 37	18
	 28	 38	24

Ayrıca sentezlenen ferrosen-pirazol bileşiklerinin, insan akciğer kanser hücre hattı (A549), meme kanseri hücre hattı (MCF-7) ve insan normal embriyonik böbrek hücre hattı (HEK-293T) üzerinde test edilmiştir (Sitotoksitite aktivite çalışmaları; Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasotik Ana Bilim Dalı laboratuvarında Doç.Dr. Senem Akkoç tarafından gerçekleştirilmiştir) (Çizelge 5.7).

Çizelge 5.7 Pirazol halkası içeren ferrosen bileşiklerinin antikanser verileri

IC ₅₀ (μM)			
Bileşik No	A549	MCF-7	HEK-293T
36	108.40	127.40	287.20
37	157.50	136.80	*
38	74.25	416.20	*
Cisplatin	13.32	9.27	13.53

*Çalışılmaktadır.

Tez kapsamında sentezlenen tüm bileşiklerin, kütle spektrumları HR-MS yöntemi ile kaydedilmiştir. Kaydedilen kütle spektrumlarında tüm bileşiklere ait iyon pikleri [MH]⁺ gözlenmiştir (Çizelge 5.8). Kütle spektrumları EKLER bölümünde sunulmuştur. Moleküler iyon piklerinin gözlenebilmesi, tasarlanan bileşiklerin oluştuğuna dair önemli bilgiler sunmuştur.

Çizelge 5.8 HRMS verileri

HR-MS			
Bileşik Numarası	Molekül Kapalı Formu	M ⁺ -H (Teorik)	M ⁺ -H (Bulunan)
26	C ₂₃ H ₂₃ FeNO ₂	401,1078 g/mol	402,11514 g/mol
27	C ₂₄ H ₂₅ FeNO	399,1286 g/mol	400,13716 g/mol
28	C ₂₃ H ₂₃ FeNOS	417,085 g/mol	418,09221 g/mol
29	C ₂₆ H ₂₇ FeNO ₃	457,134 g/mol	458,14125 g/mol
30	C ₂₁ H ₁₇ FeNO	355,0816 g/mol	356,07265 g/mol
31	C ₂₀ H ₁₅ FeNO	341,0503 g/mol	342,05793 g/mol
32	C ₁₈ H ₁₃ FeNOS	347,0067 g/mol	348,01366 g/mol
33	C ₁₈ H ₁₃ FeNO ₂	331,0296 g/mol	332,03440 g/mol
34	C ₁₈ H ₁₉ FeNO	321,0816 g/mol	322,08772 g/mol
36	C ₂₉ H ₂₉ FeN ₃ O	491,166 g/mol	492,17268 g/mol
37	C ₃₀ H ₃₁ FeN ₃	489,1867 g/mol	490,19280 g/mol
38	C ₂₉ H ₂₉ FeN ₃ S	507,1432 g/mol	508,14874 g/mol

Sonuç olarak, ferrosenil kalkonların sentezinde çıkış bileşiği olarak kullanılan keton (Çizelge 3.1; **3, 5, 7, 9**) ve aldehit (**11**) bileşikleri sentezlenmiş, asetilferrosen (**23**) ve ferrosenilkarboksialdehit (**25**) ile Claisen-Schmidt kondenzasyonu aracılığıyla reaksiyonları çalışılmıştır. 1-Ferrosenil (Çizelge 5.2; **24**) ve 3-ferrosenil (Çizelge 5.1; **26, 27, 28, 29**) kalkonlar yüksek verimlerle elde edilmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin yapıları spektral analiz yöntemleri ile aydınlatılmış ve sensör çalışmaları yapılmıştır.

β -Ketonitriller (Çizelge 3.2; **14, 16, 18, 20, 22**) sentezlenmiş ve ferrosenilkarboksialdehit (**25**) ile reaksiyonları çalışılarak siyanokalkon bileşikleri (Çizelge 5.4; **30, 31, 32, 33, 34**) sentezlenmiştir. Sentezlenen siyanokalkan bileşiklerinin spektral analizleri ve UV çalışmaları (Çizelge 5.5) yapıldı. Teorik çalışmaları devam etmektedir.

Son olarak, sentezlenen kalkon bileşiklerinin (**26, 27, 28, 29**) halkalaşmaları çalışılarak 3 farklı ferrosenil pirazol türevi (Çizelge 5.6; **36, 37, 38**) elde edilmiştir. Elde edilen bu ürünlerin spektral yöntemlerle yapıları aydınlatılmış ve çeşitli insan kanser hücre hatları üzerinde testleri gerçekleştirilmiştir (Çizelge 5.7).

KAYNAKLAR

- A. Pejović, I. Damljanović, D. Stevanović, M. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, N. Radulović, R. D. Vukićević, 2012. Antimicrobial ferrocene containing quinolinones: Synthesis, spectral, electrochemical and structural characterization of 2-ferrocenyl-2, 3-dihydroquinolin-4 (1H)-one and its 6-chloro and 6-bromo derivatives. *Polyhedron*, 31(1), 789-795.
- A. Singh, J. Gut, P. Rosenthal, V. Kumar, 2017. 4-Aminoquinoline-ferrocenyl-chalcone conjugates: Synthesis and anti-plasmodial evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 125, 269-277.
- A.G. Harry, J.P. Murphy, N. O'Donovan, J. Crown, D.K. Rai, P.T.M. Kenny, 2017. The synthesis, structural characterization and biological evaluation of novel N- {para-(ferrocenyl) ethynyl benzoyl} amino acid and dipeptide methyl and ethyl esters as anticancer agents. *Journal of Organometallic Chemistry*, 846, 379-388.
- A.G. Harry, W.E. Bulter, J.C. Manton, M.T. Pryce, N. O'Donovan, J. Crown, D.K. Rai, P.T.M. Kenny, 2014. The synthesis, structural characterization and in vitro anticancer activity of novel 1-alkyl-1'-N-meta-(ferrocenyl) benzoyl dipeptide esters and novel 1-alkyl-1'-N-ortho-(ferrocenyl) benzoyl dipeptide esters. *Journal of Organometallic Chemistry*, 766, 1-12.
- A.J. Salmon, M.L. Williams, Q.K. Wu, J. Morizzi, D. Gregg, S.A. Charman, D. Vullo, C.T. Supuran, S.A. Poulsen, 2012. Metallocene-based inhibitors of cancer-associated carbonic anhydrase enzymes IX and XII. *Journal of medicinal chemistry*, 55(11), 5506-5517.
- Antuf'eva, A. D., Zhulanov, V. E., Dmitriev, M. B., Mokrushin, I. G., Shklyaeva, E. V., & Abashev, G. G. (2017). New nitrogen heterocycles containing a ferrocene fragment: optical and physicochemical properties. *Russian Journal of General Chemistry*, 87, 470-478.
- Aslan, H., Öktemer, A., Dal, H., & Hökelek, T. (2017). Synthesis of ferrocene substituted dihydrofuran derivatives via manganese (III) acetate mediated radical addition-cyclization reactions. *Tetrahedron*, 73(51), 7223-7232.
- B. Li, X. Zhu, Y. Guo, Y.P. Ren, Z.D. Jia, J.N. Wei, D.X. Fu, Y. Xu, X.Q. Hao, 2018. Synthesis and properties of m-ferrocenylbenzoylthiadiazole derivatives. *Applied Organometallic Chemistry*, 32(4), 4265.
- B.A. Babgi, M.H. Abdellatif, M.A. Hussien, N.E. Eltayeb, 2019. Exploring DNA-binding and anticancer properties of benzoimidazolyl-ferrocene dye. *Journal of Molecular Structure*, 1198, 126918.
- Biamonte, M. A., Wanner, J., & Le Roch, K. G., 2013. Recent advances in malaria drug discovery. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(10), 2829-2843.

- C. Orvig, C. Hermann, P. F. Salas, 2013. Metalloantimalarials. *Chemical Reviews*, 113(5), 3450-3492.
- C. Reiter, A.C. Karagoz, T. Frohlich, V. Klein, M. Zaino, K. Viertel, J. Held, B. Mordmuller, S.E. Ozturk, H. Anil, T. Efferth, S.B. Tsogoeva, 2014. Synthesis and study of cytotoxic activity of 1,2,4-trioxane- and egonol-derived hybrid molecules against *Plasmodium falciparum* and multidrug-resistant human leukemia cells, *European journal of medicinal chemistry*, 75, 403-412.
- C. Reiter, T. Frohlich, M. Zeino, M. Marschall, H. Bahsi, M. Leidenberger, O. Friedrich, B. Kappes, F. Hampel, T. Efferth, S.B. Tsogoeva, 2015. New efficient artemisinin derived agents against human leukemia cells, human cytomegalovirus and *Plasmodium falciparum*: 2nd generation 1,2,4-trioxane-ferrocene hybrids. *European journal of medicinal chemistry*, 97, 164-172.
- C.L. Zhuang, W. Zhang, C.Q. Sheng, W.N. Zhang, C.G. Xing, Z. Y. Miao, 2017. Chalcone, A privileged structure in medicinal chemistry, *Chemical Reviews*, 117, 7762-7810.
- C.M. Anderson, S.S. Jain, L. Silber, K. Chen, S. Guha, W. Zhang, E.C. McLaughlin, Y. Hu, J.M. Tanski, 2015. Synthesis and characterization of water-soluble, heteronuclear ruthenium(III)/ferrocene complexes and their interactions with biomolecules, *Journal of Inorganic Biochemistry*. 145, 41-50.
- D. Dheer, V. Singh, R. Shankar, 2017. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. *Bioorganic Chemistry*, 71, 30-54.
- D. Kumar, S. Suresh, J. Sandhu, 2010. Microwave-enhanced, solvent-free green protocol for the production of 3,4-dihydropyrimidine-2-(1H)-ones using $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ as a catalyst, *Green Chemistry Letters and Reviews*, 3(4), 283-290.
- D. Scutaru, L. Tataru, I. Mazilu, M. Vata, T. Lixandru, C. Simionescu, 1993). Contributions to the synthesis of some ferrocene-containing antibiotics. *Applied Organometallic Chemistry*, 7(4), 225-231.
- E. Lewandowski, L. Szczupak, S. Wong, J. Skiba, A. Guspiel, J. Solecka, V. Vrcek, K. Kowalski, Y. Chen. *Organometallics* 39, 1673 (2016).
- Escobar, C. A., Gutierrez, D., Verdugo, M., Madrid, F., Santos, J. C., Jara-Ulloa, P., & Trujillo, A. (2017). Synthesis and characterization of new mono and bi-nuclear ferrocene derivatives connected via a cross-conjugated prop-2-en-1-one bridge. *Journal of Organometallic Chemistry*, 830, 1-10.
- F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, A. Jemal, 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.

- F. Edwards, R. Epton, G. J. Marr, 1975. Organometallic derivatives of penicillins and cephalosporins a new class of semi-synthetic antibiotics. *Journal of Organometallic Chemistry*, 85(2), 23-25.
- G. Jaouen, N. ve Metzler-Nolte, 2010. *Medicinal Organometallic Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- González-López, V., Resendiz-Lara, D. A., Rosas-Sánchez, A., Ledesma-Olvera, L. G., Daran, J. C., Barquera-Lozada, J. E., ... & Ortega-Alfaro, M. C. (2022). Iodine-promoted insertion of the oxygen atom from water in η 4-vinylketene [Fe (CO) 3] complexes. *Dalton Transactions*, 51(17), 6868-6875.
- H. Atmaca, A.N. Ozkan, M. Zora, 2017. Novel ferrocenyl pyrazoles inhibit breast cancer cell viability via induction of apoptosis and inhibition of PI3K/Akt and ERK1/2 signaling. *Chemico-Biological Interactions*, 263, 28-35.
- H.B. Albada, A.L. Chiriac, M. Wenzel, M. Penkova, J.E. Bandow, H.G. Sahl, N. Metzler-Nolte, 2012. Modulating the activity of short arginine-tryptophan containing antibacterial peptides with N-terminal metallocenoyl groups. *Beilstein journal of organic chemistry*, 8(1), 1753-1764.
- I. Ali, N. Mohammad, H.Y. Aboul-Enein, 2017. Imidazoles as potential anticancer agents. *MedChemComm*, 9,1742-1773.
- Ingrid Montes-González, Ambar M. Alsina-Sánchez, Juan C. Aponte-Santini, Sara M. Delgado-Rivera and Geraldo L. Durán-Camacho, 2019. Perspectives of ferrocenyl chalcones: synthetic scaffolds toward biomedical and materials science applications, 91(4), 653-669.
- J. Akhtar, A.A. Khan, Z. Ali, R. Haider, Y. Shahar, 2017. Structure-activity relationship (SAR) study and design strategies of nitrogen-containing heterocyclic moieties for their anticancer activities, *European journal of medicinal chemistry*, 125, 143-189.
- J. Cuzick, T. Powles, U. Veronesi, J. Forbes, R. Edwards, S. Ashley, P. Boyle, 2003. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *The Lancet*, 361(9354), 296-300.
- J. Cuzick, T. Powles, U. Veronesi, J. Forbes, R. Edwards, S. Ashley, P. Boyle, 2003. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *The Lancet*, 361(9354), 296-300.
- J. Ontoria, G. Paonessa, S. Penzi, F. Ferrigno, E. Nizi, L. Biancolfiore, S. Melancona, R. Graziani, D. Roberts, P. Willis, A. Bresciani, N. Gennari, O. Cecchetti, E. Monteagudo, M. Orsale, M. Veneziano, A. Di Marco, A. Cellucci, R. Laufer, S. Alta-mura, V.
- J. Tauchman, G. Suss-Fink, P. Stepnicka, O. Zava, P.J. Dyson, 2013. Arene ruthenium complexes with phosphinoferrocene amino acid conjugates: synthesis, characterization and cytotoxicity. *Journal of Organometallic Chemistry*, 723, 233-238.

- J.K. Muenzner, B. Biersack, A. Albrecht, T. Rehm, U. Lacher, W. Milius, A. Casini, J.J. Zhang, I. Ott, V. Brabec, O. Stuchlikova, I.C. Andronache, L. Kaps, D. Schuppan, R. Schobert, 2016. Ferrocenyl-coupled N-heterocyclic carbene complexes of gold(I): a successful approach to multinuclear anticancer drugs. *Chemistry–A European Journal*, 22(52), 18953-18962.
- J.Y. Zhang, S. Wang, Y. Bai, Z. Xu, 2019. Tetrazole hybrids with potential anticancer activity. *European journal of medicinal chemistry*, 178, 341-351.
- K. Bozorov, J. Zhao, H.A. Aisa, 2019. 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: a recent overview. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 27(16), 3511-3531.
- K. Chivale, J. Moss, M. Blackie, P. vanSchalkwyk Smith, 2000. New amine and urea analogs of ferrochloroquine: synthesis, antimalarial activity in vitro and electrochemical studies. *Tetrahedron Letters*, 41(32), 6231-6235.
- K. R. Siegel, K. Miller, C. Chieh, A. Mariorro, J. Kramer, J. Rowland, K. Stein, R. Alteri, A. Jemal, 2016. Cancer treatment and survivorship statistics. CA: a cancer journal for clinicians, 66(7), 271-289.
- K. Sampath, S. Sathiyaraj, C. Jayabalakrishnan, 2014. DNA interaction, antioxidant, and in vitro antitumor activity of binuclear ruthenium(III) complexes of benzothiazole substituted ferrocenyl thiosemicarbazones. *Medicinal Chemistry Research*, 23, 958-968.
- M. Maschke, M. Lieb, N. Metzler-Nolte, 2012. Biologically active trifluoromethyl-substituted metallocene triazoles: characterization, electrochemistry, lipophilicity, and cytotoxicity. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2012(36), 5953-5959.
- M. Patra, G. Gasse, 2017. The medicinal chemistry of ferrocene and its derivatives. *Nature Reviews Chemistry*, 1(66), 1-12.
- M.M. Abd-Elzaher, S.A. Moustafa, A.A. Labib, H.A. Mousa, M.M. Ali, A.E. Mahmoud, 2012. Synthesis, characterization and anticancer studies of ferrocenyl complexes containing thiazole moiety. *Applied Organometallic Chemistry*, 26(5), 230-236.
- Méndez, D. I., Klimova, E., Klimova, T., Fernando, L., Hernández, S. O., & Martínez, M. G. (2003). Solvent-free aldol condensations: synthesis of ferrocenyldienones. *Journal of organometallic chemistry*, 679(1), 10-13.
- N. Shalmali, M.R. Ali, S. Bawa Imidazole, 2018. An essential edifice for the identification of new lead compounds and drug development, *Mini reviews in medicinal chemistry*, 18(2), 142-163.
- N.S. Lam, X. Long, J.W. Wong, R.C. Griffin, J.C.G. Doery, 2019. Artemisinin and its derivatives: a potential treatment for leukemia. *Anti-Cancer Drugs*, 30(1) 1-18.
- Ogawa, K., Kaji, M., Kagawa, H., Sagawa, M., & Kakuta, A. (1994). Structure of 8-(4-acetylphenyl)-1, 4-dioxo-8-azaspiro [4, 5] decane: a new potential nonlinear optical

material. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 50(1), 95-97.

- Peng, X., Liu, Y., Shen, Q., Chen, D., Chen, X., Fu, Y., ... & Li, J. (2022). BODIPY Photocatalyzed Beckmann rearrangement and hydrolysis of Oximes under visible light. *The Journal of Organic Chemistry*, 87(18), 11958-11967.
- R. Miao, J. Wei, M. Lv, Y. Cai, Y. Du, X. Hui, Q. Wang, 2011. Conjugation of substituted ferrocenyl to thiadiazine as apoptosis-inducing agents targeting the Bax/Bcl-2 pathway. *European journal of medicinal chemistry*, 46(10), 5000-5009.
- R.B. Bostancıoğlu, S. Demirel, G.T. Cin, A.T. Koparal, 2013. Novel ferrocenyl-containing N-acetyl-2-pyrazolines inhibit in vitro angiogenesis and human lung cancer growth by interfering with F-actin stress fiber polymerization. *Drug and Chemical Toxicology*, 36(4), 484-495.
- Raj, R., Saini, A., Gut, J., Rosenthal, P. J., & Kumar, V., 2015. Synthesis and in vitro antiplasmodial evaluation of 7-chloroquinoline–chalcone and 7-chloroquinoline–ferrocenylchalcone conjugates. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 95, 230-239.
- Resendiz-Lara, D. A., Rosas-Sánchez, A., Hashizume, D., Barquera-Lozada, J. E., Toscano, R. A., López-Cortés, J. G., & Ortega-Alfaro, M. C. (2023). Synthesis of (μ 2, η 3-allyl- η 5-oxapentadienyl) diiron pentacarbonyl complexes, an unusual reaction product from η 4-(vinylketene) Fe (CO) 3 complexes: structure and electron density distribution analysis. *Dalton Transactions*, 52(9), 2722-2734.
- Ruo Wang, Huahong Chen, Weitao Yan, Mingwen Zheng, Tesen Zhang, Yaohuan Zhang, 2020. Ferrocene-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, mechanisms of action and structure-activity relationships. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 190 (2020), 2-16.
- S. Chauhan, S. Paliwal, R. Chauhan, 2014. Anticancer activity of pyrazole via different biological mechanisms. *Synthetic Communications*, 44(10), 1333-1374.
- S. Ganguly, S.K. Jacob, 2017. Therapeutic outlook of pyrazole analogs: a mini review. . *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 17(11), 959-983.
- S. H. van Rijt, P. J. Sadler, 2009. Current applications and future potential for bioinorganic chemistry in the development of anticancer drugs. *Drug discovery today*, 14(23-24), 1089-1097.
- S. Pedotti, M. Ussia, A. Aptti, N. Musso, V. Barresi, D.F., 2017. Condorelli, Synthesis of the ferrocenyl analogue of clotrimazole drug. *Journal of Organometallic Chemistry*, 830, 56-6.
- S. Yadav, B. Narasimhan, H. Kaur, 2016. Perspectives of benzimidazole derivatives as anticancer agents in the new era. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 16(11), 1403-1425.

- S.A. Khan, A. M. Asiri, N. S. M. Al-Ghamdi, M. E. M. Zayed, K. Sharma, H. Parveen, 2017. Optical properties of novel environmentally benign biologically active ferrocenyl substituted chromophores: A detailed insight via experimental and theoretical approach. *Journal of Molecular Structure*, 1139, 137 -148.
- S.L. Shen, J. Zhu, M. Li, B.X. Zhao, J.Y. Miao, 2012. Synthesis of ferrocenyl pyrazole-containing chiral aminoethanol derivatives and their inhibition against A549 and H322 lung cancer cells. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 54, 287-294.
- S.L. Shen, J.H. Shao, J.Z. Luo, J.T. Liu, J.Y. Miao, B.X. Zhao, 2013. Novel chiral ferrocenylpyrazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-one derivatives-Synthesis, characterization and inhibition against lung cancer cells. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 256-268.
- Shen, H., Li, J., Liu, Q., Pan, J., Huang, R., & Xiong, Y. (2015). Umpolung Strategy for Synthesis of β -Ketonitriles through Hypervalent Iodine-Promoted Cyanation of Silyl Enol Ethers. *The Journal of Organic Chemistry*, 80(14), 7212-7218.
- Soni, R., Hall, T. H., Mitchell, B. P., Owen, M. R., & Wills, M. (2015). Asymmetric reduction of electron-rich ketones with tethered Ru (II)/TsDPEN catalysts using formic acid/triethylamine or aqueous sodium formate. *The Journal of organic chemistry*, 80(13), 6784-6793.
- Summa, S. Harper, 2016. Discovery of a selective series of inhibitors of Plasmodium falciparum HDACs. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 7(5), 454-459.
- Sun, J., Ge, H., Zhen, X., An, X., Zhang, G., Zhang-Negrerie, D., ... & Zhao, K. (2018). TBHP/AIBN-mediated synthesis of 2-amino-thioazoles from active methylene ketones and thiourea under metal-free conditions. *Tetrahedron*, 74(17), 2107-2114.
- Suyambulingam, A., Nair, S., & Chellapandian, K. (2022). Synthesis, spectral characterization of novel chalcones based oxazines derivatives and screening of their antimicrobial and antioxidant activity. *Journal of Molecular Structure*, 1268, 133708.
- T.K. Goswami, S. Gadadhar, B. Balaji, B. Gole, A.A. Karande, A.R. Chakravarty, 2014. Ferrocenyl-L-amino acid copper(II) complexes showing remarkable photo-induced anticancer activity in visible light. *Dalton Transactions*, 43(31), 11988-11999.
- T.S. Hafez, S.A. Osman, H.A.A. Yosef, A.S.A. El-All, A.S. Hassan, A.A. El-Sawy, M.M. Abdallah, M. Youns, 2013. Synthesis, Structural elucidation, and in vitro antitumor activities of some pyrazolopyrimidines and Schiff bases derived from 5-amino-3-(arylamino)-1H-pyrazole-4-carboxamides. *Scientia pharmaceutica*, 81(2), 339-358.
- Tawfik, H. O., El-Hamaky, A. A., El-Bastawissy, E. A., Shcherbakov, K. A., Veselovsky, A. V., Gladilina, Y. A., ... & El-Hamamsy, M. H. (2022). New Genetic Bomb Trigger: Design, Synthesis, Molecular Dynamics Simulation, and Biological Evaluation of Novel BIBR1532-Related Analogs Targeting Telomerase against Non-Small Cell Lung Cancer. *Pharmaceuticals*, 15(4), 481.

- W. Liu, Q. Xu, B. Chen, 2002. Solid-phase synthesis of ferrocenylchalcone. *Synthetic communications, An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*, 32(2), 171-174.
- X. Sun, P. Yan, C. Zou, Y.K. Wong, Y. Shu, Y.M. Lee, C. Zhang, N.D. Yang, J. Wang, J. Zhang, 2019. Targeting autophagy enhances the anticancer effect of artemisinin and its derivatives. *Medicinal Research Reviews*, 39(6), 2172-2193.
- X. Wu, P. Wilairat, M. Go, 2002. Antimalarial activity of ferrocenyl chalcones. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 12(17), 2299-2302.
- X.F. Huang, L.Z. Wang, L. Tang, Y.X. Lu, F. Wang, G.Q. Song, B.F. Ruan, 2014. Synthesis, characterization and antitumor activity of novel ferrocene derivatives containing pyrazolyl-moiety. *Journal of Organometallic Chemistry*, 749, 157-162.
- Y. Li, H.L. Ma, L. Han, W.Y. Liu, B.X. Zhao, S.L. Zhang, J.Y. Miao, 2013. Novel ferrocenyl derivatives exert anti-cancer effect in human lung cancer cells in vitro via inducing G1-phase arrest and senescence. *Acta pharmacologica Sinica*, 34(7), 960-968.
- Y. Ren, X. Liu, R. Wang, Y. Zhou, B. Li, Y. Xu, M. Song, 2017. Synthesis and properties of 4-ferrocenyl-benzoyl-thiadiazole derivatives. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, 37, 110-115.
- Y. Zhang, C. Wang, W. Huang, P. Haruehanroengra, C. Peng, J. Sheng, B. Han, G. He, 2018. Application of organocatalysis in bioorganometallic chemistry: asymmetric synthesis of multifunctionalized spirocyclic pyrazolone-ferrocene hybrids as novel RalA inhibitors. *Organic Chemistry Frontiers*, 5(14), 2229-2233.
- Y.K. Wong, C. Xu, K.A. Kalesh, Y. He, Q. Lin, W.S.F. Wong, H.M. Shen, J. Wang, 2017. Artemisinin as an anticancer drug: recent advances in target profiling and mechanisms of action, *Medicinal research reviews*, 37(6), 1492-1517.
- Zeng, G., Liu, J., Shao, Y., Zhang, F., Chen, Z., Lv, N., ... & Li, R. (2020). Selective synthesis of β -ketonitriles via catalytic carbopalladation of dinitriles. *The Journal of Organic Chemistry*, 86(1), 861-867.

EKLER

EK 1 FT-IR Spektrumları

EK 2 ^1H -NMR Spektrumları

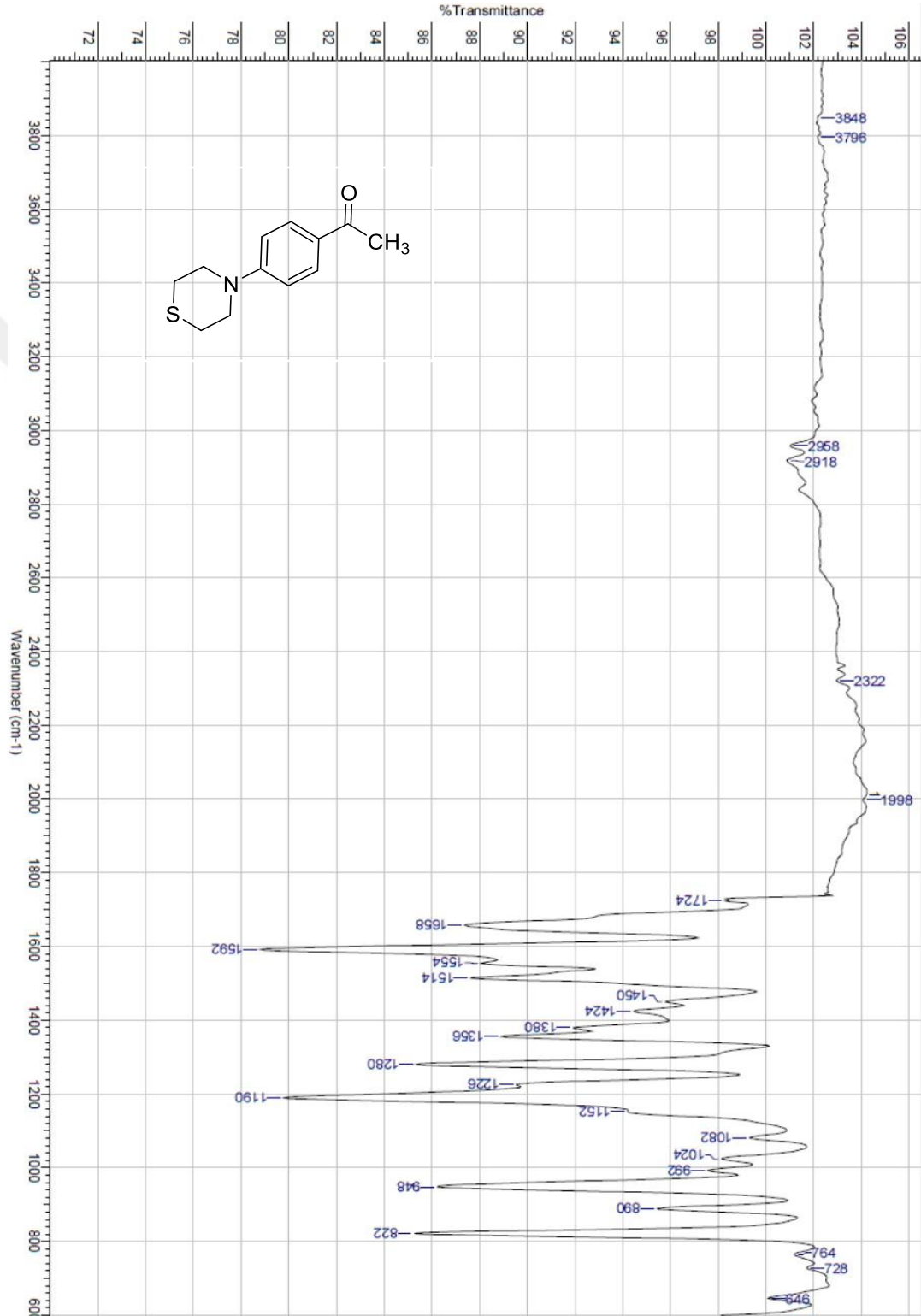
EK 3 ^{13}C -NMR Spektrumları

EK 4 HRMS-Kütle Spektrumları

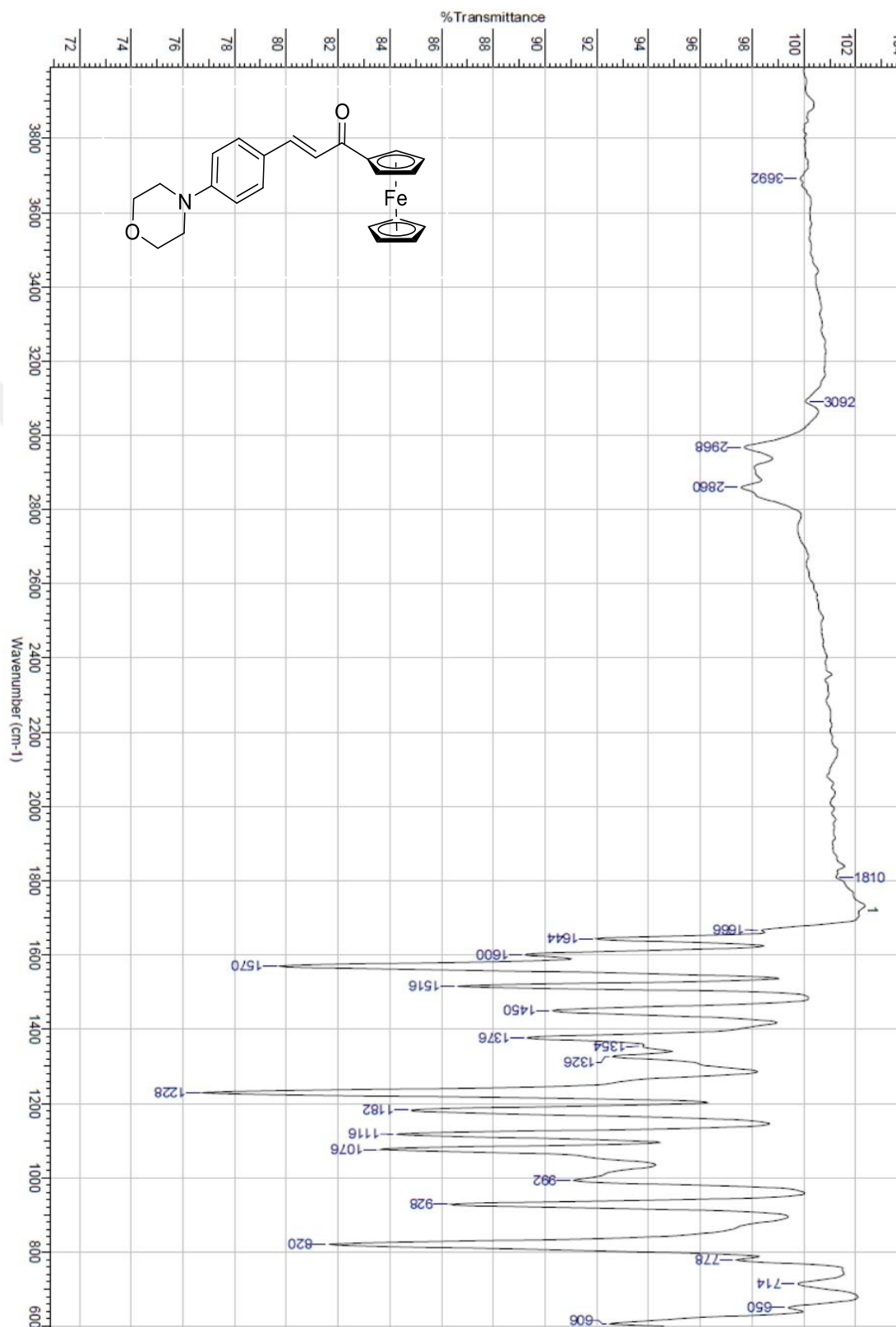


EK 1 IR Spektrumları

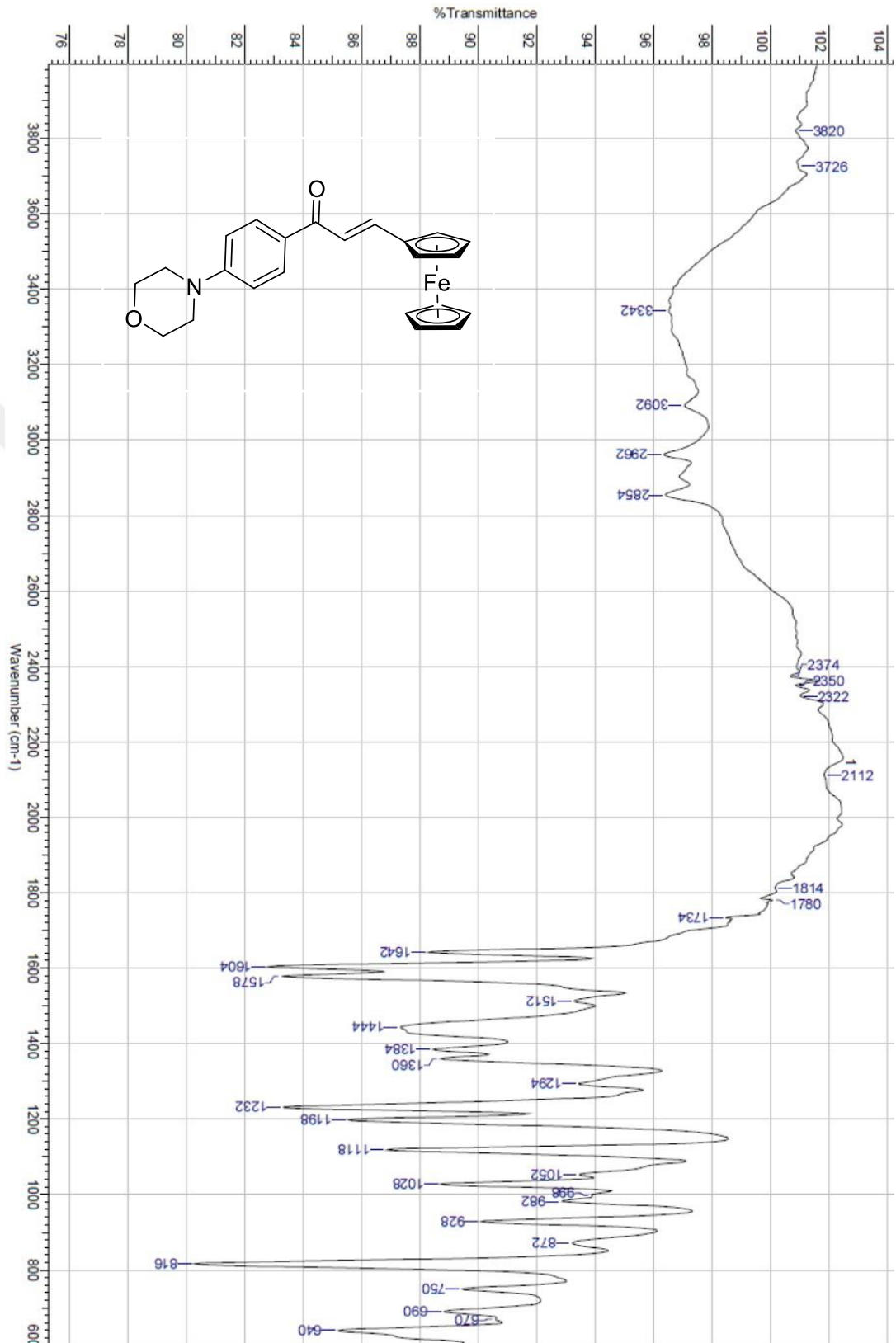
Bileşik (7) IR Spektrumu



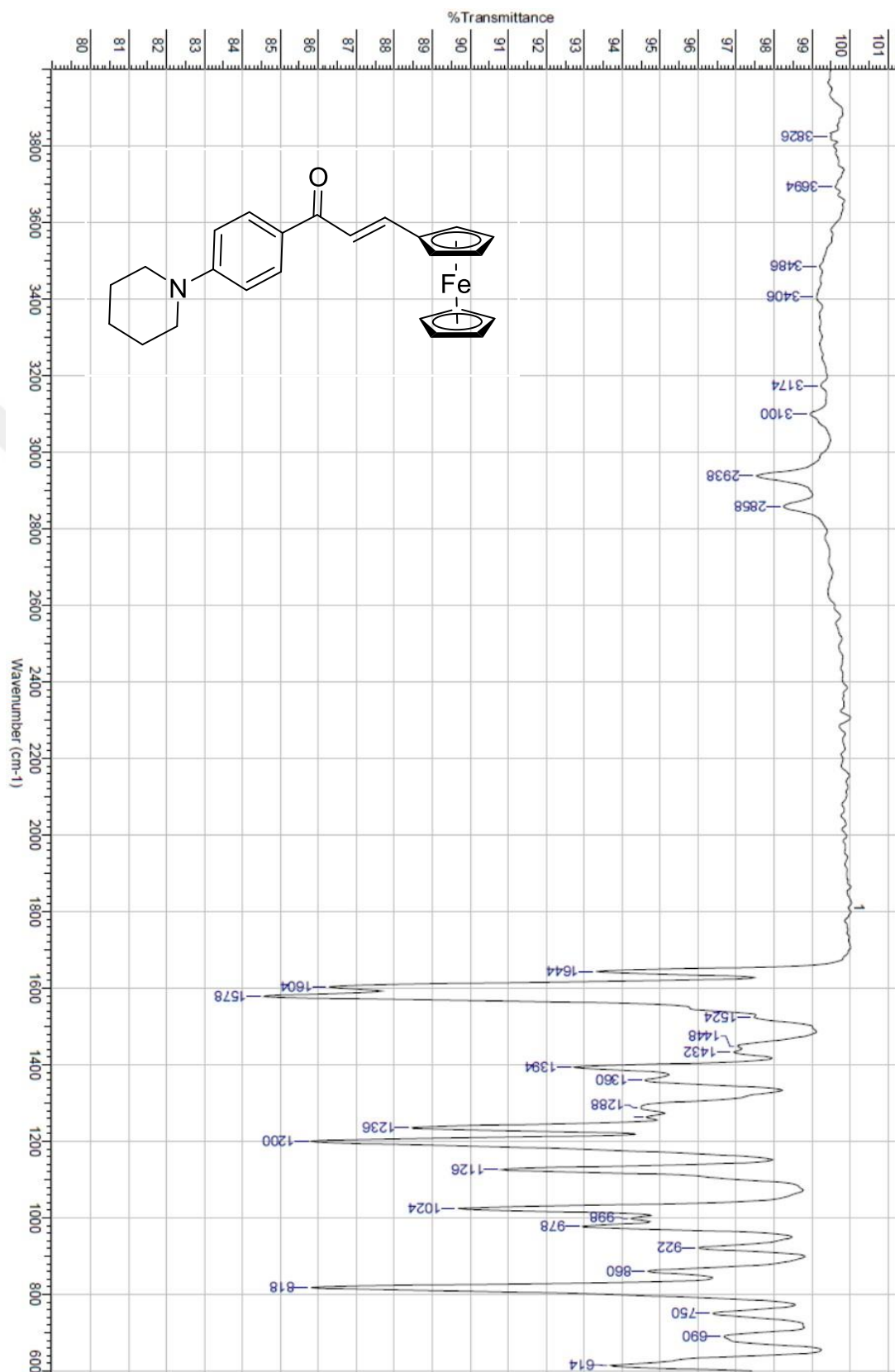
Bileşik (24) IR Spektrumu



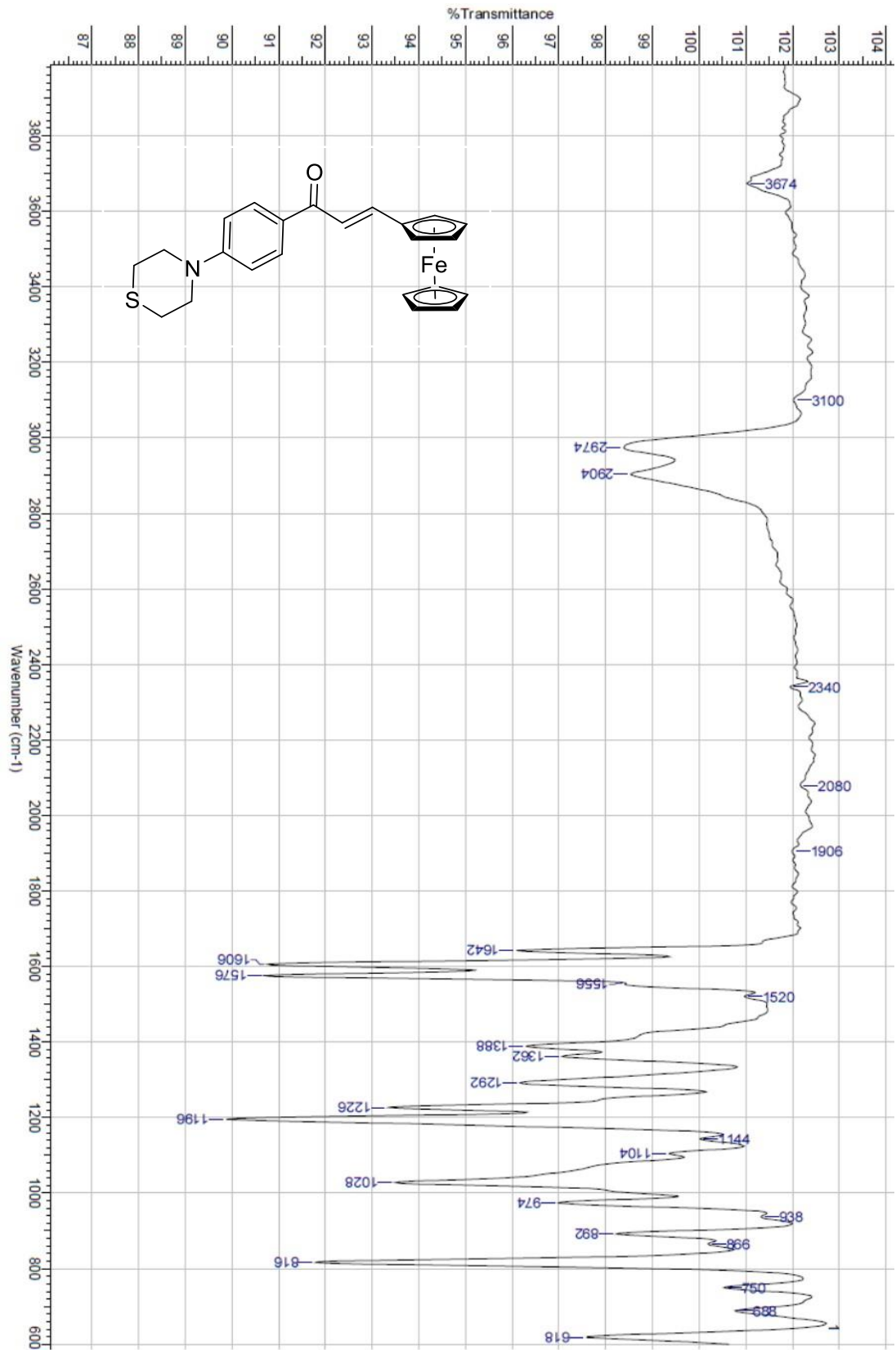
Bileşik (26) IR Spektrumu



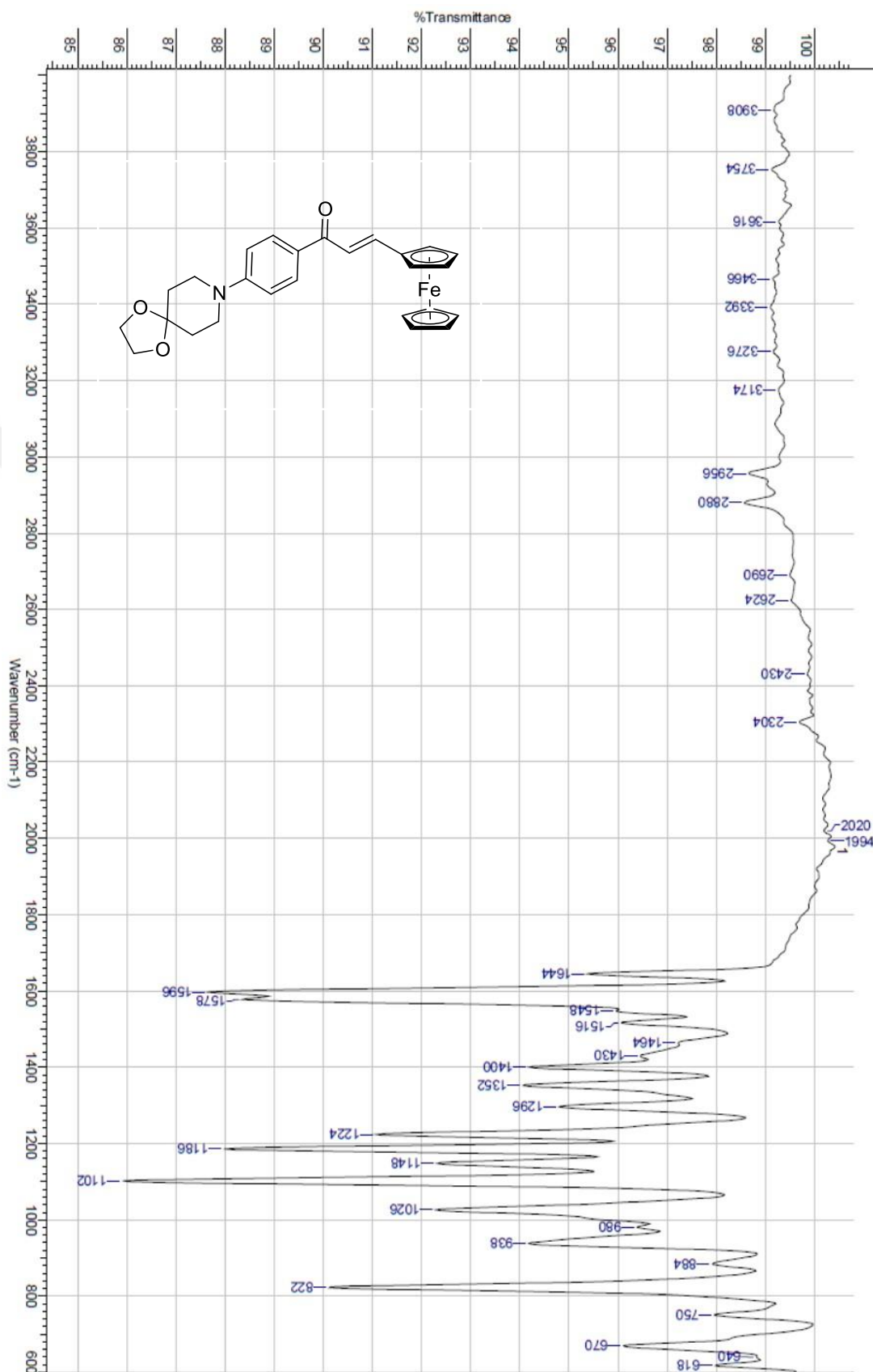
Bileşik (27) IR Spektrumu



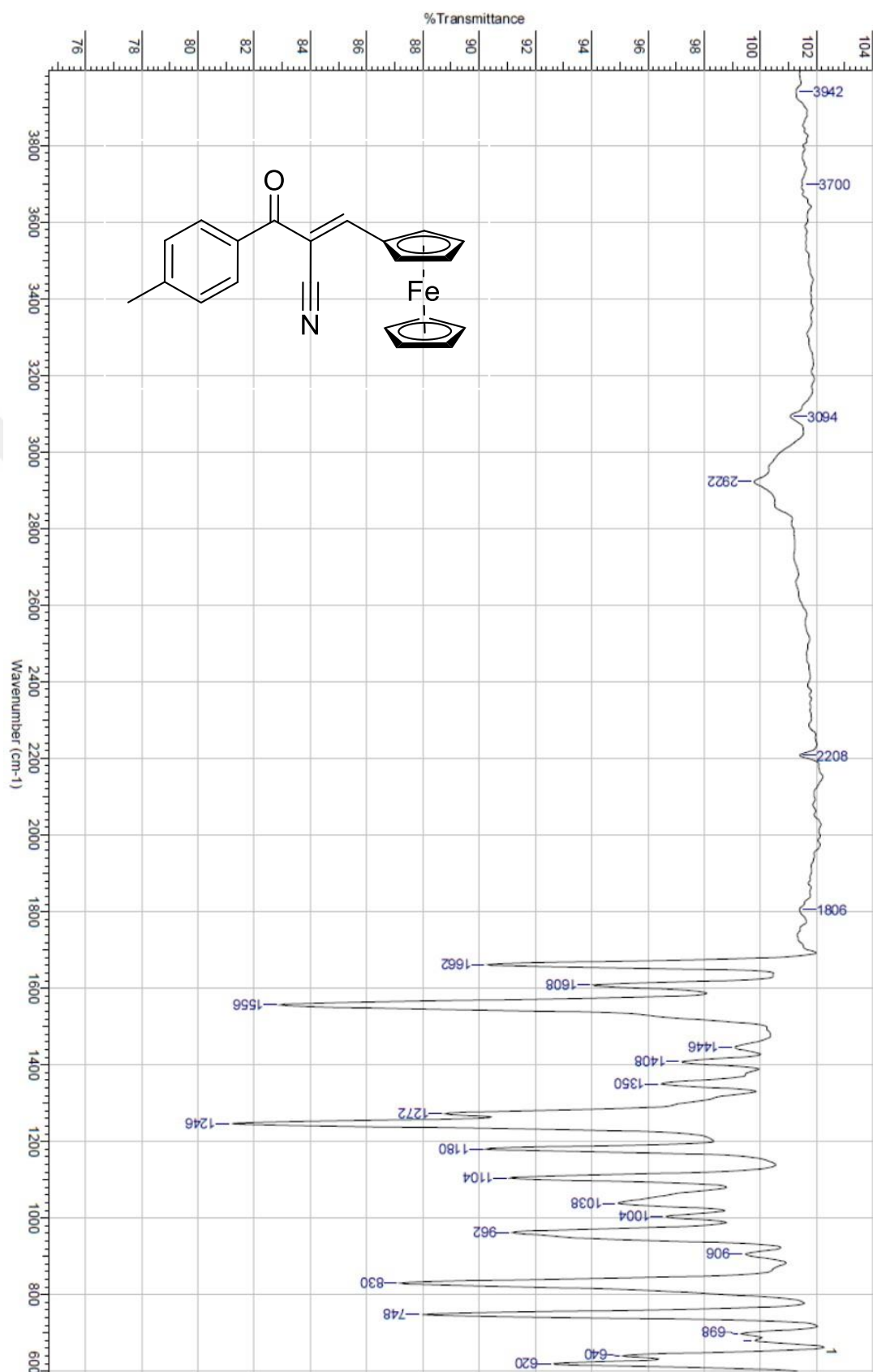
Bileşik (28) IR Spektrumu



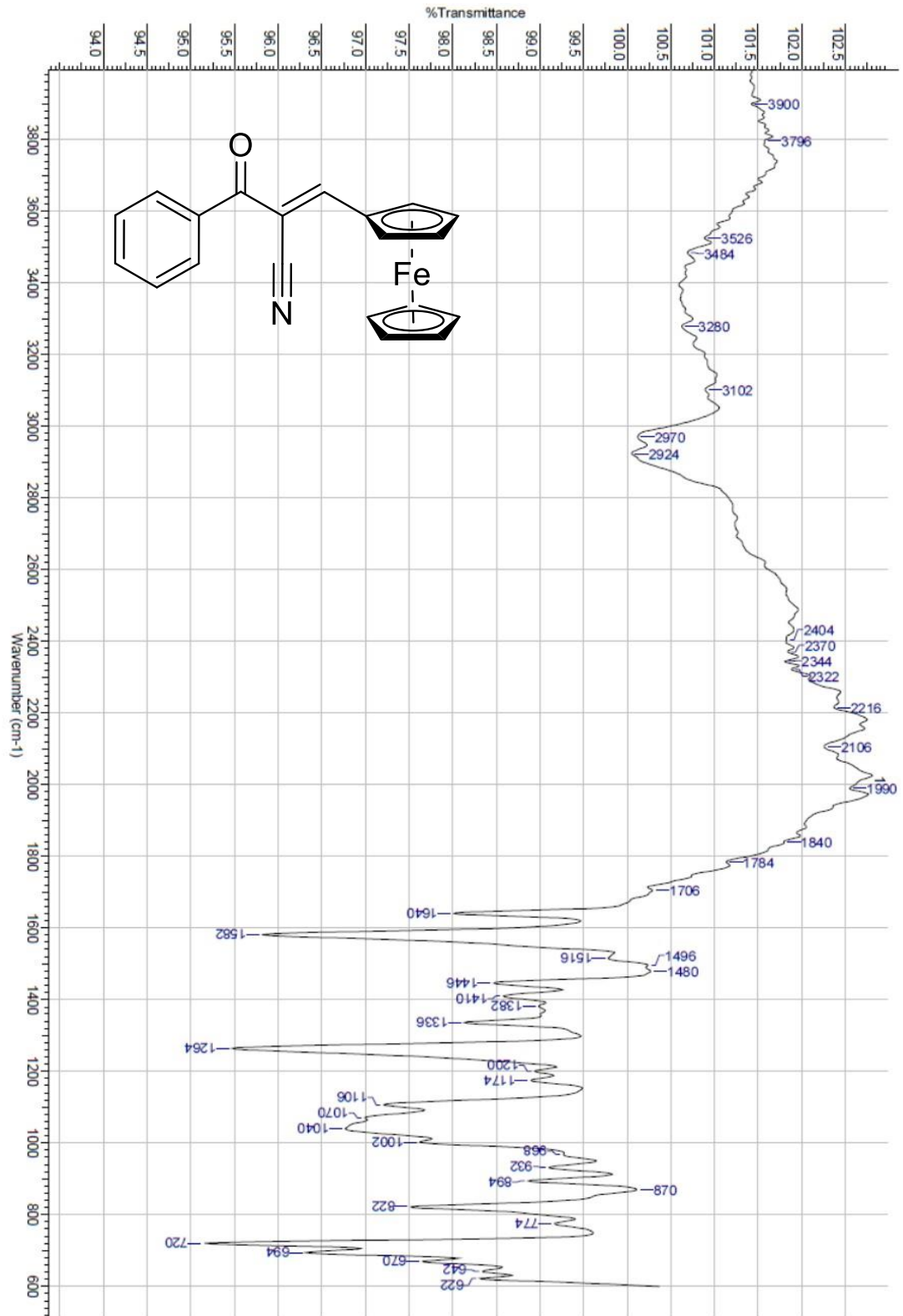
Bileşik (29) IR Spektrumu



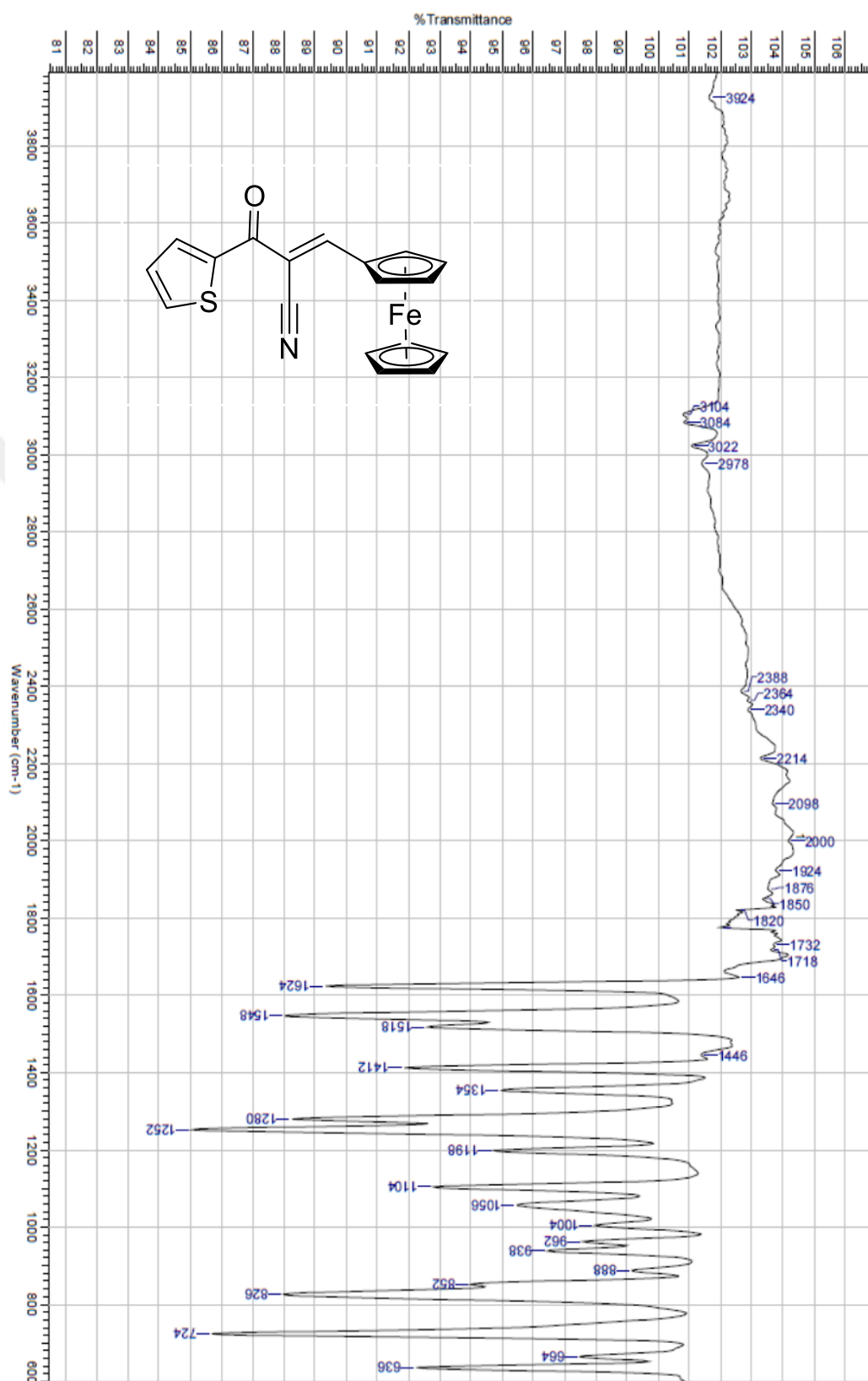
Bileşik (30) IR Spektrumu



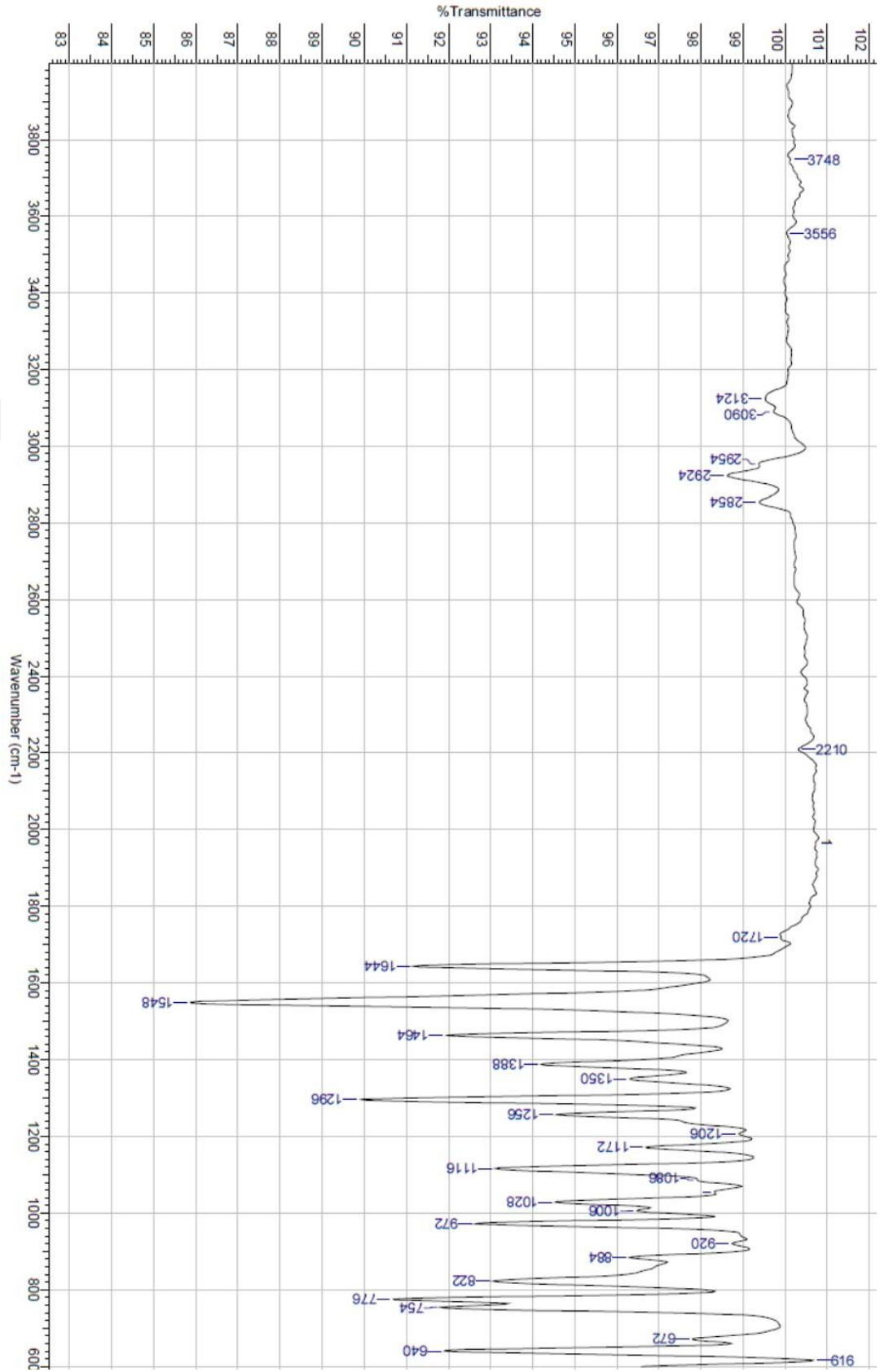
Bileşik (31) IR Spektrumu



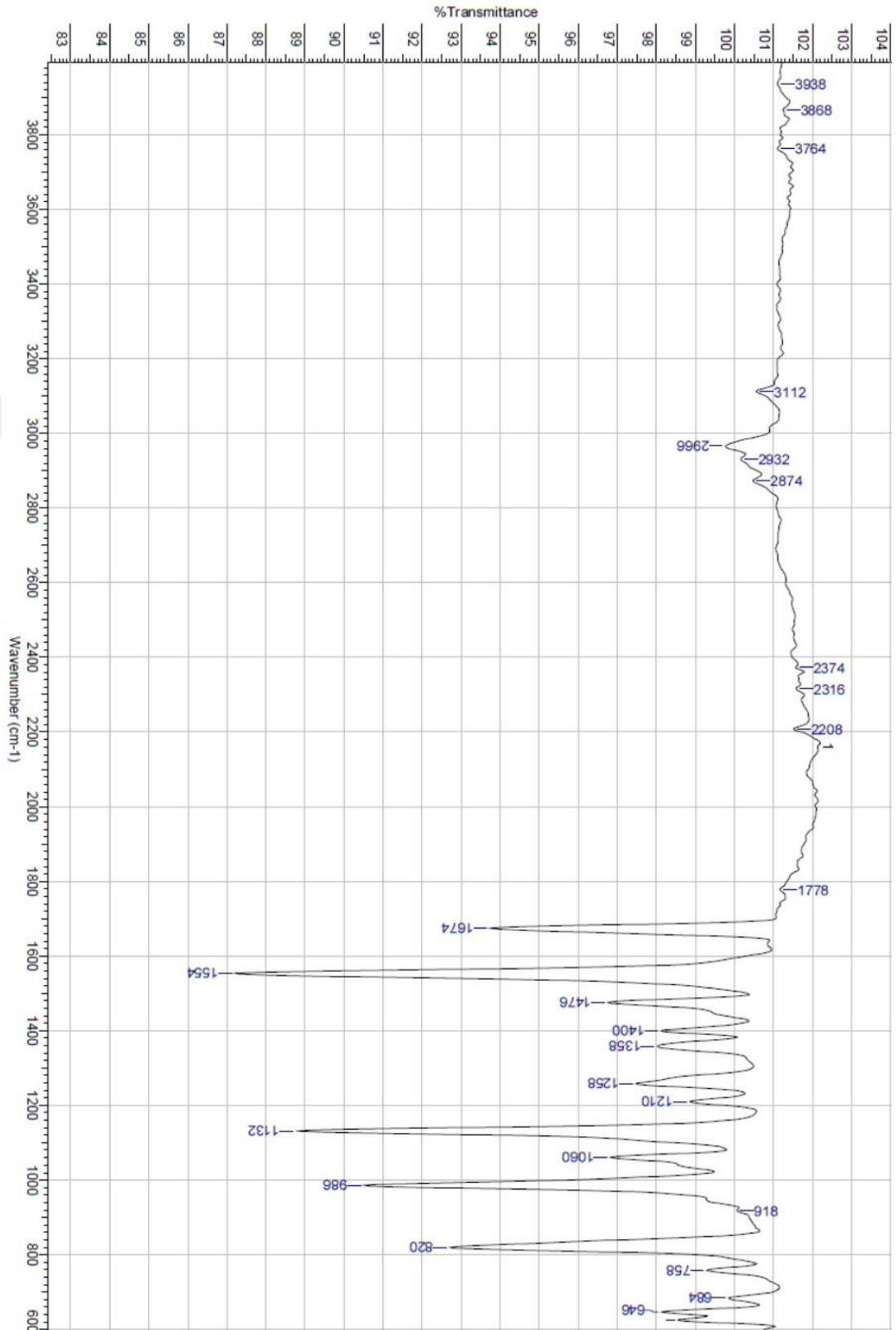
Bileşik (32) IR Spektrumu



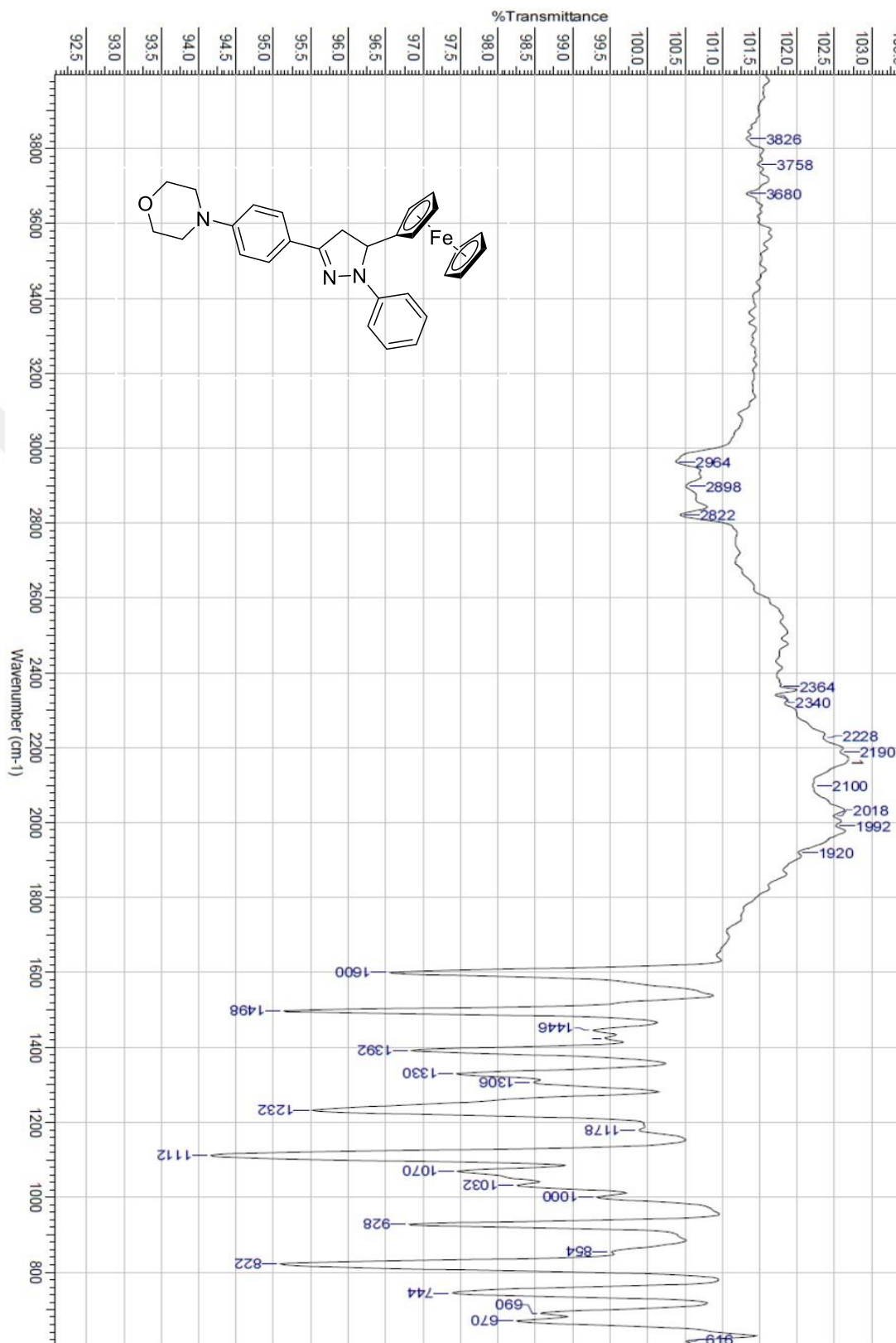
Bileşik (33) IR Spektrumu



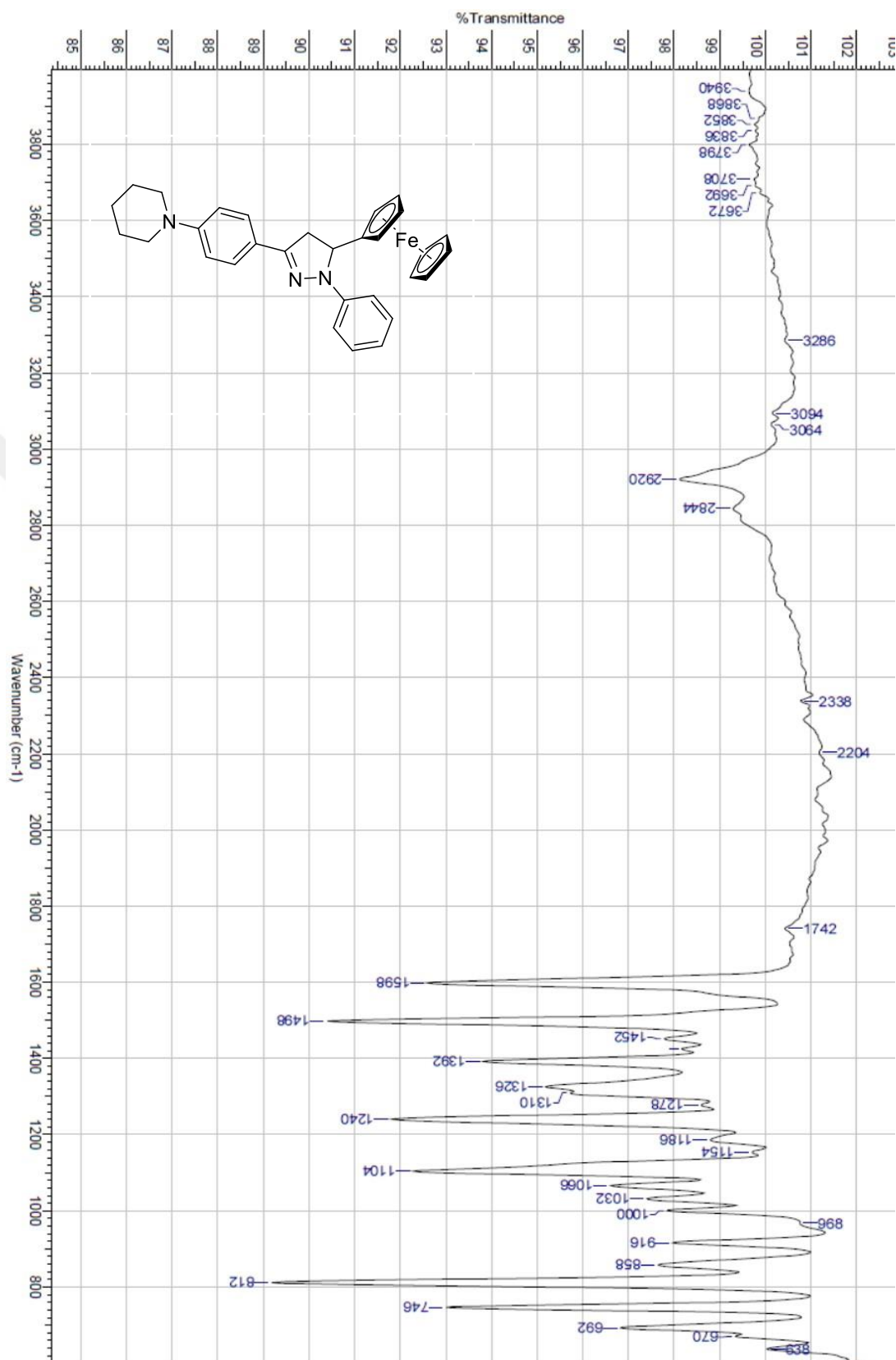
Bileşik (34) IR Spektrumu



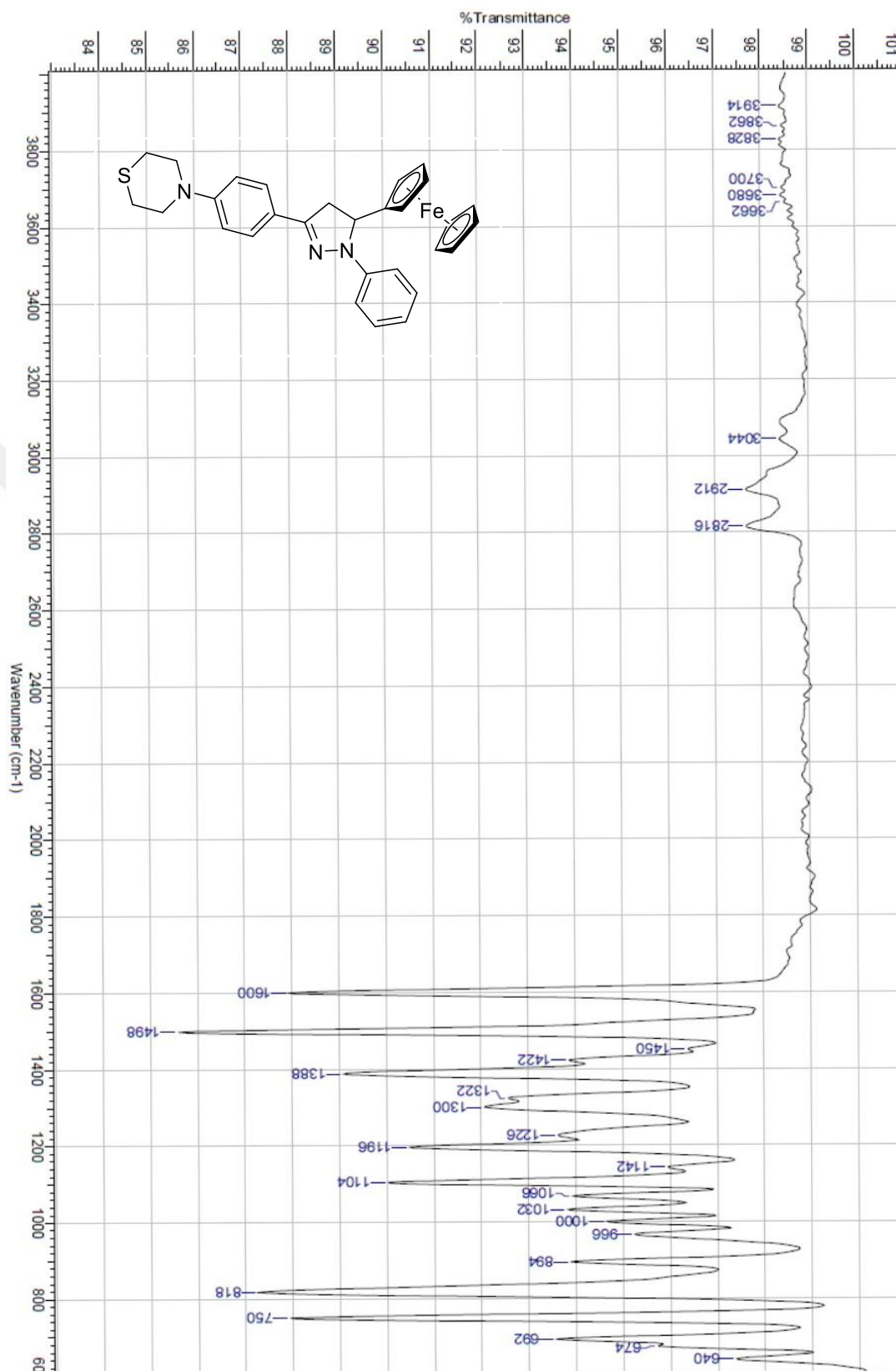
Bileşik (36) IR Spektrumu



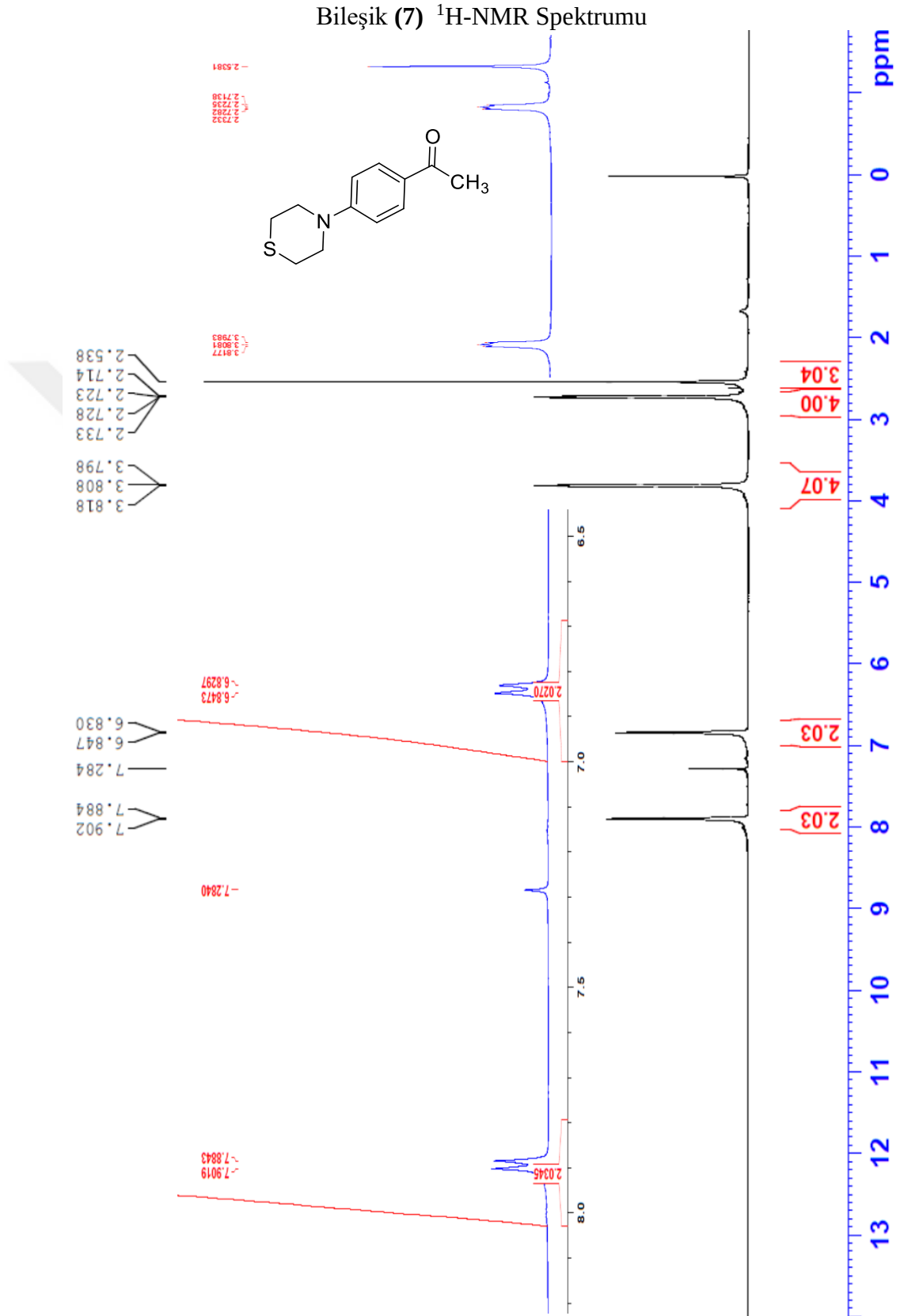
Bileşik (37) IR Spektrumu



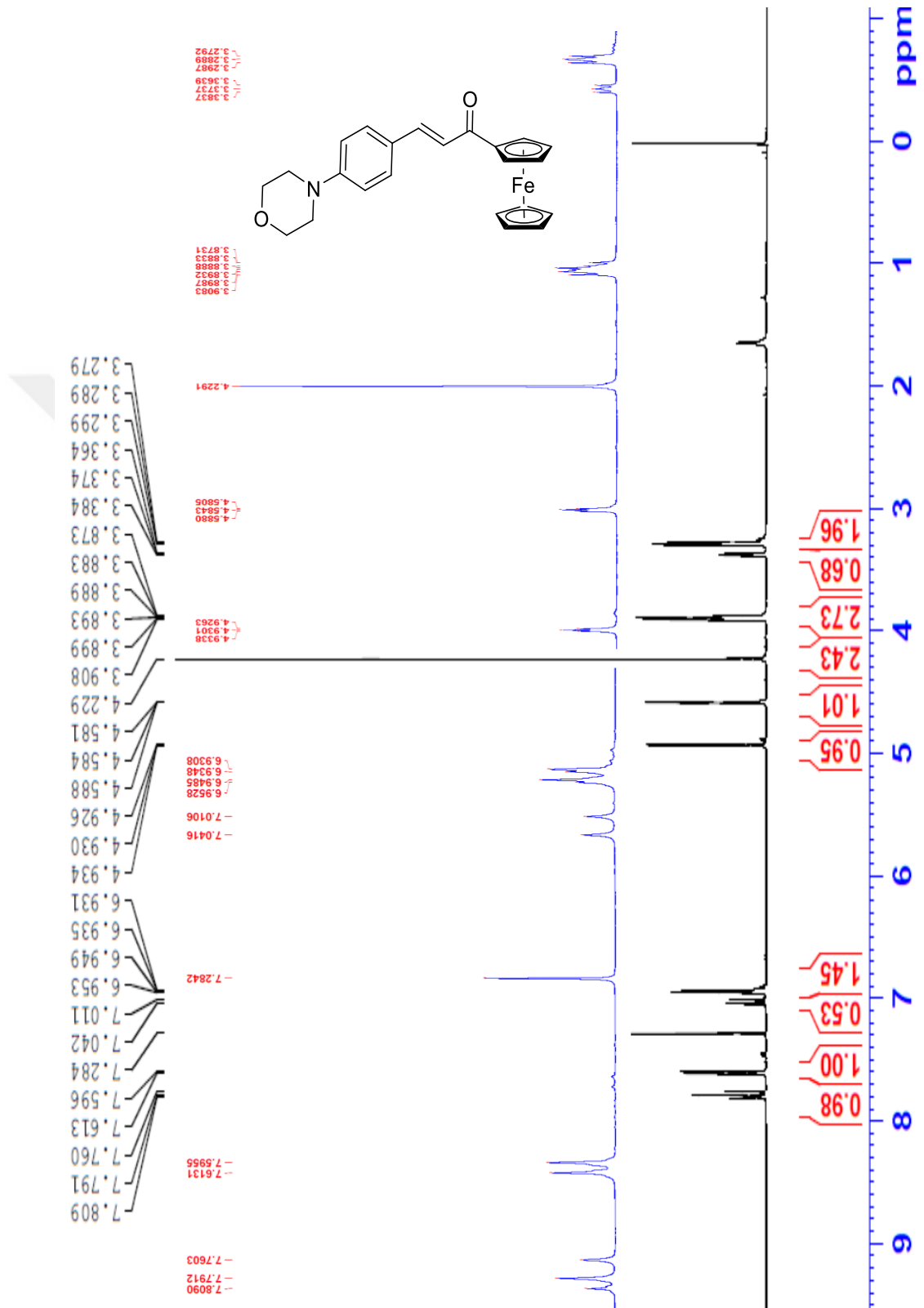
Bileşik (38) IR Spektrumu



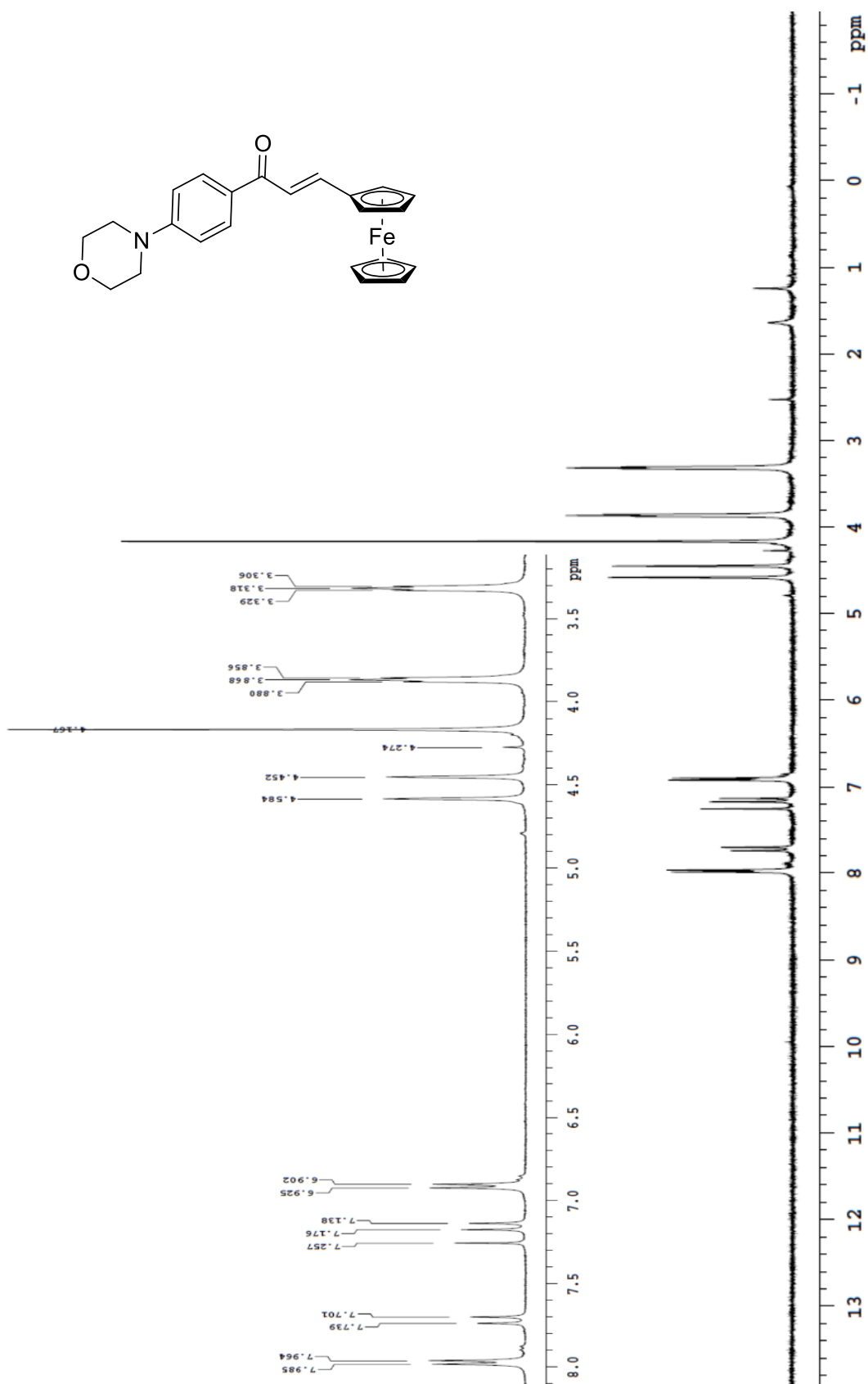
EK 2 ¹H-NMR Spektrumları



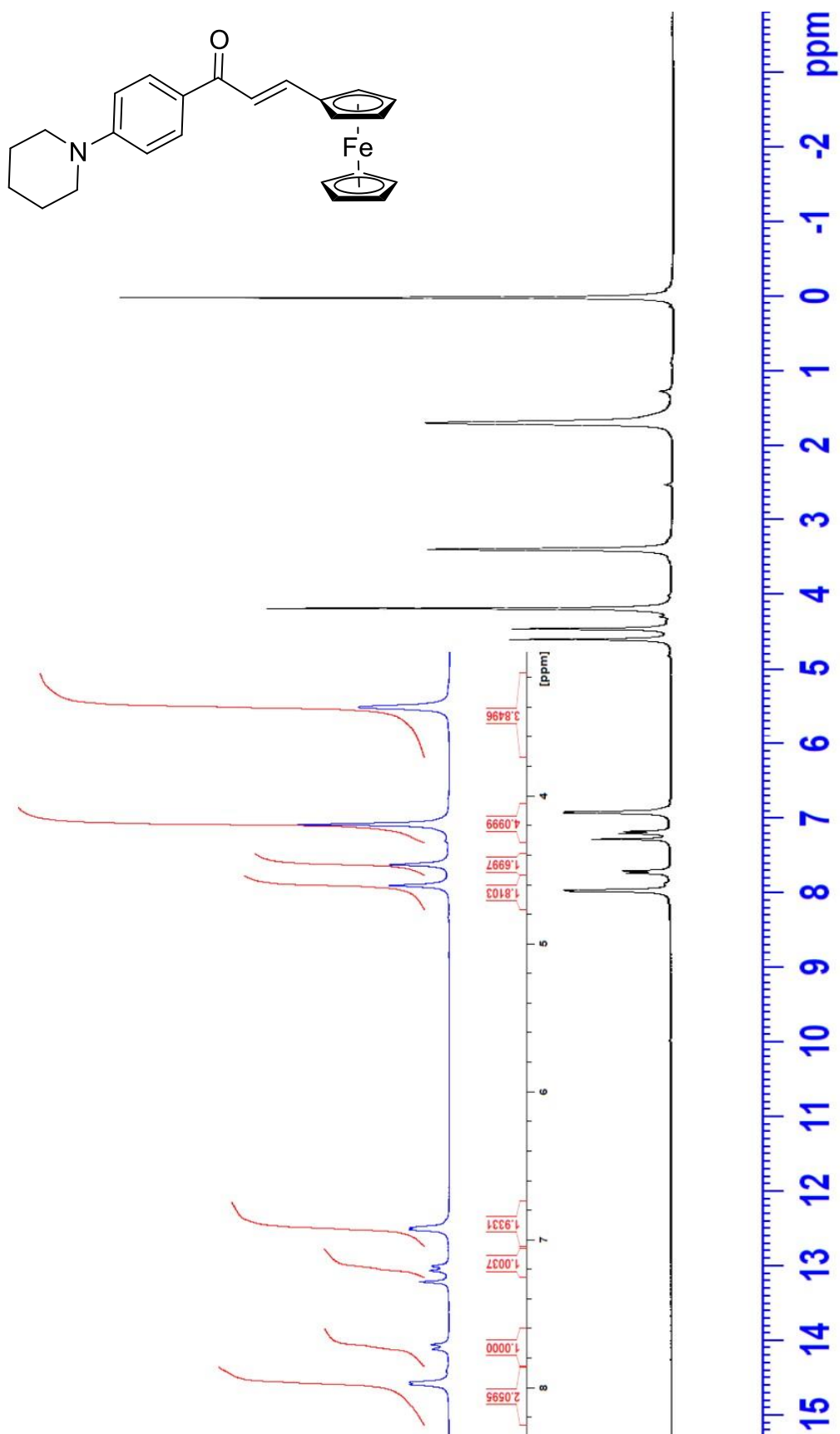
Bileşik (24) ^1H -NMR Spektrumu



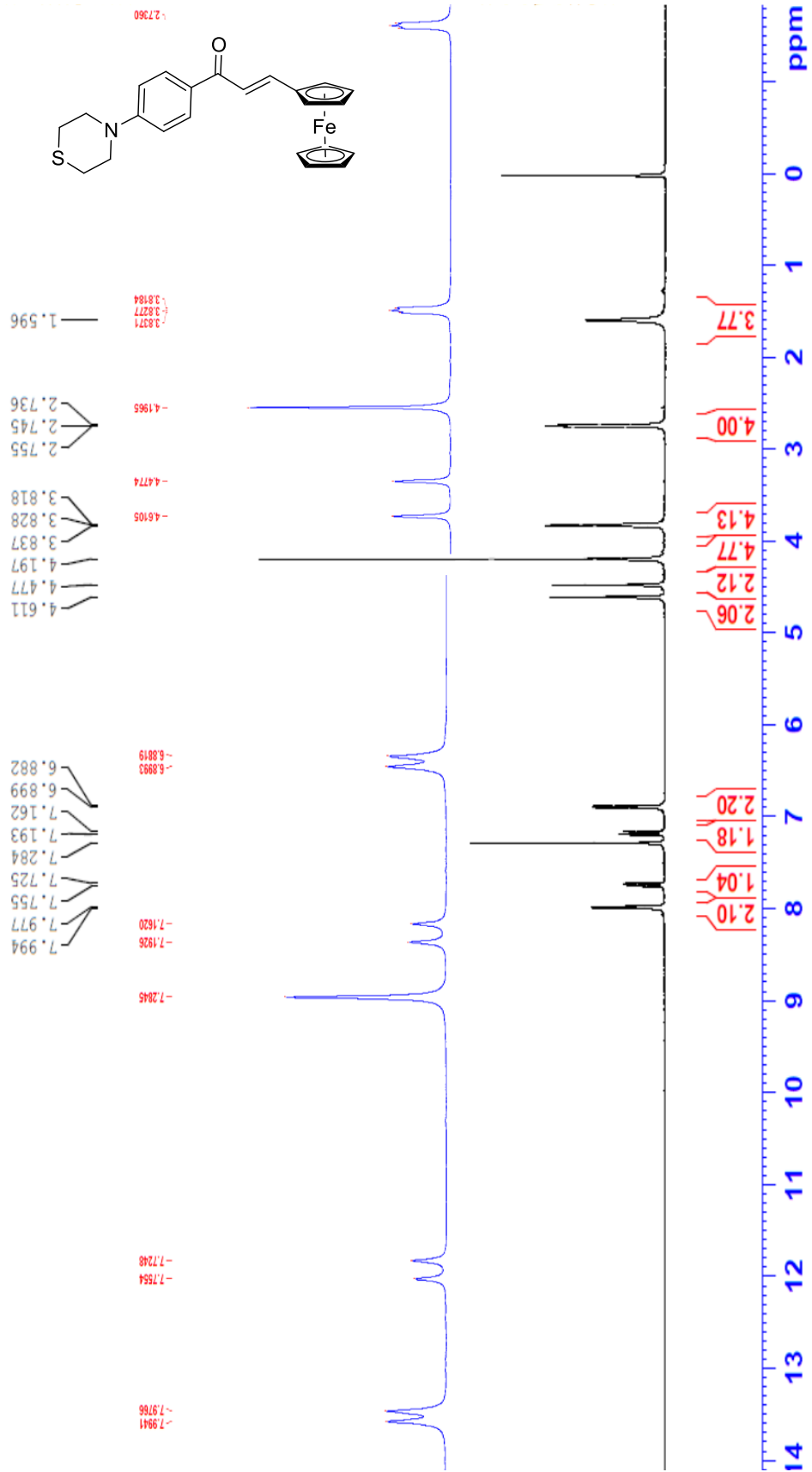
Bileşik (26) ^1H -NMR Spektrumu

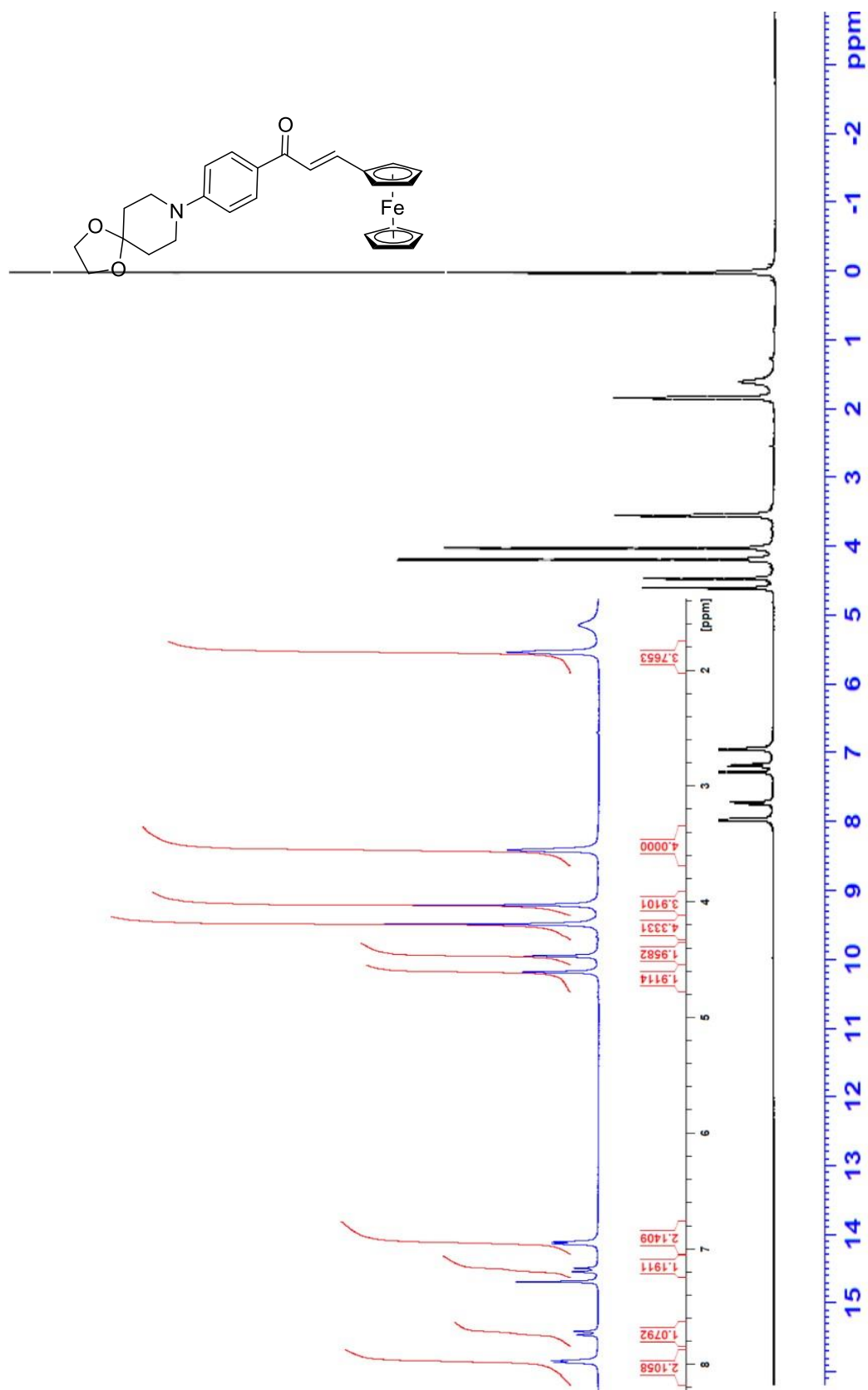


Bileşik (27) ^1H -NMR Spektrumu

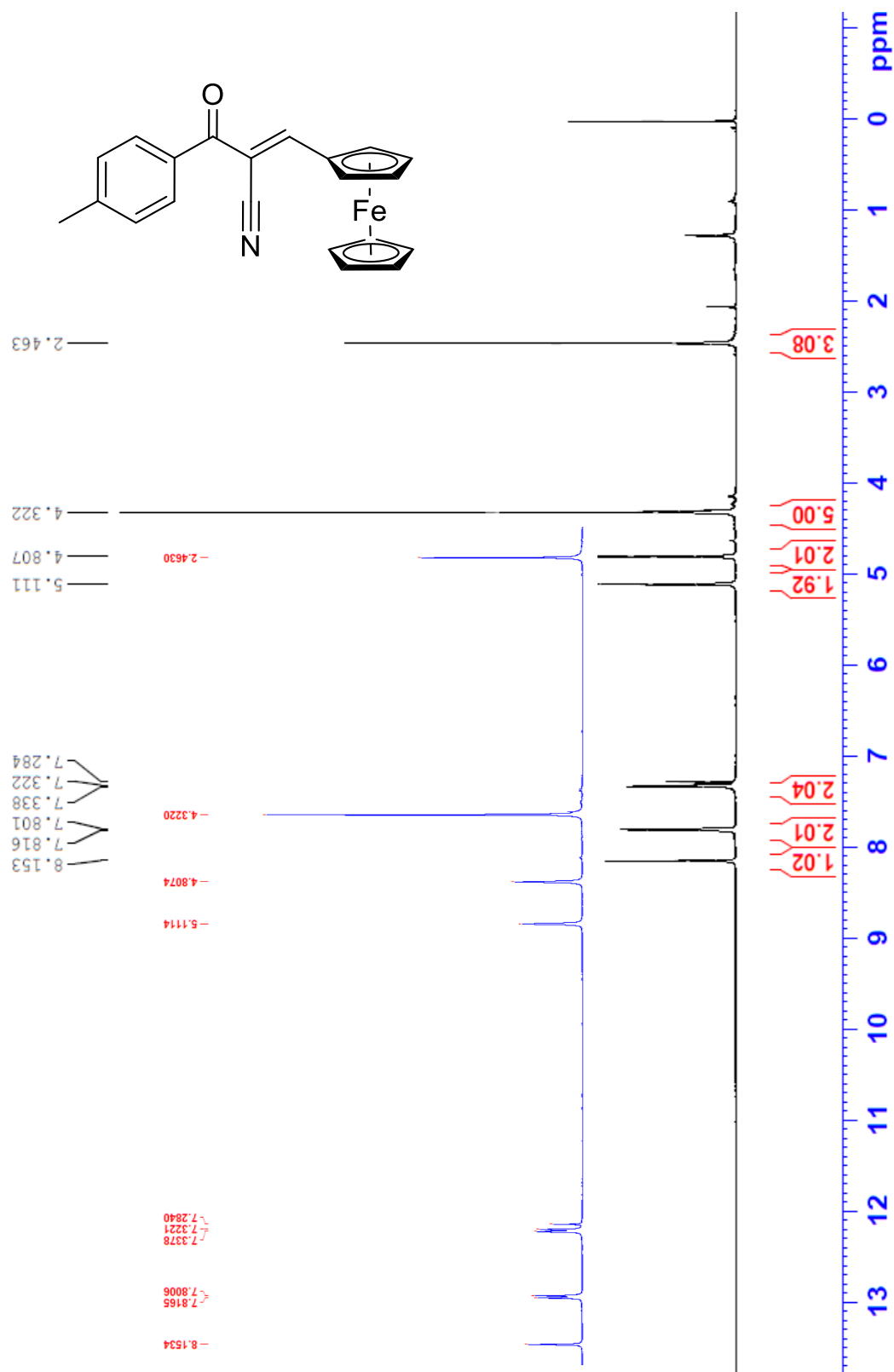


Bileşik (28) ^1H -NMR Spektrumu

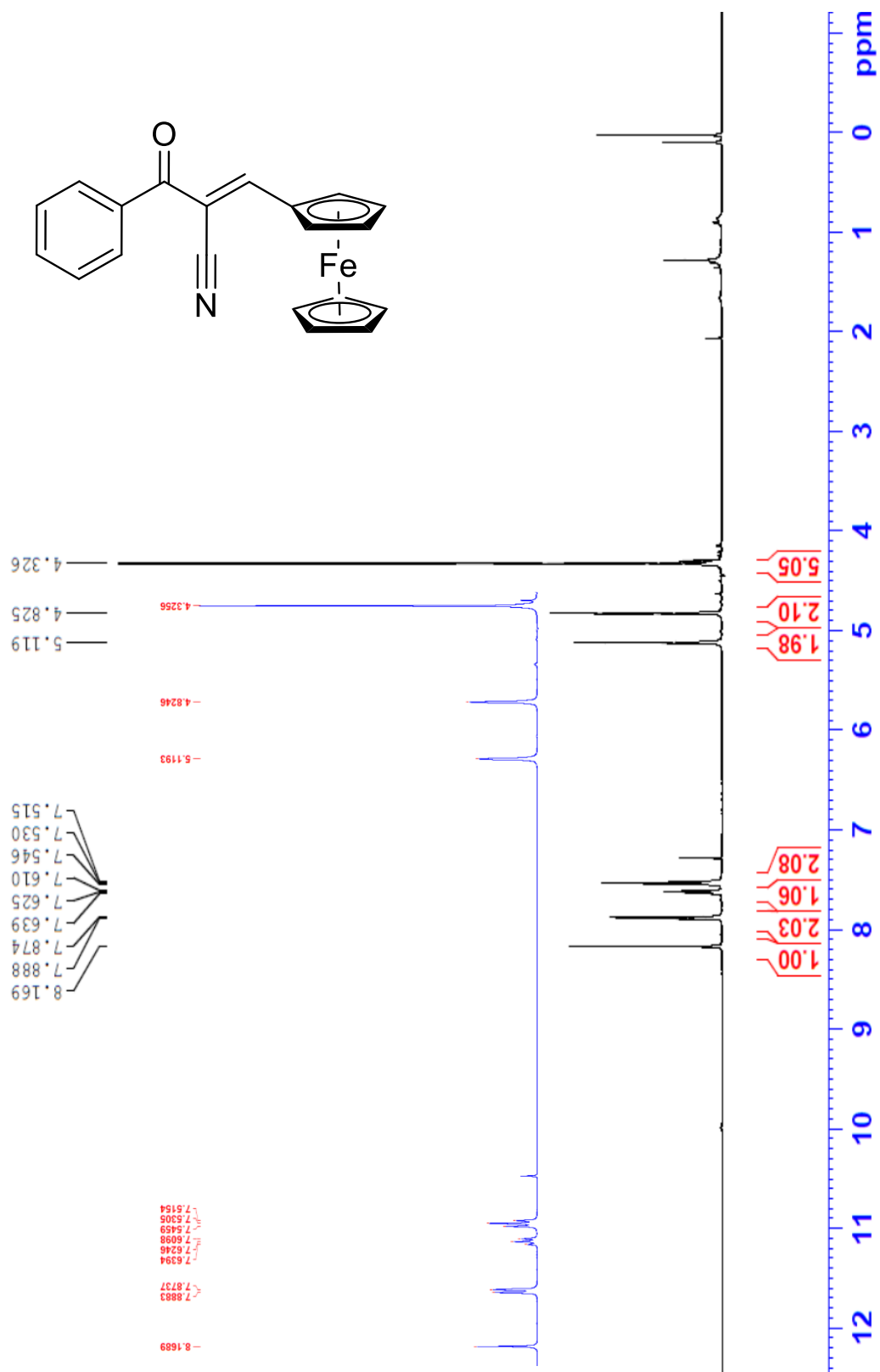




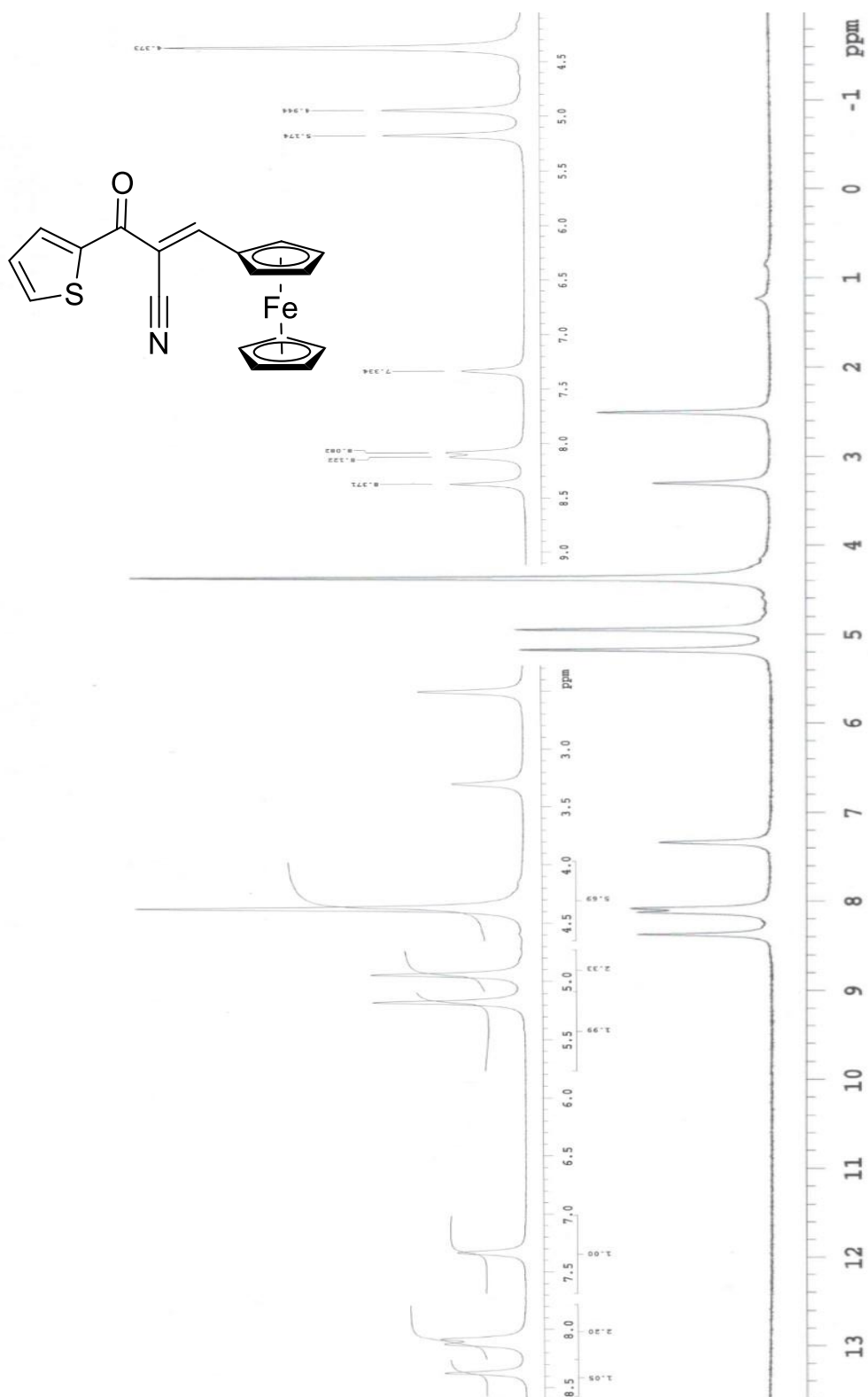
Bileşik (30) ^1H -NMR Spektrumu



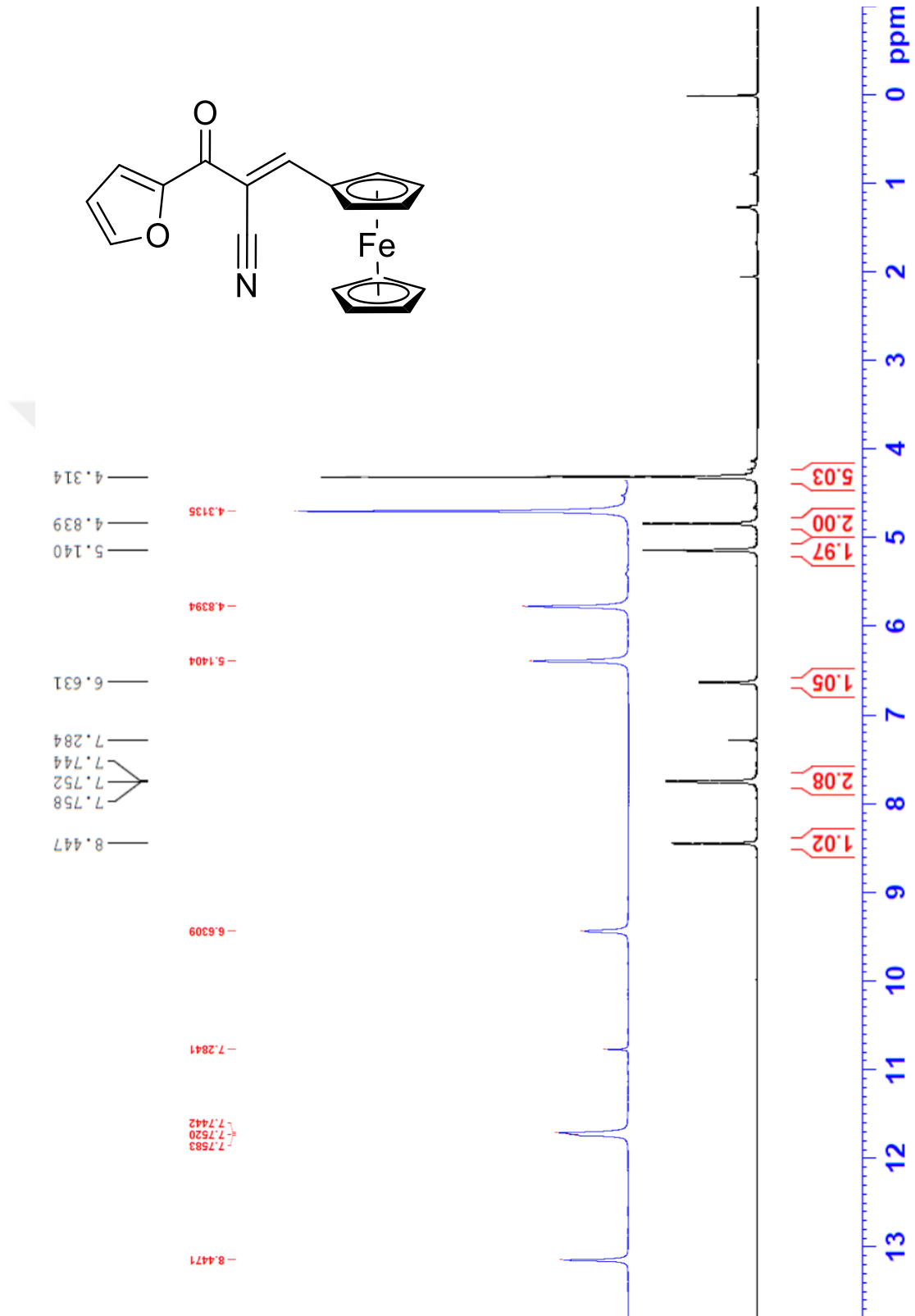
Bileşik (31) ^1H -NMR Spektrumu



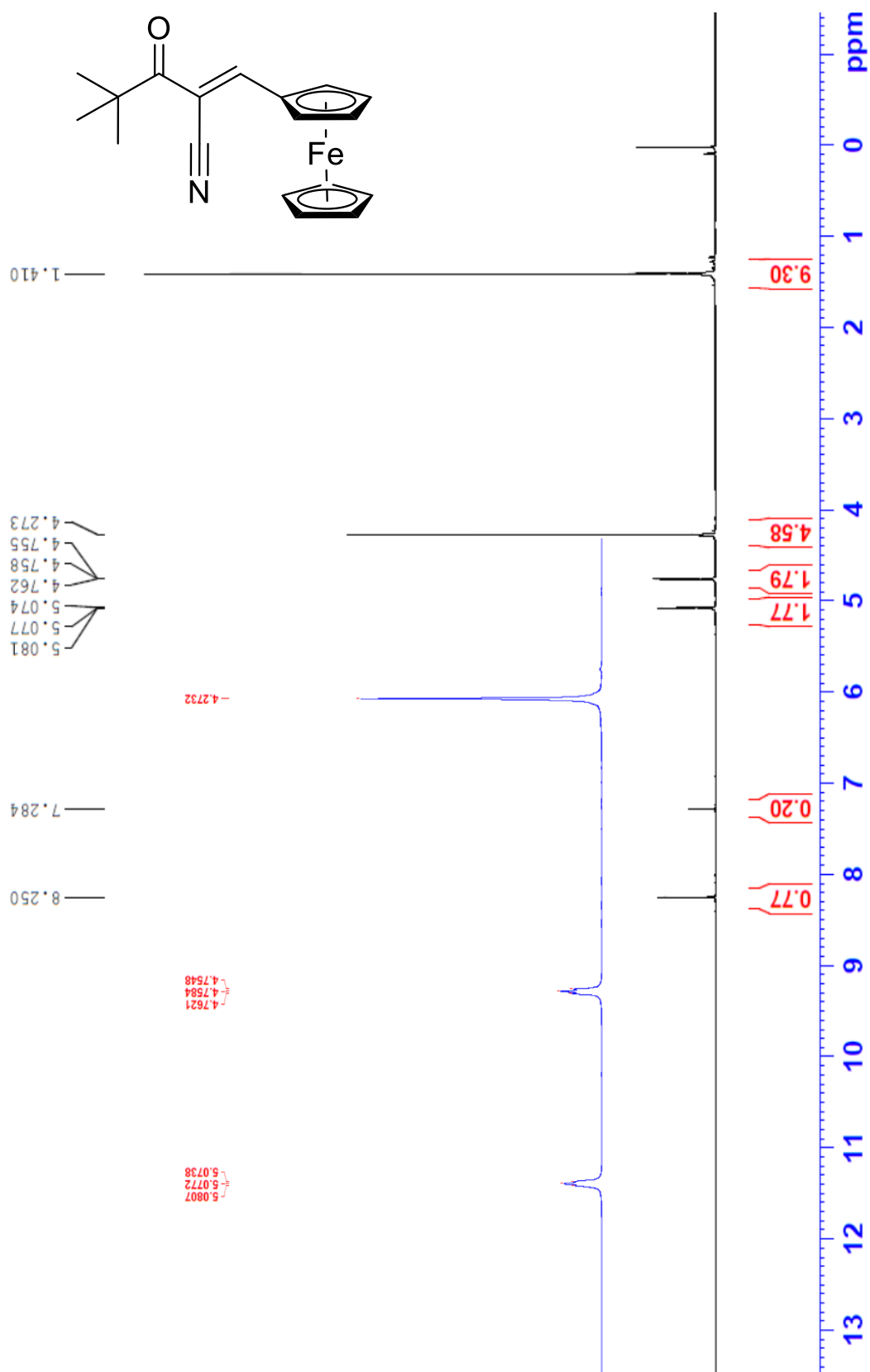
Bileşik (32) ^1H -NMR Spektrumu



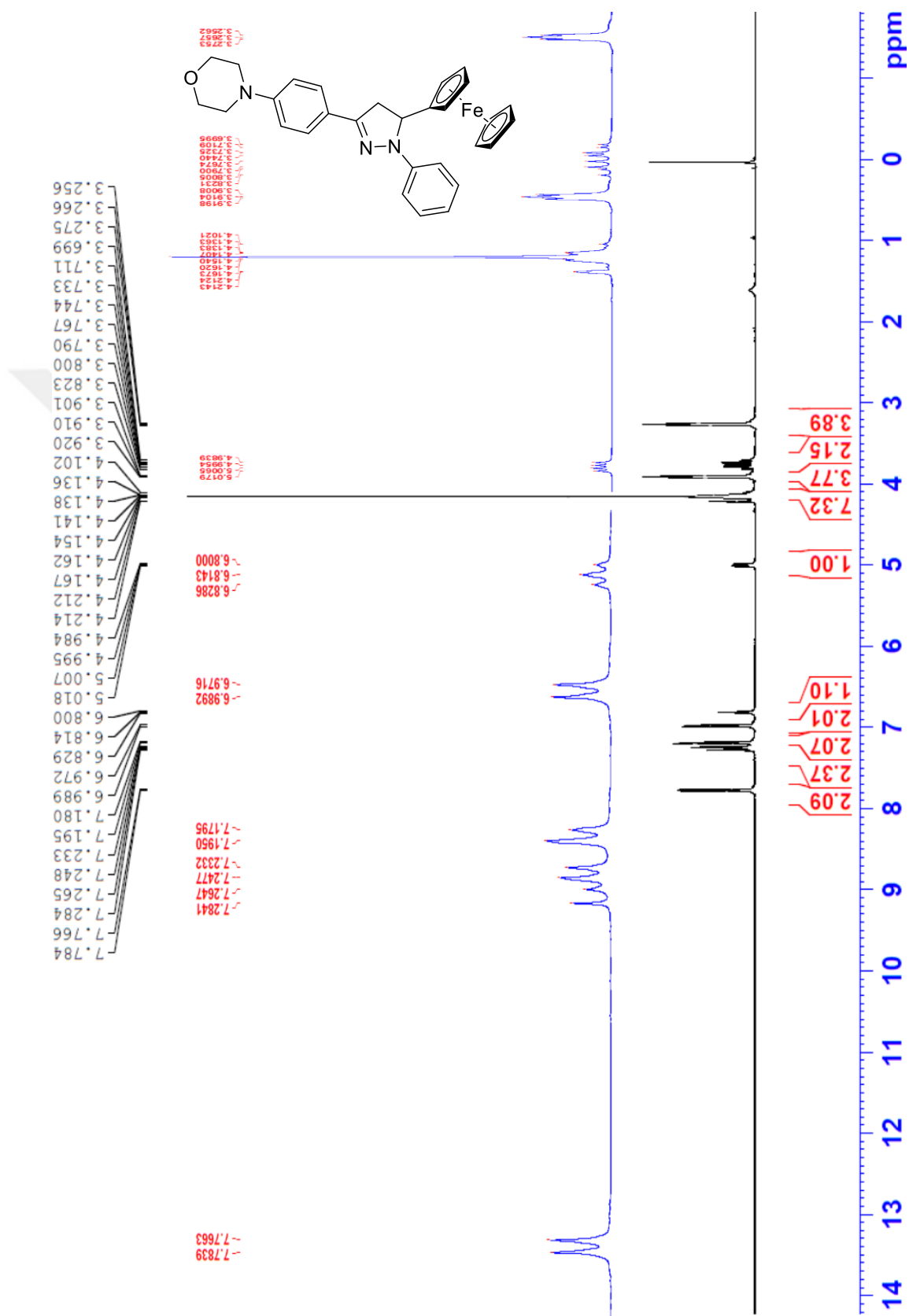
Bileşik (33) ^1H -NMR Spektrumu



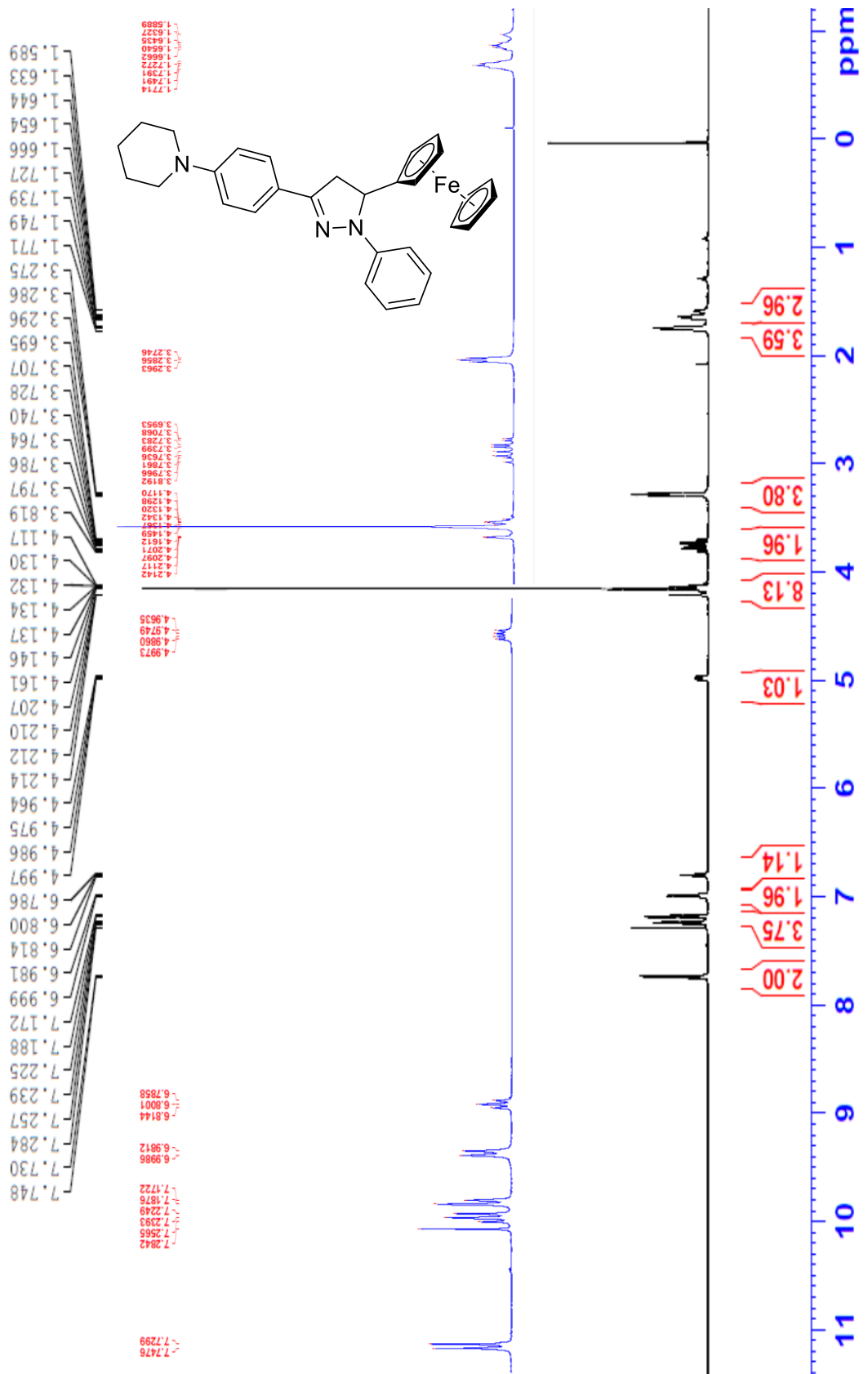
Bileşik (34) ^1H -NMR Spektrumu



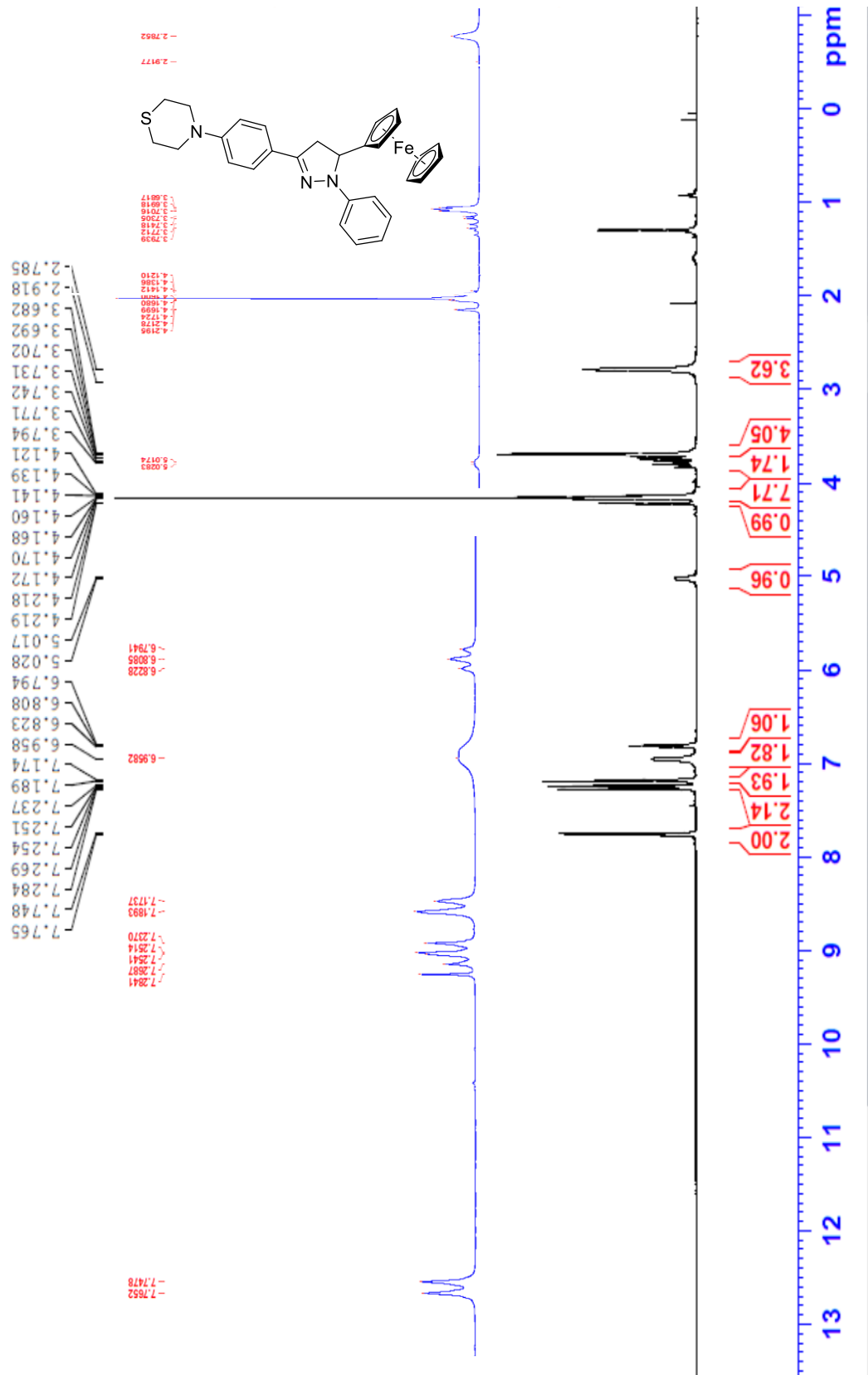
Bileşik (36) ¹H-NMR Spektrumu



Bileşik (37) ^1H -NMR Spektrumu

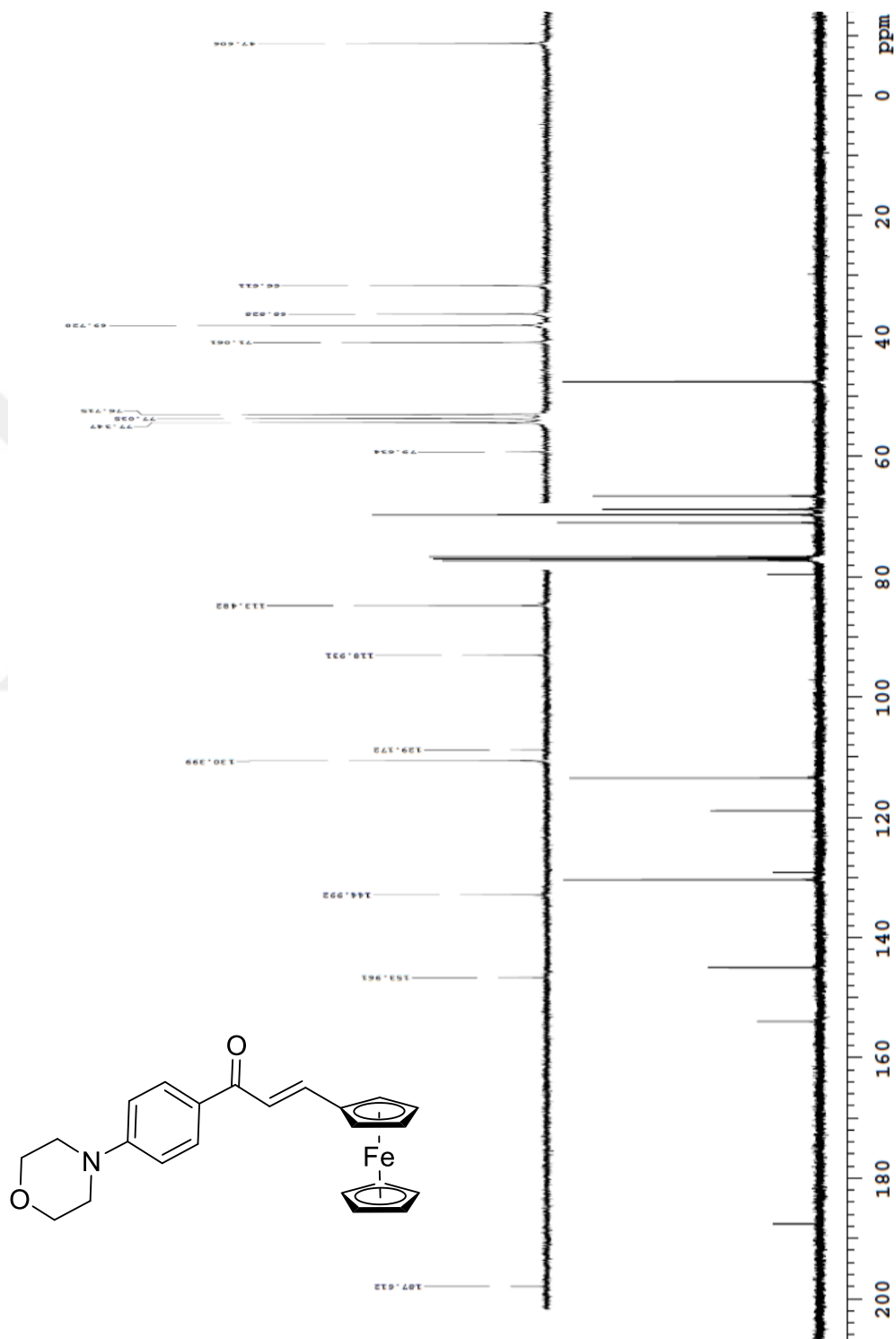


Bileşik (38) ^1H -NMR Spektrumu

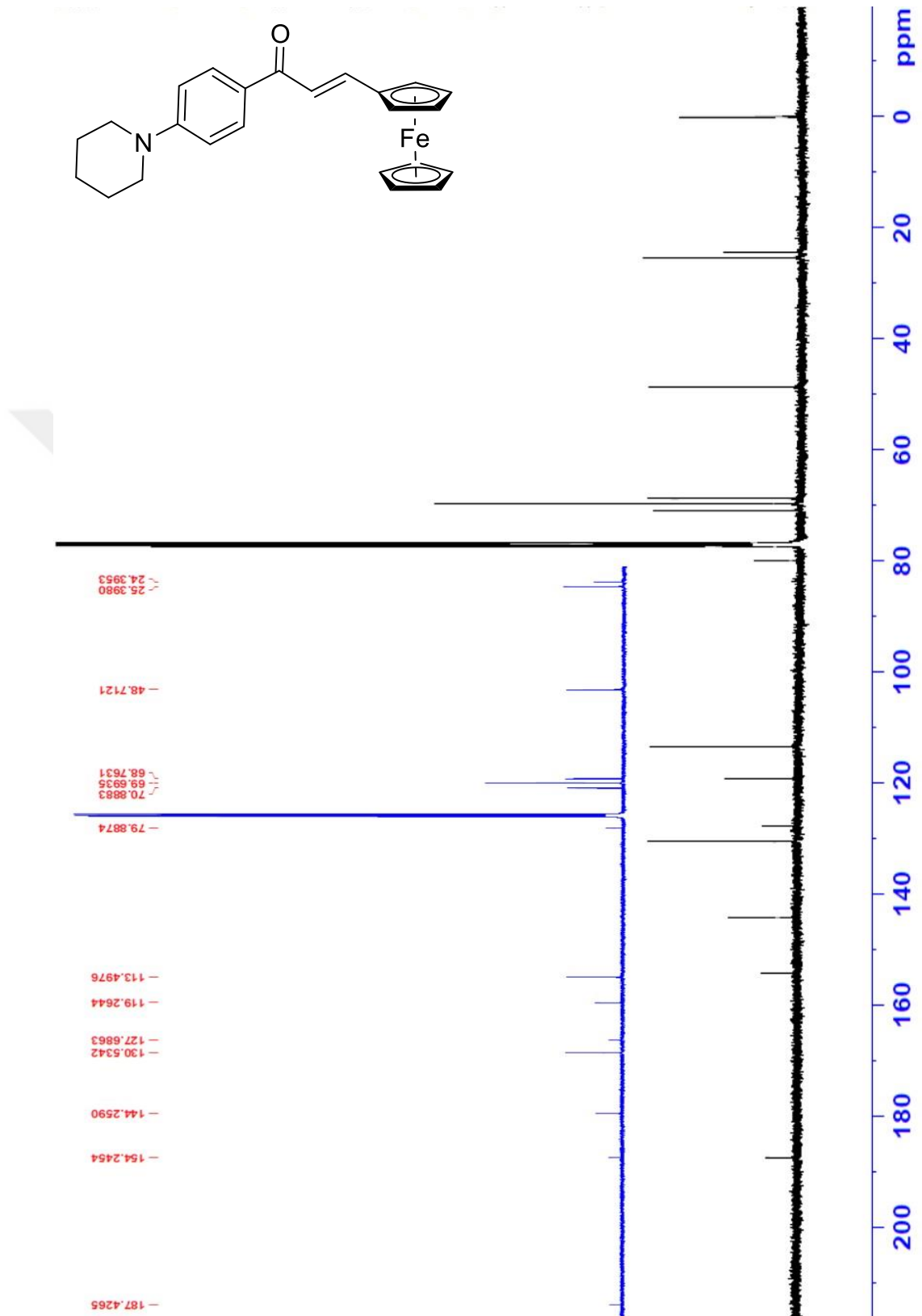


EK 3 ^{13}C -NMR Spektrumları

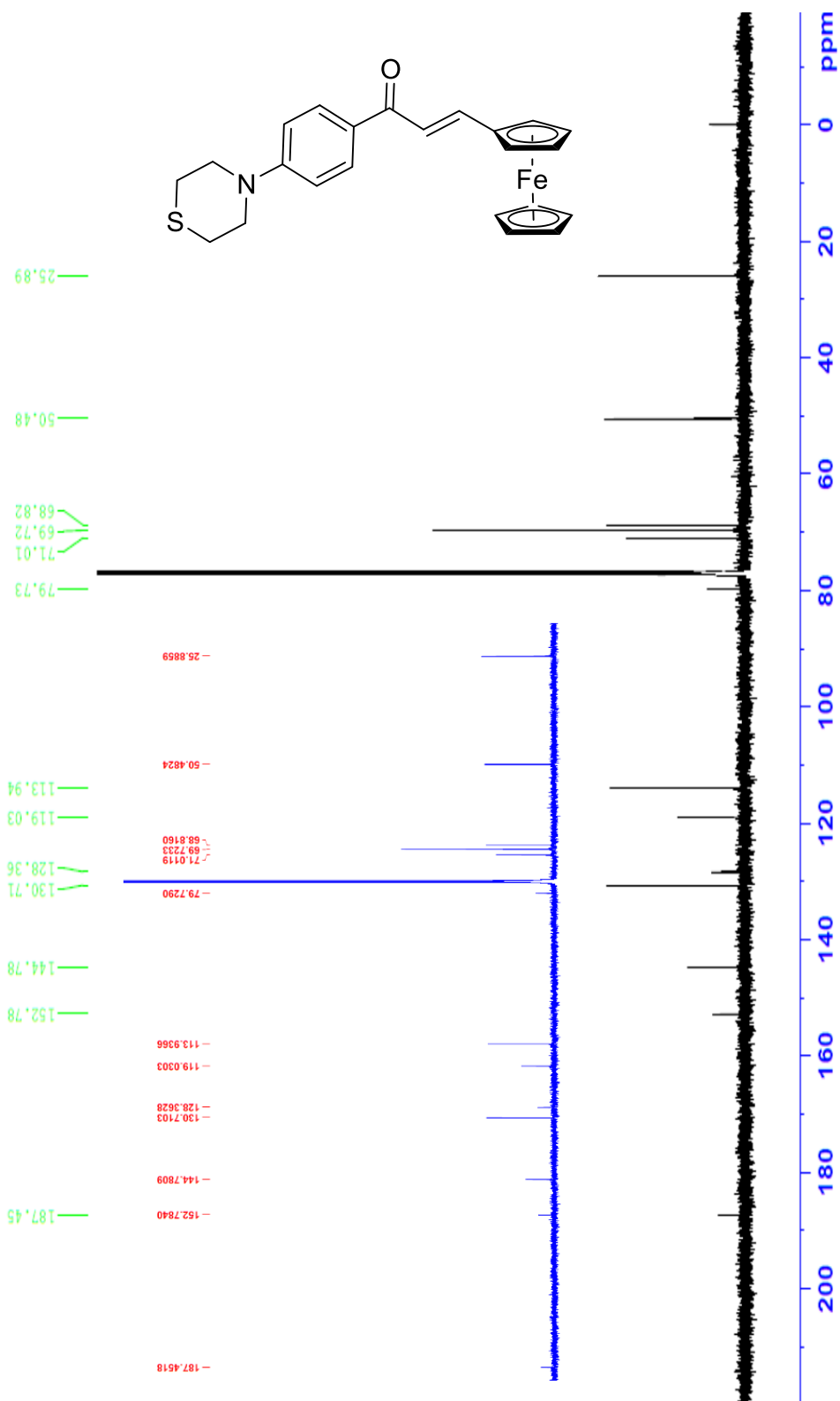
Bileşik (26) ^{13}C -NMR Spektrumu



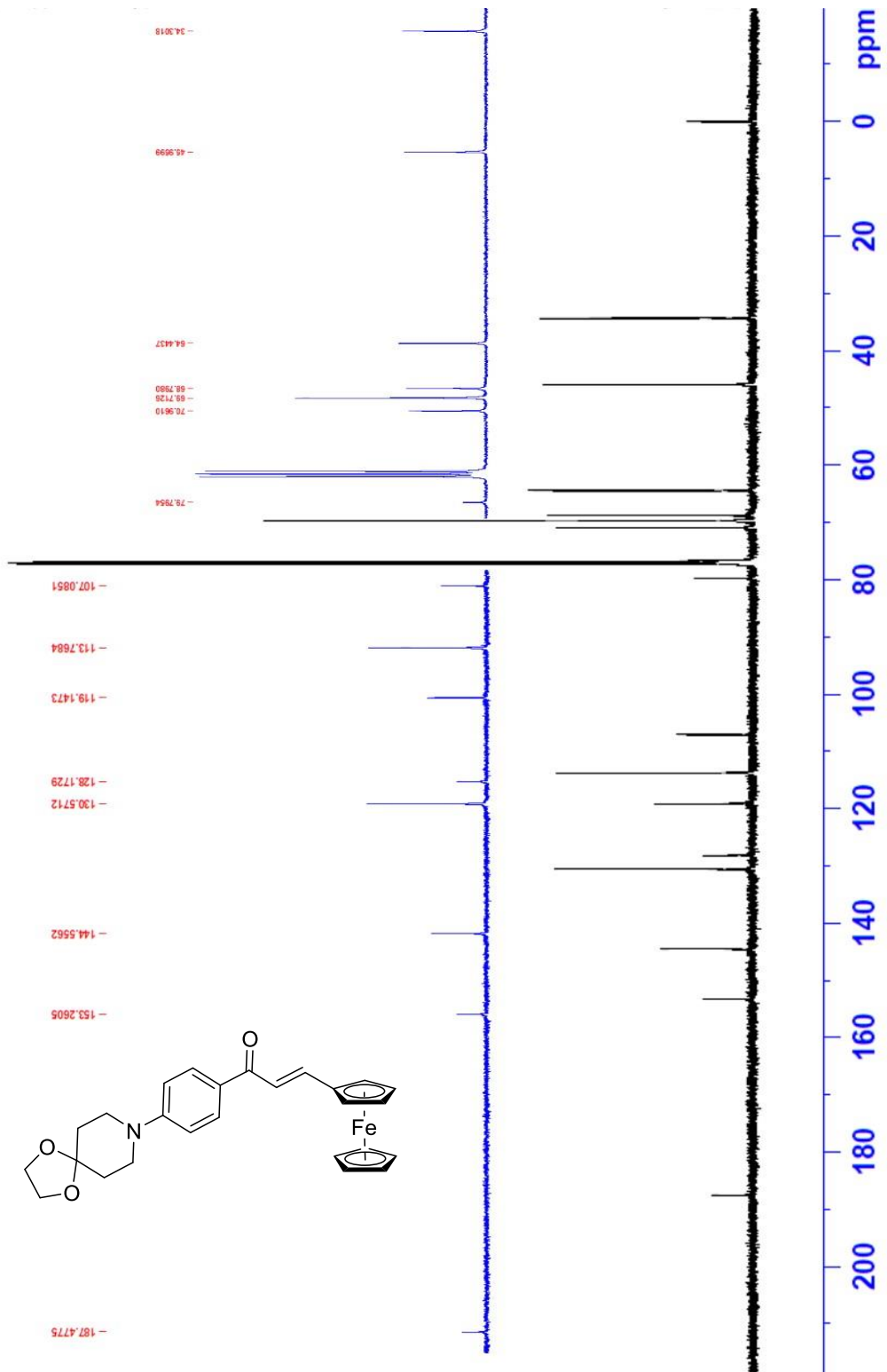
Bileşik (27) ^{13}C -NMR Spektrumu



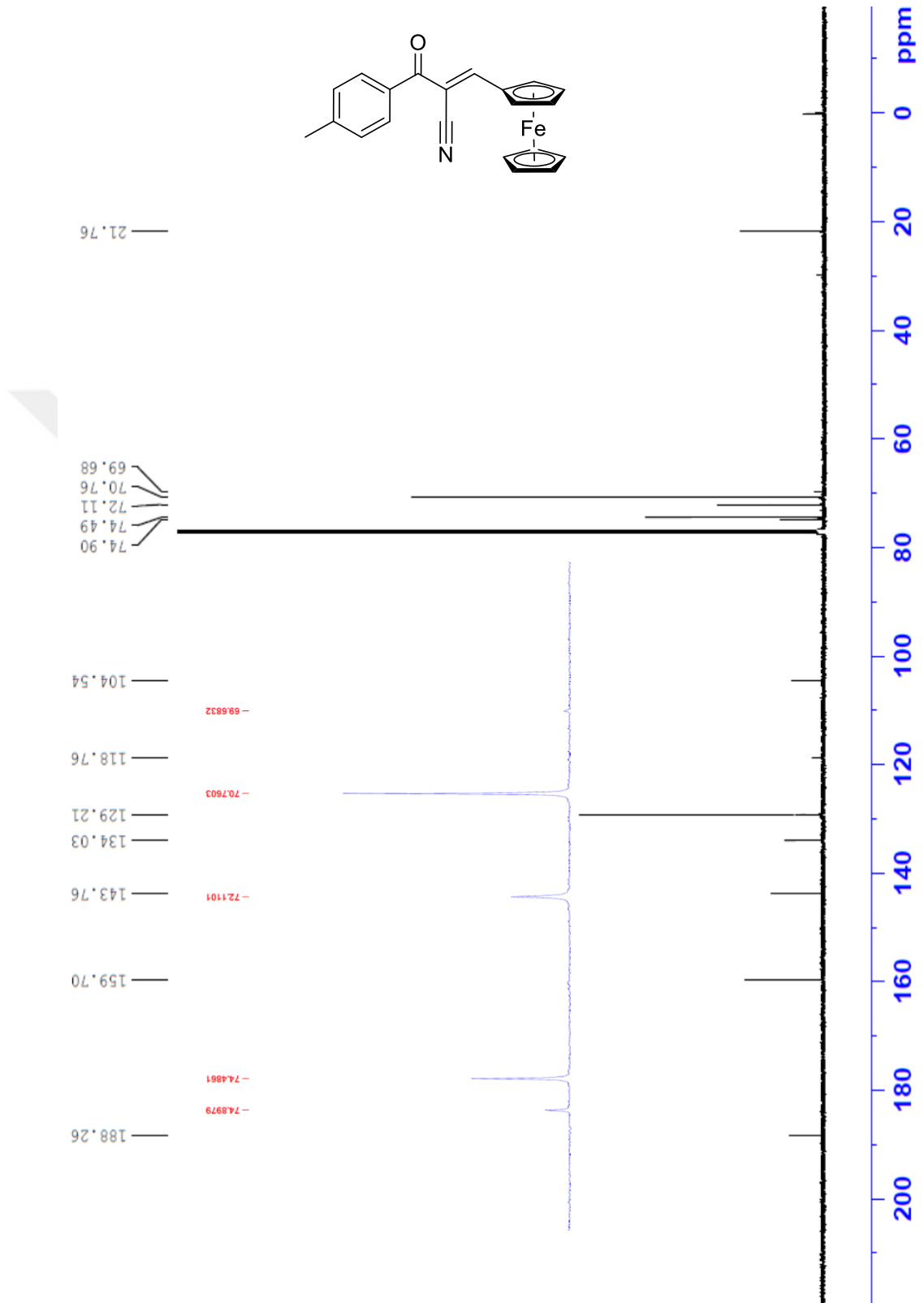
Bileşik (28) ^{13}C -NMR Spektrumu



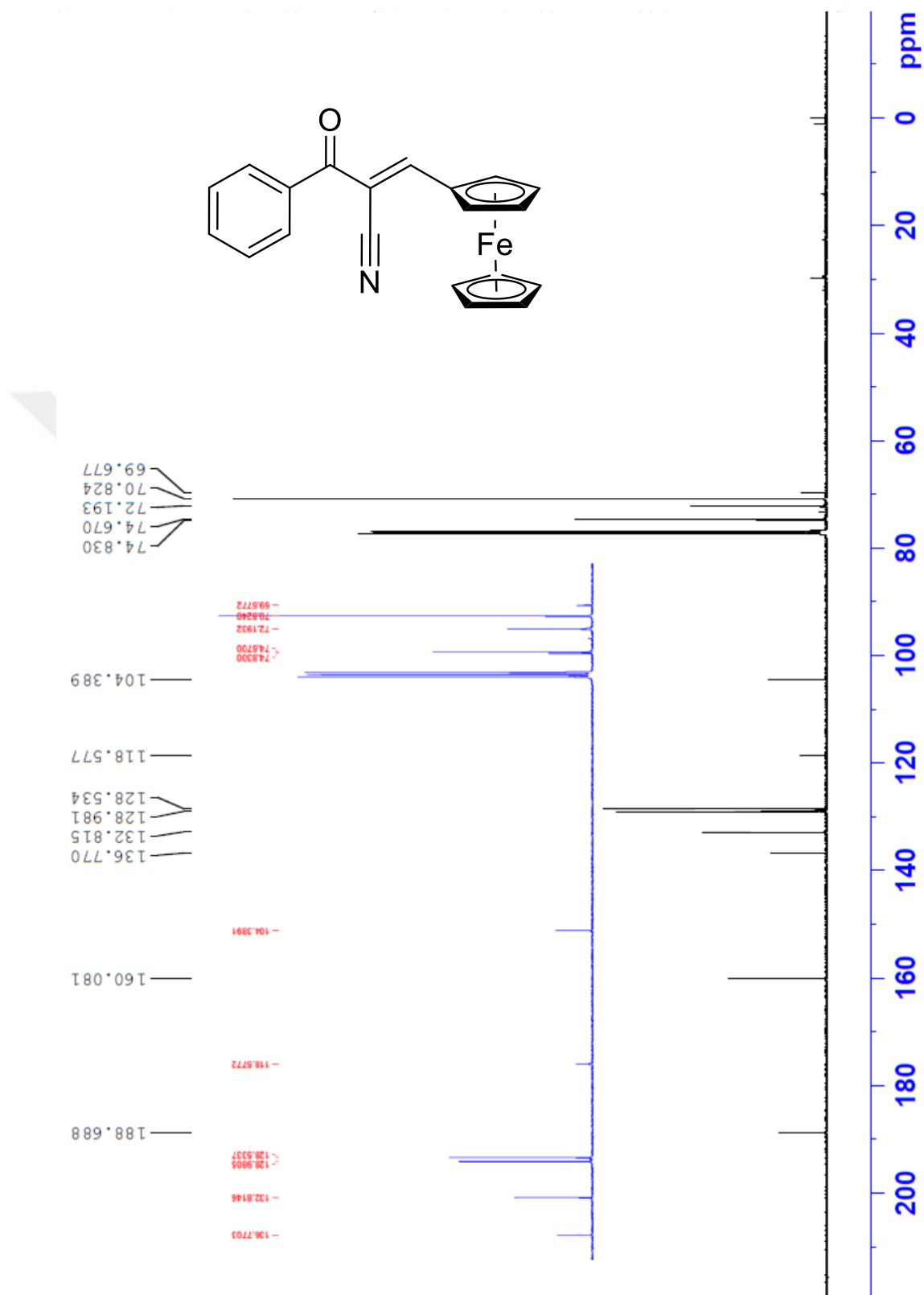
Bileşik (29) ¹³C-NMR Spektrumu



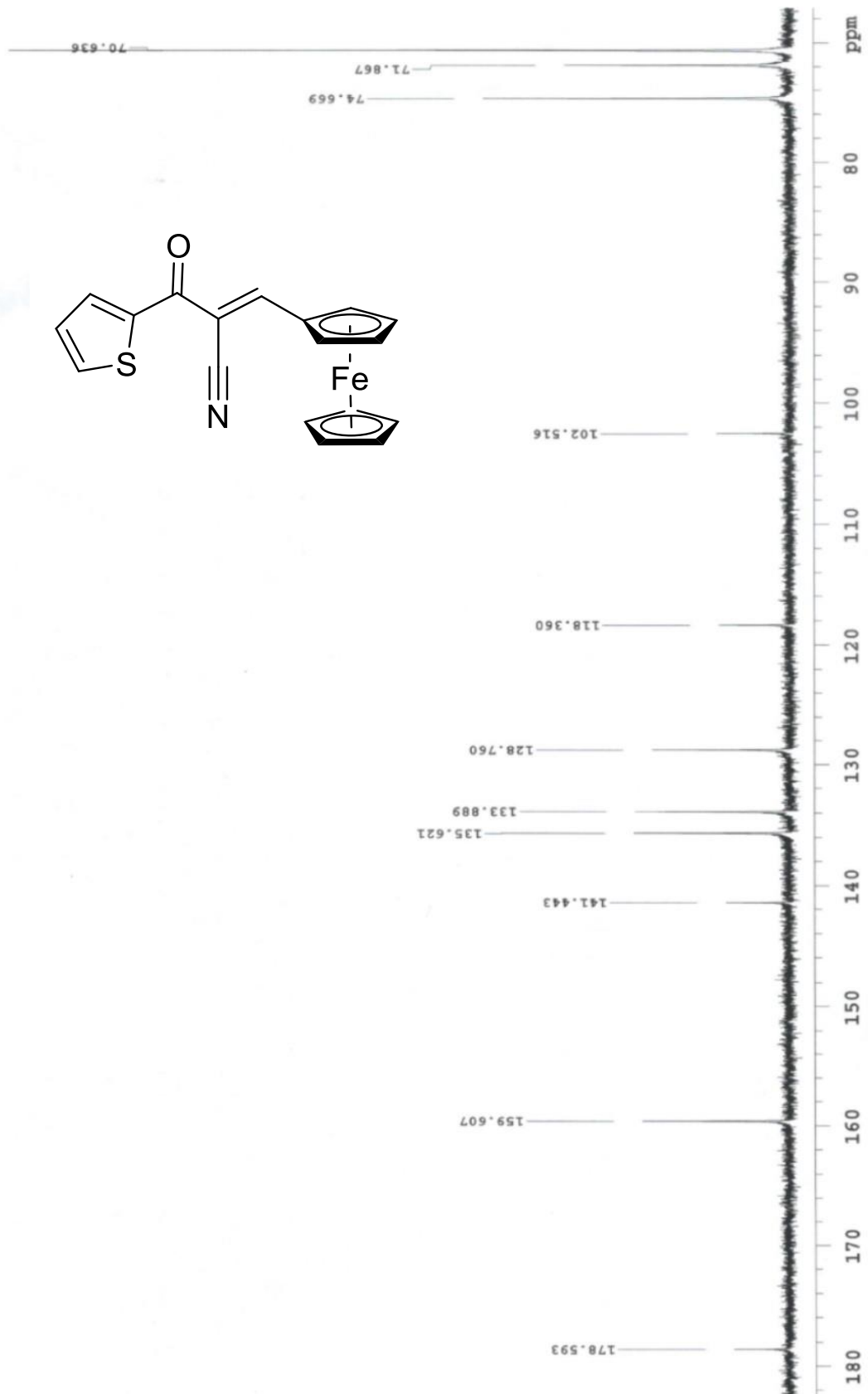
Bileşik (30) ^{13}C -NMR Spektrumu



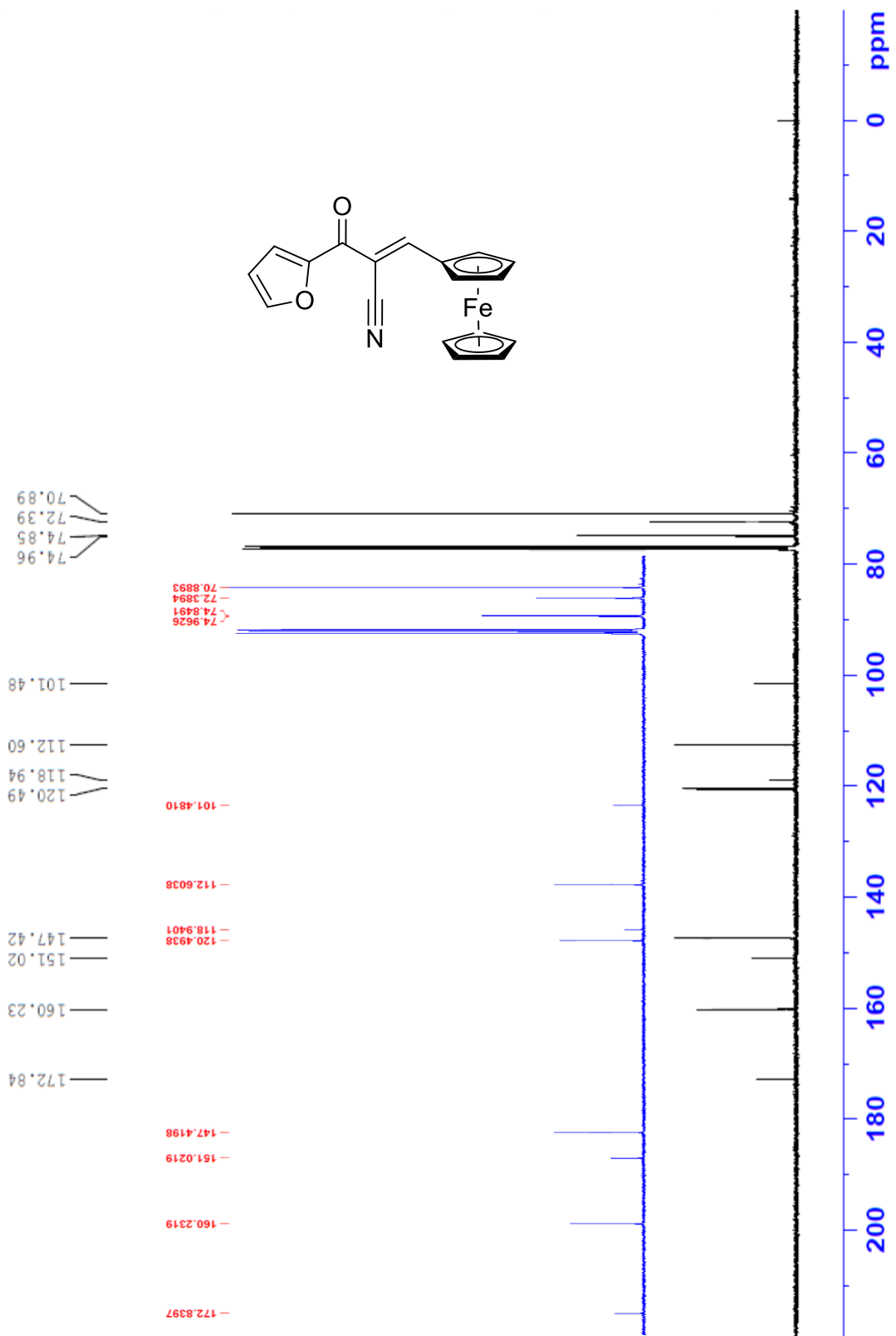
Bileşik (31) ^{13}C -NMR Spektrumu



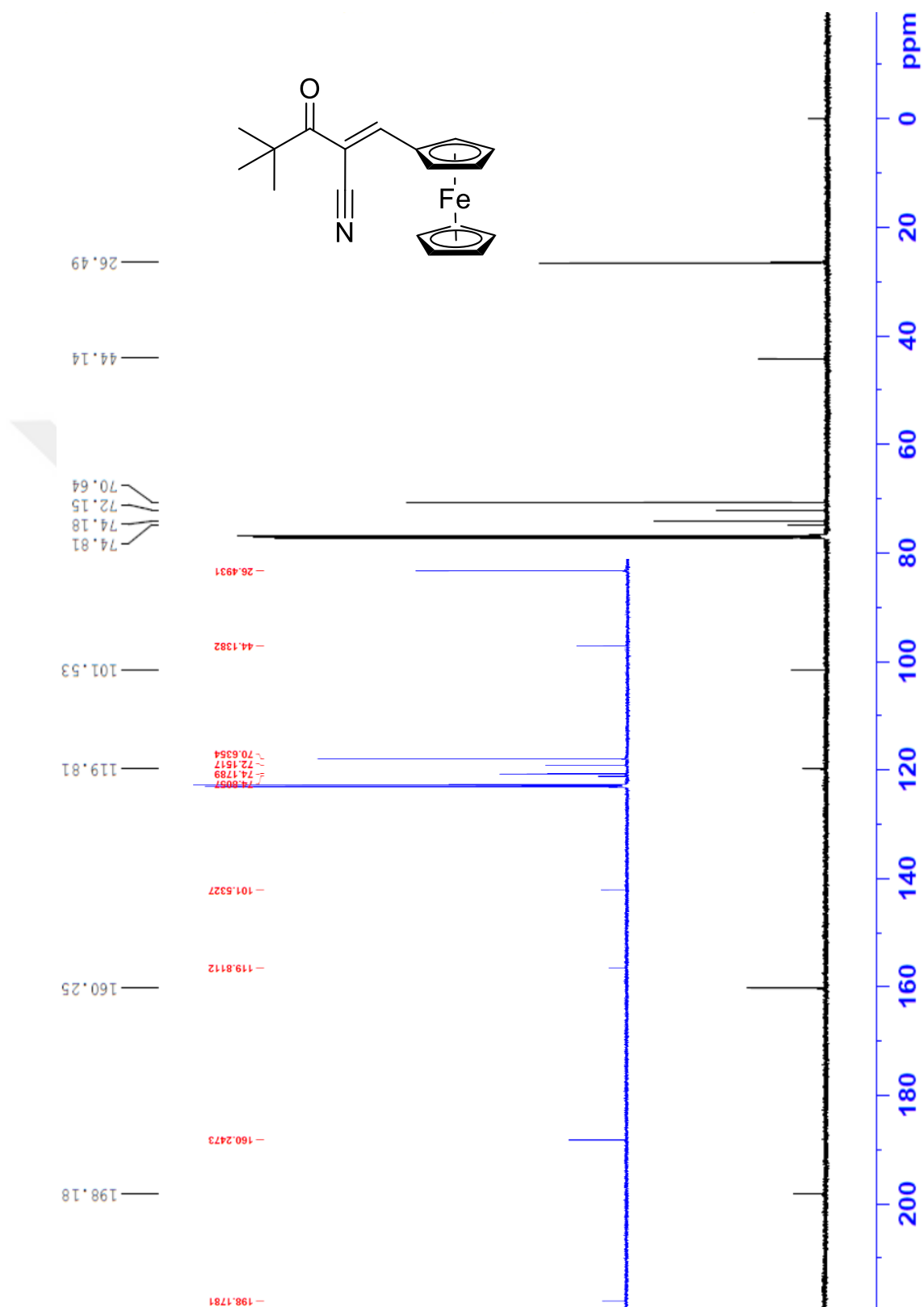
Bileşik (32) ^{13}C -NMR Spektrumu



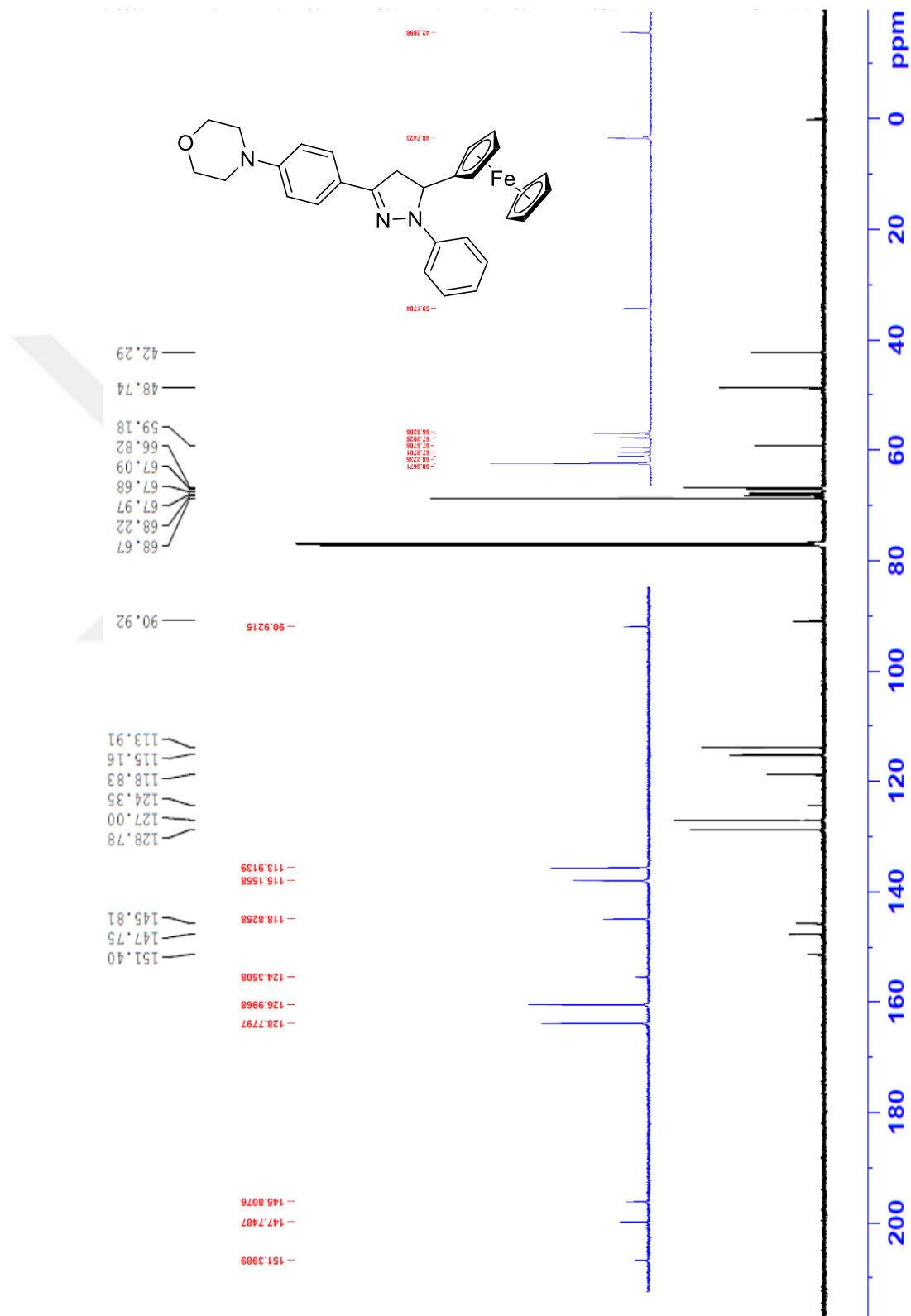
Bileşik (33) ^{13}C -NMR Spektrumu



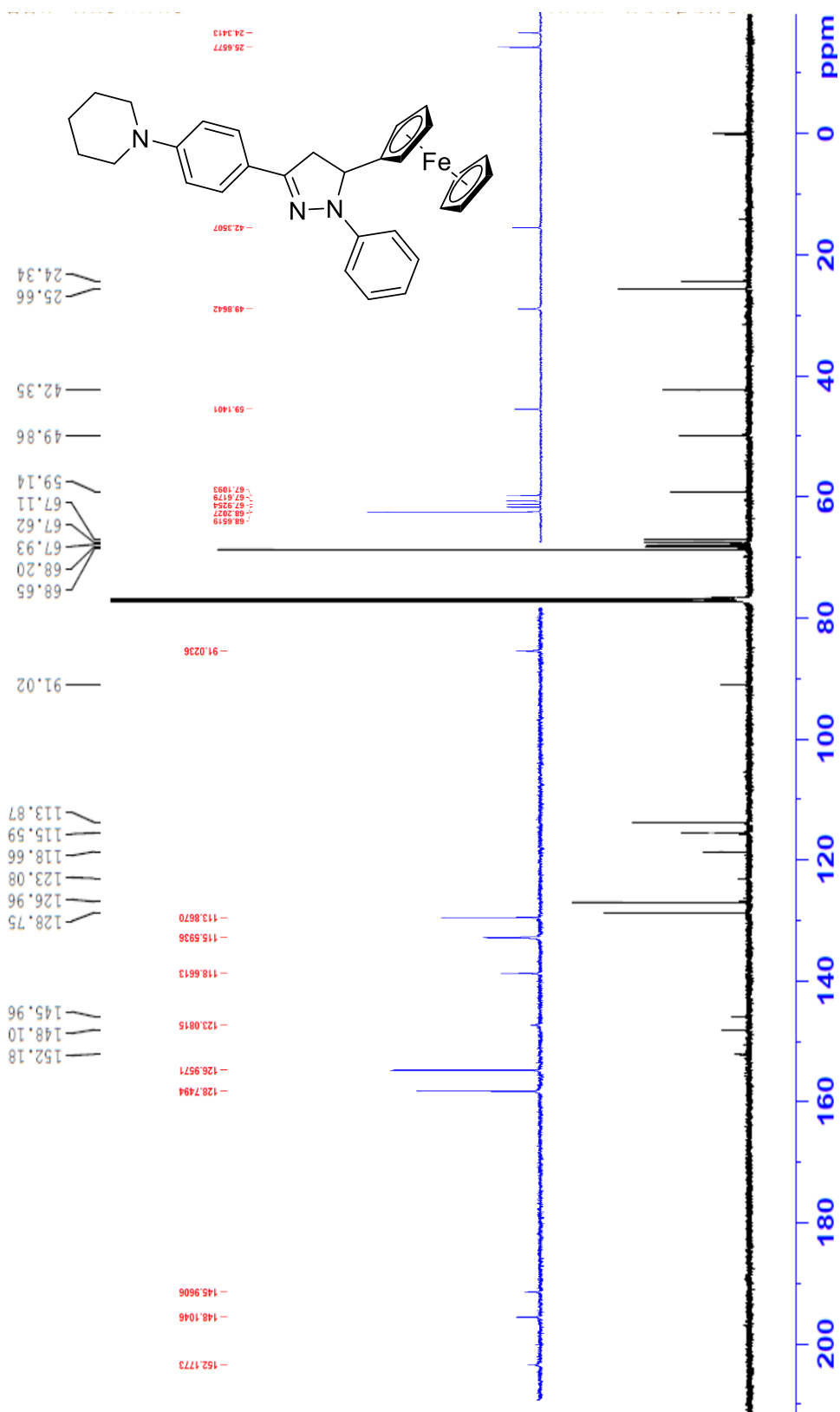
Bileşik (34) ^{13}C -NMR Spektrumu



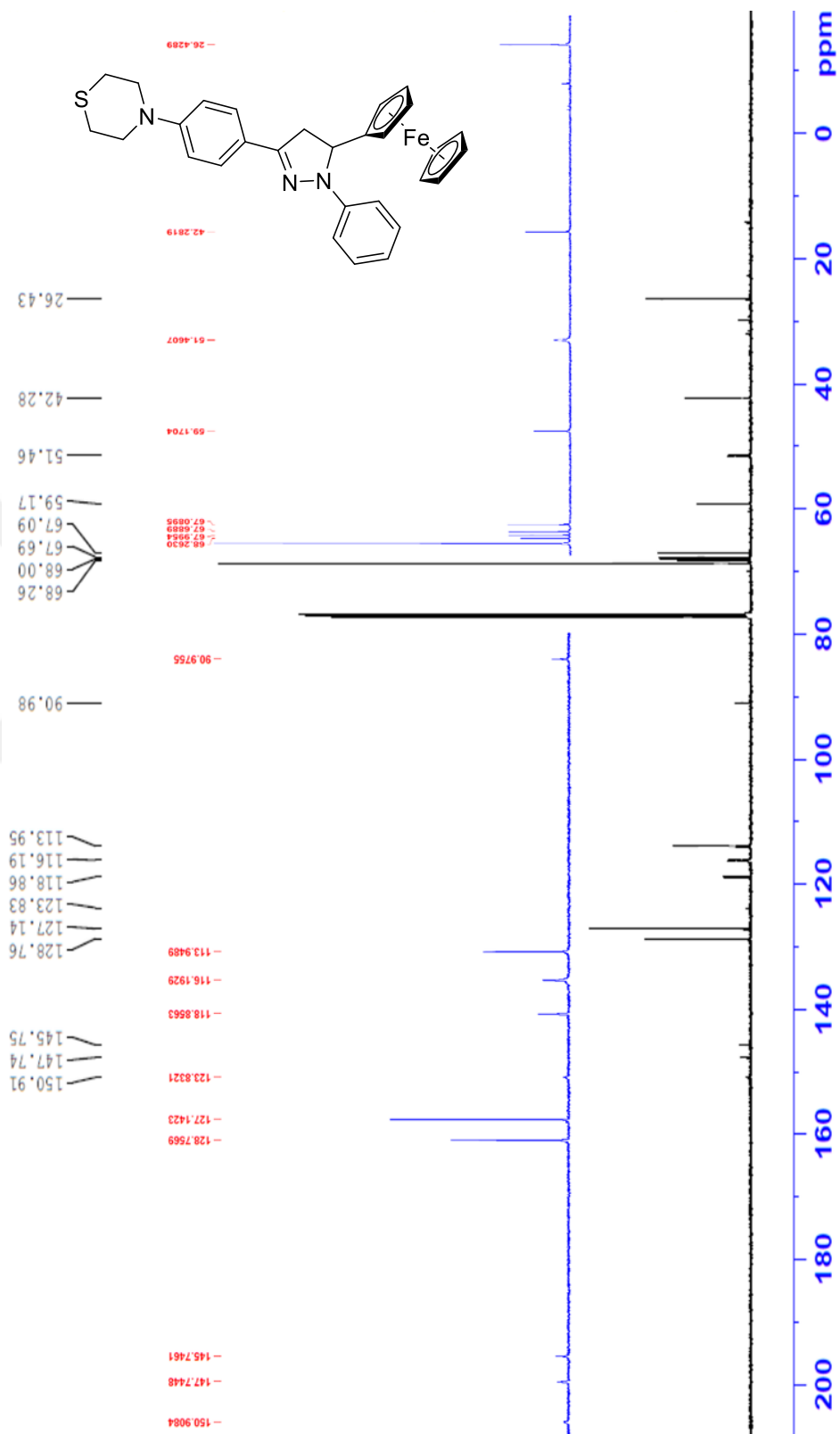
Bileşik (36) ¹³C-NMR Spektrumu



Bileşik (37) ¹³C-NMR Spektrumu

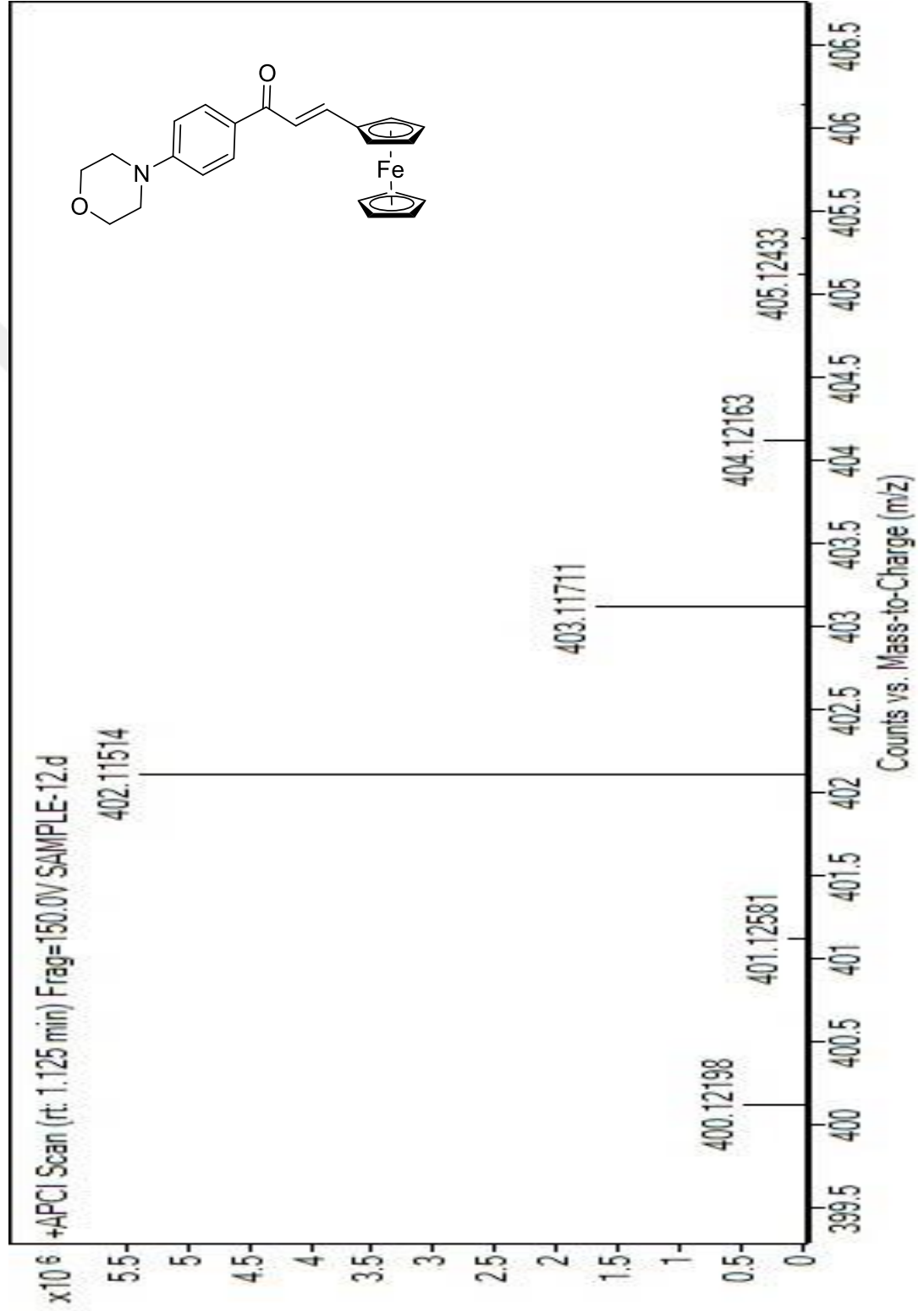


Bileşik (38) ^{13}C -NMR Spektrumu

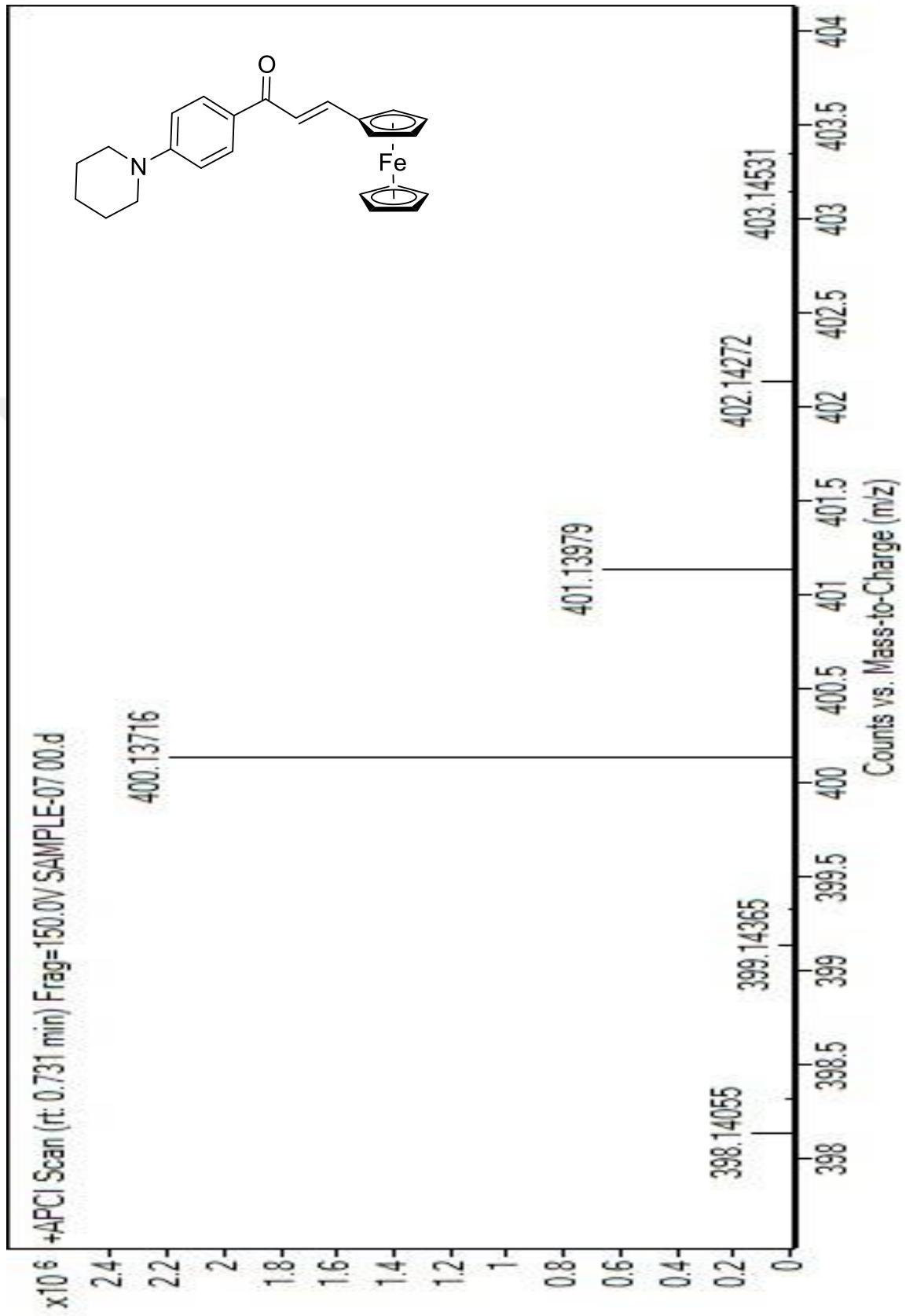


EK 4 Kütle Spektrumları

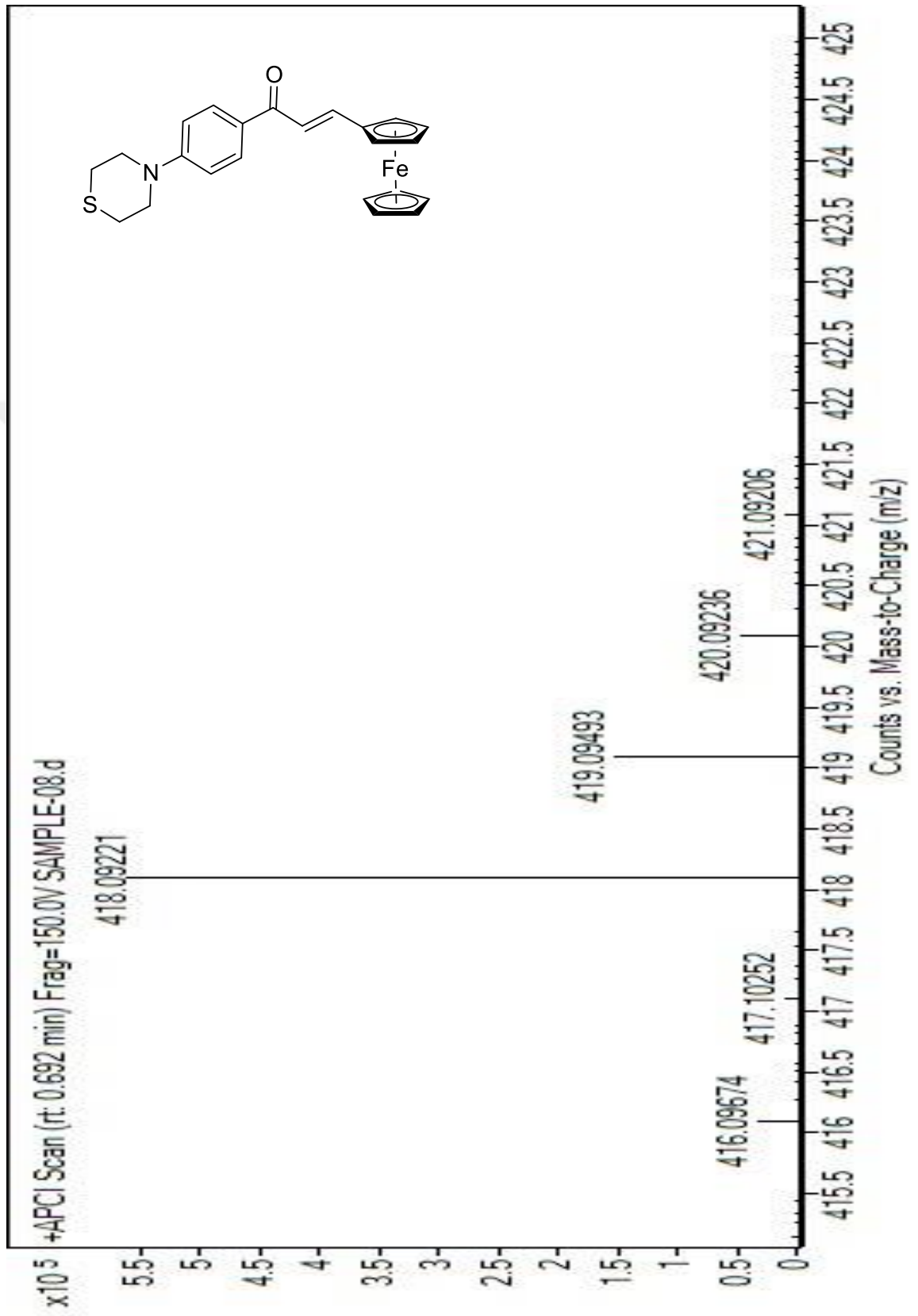
Bileşik (26) Kütle Spektrumu



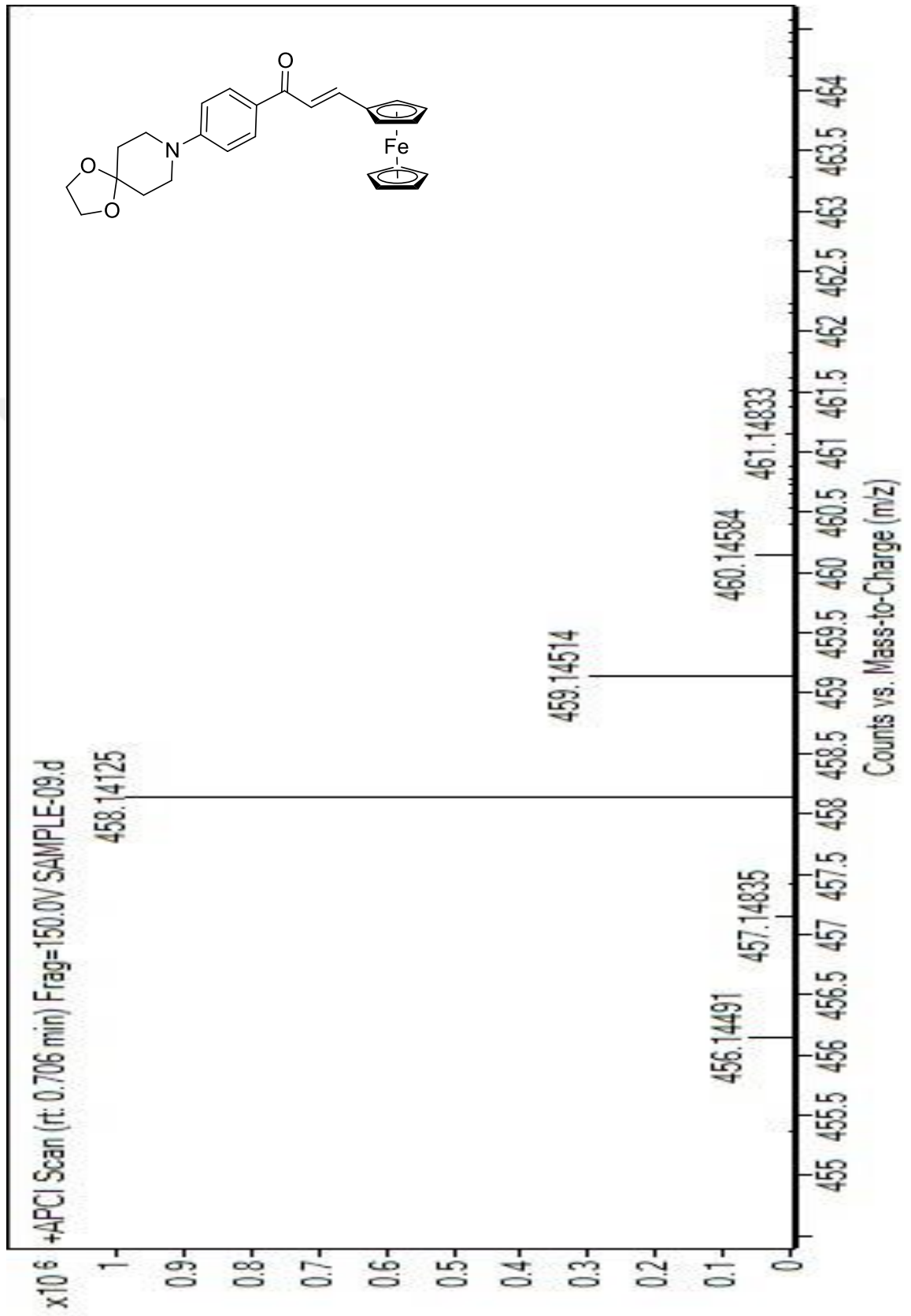
Bileşik (27) Kütle Spektrumu



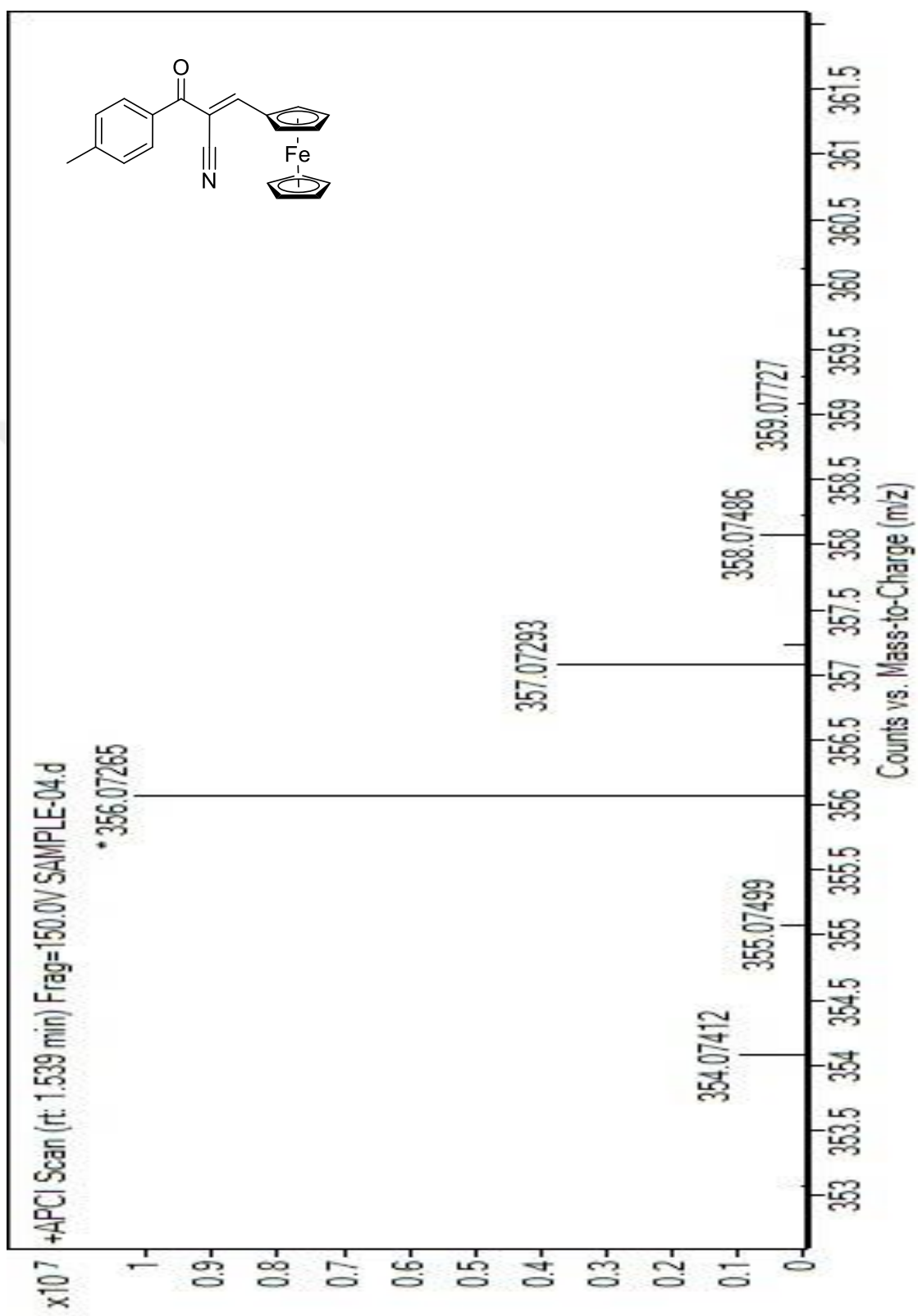
Bileşik (28) Kütle Spektrumu



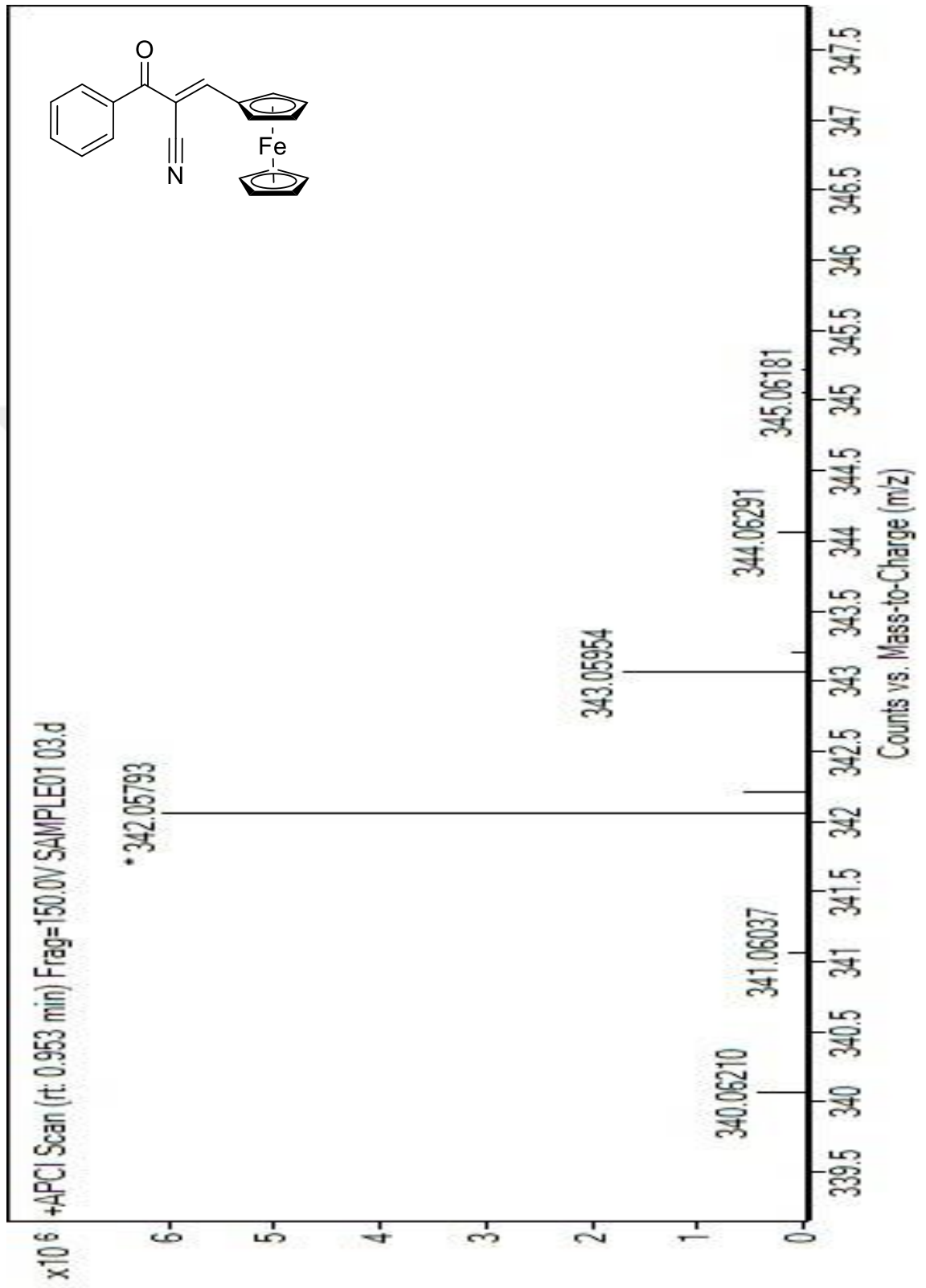
Bileşik (29) Kütle Spektrumu



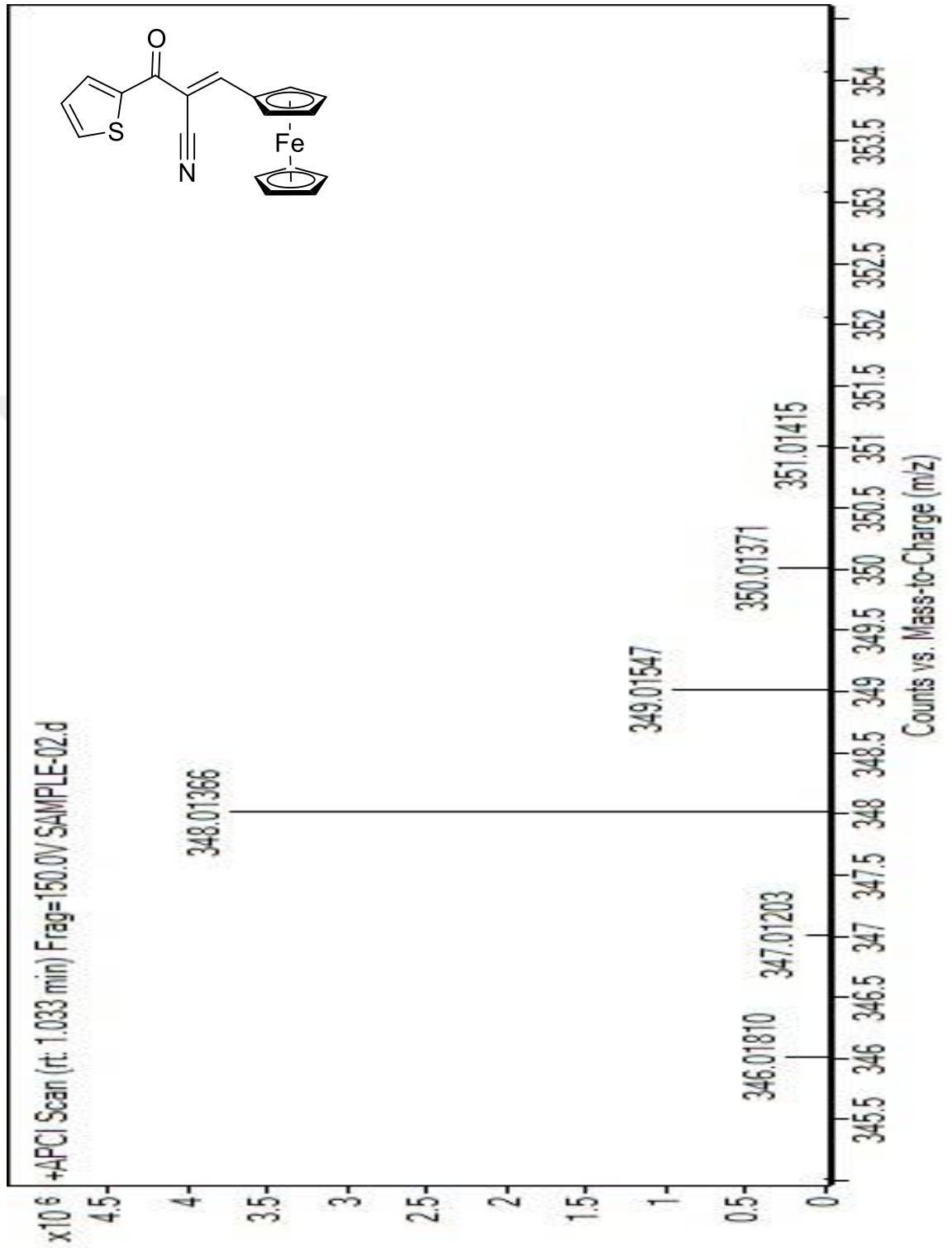
Bileşik (30) Kütle Spektrum



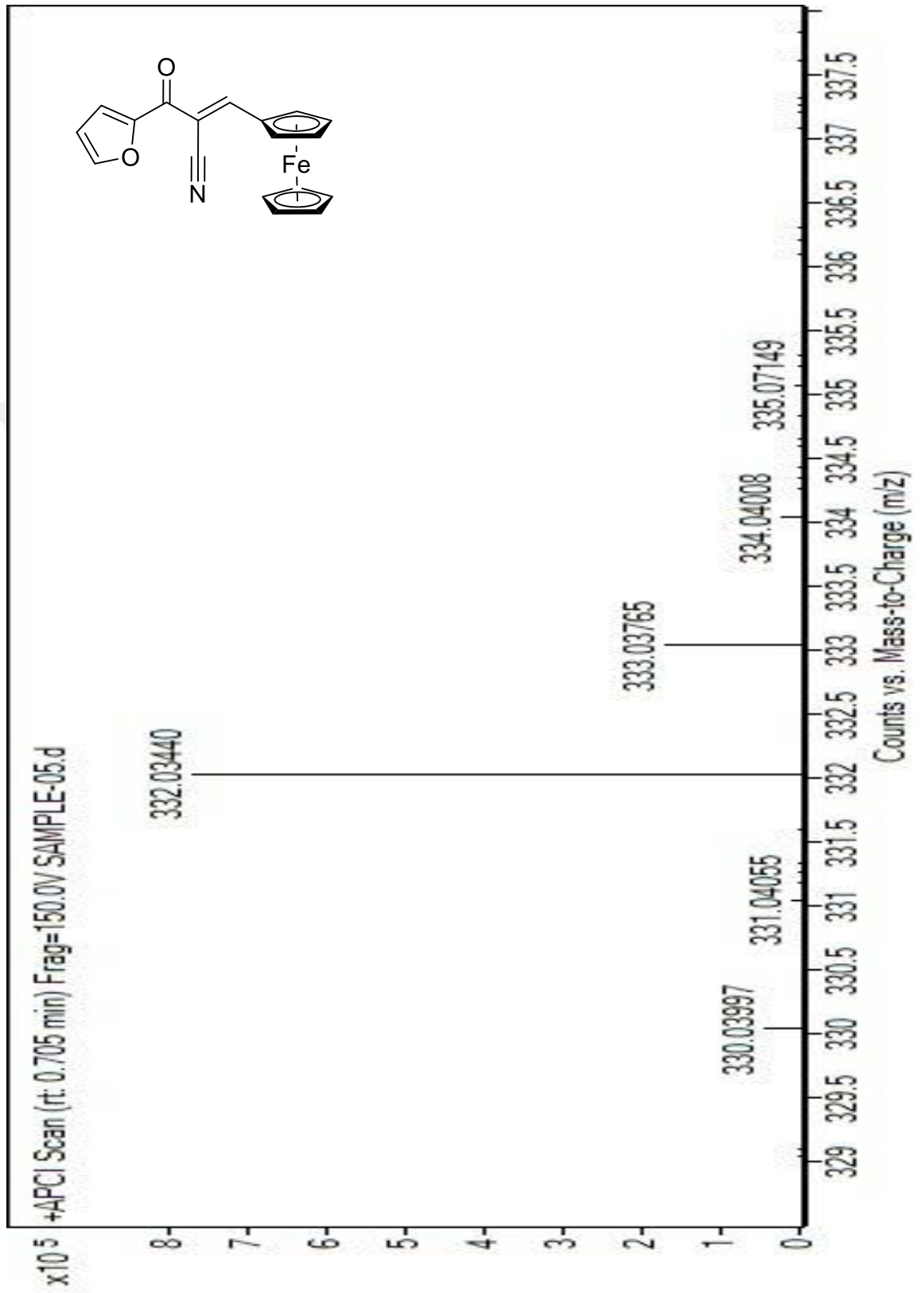
Bileşik (31) Kütle Spektrumu



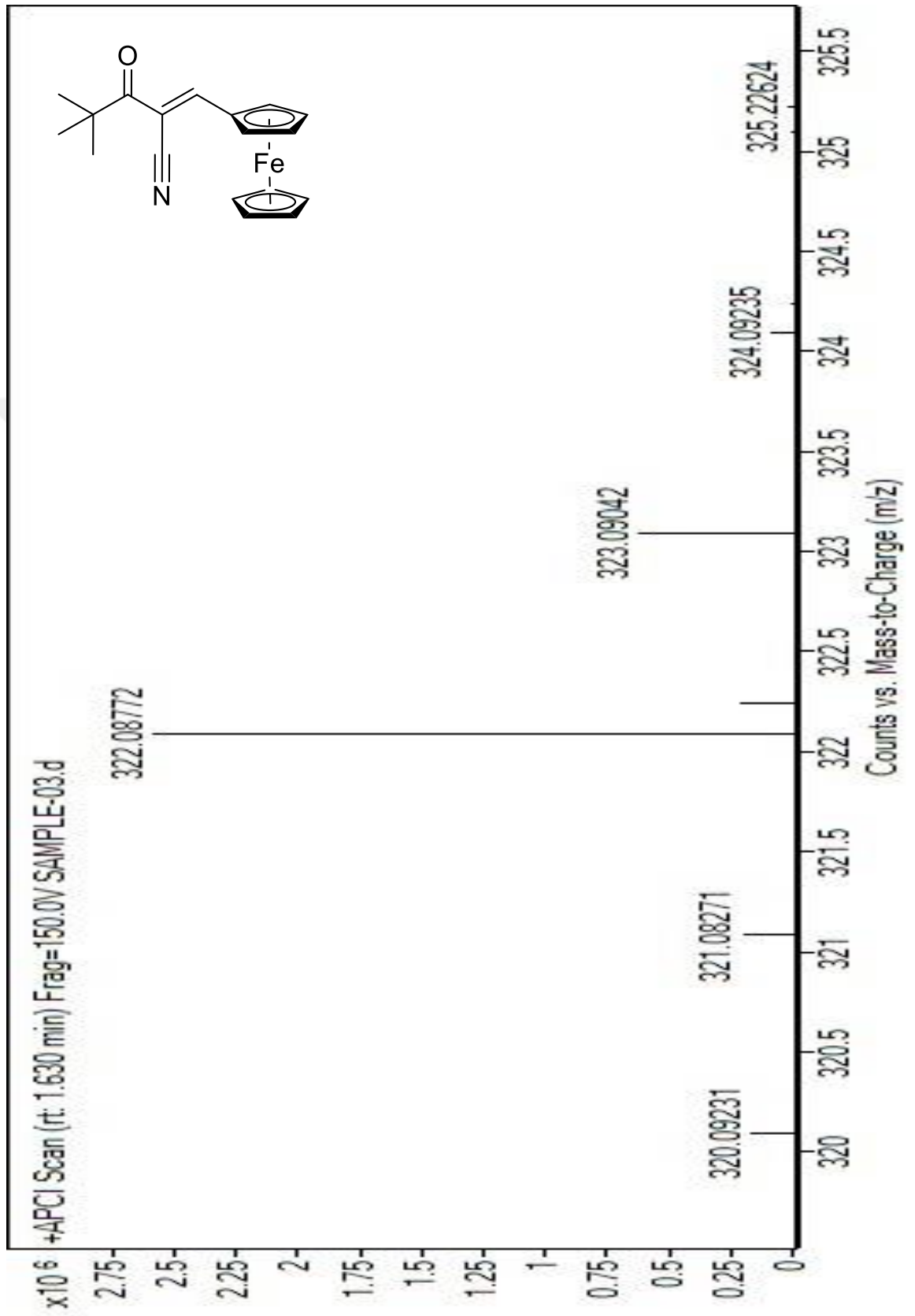
Bileşik (32) Kütle Spektrumu



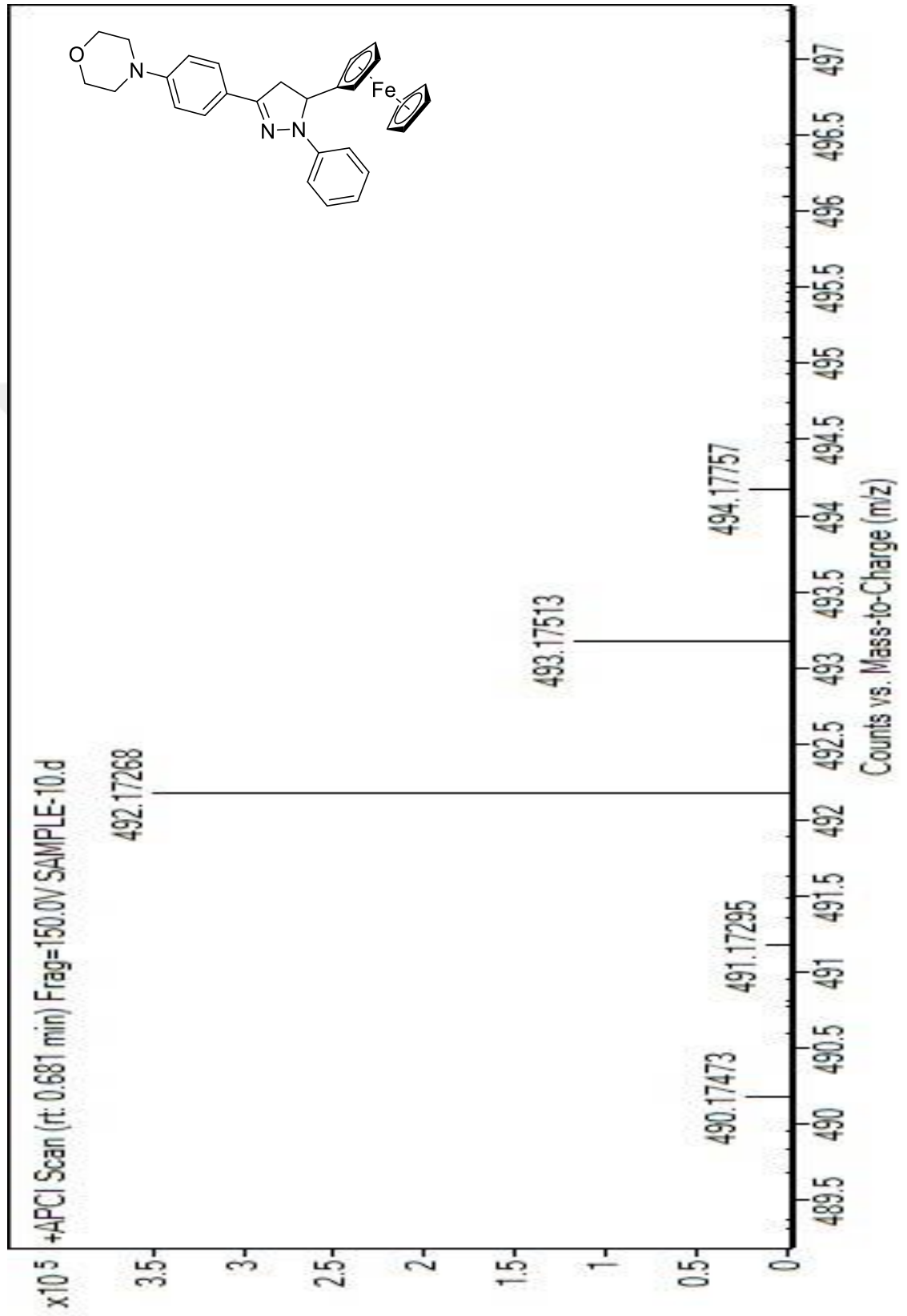
Bileşik (33) Kütle Spektrumu



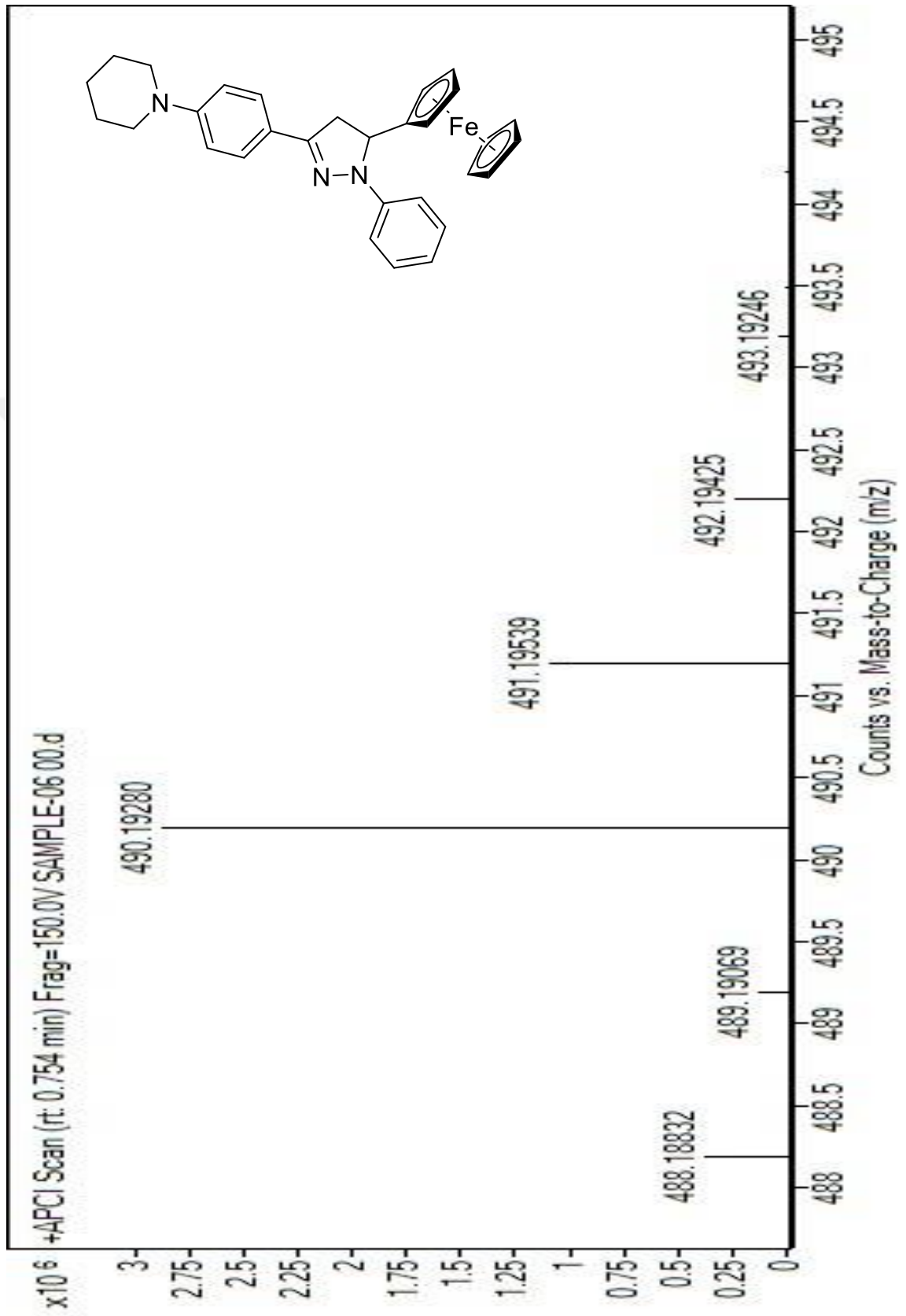
Bileşik (34) Kütle Spektrumu



Bileşik (36) Kütle Spektrumu



Bileşik (37) Kütle Spektrumu



Bileşik (38) Kütle Spektrumu

