

Araştırma Makalesi /Research Article

İsoindolsübstütü-kalkon Türevlerine İyot Katalizli Tiyofenol Katılması

Yakup Budak^{1*}, Ahmet Doğan Çakır², Oğuz Özbek³, Meliha Burcu Gürdere⁴,
Mustafa Ceylan⁵

Geliş / Received: 17/04/2020

Revize / Revised: 10/05/2020

Kabul / Accepted: 11/05/2020

ÖZ

Kalkon ve isoindol türevleri önemli biyolojik aktivitelere sahip bileşiklerdir. Bu iki birimi aynı yapıda taşıyan hibrit moleküllerinde biyolojik aktivite gösterdikleri bilinmektedir. Ayrıca β-merkaptanlar bazı biyoaktif bileşiklerin sentezi için başlangıç materyali olarak kullanılmaktadırlar. Bu çalışmada, isoindolsübstütü-kalkon türevlerine (**3a-j**) moleküler iyot katalizörlüğünde tiyofenol katılarak yeni β-merkaptokarbonil bileşikler, ((3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-(3-(feniltiyo)-3-(aril)propanol)fenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanisoindol-1,3(2H)-dion) (**5a-j**) yüksek verimler ile elde edildi. Elde edilen yeni bileşiklerin yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR ve Elementel Analiz spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatıldı.

Anahtar Kelimeler- Kalkon, İsoindol, Tiyofenol, β-Merkaptokarbonil

^{1*}Sorumlu yazar iletişim: yakup.budak@gop.edu.tr (<http://orcid.org/0000-0001-7108-5548>)

Kimya Bölümü, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, 60250, Tokat

²İletişim: ahmetdogancakir@hitit.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0002-2233-5069>)

Mülkiyet Koruma ve Güvenlik Bölümü, Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Hitit Üniversitesi, 19030, Çorum

³İletişim: oguz.ozbek@beun.edu.tr (<http://orcid.org/0000-0001-5185-9681>)

Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, 67600, Zonguldak

⁴İletişim: burcugurdere@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-4285-5528>)

Kimya Bölümü, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, 60250, Tokat

⁵İletişim: mustafac.eylan@gop.edu.tr (<http://orcid.org/0000-0002-9184-4385>)

Kimya Bölümü, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, 60250 Tokat

Iodine-Catalyzed Addition of Thiophenol to Isoindolsubstitutue Chalcones

ABSTRACT

Chalcone and isoindol derivatives possess significant biological activities. Also, it is known that hybrid molecules carrying these two units in the same structure show biological activity. In addition, α -mercaptans are used as the starting material for the synthesis of some bioactive compounds. In this work, new β -mercapto carbonyl compounds (**5a-j**), (3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-(3-(phenylthio)-3-(aryl)pyridyl)aminocarbonylpropanol)phenyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-7-methanoisoindole-1,3(2H)-dione), were obtained by molecular iodine-catalyzed addition of thiophenol to isoindol substituted chalcone derivatives (**3a-j**) in high yields. The structures of the obtained new compounds were clarified by $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR and Elemental Analysis spectroscopic methods.

Keywords- Chalcone, Isoindole, Thiophenol, β -Mercaptocarbonyl

I. GİRİŞ

Kükürt içeren bileşiklerin antibakteriyel [1-3], antimikrobiyal [4], antifungal [5, 6], antikanser [7, 8], anti-trombotik, antioksidan, anti-diyabetik ve potansiyel sitotoksik ajan gibi çeşitli biyolojik aktivite sergiledikleri bilinmektedir [9, 10]. Bu bileşikler arasında, β -merkaptokarbonil türevleri tiyokromanlar [11, 12], tiopiran [13], benzotiazapin [14, 15], 4,5-dihidropirazoller [16], gibi bio-aktif bileşiklerin sentezi için çıkış bileşiği olarak kullanılan önemli bileşiklerdir.

Thia-Michael katılma reaksiyonu, biyoloji, tıp ve sentetik organik kimyada büyük bir öneme sahip olan β -merkaptokarbonil türevlerinin sentezi için yaygın olarak kullanılan C-S bağ oluşturma tepkimelerinden biridir. Kükürt merkezli nükleofillerin α,β -doymamış karbonil bileşiklerine (kalkonlar gibi) konjuge-katılması kükürt kimyası alanında güçlü bir sentetik yöntemdir [17-19].

Kalkonlar, doğal olarak [20] bulunmalarının yanı sıra ilgili aldehit ve ketonların kondenzasyonu ile kolayca elde edilirler ve anti-sıtma [21], antihelmintik, amoebicidal, antiülser, antiviral, böcek öldürücü [22], antibakteriyel [23], antiprotozoal, anti-HIV [24] antikanser [25, 26], antiinflamatuvar [27] ve antioksidan [28] özellikleri ile geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahiptirler. Kalkonlar, Tıbbi tedavide kullanıldıkları kadar polimerlerde UV-absorbsiyon filtreleri olarak farklı türdeki optik materyallerde, yiyecek endüstrisinde, holografik kayıt teknolojileri gibi birçok alanda da uygulama alanı bulmuştur [29]. Bütün bunların yanı sıra kalkonlar organik sentezlerde hetero-halkalı bileşiklerin (pirazol, pirazolin, tiyazol, tiyazin, oksazin, isoksazolin, pirimidintiyon, pirimidinon, indol ve indazol gibi) sentezinde Michael-akseptörü olarak kullanılan önemli başlangıç maddeleridir [30].

İndol ve isoindol birimlerini içeren moleküller doğal olarak bulunduğu gibi laboratuvar ortamında da kolayca sentezlenebilirler. Bu tür bileşikler biyolojik açıdan oldukça aktif, antimikrobiyal [31] ve özellikle antikanser aktiviteleri bakımından önemli [32] olup tirozin kinaz [33], karbonikanhidraz (hCA I, hCA II) ve asetilkolinesteraz enzimlerini inhibe ettikleri bilinmektedir [34, 35].

Bu çalışmada isoindol substitue kalkon türevlerine moleküler iyot katalizörlüğünde tiyofenol katılarak yeni β -merkaptokarbonil türevlerinin sentezi gerçekleştirildi. Elde edilen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler ve literatür verilerinden yararlanılarak aydınlatıldı.

II. MATERYAL METOT

A. Materyal

Bu çalışmada kullanılan çözücü ve reaktantlar ticari olarak temin edildi (Merck ve Sigma Aldrich) ve ileri saflaştırma işlemleri yapılmadan kullanıldı. Erime noktaları Electrothermal 9100 cihazı ile ölçüldü. IR spektrumları (KBr disk) bir Jasco FT/IR-430 spektrometre cihazı ile kaydedildi. ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları Bruker Avance DPX-400 cihazı ile alındı. Elemental analizler LECO CHNS 932 Elemental Analyzer'dan elde edildi. Çıkış bileşikleri **1**, **2a-j** ve **3a-j** bilinen yöntemler [34, 36] kullanılarak sentezlendi.

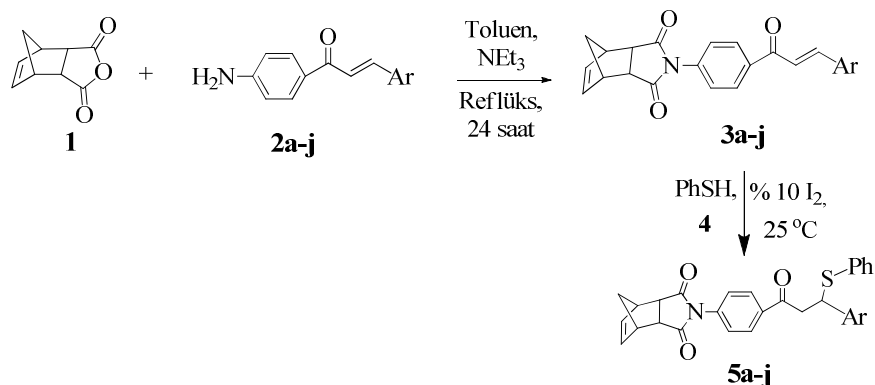
B. β -Merkaptokarbonil bileşiklerinin (**5a-j**) sentezi

Ekivalent miktarda isoindolsüstitüe kalkon türevleri **3a-j** ve tiyofenol (**4**) 25 mL metilen klorürde çözülerek üzerine % 10 mol moleküler iyot (I_2) ilave edildi ve oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka ile belirlendikten sonra reaksiyon karışımı sırasıyla seyreltik Na_2SO_3 çözeltisi ve su ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulup çözücünün uzaklaştırılması sonucunda yeni β -merkaptokarbonil türevleri **5a-j** katı olarak yüksek verimler ile (%85-90) elde edildi.

III. BULGULAR

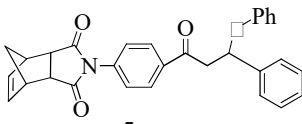
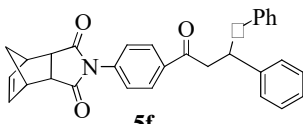
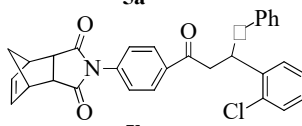
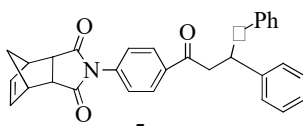
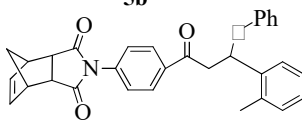
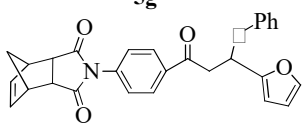
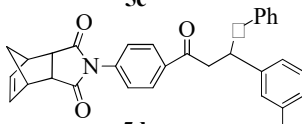
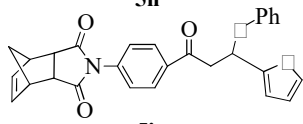
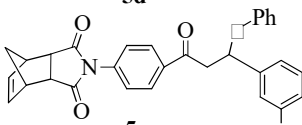
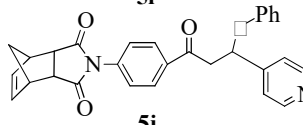
Bu çalışmada, ilk önce çıkış bileşikleri sırasıyla (3aR,4S,7R,7aS)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metano isobenzofuran-1,3-dion (**1**) siklopetadien'e maleik anhidrit katılarak, kalkon türevleri ((E)-1-(4-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on (**2a-j**)) ise 4-aminoasetofenon'a ilgili benzaldehit türevlerinin Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile literatürde bildirildiği gibi yüksek verimlerle sentezlendi. İkinci aşamada, bileşik **1** ve amino-

kalkon türevleri **2a-j** toluen içerisinde ve 10 mL trietilamin varlığında 24 saat reflüks edilerek isoindolsüstitü-kalkon türevleri **3a-j** elde edildi. Çalışmanın son basamağında, elde edilen isoindolsüstitü-kalkon türevlerine **3a-j** moleküler iyot (I_2) katalizörlüğünde tiyofenol oda sıcaklığında katılarak yeni β -merkaptokarbonil türevleri **5a-j** katı olarak yüksek verimler ile (%85-90) sentezlendi (Şekil 1, Tablo 1). Elde edilen bileşiklerin yapıları 1H , ^{13}C -NMR, FT-IR spektrumları ve Elemental Analiz verileri değerlendirilerek ve literatür verilerinden faydalanılarak aydınlatıldı.



Şekil 1. (3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-(3-(feniltiyo)-3-(aril)propanol)fenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanisoindol-1,3(2H)-dion (**5a-j**) türevlerinin sentezi

Tablo 1. Sentezlenen (3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-(3-(feniltiyo)-3-(aril)propanol)fenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanisoindol-1,3(2H)-dion (**5a-j**) türevleri

Ürün	Verim	E.N. °C	Ürün	Verim	E.N. °C
 5a	85	140-144	 5f	85	146-148
 5b	85	160-163	 5g	90	150-154
 5c	85	138-142	 5h	90	134-138
 5d	90	130-133	 5i	88	136-139
 5e	88	140-142	 5j	87	130-134

(3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-(3-fenil-3-(feniltiyo)-propanol)-fenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanisoindol-1,3 (2H)-dion (5a)

Verim: % 85, E.N. 140-144 °C. IR Spektrumu (KBr, cm⁻¹): 3021, 2988, 1712, 1684, 1384, 1180. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ ppm) δ 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.35-7.32 (m, 4H), 7.30-7.26 (m, 4H), 7.25-7.24 (m, 4H), 6.27-6.26 (m, 2H), 4.95 (dd, *J* = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 17.2, 8.0 Hz, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.47-3.46 (m, 2H), 1.83-1.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.65-1.62 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ ppm) δ 195.9, 176.3 (2C), 140.9, 136.2, 136.0, 134.6 (2C), 134.0, 132.8 (2C), 128.9 (2C), 128.8 (2C), 128.5 (2C), 127.7 (2C), 127.6, 127.4, 126.6 (2C), 52.3, 48.1, 45.9 (2C), 45.6 (2C), 44.6. Elem. Anal. C₃₀H₂₅NO₃S: C, 75.13; H, 5.25; N, 2.92; S, 6.69. Bulunan: C, 75.08; H, 5.12; N, 2.85; S, 6.61.

(3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-(3-(2-klorfenil)-3-(fenil-tiyo)propanol)fenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanisoindol-1,3(2H)-dion (5b)

Verim: % 85, E.N. 160-163 °C. IR Spektrumu (KBr, cm⁻¹): 2870, 1710, 1683, 1368, 1176. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ ppm) δ 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.39-7.36 (m, 4H), 7.30-7.24 (m, 5H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.27-6.26 (m, 2H), 5.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 17.2, 8.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 17.6, 6.8 Hz, 1H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.48-3.47 (m, 2H), 1.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ ppm) δ 195.5, 176.3 (2C), 138.3, 136.0, 134.6 (2C), 133.8, 133.5, 133.0 (3C), 129.0, 128.9 (3C), 128.8, 128.5, 128.4, 127.8, 127.0, 126.6 (2C), 52.3, 45.9 (2C), 45.6 (2C), 44.5, 44.0. Elem. Anal. C₃₀H₂₄ClNO₃S: C, 70.10; H, 4.71; N, 2.72; S, 6.24. Bulunan: C, 70.02; H, 4.62; N, 2.69; S, 6.14.

(3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-(3-(feniltiyo)-3-(2-metil)-propanol)fenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanisoindol-1,3(2H)-dion (5c)

Verim: % 85, E.N. 138-142°C. IR Spektrumu (KBr, cm⁻¹): 2970, 1710, 1680, 1367, 1222, 1169. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ ppm) δ 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 6H), 7.25-7.12 (m, 3H), 6.27-6.26 (m, 2H), 5.17 (dd, *J* = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 17.6, 8.4 Hz, 1H), 3.59-3.53 (m, 3H), 3.47-3.46 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ ppm) δ 196.2, 176.3 (2C), 138.6, 136.3, 136.2, 136.0, 134.6 (2C), 134.0, 133.3 (2C), 130.6, 128.9 (2C), 128.7 (2C), 127.8, 127.2, 126.6 (2C), 126.3, 126.2, 52.3, 45.9 (2C), 45.6 (2C), 44.3, 43.7, 19.4. Elem. Anal. C₃₁H₂₇NO₃S: C, 75.43; H, 5.51; N, 2.84; S, 6.50. Bulunan: C, 75.37; H, 5.46; N, 2.80; S, 6.45.

(3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-(3-(feniltiyo)-3-(3-metil)-propanol)fenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanisoindol-1,3(2H)-dion (5d)

Verim % 90, E.N. 130-133 °C. IR Spektrumu (KBr, cm⁻¹): 2986, 1710, 1692, 1383, 1180. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ ppm) δ 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 5H), 7.18-7.12 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.27-6.26 (m, 2H), 4.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.68-3.64 (dd, *J* = 17.2, 8.0 Hz, 1H), 3.57-3.55 (m, 3H), 3.47 (t, *J* = 1.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.83-1.80 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ ppm) δ 196.0, 176.3 (2C), 140.7, 138.1, 136.2, 135.9, 134.6 (2C), 134.2, 132.7 (2C), 128.9 (2C), 128.8 (2C), 128.4, 128.3, 128.2, 127.5, 126.5 (2C), 124.7, 52.3, 48.0, 45.9 (2C), 45.6 (2C), 44.7, 21.4. Elem. Anal. C₃₁H₂₇NO₃S: C, 75.43; H, 5.51; N, 2.84; S, 6.50. Bulunan: C, 75.39; H, 5.43; N, 2.79; S, 6.39.

(3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-(3-(3-bromfenil)-3-(feniltiyo)-propanol)fenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanisoindol-1,3(2H)-dion (5e)

Verim: % 88, E.N. 140-142 °C. IR Spektrumu (KBr, cm⁻¹): 2976, 1711, 1685, 1374, 1177. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ ppm) δ 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 8H), 7.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.28 (m, 2H), 4.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.55-3.53 (m, 2H), 3.47-3.46 (m, 2H), 1.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ ppm) δ 195.4, 176.2 (2C), 143.5, 136.1, 136.0, 134.6 (2C), 133.4, 133.2 (2C), 130.8, 130.5, 129.9, 129.0 (2C), 128.8 (2C), 128.0, 126.6 (2C), 126.5, 122.4, 52.3, 47.7, 45.9 (2C), 45.6 (2C), 44.4. Elem. Anal. C₃₀H₂₄BrNO₃S: C, 64.52; H, 4.33; N, 2.51; S, 5.74. Bulunan: C, 64.48; H, 4.24; N, 2.48; S, 5.69.

(3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-(3-(feniltiyo)-3-(4-metil)-propanol)fenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoindol-1,3(2H)-dion (5f)

Verim: % 85, E.N. 146-148 °C. IR Spektrumu (KBr, cm⁻¹): 2980, 1712, 1683, 1381, 1178. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ ppm) δ 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 7H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.27-6.26 (m, 2H), 4.92 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 17.2, 8.4 Hz, 1H), 3.56-3.50 (m, 3H), 3.48-3.46 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ ppm) δ 196.1, 176.2 (2C), 137.8, 137.1, 136.2, 135.9, 134.6 (2C), 134.3, 132.6 (2C), 129.2 (2C), 128.9 (2C), 128.8 (2C), 127.6 (2C), 127.5, 126.5 (2C), 52.3, 47.8, 45.9 (2C), 45.6 (2C), 44.8, 21.0. Elem. Anal. C₃₁H₂₇NO₃S: C, 75.43; H, 5.51; N, 2.84; S, 6.50. Bulunan: C, 75.36; H, 5.49; N, 2.81; S, 6.43.

(3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-(3-(4-metoksifenil)-3-(feniltiyo)-propanol)fenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoindol-1,3(2H)-dion (5g)

Verim: % 90, E.N. 150-154 °C. IR Spektrumu (KBr, cm⁻¹): 2987, 1712, 1682, 1510, 1380, 1247, 1177. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ ppm) δ 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 7H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.27-6.26 (m, 2H), 4.92 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (dd, *J* = 17.2, 8.4 Hz, 1H), 3.54-3.46 (m, 5H), 1.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ ppm) δ 196.1, 176.3 (2C), 158.7, 136.2, 135.9, 134.6 (2C), 134.2, 132.8, 132.7 (2C), 128.9 (4C), 128.8 (2C), 127.5, 126.6 (2C), 113.8 (2C), 55.2, 52.3, 47.6, 45.9 (2C), 45.6 (2C), 44.8. Elem. Anal. C₃₁H₂₇NO₄S: C, 73.06; H, 5.34; N, 2.75; S, 6.29. Bulunan: C, 73.00; H, 5.32; N, 2.65; S, 6.21.

(3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-(3-(furan-2-il)-3-(feniltiyo)-propanol)fenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoindol-1,3(2H)-dion (5h)

Verim: % 90, E.N. 134-138 °C. IR Spektrumu (KBr, cm⁻¹): 2994, 1710, 1686, 1370, 1237, 1181. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ ppm) δ 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37-7.34 (m, 3H), 7.32-7.28 (m, 5H), 6.29-6.28 (m, 2H), 6.24-6.23 (m, 1H), 6.03-6.02 (m, 1H), 4.98 (dd, *J* = 7.6, 6.0 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 17.2, 8.0 Hz, 1H), 3.55-3.47 (m, 5H), 1.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ ppm) δ 195.4, 176.2 (2C), 153.0, 141.9, 136.1, 136.0, 134.6 (2C), 133.8 (2C), 133.1, 129.1, 129.0, 128.9 (2C), 128.1, 126.6 (2C), 110.3, 107.4, 52.3, 45.9 (2C), 45.6 (2C), 42.0, 41.5. Elem. Anal. C₂₈H₂₃NO₄S: C, 71.62; H, 4.94; N, 2.98; S, 6.61. Bulunan: C, 71.57; H, 4.88; N, 2.91; S, 6.57.

(3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-(3-(feniltiyo)-3-(tiyofen-2-il)-propanol)fenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoindol-1,3(2H)-dion (5i)

Verim: % 88, E.N. 136-139 °C. IR Spektrumu (KBr, cm⁻¹): 2965, 1703, 1599, 1375, 1167. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ ppm) δ 7.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 6H), 6.84 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 5.24 (dd, *J* = 12.4, 6.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 3.60-3.48 (m, 5H), 1.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ ppm) δ 195.5, 176.2 (2C), 145.1, 136.1, 134.6 (2C), 133.6, 133.1 (2C), 128.9 (2C), 128.8 (2C), 127.9, 126.6 (2C), 126.5, 125.5, 124.6, 52.3, 45.9 (2C), 45.7, 45.6 (2C), 43.6. Elem. Anal. C₂₈H₂₃NO₃S₂: C, 69.25; H, 4.77; N, 2.88; S, 13.21. Bulunan: C, 69.20; H, 4.72; N, 2.83; S, 13.16.

(3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-(3-(feniltiyo)-3-(piridin-4-il)-propanol)fenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoindol-1,3(2H)-dion (5j)

Verim: % 87, E.N. 130-134 °C. IR Spektrumu (KBr, cm⁻¹): 1707, 1599, 1385, 1177. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ ppm) δ 8.38-8.37 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26-7.14 (m, 9H), 6.18-6.17 (m, 2H), 4.74 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.41-3.40 (m, 4H), 2.98-2.97 (m, 1H), 1.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ ppm) δ 195.2, 176.2 (2C), 149.7 (2C), 135.7, 135.0, 134.6 (2C), 133.3 (2C), 129.0 (2C), 128.7 (2C), 128.2, 126.8 (2C), 126.6, 124.5, 122.8 (2C), 52.2, 47.1, 45.8 (2C), 45.5 (2C), 43.5. Elem. Anal. C₂₉H₂₄N₂O₃S: C, 72.48; H, 5.03; N, 5.83; S, 6.67. Bulunan: C, 72.34; H, 5.01; N, 5.79; S, 6.60.

IV. SONUÇLAR

Bu çalışmada, yapısında isoindol, kalkon ve tiyofenol birimi içeren yeni on adet β -merkaptokarbonil türevleri ((3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-(3-(feniltiyo)-3-(aril)propanol)fenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metan-isoindol-1,3(2H)-dion (5a-j) yüksek verimlerle (%85-90) sentezlendi. Elde edilen bileşiklerin yapıları ^1H -, ^{13}C -NMR, FT-IR spektrumları ve Elemental Analiz verileri değerlendirilerek ve literatür verilerinden faydalanılarak aydınlatıldı.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (Proje No: 2015/117) ve TÜBİTAK (Proje No: 111T990) tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] Rida, S. M., Labouta, I. M., Salama, H. M., Ghany, Y. S., El-Ghazzaui, E., Kader, O. (1986). Syntheses and in vitro antimicrobial evaluation of some benzimidazol-2-ylmethyl-thioureas, enzimidazol 2-ylacetyl thiosemicarbazides and products of their condensation with monochloroacetic acid. *Pharmazie*, 41, 475-478.
- [2] Bhat, A. R., Singh, D. (1988). Synthesis and biological activities of 4-thiazolidinones and dihydro-3-(2H)-thiophenones. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50, 169-171.
- [3] Pandeya, D., Nair, K. B. (1993). Bridged bis(4-thiazolidinones) and related compounds with antibacterial activity. *Pharmazie*, 48, 414-417.
- [4] Franchini, C., Muraglia, M., Corbo, F., Florio, M. A., Di Mola, A., Rosato, A., Matucci, R., Nesi, M., Van-Bambeke, F., Vitali, C. (2009). Synthesis and biological evaluation of 2-mercapto-1,3-benzothiazole derivatives with potential antimicrobial activity. *Archiv der Pharmazie*, 342, 605-613.
- [5] Cesur, N., Cesur, Z., Ergenc, N., Uzun, M., Kiraz, M., Kasimoglu, O., Kaya, D. (1994). Synthesis and antifungal activity of some 2-aryl-3-substituted 4-thiazolidinones. *Archiv der Pharmazie*, 327, 271-272.
- [6] Capan, G., Ulusoy, N., Ergenc, N., Kiraz, M. (1999). New 6-phenylimidazo[2,1-b]thiazole derivatives: synthesis and antifungal activity. *Monatshefte für Chemie*, 130, 1399-1407.
- [7] Bhatt, J. J., Shah, B. R., Shah, H. P., Trivedi, P. B., Undavia, N. K., Desai, N. C. (1994). Synthesis of anti-HIV, anticancer and antitubercular 4-oxo-thiazolidines, 2-imino-4-oxo-thiazolidines and their 5-arylidine derivatives. *Indian Journal of Chemistry*, 33B, 189-192.
- [8] Tandon, K.V., Chhor, R. B., Singh, R. V., Rai, S., Yadav, D. B. (2004). Design, synthesis and evaluation of novel 1,4-naphthoquinone derivatives as antifungal and anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 1079-1083.
- [9] Sheela, C. G., Augusti K. T. (1992). Antidiabetic effects of S-allyl cysteine sulfoxide isolated from garlic *Allium sativum* Linn. *Indian Journal of Experimental Biology*, 30, 523-526.
- [10] Mahmoodi, M., Aliabadi, A., Emami, S., Safavi, M., Rajabalian, S., Mohagheghi, M. A., Khoshzaban, A., Kermani, A. S., Lamei, N., Shafiee, A., Foroumadi, A. (2010). Synthesis and in-vitro Cytotoxicity of Polyfunctionalized 4-(2-Arylthiazol-4-yl)-4H-chromenes. *Archiv der Pharmazie*, 343, 411-416.
- [11] Katritzky, A. R., Button, M. A. (2001). Efficient syntheses of thiochromans via cationic cycloadditions. *Journal of Organic Chemistry*, 66, 5595-5600.
- [12] Ram, V. J., Agarwal, N., Saxena, A. S., Farhanullah, S., Sharon, A., Maulik, P. R. (2002). Carbanion induced synthesis of annulated unsymmetrical biaryls through ring transformation of 2H-pyran-2-one. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1, 1426-1437.

- [13] Van-Vliet, L. A., Rodenhuis, N., Dijkstra, D., Wikström, H., Pugsley, T. A., Serpa, K. A., Meltzer, L. T., Heffner, T. G., Wise, L. D., Lajiness, M. E., Huff, R. M., Svensson, K., Sundell, S., Lundmark, M. (2000). Synthesis and pharmacological evaluation of thiopyran analogues of the dopamine D3 receptor-selective agonist (4aR,10bR)-(+)-trans-3,4,4a,10b-Tetrahydro-4-n-propyl-2H,5H-[1]benzopyrano [4,3-b]-1,4-oxazin-9-ol (PD 128907). *Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 2871-2882.
- [14] Khatik, G. L., Kumar, R., Chakraborti, A. K. (2007). Magnesium Perchlorate as a New and Highly Efficient Catalyst for the Synthesis of 2,3-Dihydro-1,5-benzothiazepines. *Synthesis*, 4, 541-546.
- [15] Sharma, G., Kumar, R., Chakraborti, A. K. (2008). On water' synthesis of 2,4-diaryl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepines catalysed by sodium dodecyl sulfate (SDS). *Tetrahedron Letter*, 49, 4269-4271.
- [16] Zielinska-Blajet, M., Kowalczyk, R., Skarzewski, J. (2005). Ring-closure reactions through intramolecular substitution of thiophenoxide by oxygen and nitrogen nucleophiles: simple stereospecific synthesis of 4,5-dihydroisoxazoles and 4,5-dihydropyrazoles. *Tetrahedron*, 61, 5235-5240.
- [17] Garg, S. K., Kumar, R., Chakraborti, A. K. (2005). Copper(II) tetrafluoroborate as a novel and highly efficient catalyst for Michael addition of mercaptans to α,β -unsaturated carbonyl compounds. *Tetrahedron Letter*, 46, 1721-1724.
- [18] Cheng, S., Cromer, D. D. (2002). An alumina-catalyzed Michael addition of mercaptans to N-anilino-maleimides and its application to the solution-phase parallel synthesis of libraries. *Tetrahedron Letters*, 43, 1179-1181.
- [19] Lee, P. H., Ahn, H., Lee, K., Sung, S. Y., Kim, S. (2001). Studies on the reactions of α,β -enones with allyl indium reagent; effects of TMSCI as promoter on regioselectivity. *Tetrahedron Letters*, 42, 37-39.
- [20] Jovanovic, B. Z., Misic, V. M., Marinkovic, A. D., Csanadi, J. (1999). ^{13}C NMR spectra of pyridine chalcone analogs. *Journal of Molecular Structure*, 482-483, 371-374.
- [21] Ram V.J., Saxena A.S., Srivastava S., Chandra S. (2000). Oxygenated chalcones and bischalcones as potential antimalarial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 10, 2159-2161.
- [22] Rolf, V.H., Wellinga, K. ve Grosscurt, C. (1978). 1-Phenylcarbamoyl-2-pyrazolines: a new class of insecticides. 2. Synthesis and insecticidal properties of 3,5-diphenyl-1-phenylcarbamoyl-2-pyrazolines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 26, 915-918.
- [23] Ankhiwala, M.D. (1990). Studies on flavonoids, part II: Synthesis and antimicrobial activity of 8-bromo-7-n-butoxy-6-nitroflavones, -flavonols, and flavanones. *Journal of Indian Chemical Society*, 67, 913-915.
- [24] Wu J.-H., Wang X.-H., Yi Y.-H. ve Lee K.-H. (2003). Anti-AIDS agents 54. A potent anti-HIV chalcone and flavonoids from genus *Desmos*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13, 1813-1815.
- [25] Kumar S.K., Erin H., Catherina P., Gurulingappa, H., Davidson, N. E. ve Khan, S. R. (2003). Design, synthesis, and evaluation of novel boronic-chalcone derivatives as antitumor agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 2813-2815.
- [26] Buolamwini, J. K., Addo, J., Kamath, S., Patil, S., Mason, D., Ores, M. (2005). Small molecule antagonists of the MDM2 oncoprotein as anticancer agents. *Current Cancer Drug Targets*, 5, 57-68.
- [27] Herencia, F., Ferrandiz, M. L., Ubeda, A., Dominguez, J. N., Charris, J. E., Lobo, G. M. ve Alcaez, M. J. (1998). Synthesis and anti-inflammatory activity of chalcone derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 8, 1169-1174.

- [28] Satyanarayana, M., Tiwari, P., Tripathi, B. K., Srivastava, A. K., Pratap, R. (2004). Synthesis and antihyperglycemic activity of chalcone based aryloxypropanolamines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12, 883-889.
- [29] Fayed, T. A., Awad, M. K. (2004). Dual emission of chalcone-analogue dyes emitting in the red region. *Chemical Physics*, 303, 317-326.
- [30] Gürdere, M. B., Özbek, O., Ceylan, M. (2016). Aluminum chloride-catalyzed C-alkylation of pyrrole and indole with chalcone and bis-chalcone derivatives. *Synthetic Communications*, 46, 322-331.
- [31] Ozbek, O., Usta, N. C., Gürdere, M. B., Aslan, O. A., Budak, Y., Ceylan, M. (2017). Synthesis and antibacterial screening of novel 2-(4(aryl) thiazol-2-yl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-ethanoisindole-1,3(2H)-dione derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 192, 1153-1157.
- [32] Gilchrist, T. L. (1987). *Heterocyclic Chemistry*, 2. baskı, Harlow, Essex, England : Longman Scientific & Technical, Wiley, New York.
- [33] Sun, L., Tran, N., Liang C., Hubbard, S., Tang F., Lipson K., Schreck, R., Zhou Y., McMahon, G., Tang, C. (2000). Identification of substituted 3-[(4,5,6, 7-tetrahydro-1H-indol-2-yl)methylene]-1,3-dihydroindol-2-ones as growth factor receptor inhibitors for VEGF-R2 (Flk-1/KDR), FGF-R1, and PDGF-Rbeta tyrosine kinases. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(14), 2655-2663.
- [34] Kocyigit, U. M., Budak, Y., Gürdere, M. B., Tekin, Ş., Kul Köprülü, T., Ertürk, F., Özcan, K., Gülçin, I., Ceylan, M. (2017). Synthesis, characterization, anticancer, antimicrobial and carbonicanhydrase inhibition profiles of novel (3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-((E)-3-(3-aryl) acryloyl) phenyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoisindole-1,3(2H)-dione derivatives. *Bioorganic Chemistry*, 70, 118-125.
- [35] Budak, Y., Kocyigit, U. M., Gürdere, M. B., Özcan, K., Taslimi, P., Gülçin, İ., Ceylan, M. (2017). Synthesis and investigation of antibacterial activities and carbonic anhydrase and acetyl cholinesterase inhibition profiles of novel 4,5-dihydropyrazol and pyrazolyl-thiazole derivatives containing methanoisindol-1,3-dion unit. *Synthetic Communications*, 47 (24), 2313-2323.
- [36] Ceylan, M., Gürdere, M. B., Karaman, İ., Gezen, H. (2011). The synthesis and screening of the antimicrobial activity of some novel 3-(furan-2-yl)-1-(aryl)-3-(phenylthio)propan-1-one derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 20, 109-115.