

**T.C.  
RİZE ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ PİROL HALKASI İÇEREN AZAKALKONLARIN SENTEZİ, N-ALKİL  
TÜREVLERİ, ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİ**

Elif ÖZTÜRK

Tez Danışmanı:

Yrd. Doç. Dr. Asu USTA

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
KİMYA**

**RİZE 2011**

RİZE ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI

YENİ PİROL HALKASI İÇEREN AZAKALKONLARIN SENTEZİ, N-ALKİL  
TÜREVLERİ, ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİ

ELİF ÖZTÜRK

KİMYA

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 03.10.2011  
Tezin Sözlü Savunma Tarihi : 17.10.2011

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Asu USTA  
Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Musa ÖZİL  
Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Fatih Şaban BERİŞ



Enstitü Müdürü : Doç. Dr. Fatih YILMAZ



RİZE, 2011

## ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, Rize Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Anorganik Kimya Yüksek Lisans laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarım boyunca, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, karşılaştığım güçlüklerin üstesinden gelmemde ilgi ve anlayışıyla yardımcı olan danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Asu USTA'ya, deneysel çalışmalarımın fikirleriyle yön veren, elinden gelen her türlü yardımı gösteren ve her zaman destekçi olan sayın hocam Arş. Gör. Kaan KARAOĞLU'na, antimikrobiyal aktivite sonuçlarının bakılmasına yardım eden Rize Üniversitesi Biyoloji bölümü Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Fatih Şaban BERİŞ'e, tez çalışmalarım süresince emeği geçen Kimya Bölümü' nün değerli Öğretim Üyelerine, ayrıca çalışmalarım boyunca destek ve yardım gördüğüm arkadaşlarım Derya ÇAVUŞ, Firdevs MERT, Bayram DURAL ve sentezlenen bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan K.T.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Nurettin YAYLI ve Okutman Nuran KAHRİMAN'a, tüm hayatım boyunca maddi ve manevi hiçbir fedakarlığı esirgemeyen değerli anne ve babama, zor anlarımda yanımda olan canım dedeme ve desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Hüseyin ER'e Teşekkürlerimi sunarım.

ELİF ÖZTÜRK

Rize, 2011

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	I
ÖZET.....	IV
SUMMARY .....	V
SEMBOLLER DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VIII
EK ŞEKİLLER DİZİNİ .....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	XII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Kalkonlar .....	2
1.3. Kalkonların Sentez Yöntemleri .....	4
1.4. Azakalkonlar.....	5
1.5. Alkillendirme Reaksiyonları .....	7
1.6. Yapı Aydınlatılmasında Kullanılan Teknikler .....	8
1.6.1. IR Spektroskopisi.....	8
1.6.2. UV Spektrumu .....	8
1.6.3. Kütle Spektroskopisi (MS).....	9
1.6.4. NMR Spektroskopisi.....	9
1.6.5. <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	10
1.6.6. <sup>13</sup> C NMR Spektrumu.....	10
1.6.7. APT Spektrumu .....	10
1.6.8. İki Boyutlu NMR (2D) COSY Spektrumu.....	10
1.7. Kromatografi .....	11
1.7.1. İnce Tabaka Kromatografisi.....	11

1.7.2. Kolon Kromatografisi .....	11
1.7.3. Polarlık ve Kromatografideki Önemi.....	12
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	13
2.1. Çözücü ve Kimyasallar .....	13
2.2. Enstrümantasyon.....	13
2.3. 1 ve 2 Nolu Bileşiklerin Sentezi.....	13
2.4. 3 ve 12 Nolu Bileşiklerin Sentezi.....	15
2.5. Antimikrobiyal Aktivite Tayini .....	20
2.5.1. Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu Teşhisi.....	20
3. BULGULAR.....	21
3.1. Sentezlenen Azakalkon Türü Bileşikler.....	21
3.2. Alkillendirme Reaksiyonlar .....	21
3.3. Antimikrobiyal aktiviteler .....	24
4. TARTIŞMA .....	26
4.1. 1-2 Nolu Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması ve Reaksiyon Mekanizması .....	26
4.2. 3-12 Nolu Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması ve Reaksiyon Mekanizması .....	30
4.3. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları .....	39
5. SONUÇLAR.....	41
6. ÖNERİLER.....	42
KAYNAKLAR.....	43
EKLER.....	48
ÖZGEÇMİŞ.....	100

## ÖZET

Çalışmanın ilk bölümünde, kalkon türü doğal bileşiklere alternatif olarak 2 adet azakalkon bileşik: (2E)-1-(2-metil-2H-pirol-1-il)-3-(piridin-4-il)-2-propen-1-on, **1**, (2E)-1-(2-metil-2H-pirol-1-il)-3-(piridin-3-il)-2-propen-1-on, **2**. Claisen-Schmidt reaksiyonuna göre sentezlendi. Ardından **1-2** nolu bileşiklerin N-alkil türevleri olan **3-12** nolu bileşikler ile birlikte toplam 12 bileşik sentezlendi. Yapılan literatür aramaları sonucunda **1-12** nolu bileşiklerin yeni bileşikler oldukları tespit edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları NMR, FT-IR, UV ve LC-MS/MS teknikleriyle aydınlatıldı.

Çalışmanın ikinci bölümünde ise sentezlenen 12 bileşiğin antimikrobiyal analizleri yapıldı.

**Anahtar kelimeler:** Kalkon, Azakalkon, Pirol Halkalı Azakalkon, Antimikrobiyal Aktivite, NMR, Alkillendirme.

## SUMMARY

### SYNTHESIS OF THE NEW PYRROLE RING AZACHALCONES, *N*-ALKYL DERIVATIVES AND ANTIMICROBIAL ACTIVITIES

In the first part of this work, two compounds, including azachalcones, which are alternative of the natural chalcone-type compounds; (2*E*)-1-(2-methyl-2*H*-pyrrole-1-yl)-3-(pyridinyl-4-yl)-2-propen-1-one, **1**, (2*E*)-1-(2-methyl-2*H*-pyrrole-1-yl)-3-(pyridinyl-3-yl)-2-propen-1-one, **2**, were synthesized according to Claisen-Schmidt reaction. Then, **1-2** compounds *N*-alkyl substituted derivatives, **3-12** compounds, total of 12 compounds, were synthesized. In the literature research, compounds **1-12** were found to be new. The structure of the synthesized compounds were identified by NMR, FT-IR, UV, LC-MS/MS.

In the second part of the work, antimicrobial properties of twelve compounds synthesized were investigated.

**Key Words:** Chalcone, Azachalcone, Pyrrole Ring Azachalcone, Antimicrobial Activities, NMR.

## SEMBOLLER DİZİNİ

AB	: Komşu iki atomun meydana getirdiği spin sistemi
ACD	: Advanced Chemistry Development
APT	: Karbon türünü söyleyen spektrum
<sup>13</sup> C NMR	: Karbon sayısını veren spektrum
COSY	: Proton korelasyonu spektrumu
2D COSY	: İki boyutlu korelasyon spektrumu
1D	: Bir boyutlu
2D	: İki boyutlu
d	: Dublet
DEPT	: Karbon türünü söyleyen spektrum
e.n.	: Erime noktası
FT-IR	: Furier transfer infrared spektrometresi
<sup>1</sup> H NMR	: Bir boyutlu nükleer manyetik rezonans spektrumu
Hz	: Hertz
IR	: Infrared spektrumu
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
J	: Etkileşme sabiti
KK	: Kolon kromatografisi
LC-MS/MS	: Sıvı kromatografisi-kütle spektrumu
m	: Multiplet
MHz	: MegaHertz
MS	: Kütle spektrumu
1D NMR	: Bir boyutlu NMR spektrumu
2D NMR:	İki boyutlu NMR spektrumu
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
R <sub>f</sub>	: Maddenin yürümesinin çözücünün yürümesine oranı
s	: Singlet
t	: Triplet
TMS	: Tetrametilsilan
UV	: Ultraviyolelet spektrumu
Vis	: Görünür bölge spektrumu



- $\delta$  : Kimyasal kayma değeri  
 $\lambda$  : Dalga boyu (nm)  
 $\epsilon$  : Molar absorbtivite katsayısı (L.mol.cm<sup>-1</sup>)

## ŞEKİLLER DİZİNİ

## Sayfa No

Şekil 1. Kalkonların genel yapısı ve numaralandırılması .....	2
Şekil 2. Bitkilerden izole edilen doğal kalkon bileşiklerine örnekler .....	3
Şekil 3. Literatürde bulunan doğal kalkon analoglarına örnekler .....	3
Şekil 4. Farklı kalkon türevlerinin % 60'lık KOH ile sentezi .....	4
Şekil 5. Farklı katalizörler yardımıyla sentezlenen kalkon türevi .....	4
Şekil 6. Azakalkon bileşiklerinin genel yapısı .....	5
Şekil 7. Literatürde bulunan azakalkon örnekleri .....	6
Şekil 8. Azakalkonun katalitik hidrejenasyonla indirgenmesi .....	6
Şekil 9. $K_2CO_3$ katalizörü yardımıyla Michael katılmasına uğratılan azakalkon.....	7
Şekil 10. Aza boyar madde olan Boradiazaindasen'in azakalkonlardan sentezi.....	7
Şekil 11. Azakalkonlarda alkilendirme örneği .....	8
Şekil 12. Claisen-Schmidt (Aldol) reaksiyon mekanizması.....	26
Şekil 13. <b>1-2</b> nolu azakalkonların sentez denklemi .....	27
Şekil 14. <b>3-12</b> Nolu bileşiklerin sentez denklemi .....	30

## EK ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Ek Şekil 1. 1 nolu bileşiğin $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).....	48
Ek Şekil 2. Bileşik 1'in $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu(APT) ( $\text{CDCl}_3$ ) .....	49
Ek Şekil 3. Bileşik 1'in COSY spektrumu .....	50
Ek Şekil 4. Bileşik 1'in IR spektrumu (ATR) .....	51
Ek Şekil 5. Bileşik 1'in kütle spektrumu (LC-MS/MS).....	52
Ek Şekil 6. Bileşik 2'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu( $\text{CDCl}_3$ ) .....	53
Ek Şekil 7. Bileşik 2'nin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu (APT)( $\text{CDCl}_3$ ).....	54
Ek Şekil 8. Bileşik 2'nin COSY spektrumu .....	55
Ek Şekil 9. Bileşik 2'nin IR spektrumu(ATR) .....	56
Ek Şekil 10. Bileşik 2'nin kütle spektrumu (LC-MS/MS).....	57
Ek Şekil 11. Bileşik 3'ün $^1\text{H}$ NMR spektrumu( $\text{CDCl}_3$ ).....	58
Ek Şekil 12. Bileşik 3'ün $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu(APT)( $\text{CDCl}_3$ ).....	59
Ek Şekil 13. Bileşik 3'ün COSY spektrumu .....	60
Ek Şekil 14. Bileşik 3'ün IR spektrumu(ATR) .....	61
Ek Şekil 15. Bileşik 3'ün kütle spektrumu (LC-MS/MS).....	62
Ek Şekil 16. Bileşik 4'ün $^1\text{H}$ NMR spektrumu( $\text{CDCl}_3$ ).....	63
Ek Şekil 17. Bileşik 4'ün $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu(APT)( $\text{CDCl}_3$ ).....	64
Ek Şekil 18. Bileşik 4'ün COSY spektrumu .....	65
Ek Şekil 19. Bileşik 4'ün IR spektrumu (ATR) .....	66
Ek Şekil 20. Bileşik 4'ün kütle spektrumu (LC-MS/MS).....	67
Ek Şekil 21. Bileşik 5'in $^1\text{H}$ NMR spektrumu( $\text{CDCl}_3$ ) .....	68
Ek Şekil 22. Bileşik 5'in $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu(APT)( $\text{CDCl}_3$ ) .....	69
Ek Şekil 23. Bileşik 5'in COSY spektrumu .....	70
Ek Şekil 24. Bileşik 5'in IR spektrumu (ATR) .....	71

Ek Şekil 25. Bileşik 5'in kütle spektrumu (LC-MS/MS).....	72
Ek Şekil 26. Bileşik 6'nın <sup>1</sup> H NMR spektrumu(CDCl <sub>3</sub> ).....	73
Ek Şekil 27. Bileşik 6'nın <sup>13</sup> C NMR spektrumu(APT).....	74
Ek Şekil 28. Bileşik 6'nın COSY spektrumu .....	75
Ek Şekil 29. Bileşik 6'nın IR spektrumu (ATR) .....	76
Ek Şekil 30. Bileşik 6'nın kütle spektrumu(LC-MS/MS).....	77
Ek Şekil 31. Bileşik 7'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu(CDCl <sub>3</sub> ).....	78
Ek Şekil 32. Bileşik 7'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu(APT)(CDCl <sub>3</sub> ).....	79
Ek Şekil 33. Bileşik 7'nin COSY spektrumu .....	80
Ek Şekil 34. Bileşik 7'nin IR spektrumu (ATR) .....	81
Ek Şekil 35. Bileşik 7'nin kütle spektrumu (LC-MS/MS).....	82
Ek Şekil 36. Bileşik 8'in IR spektrumu (ATR) .....	83
Ek Şekil 37. Bileşik 8'in kütle spektrumu(LC-MS/MS).....	84
Ek Şekil 38. Bileşik 9'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu(CDCl <sub>3</sub> ) .....	85
Ek Şekil 39. Bileşik 9'in <sup>13</sup> C NMR spektrumu(APT)(CDCl <sub>3</sub> ) .....	86
Ek Şekil 40. Bileşik 9'in COSY spektrumu .....	87
Ek Şekil 41. Bileşik 9'un IR spektrumu (ATR) .....	88
Ek Şekil 42. Bileşik 9'un kütle spektrumu (LC-MS/MS).....	89
Ek Şekil 43. Bileşik 10'un IR spektrumu (ATR) .....	90
Ek Şekil 44. Bileşik 10'un kütle spektrumu (LC-MS/MS).....	91
Ek Şekil 45. Bileşik 11'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	92
Ek Şekil 46. Bileşik 11'in <sup>13</sup> C NMR spektrumu(APT) (CDCl <sub>3</sub> ).....	93
Ek Şekil 47. Bileşik 11'in COSY spektrumu .....	94
Ek Şekil 48. Bileşik 11'in IR spektrumu (ATR) .....	95
Ek Şekil 49. Bileşik 11'in kütle spektrumu (LC-MS/MS).....	96
Ek Şekil 50. Bileşik 12'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	97

Ek Şekil 51. Bileşik 12'in IR spektrumu .....	98
Ek Şekil 52. Bileşik 12'nin kütle spektrumu ( LC-MS/MS).....	99

## TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Hareketli fazların yürütme yetenekleri.....	12
Tablo 2. 1-2 Nolu bileşiklerin formülleri ve IUPAC sistemine göre adlandırılması.....	21
Tablo 3. 3-7 Nolu bileşiklerin formülleri ve IUPAC sistemine göre isimlendirilmesi.....	22
Tablo 4. 8-12 Nolu bileşiklerin formülleri ve IUPAC sistemine göre adlandırılması.....	23
Tablo 5. 1-12 nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri .....	25
Tablo 6. 1-2 nolu bileşiklerin <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR spektrum değerleri (CDCl <sub>3</sub> ).....	28
Tablo 7. 1-2 nolu bileşiklerin LC-MS/MS spektrum değerleri .....	28
Tablo 8. 1-2 Nolu bileşiklerin temel IR absorpsiyon bandları (cm <sup>-1</sup> ).....	29
Tablo 9. 1-2 nolu bileşiklerin UV verileri.....	29
Tablo 10. 3-5 nolu bileşiklerin <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR spektrum değerleri (CDCl <sub>3</sub> ).....	31
Tablo 11. 6-7 Nolu bileşiklerin <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR spektrum değerleri (CDCl <sub>3</sub> ).....	32
Tablo 12. 3-7 Nolu bileşiklerin LC-MS/MS spektrum değerleri .....	33
Tablo 13. 3-7 Nolu bileşiklerin temel IR absorpsiyon bandları (cm <sup>-1</sup> ).....	34
Tablo 14. 3-7 Nolu bileşiklerin UV verileri .....	35
Tablo 15. 9, 11 ve 12 nolu bileşiklerin <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR spektrum değerleri (CDCl <sub>3</sub> ).....	35
Tablo 16. 8-12 nolu bileşiklerin LC-MS/MS spektrum değerleri .....	37
Tablo 17. 8-12 Nolu bileşiklerin temel IR absorpsiyon bandları (cm <sup>-1</sup> ).....	38
Tablo 18. 8-12 nolu bileşiklerin UV verileri .....	39

# 1. GENEL BİLGİLER

## 1.1. Giriş

Fenolik bileşikler organik kimyada geniş alanlarda karakterizasyonu olan sentetik ve yarı sentetik ürünlerdir. Anti-aterojenik, anti-inflammatuar, antimikrobiyal gibi sağlık yararına etkilerinden dolayı son yıllarda araştırmalarda büyük ilgi konusu olmuştur [1]. Ayrıca son zamanlarda antioksidant kapasitesine sahip olması ve insan sağlığına kanseri önleme ve tedavi gibi pozitif yararlı etkilerinden dolayı dikkat çekmektedirler [2-3]. Fenolik bileşikler bitkilerde en fazla bulunan yapılardan olup, bitki aleminde 8000'den fazla fenolik yapının bulunduğu belirtilmektedir [4]. Fenollerin doğal ürünleri arasında bitkiler tarafından sentezlenen dimer ve trimer türlerinde flavonoidler bulunmaktadır. Flavonoidler, doğada bitkilerin bünyelerinde yaprak, meyve, tohum, çiçek ve dallarında bol miktarda bulunan ve biyolojik olarak aktivite gösterdikleri belirlenen bileşiklerdir. Özellikle yenilebilen bitkilerin birçoğunda (üzüm, turunçgiller, soğan, yeşil çay, kakao, soya fasülyesi vb.) bulunmaları ve sağlık açısından faydalı olmaları nedeniyle dikkat çeken doğal bileşikler arasında önemli bir yere sahiptirler [5-8].

Flavonoidler, fenolik bileşiklerin, kalkonlar da flavonoidlerin bir alt üyesidir [6]. Bunlar çoğunlukla böcek öldürücülerde, güneş kremlerinde, yiyecek katkı maddelerinde, ilaç tatlandırıcılarında bulunurlar [6,7].

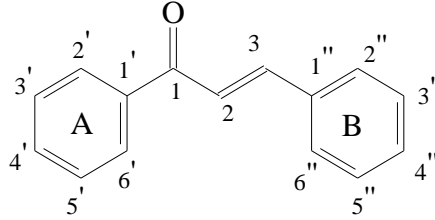
Literatürde bulunan doğal kalkon bileşiklerine alternatif bileşikler olarak, çalışmanın birinci bölümünde, pirol halkalı doğal kalkon türü bileşikleri; 3-asetil-1-metilpirol ile 3-ve 4-piridin karboksialdehit bileşiklerinden başlayarak, Claisen-Schmidt (aldol) reaksiyonlarına göre **1,2** nolu bileşikler sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin sentezine dayalı herhangi bir çalışmanın olmadığı literatür araştırmaları sonucunda ortaya konulmuştur.

Çalışmanın ikinci bölümünde, sentezlenen **1,2** nolu doğal azakalkon bileşiklerinden alkilendirme reaksiyonları sonucunda, yeni **3-12** nolu bileşikler sentezlenmiş ve sentezlenen tüm bileşiklerin antimikrobiyal özellikleri incelenmiştir.

Ayrıca bileşiklerin yapıları bir boyutlu (1D) ve iki boyutlu (2D) NMR teknikleri , LC-MS/MS, FT- IR ve UV kullanılarak aydınlatılmıştır.

## 1.2. Kalkonlar

Kalkonoidler, flavonoid ailesine ait olup, molekül yapılarında C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> karbon iskeletine sahip, merkezi heterosiklik halka içermeyen iki aromatik halkalı bileşiklerdir [6-8]. Kalkon türevleri flavonoidlerin bir alt üyesidir. Kalkon terimi, 1,3-diarilprop-2-en-1-on iskeleti içeren tüm bileşikler kapsar. Bu bileşiklerin karakteristik özellikleri, propan zincirinde olefinik bağ ve keto grubunun bulunmasıdır [10]. Kalkonların antiinflamatuvar, sitotoksik, antifungal, antioksidan, antitümör ve antikanser aktiviteleri gibi birçok biyolojik özelliğe sahip olduğu bildirilmiştir [8-9]. Kalkon yapısının IUPAC sistemine göre sistematik adlandırılmasında aşağıdaki numaralandırma sistemi uygulanır.



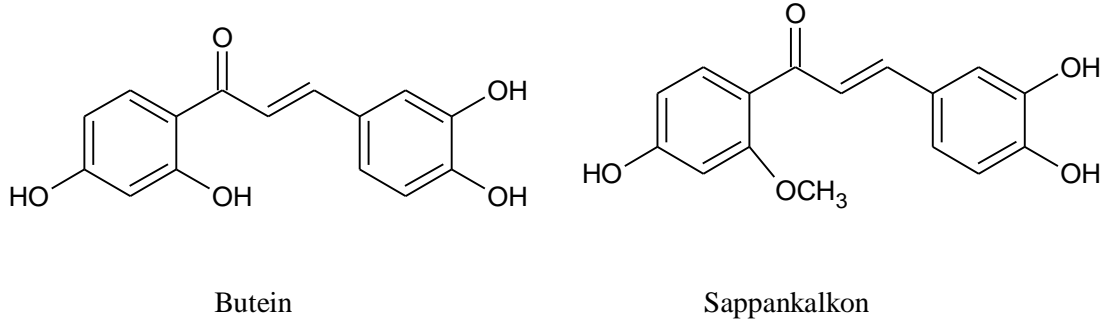
Şekil 1. Kalkonların genel yapısı ve numaralandırılması

Tıbbi tedavide kullanıldıkları kadar polimerlerde UV-absorbsiyon filtreleri olarak farklı türdeki optik materyallerde, yiyecek endüstrisinde, holografik kayıt teknolojileri gibi birçok uygulama alanında da kullanılırlar [11].

Bir ketovinil grubuna sahip çok sayıda bileşiğin önemli derecede biyolojik aktivite gösterdiği iyi bilinen bir gerçektir [12]. Kalkonlar da ketovinil grubu içeren bileşikler arasındadır ve gösterdikleri biyolojik aktiviteden dolayı kalkonlar üzerine yapılan çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır.

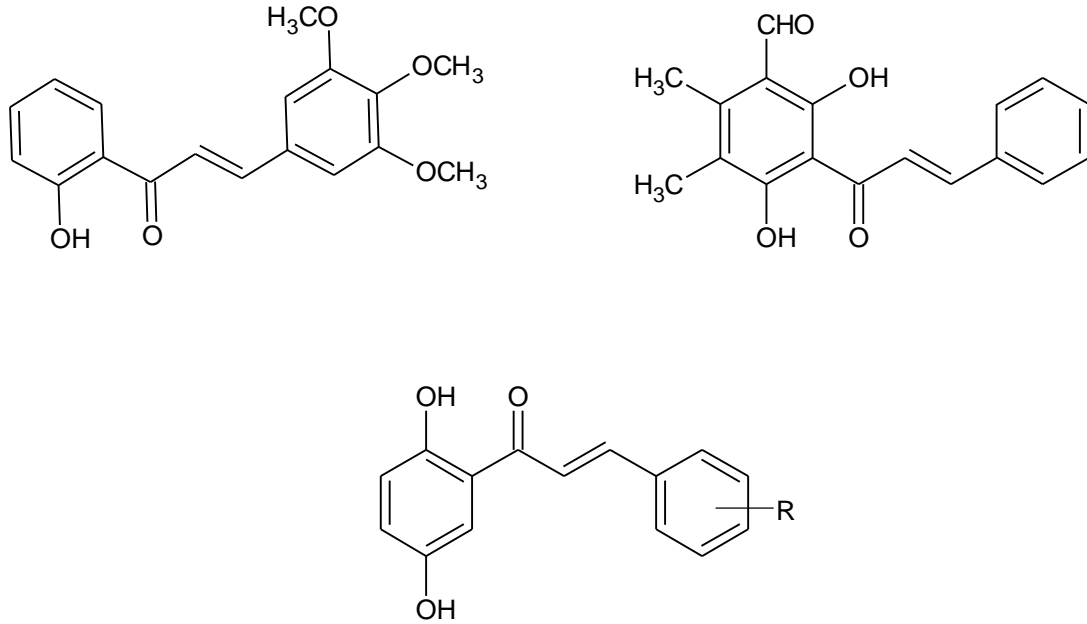
Yapılan araştırmalar doğal kalkon bileşiklerinin heteroaril halkası içermediğini ortaya koymuştur. Aşağıda bitkilerden izole edilen doğal kalkon bileşiklerine butein ve onun 2'-metil eteri olan sappankalkon örnekleri verilmiştir [10-13].





Şekil 2. Bitkilerden izole edilen doğal kalkon bileşiklerine örnekler

Aşağıda, literatür kayıtlarından alınan ve doğal kalkon analogları olan birkaç örnek verilmiştir [14-16].



R = -H, -F, -Cl, -Br, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -fenil, -naftil, -piridin-3-il, -indol-3-il, -kinolin-2-il, -CH=CHPh

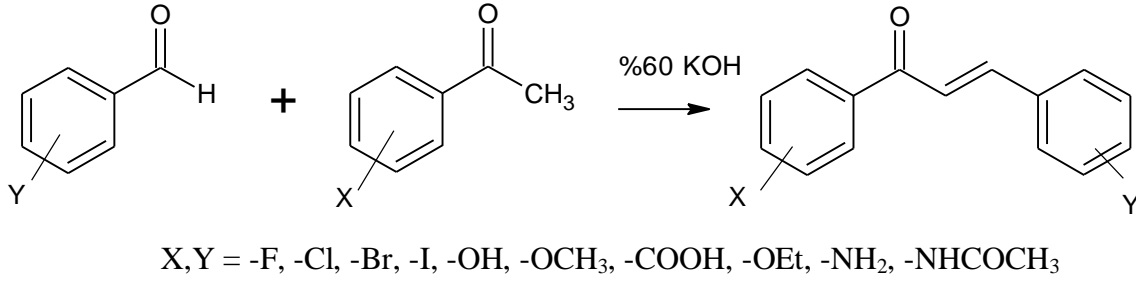
Şekil 3. Literatürde bulunan doğal kalkon analoglarına örnekler

Doğal kalkon analogu olarak düşünülen sentetik kalkonlarda ise, aşağıda literatür kayıtlarından alınan örneklerde görüldüğü gibi, aril halkasının birinin ya da ikisinin heteroaril halkası olarak seçildiği çalışmalar mevcuttur [17-21].

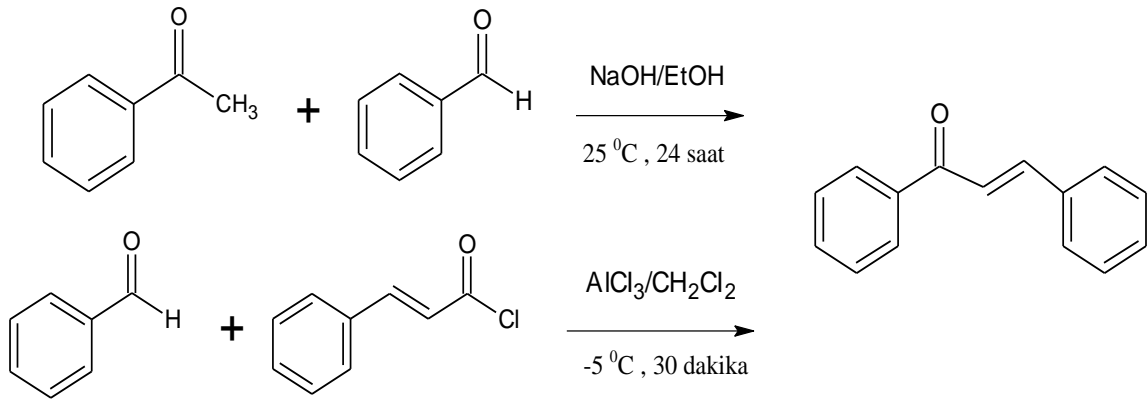


### 1.3. Kalkonların Sentez Yöntemleri

Kalkonlar, asetofenon ve benzaldehit türevlerinden bazik ortamda aldol kondenzasyonu ( Claisen–Schmith) yöntemiyle kolayca sentezlenebilirler. Aldehit ve ketonun etanol veya metanol içerisinde çözünerek, NaOH veya KOH gibi uygun bir bazla etkileşmesiyle bilinen en klasik yöntemdir. Literatürde kalkonların sentezi için farklı katalizörler kullanılmasıyla gerçekleştirilen yöntemler bulunmaktadır [19-20].



Şekil 4. Farklı kalkon türevlerinin % 60'lık KOH ile sentezi



Şekil 5. Farklı katalizörler yardımıyla sentezlenen kalkon türevi

#### 1.4. Azakalkonlar

Doğal ürünler ve analogları yapısal çeşitliliği, karmaşıklığına ve ilginç biyolojik aktivitelerine karşın toplam sentez için bileşiklerin en zorlu sınıflarındandır [21]. Azakalkonlar fenil halkasındaki azotun kalkonlara bağlanmasıyla oluşan doğal olmayan kalkon analoglarıdır [21,22]. Azot atomunun bağlı bulunduğu pozisyona göre (*E/Z*)-2-, 3- veya 4-azakalkon olarak adlandırılırlar. Azakalkonlar ve N-alkil türevlerinin biyolojik aktiviteleri antitüberkülozatik, antimikrobiyal ve antiinflammatuar gibi geniş bir yelpazede kendilerini göstermektedir [23].

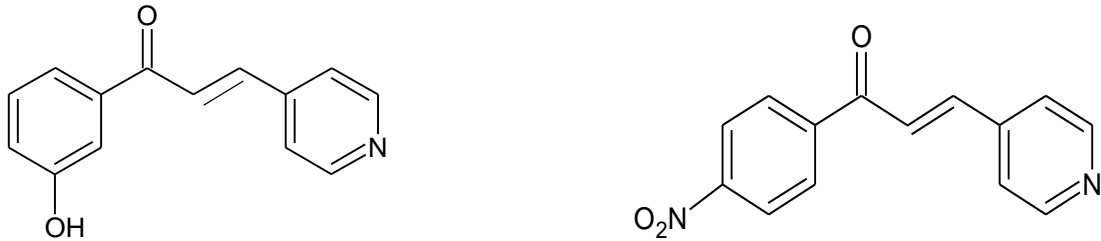
Azakalkonların analogları son yirmi yıl içinde, bazı araştırmacılar tarafından sentetik olarak hazırlanmış ve antimikrobiyal aktiviteleri test edilmiştir [22,23].

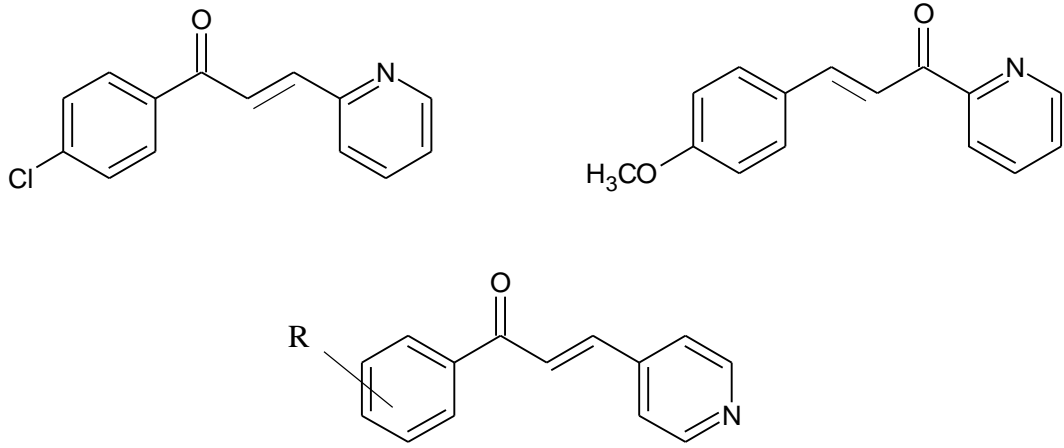
Literatürde azakalkonların sentez yöntemlerine bakıldığında asetofenon türevleri ile piridin karboksialdehit veya benzaldehit türevleri ile asetil piridin bazik ortamda reaksiyonları sonucu iki farklı şekilde sentezlenebileceği görülmektedir [23-34].



Şekil 6. Azakalkon bileşiklerinin genel yapısı

Aşağıda referans olarak verilen kayıtlardan alınan birkaç azakalkon örneği verilmiştir [23-26].

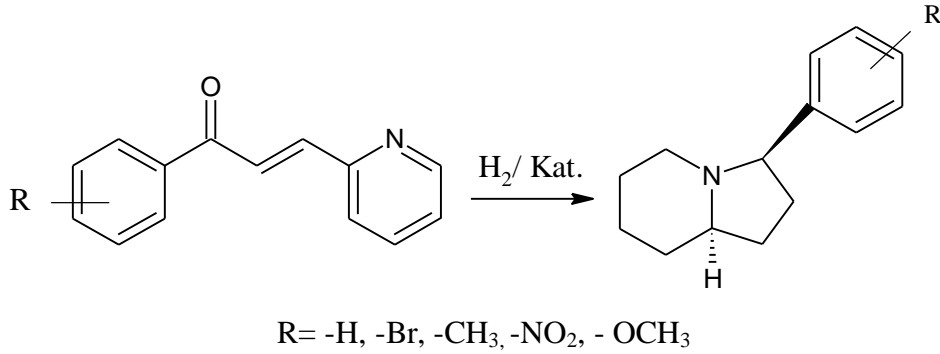




R: 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4-Cl, 3-Cl, 4-ter-butil, 3-CF<sub>3</sub>, 3-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3-CH<sub>3</sub>, 4-CF<sub>3</sub>, 4-SCH<sub>3</sub>, 3-CN, 4-CN, H

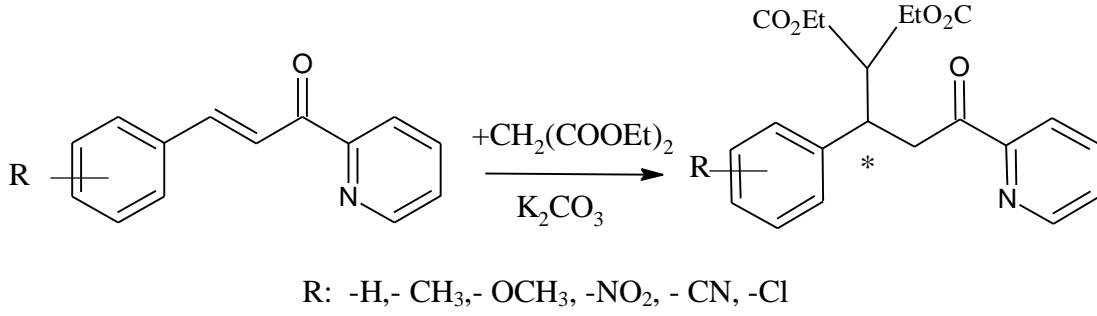
Şekil 7. Literatürde bulunan azakalkon örnekleri

Azakalkonlar ve türevleri katalitik hidrejenasyonla değişik şartlarda ve farklı kısımlardan indirgenebilmektedir [35]. Bazı azakalkon türevi bileşiklerin indirgenme ile halkalı yapıda bileşikleri oluşturdukları ve bu bileşiklerin analjezik özellik gösterdiği tespit edilmiştir [36].



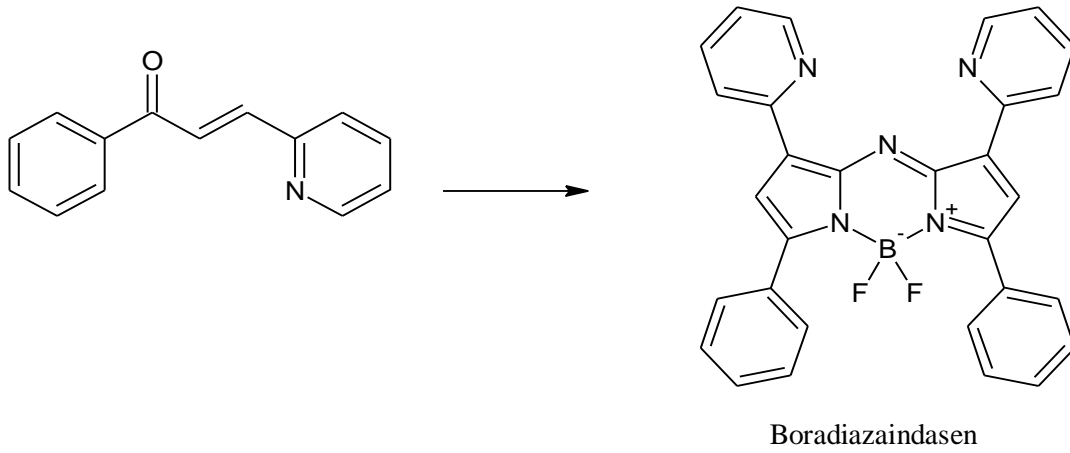
Şekil 8. Azakalkonun katalitik hidrejenasyonla indirgenmesi

Azakalkonlar ve kalkonlar enon grubu üzerinden, çeşitli katalizörlerle Michael katılmasına uğratarak kiral merkezli bileşikler sentezlenebilmektedir [37,38].



Şekil 9. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> katalizörü yardımıyla Michael katılmasına uğratılan azakalkon bileşiği

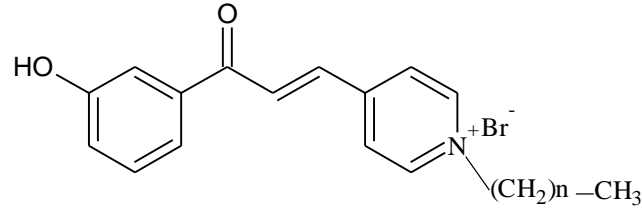
Azakalkonlar yeni bir tür aza boyar madde olan boratriazaindasenlerin (BODIPY veya BDP) sentezinde başlangıç bileşiği olarak kullanılmaktadır ve bu maddenin Hg<sup>+2</sup> iyonu için seçici bir kemosensör olarak etki gösterdiği tespit edilmiştir [39].



Şekil 10. Aza boyar madde olan Boradiazaindasen'in azakalkonlardan sentezi

### 1.5. Alkillendirme Reaksiyonları

Azakalkonlar ve özellikle onların *N*-alkil türevleri antitüberkülostatik, antimikrobiyal ve antiinflammatuar gibi birçok biyolojik etkilere sahiptirler [27-31]. Bu nedendir ki literatürde azakalkonların farklı alkil substituentlerle *N*-substituye bileşik oluşturduğu birçok reaksiyonu mevcuttur [27-31].



n: 5, 9, 11, 13, 15, 17

Şekil 11. Azakalkonlarda alkilendirme örneği

## 1.6. Yapı Aydınlatılmasında Kullanılan Teknikler

Reaksiyon sonucunda oluşan ürünlerin analizini yapmak için; UV, NMR, LC-MS/MS, IR değerleri kullanılmıştır. Bir bileşikte UV, bağlayıcı ve karşıt bağlayıcı moleküler orbital arasında geçişlerin belirlenmesinde; NMR, molekülün bağlantıları ve simetrisi hakkında; IR, molekülün fonksiyonel grupları hakkında ve MS, molekülün kütesinin ve yapısının belirlenmesinde bilgiler verir.

### 1.6.1. IR Spektroskopisi

Kalkonoidlerin yapılarında ortak olarak bulunan aromatik halka ve karbonil grupları nedeniyle IR spektrumlarındaki absorpsiyon bantları  $1500-1600\text{ cm}^{-1}$  ve  $1620-1670\text{ cm}^{-1}$  civarında görülür. Hidroksi kalkonoidlerde bulunan hidroksil grubu  $3300-3450\text{ cm}^{-1}$ 'de görülür.  $925\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen absorpsiyon bandı ise o yapıdaki metilendioksi grubunun olduğunu gösterir. Bir  $\alpha, \beta$ -doymamış keton bileşiği olan azakalkonun yapısında bulunan karbonil grubu  $1660-1715\text{ cm}^{-1}$  de absorpsiyon gösterir. [33]. Piro1 ve piridin halkaları  $1420-1590\text{ cm}^{-1}$  aralığında, C-N grubu ise  $1420-1470\text{ cm}^{-1}$  aralığında absorpsiyon gösterir. Alkil bromür bileşiklerinde ise  $560-800\text{ cm}^{-1}$  arasında C-Br titreşim piki görülür [34].

### 1.6.2. UV Spektrumu

Kalkonoidlerin morötesi ve görünür bölge spektrumları metanol ve bazen de etanol çözeltilerinde ölçülür. Bu moleküllerin yapıları elektron uyarılmasını kolaylaştıracak durumdadır. Bu nedenle kalkonoidler  $220-270\text{ nm}$ 'de ve  $340-390\text{ nm}$ 'de olmak üzere iki maksimum absorpsiyon aralığı gösterirler. Maksimumların kesin ve doğru ifade edilmesi ve bunların şiddet oranları kalkonoidlerin yapıları ve türevlerinin oksijenlenmesi hakkında önemli bilgiler verir [32-33].

Azakalkonların UV spektrumları genellikle metanol, etanol veya kloroformda alınabilir. Azakalkonlar genellikle  $280-318\text{ nm}$ 'de bir maksimum absorpsiyon gösterirler.

### 1.6.3. Kütle Spektroskopisi (MS)

Kütle spektrometrisi yönteminde, atom veya moleküllerden gaz fazında iyonlar oluşturulur ve bu iyonlar kütlelerine göre birbirinden ayrılarak kaydedilir. İyonların bağlı miktarlarının (kütle/yük) oranlarına göre çizilmiş grafiğine kütle spektrumu denir. Bu yöntem, özel bir düzenek kullanılarak (+) yüklü parçacıklar meydana getirilmesi; bu parçacıkların m/z oranlarına göre ayrılmaları ve bunlardan yararlanarak numunenin ağırlığının tespit edilmesi prensibine dayalıdır.

Kütle spektroskopisi kalkonoidlerin yapı özelliklerinin, özellikle molekül ağırlıklarının belirlenmesinde önemli bir metottur. Kalkonoidlerin molekül ağırlıklarını başarıyla tayin etmek için, bu bileşiklerin kütle spektrometresi içerisinde mevcut olan yüksek vakumda gaz haline geçmesi ve kararlı halde bulunması gerekir. Çoğu, 100-230°C'de yeterli oranda buharlaşır ve kararlı hale geçer. Ancak, yüksek polarlığa sahip kalkonoidlerin çoğunun zor buharlaşması nedeniyle gaz haline geçmeleri için daha yüksek sıcaklık gereklidir. Ayrıca, molekül ağırlığının büyük olması da buharlaşma sıcaklığını etkileyen faktörlerden biridir. Bu yüzden, bu bileşiklerin kolay buharlaşan ve yeterli kararlılığa sahip türevlerinin elde edilmesi gerekir [13,32-33,40].

Türevlendirme yapılmasına rağmen kalkonoidin değişkenliğindeki zorluklar ve molekül ağırlığının artması MS ölçümlerinde bazı zorluklar ortaya çıkarır. Bu nedenle son yıllarda bu zorlukların giderildiği bazı teknikler uygulanmaya başlanmıştır. FD-MS (Alan Bozulması Kütle Spektroskopisi), DCI-MS (Kimyasal İyonizasyon Bozulması Spektroskopisi), SI-MS (Sekonder İyonizasyon), PD-MS (Plazma Bozulması), FAB-MS (Hızlandırılmış Atom Bombardıman) ve LD-MS (Lazer Bozulması), LC-MS/MS gibi teknikler türevlendirmeye ihtiyaç duyulmadan kütle ölçümünde başarıyla kullanılmaktadır [13,32-33,40].

LC-MS/MS tekniğinde yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde fizikokimyasal özelliklerine göre ayrılan moleküller kütle dedektörü ile analiz edilmektedir.

### 1.6.4. NMR Spektroskopisi

NMR spektroskopisi bir boyutlu (1D) ve iki boyutlu (2D) olmak üzere yapı aydınlatılmasında kullanılan önemli bir tekniktir. Çalışmaların ilk aşamasında sentezlenen <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR ve iki boyutlu olarak COSY spektrumlarından yararlanılmıştır. İkinci aşamasında da <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, COSY spektrumu kullanılmıştır.

### 1.6.5. <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

Protonlar, bağılı oldukları atomlara ve uzaydaki konumlarına göre farklı bölgelerde rezonans olurlar. Protonların etkisi altında buldukları manyetik alan dış manyetik alandan farklı olduğundan NMR aracılığıyla tanımak mümkün olmaktadır. Farklı protonların aynı frekansta rezonans olmaması sayesinde NMR spektroskopisi gelişmiştir. Rezonans yerlerinin belirlenmesi için standart bir sinyal alınır ve diğer rezonansların standart sinyalinden olan uzaklığı Hz olarak verilir, böylece sinyallerin yerleri saptanmış olur. TMS standart olarak kullanılır [41]. Piklerin integrasyonundan proton sayılarının oranları ve bağılı oldukları yapı hakkında karar verilir. Eşleşme sabitlerinden yararlanılarak orta, meta ve visinal (ikiz) olarak tayin edilir [13,32-33,42].

### 1.6.6. <sup>13</sup>C NMR Spektrumu

<sup>13</sup>C NMR spektrumunda tüm karbon pikleri tek çizgi halinde görülür ve bu piklerin sayısı bileşikteki karbon sayısını verir. <sup>13</sup>C NMR pikleri 0-220 ppm arasında gözlenir. Farklı elektron yoğunluğuna sahip karbonlar farklı kimyasal kayma değerlerine sahiptirler. Kalkonoidler için <sup>13</sup>C NMR spektrumunda, aşağı alanda aromatik halka ve oksijenli karbonlar, yukarı alanda ise alifatik karbon pikleri görülür.

Kalkonoidlerin <sup>13</sup>C NMR spektrumunda karbonil grubunun kimyasal kayma değerinden, keton, doymamış veya  $\alpha$ -substitue olmuş karbonil grubu hakkındaki bilgi kolaylıkla elde edilebilir [13,32-33,42].

### 1.6.7. APT Spektrumu

Pat ve Shoolery tarafından geliştirilen APT ( Attacked Proton Test ) tekniği karbon türünü tespit etmek amacıyla, bir boyutlu NMR spekturumu olarak geliştirildi [31]. Bu teknikte dört ayrı türdeki karbon pikleri spektrumda C/CH<sub>2</sub> aşağı ve CH/CH<sub>3</sub> yukarı veya tam tersi olacak şekilde alınır [13,32-33,42].

### 1.6.8. İki Boyutlu NMR (2D) COSY Spektrumu

İki boyutlu NMR spektrumu, homonükleer olarak COSY, NOESY ve TOSCY 'dir. Heteronükleer olarak ise; HMBC, HMQC ve HETCOR olarak karbon-proton korelasyonlarını vermektedir.

Homonükleer COSY spektrumunda tüm protonlar arasındaki korelasyon gözlenir. COSY spektrumu aynı zamanda 2D korelasyon haritası olarak adlandırılır.



## **1.7. Kromatografi**

Kromatografi; bir karışımdaki bileşikleri birbirinden ayırmak ve maddeleri saflaştırmak için kullanılan bir tekniktir. Özellikle fiziksel ve kimyasal nitelikleri çok benzeyen maddelerin ayrılma işlemlerinde, kromatografi yönteminin kullanımı ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Ayırmada etkin olan maddelerine göre adsorbsiyon, iyon değiştirme, dağılma ve jel kromatografisi olarak ayrılabilir. Hareketli ve sabit fazın cinsine göre de ince tabaka, kolon, gaz ve kağıt kromatografisi olarak sınıflandırılabilir.

### **1.7.1. İnce Tabaka Kromatografisi**

İnce tabaka kromatografisinde cam, plastik veya alüminyum plakalar kullanılır. Herhangi bir karışımın kaç bileşenden oluştuğu ve bu maddelerin kalitatif analizi için kullanılabilir. Dolgu maddeleri plakalar üzerine 0.25-3 mm aralığındaki kalınlıkta olacak şekilde yayılarak kaplanır. Plakalar genellikle 20x20 cm, 20x10 cm ebatlarında olabilir. Plaka kaplama materyali olarak silikajel, alüminyumoksit, selüloz, poliamit vb. dibi maddeler kullanılır.

### **1.7.2. Kolon Kromatografisi**

Fazla miktardaki karışımların ayrılmasında etkili bir ayırma tekniğidir. Ayrılma, sabit faz ile çözücü arasında ayrılması istenen bileşiklerin polaritelerine ve çözünürlüklerine göre dağılması esasına bağlıdır. Uygulanacak tekniğe göre adsorbsiyon, iyon değiştirme, dağılma ve jel kromatografisi olarak isimlendirilebilir.

Kolon kromatografisinin etkinliği çeşitli faktörlerin düzgün ayarlanmasına bağlıdır. Bu faktörler şöyle sıralanabilir:

- Adsorban seçimi
- Çözücünün polaritesi
- Kullanılacak kolonun boyu ve çapı
- Çözücünün akış hızı

Kolon kromatografisinde çeşitli adsorbanlar kullanılabilmesine rağmen en yaygın olarak kullanılan adsorbanlar silika jel (silisyum oksit . xH<sub>2</sub>O ) ve aluminadır (alüminyum oksit .xH<sub>2</sub>O). Selüloz ve nişastanın absorblama gücü zayıftır. Alumina ve silika ile ayrılamayan çok polar bileşiklerin ayrılmasında kullanılırlar.

Kolon kromatografisi uygulama tekniğine göre farklı isimler alır. Bunlar jel filtrasyon kolon kromatografisi, sıvı-katı (adsorbsiyon) kolon kromatografisi, sıvı-sıvı (partisyon) kolon kromatografisi ve iyon değiştirme kolon kromatografisidir.


Adsorbsiyon kolon kromatografisi, ayrılması istenilen bileşenlerin katı bir sabit faza adsorblanmasına dayanır. İyon değiştirme kolon kromatografisinde sabit faz zayıf ya da kuvvetli, kation ya da anyon değiştirici bir reçinedir. Dağılma kromatografisinde destek katısı üzerine kaplanmış bir sıvı sabit fazı oluşturur ve buradaki ayırım bileşiğın çözücü ile sıvı fazdaki çözünürlük oranı farkından kaynaklanır. Jel kromatografisinde ise ayırım karışımındaki bileşenlerin moleköl büyüklüklerine göre yapılır.

### 1.7.3. Polarlık ve Kromatografideki Önemi

Polarite moleküldeki yüklerin iyonik karakter kazanmasıdır. İyonik bileşikler ve polar kovalent bağılı bileşikler iyonik karakter taşımaktadır. Molekülde eşit olarak paylaşılmayan bağı elektronlarının olmasından dolayı kutuplaşma olmaktadır. Kolon kromatografisinde genellikle, polar çözücüler maddeleri daha kolay yürütürler. Polar maddeler için polar, apolar maddeler için apolar çözücüler uygundur.

Aşağıdaki tabloda hareketli fazların yürütme yetenekleri görölmektedir.

Tablo 1. Hareketli fazların yürütme yetenekleri

Alkanlar (Petrol eteri, hegzan, siklohegzan vb)		APOLAR
Karbon tetraklorür	$CCl_4$	
Toluen		
Diklorometan, dietil eter	$CHCl_2, C_2H_5-O-C_2H_5$	
Kloroform	$CHCl_3$	
Aseton	$CH_3-(C=O)-CH_3$	
Etil asetat	$CH_3-(C=O)-CH_2CH_3$	
Etil alkol	$CH_3CH_2OH$	
Metanol	$CH_3OH$	
Su	$H_2O$	

## 2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

### 2.1. Çözücü ve Kimyasallar

n-Hekzan, kloroform, metanol, etil asetat, dietileter, asetonitril gibi çözücüler fraksiyonlu destilasyonla saflaştırıldı. Sentez için kullanılan tüm kimyasallar Merck marka olup analitik saflıktadır.

### 2.2. Enstrümantasyon

Sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumları Varian Mercury 200 MHz NMR cihazları ile  $\text{CDCl}_3$  çözücüleri ile alındı. UV spekturumları Shimadzu 1601-PC cihazında 10 mm'lik kuvarz hücreler kullanılarak 200-400 nm bölgesinde ölçüldü. Tüm UV spektrumları kloroform içinde  $10^{-4}$ - $10^{-5}$  M'lık çözeltiler halinde alındı. IR spektrumları ise Perkin-Elmer Spectrum 100 FT-IR ( $4000$ - $400$   $\text{cm}^{-1}$ ) spektrofotometresinde alındı. Kütle spektrumları Thermo Scientific TSQ Quantum Access Max cihazında alındı. Erime noktaları Barnstead / Electrothermal 9100 cihazı ile tespit edildi.

Organik reaksiyonlar sonucu oluşan ham reaksiyon karışımları ince tabaka kromatografisinde normal faz Silikajel 60  $\text{F}_{254}$  kaplı alüminyum plakalar kullanılarak kontrol edildikten sonra ekstraksiyon ve normal faz kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Ayırım sonrasında çözücüleri buharlaştırmak için evaporatör kullanıldı. Silikajel 60  $\text{F}_{254}$  ayırımını kontrol etmek için 254 nm dalga boyuna sahip kabinli UV lamba kullanıldı.

### 2.3. 1 ve 2 Nolu Bileşiklerin Sentezi

#### (2E)-1-(3-metil-3H-pirol-1-il)-3-(piridin-4-il)-2-propen-1-on, (1) bileşiğin sentezi:

1.21 g (10 mmol) 3-asetil-1-metilpirol, içerisinde 20 mL suyun bulunduğu 100 ml'lik behere alındı. Ayrı bir beherde hazırlanan %10'luk NaOH çözeltisinden 10 mL eklendi ve yarım saat 50 °C'de karıştırıldı. Üzerine 10 ml etanol içerisinde çözülmüş 1.23 g (10 mmol) 4-piridinkarbaldehit damla damla eklendi. Yaklaşık bir saat manyetik karıştırıcı ile karıştırıldıktan sonra İTK ile kontrolü yapıp bir gece bekletilmek üzere buzdolabına konuldu. Çöken ürün ayırma hunisi ile kloroform ile ekstrakte edilip alındı. Evapore edildikten sonra kolon kromatografisinde (KK) saflaştırıldı. KK'de sırasıyla şu çözücüler kullanıldı: n-heksan (50 mL), n-heksan-dietileter ( 6:1, 35 mL, 3:1, 40 mL, 1:1, 40 mL, 1:6, 35 mL ), dietileter-etilasetat ( 4:1, 50 mL, 2:1, 60 mL, 4:3, 70 mL, 1:2, 60 mL, 1:4, 50

mL), metanol (50 mL) toplam 19 fraksiyon toplandı. 7-16 nolu fraksiyonlar birleştirildi. Verim % 81 R<sub>f</sub>: 0.6 ( etilasetat-metanol, 4:1), sarımtırak katı, e.n.: 78-79 °C.

<sup>1</sup>H NMR Spektrumu : Ek Şekil 1

<sup>13</sup>C NMR Spektrumu : Ek Şekil 2

COSY Spektrumu : Ek Şekil 3

FT-IR Spektrumu : Ek Şekil 4

LC-MS/MS Spektrumu : Ek Şekil 5

**(2E)-1-(3-metil-3H-pirol-1-il)-3-(piridin-3-il)-2-propen-1-on (2) bileşiğinin sentezi:**

20 mL'lik suyun içerisine 1.21 g (10 mmol) 3-asetil-1-metilpirol eklendi. Ayrı bir beherde hazırlanan 10 mL % 10'luk NaOH çözeltisi de keton karışımın üzerine ilave edildi. Magnetik karıştırıcı ile 50 °C de ki ısıtıcıda yarım saat karıştıktan sonra üzerine 10 mL etanol içerisinde çözülmüş 1.23 g (10 mmol) 3-piridinkarbaldehit damla damla eklendi. Yaklaşık bir saat manyetik karıştırıcı ile 50 °C karıştırıldıktan sonra İTK ile kontrolü yapıp bir gece bekletilmek üzere buzdolabına konuldu. Çöken ürün ayırma hunisi ile kloroform kullanılarak ekstrakte edilip alındı. Evapore edildikten sonra kolon kromatografisinde (KK) saflaştırıldı. KK'de sırasıyla şu çözücüler kullanıldı: n-heksan (50 mL), n-heksan-dietileter ( 6:1, 35 mL, 3:1, 40 mL, 1:1, 40 mL, 1:6, 35 mL ), dietileter-etilasetat ( 4:1, 50 mL, 2:1, 60 mL, 4:3, 70 mL, 1:2, 60 mL, 1:4, 50 mL), metanol (50 mL) toplam 15 fraksiyon toplandı. 11-15 nolu fraksiyonlar birleştirildi. Verim % 79 , R<sub>f</sub> : 0.57 (etilasetat-metanol, 4:1) , sarımtırak-kahverengi katı, e.n. : 112-113 °C.

<sup>1</sup>H NMR Spektrumu : Ek Şekil 6

<sup>13</sup>C NMR Spektrumu : Ek Şekil 7

COSY Spektrumu : Ek Şekil 8

FT-IR Spektrumu : Ek Şekil 9

LC-MS/MS Spektrumu : Ek Şekil 10

## 2.4. 3 ve 12 Nolu Bileşiklerin Sentezi

### **(2E)-1-(3-metil-3H-pirol-1-il)-3-(N-hekzil-4-piridinyum bromür)-2-propen-1-on, (3) bileşiğinin sentezi:**

(1) nolu bileşikten 0.101 g (0.5 mmol) ile 1-bromohekzan'den 0.158 g (1 mmol) alınıp 10 ml asetonitril içerisinde çözünerek 15 gün boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildikten sonra sonlandırıldı. Asetonitril evaporatör de uzaklaştırıldı. Geri kalan bileşik kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Çözücü sistemi olarak n-hekzan (30 mL), etilasetat-metanol ( 6:1, 35 mL; 25:10, 30 mL, 1:1, 40 mL, 1:3, 40 mL, 1:6, 35 mL) karışımları kullanıldı ve toplam 15 fraksiyon toplandı. 7-13 nolu fraksiyonlar toplandı. Verim % 78, R<sub>f</sub>: 0.52 (kloroform-metanol, 10:1), kırmızı-kahverengimsi katı, e.n.: 173 °C

<sup>1</sup>H NMR Spektrumu : Ek Şekil 11

<sup>13</sup>C NMR Spektrumu : Ek Şekil 12

COSY Spektrumu : Ek Şekil 13

FT-IR Spektrumu : Ek Şekil 14

LC-MS/MS Spektrumu : Ek Şekil 15

### **(2E)-1-(3-metil-3H-pirol-1-il)-3-(N-oktil-4-piridinyum bromür)-2-propen-1-on, (4) bileşiğinin sentezi:**

(1) nolu bileşikten 0.101 g (0.5 mmol) ve 0.183 g (1 mmol) 1-bromooktan' dan alınıp 10 mL asetonitril içerisinde çözünerek, 15 gün boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildikten sonra asetonitril evaporatörde uçuruldu ve geri de kalan bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Kolon kromatografisinde sırasıyla çözücüler n-hekzan (30 mL), etilasetat-metanol ( 6:1, 35 mL; 25:10, 30 mL, 1:1, 40 mL, 1:3, 40 mL, 1:6, 35 mL) kullanıldı ve toplam 15 fraksiyon toplandı. 7-13 nolu fraksiyonlar toplandı. Verim % 76, R<sub>f</sub>: 0.47 ( kloroform- metanol , 10:1), kırmızı-kahverengimsi katı, e.n.: 169 °C.

<sup>1</sup>H NMR Spektrumu : Ek Şekil 16

<sup>13</sup>C NMR Spektrumu : Ek Şekil 17

COSY Spektrumu : Ek Şekil 18

FT-IR Spektrumu : Ek Şekil 19

LC-MS/MS Spektrumu : Ek Şekil 20

**(2E)-1-(3-metil-3H-pirol-1-il)-3-(N-dekil-4-piridinyum bromür)-2-propen-1-on, (5)  
bileşğinin sentezi:**

(1) nolu bileşikten 0.101 g (0.5 mmol) alınıp 10 mL asetonitril içerisinde 0.104 g (1mmol) 1-bromodekan ile geri soğutucu altında 15 gün kaynatıldı. Reaksiyonun bitimi İTK ile kontrol edildikten sonra bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Kullanılan çözücüler sırasıyla, n-hekzan (35 mL) etilasetat-metanol ( 6:1, 35 mL; 25:10, 30 mL, 1:1, 40 mL, 1:3, 40 mL, 1:6, 35 mL) kullanıldı ve toplam 18 fraksiyon toplandı. 9-17 nolu fraksiyonlar toplandı. Verim % 82 , R<sub>f</sub> : 0.5 (kloroform –metanol,10:1), kahverengimsi katı, e.n.: 185 °C.

<sup>1</sup>H NMR Spektrumu : Ek Şekil 21

<sup>13</sup>C NMR Spektrumu : Ek Şekil 22

COSY Spektrumu : Ek Şekil 23

FT-IR Spektrumu : Ek Şekil 24

LC-MS/MS Spektrumu : Ek Şekil 25

**(2E)-1-(3-metil-3H-pirol-1-il)-3-(N-dodekil-4-piridinyum bromür)-2-propen-1-on, (6)  
bileşğinin sentezi:**

(1) nolu bileşikten 0.101 g (0.5 mmol) ile 1-bromododekan'dan 0.158 g (1 mmol) alınıp 10 mL asetonitril içerisinde 15 gün boyunca geri soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildikten sonra sonlandırıldı. Asetonitril evaporatör de uzaklaştırıldı. Geri kalan bileşik kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Çözücü sistemi olarak n-hekzan (30

mL), etilasetat-metanol ( 6:1, 35 mL; 25:10, 30 mL, 1:1, 40 mL, 1:3, 40 mL, 1:6, 35 mL) karışımları kullanıldı ve toplam 15 fraksiyon toplandı. 7-13 nolu fraksiyonlar toplandı. Verim % 79, R<sub>f</sub>: 0.52 ( kloroform-metanol, 10:1) , kırmızı- kahverengimsi katı, e.n. : 201 °C.

<sup>1</sup>H NMR Spektrumu : Ek Şekil 26

<sup>13</sup>C NMR Spektrumu : Ek Şekil 27

COSY Spektrumu : Ek Şekil 28

FT-IR Spektrumu : Ek Şekil 29

LC-MS/MS Spektrumu : Ek Şekil 30

**(2E)-1-(3-metil-3H-pirol-1-il)-3-(N-tetradakil-4-piridinyum bromür)-2-propen-1-on, (7) bileşiğinin sentezi:**

(1) nolu bileşikten 0.101 g (0.5 mmol) ve 0.183 g (1 mmol) 1-bromotetradekan' dan alınıp 10 mL asetonitril içerisinde 15 gün boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildikten sonra asetonitril evaporatörde uçuruldu ve geri de kalan bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Çözücü sistemi olarak n-hekzan (40 mL), etilasetat-metanol ( 5:1, 60 mL; 3:2, 50 mL, 1:1, 40 mL, 1:3, 40 mL, 1:5, 60 mL) karışımları kullanıldı ve toplam 23 fraksiyon toplandı. 10-15 nolu fraksiyonlar toplandı. Verim: % 82, R<sub>f</sub>: 0.63 (kloroform-metanol,10:1) , kırmızı-kahverengimsi katı, e.n.:150 °C.

<sup>1</sup>H NMR Spektrumu : Ek Şekil 31

<sup>13</sup>C NMR Spektrumu : Ek Şekil 32

COSY Spektrumu : Ek Şekil 33

FT-IR Spektrumu : Ek Şekil 34

LC-MS/MS Spektrumu : Ek Şekil 35

**(2E)-1-(3-metil-3H-pirol-1-il)-3-(N-hekzil-3-piridinyum bromür)-2-propen-1-on, (8)**  
**bileşğinin sentezi:**

(2) nolu bileşikten 0.101 g (0.5 mmol) ile 1-bromoheksan'den 0.159 g (1 mmol) alınıp 10 mL asetonitril içerisinde 15 gün geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildikten sonra sonlandırıldı. Asetonitril evaporatör de uzaklaştırıldı. Geri kalan bileşik kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Çözücü sistemi olarak n-heksan (50 mL), etilasetat-metanol ( 6:1, 35 mL; 25:10, 30 mL, 1:1, 40 mL, 1:3, 40 mL, 1:6, 35 mL) karışımları kullanıldı ve toplam 13 fraksiyon toplandı. 7-13 nolu fraksiyonlar toplandı. Verim % 68 , R<sub>f</sub>: 0.79 (kloroform-metanol,10:1) ,kırmızı-kahverengimsi katı, e.n.:306 °C.

FT-IR Spektrumu : Ek Şekil 36

LC-MS/MS Spektrumu : Ek Şekil 37

**(2E)-1-(3-metil-3H-pirol-1-il)-3-(N-oktil-3-piridinyum bromür)-2-propen-1-on, (9)**  
**bileşğinin sentezi:**

(2) nolu bileşikten 0.101 g (0.5 mmol) ve 0.183 g (1 mmol) 1-bromooktan dan alınıp 10 ml asetonitril içerisinde 15 gün boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildikten sonra asetonitril evaporatörde uçuruldu ve geri de kalan bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. kolon kromatografisinde sırasıyla çözücüler hekzan 40 mL, etilasetat-metanol ( 6:1, 35 mL; 5:1, 30 mL, 1:1, 40 mL, 1:3, 40 mL, 1:6, 35 mL) kullanıldı ve toplam 15 fraksiyon toplandı. 7-13 nolu fraksiyonlar toplandı. Verim % 69 , R<sub>f</sub>: 0.87 (kloroform-metanol, 10:1) ,kırmızı-kahverengi katı, e.n: 211 °C.

<sup>1</sup>H NMR Spektrumu : Ek Şekil 38

<sup>13</sup>C NMR Spektrumu : Ek Şekil 39

COSY Spektrumu : Ek Şekil 40

FT-IR Spektrumu : Ek Şekil 41

LC-MS/MS Spektrumu : Ek Şekil 42



**(2E)-1-(3-metil-3H-pirol-1-il)-3-(N-dekil-3-piridinyum bromür)-2-propen-1-on, (10) bileşiminin sentezi:**

(2) nolu bileşikten 0.101 g (0.5 mmol) ve 0.150 g (1 mmol) 1-bromodekan dan alınıp 10 mL asetonitril içerisinde 15 gün boyunca geri soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildikten sonra asetonitril evaporatörde uçuruldu ve geri de kalan bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Kolon kromatografisinde sırasıyla çözücüler n-hekzan (30 mL), etilasetat-metanol ( 6:1, 35 mL; 25:10, 30 mL, 1:1, 40 mL, 1:3, 40 mL, 1:6, 35 mL) kullanıldı ve toplam 15 fraksiyon toplandı. 9-14 nolu fraksiyonlar toplandı. Verim % 75, R<sub>f</sub>: 0.73 (kloroform-metanol,10:1) , kahverengimsi katı, e.n.: 192 °C

FT-IR Spektrumu : Ek Şekil 43

LC-MS/MS Spektrumu : Ek Şekil 44

**(2E)-1-(3-metil-3H-pirol-1-il)-3-(N-dodekil-3-piridinyum bromür)-2-propen-1-on, (11) bileşiminin sentezi:**

(2) nolu bileşikten 0.101 g (0.5 mmol) ile 1-bromododekan'dan 0.158 g (1 mmol) alınıp 10 mL asetonitril içerisinde 15 gün geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildikten sonra sonlandırıldı. Asetonitril evaporatör de uzaklaştırıldı. Geri kalan bileşik kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Çözücü sistemi olarak n-hekzan (30 mL), etilasetat-metanol ( 6:1, 35 mL; 25:10, 30 mL, 1:1, 40 mL, 1:3, 40 mL, 1:6, 35 mL) karışımları kullanıldı ve toplam 11 fraksiyon toplandı. 6-11 nolu fraksiyonlar birleştirildi. Verim: % 69, R<sub>f</sub>: 0.67 (kloroform-metanol,10:1), kahverengi katı, e.n: 246 °C

<sup>1</sup>H NMR Spektrumu : Ek Şekil 45

<sup>13</sup>C NMR Spektrumu : Ek Şekil 46

COSY Spektrumu : Ek Şekil 47

FT-IR Spektrumu : Ek Şekil 48

LC-MS/MS Spektrumu : Ek Şekil 49

**(2E)-1-(3-metil-3H-pirol-1-il)-3-(N-tetradekil-3-piridinyum bromür)-2-propen-1-on,**  
**(12) bileşiminin sentezi:**

(2) nolu bileşikten 0.101 g (0.5 mmol) ve 0.150 g (1 mmol) 1-bromotetradekan dan alınıp 10 mL asetonitril içerisinde 15 gün boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildikten sonra asetonitril evaporatörde uçuruldu ve geri de kalan bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Kolon kromatografisinde sırasıyla çözücüler hekzan 30 mL, etilasetat-metanol ( 6:1, 35 mL; 25:10, 30 mL, 1:1, 40 mL, 1:3, 40 mL, 1:6, 35 mL) kullanıldı ve toplam 18 fraksiyon toplandı. 10-17 nolu fraksiyonlar toplandı. Verim % 74 , R<sub>f</sub>: 0.55 , kırmızı-kahverengimsi katı, e.n.: 310 °C.

<sup>1</sup>H NMR Spektrumu : Ek Şekil 50

FT-IR Spektrumu : Ek Şekil 51

LC-MS/MS Spektrumu : Ek Şekil 52

## **2.5. Antimikrobiyal Aktivite Tayini**

Kullanılan tüm test mikroorganizmaları (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *Pseudomonas auroginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 KTÜ ve Rize Üniversiteleri Fen-edebiyat fakültesi biyoloji bölümü mikrobiyoloji laboratuvarından temin edildi. Sentezlenen tüm bileşikler 5000 µg/mL'lik stok çözeltilerinin hazırlanması için dimetilsülfoksitte çözüldü.

### **2.5.1. Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu Teşhisi**

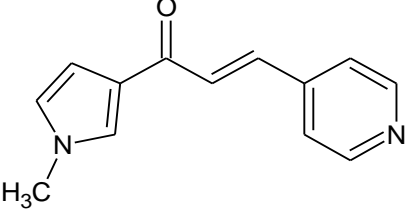
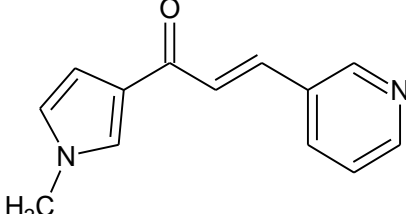
Bileşiklerin antimikrobiyal etkileri, minimal inhibisyon konsantrasyon (MIC) (µg/mL) değerleri kullanılarak sıvı ortamda kantitatif olarak test edildi [51]. Antibakteriyal denemeler pH 7.2'de LB besiyerinde yapıldı. Test edilecek her bir sentez bileşiminin, 0.2 mL'lik hacimler halinde steril LB besiyeri kullanılarak 500 µg/mL'den 0.05 µg/mL değişen konsantrasyonlarda seyreltilmiş çözeltileri hazırlandı. Test mikroorganizmalarının süspansiyonları her mL'ye yaklaşık olarak 10<sup>6</sup> mikroorganizma olacak şekilde hazırlandıktan sonra, bir damla süspansiyon (0.02 mL) madde+besiyeri ortamına ilave edildi. MIC değerleri, üremenin olmadığı en düşük konsantrasyon değeri olarak belirlendi.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Sentezlenen Azakalkon Türü Bileşikler

Çalışmanın ilk bölümünde doğal azakalkon analogu olan **1-2** nolu başlangıç bileşikleri Claisen-Schmidt yöntemiyle sentezlendi. Yapılan literatür çalışmalarında bu bileşiklerin yeni bileşikler olduğu belirlendi. Sentezlenen **1-2** nolu bileşiklerin formülleri ve IUPAC sistemine göre adlandırılmaları aşağıda verilmiştir.

Tablo 2. **1-2** Nolu bileşiklerin formülleri ve IUPAC sistemine göre adlandırılması

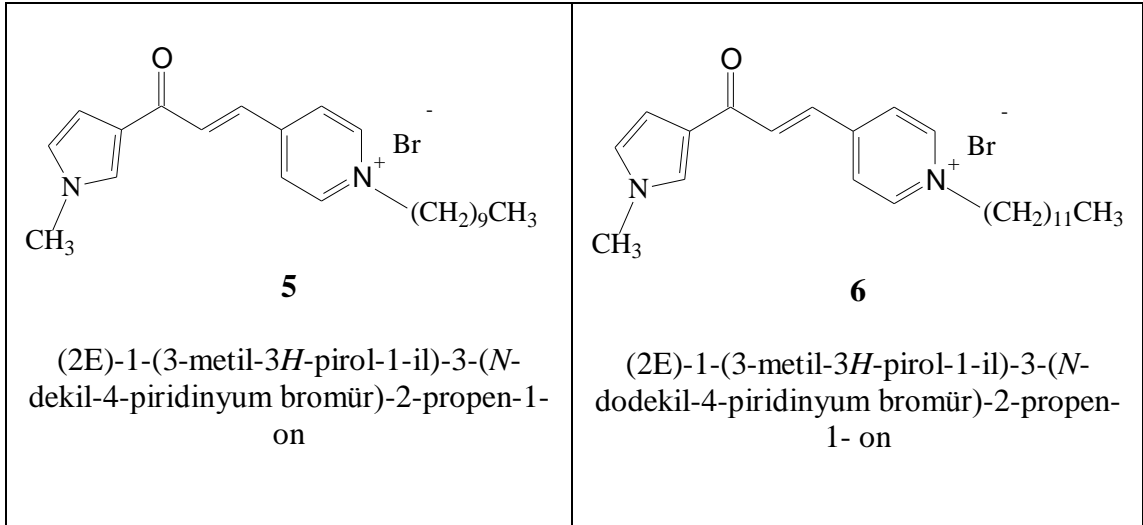
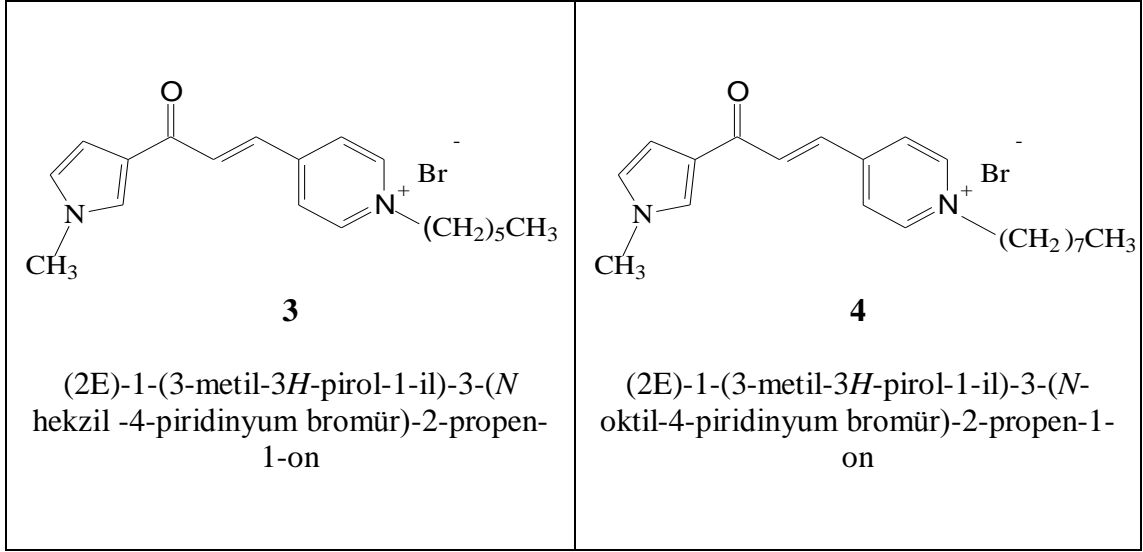
 <p style="text-align: center;"><b>1</b></p> <p style="text-align: center;">(2E)-1-(3-metil-3H-pirol-1-il)-3-(piridin-4-il)-2-propen-1-on</p>	 <p style="text-align: center;"><b>2</b></p> <p style="text-align: center;">(2E)-1-(3-metil-3H-pirol-1-il)-3-(piridin-3-il)-2-propen-1-on</p>
--	---

#### 3.2. Alkilleştirme Reaksiyonları

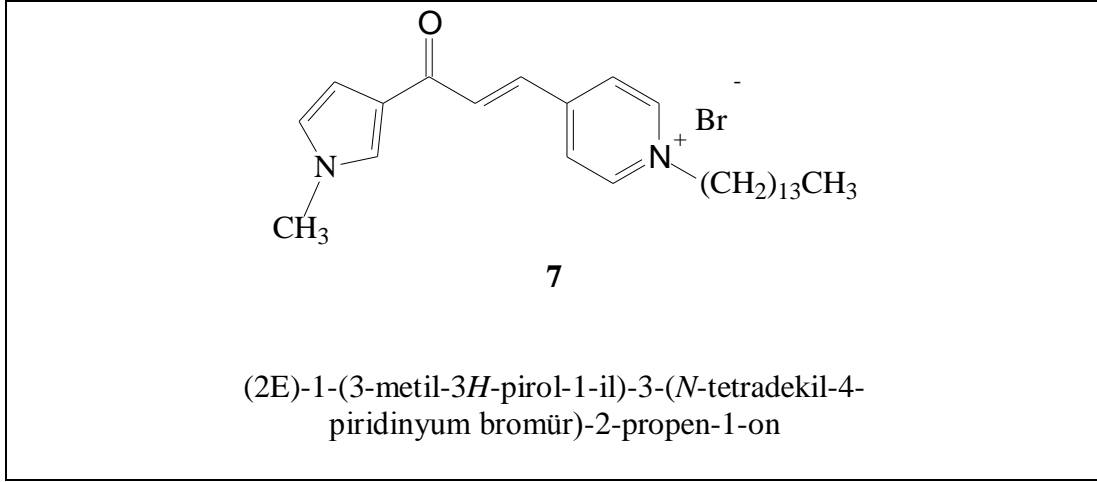
Çalışmanın ikinci bölümünde ise sentezlenmiş azakalkon benzeri **1-2** nolu bileşiklerin asetonitril ortamındaki alkilleştirme reaksiyonları sonucu **3-12** nolu bileşikler sentezlendi.

Bir nolu (**1**) bileşikten alkilleştirme reaksiyonu sonucunda **5** ayrı bileşik sentezlendi. **3-7** nolu bileşiklerin aşağıda yapıları ve IUPAC isimlendirmeleri verilmiştir.

Tablo 3. 3-7 Nolu bileşiklerin formülleri ve IUPAC sistemine göre isimlendirilmesi

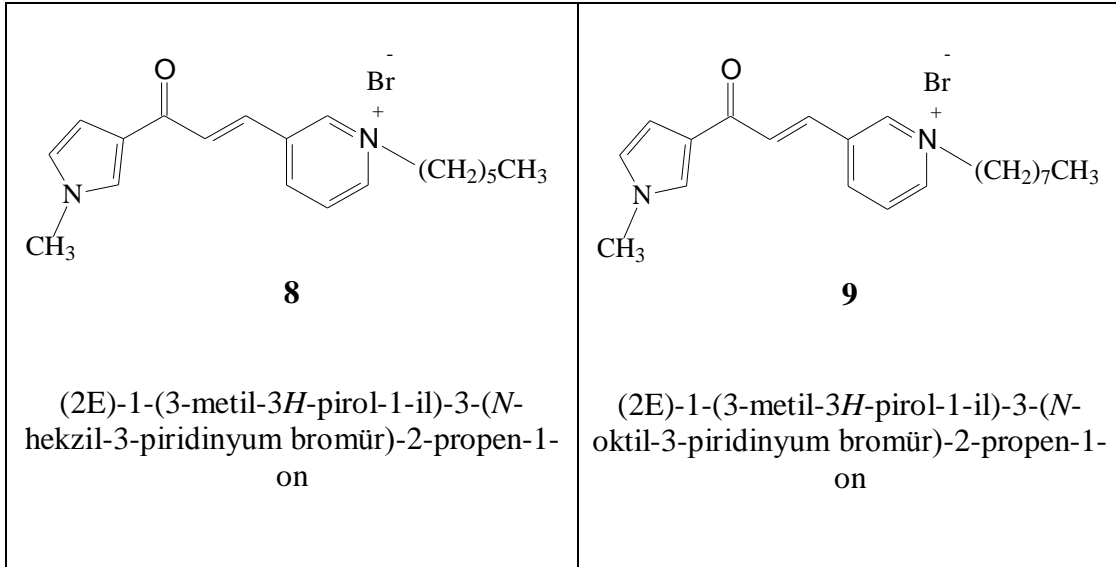


Tablo 3'ün Devamı

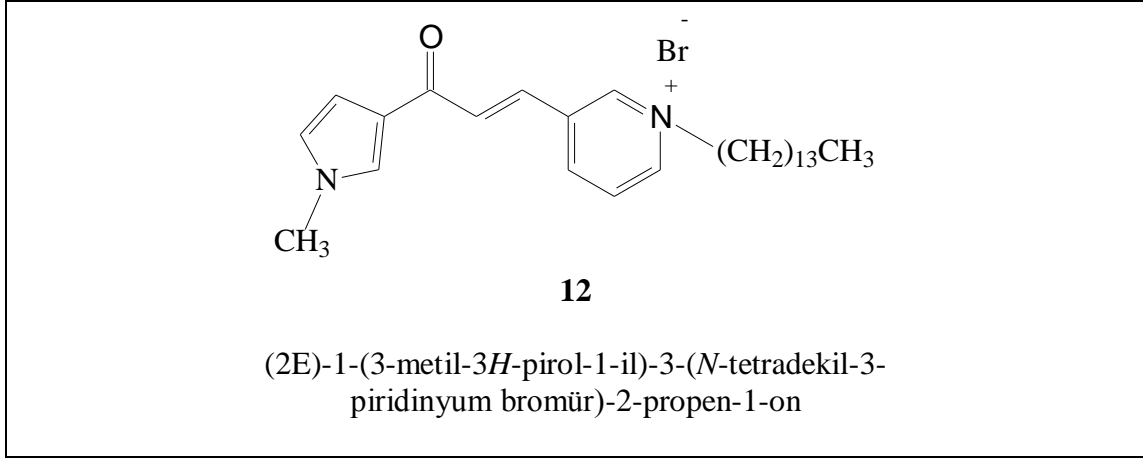
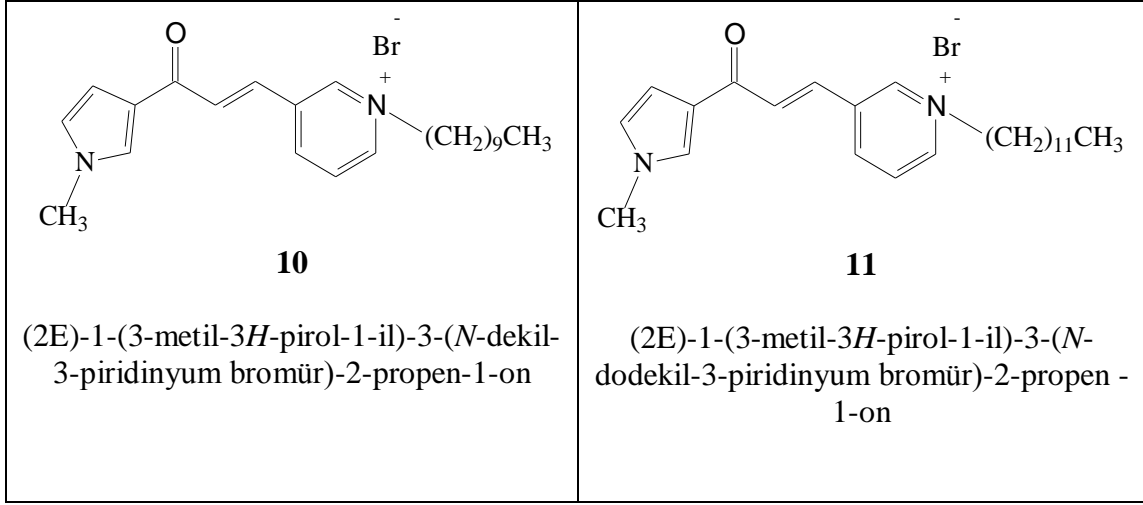


İki nolu (2) bileşikten alkilendirme reaksiyonu sonucunda 5 ayrı bileşik sentezlendi. **8-12** nolu bileşiklerin aşağıda yapıları ve IUPAC isimlendirmeleri verilmiştir.

Tablo 4. **8-12** Nolu bileşiklerin formülleri ve IUPAC sistemine göre adlandırılması



Tablo 4'ün devamı



### 3.3. Antimikrobiyal aktiviter

Çalışmada sentezlenen on iki adet bileşiğin antimikrobiyal aktivite ölçümleri minimum inhibisyon konsantrasyonu (MIC) yöntemine göre yapıldı. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. 1-12 nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri

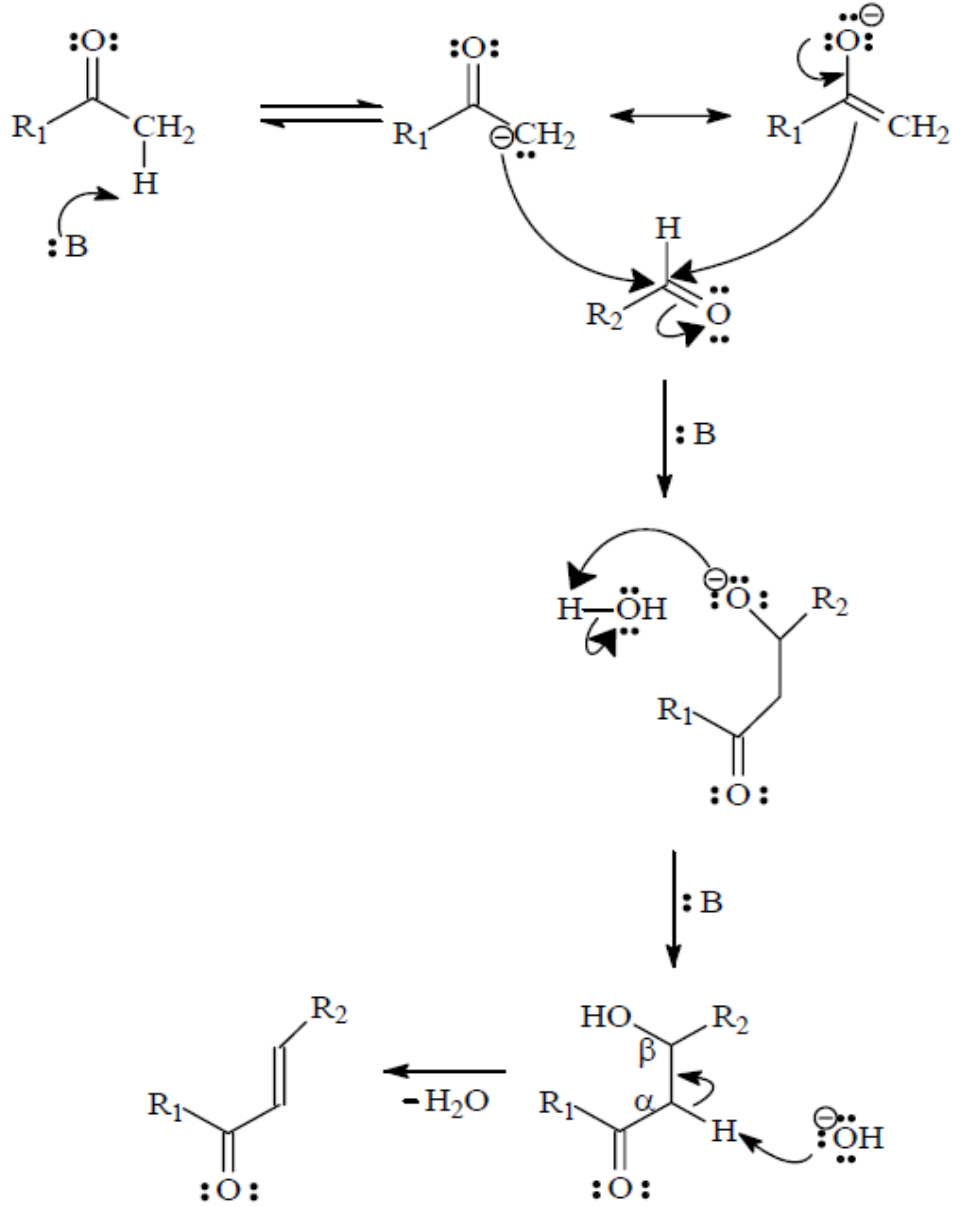
Bileşik No	Stok çözelti (µg/mL)	Mikroorganizmalar ve Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MIC) değerleri				
		Gram-Negatif Bakteri			Gram-Pozitif Bakteri	
		Ec	Yp	Pa	Sa	Ef
1	5000	250	250	125	250	62.5
2	5000	0.97	250	250	>500	125
3	5000	250	250	125	250	125
4	5000	62.5	>500	250	15.62	31.25
5	5000	250	>500	250	>500	125
6	5000	250	15.62	>500	>500	125
7	5000	-	31.25	250	15.62	0.97
8	5000	250	250	250	>500	125
9	5000	250	250	250	250	31.25
10	5000	125	250	250	31.25	15.62
11	5000	125	250	125	125	31.25
12	5000	250	>500	>500	>500	3,9
DMSO		e.y	e.y	e.y	e.y	e.y
PC + amp.	100	-	-	-	-	-
PC		+	+	+	+	+

**Ec:** *Escherichia coli* ATCC 25922; **Ef:** *Enterococcus faecalis* ATCC 29212; **Pa:** *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853; **Sa:** *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; **Yp:** *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911; **PC:** Pozitif kontrol (madde olmadan ortalama büyüme); Amp: ampisilin. “-” : büyüme yok; “+”: büyüme var.

## 4. TARTIŞMA

### 4.1. 1-2 Nolu Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması ve Reaksiyon Mekanizması

Azakalkonları elde edilmesinde kullanılan Claisen-Schmidt (Aldol) reaksiyonunun mekanizması aşağıda verilmiştir (Şekil 11).



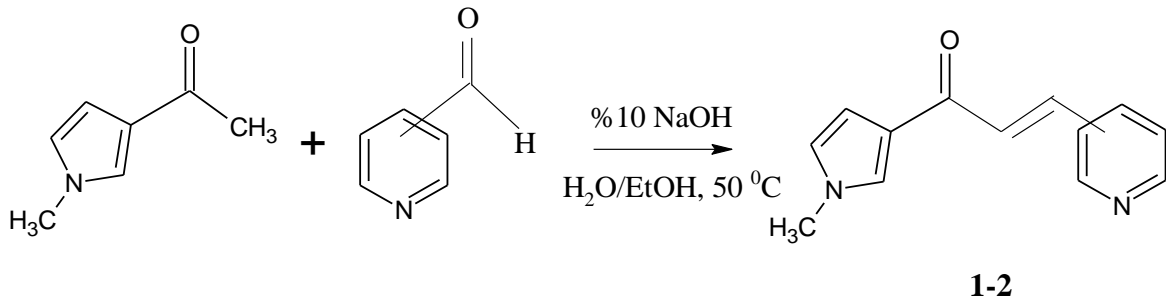
Şekil 12. Claisen-Schmidt (Aldol) reaksiyon mekanizması



Yukarıda verilen reaksiyon mekanizmasında R<sub>1</sub> ve R<sub>2</sub> grupları sırasıyla; 3-asetil-1-metilpirol, 3- ve 4- piridinil gruplarıdır.

Reaksiyonun sentez mekanizması incelendiğinde, ilk basamakta kullanılan baz ketonun  $\alpha$  karbonundan bir proton kopararak kararlı rezonans yapılı bir enolat anyonu oluşturur. Enolat anyonu nükleofil gibi davranarak karbonil karbonuna saldırır ve alkoksit iyonu oluşturur. Oluşan alkoksit iyonu ortamda bulunan su molekülünden bir proton kopararak bir ara ürün meydana getirir. Bu ara üründen bir su molekülünün ayrılması ile de azakalkon bileşiği elde edilir.

Çalışmanın ilk bölümünde, doğal azakalkon analogu **1-2** nolu bileşikler, Claisen-Schmidt (Aldol) reaksiyonuna göre, 3-asetil-1-metilpirol ile 4-, 3- piridin karboksialdehit bileşiklerinden başlanarak sentezlendi.



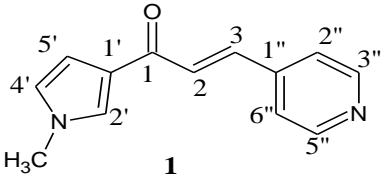
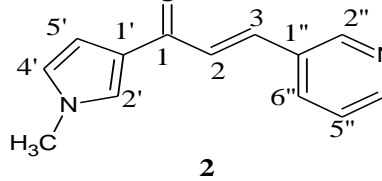
Şekil 13. **1-2** nolu azakalkonların sentez denklemi

Sentezlenen 1-2 nolu azakalkon bileşiklerinin yapıları, 200 MHz NMR (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, APT, COSY), LC-MS/MS, UV-vis, FT-IR spektroskopisi ve ACD NMR programı [36] kullanılarak aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerin spektrumları Ek Şekil 1-10'da görülmektedir.

Kalkonlar çeşitli biyolojik aktiviteleri ile yaygın görülen doğal bileşikler arasındadır [25]. Azakalkonlar fenil halkasındaki bir azot atomu ile kalkonların analoglarıdır. Pirel halkalı azakalkonlar, bir çok alanda biyolojik aktivite gösteren doğal azakalkonlara alternatif olarak sentezlenmiştir [30-34,45-50].

**1-2** nolu bileşikler  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşikleri olup, reaksiyon sonucu oluşan  $\alpha,\beta$ -çifte bağının geometrisinin, <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarındaki etkileşme sabiti değerleri ölçülerek (sırasıyla <sup>3</sup>J=15.6, 15.6, 15.8, 17 Hz) trans yapıda oldukları bulunmuştur. **1-2** nolu bileşiklerin <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR değerleri Tablo 6'da, LC-MS/MS değerleri Tablo 7'de ve FT-IR değerleri ise Tablo 8'te verilmiştir. Sonuçlar literatürle uyumludur [ 28-30,51-54].

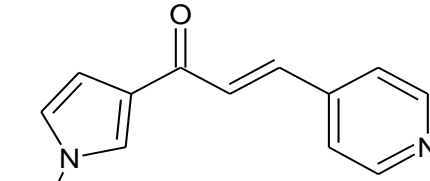
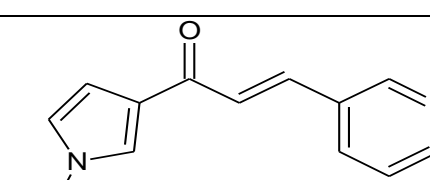
Tablo 6. **1-2** nolu bileşiklerin <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrum değerleri (CDCl<sub>3</sub>)

					
No	<b>1<sup>a,b</sup></b>		No	<b>2<sup>a,b</sup></b>	
	$\delta_{H,J}$ (Hz)	$\delta_C$		$\delta_{H,J}$ (Hz)	$\delta_C$
1	-	182.30	1	-	182.93
2	7.41,AB,15.6	121.14	2	7.39,AB,15.8	123.44
3	7.64,AB,15.6	137.05	3	7.60,AB,17	136.15
1'	-	125.30	1'	-	125.00
2'	7.31,bs	127.35	2'	7.32,bs	134.93
4'	6.73,bs	123.31	4'	6.70,bs	125.04
5'	6.65,bs	108.62	5'	6.61,bs	108.70
-CH <sub>3</sub>	3.73,s	35.62	-CH <sub>3</sub>	3.64,s	35.56
1''	-	141.58	1''	-	130.60
2''	7.50,bs	127.05	2''	8.73,bs	147.87
3''	8.85,bs	149.24	4''	8.49,d,4.8	147.26
5''	8.85,bs	149.24	5''	7.38,bs	125.04
6''	7.50,bs	127.05	6''	7.99,d,7.8	127.96

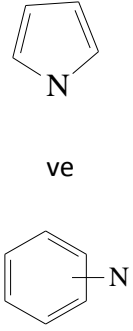
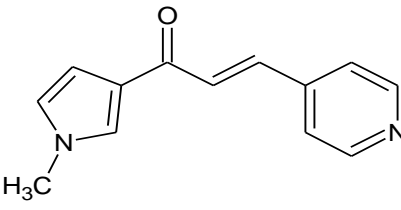
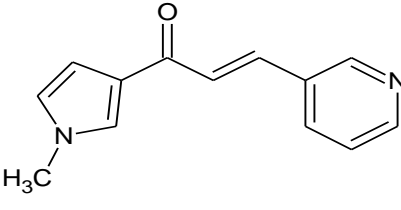
<sup>a</sup> Kimyasal kayma değerleri TMS'ye göredir.

<sup>b</sup> Spektrumlar ACD NMR programı ve COSY spektrumlarına göre yorumlandı.

Tablo 7. **1-2** nolu bileşiklerin LC-MS/MS spektrum değerleri

 <p><b>1</b> Nolu Bileşik C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O = 212 g/mol</p>	<b>m/z</b>	<b>%</b>
	[M+1] <sup>+</sup>	213.12 (100)
 <p><b>2</b> Nolu Bileşik C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O = 212 g/mol</p>	[M+1] <sup>+</sup>	213 (100)
	[M-81] <sup>+</sup>	132 (3)

Tablo 8. 1-2 Nolu bileşiklerin temel IR absorpsiyon bandları (cm<sup>-1</sup>)

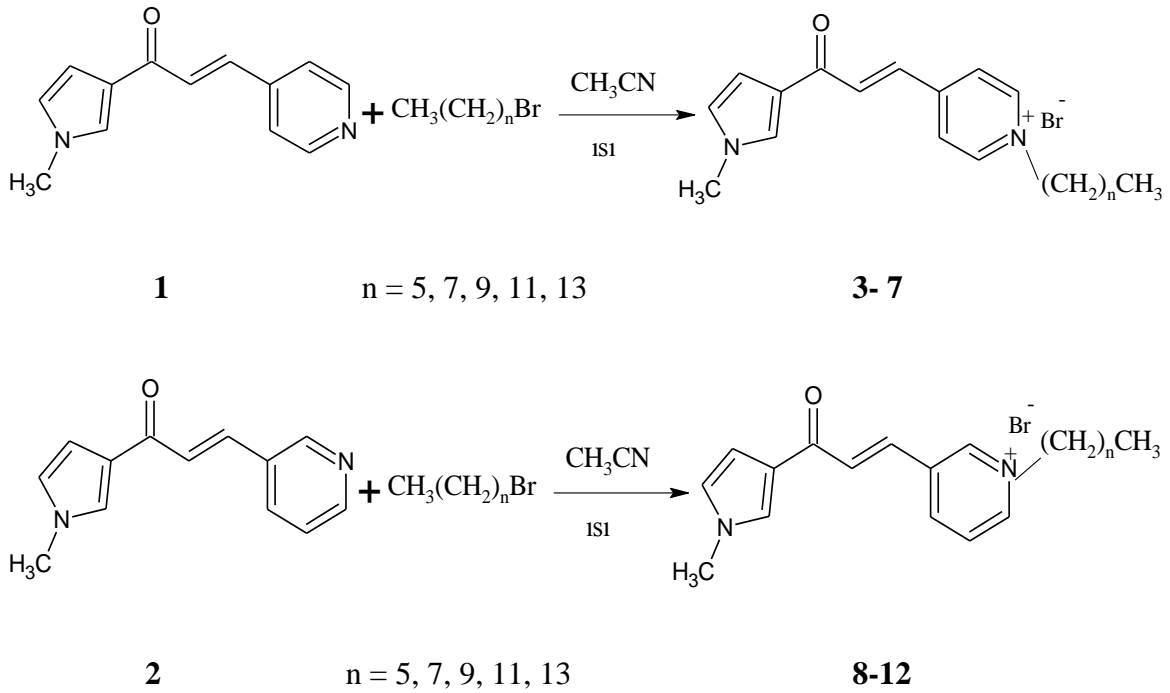
	CH=CH sp <sup>2</sup> CH	sp <sup>2</sup> CH	α,β doymamış C=O	C-N	
 <b>1</b>	3118	2922 2830	1693	1414	1470 1530 1600 1657
 <b>2</b>	3042	2921 2855	1654	1421	1467 1532 1564 1592

Tablo 9. 1-2 nolu bileşiklerin UV verileri

	λ <sub>max</sub> (nm)	ε × 10 <sup>+3</sup>	log ε
<b>1</b>	283	69.14	4.84
<b>2</b>	278	18.31	6.26

#### 4.2. 3-12 Nolu Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması ve Reaksiyon Mekanizması

(*E*)-3 ve (*E*)-4-azakalkonlar, bir çok biyolojik aktiviteye sahip olmalarından dolayı farklı substituentlerle *N*-substituye bileşik oluşturduğu reaksiyonları dikkat çekicidir [22-27]. Bundan dolayı çalışmanın ikinci bölümünde, **1-2** nolu bileşiklere asetonitril ortamında çeşitli *N*-alkil gruplarıyla reaksiyonu gerçekleştirilmeye çalışılmıştır. Reaksiyonlara ait sentez denklemi Şekil 14'te görülmektedir.



Şekil 14. **3-12** Nolu bileşiklerin sentez denklemi

Sentezlenen **3-12** nolu bileşikler kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldıktan sonra yapıları; UV-vis,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR(APT), COSY, LC-MS/MS, FT-IR spektroskopisi ve ACD NMR programı kullanılarak aydınlatıldı. Bu bileşiklere ait spektrumlar Ek Şekil 11-52'de görülmektedir.

(*E*)-*N*-alkil-3- ve 4-azakalkonium bromid bileşiklerinin (3-12 nolu bileşikler) olefinik H atomlarının geometrilerinin trans yapıda olduğu  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarındaki etkileşme sabiti değerleri ölçülerek (sırasıyla,  $^3J = 16.4, 19.6, 15.4, 15.6, 15.6, 15.2, 15.6, 20.8, 15.2, 19.2$  Hz) tespit edilmiştir.

Tablo 10. 3-5 nolu bileşiklerin <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrum değerleri (CDCl<sub>3</sub>)

No	3 <sup>a,b</sup>		4 <sup>a,b</sup>		5 <sup>a,b</sup>			
	δ <sub>H</sub> ,J (Hz)	δ <sub>C</sub>	δ <sub>H</sub> ,J (Hz)	δ <sub>C</sub>	δ <sub>H</sub> ,J (Hz)	δ <sub>C</sub>		
1	-	181.76	-	181.99	-	181.78		
2	7.59,AB,16.4	131.03	7.54,AB,15.4	130.77	7.58,AB,15.2	131.09		
3	8.13,AB,19.6	136.18	7.96,AB,15.4	134.82	8.12,AB,15.6	136.12		
1'	-	126.01	-	125.53	-	125.98		
2'	7.27,bs	133.00	7.27,bs	133.45	7.27,bs	139.03		
4'	6.75,bs	124.67	6.66,bs	124.56	6.73,bs	124.64		
5'	6.65,bs	109.75	6.58,bs	109.42	6.63,bs	109.73		
-CH <sub>3</sub>	3.76,s	36.88	3.67,s	36.56	3.75,s	36.85		
1''	-	152.04	-	151.17	-	151.94		
2''	8.53,bs	126.79	8.54,d	126.46	8.53,d,5	126.79		
3''	9.13,bs	144.45	9.01,bs	144.37	9.13,d,5	144.45		
5''	9.13,bs	144.45	9.01,bs	144.37	9.13,d,5	144.45		
6''	8.53,bs	126.79	8.54,d	126.46	8.53,d,5	126.79		
1'''	4.82,m	61.73	4.63,bs	61.20	4.82,t,9.2	61.67		
2'''	2.01,m	31.65	1.99,bs	31.34	2.06,m	31.79		
3'''-5'''	1.30,m	31.07 25.75 22.34	3'''-7'''	1.20,m	28.70 25.78 22.25	3'''-9'''	1.26,m	29.41 29.30 29.01 26.10 22.62
6'''	0.85,bs	13.90	8'''	0.79,bs	13.75	10'''	0.85,m	14.09

<sup>a</sup> Kimyasal kayma değerleri TMS'ye göredir

<sup>b</sup> Spektrumlar ACD NMR programı ve COSY spektrumlarına göre yorumlandı.

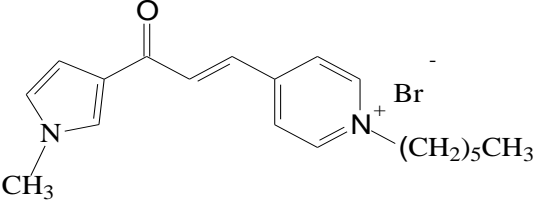
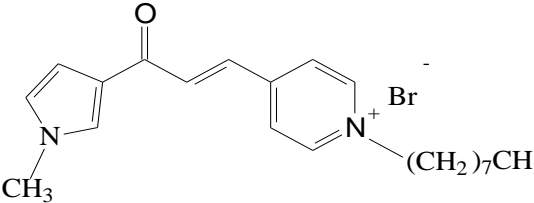
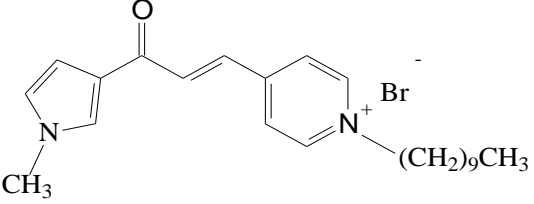
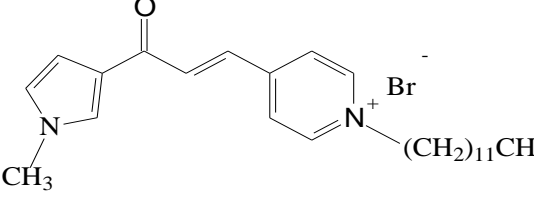
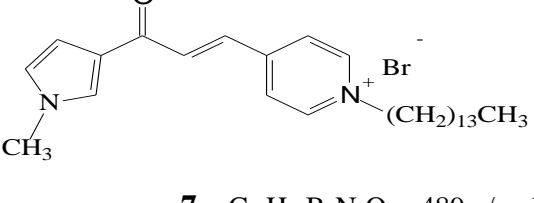
Tablo 11. 6-7 Nolu bileşiklerin <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrum değerleri (CDCl<sub>3</sub>)

No	6 <sup>a,b</sup>		7 <sup>a,b</sup>		
	δ <sub>H</sub> ,J (Hz)	δ <sub>C</sub>	δ <sub>H</sub> ,J (Hz)	δ <sub>C</sub>	
1	-	181.72	-	181.77	
2	7.58,AB,15.6	131.04	7.58,AB,15.2	131.08	
3	8.12,AB,20.8	136.25	8.01,AB,19.2	136.12	
1'	-	126.00	-	125.97	
2'	7.27,bs	131.04	7.27,bs	133.03	
4'	6.75,bs	124.65	6.74,bs	124.63	
5'	6.64,bs	109.75	6.64,bs	109.72	
-CH <sub>3</sub>	3.76,s	36.87	3.76,s	36.85	
1''	-	152.06	-	151.93	
2''	8.50,d,5	126.77	8.51,bs	126.78	
3''	9.09,d,5.4	144.40	9.08,bs	144.45	
5''	9.09,d,5.4	144.40	9.08,bs	144.45	
6''	8.50,d,5	126.77	8.51,bs	126.78	
1'''	4.80,t,7.8	61.77	4.80,m	61.66	
2'''	2.00,m	31.87	1.93,m	31.79	
3'''-11'''	1.30,m	31.70 29.55 29.47 29.31 29.01 26.11 22.67	3'''-13'''	1.24,m	29.40 29.29 29.20 29.01 26.09 22.61
12'''	0.87,m	14.12	14'''	0.87,m	14.08

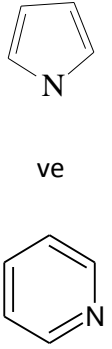
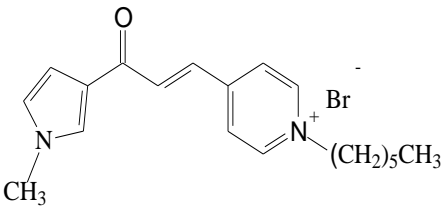
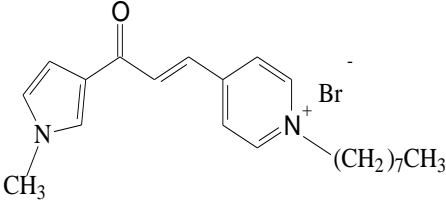
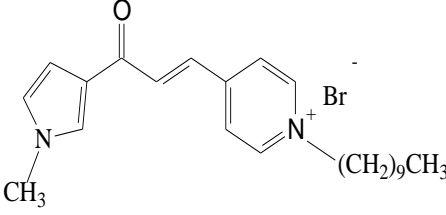
<sup>a</sup> Kimyasal kayma değerleri TMS'ye göredir

<sup>b</sup> Spektrumlar ACD NMR programı ve COSY spektrumlarına göre yorumlandı.

Tablo 12. 3-7 Nolu bileşiklerin LC-MS/MS spektrum değerleri

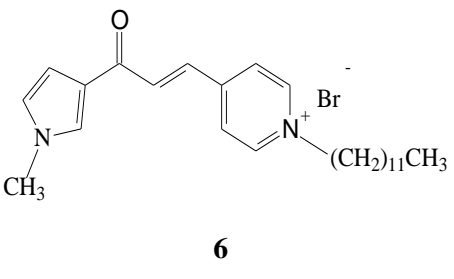
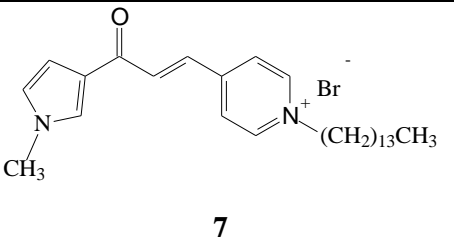
	<b>m/z</b>	<b>%</b>
 <p><b>3</b> C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>O = 377 g/mol</p>	[M( <sup>81</sup> Br)-81-H] <sup>+</sup>	297(100)
	[M-79-85((CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> )] <sup>+</sup>	213(8)
	[M-105] <sup>+</sup>	192(6)
	[M-115] <sup>+</sup>	182(13)
	[M-132] <sup>+</sup>	165(6)
	[M-146] <sup>+</sup>	151(7)
 <p><b>4</b> C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>2</sub>O = 405 g/mol</p>	[M( <sup>81</sup> Br)-81-H] <sup>+</sup>	325(100)
	[M-79-113((CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub> )] <sup>+</sup>	213(6)
	[M-143] <sup>+</sup>	182(5)
	[M-174] <sup>+</sup>	151(4)
 <p><b>5</b> C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>BrN<sub>2</sub>O = 433 g/mol</p>	[M( <sup>81</sup> Br)-81-H] <sup>+</sup>	353(100)
	[M-89] <sup>+</sup>	264(4)
 <p><b>6</b> C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>BrN<sub>2</sub>O = 461 g/mol</p>	[M( <sup>81</sup> Br)-81-H] <sup>+</sup>	381(100)
	[M-123] <sup>+</sup>	258(4)
	[M-142] <sup>+</sup>	239(3)
 <p><b>7</b> C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>BrN<sub>2</sub>O = 489 g/mol</p>	[M( <sup>81</sup> Br)-81-H] <sup>+</sup>	409(100)
	[M-79-197((CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> )] <sup>+</sup>	213(2)
	[M-277] <sup>+</sup>	182(6)
	[M-258] <sup>+</sup>	151(3)

Tablo 13. 3-7 Nolu bileşiklerin temel IR absorpsiyon bandları (cm<sup>-1</sup>)

	CH=CH sp <sup>2</sup> CH	sp <sup>2</sup> CH	α,β doymamış C=O	C-N	 ve
 <b>3</b>	3030	2928 2856	1655	1420	1535 1601 1636
 <b>4</b>	3031	2926 2853	1655	1419	1535 1601 1636
 <b>5</b>	3048	2923 2854	1622	1408	1505 1530 1568



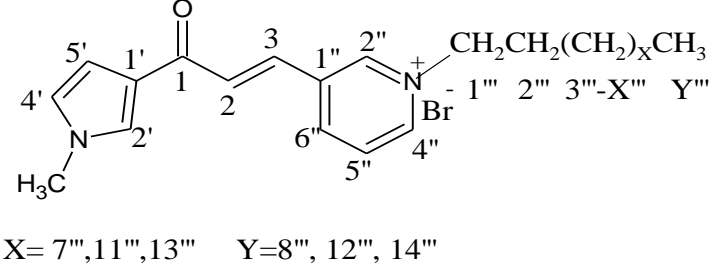
Tablo 13'ün devamı

 <p style="text-align: center;"><b>6</b></p>	3033	2919 2850	1655	1421	1467 1531 1601 1636
 <p style="text-align: center;"><b>7</b></p>	3033	2921 2851	1724	1421	1466 1506 1531 1636

Tablo 14. 3-7 Nolu bileşiklerin UV verileri

	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\epsilon \times 10^3$	log $\epsilon$
<b>3</b>	292	24.52	4.39
<b>4</b>	292	41.24	4.61
<b>5</b>	294	49.56	4.69
<b>6</b>	294	14.79	5.17
<b>7</b>	294	91.21	4.96

Tablo 15. 9, 11 ve 12 nolu bileşiklerin  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum değerleri ( $\text{CDCl}_3$ )

 <p style="text-align: center;">X= 7'', 11'', 13''    Y=8'', 12'', 14''</p>					
No	<b>9<sup>a,b</sup></b>		<b>11<sup>a,b</sup></b>		<b>12<sup>a,b</sup></b>
	$\delta_{\text{H}}$ , J (Hz)	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$ , J (Hz)	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$ , J (Hz)
1	-	182.22	-	182.33	-
2	7.54, AB, 15.6	124.44	7.53, AB, 15.2	124.37	7.53, AB, 15.2
3	8.34, AB, 15.2	144.08	8.27, AB, 15.2	144.06	8.27, AB, 15.2
1'	-	126.04	-	125.96	-

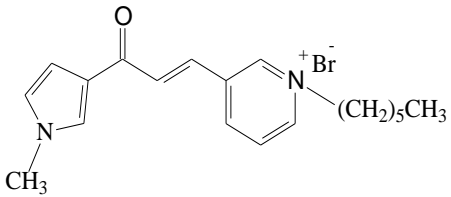
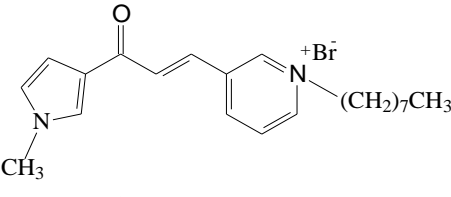
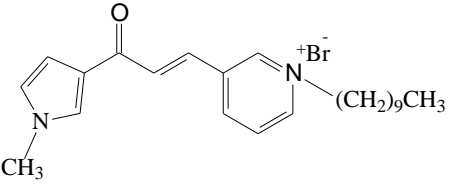
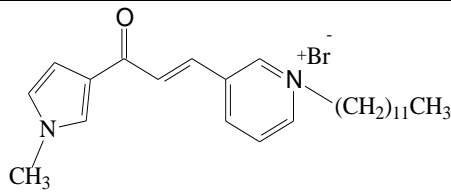
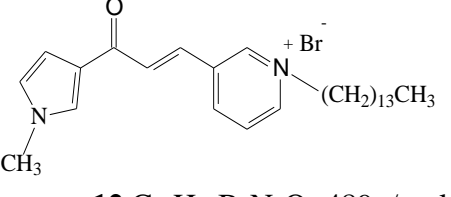
Tablo 15'in devamı

2'	7.27,bs	132.08	7.26,bs	131.84		
4'	6.76,bs	127.80	6.73,bs	127.96	6.73,bs	
5'	6.61,bs	109.50	6.59,bs	109.48	6.58,bs	
-CH <sub>3</sub>	3.74,s	36.81	3.72,s	36.77	3.73,s	
1''	-	137.17	-	136.83	-	
2''	10.61,bs	144.07	10.47,bs	142.56	10.47,bs	
4''	8.73,d,5.2	131.07	8.87,bs	131.31	9.01,bs	
5''	7.94,bs	131.06	7.98,bs	128.76	8.14,m	
6''	8.56,d,7.4	133.11	8.64,bs	132.68	8.72,bs	
1'''	5.04,t,5.4	62.07	5.01,bs	61.96	4.72,bs	
2'''	2.05,m	32.15	2.02,m	32.09	2.04,bs	
3'''-7'''	1.25,m	31.63 29.67 28.98 26.05 22.54	3'''-11'''	1.20,m	31.82 31.66 29.63 29.52 29.45 29.26 29.04 26.04 22.60	3'''-13''' 1.32,m
8'''	0.84,bs	14.03	12'''	0.84,bs	14.06	14''' 0.88,bs


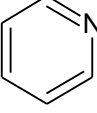
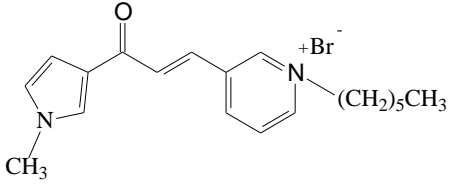
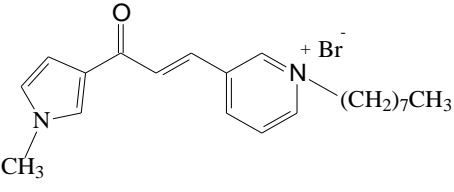
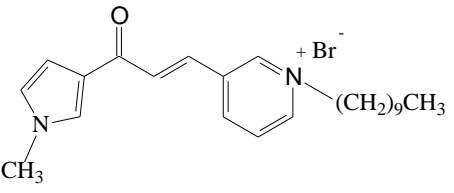
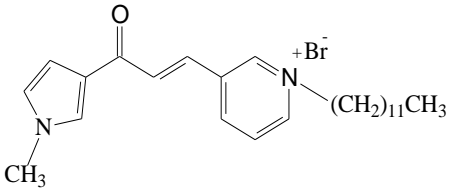
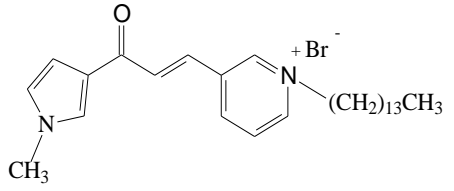
<sup>a</sup> Kimyasal kayma değerleri TMS'ye göredir

<sup>b</sup> Spektrumlar ACD NMR programı ve COSY spektrumlarına göre yorumlandı.

Tablo 16. **8-12** nolu bileşiklerin LC-MS/MS spektrum değerleri

	<b>m/z</b>	<b>%</b>
 <p><b>8</b> C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>O=377g/mol</p>	[M( <sup>81</sup> Br)-81-H] <sup>+</sup>	297 (100)
	[M-18] <sup>+</sup>	279 (6)
	[M-79-85((CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> )] <sup>+</sup>	213 (21)
	[M-116] <sup>+</sup>	181(5)
	[M-144] <sup>+</sup>	153 (10)
	[M-148] <sup>+</sup>	149 (5)
	[M-168] <sup>+</sup>	129 (27)
	[M-181] <sup>+</sup>	116 (8)
 <p><b>9</b> C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>2</sub>O=405g/mol</p>	[M( <sup>81</sup> Br)-81-H] <sup>+</sup>	325 (13)
	[M-79-113((CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub> )] <sup>+</sup>	213 (55)
	[M-130] <sup>+</sup>	195 (23)
	[M-142] <sup>+</sup>	183 (16)
	[M-155] <sup>+</sup>	170 (8)
	[M-193] <sup>+</sup>	132 (100)
	[M-221] <sup>+</sup>	104 (11)
 <p><b>10</b> C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>BrN<sub>2</sub>O=433g/mol</p>	[M( <sup>81</sup> Br)-81-H] <sup>+</sup>	353 (100)
	[M-52] <sup>+</sup>	301 (12)
	[M-103] <sup>+</sup>	250 (11)
	[M-130] <sup>+</sup>	223 (15)
	[M-79-141((CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> )] <sup>+</sup>	213 (9)
	[M-171] <sup>+</sup>	182 (36)
	[M-202] <sup>+</sup>	151 (21)
	[M-224] <sup>+</sup>	129 (35)
 <p><b>11</b> C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>BrN<sub>2</sub>O=461g/mol</p>	[M( <sup>81</sup> Br)-81-H] <sup>+</sup>	381 (100)
	[M-80] <sup>+</sup>	301 (7)
	[M-142] <sup>+</sup>	239 (3)
	[M-79-169((CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub> )] <sup>+</sup>	213 (2)
	[M-228] <sup>+</sup>	153 (3)
 <p><b>12</b> C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>BrN<sub>2</sub>O=489g/mol</p>	[M+1( <sup>79</sup> Br)+Na] <sup>+</sup>	512 (18)
	[M+2( <sup>81</sup> Br)+Na] <sup>+</sup>	514 (10)
	[M-99((-CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub> )+Na] <sup>+</sup>	413 (100)
	[M-122] <sup>+</sup>	391 (49)
	[M-167] <sup>+</sup>	346 (94)
	[M-283] <sup>+</sup>	230 (27)
	[M-331] <sup>+</sup>	182 (45)
	[M-364] <sup>+</sup>	149 (34)
[M-373] <sup>+</sup>	140 (53)	

Tablo 17. **8-12** Nolu bileşiklerin temel IR absorpsiyon bandları (cm<sup>-1</sup>)

	CH=CH sp <sup>2</sup> CH	sp <sup>2</sup> CH	α,β doymamış C=O	C-N	 Ve 
 <b>8</b>	3060	2920 2851	1652	1424	1463 1534 1598
 <b>9</b>	3237	2923 2853	1636	1427	1461 1508 1536
 <b>10</b>	3096	2920 2851	1639	1420	1463 1534 1606
 <b>11</b>	3049	2920 2851	1653	1427	1504 1533 1592
 <b>12</b>	3062	2922 2852	1650	1466	1433 1458 1506

Tablo 18. **8-12** nolu bileşiklerin UV verileri

	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\epsilon \times 10^3$	log $\epsilon$
<b>8</b>	278	18.32	5.26
<b>9</b>	274	19.25	5.28
<b>10</b>	268	31.22	5.49
<b>11</b>	261	18.94	5.27
<b>12</b>	276	20.49	5.31

#### 4.3. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

Aşağıda on iki adet bileşiğin antimikrobiyal aktivite ölçümleri minimum inhibisyon konsantrasyonu (MIC) yöntemine göre yapıldı.

Sentezlenen maddelerin gram pozitif ve gram negatif bakteriler üzerine etkisi MIC değerlerine bakılarak belirlenmiştir. Elde edilen verilere göre, **3**, **5** ve **8** maddelerinin genel olarak her iki gruba da etkisinin bakteriyosidal etkide bulunmadığı elde edilen MIC değerlerinden anlaşılmaktadır. **1**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7** bileşiklerinin bakteriler üzerindeki etkilerine bakacak olursak, **1**'in en etkili olduğu bakterinin 62,5 µg/mL MIC değeri ile *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 üzerine olduğu görülmektedir. Benzer şekilde tek bir bakteri türüne etki eden bir diğer madde de **6** olup, seçici olarak *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911 bakterisi üzerinedir (MIC; 15,625 µg/ml). **4**'ün *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (MIC değerleri sırasıyla 500 ve 250 µg/mL) bakterileri dışında yer alan türlere olan etkisi değişken olup, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (15,625 µg/ml) > *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (31,25 µg/ml) > *Escherichia coli* ATCC 25922 (62,5 µg/ml) şeklindedir. Bu grupta yer alan diğer bir bileşik **7**, *Escherichia coli* ATCC 25922 bakterisine direk etkili olup, tüm konsantrasyonlarda büyümeyi engellediği gözlemlenmiştir. *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911 bakterisi dışında (MIC değeri 250 µg/mL) *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (MIC: 0,97 µg/mL) > *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (MIC: 15,625 µg/mL) > *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911 (MIC: 31,25 µg/mL) şeklindedir. Buradan da anlaşılacağı üzere, **7** bileşiği, *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 bakterilerine karşı etkili bir bakteriyosidale yakın etkidedir.

Diğer grup olan **2, 8, 9, 10, 11, 12** bileşiklerinde ise, **12** bileşiğinin seçici özelliği 3,9 µg/mL MIC değeri ile *Enterococcus faecalis* ATCC 29212; **2**'nin 0,97 µg/mL ile *Escherichia coli* ATCC 25922 ve **9**'un ise 31,25 µg/mL ile yine *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 bakterisi üzerine olduğu gözlemlenmiştir. **10** bileşiğinin gram pozitifler üzerine benzer etkisi varken gram negatif bakteri grubunda daha etkili olduğu görülmektedir (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 için 31,25; *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 için 15,625 µg/mL). Yine **11** bileşiğinin de 31,25 µg/mL konsantrasyon ile *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 bakterisi üzerine etkide olduğu, diğer bakteri örneklerine ise kısmi etkisinin bulunduğu gözlemlenmektedir. Bu özelliği bakımından **11, 2, 9** ve **12**'e benzemektedir. Grubun bir diğer temsilcisi **9**'un çalışılan bakteri türleri üzerine efektif bir etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir.

MIC değerleri test edilen yeni sentezlenmiş kimyasal maddeler içerisinde, mikrobiyolojik olarak bakterilere karşı bakteriyosidal ve/veya bakteriyostatik etkinin belirlenmesi oldukça önemlidir. Su kaynaklarının bakteriyal arıtımında veya çevresel arıtımda kullanılabilirliklerini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, bakteri spesifik kullanım için **1** bileşiği *Enterococcus faecalis* ATCC 29212'ye, **6** bileşiği *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911'e, **9, 11** ve **12** bileşikleri ise *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 bakterisine karşı seçicidir.

## 5. SONUÇLAR

Çalışmanın sentez bölümünde, 3-, 4-piridin karboksialdehit ve 3-asetil-1-metil pirol kullanılarak, Claisen-Schmidt reaksiyonuna göre 1-2 bileşikleri sentezlendi ve bu başlangıç bileşiklerinin alkilendirme reaksiyonları sonucu, N-alkil substituye türevleri, 3-12 bileşikleri elde edildi. Yapılan literatür araştırmalarında 1-12 bileşiklerinin yeni olduğu tespit edildi. 1-12 bileşiklerinin yapıları 200 MHz NMR cihazı, UV, FT-IR, LC-MS/MS ve ACD NMR programı yardımıyla tayin edildi. Sentezlenen 1-12 nolu bileşiklerin antibakteriyel özellikleri araştırıldı. 1-12 nolu bileşikler; (2E)-1-(3-metil-3*H*-pirol-1-il)-3-(piridin-4-il)-2-propen-1-on, **1**, (2E)-1-(3-metil-3*H*-pirol-1-il)-3-(piridin-3-il)-2-propen-1-on, **2**, (2E)-1-(3-metil-3*H*-pirol-1-il)-3-(N-hekzil-4-piridinyum bromür)-2-propen-1-on, **3**, (2E)-1-(3-metil-3*H*-pirol-1-il)-3-(N-oktil-4-piridinyum bromür)-2-propen-1-on, **4**, (2E)-1-(3-metil-3*H*-pirol-1-il)-3-(N-dekil-4-piridinyum bromür)-2-propen-1-on, **5**, (2E)-1-(3-metil-3*H*-pirol-1-il)-3-(N-dodekil-4-piridinyum bromür)-2-propen-1-on, **6**, (2E)-1-(3-metil-3*H*-pirol-1-il)-3-(N-tetradekil-4-piridinyum bromür)-2-propen-1-on, **7**, (2E)-1-(3-metil-3*H*-pirol-1-il)-3-(N-hekzil-3-piridinyum bromür)-2-propen-1-on, **8**, (2E)-1-(3-metil-3*H*-pirol-1-il)-3-(N-oktil-3-piridinyum bromür)-2-propen-1-on, **9**, (2E)-1-(3-metil-3*H*-pirol-1-il)-3-(N-dekil-3-piridinyum bromür)-2-propen-1-on, **10**, (2E)-1-(3-metil-3*H*-pirol-1-il)-3-(N-dodekil-3-piridinyum bromür)-2-propen-1-on, **11**, (2E)-1-(3-metil-3*H*-pirol-1-il)-3-(N-tetradekil-3-piridinyum bromür)-2-propen-1-on, **12**, olarak adlandırıldı

Minimum inhibisyon konsantrasyonu (MIC) yöntemine göre yapılan antimikrobiyal aktivite ölçümlerinde ise **1**, **6**, **11** ve **12** nolu bileşiklerin çok iyi derecede antimikrobiyal özellik gösterdiği görüldü.

## 6. ÖNERİLER

Kalkonların, azakalkonların, N-alkil substitüye kalkonların çeşitli biyolojik aktivitelere sahip oldukları literatürde yer alan kayıtlarla tespit edilmiştir. Çalışmamızda sentezlediğimiz ve yeni oldukları çeşitli literatür araştırmalarıyla ortaya konulan doğal azakalkon türü bileşiklerin antibakteriyal özellikleri araştırılmış ve özellikle N-alkil substitüye türevlerinin çeşitli test mikroorganizmalarına karşı etkili oldukları ortaya konulmuştur. Bileşiklerin antioksidan ve antimikrobiyal özelliklerinden başka biyolojik özellikleri ve gıda sektöründeki kullanım alanları araştırılabilir.

Çalışmada sentezlenen *N*-dekil türevi azakalkonların iyi derecede biyolojik aktivite gösterdikleri görüldü. Değişik alkil halojenürler kullanılarak alkil türevi azakalkonlar elde edilebilir ve bunların sanayide, tıpta ve gıda sektöründeki kullanım alanları araştırılabilir.



## KAYNAKLAR

- [1] Wollgast, J. and Anklam, E., Review on Polyphenols in Theobroma Cacao: Changes in Composition During the Manufacture of Chocolate and Methodology for Identification and Quantification, Food Research International, 33 (2000) 423-447.
- [2] Wollgast, J. and Anklam, E. Polyphenols in Chocolate: Is There a Contribution to Human Health? , Food Research International 33 (2000) 449-459.
- [3] Saura-Calixto, F. and Serrano, J. Intake and Bioaccessibility of Total Polyphenols in a Whole Diet , Food Chemistry, 101 (2007) 492–501.
- [4] Bravo, L., Polyphenol Chemistry, Dietary Sources, Metabolism, and Nutritional Significance, Nutrition Reviews, 56 (1998) 317-333.
- [5] Dzhumyrko, S. F., Oganesyanyan, E. T. and Shinkarenko, A. L., Luteolin 7-Glucoside from Campanula lactiflora, Khimiya Prirodnykh Soedineni, 5 (1969) 440-441.
- [6] Climent, M.J., Corma, A., Iborra, S. and Velty, A., Activated Hydrotalcites as Catalysts for the Synthesis of Chalcones of Pharmaceutical Interest, Journal of Catalysis, 221 (2004) 474-482.
- [7] Li, J.T., Yang, W.Z., Wang, S.X., Li, S.H. and Li, T.S., Improved Synthesis of Chalcones under Ultrasound Irradiation, Ultrasonics Sonochemistry, 9 (2002) 237-239.
- [8] Nowakowska, Z. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones, European Journal of Medicinal Chemistry 42 (2007) 125-137.
- [9] G. Di Carlo, N. Mascolo, A.A. Izzo, F. Capasso, Life Science, 65 (1999) 337-353.
- [10] Bilaloğlu, G.V. and Harmandar., M., Flavonoidler, Aktif Yayınevi, İstanbul, 2001
- [11] Fayed, T. and Awad, M., UV-vis, IR and <sup>1</sup>H NMR Spectroscopic Studies of Some mono- and bis-azo- Compounds Based on 2,7-dihydroxynaphthalene and Aniline Derivates, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 51 (2005) 980-986.
- [12] Jovanovic, M. and Rakic, R , Effect of Surfactants on the Rheological and Electrical of Carboxymethylcellulose Aqueous Solution, International Journal of Pharmaceutics, 208 (1999) 409-510.
- [13] Agrawal, P.K., Carbon-13 NMR of Flavonoids, Elsevier, 1989.
- [14] Krahn, K., Steingrover, K., Rao, M.S., Isolation and Synthesis of Chalcones with Different degree of Saturation, Phytochemistry, 61 (2002) 931-936.

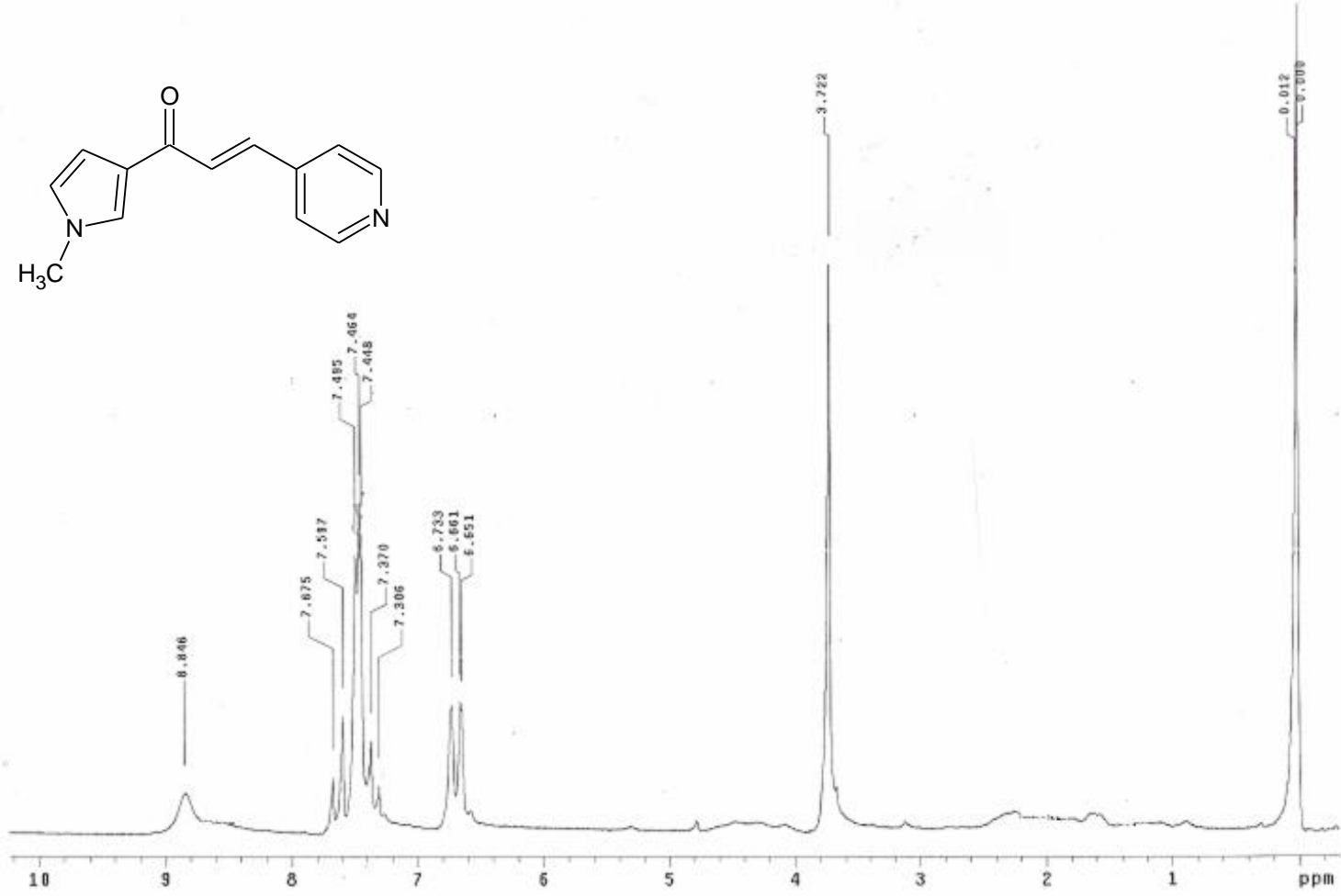
- [15] Wu, J.H., Wang, H.H., Yi, Y.H., Lee, K.H., Anti-AIDS Agents 54. A Potent Anti-HIV Chalcone and Flavonoids from Genus *desmes*, Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 13 (2003) 1813-1815.
- [16] Hijova, E., Bioavailability of Chalcones, Bratisl Lek Listy, 107 (2006) 80-84.
- [17] Yaylı, N., Üçüncü, O., Aydın, E., Gök, Y., Yaşar, A., Baltacı, C., Yıldırım, N. ve Küçük, M., Stereoselective Photochemistry of Heteroaryl Chalcones in Solution and the Antioxidant Activities, Journal of Photochemistry and Photobiology A, Chemistry, 169 (2005) 229-234.
- [18] D'Auria, M., Emanuele, L., Mauriello, G. and Racioppi, R., Photochemical Dimerisation of 2-Vinylfuran and 2-Vinylthiophene Derivatives Bearing Electronwithdrawing Groups, Journal of Photochemistry and Photobiology A, Chemistry, 134 (2000) 147-154.
- [19] Lin, Y.M., Zhou, Y., Flavin, M.T., Chalcones and Flavonoids as anti-Tuberculosis Agents, Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 8 (2002) 2795-2802.
- [20] Batt, D.G., Goodman, R., Jones, D.G., Kerr, J.S., Mantegna, L.R., McAllister, R.C., Newton, R.C., 2'- Substituted Chalcone Derivates as Inhibitors of Interleukin-1 Biosynthesis, Journal of Medicinal Chemistry, 36 (1993) 1434-1442.
- [21] J.B. Harborne, *The Flavonoids Advances in Research*, Chapman & Hall, London, p. 329-388, 1988.
- [22] Nowakowska, Z., Wyrzykiewicz, E. ve Kedzia, B., Synthesis and Antimicrobial Properties of *N*-substituted Derivates of (*E*)-4-azachalcones, II Farmaco, 56 (2001) 325-329.
- [23] Nowakowska, Z., Wyrzykiewicz, E. and Kedzia, B., Antimicrobial Activity of Some *N*-Alkyl Substituted of (*E*)-4-Azachalconium and (*E*)-3'-Hydroxy-4-Azachalconium Bromides, II Farmaco, 57 (2002) 657-661.
- [24] Downs, L.E., Wolfe, D.M. and Schreiner, P.R., Organic Base-Mediated Condensation of Pyridinecarboxaldehydes to Azachalcones, Advanced Synthesis & Catalysis, 347 (2005) 235-238.
- [25] Yaylı, N., Küçük, M., Üçüncü, O., Yaşar, A., Yaylı, N. and Karaoğlu, Ş.A., Synthesis of *N*-Alkyl Derivatives and Photochemistry of Nitro (*E*)-3-Azachalcones with Theoretical Calculations and Biological Activities, Journal of Photochemistry and Photobiology A, Chemistry, 188 (2007) 161-168.
- [26] Edwards, M.L., Stemerick, D.M., Sabol, J.S., Diekema, K.A., Dinerstein, R.J., Inhibition of Myeloperoxidase Release from Rat Polymorphonuclear Leukocytes by a Series of Azachalcone Derivatives, Journal of Medicinal Chemistry, 37 (1994) 4357-4362.

- [27] Szajda, M., <sup>13</sup>C NMR Study of N-Substituted 3-Azachalcones, Magnetic Resonance in Chemistry, 29 (1991) 398-399.
- [28] Nowakowska, Z., <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Chemical Shift Assignment of some N-Bromoalkyl- (E)-4-Azachalcone Bromides, Magnetic Resonance in Chemistry, 38 (2000) 382-383.
- [29] Eryazıcı, İ., Moorefield, C.N., Durmuş, S. and Newkome, G., Synthesis and Single-Crystal X-Ray Characterization of 4,4''-Functionalized 4'-(4-Bromophenyl)2,2':6',2''-Terpyridines, Journal of Organic Chemistry, 71 (2006) 1009-1014.
- [30] Yaylı, N., Üçüncü, O., Yaşar, A., Küçük, M., Yaylı, N., Akyüz, E. and Karaoğlu, Ş.A., Synthesis and Biological Activities of N-Alkyl Derivatives of o-, m- and p- Nitro (E)-4- Azachalcones and Stereoselective Photochemistry in Solution, with Theoretical Calculations, Turkish Journal of Chemistry, 30 (2006) 505-514.
- [31] Mamolo, M.G., Falagiani, V., Vio, L. and Banji, E., Synthesis and Antimycobacterial Activity of some N'-[1-[3-Aryl-1-(Pyridi-2-, 3-, or 4-yl)3-oxo]propyl]-2-Pyridine carboxamidrazones, II Farmaco, 54 (1999) 761-767.
- [32] Clerc, P. and Simon, S., Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds, Color-Duruck Dorfigmbh, Berlin, 1989.
- [33] Brown, D.W., Ashort Set of <sup>13</sup>C-NMR Correlation Tables, Journal of Chemical Education, 62 (1985) 209.
- [34] Field, L. D., Sternhell, S. ve Kalman, J. R., Organic Structures from Spectra, Third Edition, John Wiley&Sons, LTD., England, p. 87-90, 2002.
- [35] Cussac, M. ve Boucherle, A., Cetones Pyridiniques d'İnteret BiologieuveAnalogues aux Chalcones III – Particularites del Hydrogenation Catalytique des Azachalcones, Bulletin de la Societe Chimique de France, 7 (1974) 1433-1436.
- [36] Carson, J. R., Carmosin, R. J., Vaught, J. L., Gardocki J. F., Costanzo, M. J., Raffa R. B. ve Almond H. R. Jr., 2-Substituted 1-Azabicycloalkanes, a New Class of Non- Opiate Antinociceptive Agents, Journal of Medicinal Chemistry, 35 (1992) 2855-2863.
- [37] Zhang, Z., Dong, Y.W., Wang, G.W. and Komatsu, K., Mechanochemical Michael Reactions of Chalcones and Azachalcones with Ethyl Acetoacetate Catalyzed by K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> under Solvent-Free Conditions, Chemistry Letters, 33 (2004) 168-169.
- [38] Da-peng, L., Xin, X., Hai-feng, D., Yan-zhen, Y., Han, G., Ying-jie, L. ve Jia-ning, X., Tetramethylguanidium Lactate Ionic Liquid: Catalyst-Free Medium for Michael Addition Reaction, Chemical Research in Chinese Universities, 24 (2008) 36-41.
- [39] Coskun, A., Yilmaz, M. D. ve Akaya, E. U., Bis(2-pyridyl)-Substituted Borotriazaindacene as an NIR-Emitting Chemosensor for Hg(II), Organic Letters, 9 (2007) 607-609.

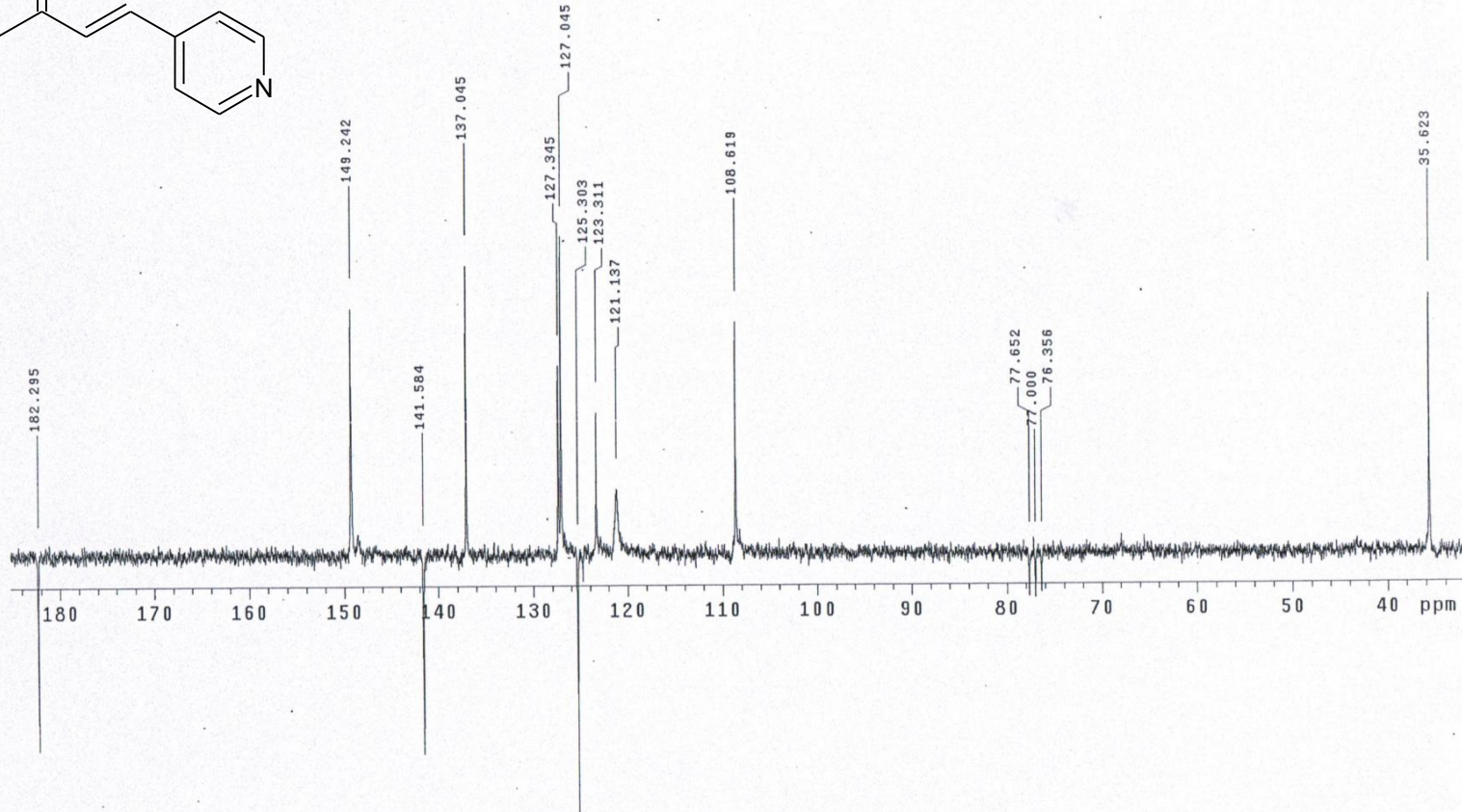
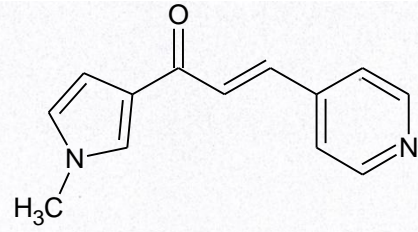
- [40] J.B. Harborne, *The Flavonoids Advances in Research*, Chapman & Hall, London, p. 329–388, 1988.
- [41] Balçı, M., *Nukleer Manyetik Rezonans*, Tur Yayın Ltd. Sti., Taksim İstanbul , p. 46- 55, 1986.
- [42] Marklam, K.R., *Techniques of Flavonoid Identification*, Academic Press, New York, p. 12-19, 1982.
- [43] Perez, C., Pauli, M. and Bazerque, P., An Antibiotic Assay by the Well Agar Method, *Acta Biologia et Medicine Experimentalis*, 15 (1990) 13-115.
- [44] Ahmad, I., Mehmood, Z. and Mohammed, F., Screening of some Indian Medicinal Plants for their Antimicrobial Properties, *Journal of Ethnopharmacology*, 62 (1998) 183-193.
- [45] Rose, M.E. and Johnstone, R.A.W., *Mass Spectrometry for Chemists and Biochemists*, Cambridge University, 1982.
- [46] Seymen, H., *Scleranthus uncinatus* Bitkisinden Doğal Maddelerin İzolasyonu ve Yapılarının Aydınlatılması, Doktora Tezi, K.T.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 1999.
- [47] Edwards, M., Stemic, L., ve Sunkara, P. S., Chalcones: A New Class of Antimitotic Agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, 33 (1990) 1948-1954.
- [48] Cordaro, J. G., McCusker, J. K. ve Bergman, R. G., Synthesis of Mono-substitued 2,2'-bipyridines, *Chemical Communications*, (2002) 1496-1497.
- [49] ACD/Labs Software, Educatures Pack, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Canada, 2001.
- [50] Marais, J. P. J., Ferreira, D. ve Slade, D., Stereoselective Synthesis of Monomeric Flavonoids, *Phytochemistry*, 66 (2005) 2145-2176.
- [51] Yaylı, N., Yaşar, A., Üçüncü, O., Sivrikaya, S. Ö., Güleç, C., Küçük, M. ve Abbasov, R., Synthesis of Chalconoid Like Compounds and Their [2+2] Photodimerizations in Solution and Theoretical Calculations, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 175 (2005) 291-298.
- [52] Yaylı, N., Üçüncü, O., Yaşar, A., Gök, Y., Küçük, M. ve Kolaylı, S., Stereoselective Photochemistry of Methoxy Chalcones in Solution and Their Radical Scavenging Activity, *Turkish Journal of Chemistry*, 28 (2004) 515-521.
- [53] Yaylı, N., Üçüncü, O., Aydın, E., Gök, Y., Yaşar, A., Baltacı, C., Yıldırım, N. ve Küçük, M., Stereoselective Photochemistry of Heteroaryl Chalcones in Solution and the Antioxidant Activities, *Journal of Photochemistry and Photobiology A, Chemistry*, 169 (2005) 229-234.

- [54] Yaylı, N., Gök, Y., Üçüncü, O., Yaşar, A., Atasoy, Ç., Şahinbaş, E. ve Küçük, M., Stereoselective Photochemistry of Substituted Chalcones in Solution and Their Antioxidant Activities, Journal of Chemical Research, (2005) 155-159.

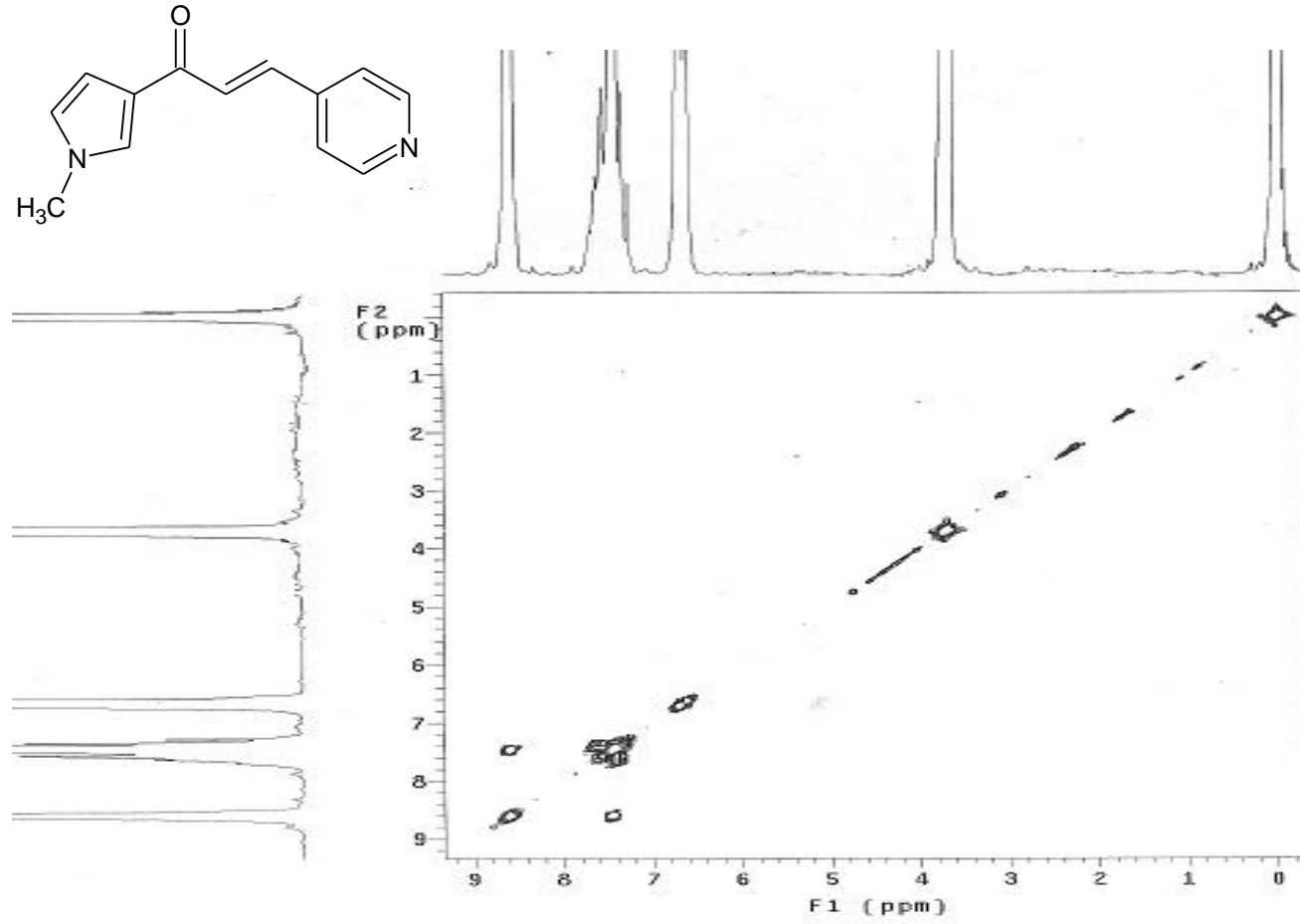
## EKLER



Ek Şekil 1. 1 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

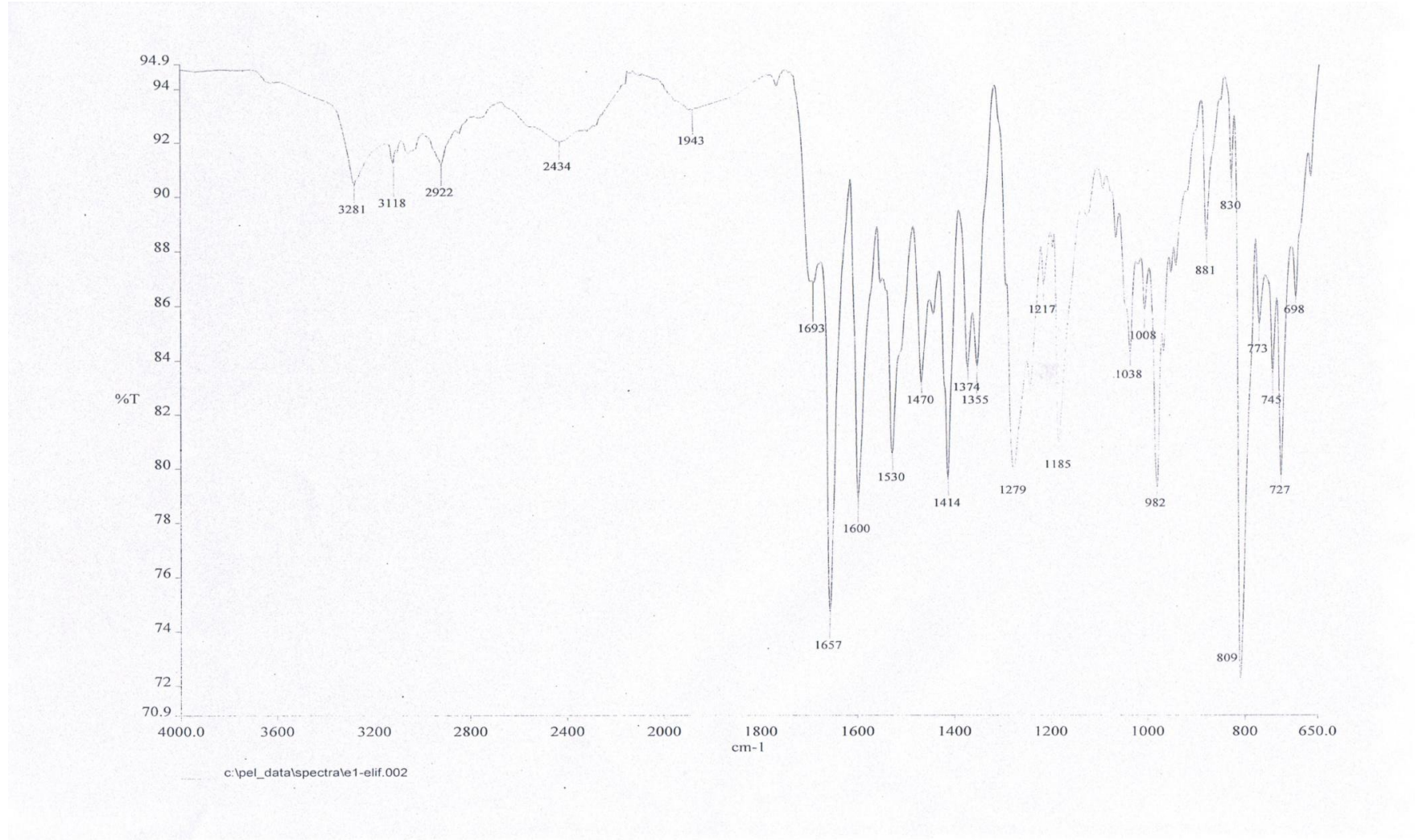


Ek Şekil 2. Bileşik 1'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu(APT) ( $\text{CDCl}_3$ )

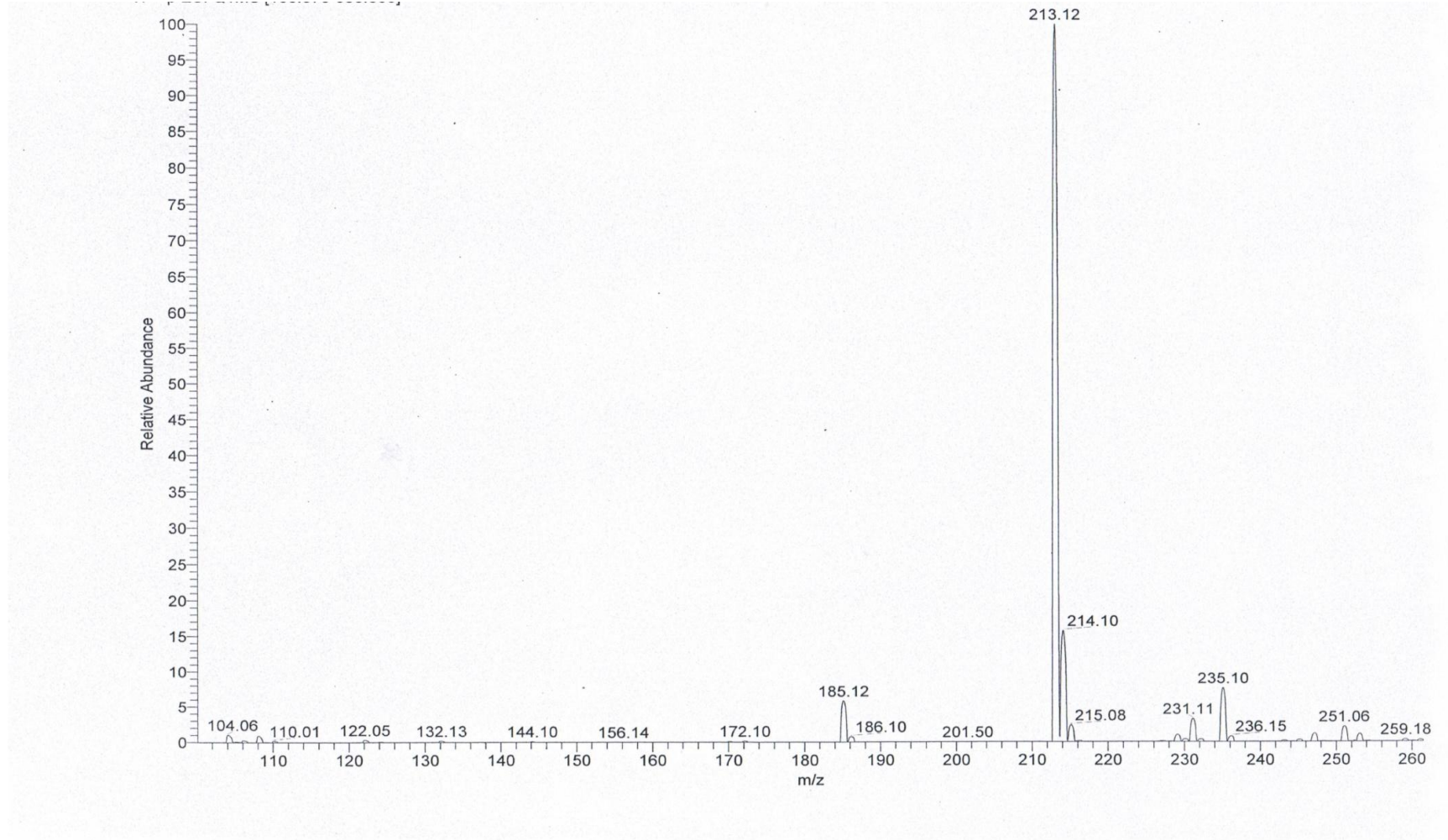


Ek Şekil 3. Bileşik 1'in COSY spektrumu

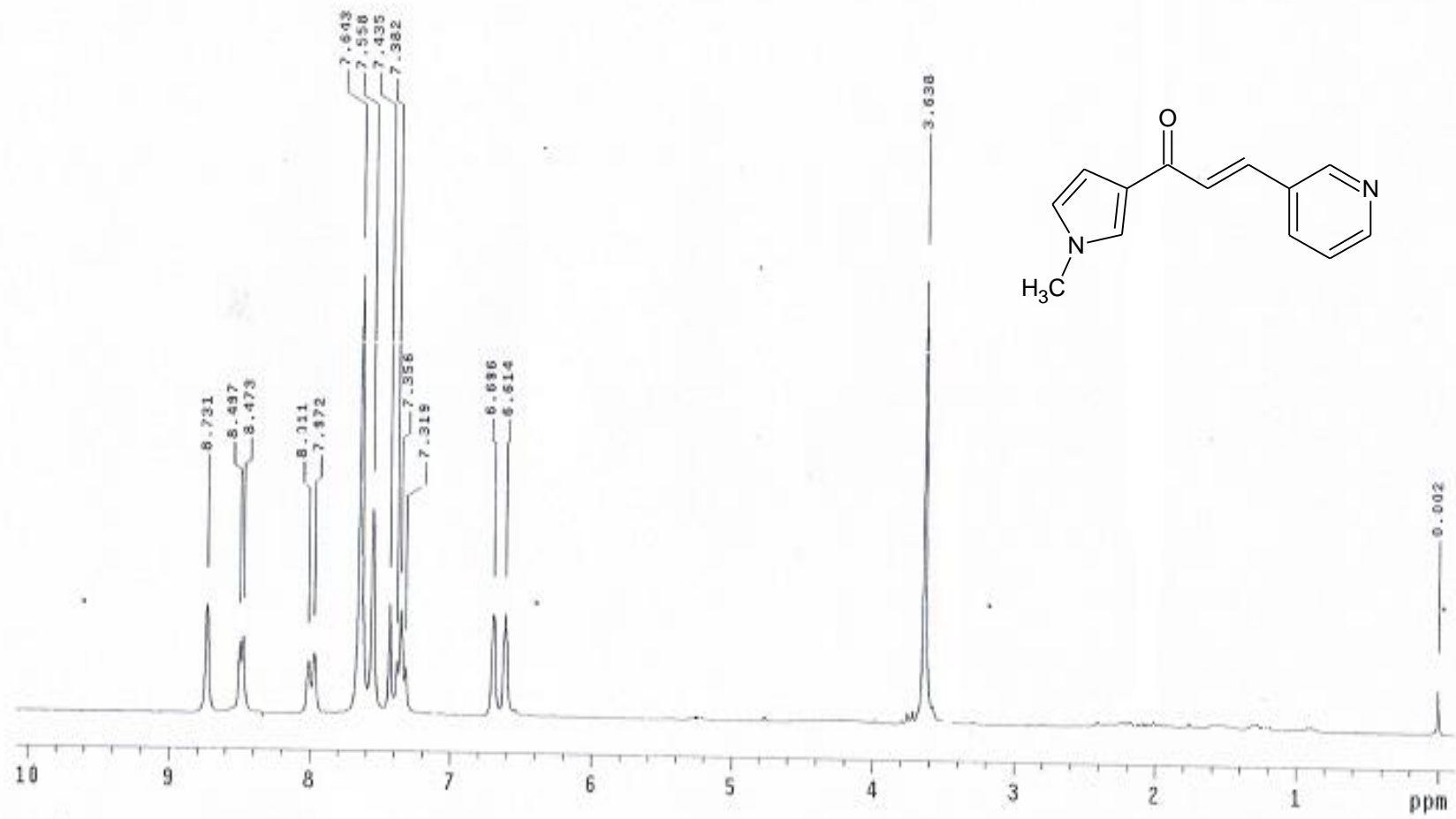




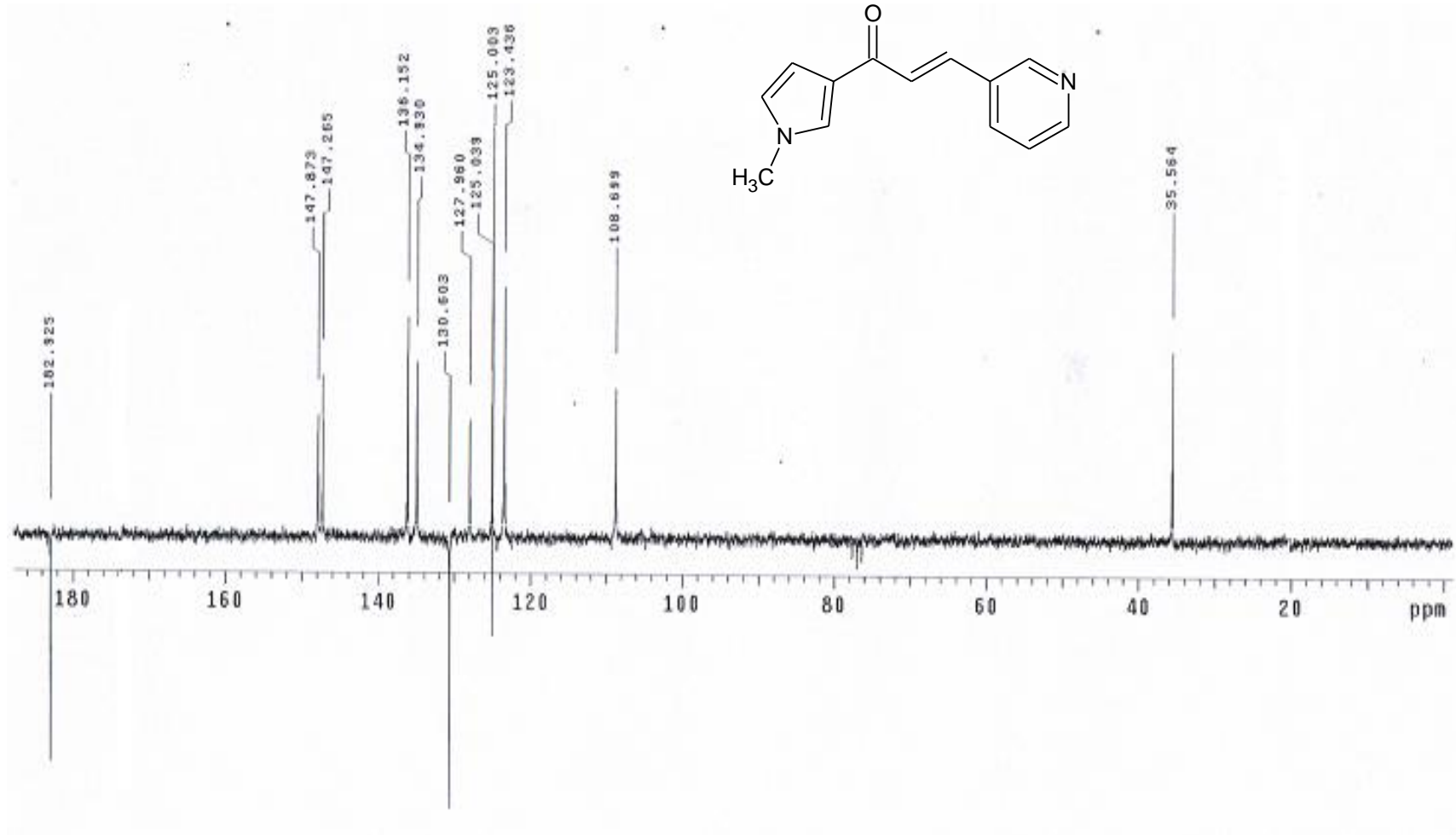
Ek Şekil 4. Bileşik 1'in IR spektrumu (ATR)



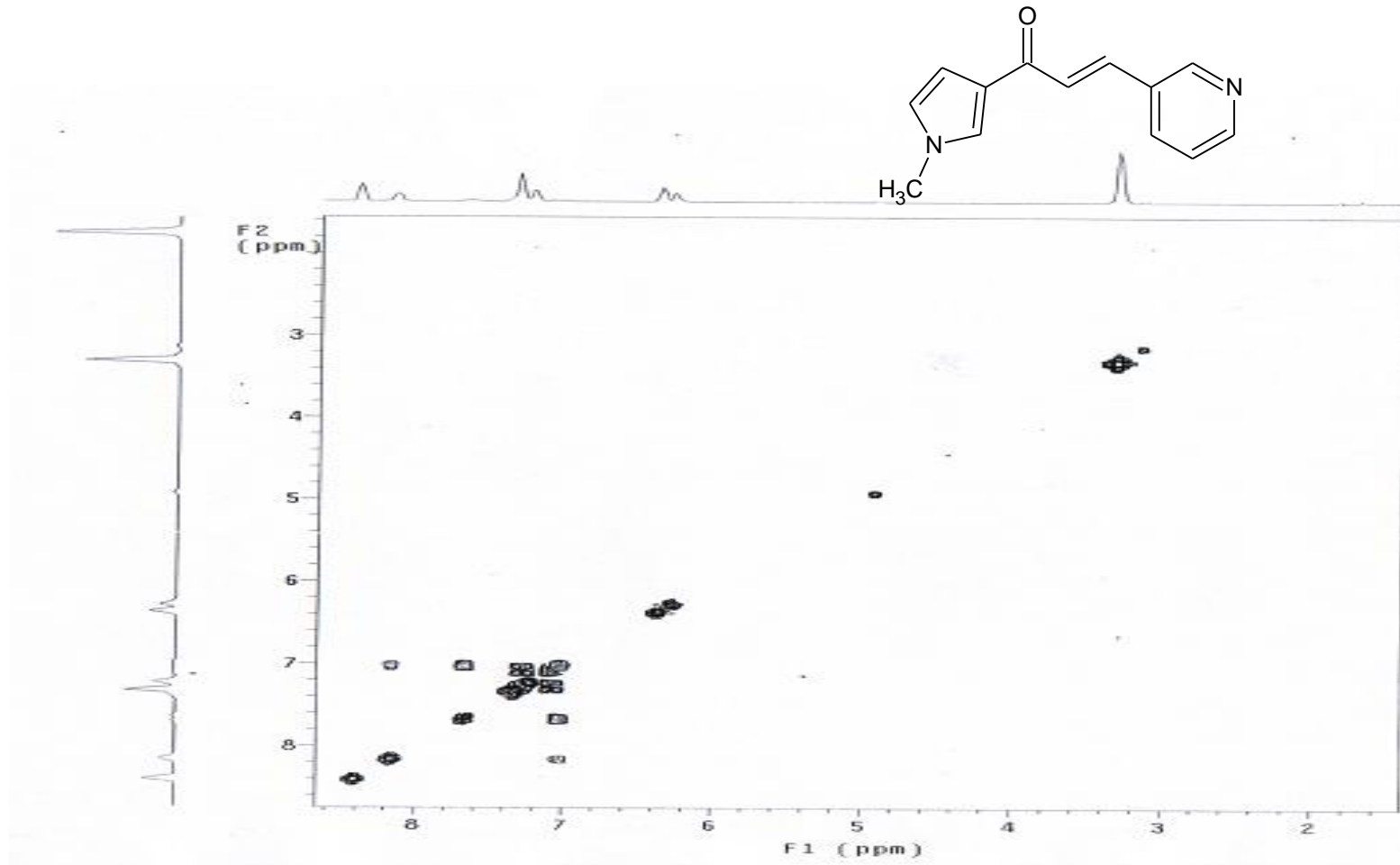
Ek Şekil 5. Bileşik 1'in kütle spektrumu (LC-MS/MS)



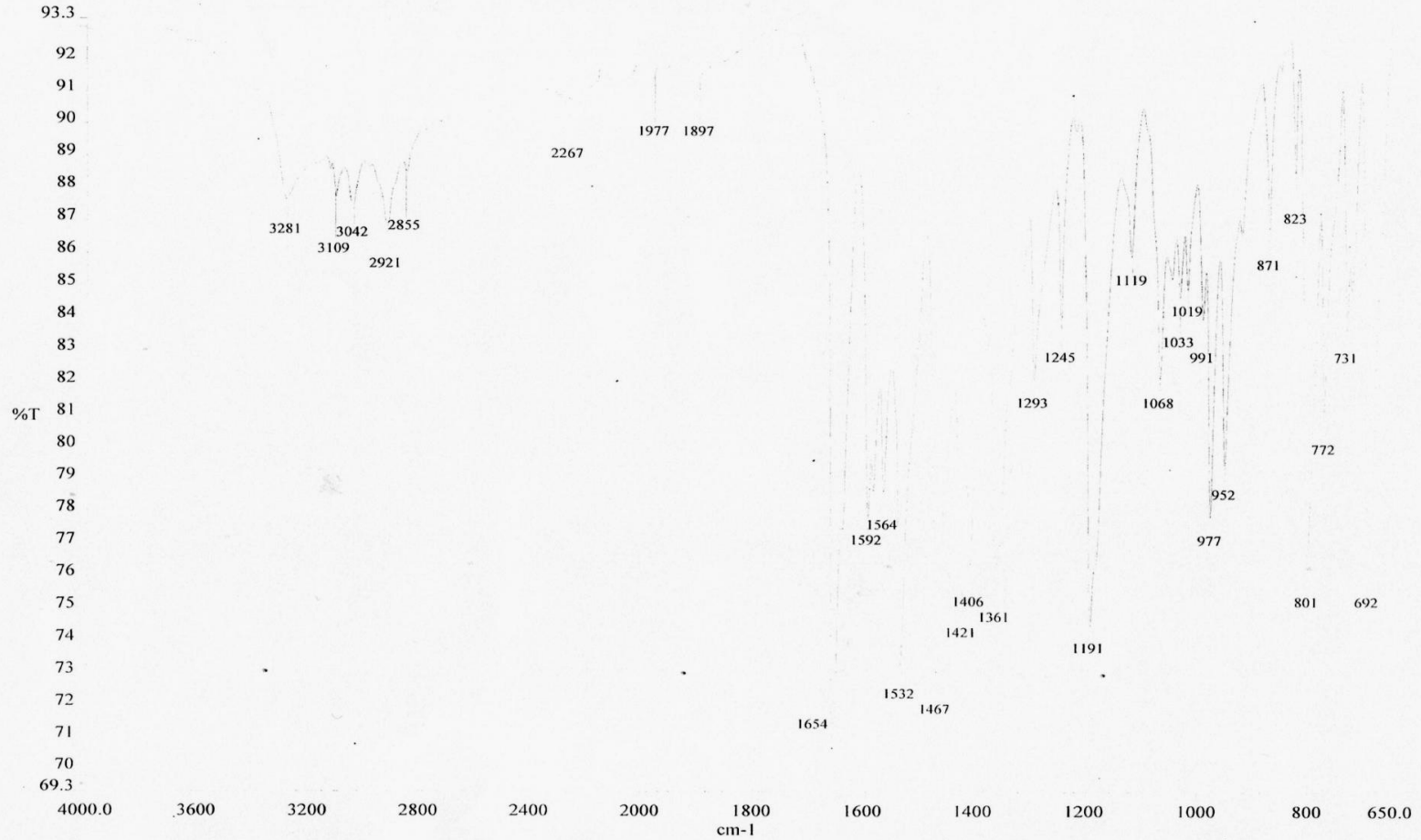
Ek Şekil 6. Bileşik 2'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu(CDCl<sub>3</sub>)



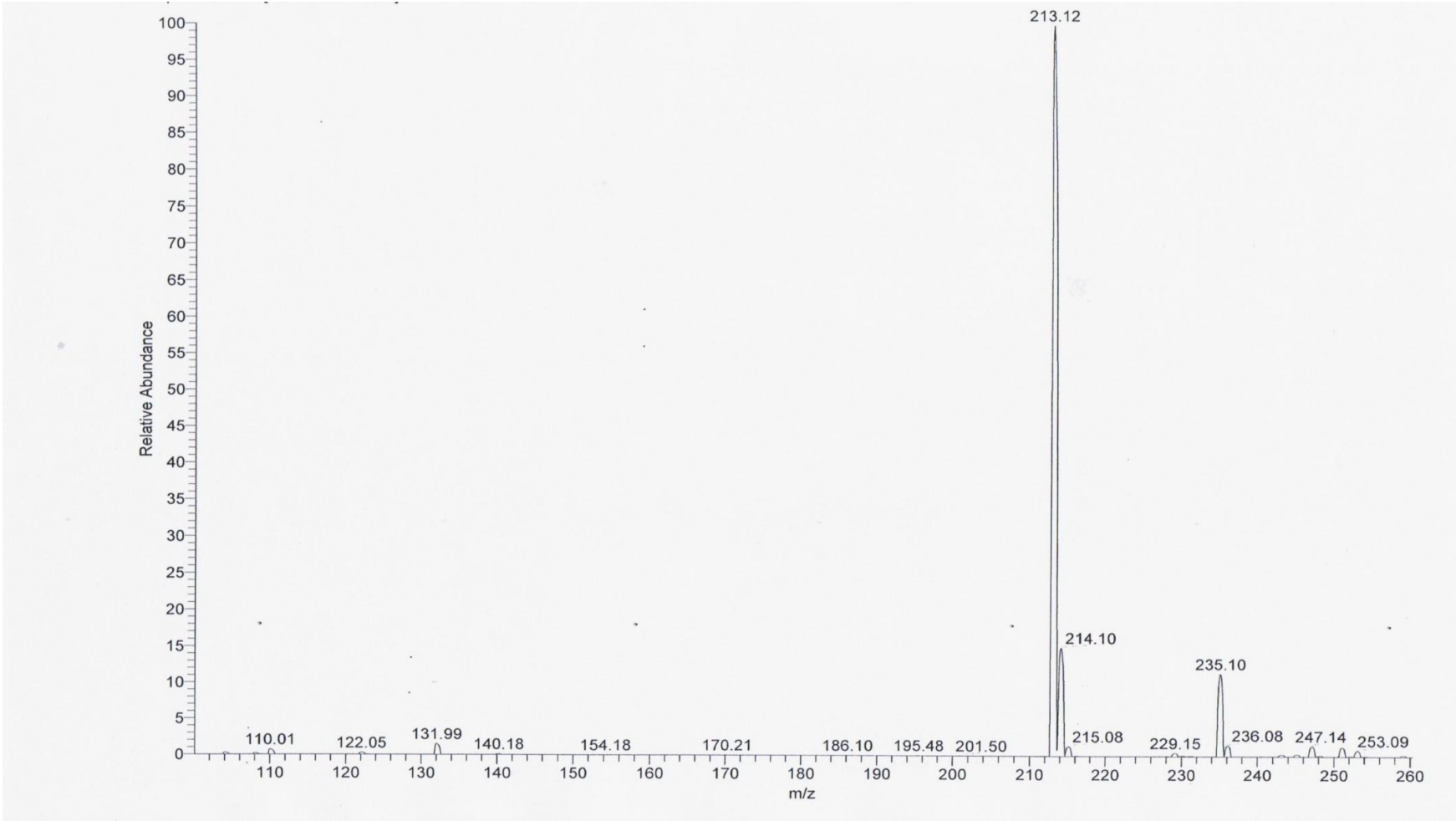
Ek Şekil 7. Bileşik 2'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (APT)( $\text{CDCl}_3$ )



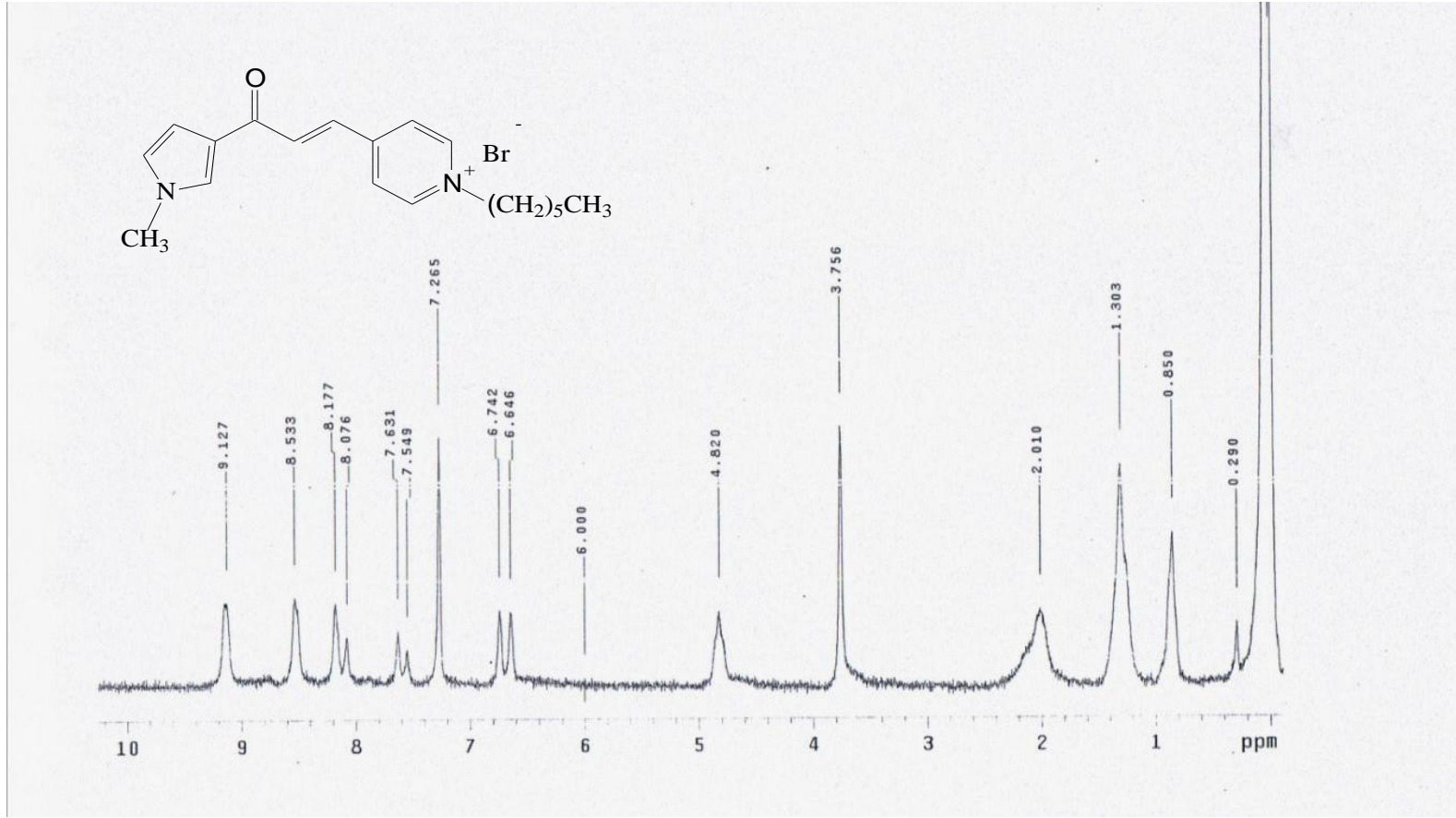
Ek Şekil 8. Bileşik 2'nin COSY spektrumu



Ek Şekil 9. Bileşik 2'nin IR spektrumu(ATR)

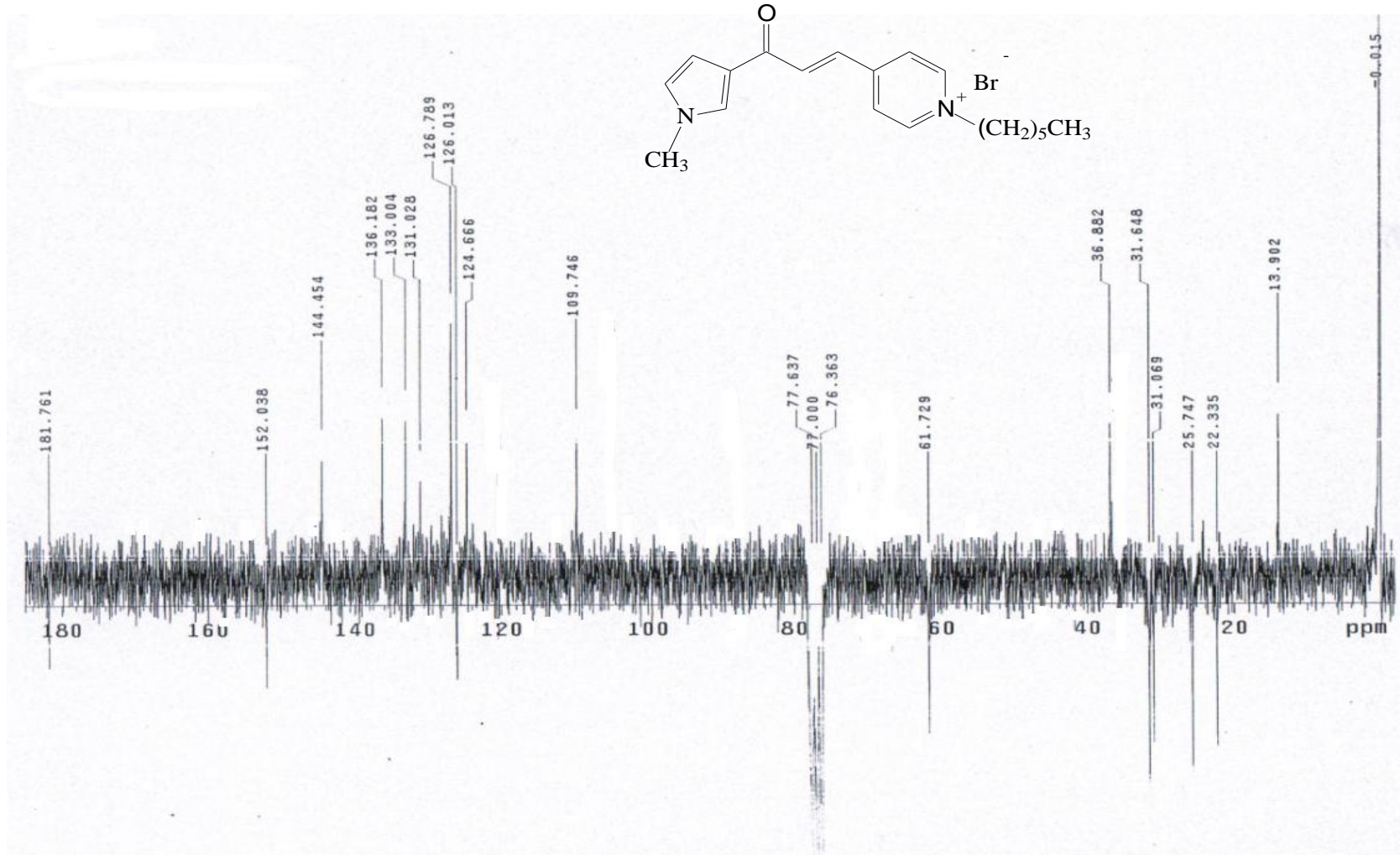


Ek Şekil 10. Bileşik 2'nin kütle spektrumu (LC-MS/MS)

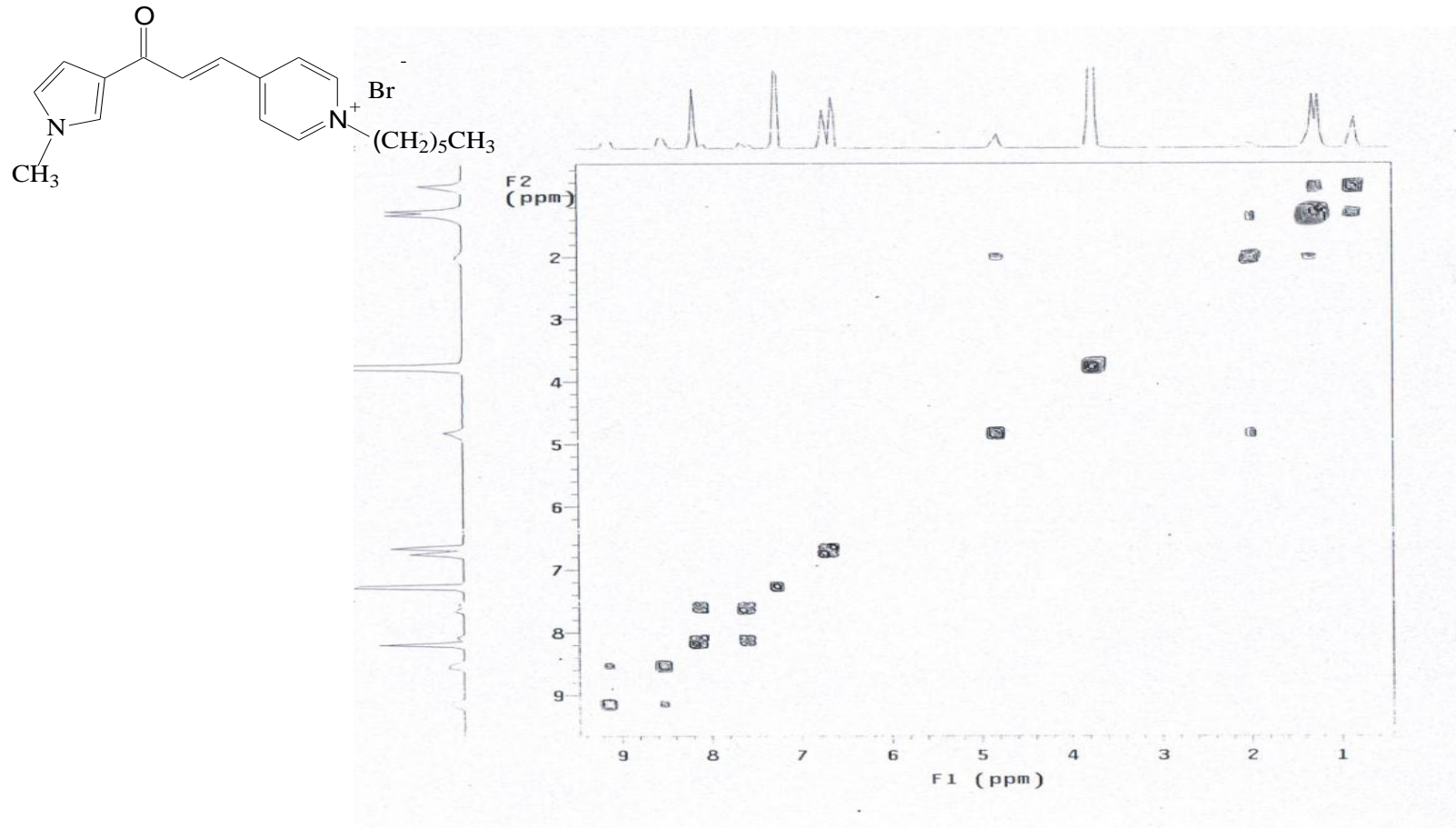


Ek Şekil 11. Bileşik 3'ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu( $\text{CDCl}_3$ )

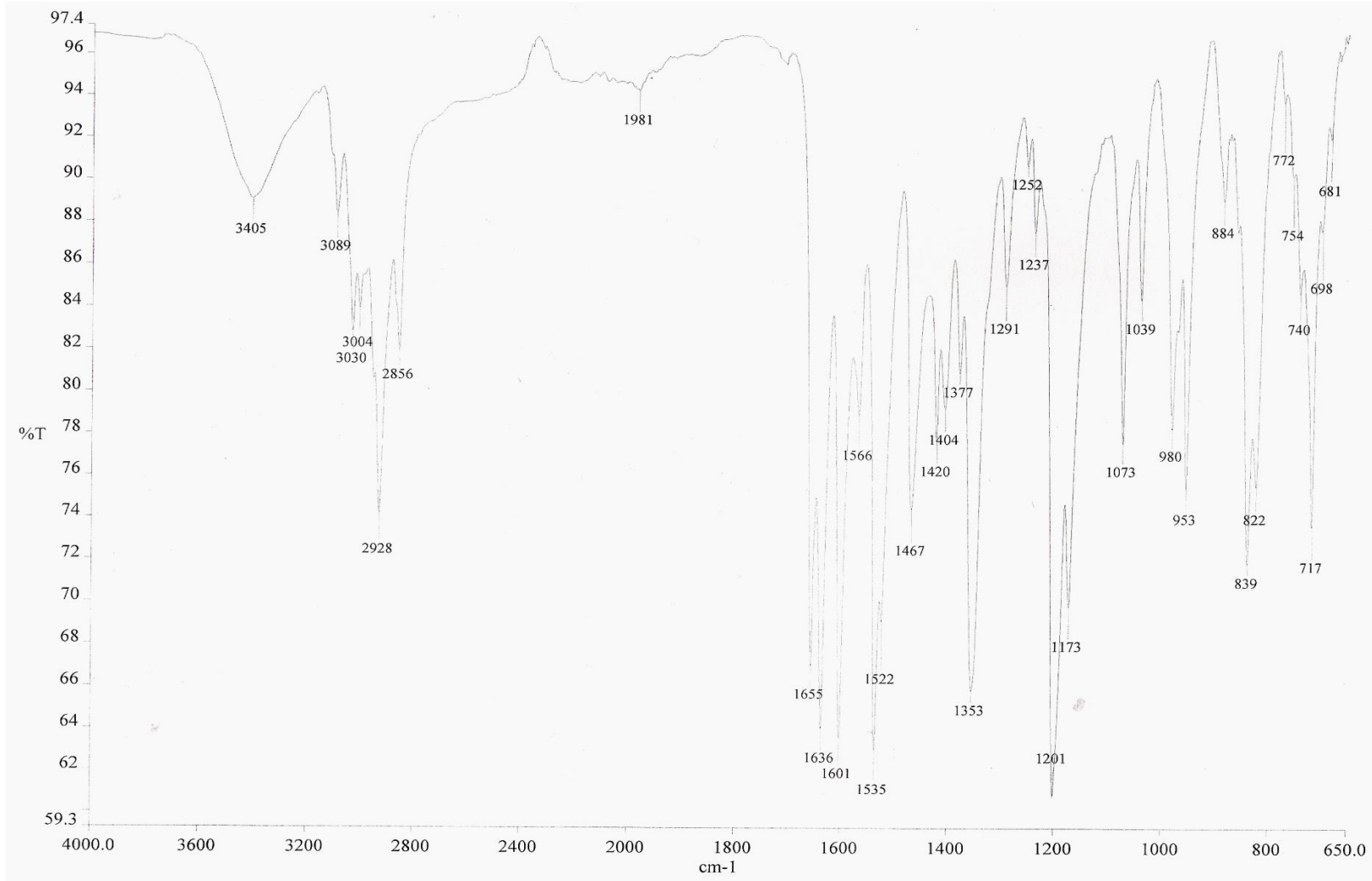




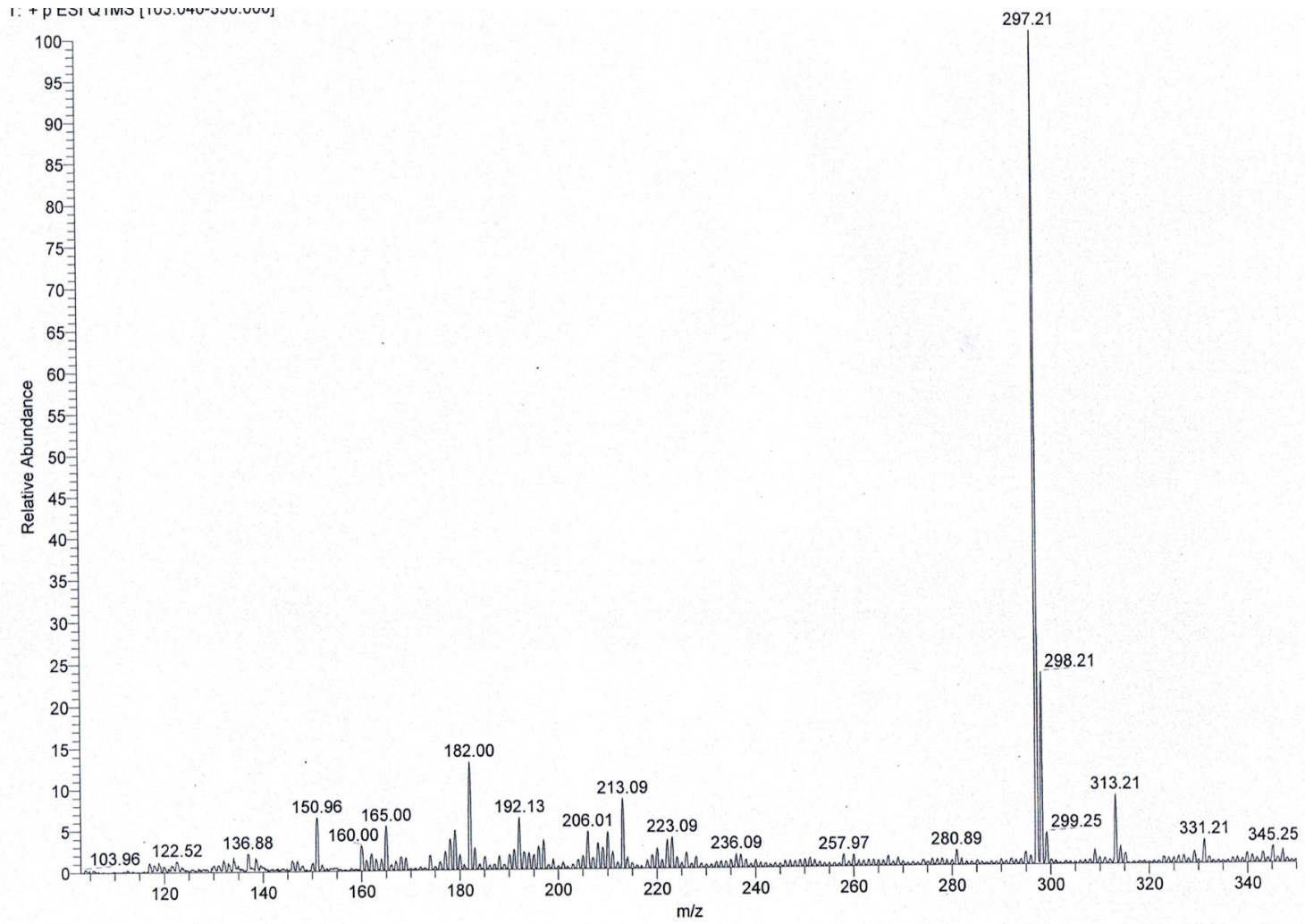
Ek Şekil 12. Bileşik 3'ün <sup>13</sup>C NMR spektrumu (APT) (CDCl<sub>3</sub>)



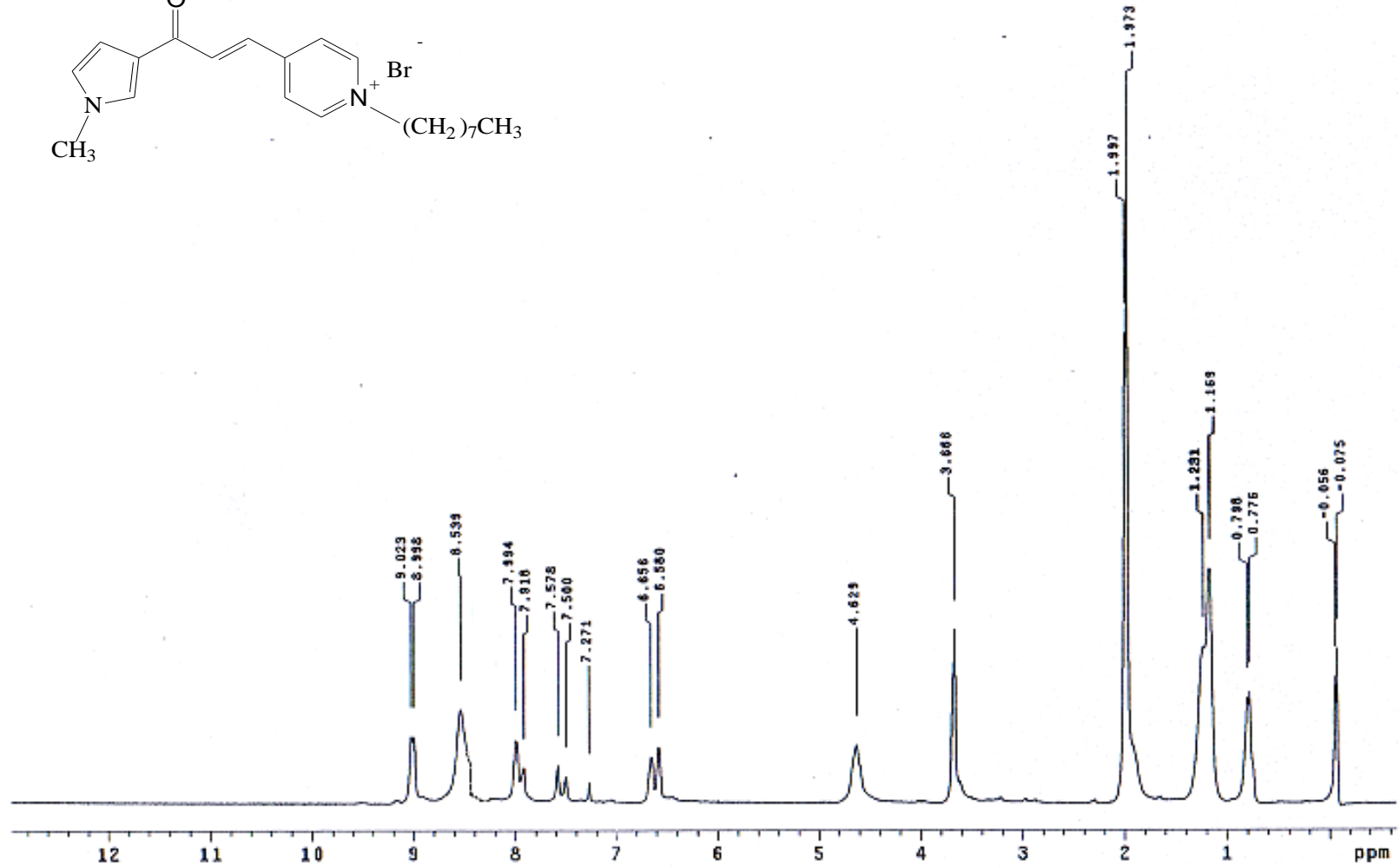
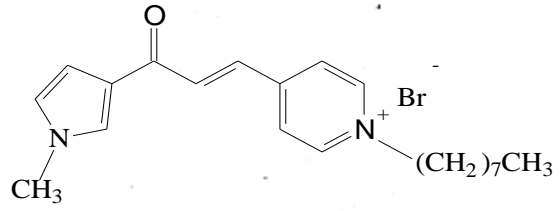
Ek Şekil 13. Bileşik 3'ün COSY spektrumu



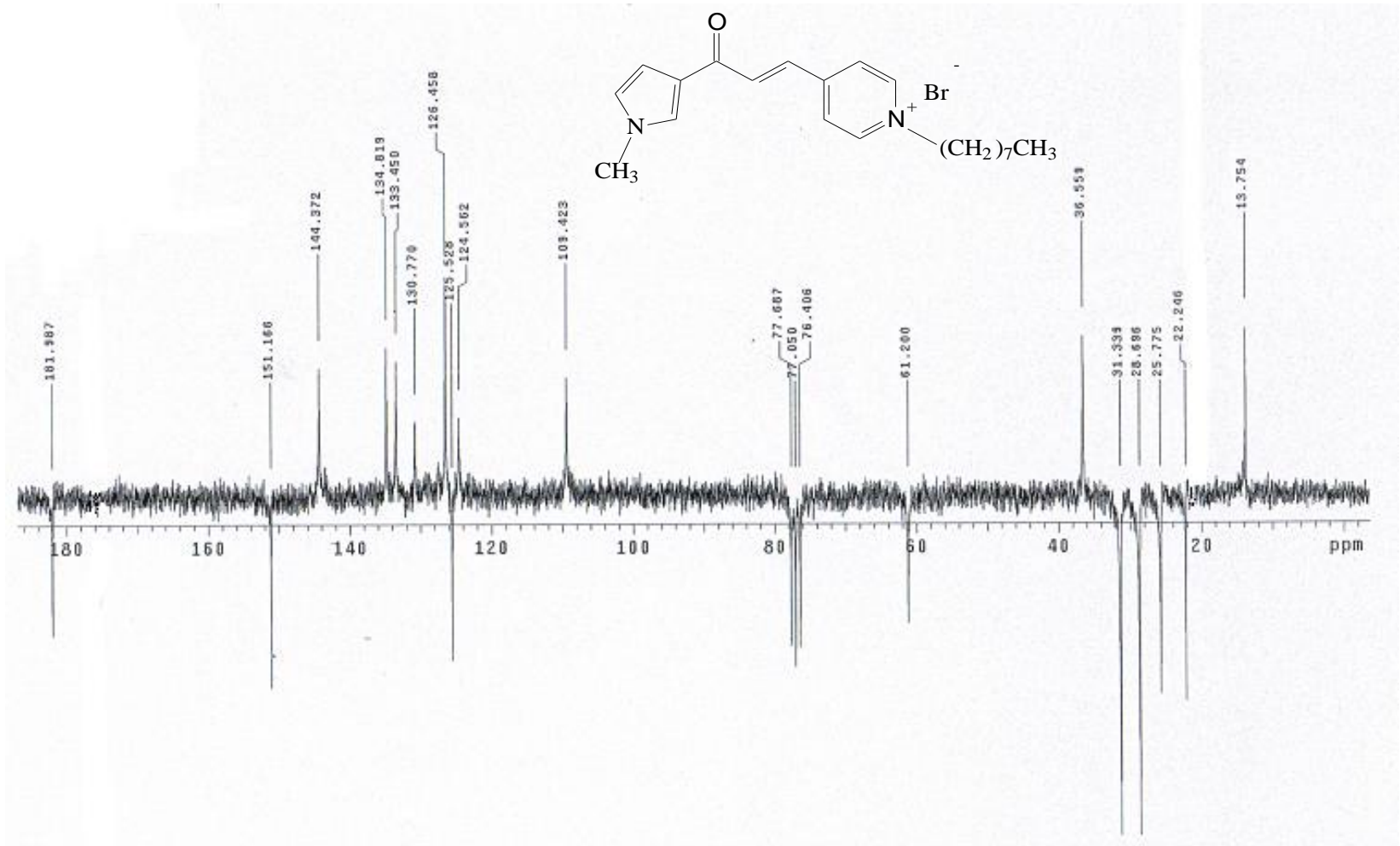
Ek Şekil 14. Bileşik 3'ün IR spektrumu(ATR)



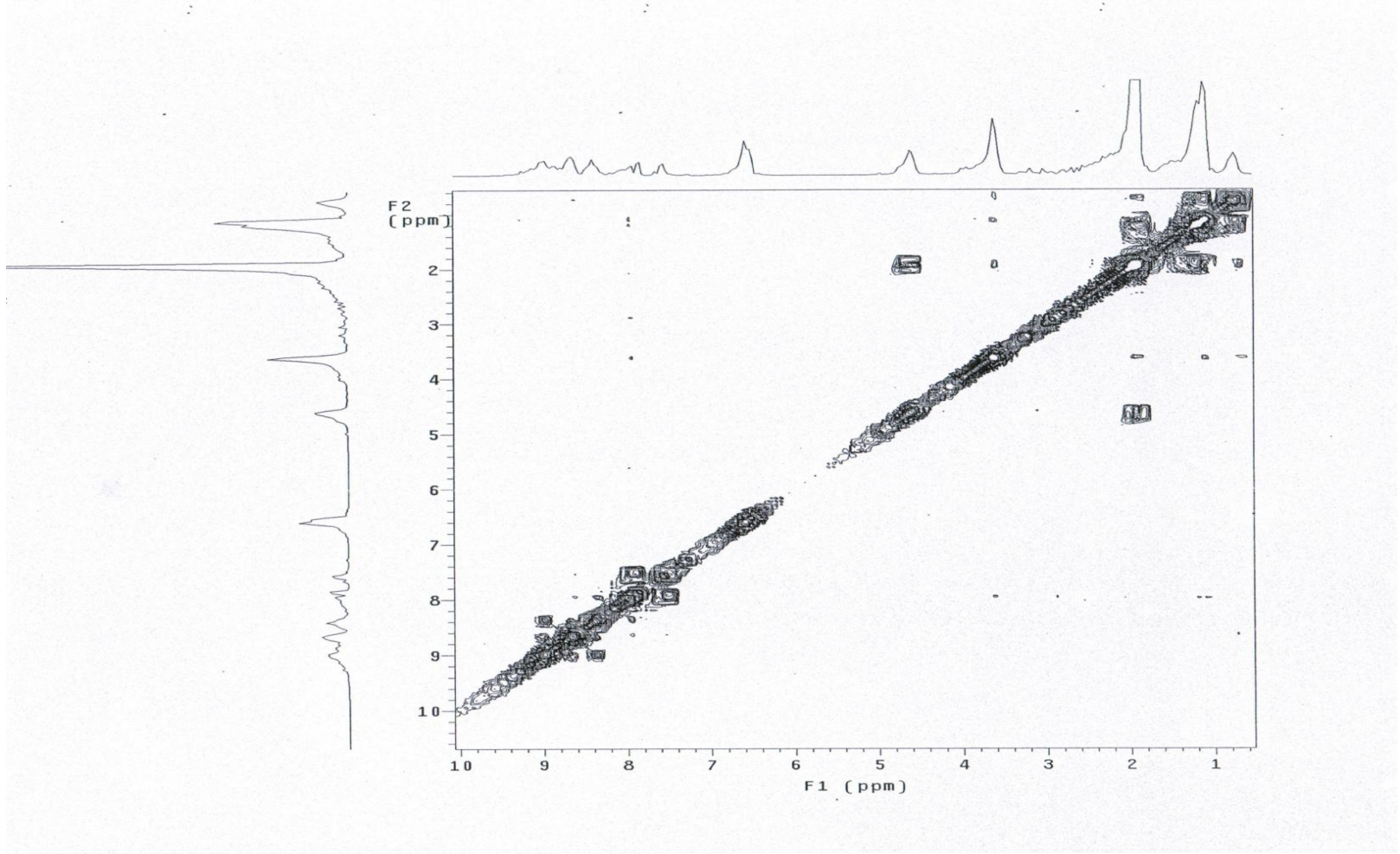
Ek Şekil 15. Bileşik 3'ün kütle spektrumu (LC-MS/MS)



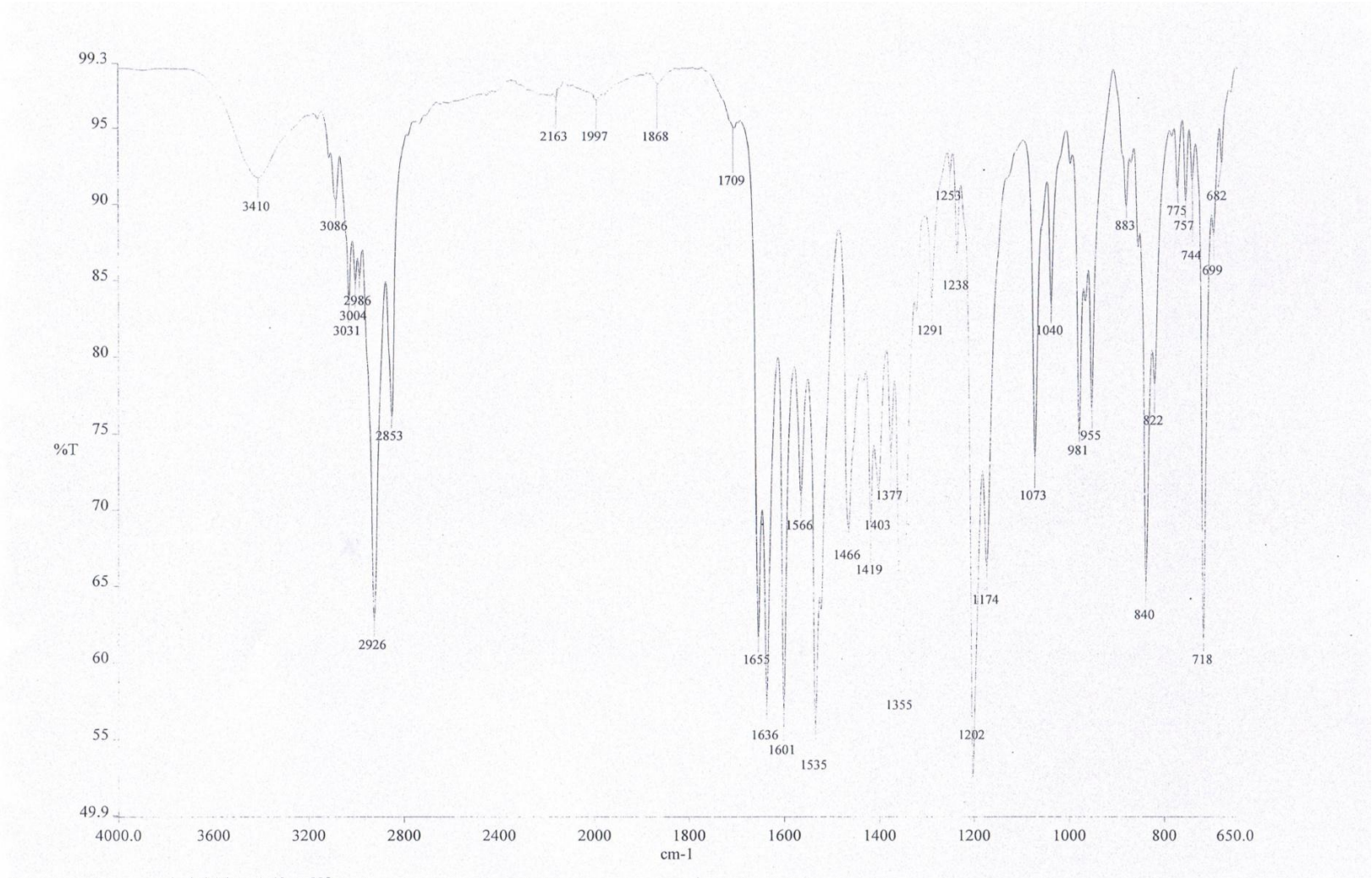
Ek Şekil 16. Bileşik 4'ün <sup>1</sup>H NMR spektrumu(CDCl<sub>3</sub>)



Ek Şekil 17. Bileşik 4'ün <sup>13</sup>C NMR spektrumu(APT)(CDCl<sub>3</sub>)

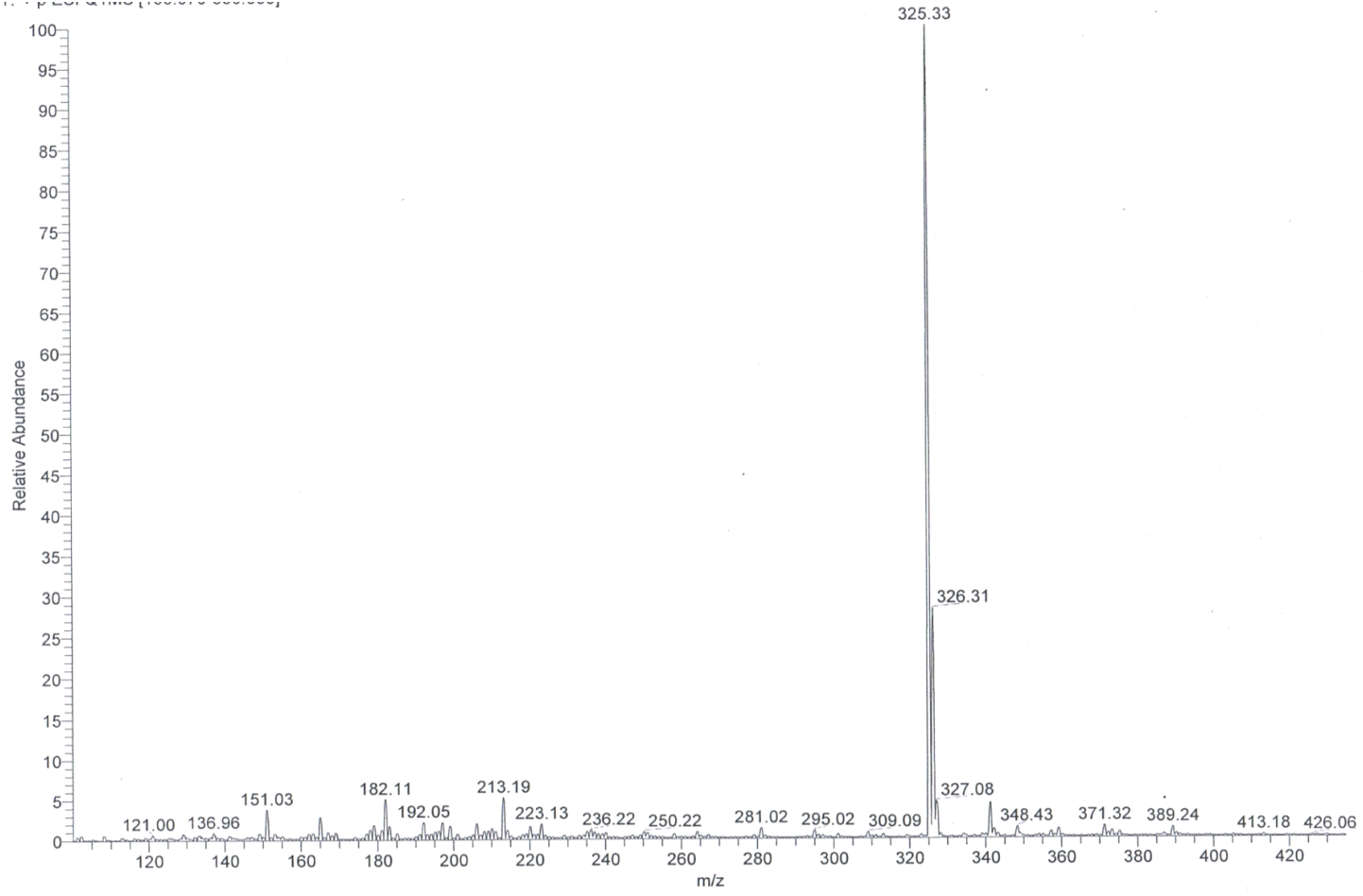


Ek Şekil 18. Bileşik 4'ün COSY spektrumu

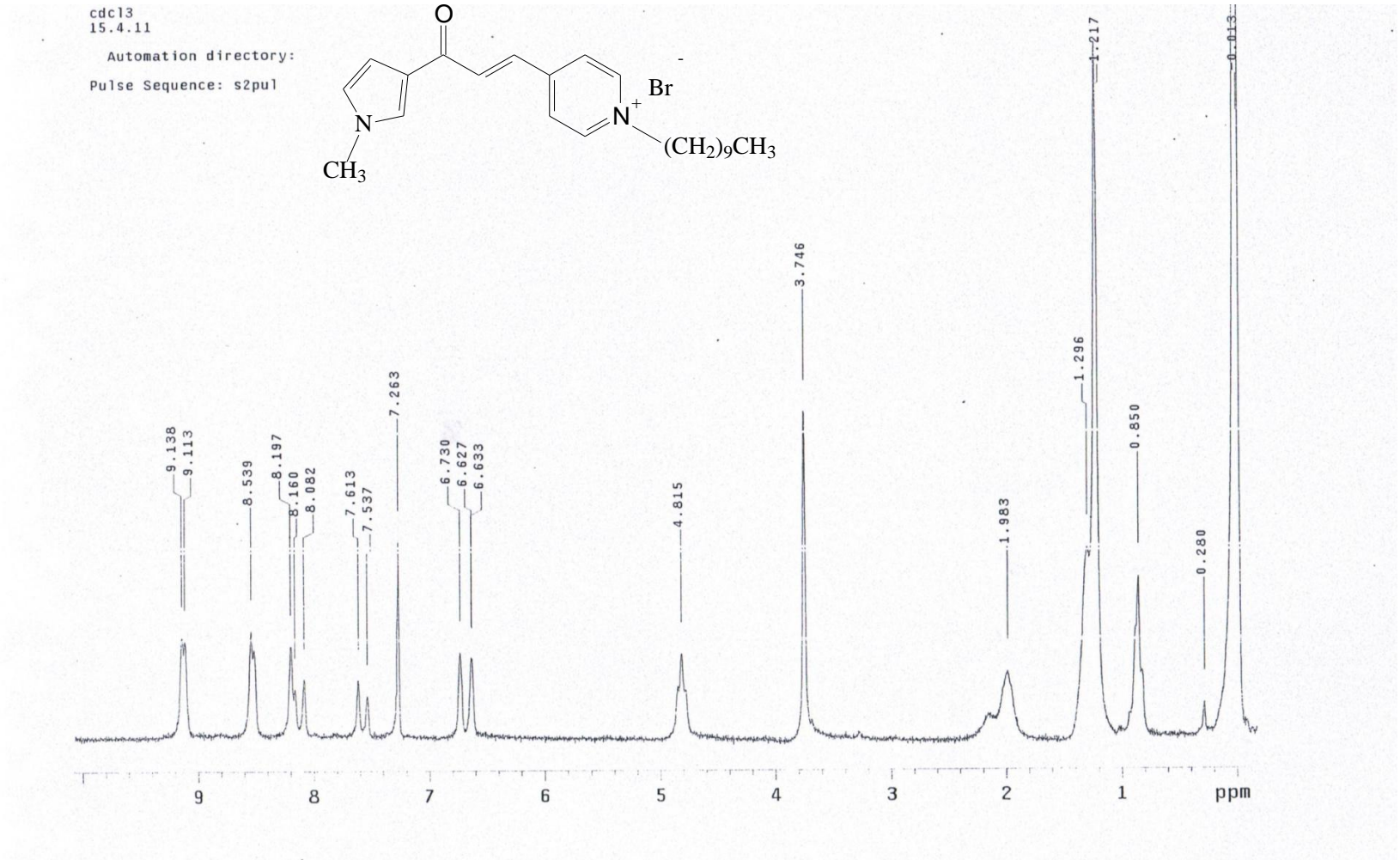


Ek Şekil 19. Bileşik 4'ün IR spektrumu (ATR)

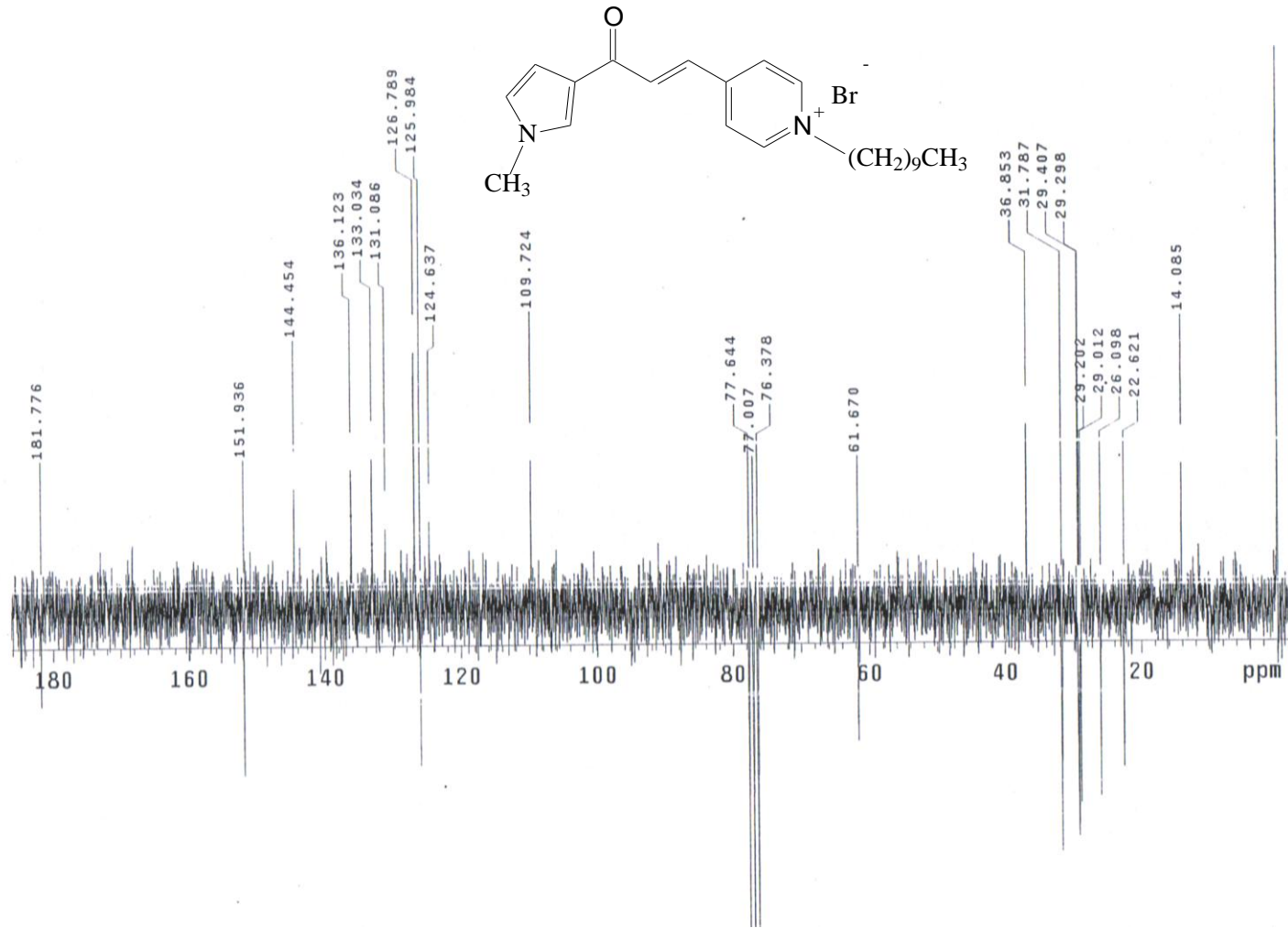




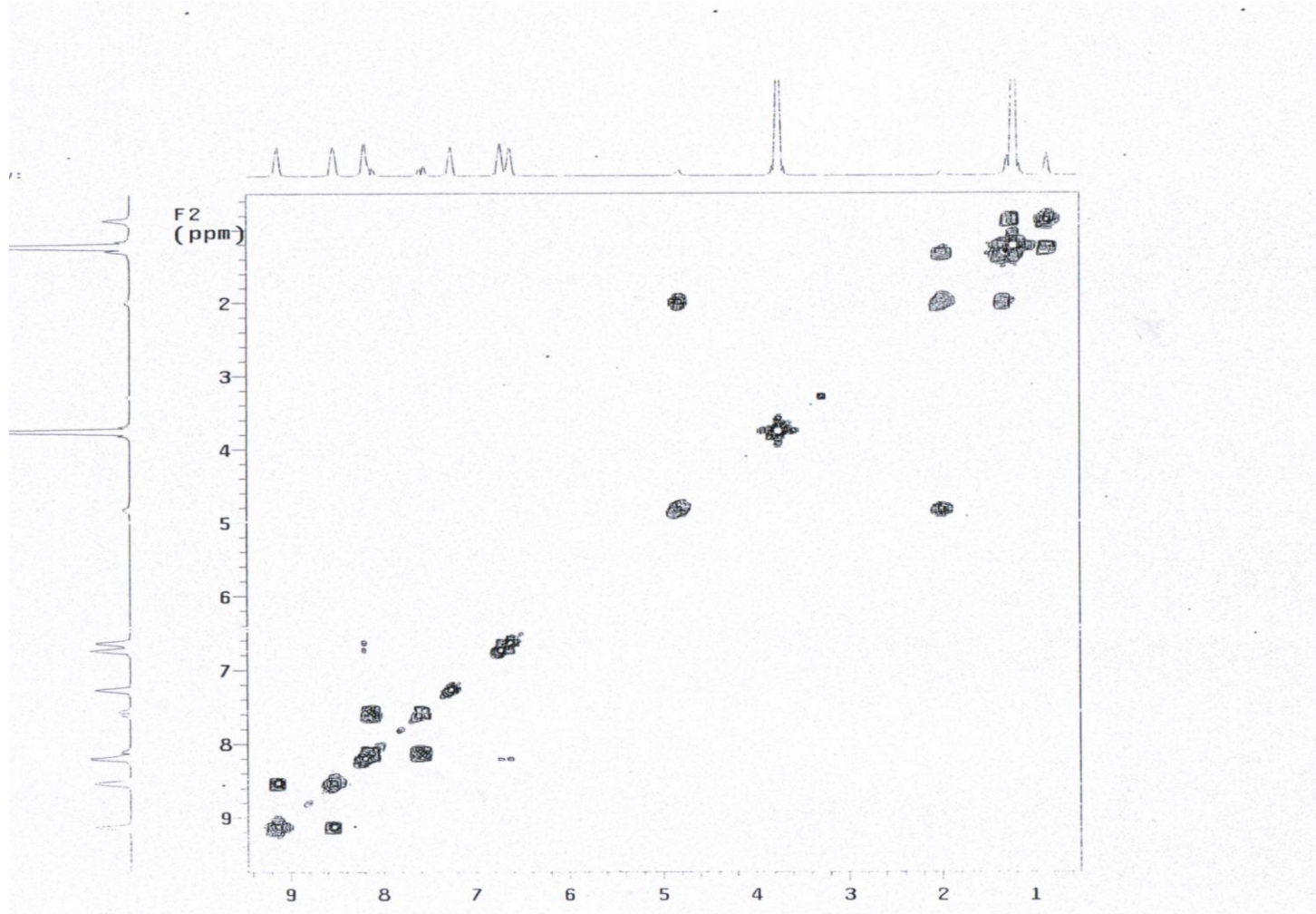
Ek Şekil 20. Bileşik 4'ün kütle spektrumu (LC-MS/MS)



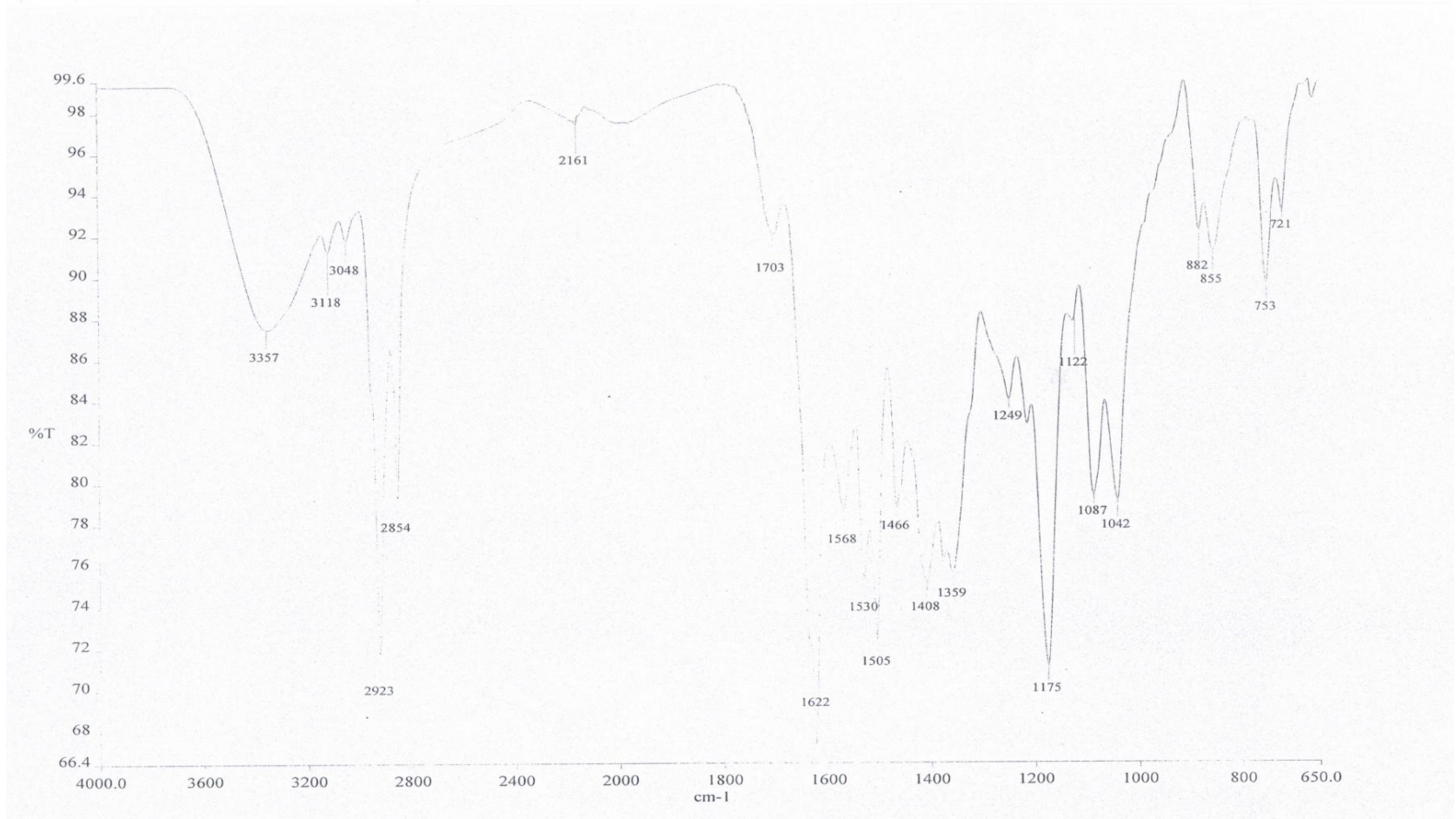
Ek Şekil 21. Bileşik 5'in <sup>1</sup>H NMR spektrumu(CDCl<sub>3</sub>)



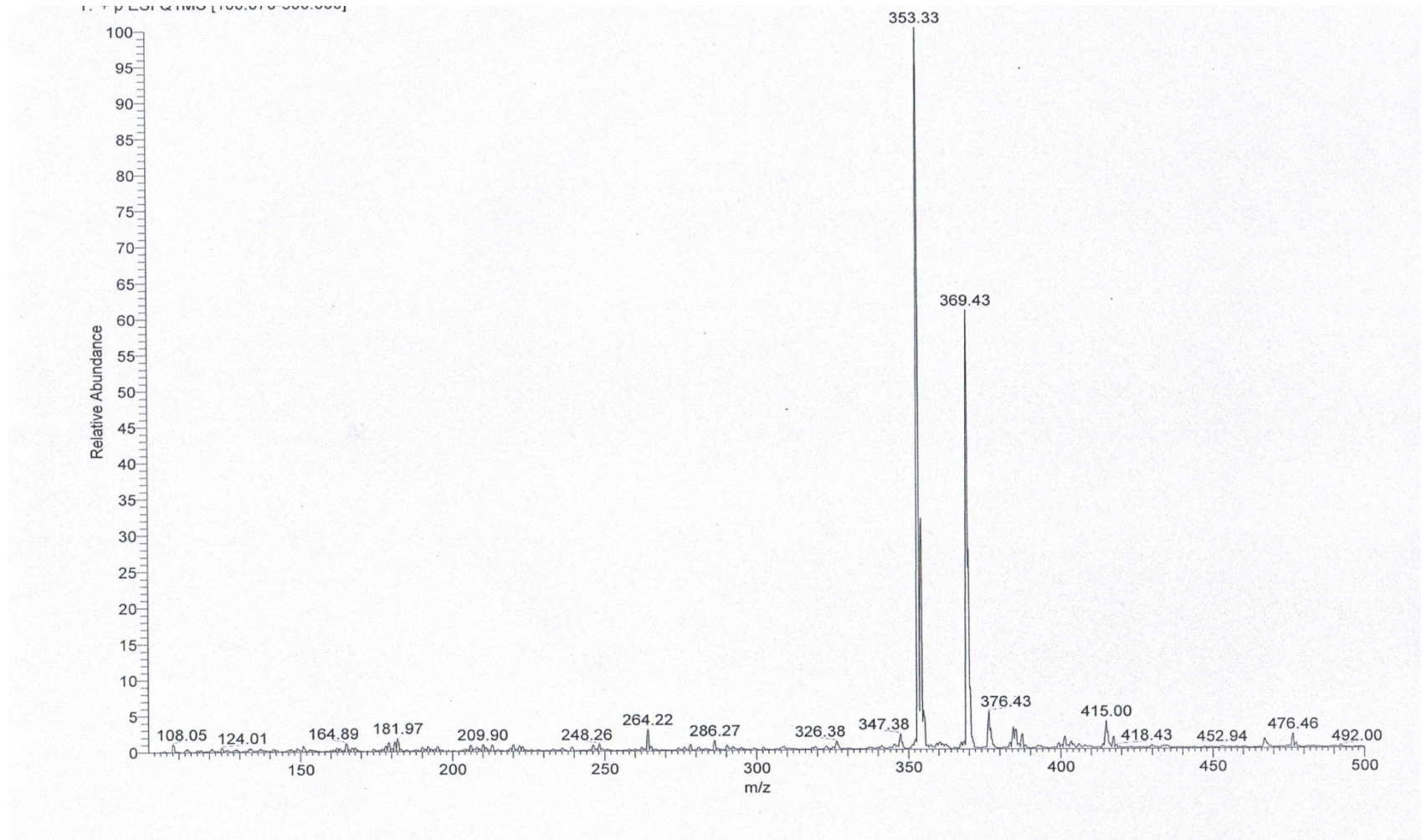
Ek Şekil 22. Bileşik 5'in <sup>13</sup>C NMR spektrumu (APT) (CDCl<sub>3</sub>)



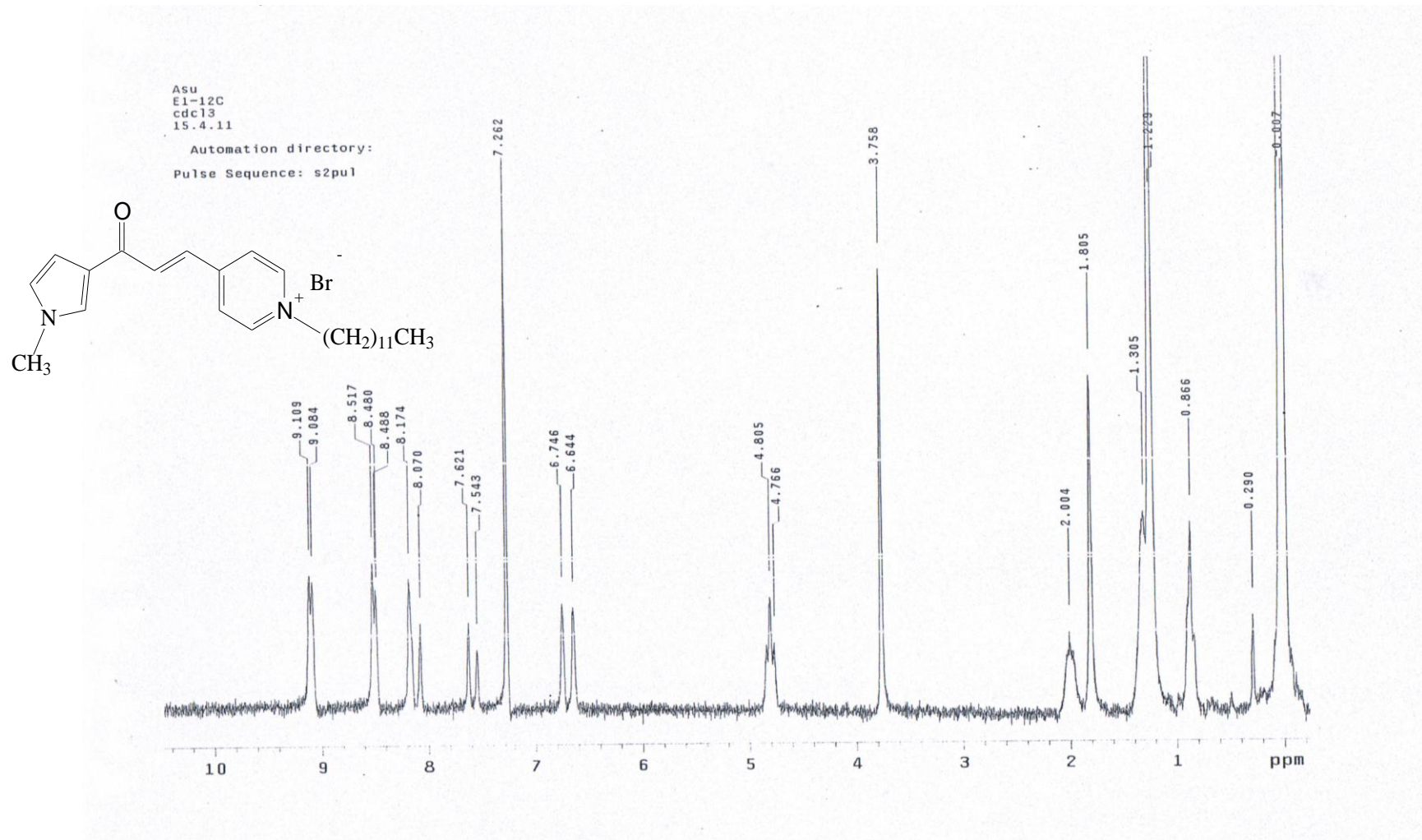
Ek Şekil 23. Bileşik 5'in COSY spektrumu



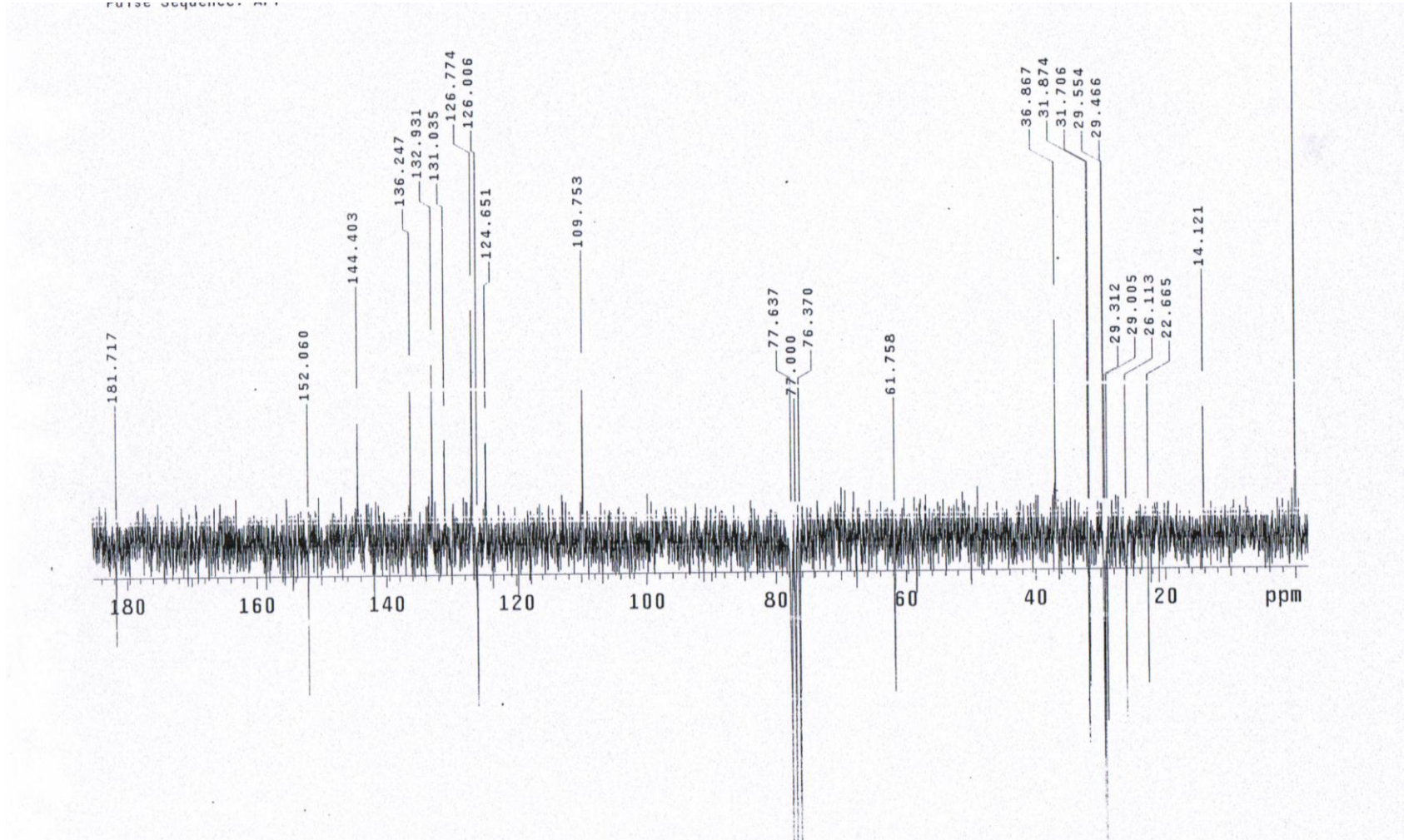
Ek Şekil 24. Bileşik 5'in IR spektrumu (ATR)



Ek Şekil 25. Bileşik 5'in kütle spektrumu (LC-MS/MS)

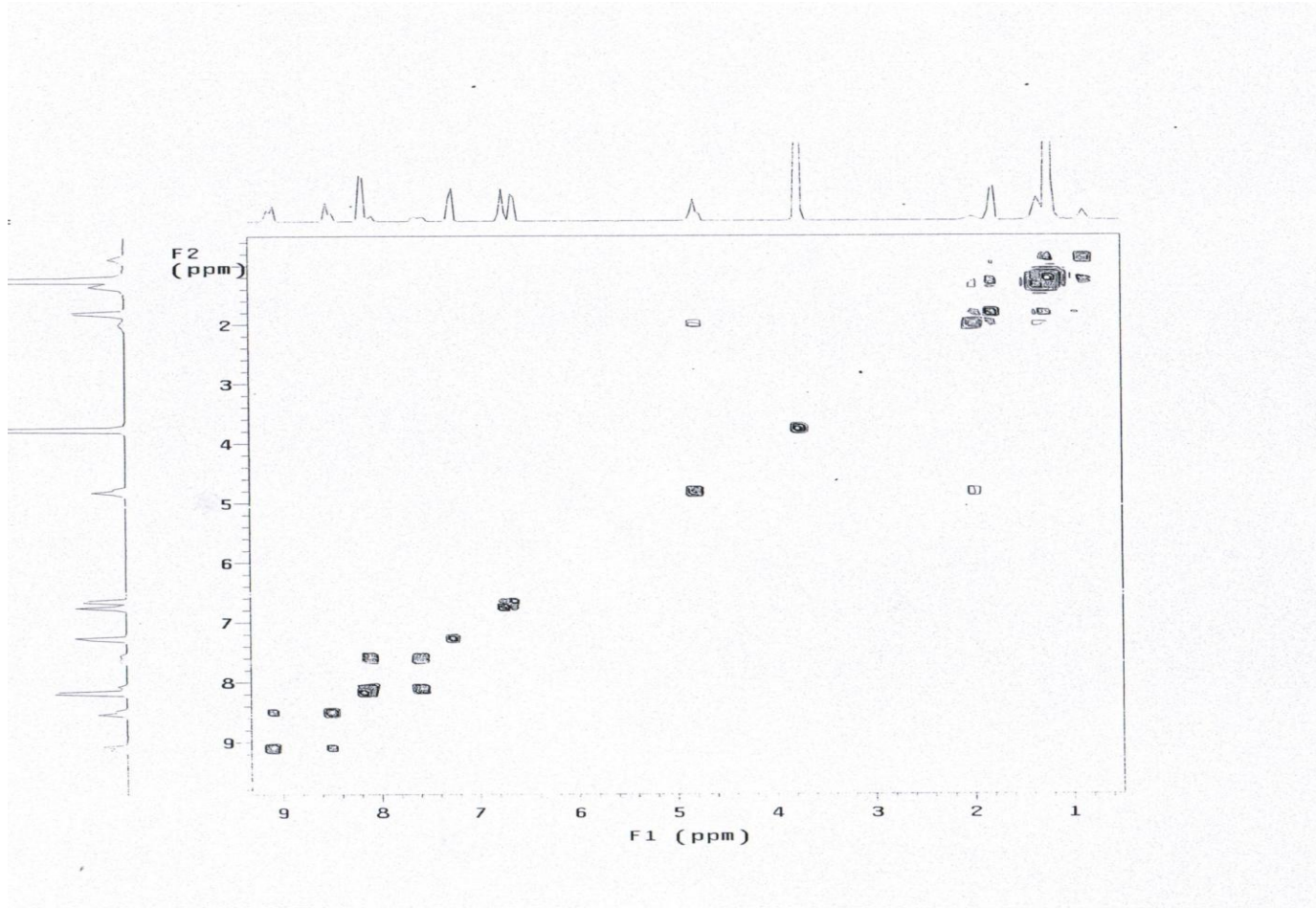


Ek Şekil 26. Bileşik 6'nın  $^1\text{H}$  NMR spektrumu( $\text{CDCl}_3$ )

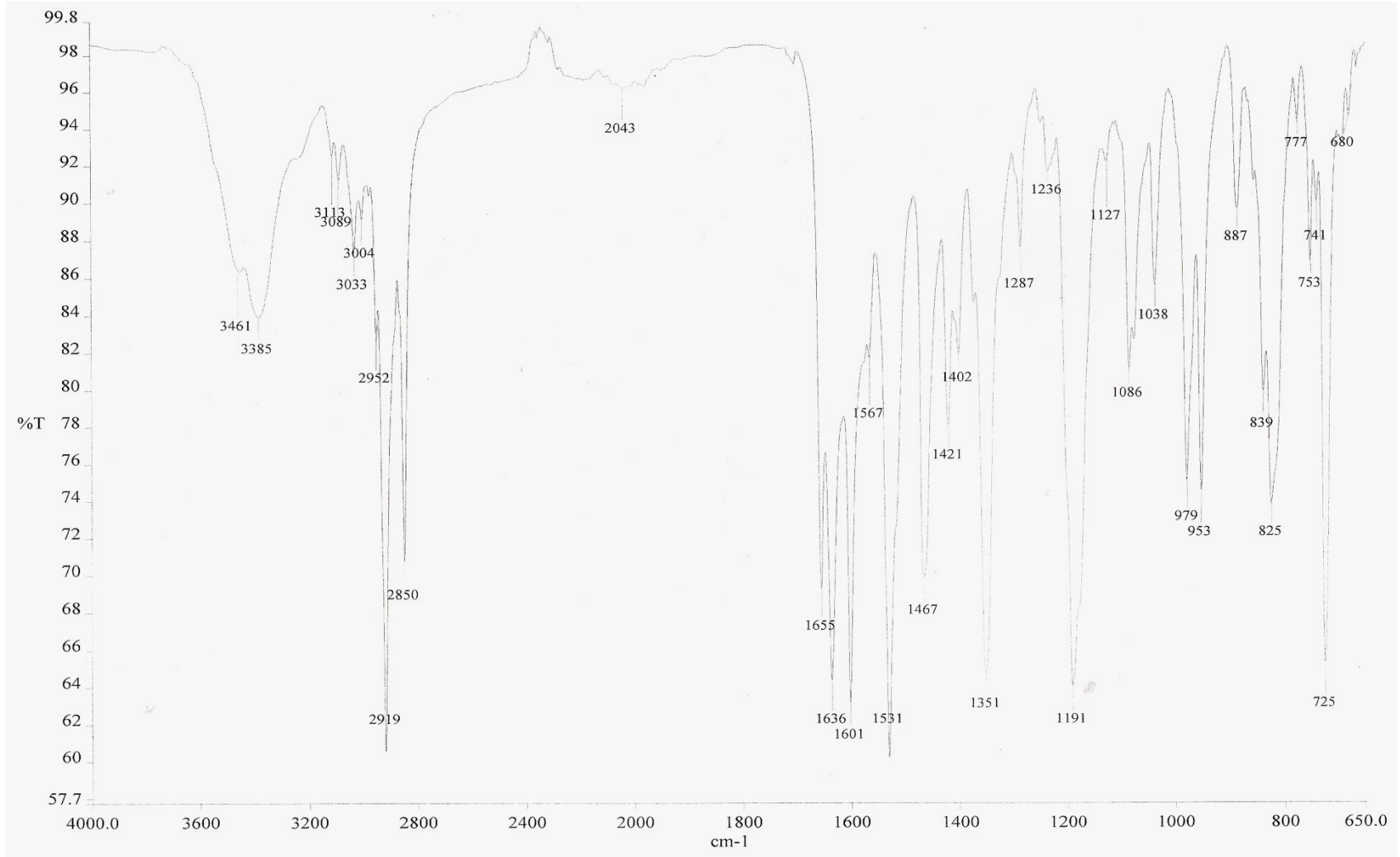


Ek Şekil 27. Bileşik 6'nın  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (APT)

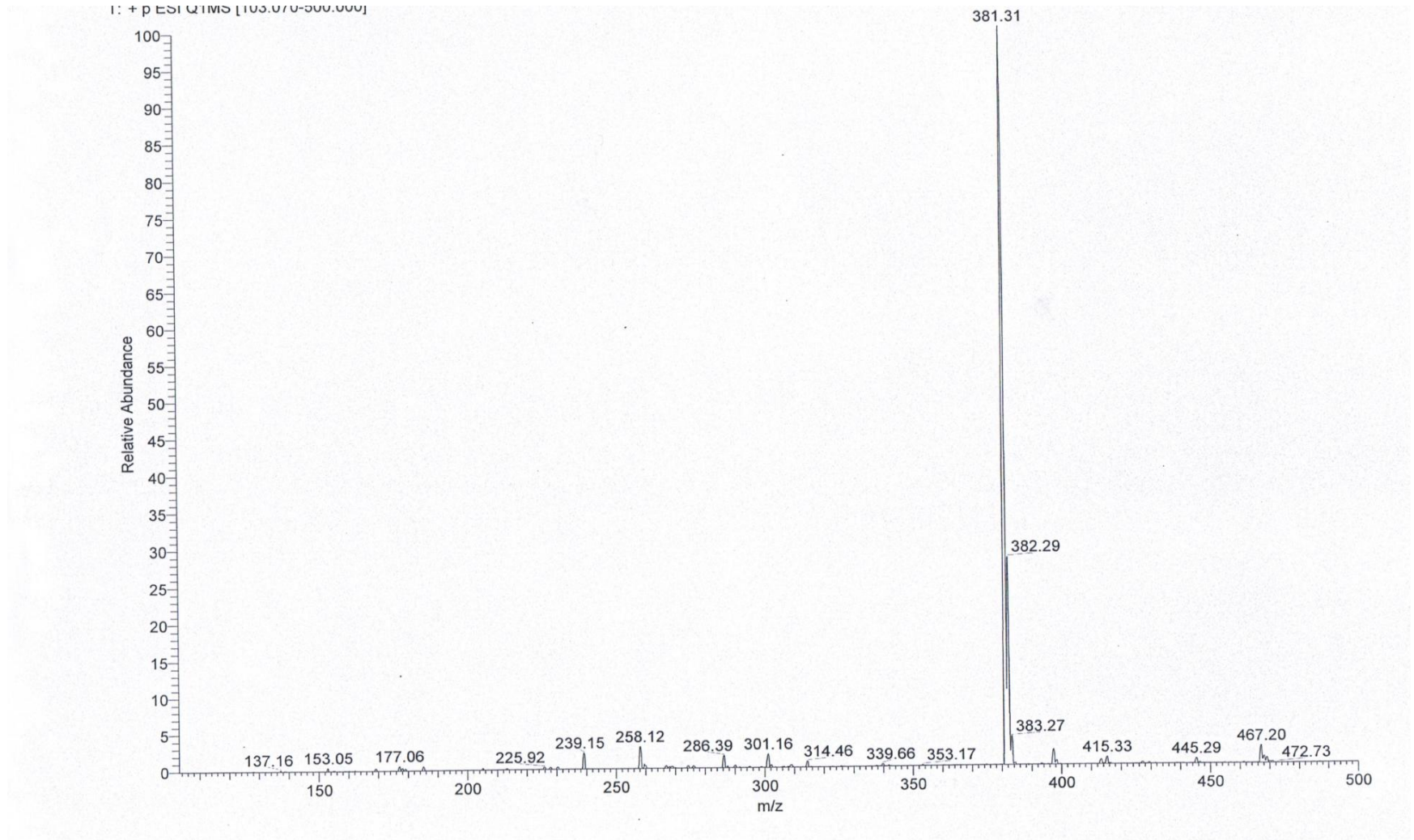




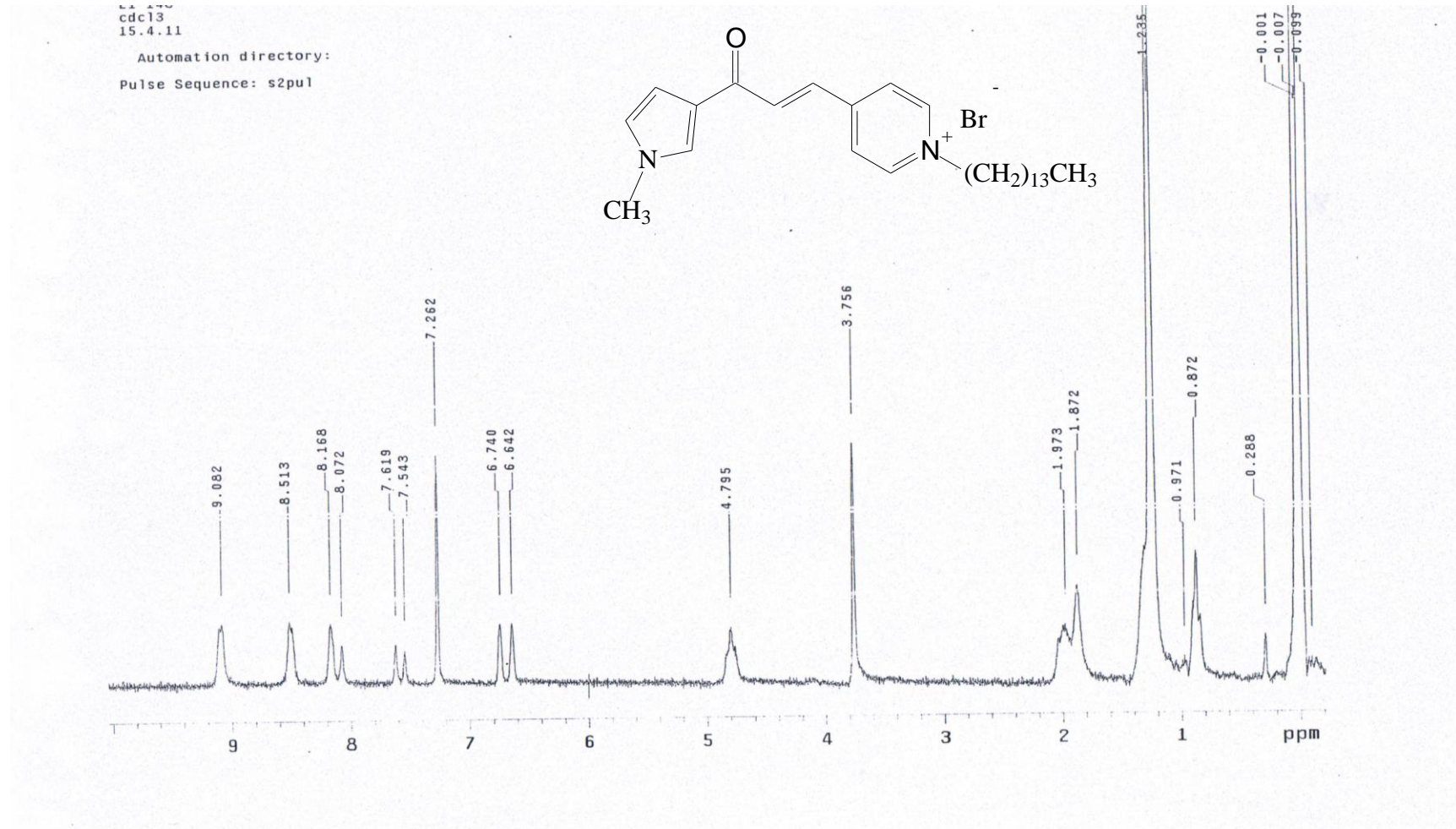
Ek Şekil 28. Bileşik 6'nın COSY spektrumu



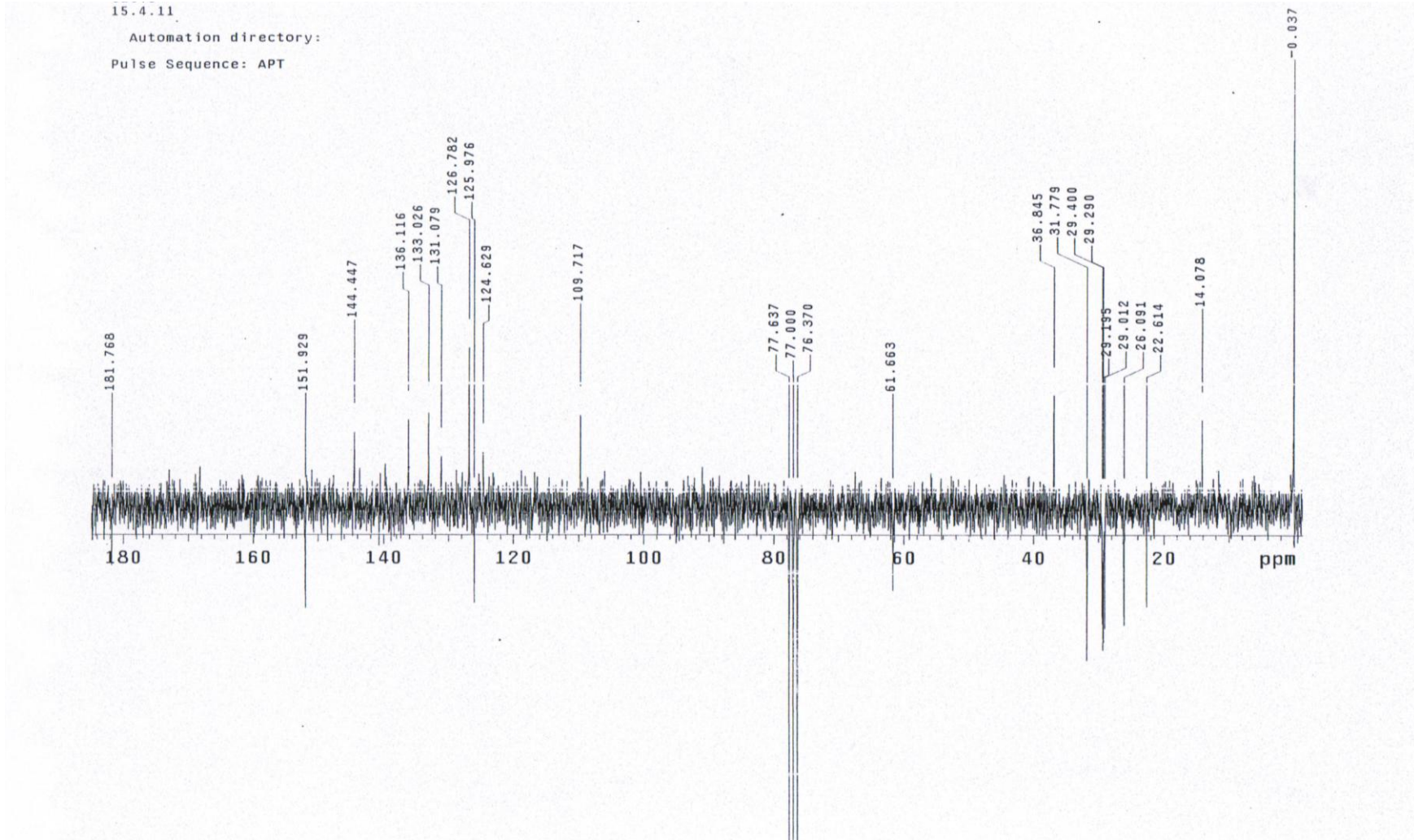
Ek Şekil 29. Bileşik 6'nın IR spektrumu (ATR)



Ek Şekil 30. Bileşik 6'nın kütle spektrumu(LC-MS/MS)



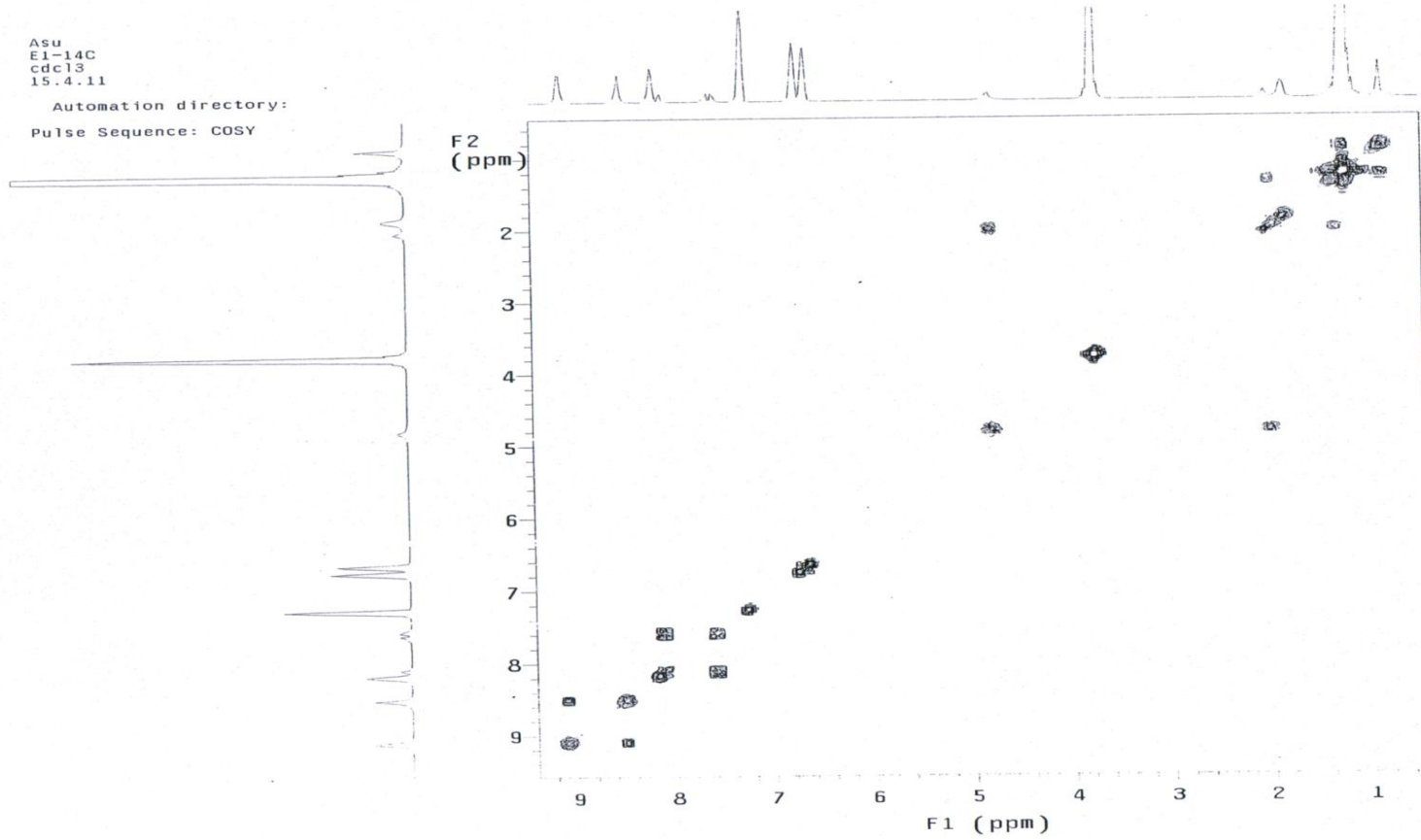
Ek Şekil 31. Bileşik 7'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu(CDCl<sub>3</sub>)



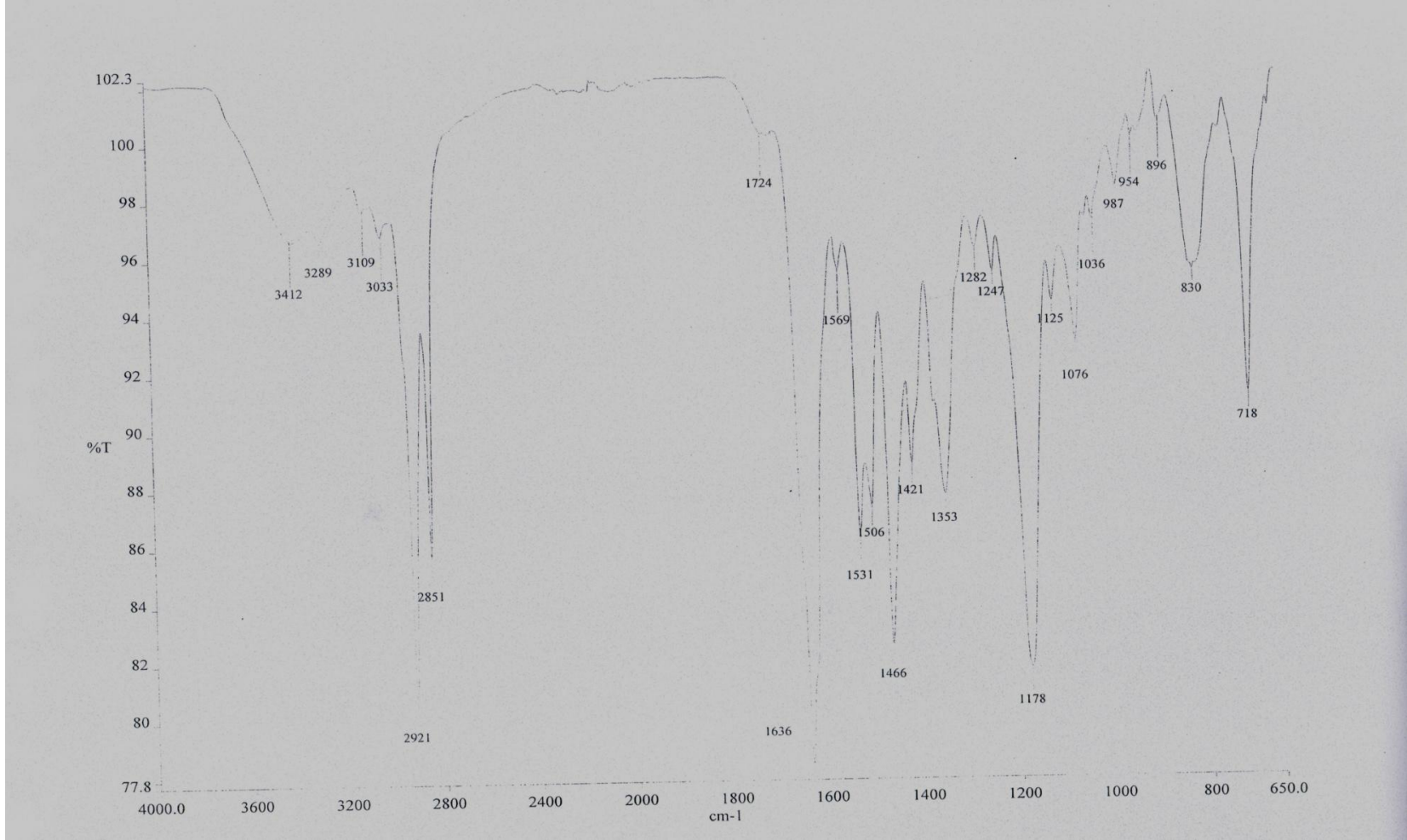
Ek Şekil 32. Bileşik 7'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu(APT)( $\text{CDCl}_3$ )

ASU  
E1-14C  
cdcl3  
15.4.11

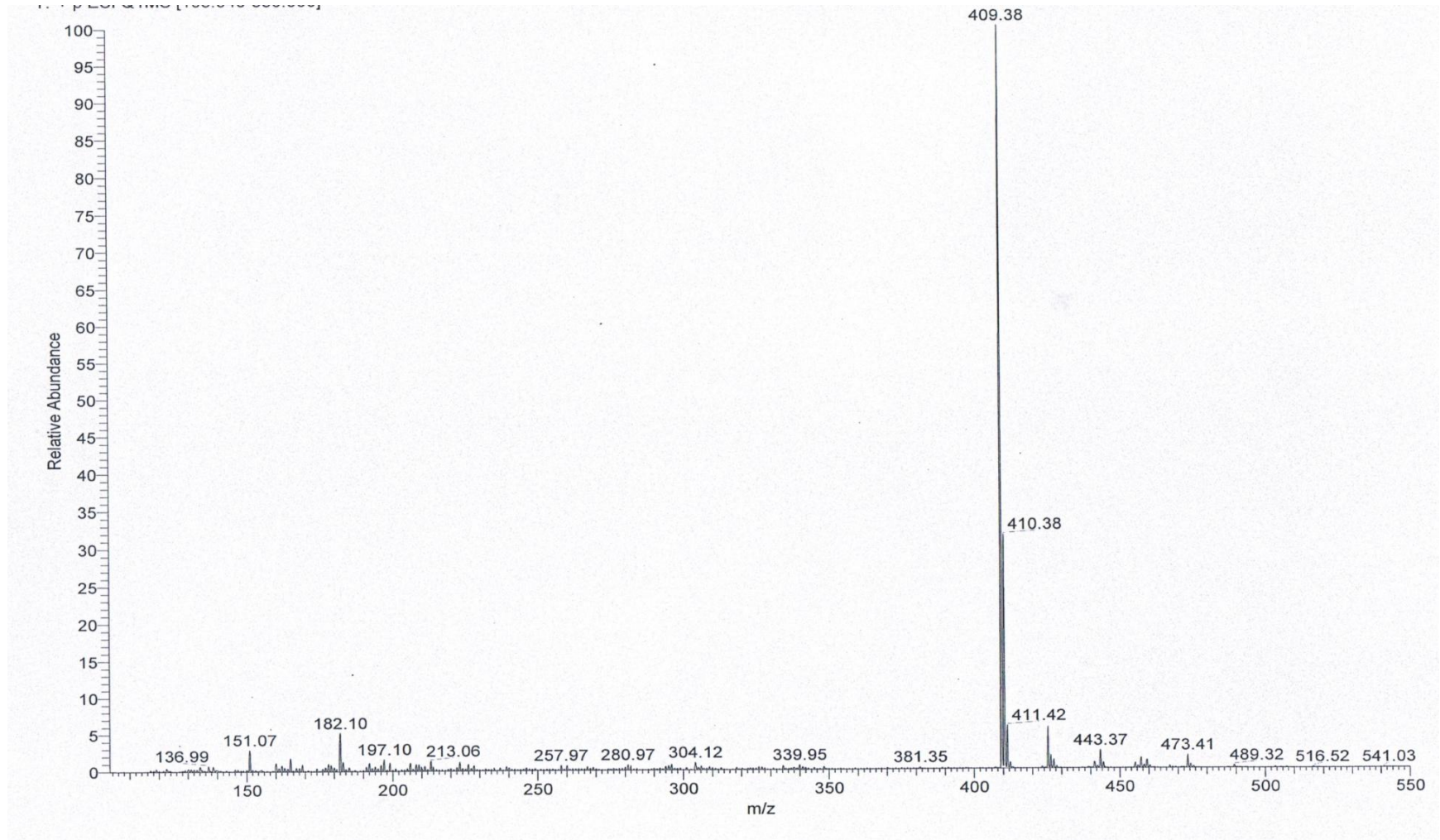
Automation directory:  
Pulse Sequence: COSY



Ek Şekil 33. Bileşik 7'nin COSY spektrumu

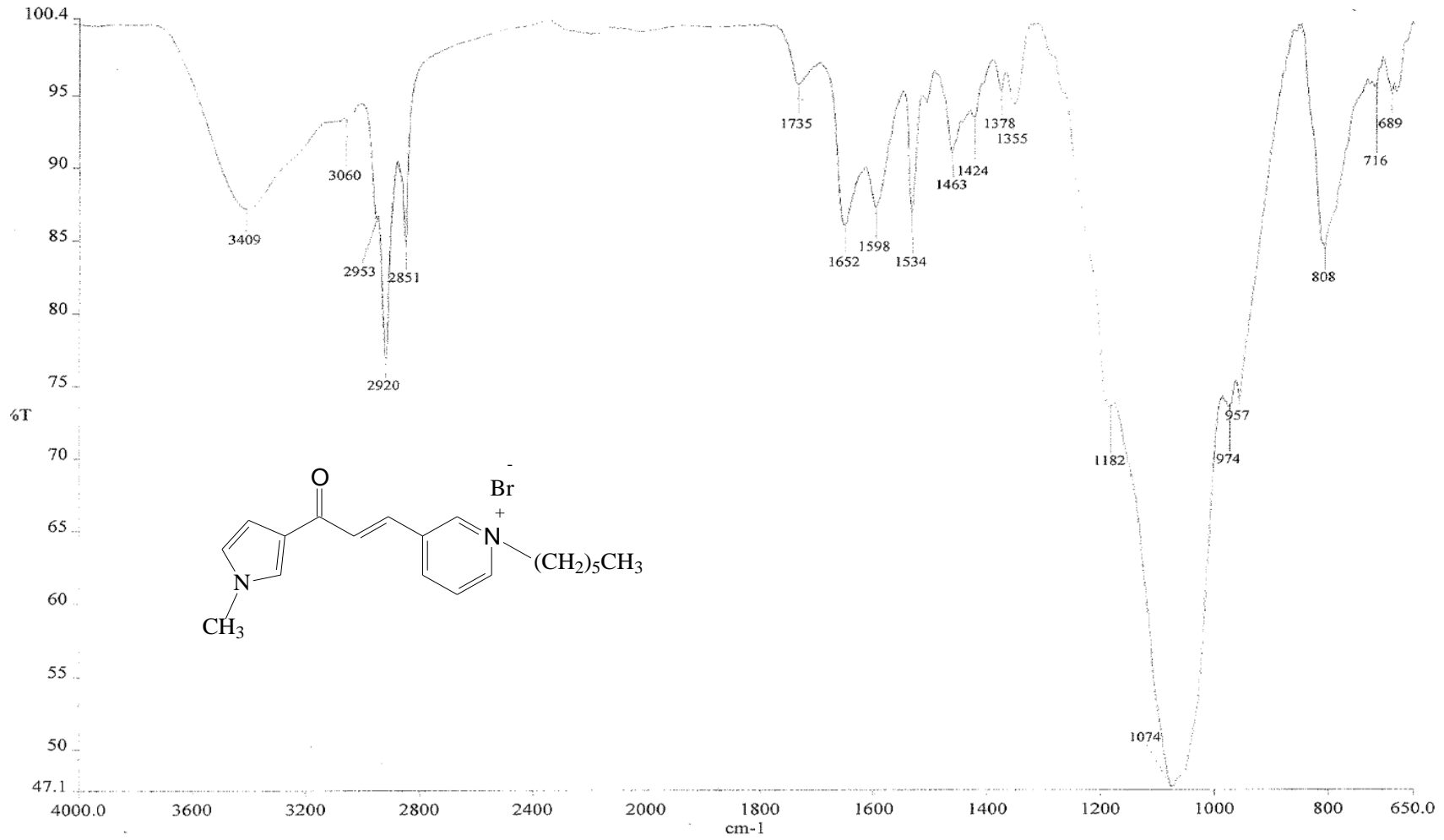


Ek Şekil 34. Bileşik 7'nin IR spektrumu (ATR)

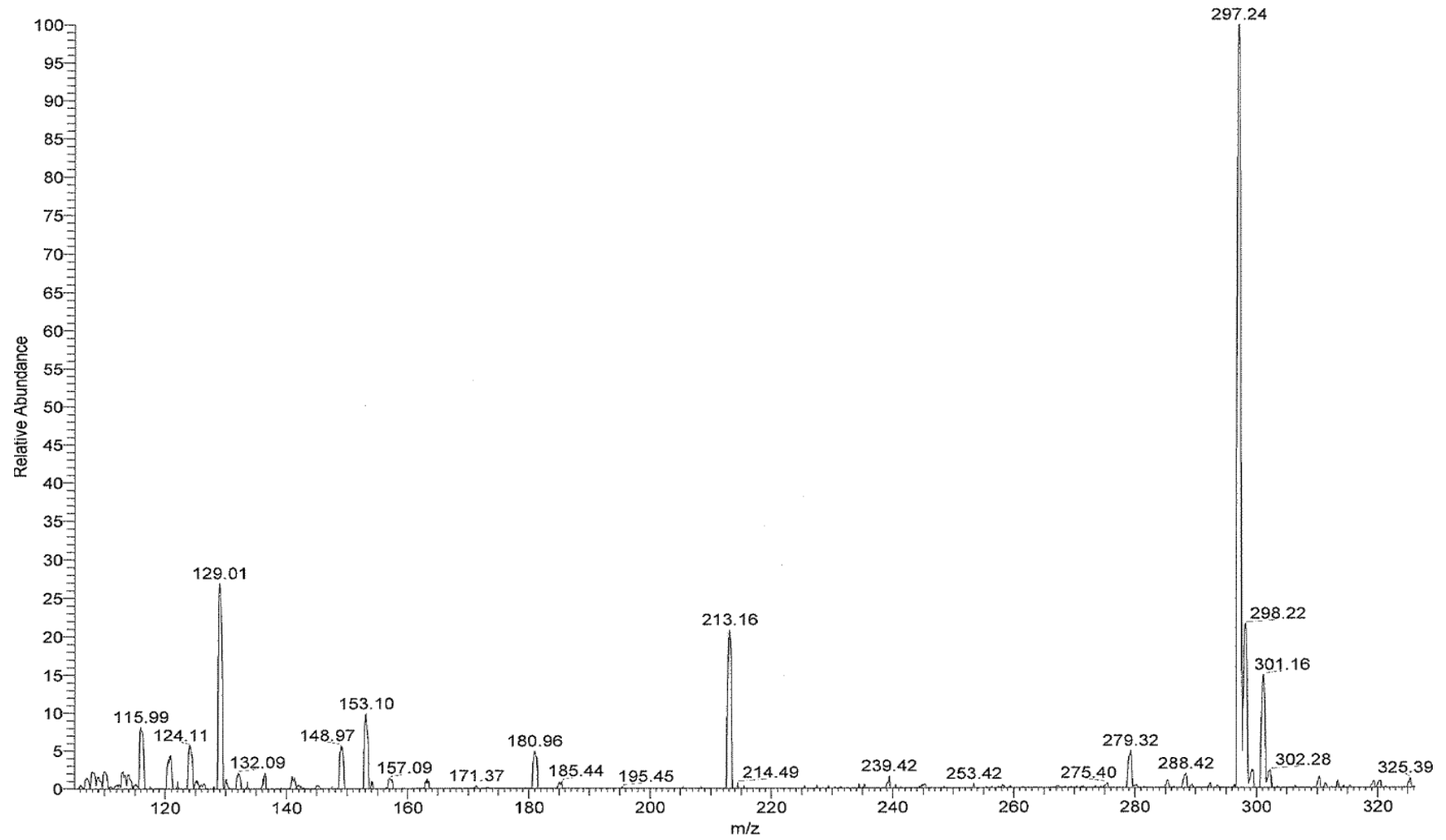


Ek Şekil 35. Bileşik 7'nin kütle spektrumu (LC-MS/MS)

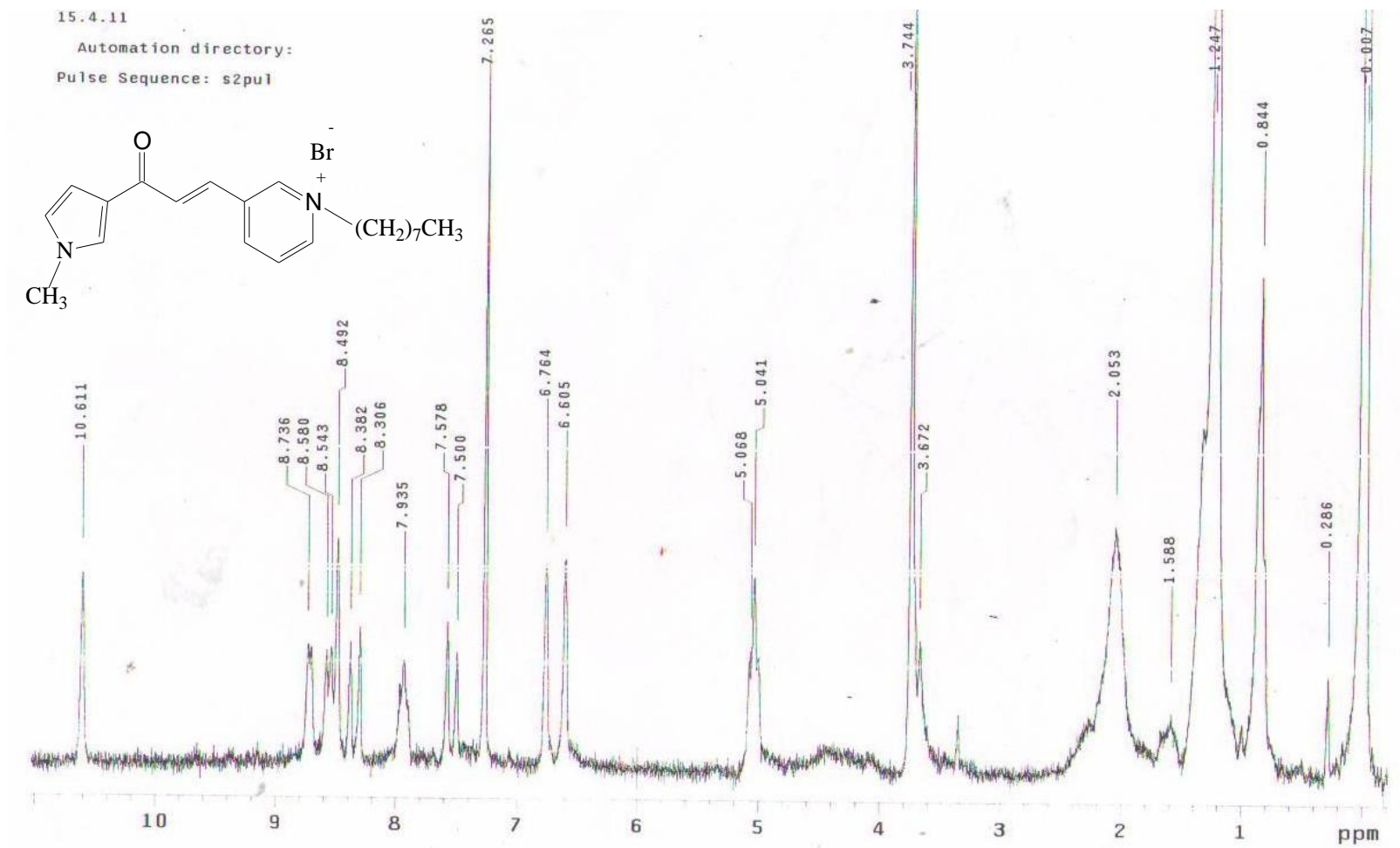




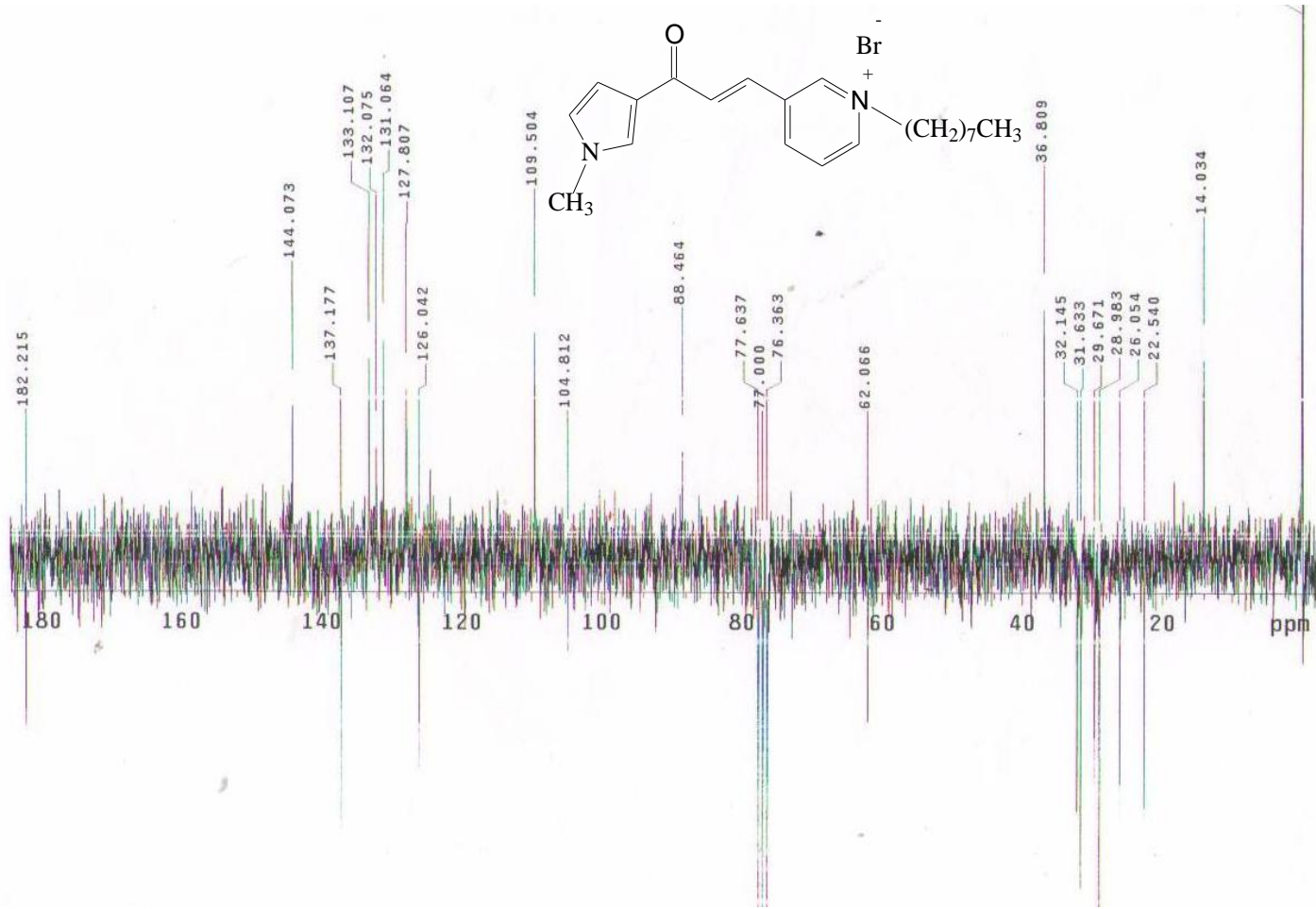
Ek Şekil 36. Bileşik 8'in IR spektrumu (ATR)



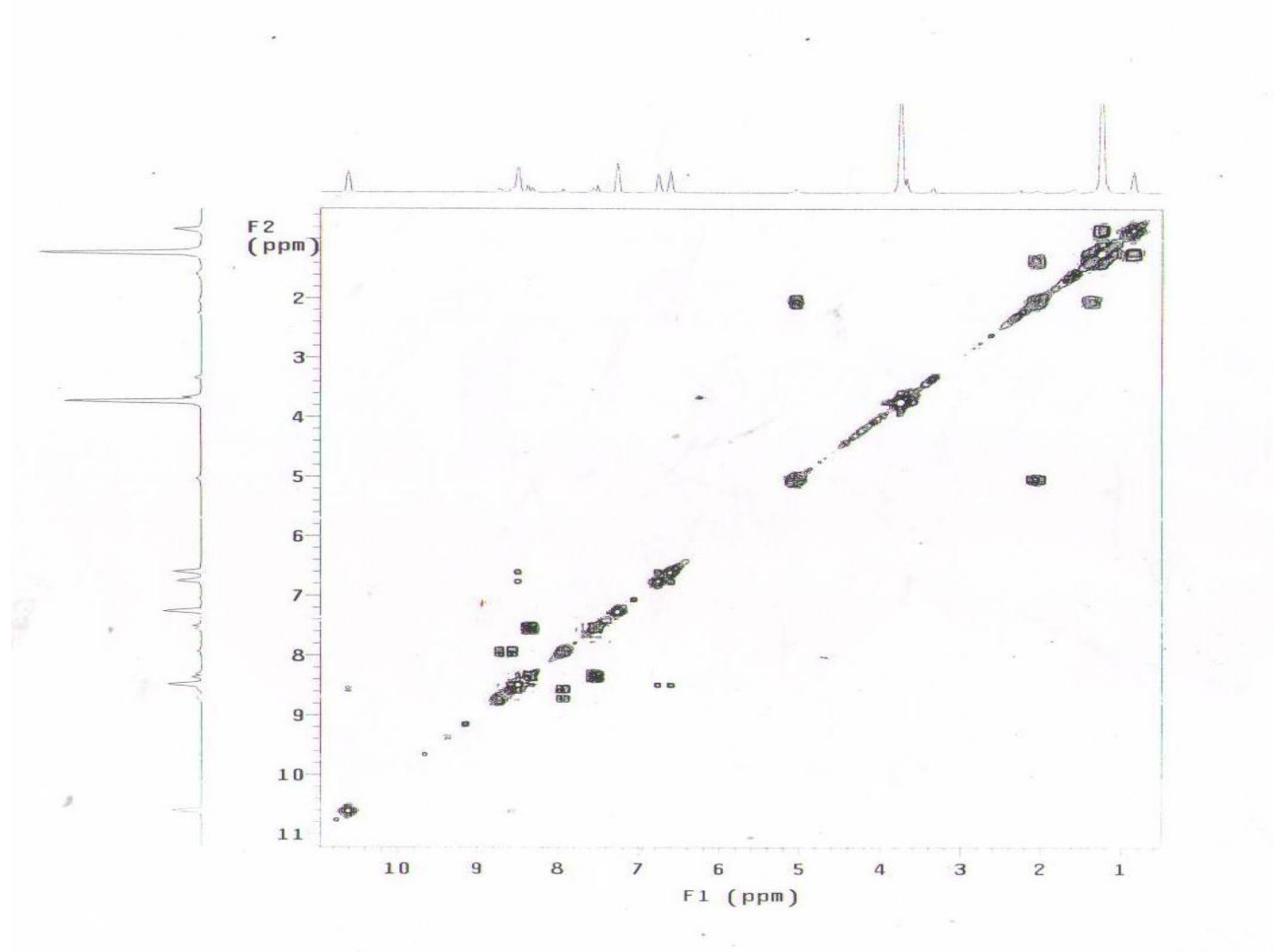
Ek Şekil 37. Bileşik 8'in kütle spektrumu(LC-MS/MS)



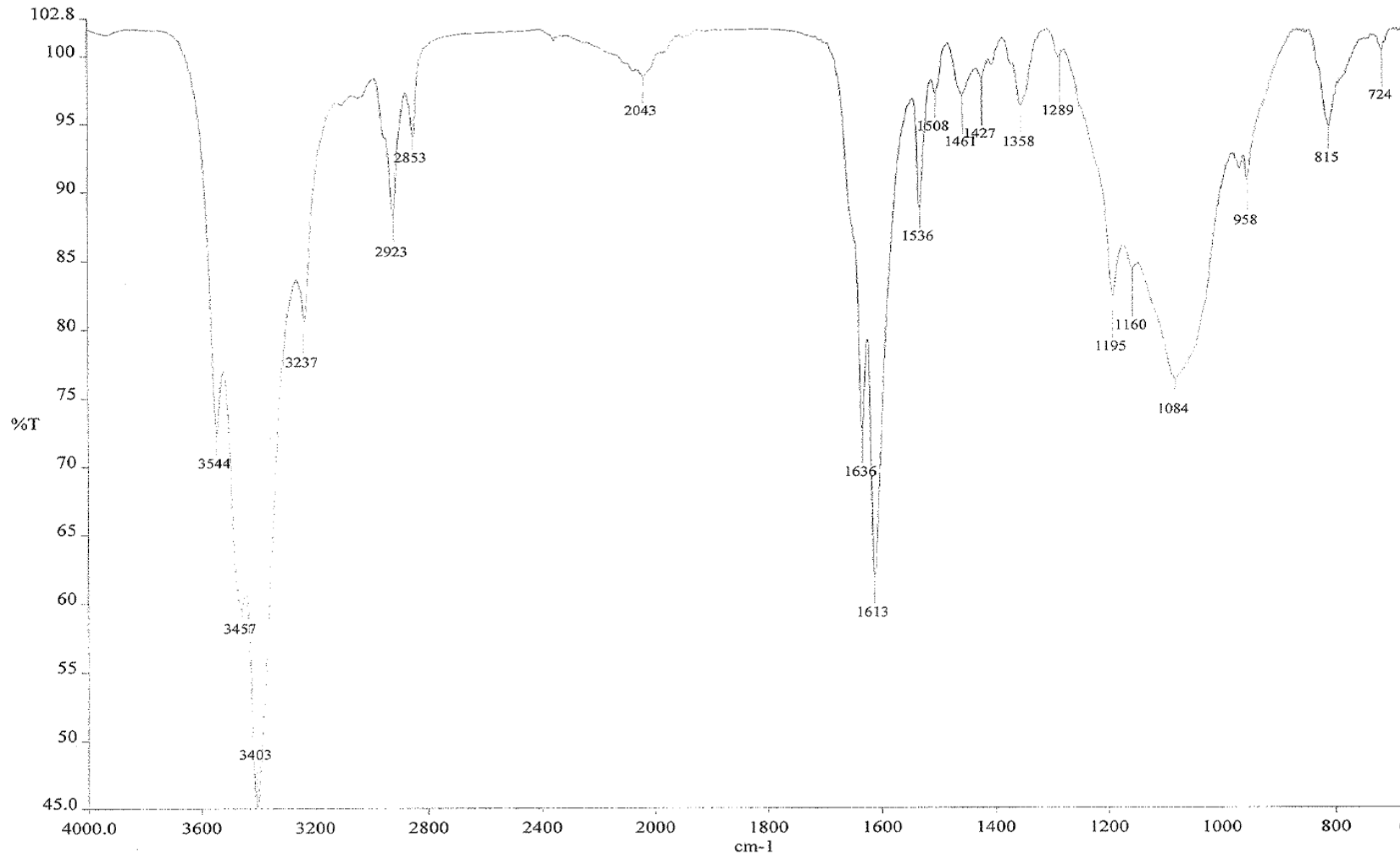
Ek Şekil 38. Bileşik 9'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu( $\text{CDCl}_3$ )



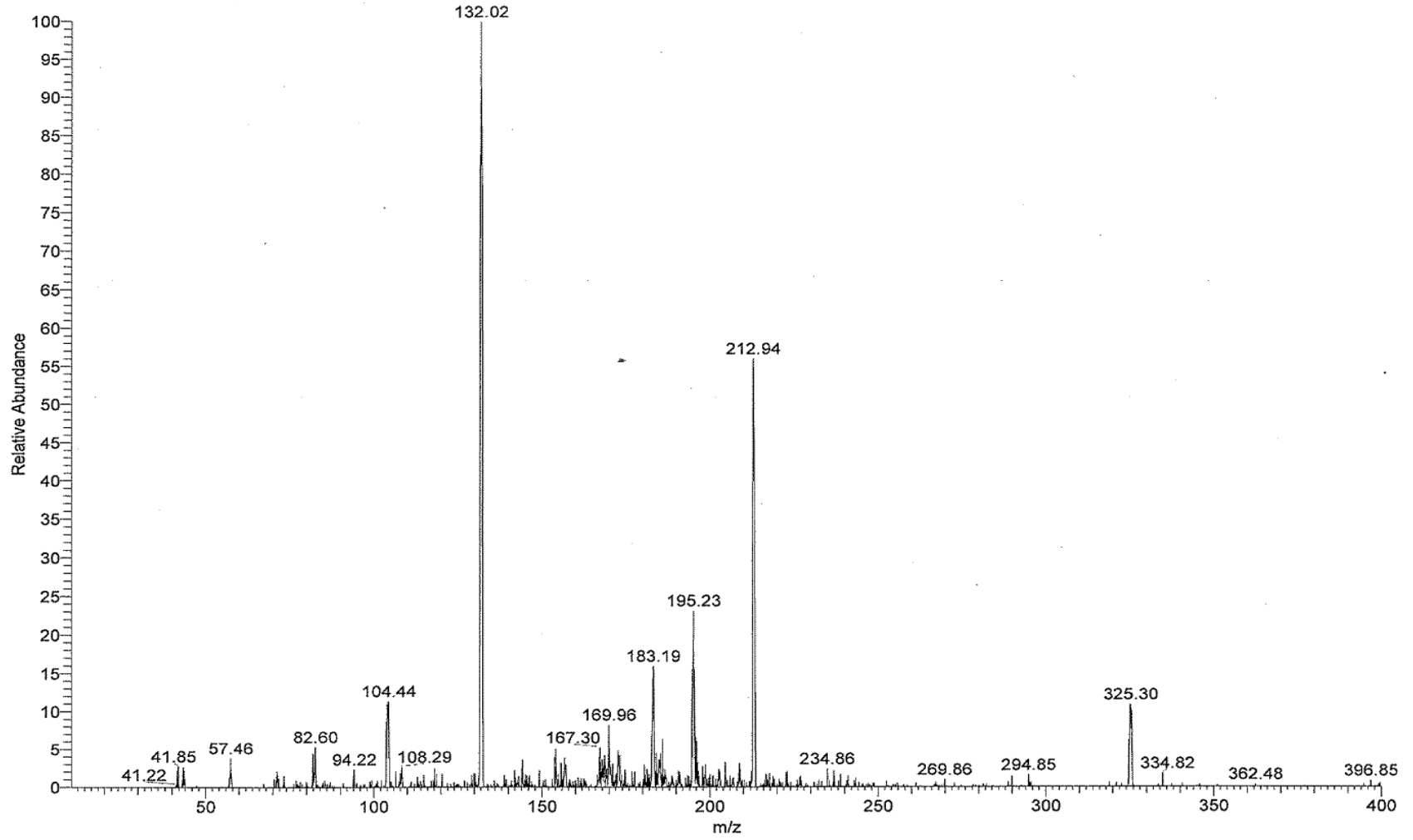
Ek Şekil 39. Bileşik 9'in <sup>13</sup>C NMR spektrumu (APT) (CDCl<sub>3</sub>)



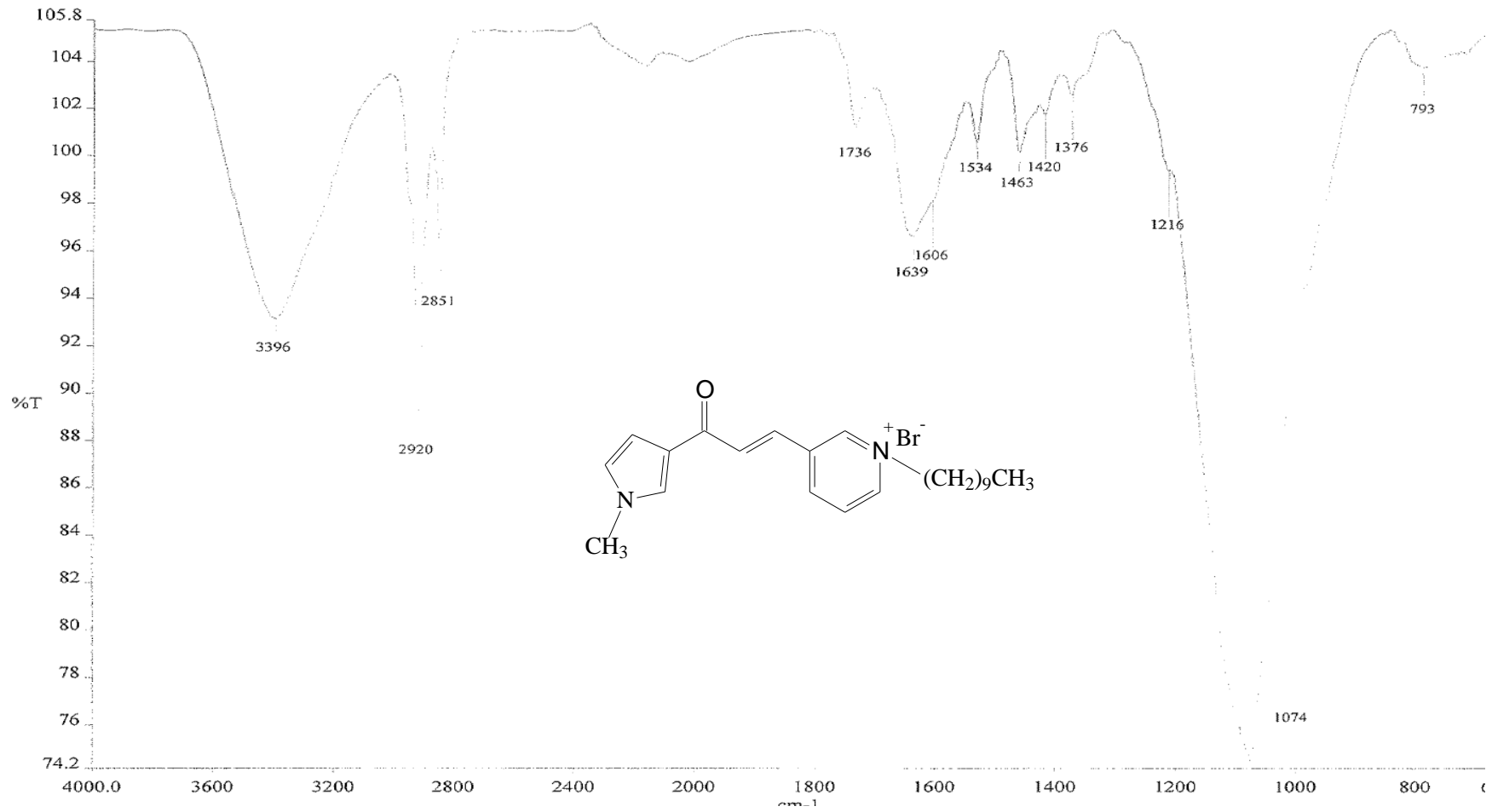
Ek Şekil 40. Bileşik 9'in COSY spektrumu



Ek Şekil 41. Bileşik 9'un IR spektrumu (ATR)

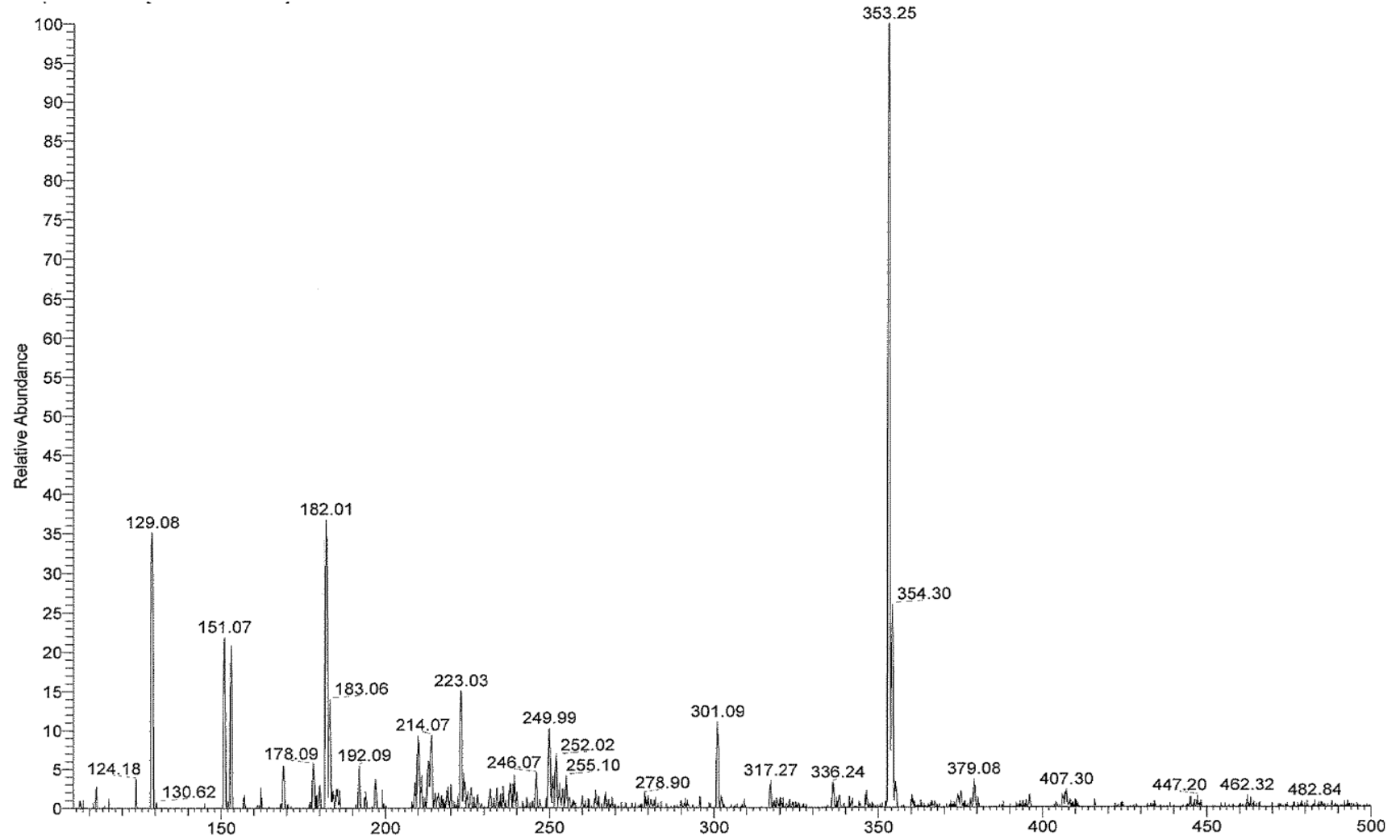


Ek Şekil 42. Bileşik 9'un kütle spektrumu (LC-MS/MS)



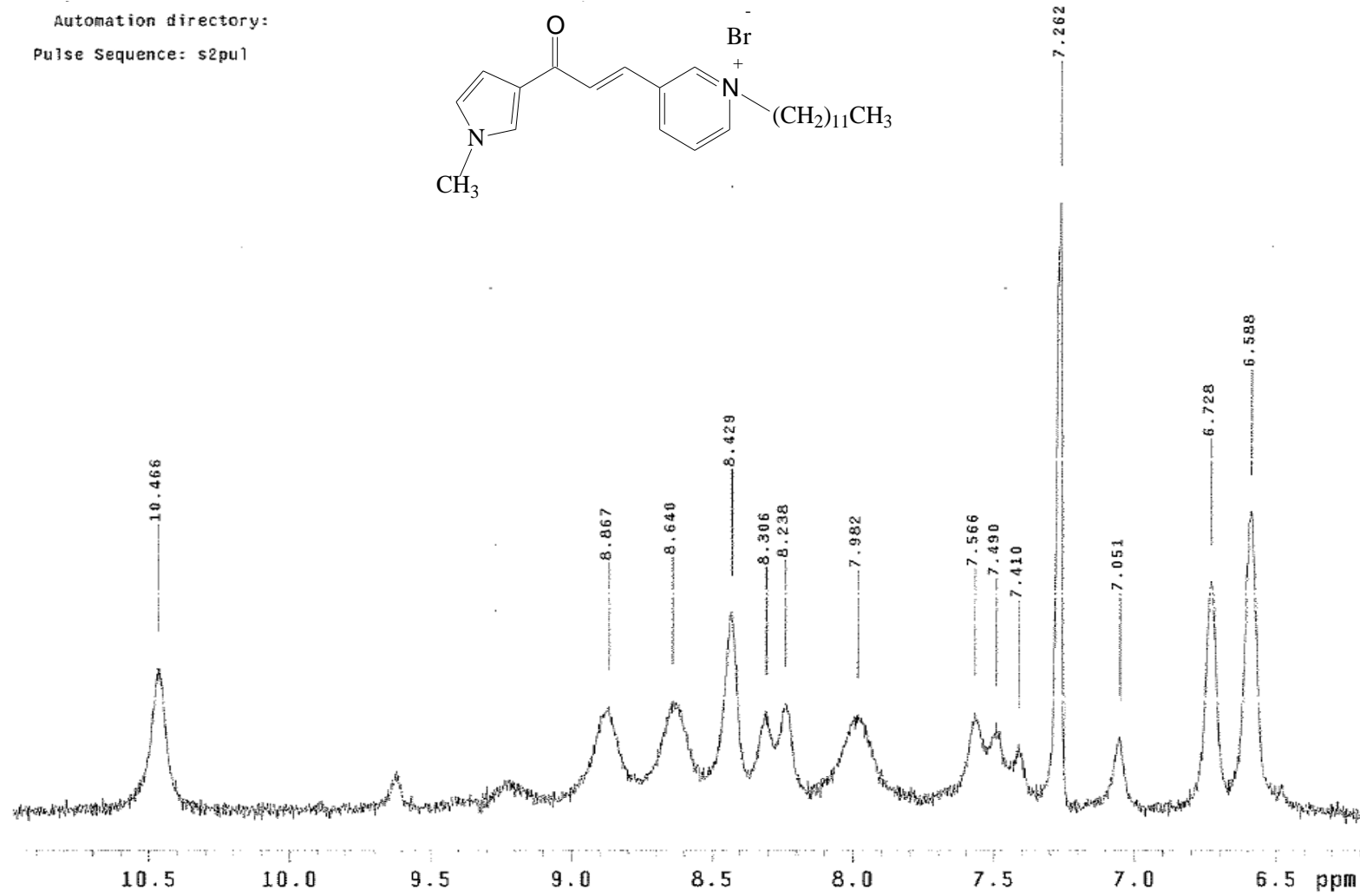
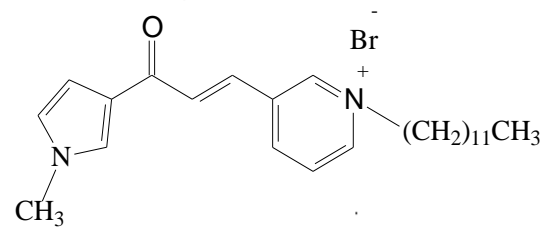
Ek Şekil 43. Bileşik 10'un IR spektrumu (ATR)





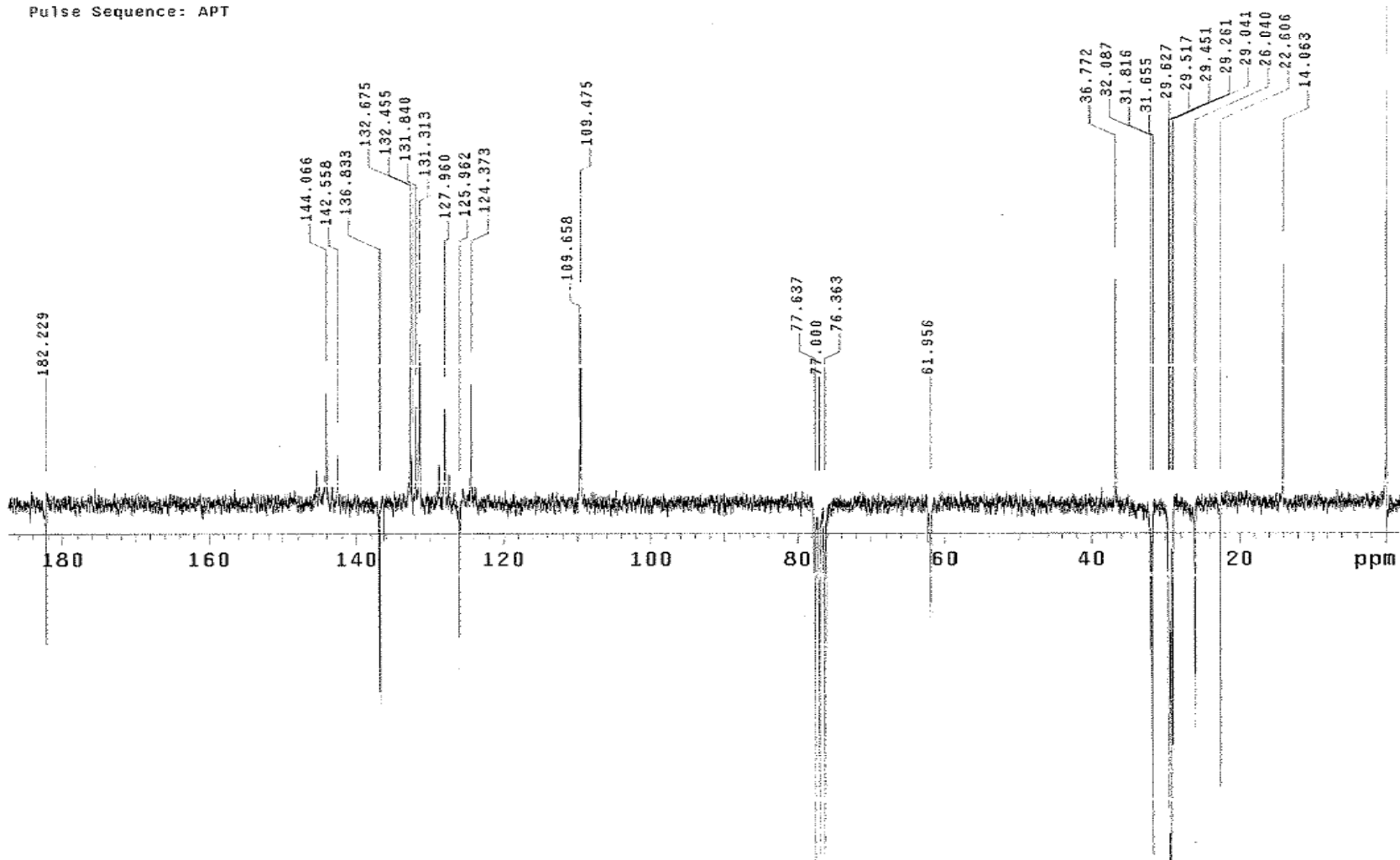
Ek Şekil 44. Bileşik 10'un kütle spektrumu (LC-MS/MS)

Automation directory:  
Pulse Sequence: s2pu1



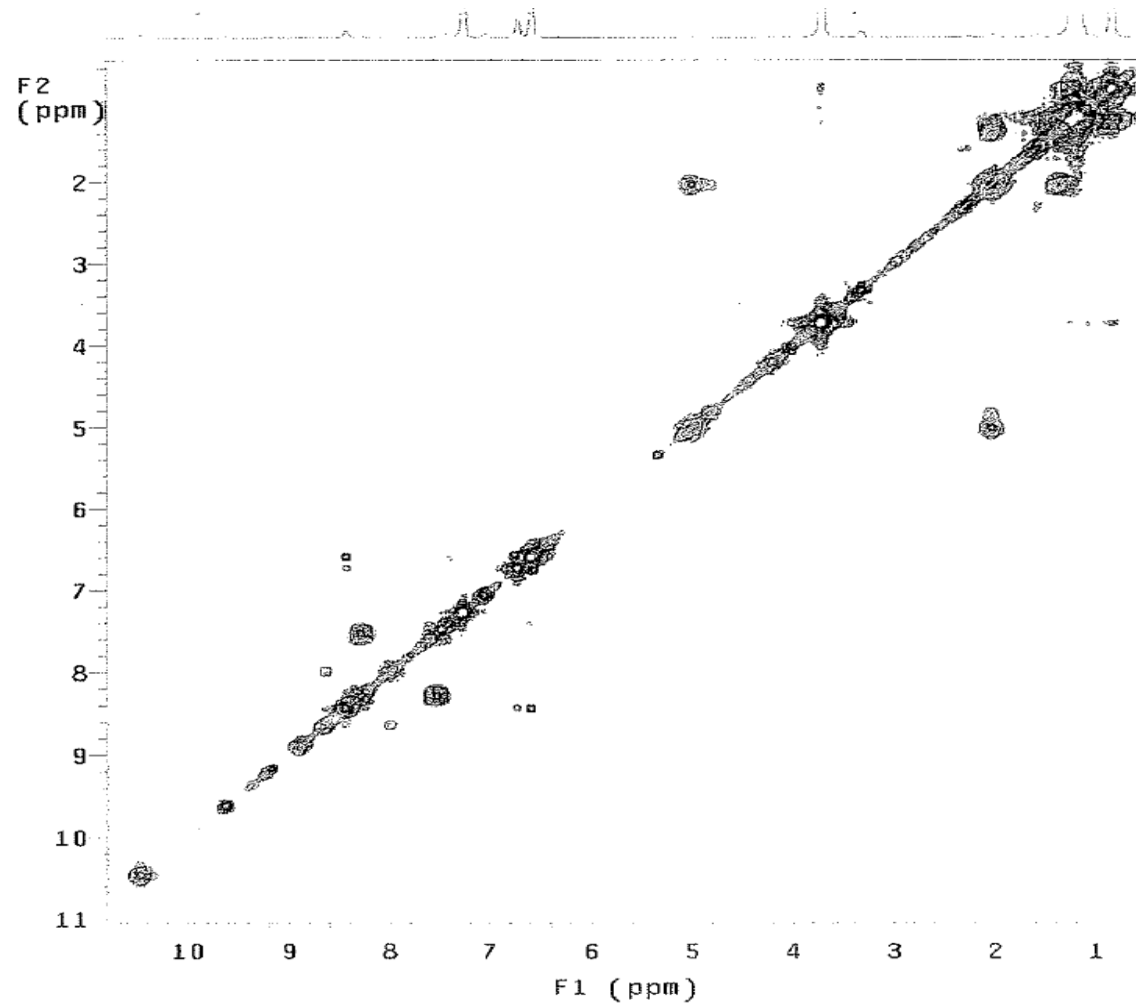
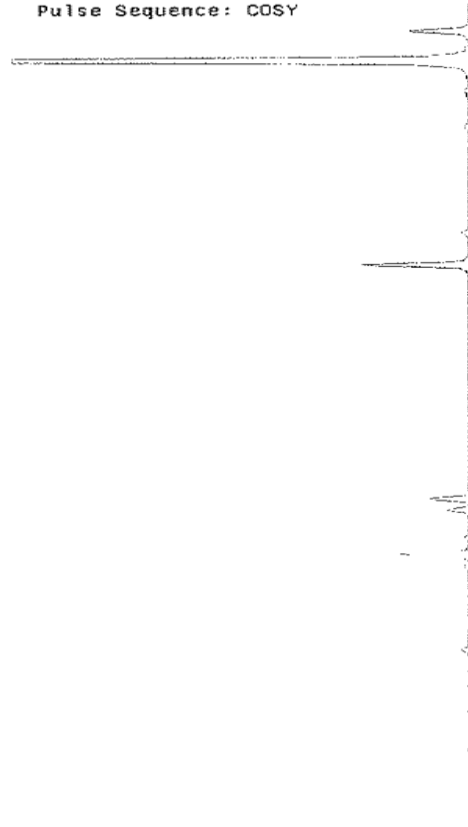
Ek Şekil 45. Bileşik 11'in <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

Pulse Sequence: APT

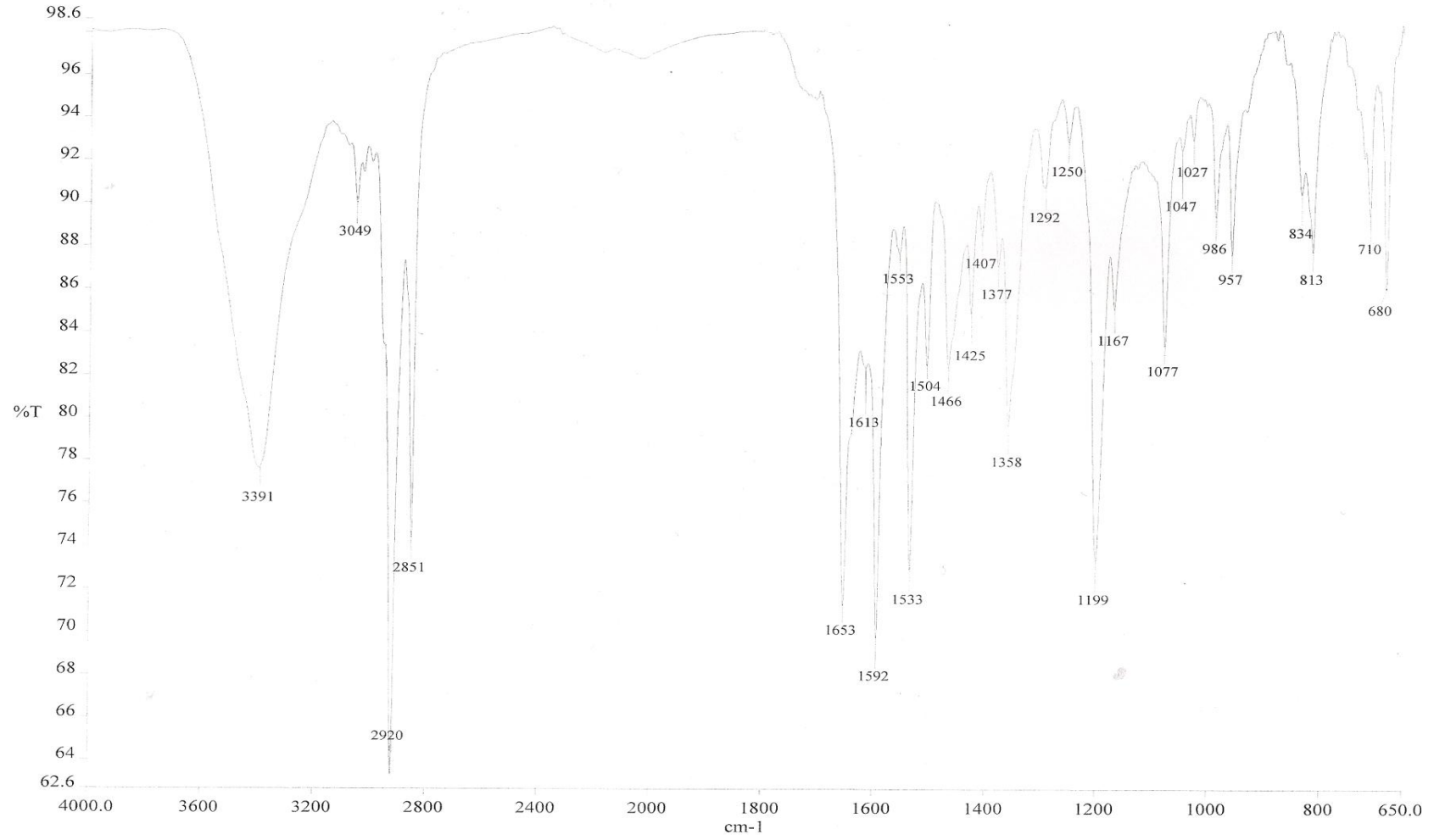


Ek Şekil 46. Bileşik 11'in <sup>13</sup>C NMR spektrumu(APT) (CDCl<sub>3</sub>)

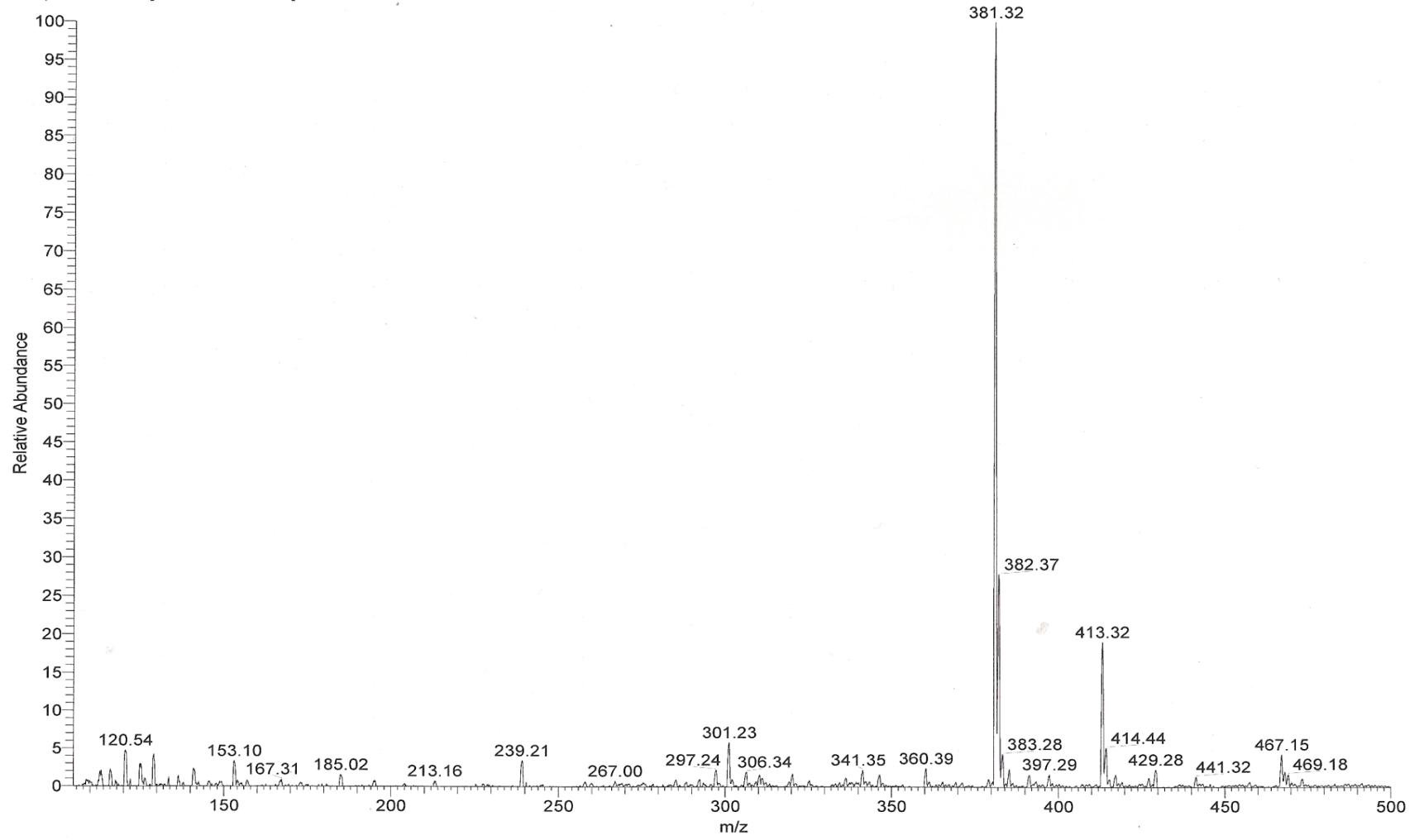
Automation directory:  
Pulse Sequence: COSY



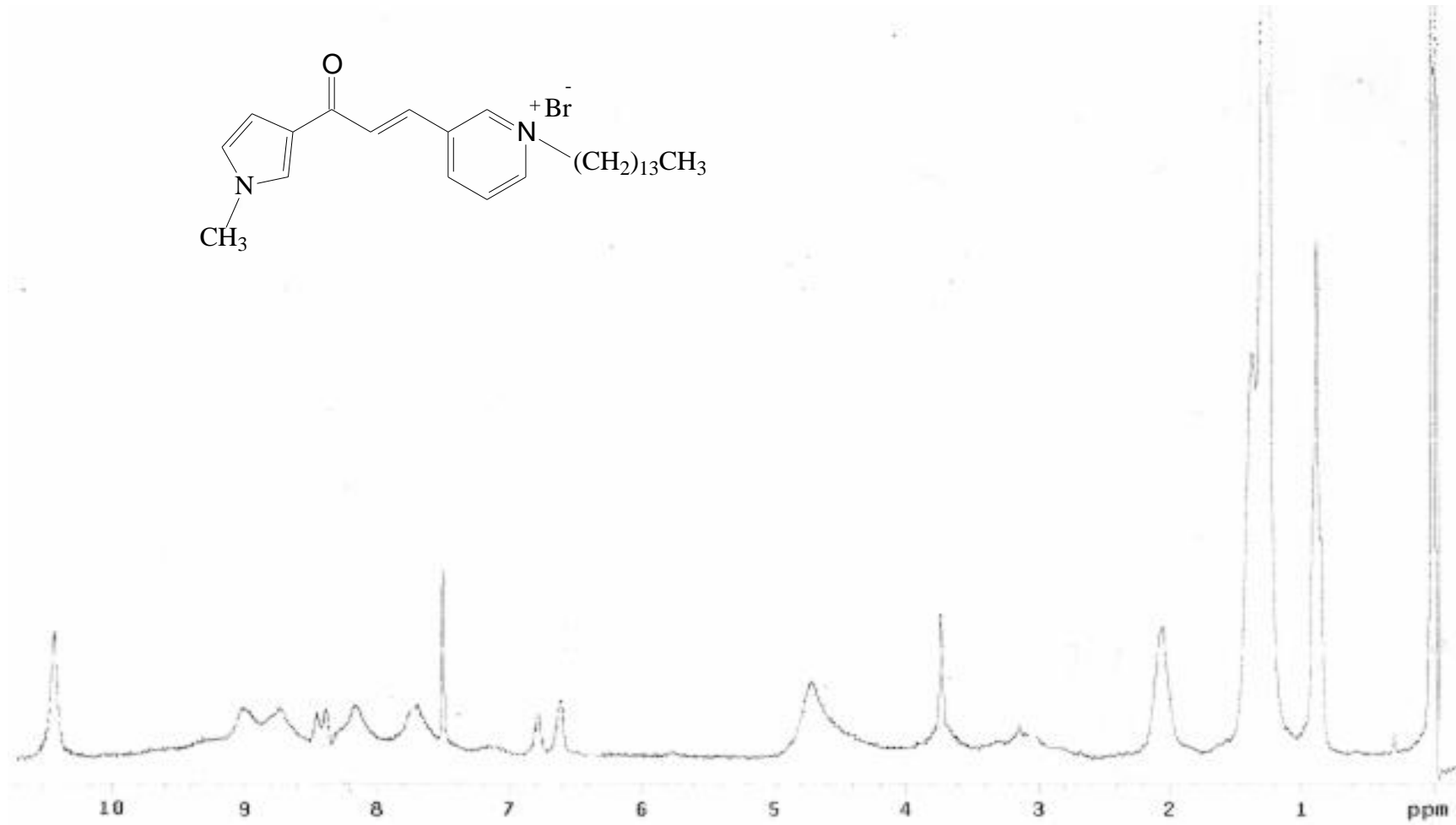
Ek Şekil 47. Bileşik 11'in COSY spektrumu



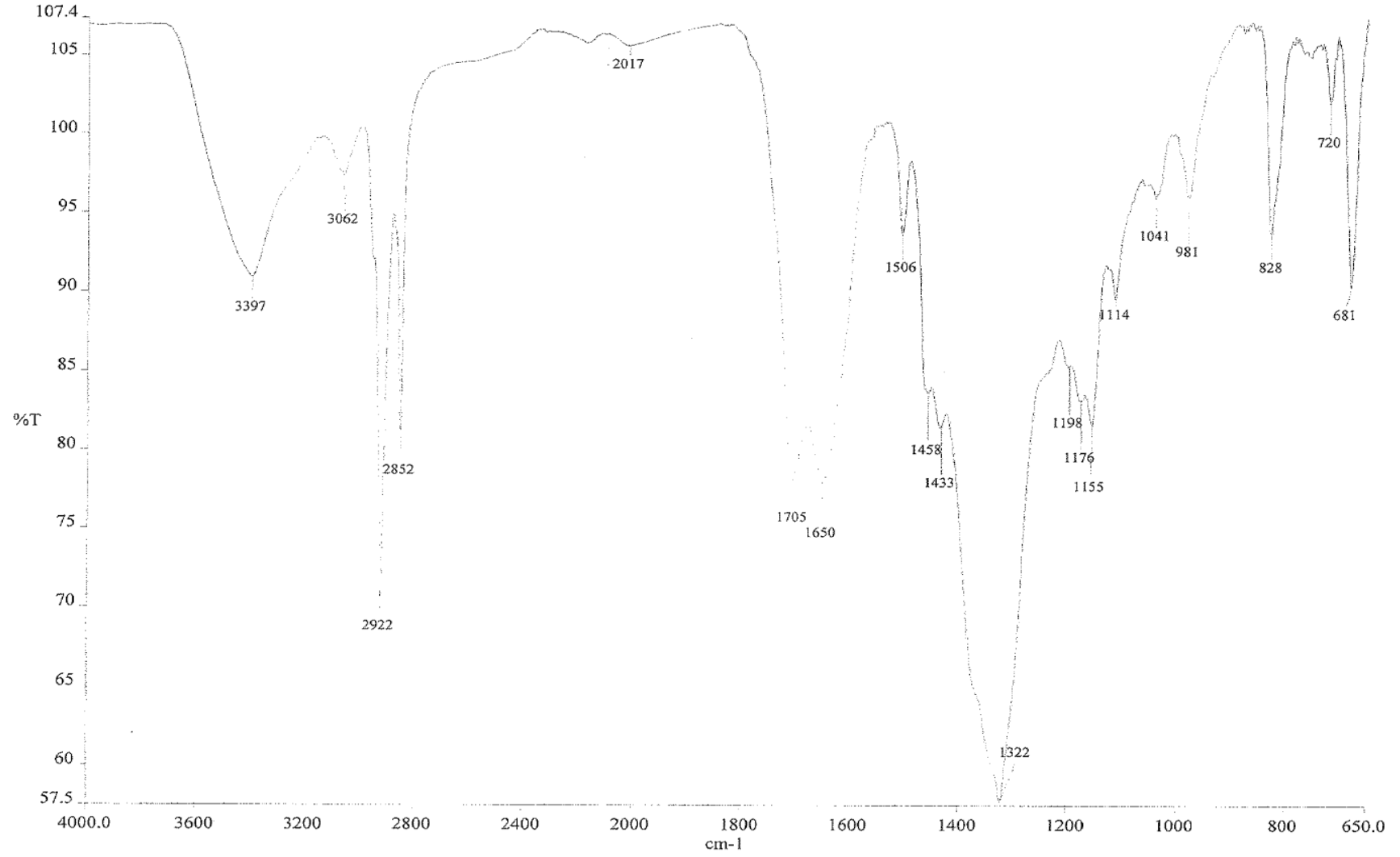
Ek Şekil 48. Bileşik 11'in IR spektrumu (ATR)



Ek Şekil 49. Bileşik 11'in kütle spektrumu (LC-MS/MS)

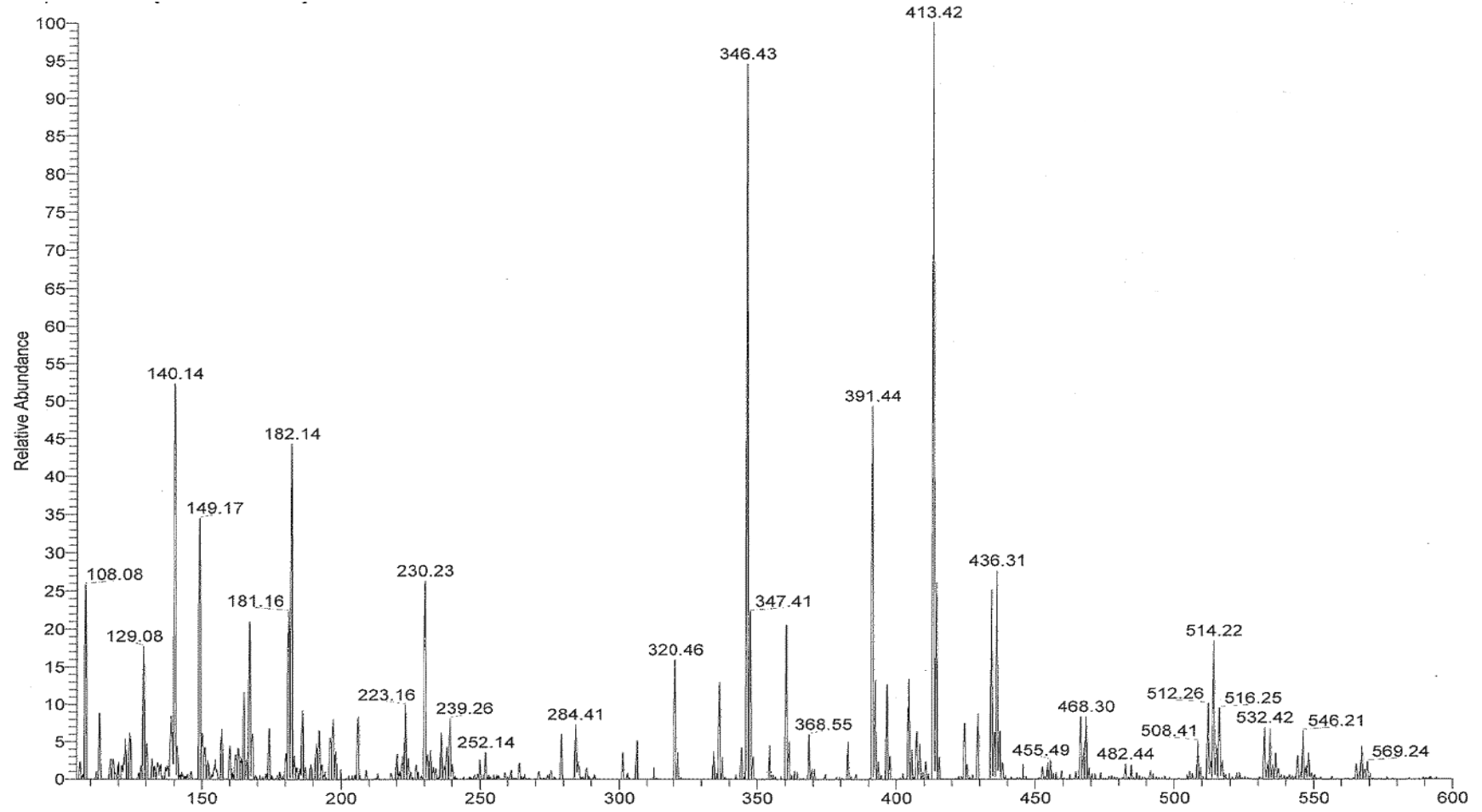


Ek Şekil 50. Bileşik 12'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



Ek Şekil 51. Bileşik 12'in IR spektrumu





Ek Şekil 52. Bileşik 12'nin kütle spektrumu ( LC-MS/MS)

## ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Rize’ de doğdu. İlk öğrenimini İstanbul Kazım Karabekir ilköğretim okulun da , orta öğrenimi Çayeli Atatürk ilköğretim okulun da ve lise öğrenimi ise Rize Anadolu lisesinde tamamladı. 2005 yılında liseden mezun olarak aynı yıl Fatih Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi kimya bölümünü burslu kazandı. 2009 yılında mezun oldu ve aynı yıl Rize Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi kimya bölümünde yüksek lisansa başladı.