

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

İNDOL TÜREVİ AZAKOLKONLARIN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mahmut KEŞİR

MART-2010

TRABZON

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

İNDOL TÜREVİ AZAKOLKONLARIN SENTEZİ

Mahmut KEŞİR

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünce
“Yüksek Lisans (Kimya)”
Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 20.01.2010
Tezin Savunma Tarihi : 09.03.2010**

**Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Neşe DOĞAN
Jüri Üyesi : Prof. Dr. Nurettin YAYLI
Jüri Üyesi : Doç. Dr. Şule BAHÇECİ**

Enstitü Müdürü : Prof. Dr. Salih TERZİOĞLU

Trabzon 2010

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, K.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Yüksek Lisans Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Yüksek Lisans tez danışmanlığımı üstlenen, çalışmalarımın yürütülmesinde, değerlerli zamanlarını ayıran, tecrübe ve bilgileri, esirgemediği düşünsel desteği ile bana yardımcı olan, tezimin yazılmasında ve düzenlenmesinde benden hiçbir emeğini esirgemeyen değerli hocam Yard. Doç. Dr. Neşe DOĞAN'a, anabilim dalı başkanı sayın Prof. Dr. Nurettin YAYLI'ya, sayın Doç. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ ve Doç. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ'a teşekkür ederim.

Yüksek lisans çalışmam boyunca benden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen ve çalışma grubu arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ediyorum.

Yüksek lisans eğitimim süresince bana emeği geçen Kimya Bölümünün değerli öğretim üyelerine, Araştırma Görevlisi ve Yüksek Lisans-Doktora arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Mahmut KEŞİR
Trabzon 2010

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET.....	IV
SUMMARY.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
SEMBOLLER DİZİNİ.....	VIII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Kalkonoidler.....	2
1.3. Kalkon ve Benzeri Bileşiklerin Adlandırılmaları.....	3
1.3.1. Kalkon Bileşiklerinin Literatür Özeti.....	4
1.4. Azakalkonlar.....	6
1.5. Kalkon Epoksitleri.....	7
1.5.1. Epoksidasyon.....	8
1.6. Yapı Aydınlatılmasında Kullanılan Teknikler.....	9
1.7. Kromatografi.....	9
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	10
2.1. (2E)-3-(1H-indol-3-il)-1-piridin-3-ilprop-2-en-1-on (1).....	10
2.2. (2E)-3-(1H-indol-3-il)-1-piridin-4-ylprop-2-en-1-on (2).....	11
2.3. [3-(1H-indol-3-il)oksiran-2-il](piridin-3-il)metanon (3).....	11
2.4. [3-(1H-indol-3-il)oksiran-2-il](piridin-4-il)metanon (4).....	12
2.5. Antimikrobiyal Aktivite Tayini.....	12
3. BULGULAR.....	13
4. TARTIŞMA.....	18
5. SONUÇLAR.....	21
6. ÖNERİLER.....	22
7. KAYNAKLAR.....	23
8. EKLER.....	27
ÖZGEÇMİŞ	

ÖZET

Bu çalışmada doğada bulunan kalkonların benzerleri olarak bazı indol halkası da içeren azakalkonlar *(2E)*-3-(1*H*-indol-3-il)-1-piridin-3-ilprop-2-en-1-on (1), *(2E)*-3-(1*H*-indol-3-il)-1-piridin-4-ilprop-2-en-1-on(2) sentezlendi. Elde edilen azakalkonların epoksidasyonu sonucu literatür araştırmasıyla yeni oldukları bilinen, kalkon epoksitleri [3-(1*H*-indol-3-il)oksiran-2-il](piridin-3-il)metanon (3), 4 [3-(1*H*-indol-3-il)oksiran-2-il](piridin-4-il)metanon (4)elde edildi. Çalışmadaki tüm bileşikler literatürdeki bilinen metodlara göre sentezlendi.

Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları FT-IR, NMR teknikleri kullanılarak aydınlatıldı.

Sentezlenen bileşiklerin antimikrobial özellikleri araştırıldı. (1,2) bileşiklerinde orta (3,4) bileşiklerinde düşük derecede aktivite gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Azakalkon, Kalkon epoksit, Epoksidasyon, Antimikrobial aktivite.

SUMMARY

Synthesis of Indole Derivatives Azachalcones

In this work some azachalcones with indol functionalitie (1,2) were synthesized to the methods in the literatures. Epoxidation of this compounds give chalkon epoxides (3,4). The compound in this study were synthesised according to the known methods.

The structures of the synthesized compounds were identified using FT- IR, NMR techniques.

Antibacterial properties of the compounds synthesised (1,2) were investigatied. Moderate antimicrobial activity is seen for compound(3,4).

Key Words: Azachalcone, Chalcone epoxides, Epoxidation, Antimicrobial activity.

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Kalkon (1), Azakalkon (2) ve Flavon (3) molekülleri	1
Şekil 2. Kalkon	2
Şekil 3. Kalkon ve türevi bileşiklerin adlandırılmaları.....	3
Şekil 4. Azakalkon.....	6

TABLÖLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Kullanılan ve Sentezlenen Maddeler.....	13
Tablo 2. Sentezlenen Bileşiklerin IR verileri (KBr, cm ⁻¹).....	14
Tablo 3. 1 ve 2 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Tablosu.....	15
Tablo 4. 3 ve 4 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Tablosu.....	16
Tablo 5. Sentezlenen Bileşiklerin Mikrobiyolojik aktivite tablosu	17

SEMBOLLER DİZİNİ

ACD	: Advanced Chemistry Development
AM1	: Austin Model 1
Amp.	: Ampicillin
APT	: Karbon türünü söyleyen spektrum
Bc	: Bacillus cereus
Ca	: Candida albicans
CHCl ₃	: Kloroform
d	: Dublet
DBU	: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DF	: Doğal Fosfat
Ea	: Enterobacter aeruginosa
Ec	: Escherichia coli
Ef	: Enterococcus faecalis
E.N.	: Erime Noktası
EtOAc	: Etil asetat
EtOH	: Etanol
Flu.	: Fluconazole
Hz	: Hertz
IR	: İnfrared (spektroskopi)
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
MeOH	: Metanol
MHz	: Megahertz
NMR	: Nükleer magnetik rezonans
Pa	: Pseudomonas aeruginosa
R _f	: Alıkonma faktörü
s	: Singlet
Sa	: Staphylococcus aureus
Sc	: Saccharomyces cerevisiae
t	: Triblet
THF	: Teteahidrofuran

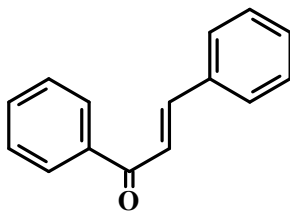
TMS	: Tetrametilsilan
UV	: Ultra viyoleet spektrumu
UV	: Ultra viyoleet spektrometrisi
Vis	: Görünür bölge
Yp	: Yersinia pseudotuberculosis
°C	: Santigrat derece
µL	: Mikrolitre
mL	: Mililitre
µg	: Mikrogram
δ	: Kimyasal kayma değeri
λ	: Dalga boyu (nm)
^1H NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans spektrumu
^{13}C NMR	: Karbon sayısını veren spektrum

1. GENEL BİLGİLER

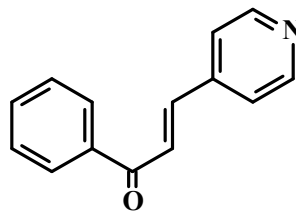
1.1. Giriş

Doğada birçok heterosiklik bileşikler vardır ve bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri ilaç sanayinde önemli bir yer tutmaktadır. Doğada sınırsız sayıda bitki mevcut olup; yine sınırsız sayıda bileşik, bitkiler tarafından biyosentetik olarak sentezlenmektedir. Bu bileşiklerin çoğu fenol kökenli bileşiklerdir. Yapılan araştırmalara göre; dünya yüzeyindeki bitki örtüsü tarafından üretilen fenolik bileşik sayısı 8000'in üzerindedir [1, 2]. En çok tanınan doğal fenolik bileşiklerden olan “flavonoidler” Ar-C₃-Ar bileşik sınıfındandır (Şekil 1 Kalkon, 1). 1936 Yılında limon kabuğundan elde edilen flavanoid içeren bir karışımın P vitamini aktivitesi gösterdiğinin anlaşılmasından itibaren bu tür bileşiklere olan ilgi gittikçe artmıştır. Flavonoidler bitkilerde oldukça yaygın olup çok geniş biyolojik aktivite göstermektedirler. Özellikle yenilebilir bitkilerin birçoğunda bulunmaları ve sağlık açısından faydalı olmaları nedeniyle dikkat çeken doğal bileşikler arasında önemli bir yere sahiptirler. Bitkileri UV ışımının zararlı etkisinden korumaları, antioksidan özellikleri bakımından önemli etkiye sahip olmaları, enzim inhibitörlüğü ve iltihaba karşı savunma gibi bir dizi önemli işlevin yerine getirilmesinde görev yaptıkları belirlenmiştir.

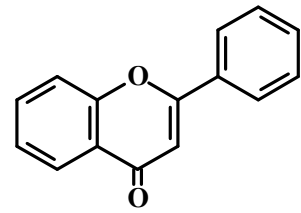
C₃ kısmının yükseltgenme derecesine göre farklı alt birimler meydana gelir. Bitkilerden izole edilebilen doğal bileşiklerin önemli bir bölümünü oluşturan “kalkonlar” da yine Ar-C₃-Ar yapısındadır (Şekil 1 Azakalkon, 2). Kalkonlar, flavonoidlerin sentezinde kullanılan en önemli başlangıç maddeleridir. Kalkon bileşiklerinin fenil halkasında azot atomu bulunması durumunda; bileşikler heterohalkalı bileşiklerden olup (E/Z)-2, 3- veya 4-azakalkon olarak adlandırılırlar (Şekil 1 Flavon, 3).



Kalkon (1)



Azakalkon (2)



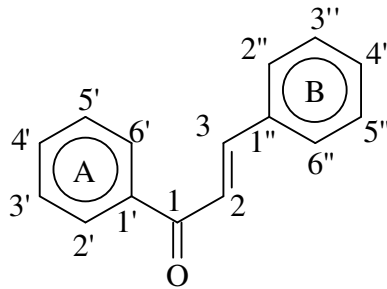
Flavon (3)

Şekil 1. Kalkon (1), Azakalkon (2) ve Flavon (3) molekülleri

Yapılan pek çok araştırma, flavonoid türü fenolik bileşiklerin, sebze ve meyvelerin renginden sorumlu bileşikler olduğunu göstermiştir [5, 6, 7]. Flavonoidlerle birlikte, Kalkonlar ve yapısal analogları olan azakalkonlar, kanser önleyici [9, 26], iltihap kurutucu [10, 11], ağrı kesici, ateş düşürücü [12], sitotoksit [13], anti oksidan [14], tümör yok edici [15, 16] ve mikrop öldürücü [17] olarak oldukça geniş alanda biyolojik aktivite gösterirler. Ayrıca bu sınıf bileşikler ilaç tatlandırıcılarında, güneş kremlerinde, böcek öldürücülerde ve yiyecek katkı maddelerinde de kullanılmaktadır [3, 18]. Kalkon türevlerinin Ru(II) kompleks bileşiklerinin AIDS'e karşı önleyici etki yaptığı son yıllarda pek çok araştırma ile ortaya konmuştur. Bunun yanı sıra kalkon sınıfından olan, 2-metoksi-3-metil-4,6-dihidroksi-5-(3'-hidroksi)sinnamoilbenzaldehit AIDS ilacı olarak kullanıldığı bilinmektedir [19, 20].

1.2. Kalkonoidler

1,3-diarilprop-2-en-1-on iskeleti içeren tüm bileşiklere “kalkon” denir. Bu bileşiklerin karakteristik özellikleri, propan zincirinde olefinik bağ ve keto grubunun bulunmasıdır. Köprü karbon atomları, karbonil fonksiyonel grubu C- α ve C- β olarak işaretlenir. Merkez karbon atomu C- α , A halkasına komşu olan C- β' ve B halkasına komşu olan ise C- β olarak tanımlanır [21,22]. Kalkonlar ve dihidrokalkonlar (kalkanonlar), C₆-C₃-C₆ iskeletine sahip, merkez heterosiklik halkası bulunmayan bileşiklerdir. Bu bileşiklerin adlandırılmalarını sağlayan numaralandırma sistemi farklıdır. IUPAC'a göre A halkası karbonları üstel olarak, B halkası karbonları ise üstelsiz rakamlarla numaralandırılır [23], (Şekil 2).

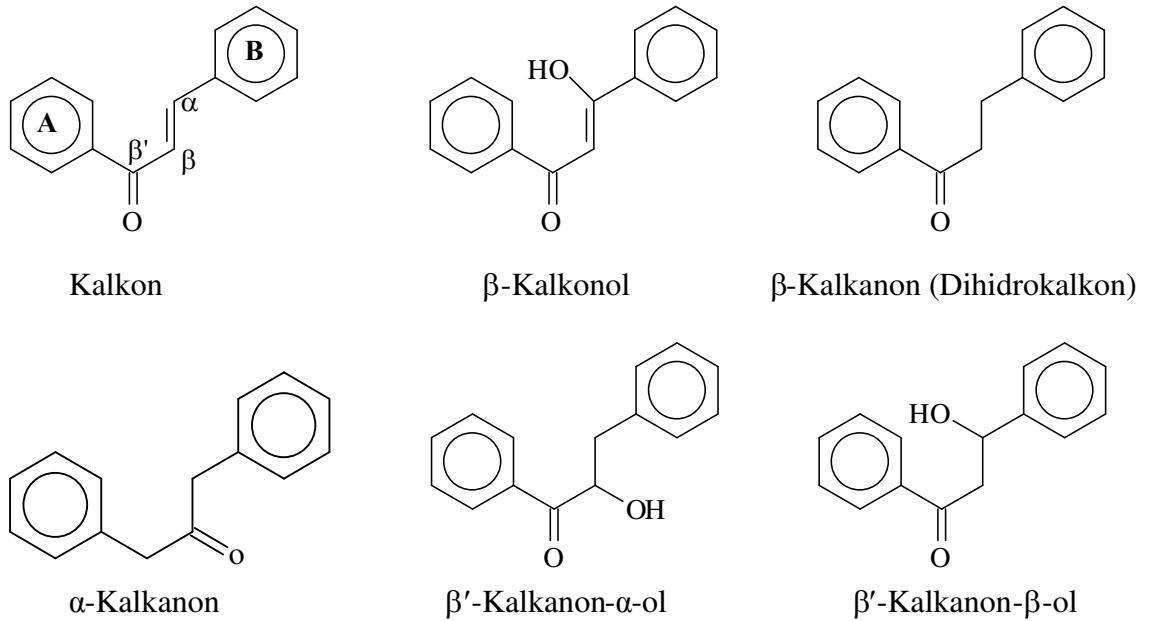


Şekil 2. Kalkon

Literatürde bu tür maddelerin doğal kaynaklardan elde edilmesinin yanında bazılarının da sentezlerinin yapıldığı bildirilmiştir. Bu kalkonoid türü maddeler geniş bir alanda biyolojik aktivite göstermektedirler. Literatürlerde kalkonların; antikanser [8, 16, 26], antienflamatuar [11, 12, 13, 28, 29], antibakteriyel [11] antiinvasiv [30], antitüberküloz [25, 31] ve antifungal aktivite gösterdikleri [32]; ek olarak da, anantioksidant, antimalarial, antiparkinsonal, antileishmanyal ve antitümör ajanı oldukları [14, 33, 34, 35, 36, 37] bazılarının ise anti-HIV aktivitesi gösterdikleri bildirilmiştir [19, 20]. Kalkonların kullanım amaçları da çok çeşitlidir ve flavonlar gibi doğal olarak oluşan birçok pigmentin iyi bilinen öncüleridirler. Tıbbi tedavide, polimerlerde, UV-absorbsiyon filtreleri olarak farklı türdeki optik materyallerde, yiyecek endüstrisinde, holografik kayıt teknolojileri gibi birçok uygulama alanında da kullanıldıkları bilinmektedir. Kalkonlar α,β doymamış karbonil grubu içerdiklerinden ve gösterdikleri biyolojik aktiviteden dolayı kalkonlarla ilgili yapılan çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır [40].

1.3. Kalkon ve Benzeri Bileşiklerin Adlandırılmaları

Kalkon ve kalkonoid bileşiklerinin geleneksel isimlendirilmeleri aşağıdaki Şekil 3’de verilmiştir.

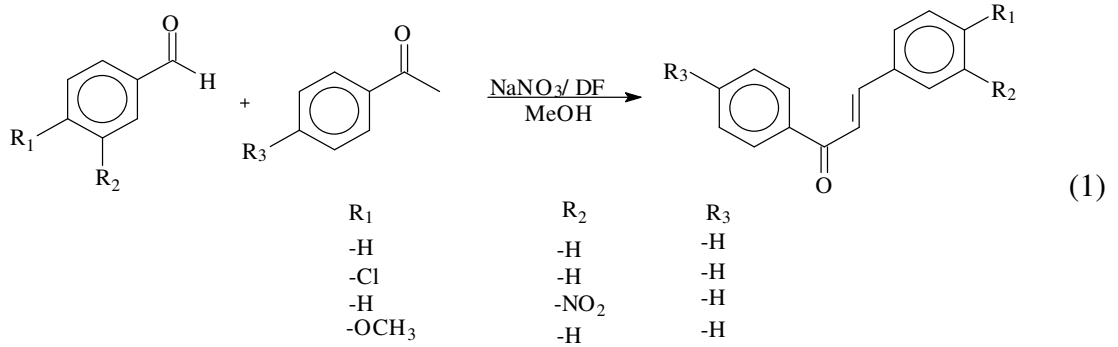


Şekil 3. Kalkon ve türevi bileşiklerin adlandırılmaları

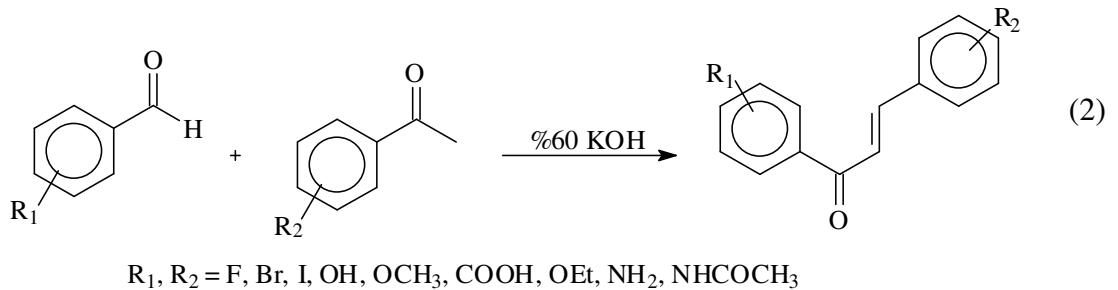
1.3.1. Kalkon Bileşiklerinin Literatür Özeti

Literatürde değişik kalkon sentez yöntemleri rapor edilmiştir. Bunlardan bazıları aşağıda kısaca anlatılmıştır.

Sebti ve grubu, doğal fosfat katkılı katalizörlerle yaptıkları iki çalışmayla kalkon türevi bileşikleri sentezlemeyi başarmışlardır [41]. Önce asetofenon ve benzaldehit türevlerini metanol içerisinde katalitik miktarda doğal fosfat katkılı sodyum nitrat (NaNO_3/DF) ile etkileştirerek kalkonları elde etmişler, ikinci olarak da doğal fosfat katkılı lityum nitrat (LiNO_3/DF) ile etkileştirerek yüksek verimlerde kalkon türevleri sentezlemişlerdir (1), [42].

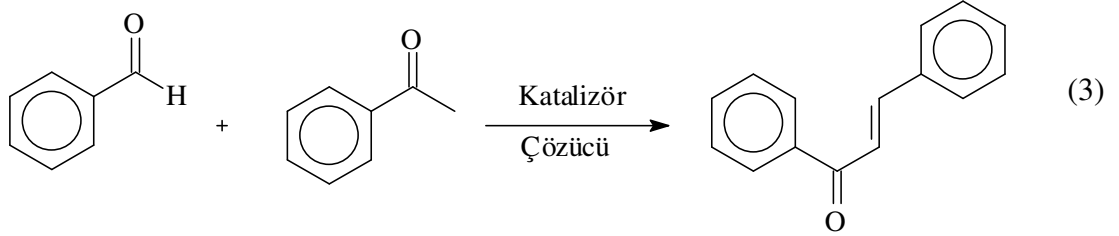


Lin ve grubu alkol içerisindeki asetofenon ve benzaldehit türevlerine % 60'lık KOH çözeltisi damlatmış, oluşan reaksiyon karışımını 2 gün süreyle 0 °C'de muhafaza ettikten sonra karışımı su ile seyreltmış, asetik asitle ile çöken kalkonu süzerek etanol ile kristallendirme ile saf kalkon türevlerini elde etmeyi başarmışlardır (2), [43].

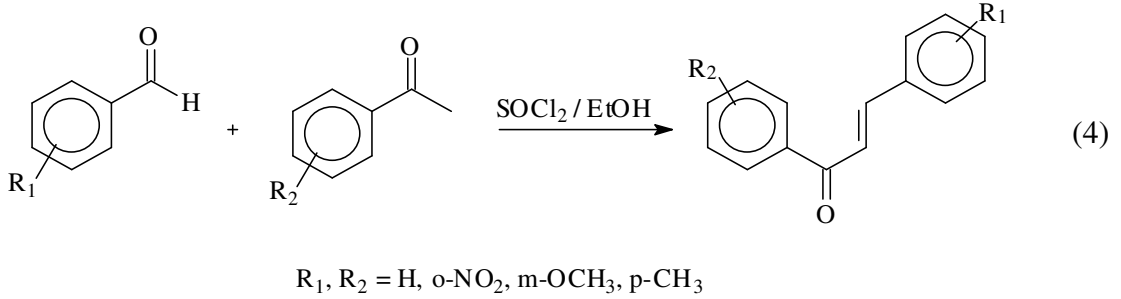


Li, kalkonların sentezinde KOH veya $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ karışımı katalizörlüğünde bir ultrasonik temizleyici su banyosu ile ultrasonik ışınlama yöntemini kullanmışlardır. Bu yöntemde aromatik aldehytleri asetofenonla, etanol içerisinde KOH ile veya metanol

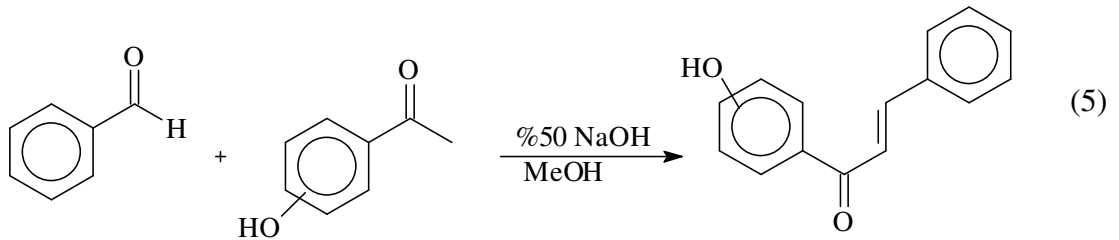
içerisinde $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ karışımı ile değişik sıcaklık ($20\text{--}46^\circ\text{C}$) ve zaman aralıklarında ultrasonik ışınlamayla reaksiyona tabi tutarak % 70–97 arasında değişen verimlerle kalkon türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır (3), [44].



Zhiguo Hu ve grubu yaptıkları çalışmada $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$ reaktifinin aldol kondenzasyonu için iyi bir katalizör olduğunu bildirmişlerdir. Asetofenon ve benzaldehit türevlerini tiyonil klorür ile etanol içerisinde ılıman şartlarda tepkimeye sokarak % 65–95 arasında değişen verimlerle kalkon türevleri elde etmeyi başarmışlardır (4), [48].

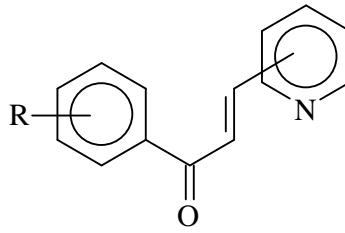


Satyanarayana ve grubu ise kalkon ve türevlerini asetofenon ve benzaldehitlerin metanolde % 50 lik NaOH çözeltisinde bir gece boyunca etkileştirilmesi suretiyle oldukça yüksek verimlerle (%65–98) sentezlemeyi başarmışlardır (5), [39]



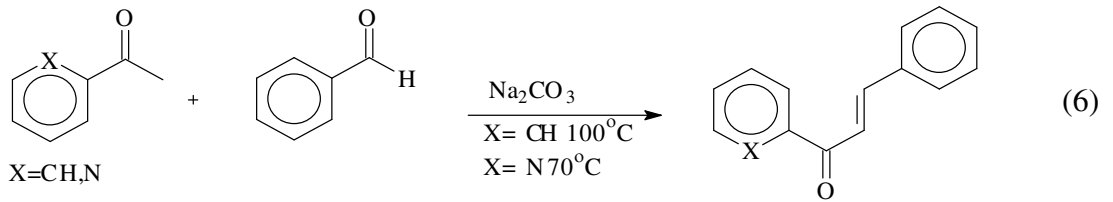
1.4. Azakalkonlar

Kalkonların homologu olan azakalkon bileşikler fenil halkalarından birisindeki (CH) yerine N atomunun bulunduğu bileşiklerdir ve bu bileşikler, azot atomunun bağlı bulunduğu pozisyona göre (E/Z)-2, 3- veya 4-azakalkon olarak adlandırılırlar. Bu bileşiklerin de birçok biyolojik aktiviteleri bildirilmiştir. Azakalkonların antibakteriyal, antimitotik, antituberkulostatik ve antiinflamatuvar aktiviteleri gösterdikleri bilinmektedir [45, 46, 47].

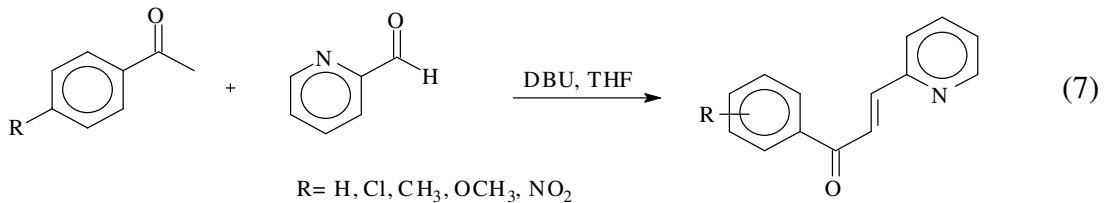


Şekil 4. Azakalkon

Ze Zhang ve grubu azot içeren ketondan ve değişik aldehytlerden yola çıkarak Na_2CO_3 / H_2O ve EtOH-NaOH çözeltilerinde azakalkon türü bileşikler %61–98 verimle elde etmeyi başarmışlardır (6), [49].

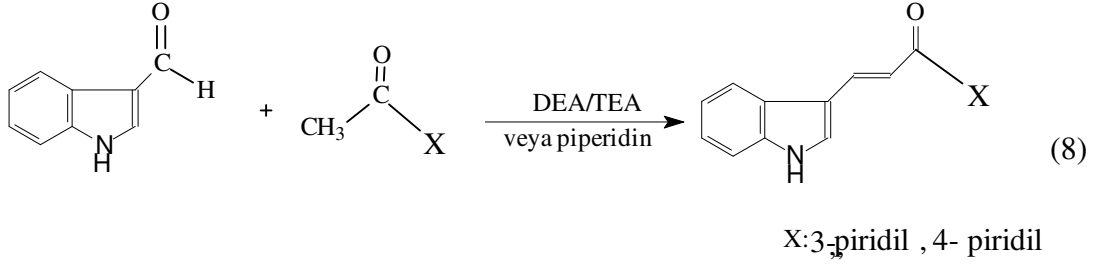


Laura E. Downs ve grubu değişik asetofenon ve karboksialdehytlerden yola çıkarak azakalkon türü bileşikler sentezlemeyi başarmışlardır (7), [50].



Literatürde asetil piridinler ve indol karbaldehitin organik bazlarla susuz ortamda muamele edilmesinden indol türevi azakalkon bileşiklerinin sentezlendiği bildirilmiştir.

Nehad A. Abd El Latif ve ekibi aldehit baz olarak mutlak etanol içinde DEA/TEA karışımında geri soğutucu altında ısıtmak suretiyle, Tsukerman ve arkadaşları ise baz olarak piperidin kullanarak azakalkon türevlerini sentezlemişlerdir. (8) [51,60].

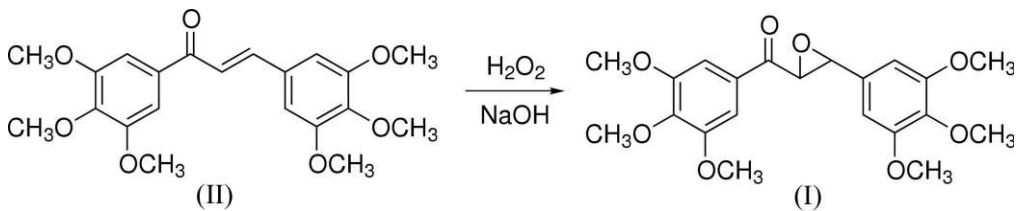


Bu çalışmada organik baz kullanılarak sentezlendiği bildirilen 1 ve 2 bileşiklerini, sulu etanolü ortamda soğukta (0 °C) , baz olarak NaOH veya Na₂CO₃ kullanılmak suretiyle indol türevi azakalkonlar (1, 2 bileşikleri) orta derecede verimlerle sentezlendi.

1.5. Kalkon Epoksitleri

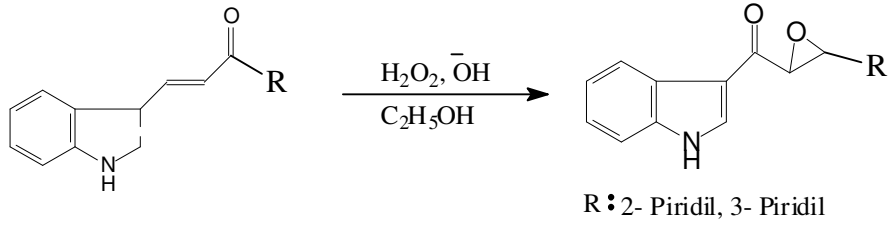
Epoksit fonksiyonunun pek çok doğal bileşiğin yapısında esas fonksiyonel grup olarak yer aldığı ve biyolojik prosesler de önemli rol oynadığı bilinmektedir. Kalkon epoksitlerin doğada bitki flavonoidlerinin biyosentezinde ara ürün oldukları sanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada bakteriden izole edilen bir epoksitin antibakterial etkiye sahip olduğu bildirilmiştir [52, 53, 54]

Kalkonların olefinik bağının oksidasyonu sonucu oluşan kalkon epoksitlerinin bazı hücre dışı çalışmalarda çeşitli biyolojik aktivite gösterdikleri bildirilmiştir[8]. Nitekim son yıllarda yapılan bir çalışmada sentezlenen bir kalkon epoksitinin bazı hücre dışı incelemeler sonucu antikanser etki göstermiştir [26].



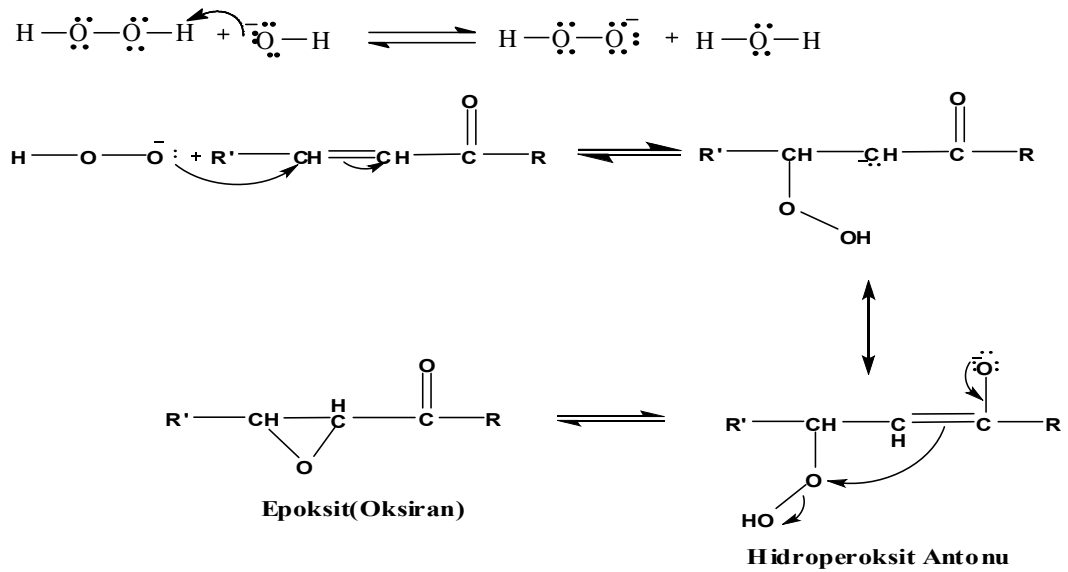
Kalkonların olefinik bağının oksidasyonu sonucu oluşan kalkon epoksitlerinin reaktif oksiran halkası ve karbonil grubuna sahip oldukları için potansiyel biyolojik aktif çeşitli bileşiklerin sentezi için oldukça kullanışlı başlangıç maddelerdirler. [26,55,56,57]

Bu çalışmada 1 ve 2 nolu kalkonların sulu etanollü bazik ortamda hidrojen peroksit ile muamele edilmesi sonucu iki adet yeni kalkon epoksiti sentezlenmiştir.



1.5.1. Epoksidasyon

Polar konjuge sistemlere hidrojenperoksit katılması sonucu epoksitler oluşur. Hidrojenperoksit elektronca zengin alkenlere ve aldehitlere katılmadığı, sadece polar konjuge aldehit ve ketonlara katılabildiği bilinmektedir. Tepkime nükleofiliktir ve baz katalizörlüğünde gerçekleşir [58].



1.6. Yapı Aydınlatılmasında Kullanılan Teknikler

Bir bileşik değişik yöntemlerle izole edildikten veya sentezlendikten sonra değişik cihazlar ve ölçüm araçları ile fiziksel ölçümler yapılarak spektroskopik işlemlerle bileşiklerin yapıları hakkında bilgi edinilir. Burada kullanılan değişik tanıma yöntemleri farklı özellikleri ölçmede kullanılan yöntemlerdir.

IR spektroskopisi bağlar arasındaki titreşimlere göre fonksiyonel grup hakkında bilgi verir. Bizim sentezlerimizde elde ettiğimiz bileşiklerde aromatiklik, karbonil ve hidroksi grupları olduğundan dolayı karboniller için IR spektrumlarındaki absorpsiyon bantları 1500–1600 ve 1620–1670 cm^{-1} civarında, aza kalkonoidlerde bulunan N-H grubu 3300–3450 cm^{-1} 'de pikler gözlenmektedir.

UV spektrumu ise 200–380 nm dalga boyu aralığında elektronik geçişleri ölçer.

MS spektroskopisi bileşiğin kütlesini tayin etmede kullanılan yöntemdir. Kalkonoidlerin çoğu 100–230 °C aralığında yeterli oranda buharlaşıp ve kararlı hale geçmesine rağmen polar polihidroksi kalkonoidler gaz haline geçemezler. Bu tür kalkonoidlerin daha kolay gaz haline geçen türevleri oluşturulması gerekir. Bunun için permetilasyon, perasetilasyon, pertrifloroasetilasyon ve permetilsilizasyon uygulanan genel metotlardır.

NMR spektroskopisi çekirdeğin manyetik özelliklerine dayanarak genelde ^1H ve ^{13}C kimyasal kayma değerleri hakkında bilgi verir. NMR teknikleri bileşiklerin yapısının aydınlatılmasında geniş şekilde kullanılan bir spektroskopi yöntemidir. NMR ölçümleri bir boyutlu ve iki boyutlu NMR teknikleri şeklinde iki gruba ayrılır.

Elementel Analiz Cihazı, bileşiklerin C,H,N,S yüzdelerini vererek kantitatif olarak maddenin bileşim yüzdesi hakkında bilgi verir.

1.7. Kromatografi

Kromatografi, kimyasal bir karışımın bileşenlerinin biri sabit faz ve diğeri hareketli faz olmak üzere birbiriyle karışmayan iki faz arasında değişik hızlarda hareket etmelerine dayanarak yapılan bir ayırma, saflaştırma ve teşhis yöntemidir. Kromatografik analizlerin esası bileşiklerin fiziksel ve kimyasal özelliklerindeki farklılıklardan yararlanarak bir karışımı oluşturan bileşiklerin birbirinden ayrılmasıdır

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları; K.T.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Moleküler Spektroskopi Laboratuvarında, Perkin-Elmer 1600 FTIR IR spektrofotometresinde, NMR spektrumları; K.T.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Varian Mercury 200 MHz NMR cihazında alınmıştır. Erime noktaları Büchi erime noktası tayin cihazında belirlenmiştir. Erime noktalarına Gallenkamp MPD–350 marka erime noktası cihazı kullanılmıştır.

Bu çalışmalarda Merck ve Sigma-Aldrich marka kimyasallar kullanılmıştır.

Mikrobiyolojik aktivite çalışması Rize Fen-Edebiyat Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarında Doç. Dr. Şengül Alpay tarafından yapılmıştır.

2.1. (2E)-3-(1H-indol-3-il)-1-piridin-3-ilprop-2-en-1-on (1)

Yöntem 1:

Yuvarlak dipli kuru bir balon içine (2,5 mmol, 0.362 g) indol - 3- karboksialdehit alındı. Üzerine 10 ml. saf su ilave edildi ve içine magnet atılarak karıştırılmaya bırakıldı. Aldehit çözeltisinin üzerine 50°C saf suda çözölmüş %20 lik 5 ml. Na₂CO₃ çözeltisi ilave edildi. Üzerine 5 ml suda çözölmüş (2,5 mmol, 0,302 g) metil-3- piridil keton damla damla ilave edildi ve reaksiyon 70°C karıştırılmaya bırakıldı.14 saat sonra reaksiyon İTK’da kontrol edilerek sonlandırıldı. Oluşan çökelek vakumda süzölür suyla yıkandı ve kolon kromatografisiyle ayrıldı.(Etil asetat: kloroform; 1:2) Soğuk etanoldan kristallendirildi. Vakum desikatöründe kurutuldu ve tartım alındı. Verim: 0,291 g %47; e.n.255–257 °C.

IR (KBr) : Ek Şekil 1

¹H-NMR : Ek Şekil 2

¹³C-NMR : Ek Şekil 3

Yöntem 2 :

Yuvarlak dipli kuru bir balon içine (2,5 mmol, 0.362 g) indol - 3- karboksialdehit alındı. Üzerine 10 ml. saf su ilave edildi ve içine magnet atılarak karıştırılmaya bırakıldı. Aldehit çözeltisinin üzerine %10 luk 5 ml. NaOH çözeltisi ilave edildi. Üzerine 5 ml suda çözölmüş (2,5 mmol, 0,302 g) metil -3- piridil keton damla damla ilave edildi ve reaksiyon

karıştırılmaya bırakıldı.4 saat sonra reaksiyon İTK'da kontrol edilerek sonlandırıldı. Oluşan çökelek vakumda süzülüp suyla yıkandı ve kolon kromatografisiyle ayrıldı.(Etil asetat: kloroform; 1:2) Soğuk etanoldan kristallendirildi. Vakum desikatöründe kurutuldu ve tartım alındı. Verim: 0,403g. %65 e.n. 255–257 °C

2.2. (2E)-3-(1H-indol-3-il)-1-piridin-4-ilprop-2-en-1-on (2)

Yöntem 1:

Yuvarlak dipli kuru bir balon içine (2,5 mmol, 0.362 g) indol - 3- karboksialdehit alındı. Üzerine 10 ml. saf su ilave edildi ve içine magnet atılarak karıştırılmaya bırakıldı. Aldehit çözeltisinin üzerine 50°C saf suda çözülmüş %20 lik 5 ml. Na₂CO₃ çözeltisi ilave edildi. Üzerine 5 ml suda çözülmüş (2,5 mmol, 0,302 g) 4-metil piridil keton damla damla ilave edildi ve reaksiyon 70°C karıştırılmaya bırakıldı. 3 saat sonra reaksiyon İTK ' da kontrol edilerek sonlandırıldı. Oluşan çökelek vakumda süzülür suyla yıkandı ve kolon kromatografisiyle ayrıldı.(Etil asetat: kloroform; 1:2) Soğuk etanoldan kristallendirildi. Vakum desikatöründe kurutuldu ve tartım alındı. Verim: 0,341 g. %55 e.n. 273–275 °C

Yöntem 2:

Yuvarlak dipli kuru bir balon içine (2,5 mmol, 0.362 g) indol - 3- karboksialdehit alındı. Üzerine 10 ml. saf su ilave edildi ve içine magnet atılarak karıştırılmaya bırakıldı. Aldehit çözeltisinin üzerine %10 luk 5 ml. NaOH çözeltisi ilave edildi. Çözelti bir süre karıştırıldıktan sonra buz banyosuna alınarak üzerine 5 ml suda çözülmüş (2,5 mmol, 0,302 g) 4- asetil piridin damla damla ilave edildi. Reaksiyon İTK'da kontrol edilerek sonlandırıldı. Oluşan çökelek, suyla yıkanır vakumda süzülür ve kolon kromatografisiyle ayrıldı (Etil asetat: kloroform; 1:2)Etanolden kristallendirildi. Verim: 0,471 g. %76 e.n. 273–275°C

IR (KBr) : Ek Şekil 4

¹H-NMR : Ek Şekil 5

¹³C-NMR : Ek Şekil 6

2.3. [3-(1H-indol-3-yl)oksiran-2-il](piridin-3-il)metanon (3)

(2E)-3-(1H-indol-3-il)-1-piridin-3-ilprop-2-en-1-on (0.44 mmol, 110 mg) 2 ml etanol içinde bir buz banyosunda 5 dakika kadar soğutuldu. Üzerine 2 M 0.110 ml sulu

NaOH çözeltisi ve 0.070 ml H₂O₂ (%30'luk H₂O₂) çözeltisi damla damla ilave edildi. Karışım, buz banyosunda oda sıcaklığına gelip erimesine müsaade edildi ve 6 saat karıştırıldı. Reaksiyon İTK 'ile kontrol edilerek karıştırılmaya bırakıldı. Oluşan beyaz çökelek vakumda süzüldü buzlu etanolde yıkandı ve eter-etanolden (1:3) yeniden kristallendirildi. Vakum desikatöründe kurutuldu ve tartım alındı. Verim: 0.044 g. %37 e.n 192–195 °C

IR (KBr) : Ek Şekil 7

¹H-NMR : Ek Şekil 8

¹³C-NMR : Ek Şekil 9

2.4. [3-(1*H*-indol-3-il)oksiran-2-il](piridin-4-il)metanon (4)

(2*E*)-3-(1*H*-indol-3-il)-1-piridin-4-ilprop-2-en-1-on (0.44 mmol, 110 mg) 2 ml etanol içinde bir buz banyosunda 5 dakika kadar soğutuldu. Üzerine 2 M 0.110 ml sulu NaOH çözeltisi ve 0.070 ml H₂O₂ (%30'luk H₂O₂) çözeltisi damla damla ilave edildi. Karışım, buz banyosu oda sıcaklığına gelip erimesine müsaade edildi ve 4 saat karıştırıldı. Reaksiyon İTK 'ile kontrol edilerek karıştırılmaya bırakıldı. Oluşan beyazımsı çökelek vakumda süzüldü. Buzlu etanolde yıkandı ve eter-etanolden (1:3) yeniden kristallendirildi. Vakum desikatöründe kurutuldu ve tartım alındı. Verim: 0.046 g. %40 e.n 198–201 °C

IR (KBr) : Ek Şekil 10

¹H-NMR : Ek Şekil 11

¹³C-NMR : Ek Şekil 12

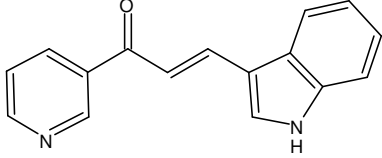
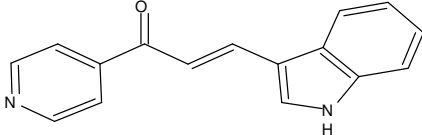
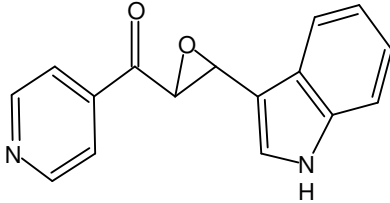
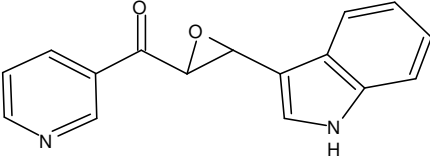
2.5. Antimikrobiyal Aktivite Tayini

Test için kullanılan mikroorganizmaların tümü Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsünden (Ankara, Türkiye) alındı: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Enterobacter aeruginosa* ATCC 13048, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *Pseudomonas auroginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Bacillus cereus* 709 ROMA, *Candida albicans* ATCC 60193 ve *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251. Sentezlenen tüm bileşikler dimetilsülfoksit (DMSO) içinde çözülerek(10 mg/ml) stok çözeltileri hazırlandı.

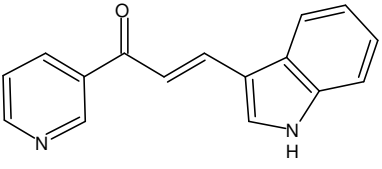
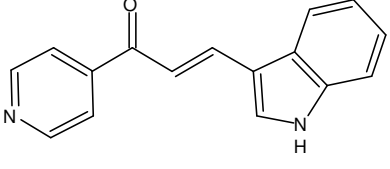
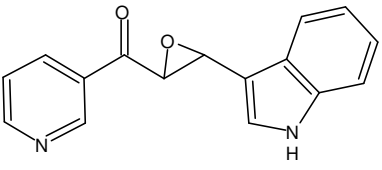
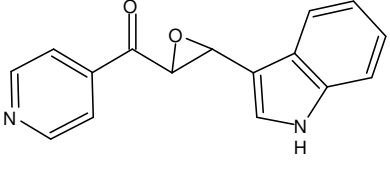
3. BULGULAR

Bu çalışmada elde edilen yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmaları için FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, spektroskopisi ve ACD NMR programı kullanılarak aydınlatıldı. Sentezlenen başlangıç ve yeni bileşiklerin formülleri Tablo 1 de toplu olarak sunulmuştur.

Tablo 1. Sentezlenen Maddeler

 1) (2E)-3-(1H-indol-3-yl)-1-pyridin-3-ylprop-2-en-1-on	 2) (2E)-3-(1H-indol-3-yl)-1-pyridin-4-ylprop-2-en-1-on
 3) [3-(1H-indol-3-yl)oksiran-2-il](piridin-4-il)metanon	 4) [3-(1H-indol-3-yl)oksiran-2-il](piridin-3-il)metanon

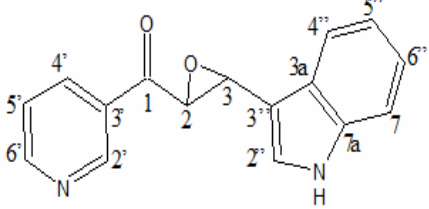
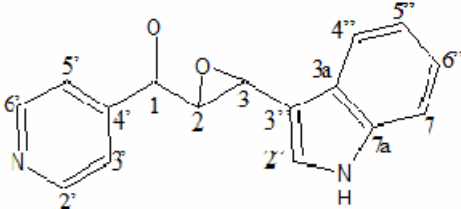
Tablo 2. Sentezlenen Bileşiklerin IR verileri (KBr, cm^{-1})

Bileşik No	NH	α, β Doymamış C=O	C-O	CH=CH (sp^2 CH)
 1	3413	1635	-	3043
 2	3322	1646	-	3065
 3	3340	-	1240	3093
 4	3321	-	1240	3065

Tablo 3. 1 ve 2 Bileşğinin ^{13}C -NMR Tablosu

	(2<i>E</i>)-3-(1<i>H</i>-indol-3-il)-1-piridin-3-ilprop-2-en-1-on 1	(2<i>E</i>)-3-(1<i>H</i>-indol-3-il)-1-piridin-4-ilprop-2-en-1-on 2
	δ_{C} (ppm)	δ_{C} (ppm)
1	191,064	189,064
2	119,541	115,272
3	146,547	151,330
2'	148,069	145,378
3'	130,312	113,559
4'	137,289	141,622
5'	125,837	113,559
6'	154,449	145,378
2''	122,128	121,319
3''	110,102	105.000
3a	120,187	125,705
4''	119,541	113,266
5''	110,102	115,272
6''	112,223	123,662
7	124,714	135,296
7a	136,853	138,305

Tablo 4. 3 ve 4 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Tablosu

	[3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)oksiran-2-il](piridin-3-il)metanon	[3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)oksiran-2-il](piridin-4-il)metanon
		
	δ_{C} (ppm)	δ_{C} (ppm)
1	198,646	196,246
2	61,128	61,911
3	52,371	52,370
2'	150,621	147,621
3'	130,312	116,031
4'	135,183	138,689
5'	123,658	116,031
6'	154,459	147,621
2''	124,714	124,344
3''	118,441	118,375
3a	125,837	126,837
4''	124,714	121,628
5''	123,828	121,147
6''	123,658	123,682
7	114,342	114,342
7a	138,689	138,654

Tablo 5. Sentezlenen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Aktivite tablosu

Numara	Stok µg/ml	Mikroorganizmalar ve İnhibisyon Bölgesi (mm)								
		Ec	Ea	Yp	Pa	Sa	Ef	Bc	Ca	Sc
1	10.000	11	10	15	10	10	6	8	10	12
2	10.000	15	10	10	-	-	-	-	10	12
3	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	10.000	-	-	-	-	-	-	-	10	12
Amp.		10	10	>18	>18	35	10	15	8	10
Flu									25	>25

Ec: *Escherichia coli* ATCC 25922,Yp: *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911,Sa: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923,Bc: *Bacillus cereus* 702 Roma,Sc: *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251,

Flu. : Fluconazole, (—):Aktivite yok.

Ea: *Enterobacter aeruginosa* ATCC 13048Pa: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288,Ef: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212,Ca: *Candida albicans* ATCC 60193,

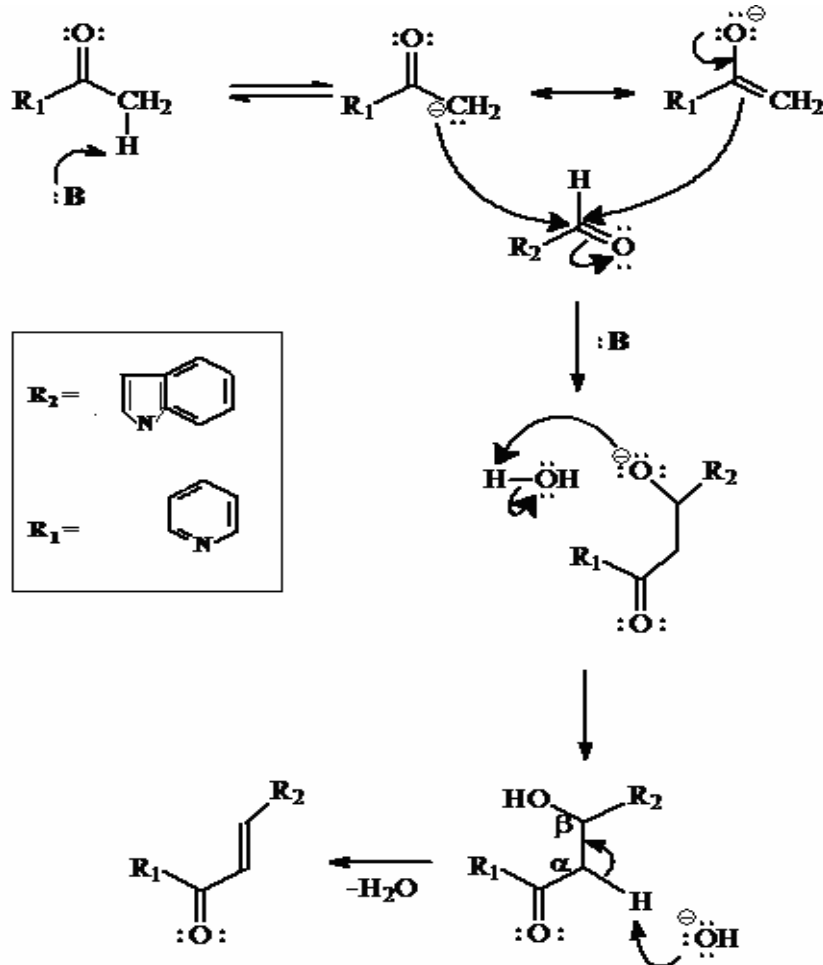
Amp. : Ampicillin,

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada literatürde organik baz kullanılarak sentezlendiği bildirilen (2*E*)-3-(1*H*-indol-3-il)-1-piridin-3-ilprop-2-en-1-on (1) ve (2*E*)-3-(1*H*-indol-3-il)-1-piridin-4-ilprop-2-en-1-on (2) azakalkonları sulu etanollü soğuk ortamda baz olarak NaOH veya Na₂CO₃ kullanılarak ortalama verimlerle sentezlendi.

Bu iki yöntem arasında verim farklılıkları bulunmaktadır. Düşük sıcaklıkta ve NaOH kullanılan reaksiyonun verimi, sıcakta ve daha az bazik olan Na₂CO₃ reaksiyonun veriminden yüksek olduğu görülmüştür. Organik bazla yapılan çalışmadan verim daha yüksek olduğu görülmüştür. [60]

Çalışmanın sentez bölümünde, indol türevi azakalkon, 1 ve 2 nolu bileşikler, bilinen Claisen-Schmidt (Aldol) reaksiyonuna göre, 4-asetil piridin, metil-3-piridin; indol-3-karbaldehit ile reaksiyonu sonucu sentezlendi. Sentez mekanizması aşağıda verilmiştir.



1–2 nolu bileşikler α,β -doymamış karbonil bileşikler olup, reaksiyon sonucu oluşan α,β -çifte bağının geometrisinin, ^1H NMR spektrumlarındaki etkileşme sabiti değerleri ölçülerek ($J = 15,6$ Hz) trans yapıda oldukları bulunmuştur.

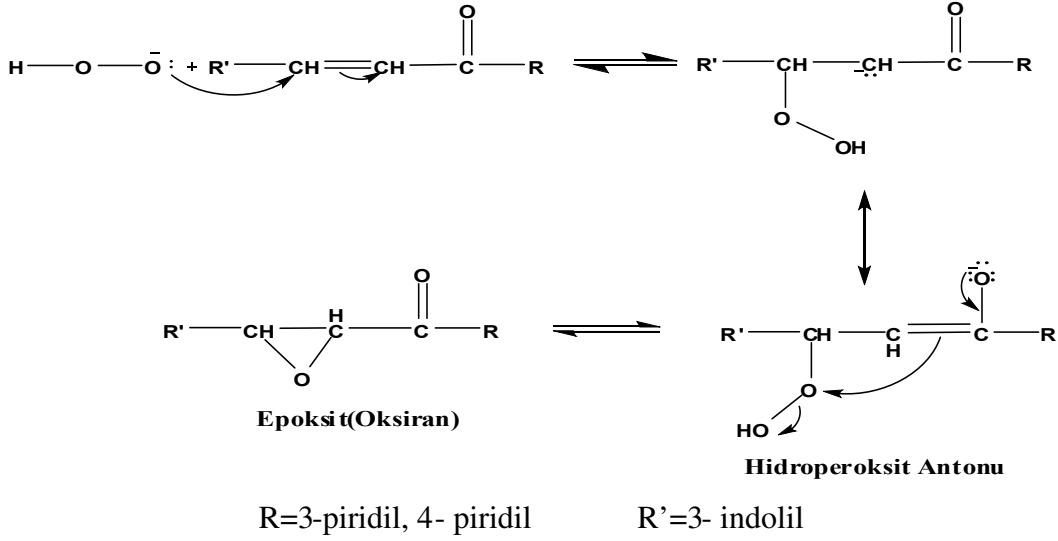
(2E)-3-(1*H*-indol-3-il)-1-piridin-3-ilprop-2-en-1-on (1) bileşiğinde bulunan alifatik karbonil grubuna bağlı $\text{CH}=\text{CH}$ çifte bağına bağlı protonlardan, karbonil grubuna yakın olan hidrojenin ^1H NMR spektrumunun ($d=7,49$) de çıktığı, uzak olan hidrojenin (3, $d=8,43$) da görülmüştür. Bunun sebebi konjugasyonla elektron yoğunluğunun azalmasıdır. NH protonu ($s=11,95$) de görülmüştür. İndol ve piridin halkasına bağlı Hidrojenler aromatik bölgede, (7–9 ppm) arasında görülür. 2' numaralı proton ($s=9,28$ ppm) de çıkmıştır. Çünkü hem N hem de O atomuna komşudur. İndol halkasında N atomuna yakın olan proton (8.11 ppm) de görülmüştür.

Karbon spektrumunda ise alifatik oksijene bağlı karbon atomu 191,67 ppm de görülmüştür. Alifatik $\text{C}=\text{C}$ bağında ise karbonil grubuna yakın olan karbonun elektron yoğunluğu arttığı için (119 ppm) de; uzak olan karbon ise (146 ppm) de görülmüştür.

(2E)-3-(1*H*-indol-3-il)-1-piridin-4-ilprop-2-en-1-on (2) bileşiğinde ise NH protonu ($s=12,028$ ppm) de görülmüştür. Alifatik hidrojenlerden karbonil grubuna yakın olan ($d=7,93$ ppm) de, uzak olan proton ($d=8,15$ ppm) de görülmüştür. Piridin halkası simetrik olduğu için N atomuna bağlı hidrojenler aşağı alanda çıkmışlardır. ($s=7,89$) Aromatik protonlar ise 7-9 ppm aralığında görülmüştür.

Karbon spektrumunda ise karbonil karbonu beklenildiği gibi çıkmıştır. (189 ppm) Alifatik $\text{C}=\text{C}$ bağında, 3 numaralı karbon (151 ppm) de çıkmıştır. Karbonil grubuna komşu olan 2 numaralı karbon ise elektron yoğunluğundan (115 ppm) de çıkmıştır.

Bu çalışmada 1 ve 2 bileşiklerinin sulu bazik ortamda hidrojen peroksit ile epoksidasyonu sonucu 2 yeni indol türevi azakalkon epoksitleri (3) ve (4) bileşiklerini sentezlendi ve yapıları aydınlatıldı. Çalışmanın 2. aşamasında sentezlenen (1) ve (2) bileşiklerinin epoksitleri [3-(1*H*-indol-3-il)oksiran-2-il](piridin-3-il)metanon (3) , [3-(1*H*-indol-3-il)oksiran-2-il](piridin-4-il)metanon (4) [59] literatürüne göre sentezlenmiştir. Sentez mekanizması aşağıda verilmiştir.



[3-(1*H*-indol-3-il)oksiran-2-il](piridin-3-il)metanon (3) bileşiğinde ise alifatik hidrojenler oksijen atomuna komşu olduğu için bir elektron yoğunluğu söz konusudur. Karbonil grubunun elektron çekici 2 numaralı Hidrojenin (s=4,5 ppm) de, 3 numaralı Hidrojen ise (s=5,1 ppm) de çıkar. NH protonu (s=9 ppm) de çıkmıştır.

Karbonil grubundaki karbon, (198 ppm) de çıkmıştır. Alifatik C-C tekli bağında karbonil grubuna komşu olan karbon (52 ppm) de çıktığı görülmüştür.

Çalışmanın son bölümünde sentezlenen maddelerin biyolojik aktivitelerine bakıldı. Test edilen bileşiklerden yalnızca 1 ve 2 bileşiklerinde de düşük düzeyde antimikrobiyal aktivite gözlemlendi. 2 nolu madde özellikle Gram negatif enterik bakterilere (*E. coli*, *E. aeruginosa* ve *Y. Pseudotuberculosis*) ve maya mantarlarına (*C. albicans* ve *S. cerevisiae*) daha etkili iken gram pozitif bakterilere (*S. aureus*, *E. faecalis* ve *B. cereus*) ve gram negatif (non-fermentatif) bakteri olan *P. aeruginosa*'ya karşı etkinliği olmadığı gözlemlendi. 1 nolu madde ise test edilen mikroorganizmaların tümüne karşı düşük düzeyde etkili olduğu gözlemlendi. 3 nolu madde ise yalnızca maya mantarlarına karşı düşük düzeyde etkili olduğu görüldü.

5. SONUÇLAR

Bu çalışmada, bitkilerden doğal yollarla elde edilebilen kalkon türü bileşiklere alternatif olan iki adet azakalkon (2*E*)-3-(1*H*-indol-3-il)-1-piridin-3-ilprop-2-en-1-on (1), (2*E*)-3-(1*H*-indol-3-il)-1-piridin-4-ilprop-2-en-1-on(2) ve bunların epoksitleri [3-(1*H*-indol-3-il)oksiran-2-il](piridin-3-il)metanon (3) [3-(1*H*-indol-3-il)oksiran-2-il](piridin-4-il)metanon (4) sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları; 200 MHz, ¹H NMR, FT-IR spektrofotometreleri ve ACD NMR programı kullanılarak aydınlatıldı. Sentezlediğimiz azakalkon bileşiklerinin ve epoksitlerinin (2*E*)-3-(1*H*-indol-3-il)-1-piridin-3-ilprop-2-en-1-on (1) , (2*E*)-3-(1*H*-indol-3-il)-1-piridin-4-ilprop-2-en-1-on(2) ve bunların epoksitleri [3-(1*H*-indol-3-il)oksiran-2-il](piridin-3-il)metanon (3), [3-(1*H*-indol-3-il)oksiran-2-il](piridin-4-il)metanon (4) antimikrobiyal aktivite ölçümleri yapıldı.

6. ÖNERİLER

Doğal olarak bitkilerden elde edilen kalkonların, bunların sentetik olarak üretilen izomerleri olan azakalkonların ve kalkon epoksitlerinin çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdikleri literatür kayıtlarında mevcuttur. Çalışmamızda sentezlediğimiz azakalkonların antibakteriyal özellikleri araştırılmış mikroorganizmalarına etkili oldukları ortaya konulmuştur. Bu bileşiklerin değişik substituentler içeren daha uzun zincirli yapısal izomerleri sentezlenerek daha farklı test mikroorganizmalarına karşı etkileri ve antioksidan özellikleri araştırılabilir. Ayrıca, sentezlediğimiz bu bileşiklerin ilaç, gıda ve boya sektöründe kullanılabilirlikleri araştırılabilir. Ayrıca sentezlediğimiz azokalkonların, biyolojik olarak daha aktif olduğu bilinen alkillenmiş ve açillendirilmiş azakalkonlar sentezlenebilir. Ayrıca NH grubuna sülfonil grupları bağlanarak sülfokalkonlarda sentezlenebilir ve bu bileşiklerin biyolojik aktivitelerine, antioksidan özelliklerine ve boyar madde özelliklerine bakılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Wollgast, J. ve 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. Bravo, L., Polyphenol Chemistry, Dietary Sources, Metabolism, and Nutritional Significance, Nutrition Reviews, 56, 11 (1998) 317-333.
3. Marais, J.P.J., Ferreira, D. ve Slade, D., Stereoselective Synthesis of Monomeric Flavonoids, Phytochemistry, 66 (2005) 2145-2176.
4. Climent, M.J., Corma, A., Iborra, S. ve Vely, A., Activated Hydrotalcites as Catalysts for the Synthesis of Chalcones of Pharmaceutical Interest, Journal of Catalysis, 221 (2004) 474-482.
5. Mazza, G. ve Miniati, E., Anthocyanins in fruits, vegetables and grains. CRC Press. Boca Raton, FL, (1994).
6. Macheix, J-J., Fleuriet, A. ve Billot, J., Fruit Phenolics. CRC Press: Boca Raton, FL. (1990). Robbins, R.C., J. Clin. Pharm., 13 (1973) 401.
7. Sanderson, G. W. ve Graham, H. N., The Formation of Black Tea Aroma. J. Agric. Food Chem., 21 (1973) 576-585.
8. Anto R. J., Sukumaran, K., Kuttan, G., Rao, M.N.A., Subbaraju, V. ve Kuttan, R., Anticancer and antioxidant activity of synthetic chalcones and related compounds , Cancer Letters Vol. 97 (1995), Number 1, pp. 33-37
9. Imai, K. ve Nakachi, K., Cross Sectional Study of Effects of Drinking Green Tea on Cardiovascular and Liver Diseases, Br Med. J., Vol. 310 (1995) 693-696.
10. Trompezinski, S., Denis, A., Schmitt, D. ve Vi, J., Comparative Effects of Polyphenols From Green Tea (EGCG) and Soybean (Genistein) on VEGF And IL-8 Release From Normal Human Keratinocytes Stimulated With The Proinflammatory Cytokine TNF α . Arch. Dermatol. Res., 295 (2003) 112-116
11. Park, J., Lee, J., Jung, E., Park, Y., Kim, K., Park, B., Jung, K., Park, E., Kim, J. ve Park, D., *In vitro* Antibacterial and Anti-Inflammatory Effects of Honokiol and Magnolol Against *Propionibacterium sp.* Eur. J. Pharmacol. 496 (2004) 189-195.
12. Satyanarayana, K. ve Rao, M.N.A., Antiinflammatory, Analgesic, And Antipyretic Activities of 3-[4-[3-(4-dimethylaminophenyl)-1-oxo]-2-propenyl]sydnone, Indian Drugs, 30 (1993) 313-318.

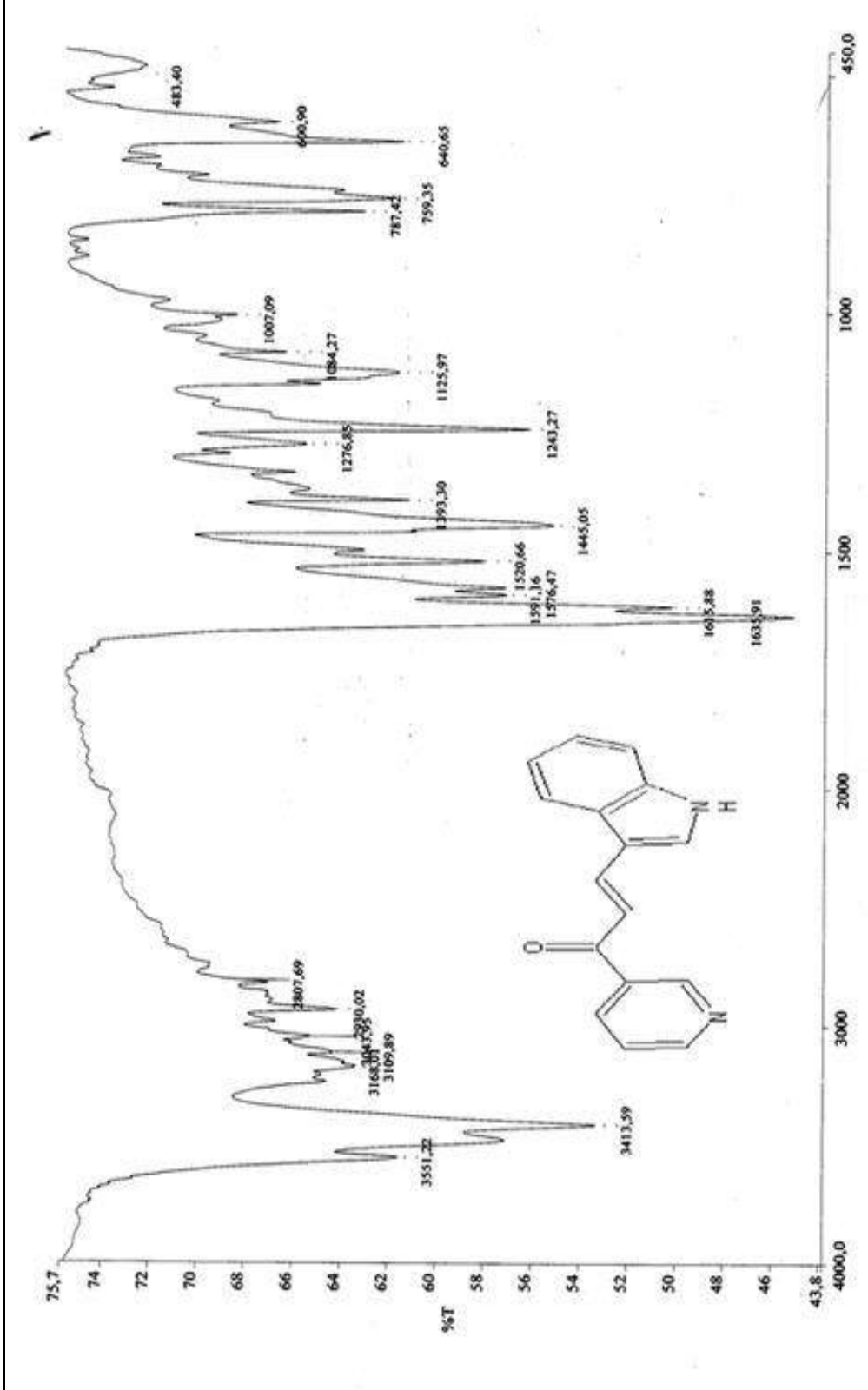
13. Herencia, F., Ferrandiz, M. L., Ubeda, A., Dominguez, J. N., Charris, J. E., Lobo, G. M. ve Alcaez, M. J., Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of Chalcone Derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 8 (1998) 1169-1174.
14. McCuea, P.P. ve Shetty, K., A Role For Amylase And Peroxidase-Linked Polymerization in Phenolic Antioxidant Mobilization in Dark-Germinated Soybean And implications for Health, Process Biochem, 39 (2004) 1785–1791.
15. Huang, M. T., Ho, C. T. ve Lee, C. Y., Phenolic Compounds in Food and Their Effects on Health. II. American Chemical Symposium, American Chemical Society: Washington, DC., 507 (1992).
16. Jang, M., Cai, L., Udeani, G. O., Slowing, K. V., Thomas, C. F., Beecher, C. W., Fong, H. H., Farnsworth, N. R., Kinghorn, A. D., Mehta, R. G., Moon, R. C. ve Pezzuto, J. M., Cancer Chemopreventive Activity of Resveratrol, A Natural Product Derived From Grapes, Science, 275 (1997) 218–20.
17. Yaylı, N., Sivrikaya, S.Ö., Yaşar, A., Üçüncü, O., Güleç, C., Kolaylı, S., Küçük, M. ve Çelik, E., Intramolecular 4 π Photo-Cyclization of Chalconoid-Like Compounds in Solution and Antimicrobial Activities, J. Photochem. Photobiol A:Chemistry, 175 (2005) 22-28.
18. Li, J.T., Yang, W.Z., Wang, S.X., Li, S.H. ve Li, T.S., Improved Synthesis of Chalcones under Ultrasound Irradiation, Ultrasonics Sonochemistry, 9 (2002) 237-239; Mrisra, S.S. ve Tenari, R.S., Synthesis of α , β - Unsaturated Ketones by Grinding Method, Indian Chem. Soc., 50 (1973) 68.
19. Mishra, Y., Sinha, R., Itokawa, H. ve Bastow, K.F., Anti-HIV and Cytotoxic Activities of Ru(II)/Ru(III) Polypyridyl Complexes Containing 2,6-(2'-Benzimidazol-yl)-pyridine/chalcone as Co-Ligand, Bioorg. Med. Chem., 9 (2001) 1667-1671.
20. Wu, J.H., Wang, X.H., Yi, Y.H. ve Lee, K.H., Anti-AIDS Agents 54-Potent Anti HIV Chalcone and Flavonoids from Genus Desmos, Bioorg. Med. Chem. Lett., 13 (2003) 1813-1815.
21. Bilaloğlu, G.V. ve Harmandar., M., Flavonoidler, Aktif Yayınevi, İstanbul, 2001.
22. Agrawal, P.K., Carbon-13 NMR of Flavonoids, Elsevier, 1989.
23. Harborne, J. B., The Flavonoids: Advances in Research Since 1980, Bölüm 9, Chapman and Hall, New York (1988).
24. Sebtı, S., Solhy, A., Smahi, A., Kossir, A. ve Oumimoun, H., Dramatic Activity Enhancement of Natural Phosphate Catalyst By Lithium Nitrate an Efficient Synthesis of Chalcones, Catalysis Communications, 3 (2002) 335–339.
25. Lin, Y.M., Zhou, Y., Flavin, M. T., Zhou, L. M., Nie, W. ve Chen, F. C., Chalcones and Flavonoids as Anti-Tuberculosis Agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 10 (2002) 2795–2802.

26. Cuthbertson, T., Groy, T. L. ve Rose, S. D., 1,3 – Bis (3,4,5 – trimethoxyphenyl) – 2,3-epoxy propanone: an anticancer chalcone epoxide, Acta Cryst. ,61,(2005) 4300–4302.
27. Cabrera, M., Simoens, M., Falchi, G. L. M., Laura, Piro O. E., Castellano, O. E., Vidal, A., Azqueta, A., Monge, A., Cerain, A.L., Sagrera, G., Seoane, G., Cerecetto, H. ve Gonzalez, M., Synthetic Chalcones, flavonones, and flavones as antitumoral agents: Biological evaluation and structure-activity relationships Bioorganic & Medicinal Chemistry, 15 (2007) 3356–3367
28. Won, S.J., Liu, C.T., Tsao, L.T., Weng, J. R., Ko, H.H., Wang, J.P. ve Lin, C.N., Synthetic Chalcones as Potential anti-inflammatory and Cancer Chemopreventive Agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 40 (2005) 103–112.
29. Nowakowska, Z. A., review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones, European Journal of Medicinal Chemistry, 42 (2007) 125–137.
30. Carson, J. R., Carmosin, R. J., Vaught, J. L., Gardocki, J. F., Costanzo, M. J., Raffa R. B. ve Almond, H. R., 2-Substituted 1-Azabicycloalkanes, a New Class of Non-Opiate Antinociceptive Agents, Journal of Medicinal Chemistry, 35 (1992) 2855–2863.
31. Nowakowska, Z., Wyrzykiewicz, E. ve Kedzia, B., Synthesis and Antimicrobial Properties of N-Substituted Derivates of (E)-4-Azachalcones, II Farm. , 56 (2001) 325–329.
32. Lopez, N.S., Castelli, M.V., Zacchino, S.A., Dominguez, J.N., Lobo, G., Charris-Charris, Cortes, J. C. G., Ribas, J.C. Devia, C., Rodriguez, A.M. and Enriz, R. D., In vitro Antifungal Evaluation and Structure- Activity Relationships of a New Series of Chalcone Derivatives and Synthetic Analogues, with Inhibitory Properties Against polymers of the Fungal Cell Wall Bioorganic & Medicinal Chemistry ,9 (2001) 1999–2013.
33. Liu, M., Wilairat, P., Croft, S. L., Lay, A., Tan, C. ve Go, M. L., Structure–Activity Relationships of Antileishmanial and Antimalarial Chalcones, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 11, 13 (2003) 2729–2738.
34. Li, R., I. Kenyon, G., Cohen, F.E., Chen, X., Gong, B., Dominguez, J.N., Davidson, E., Kurzban, G., Miller, R.E., Nuzum, E.O., Rosenthal, P.J. ve McKerrow, J.H., In Vitro Antimalarial Activity of Chalcones and Their Derivatives , J. Med. Chem., (1995) 38, 5031–5037
35. Mishra, N., Arora, P., Kumar, B., Mishra, L.C., Bhattacharya, A., Awasthi, S.K. ve Bhasin, V.K., Synthesis of novel substituted 1,3-diaryl propenone derivatives and their antimalarial activity in vitro, European Journal of Medicinal Chemistry xx, (2007) 1–6
36. Abdel Latif, N.A., Sabry, N.M., Mohamed, A.M., Abdulla, ve M.M., Synthesis Analgesic, and Antiparkinsonian Profiles of Some Pyridine, Pyrazoline, and Thiopyrimidine Derivatives , Monatshefte für Chemie 138, (2007) 715–724

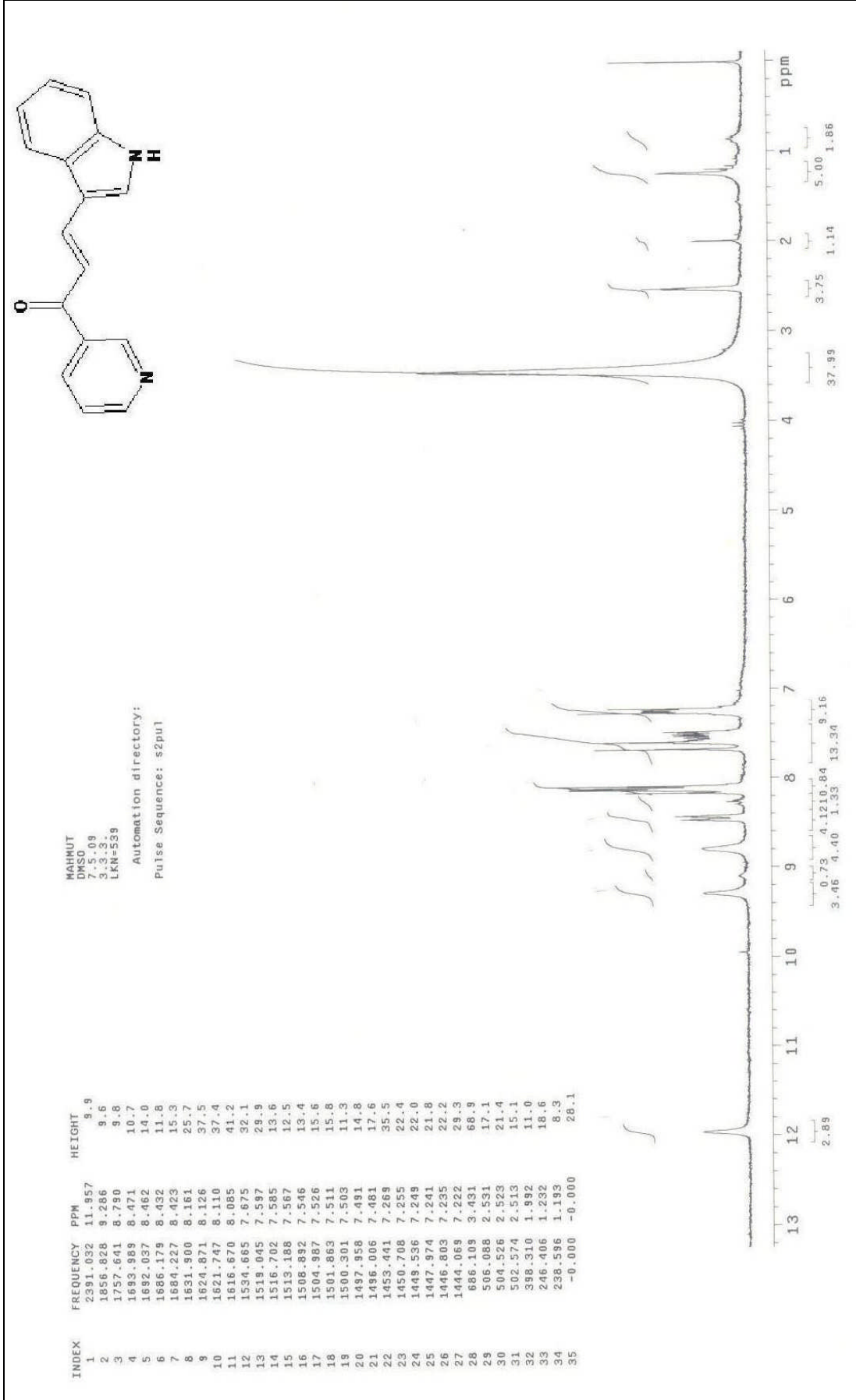
37. Cabrera,M., Simoens,M., Falchi,G., Lavaggi,M.L., Piro ,O.E., Castellano,E.E., Vidal,A., Azqueta,A., Monge,A., Cerain,A.L., Sagraera,G., Seoane,G., Cerecetto,H. ve Gonzalez,M., Synthetic Chalcones ,flavonones,and flavones as antitumoral agents:Biological evaluation and structure-activity relationships Bioorganic & Medicinal Chemistry, 15 (2007) 3356-3367
38. Bhatia, N.M. ve Mahadik K., Solution Phase Combinatorial Synthesis and Screening of Mini Libraries of Arylchalcones for Antibacterial Activity Sci. Pharm. 76 (2008) , 259–267.
39. Satyanarayana, M., Tiwari, P., Tripathi, B. K., Srivastava, A. K. ve Pratap, R., Synthesis and Antihyperglycemic Activity of Chalcone Based Aryloxypropanolamines, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 12 (2004) 883-889.
40. Chao, P. D. L., Hou, S. L. ve Hou, Y. C. J., Food and Drug Analysis, 10 (2002) 219-228.
41. Sebti, S., Solhy, A., Tahır, R., Boulaajaj, S., Mayoral, J. A., Fraile, J. M., Kossir, A. ve Oumimoun, H., Calcined Sodium Nitrate/Natural Phosphate: An Extremely Active Catalyst for the Easy Synthesis of Chalcones in Heterogeneous Media, Tetrahedron Letters, 42 (2001) 7953-7955
42. Sebti, S., Solhy, A., Smahi, A., Kossir, A. ve Oumimoun, H., Dramatic Activity Enhancement of Natural Phosphate Catalyst By Lithium Nitrate an Efficient Synthesis of Chalcones, Catalysis Communications, 3 (2002) 335–339.
43. Lin, Y. M., Zhou, Y., Flavin, M. T., Zhou, L. M., Nie, W. ve Chen, F. C., Chalcones and Flavonoids as Anti-Tuberculosis Agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 10 (2002) 2795-2802.
44. Li, J. T., Yang, W. Z., Wang, S. X., Li, S. H. ve Li, T. S., Improved Synthesis of Chalcones Under Ultrasound Irradiation, Ultrasonics Sonochemistry, 9 (2002) 237-239.
45. Nowakowska, Z., Wyrzykiewicz, E. ve Kedzia, B., Synthesis and Antimicrobial Properties of N-Substituted Derivates of (E)-4-Azachalcones, II Farm., 56 (2001) 325–329.
46. Yaylı, N., Uçüncü, O., Yaşar, A., Yaylı, N., Burnaz, N. A. ve Karaoğlu Ş. A., Photochemistry of Nitro-Substituted (E)-2-Azachalcones with Theoretical calculations and Biological Activities, J. Photochem. Photobiol. A:Chem, 203 (2009) 85–91.
47. Yaylı, N., Küçük, M., Uçüncü, O., Yaşar, A., Yaylı, N. ve Karaoğlu, Ş. A., Synthesis of N-Alkyl Derivatives and Photochemistry of Nitro (E)-3-Azachalcones with Theoretical Calculations Biological Activities, J. Photochem. Photobiol. A:Chem, 188 (2007) 161-168.

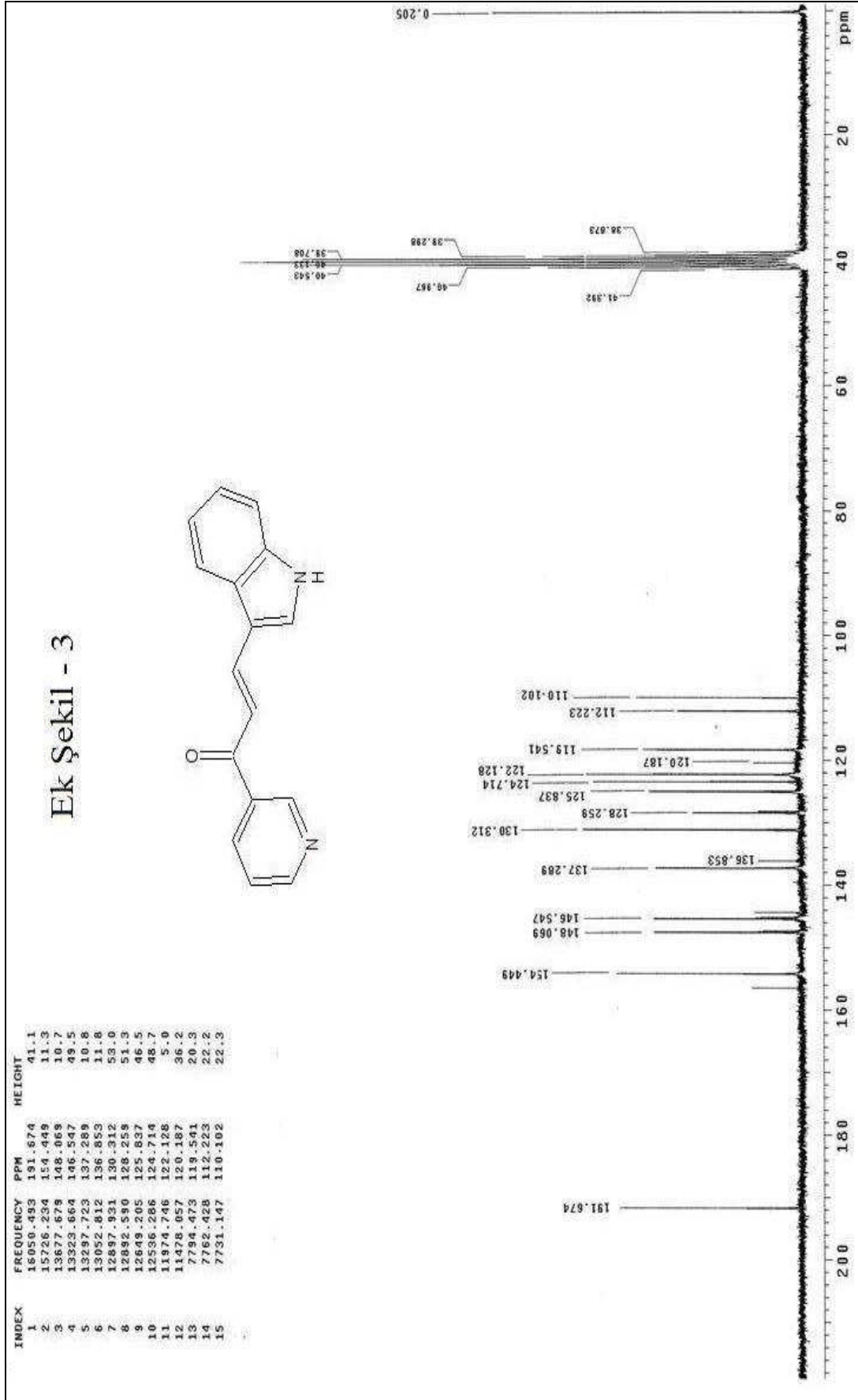
48. Hu, Z., Liu, J., Dong, Z., Guo, L., Wang, D. ve Zeng, P., Synthesis Of Chalcones Catalysed By OCl_2 / EtOH, Journal Of Chemical Research, Number 2, February (2004) 158-159.
49. Zhang Z., Dong Y.-W. ve Wang G. W., Efficient and Clean Aldol Condensation Catalyzed by Sodium Carbonate in Water, Chemistry Letters, 32, 10 (2003) 966–967.
50. Downs, L. E., Wolfe, D. M. ve Schreiner, P. R., Organic Base-Mediated Condensation of Pyridinecarboxaldehydes to Azachalcones., Adv. Synth. Catal., 347 (2005) 235 – 238.
51. Abd El-Latif, N. A., Amr, E., Abd El-Galil, E., ve Ibrahim, A.A., Synthesis, Reactions and Pharmacological Screening of Heterocyclic Derivatives Using Nicotinic Acid as a Natural Synthone Monatshefte Für Chemie, 138, (2007) 559-567.
52. Yang, D., Ketone-Catalyzed Asymmetric Epoxidation Reactions, Acc. Chem. Res. 37 (2004) 497–505.
53. Litkei, G., Recent Dev. Chem. Nat. Carbon Compd. Review article, 9, (1979) 293–408.
54. Mayunga, H., Nkunya, H., Unusual metabolites from some Tanzanian indigenous plant species, Pure Appl. Chem., 77, 11, (2005) 1943–1955.
55. Lauret, C., Epoxy Ketones as Versatile building blocks in Organic Synthesis, Tetrahedron: Asymmetry, 12 (2001) 2359-2383
56. Langer, V., Li, S. ve Lundquist, K., Chalcone epoxide intermediates in the syntheses of lignin-related phenyl-coumarans Crystal Structure Communications, 2006.
57. Joy, B., Ghosh, S., Padmaja, P. and Lalithambika, M. A., Facile 1,2 Proton Migration of Chalcone Epoxide Using Acid Activated Palygorskites, Catalysis Communications 6 (2005) 573-577.
58. Tüzün, C., Organik Reaksiyon Mekanizmaları, 3.Baskı, Palme Yayıncılık Ankara, 1999.
59. Saleh, R. M., Soliman A. Y., and Soliman, F. M.M., Some Reactions of Chalcone Epoxides, Revue Roumanie de Chimie, 36 (1991) 11-12, 1337-1343.
60. Tsukerman, S. V., Nikitchenko, V. M., Bugai, A. I. ve Lavrushin, V. F. Khimiya Synthesis of analogs of chalcones and derivatives of 2-pyrazoline based on 3-formylindole Geterotsiklicheskih Soedinenii Issue 2, (1969) 268-72.

8. EKLER

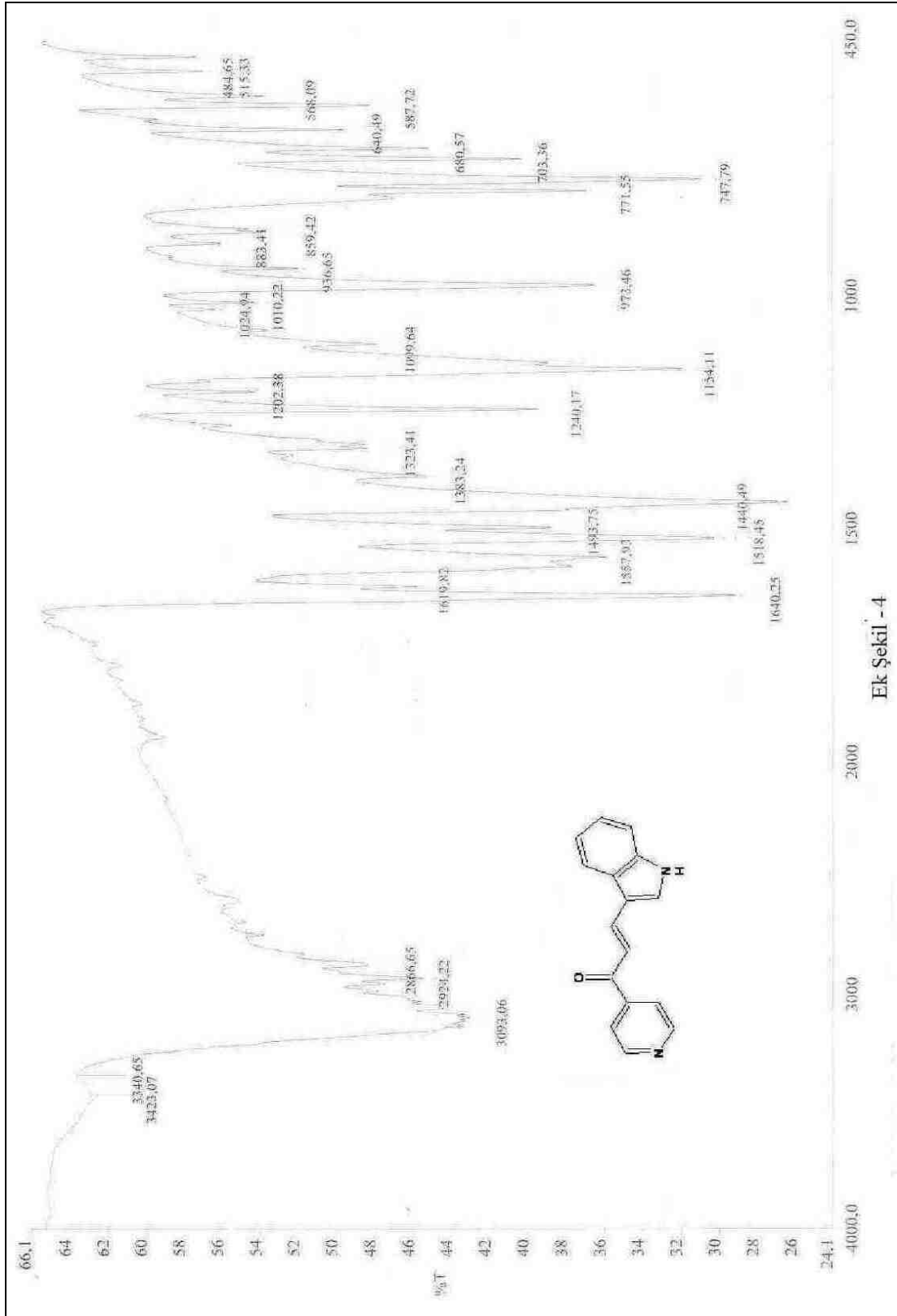


Ek Şekil 1. 1 nolu bileşiğin IR spekturumu

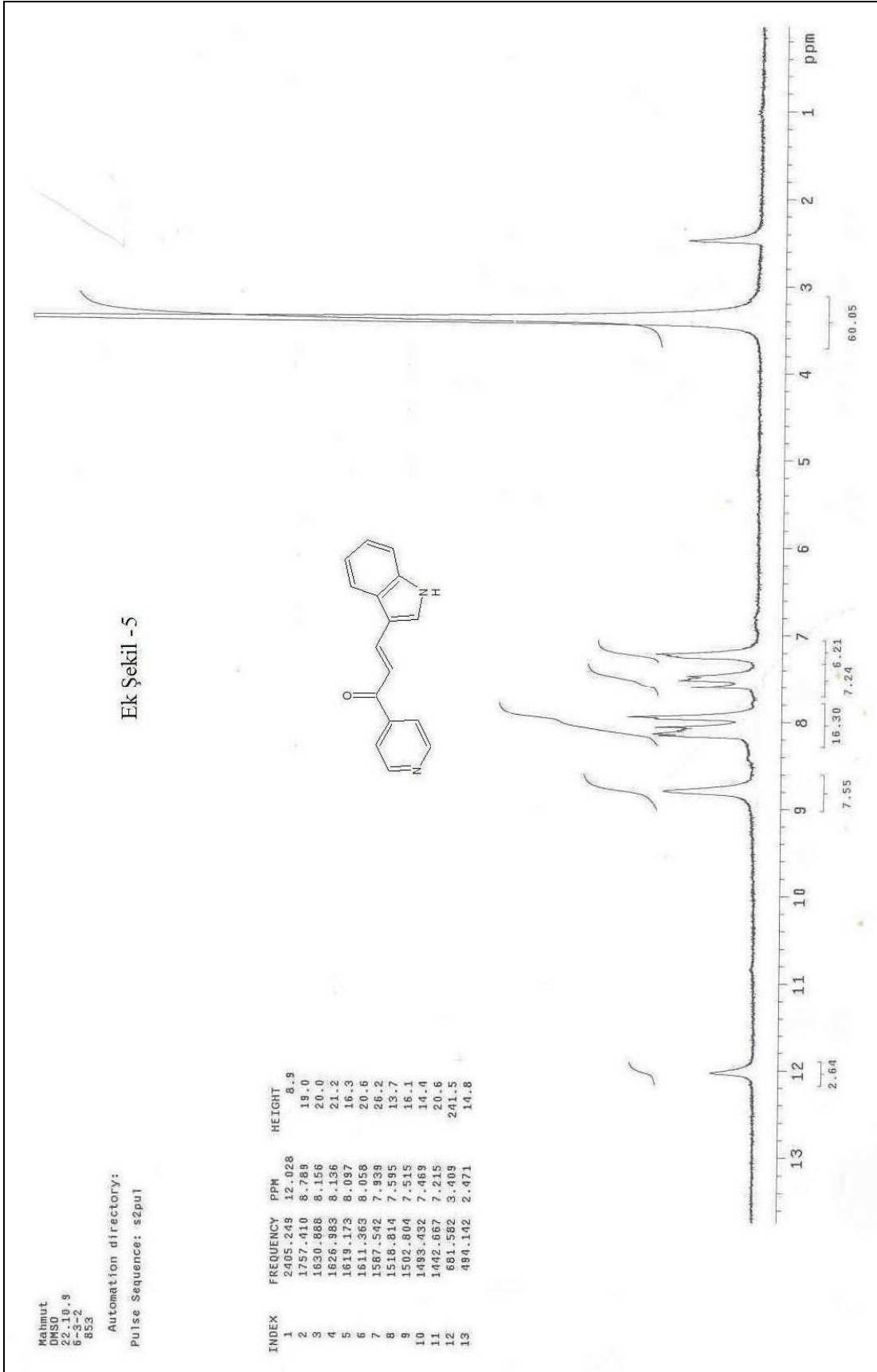
Ek Şekil 2. 1 nolu bileşiğin ¹H NMR spekturumu

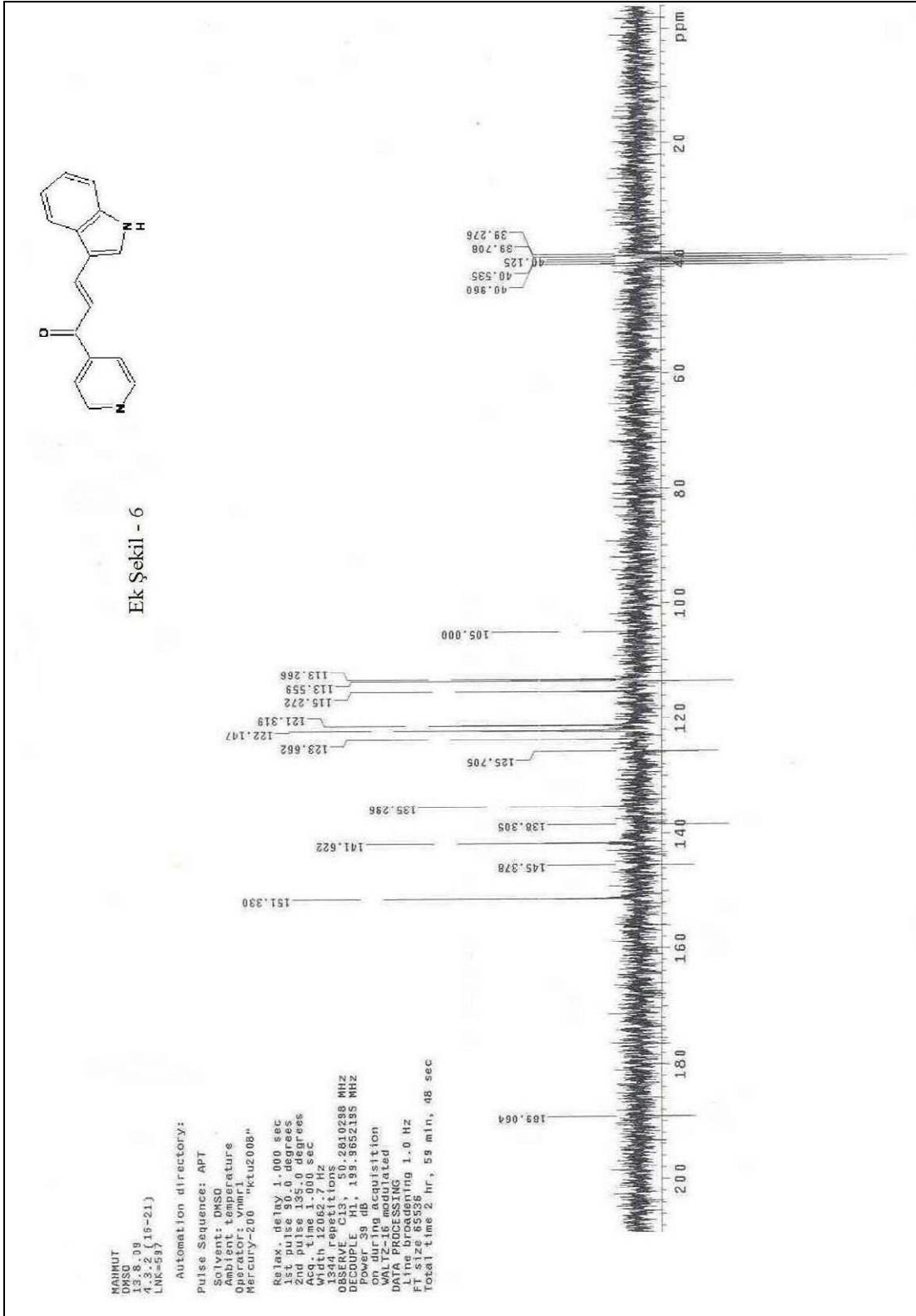


Ek Şekil 3. 1 nolu bileşiğin C NMR spektrumu

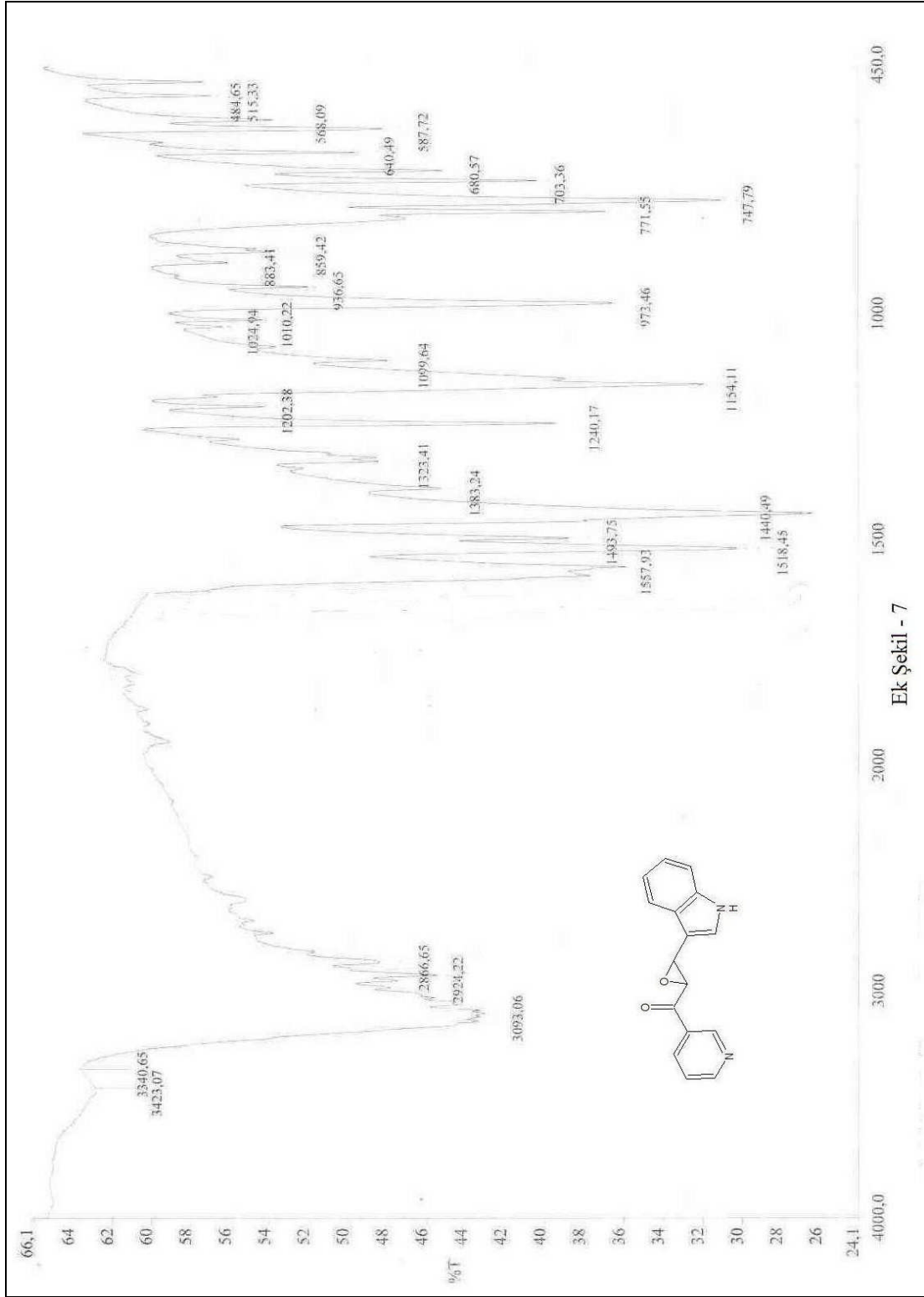


Ek Şekil 4. 2 nolu bileşiğin IR spekturumu

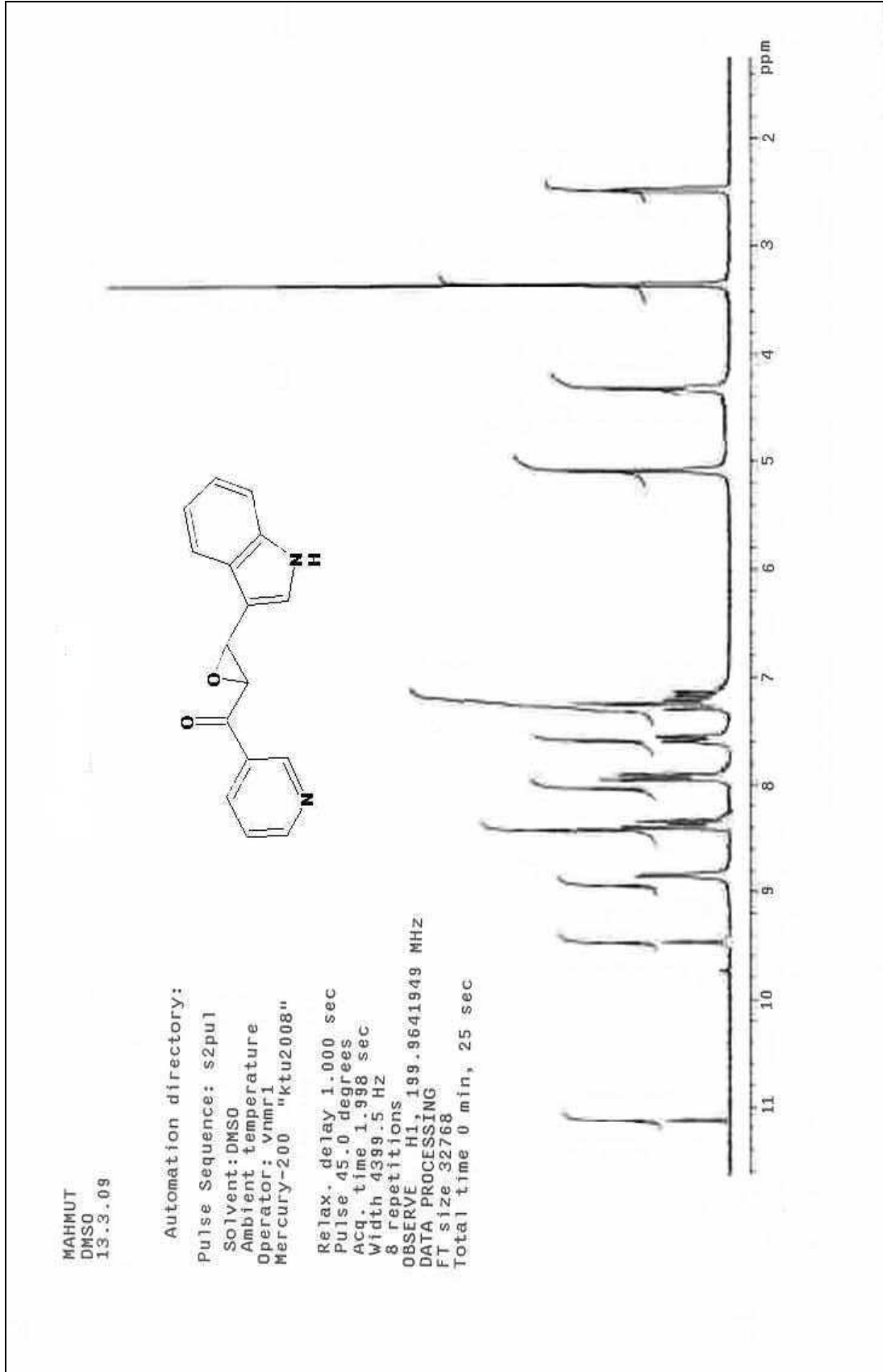
Ek Şekil 5. 2 nolu bileşiğin ¹H NMR spekturumu

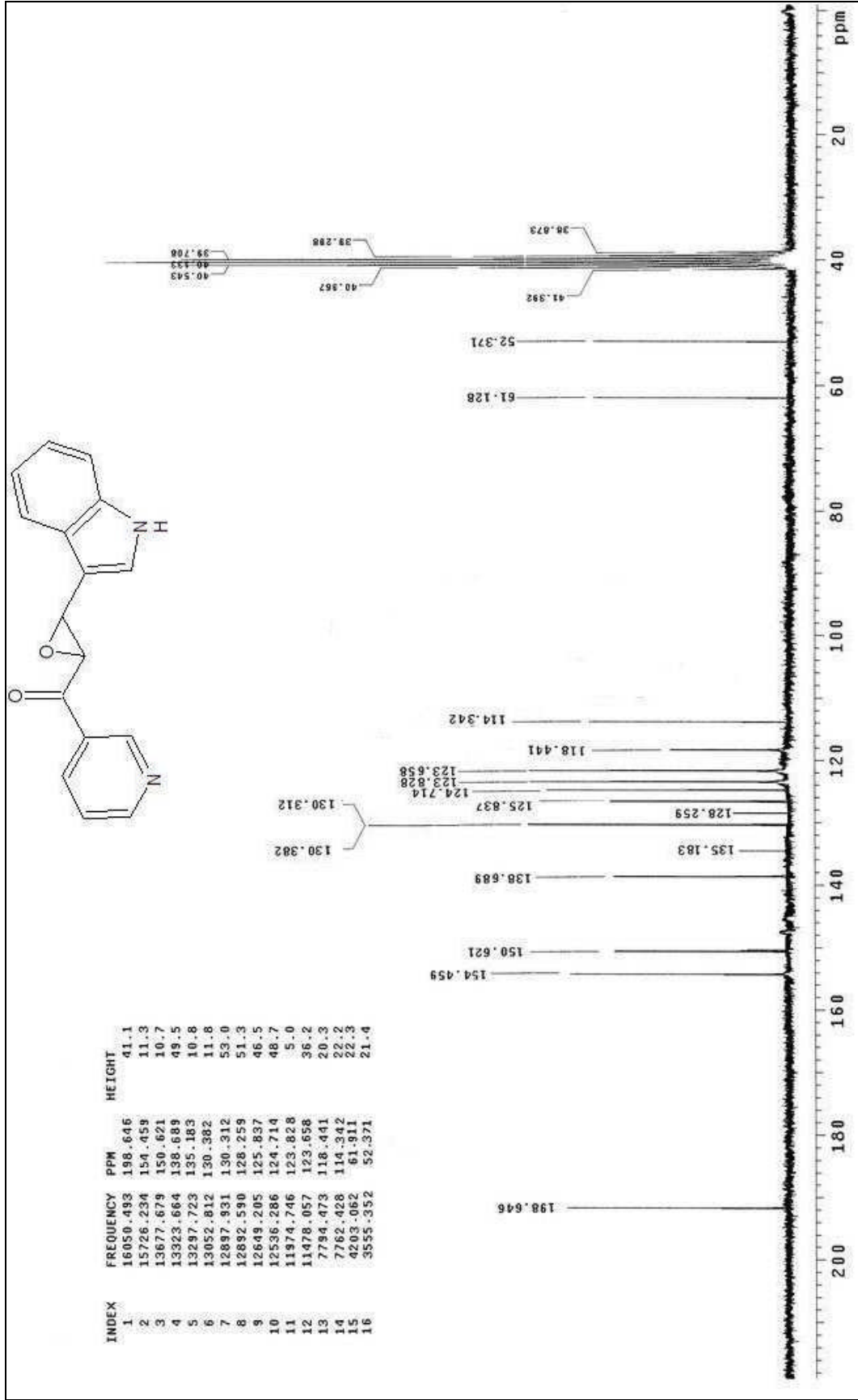


Ek Şekil 6. 2 nolu bileşiğin C NMR spektrumu

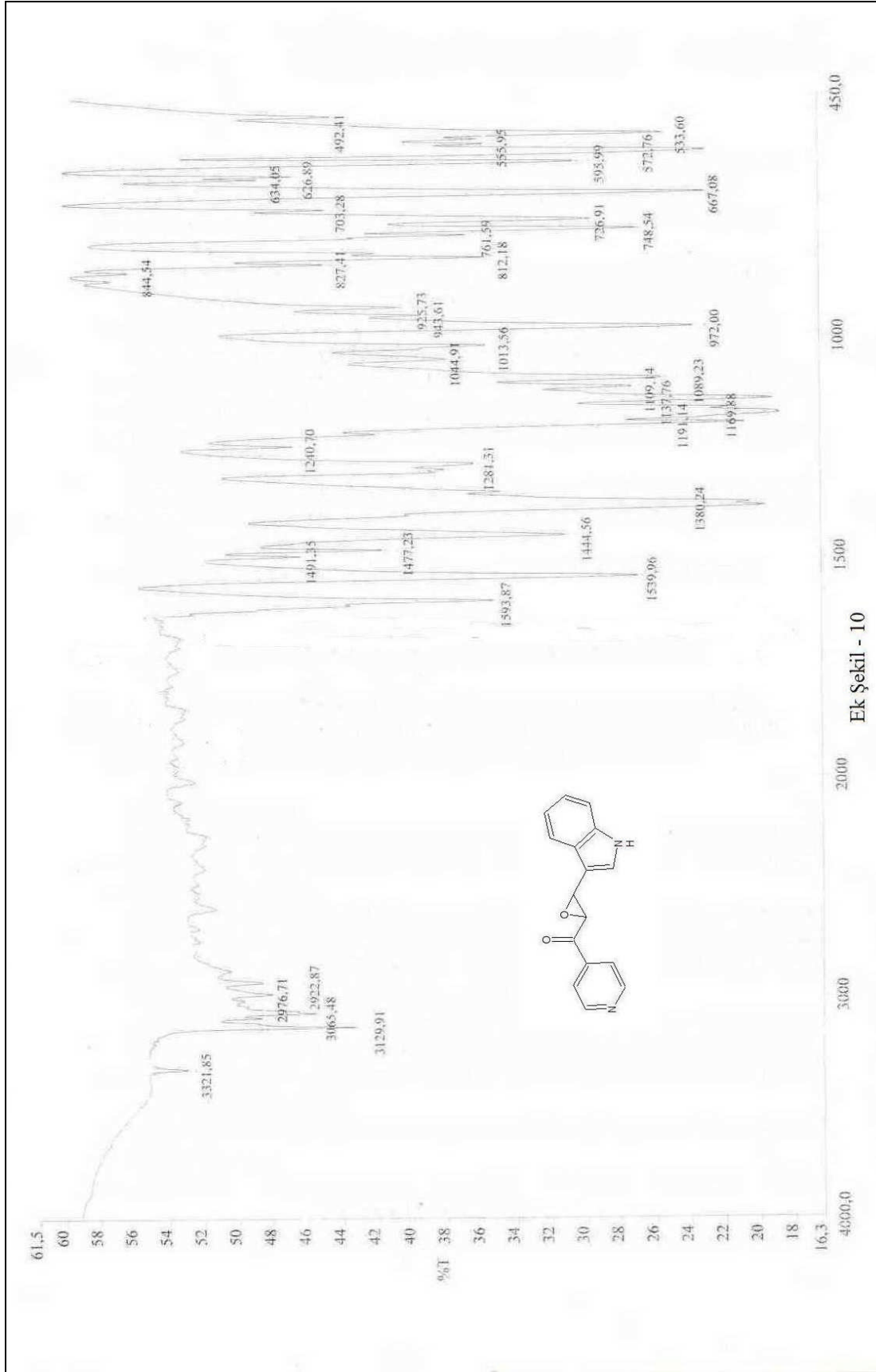


Ek Şekil 7. 3 nolu bileşiğin IR spekturumu

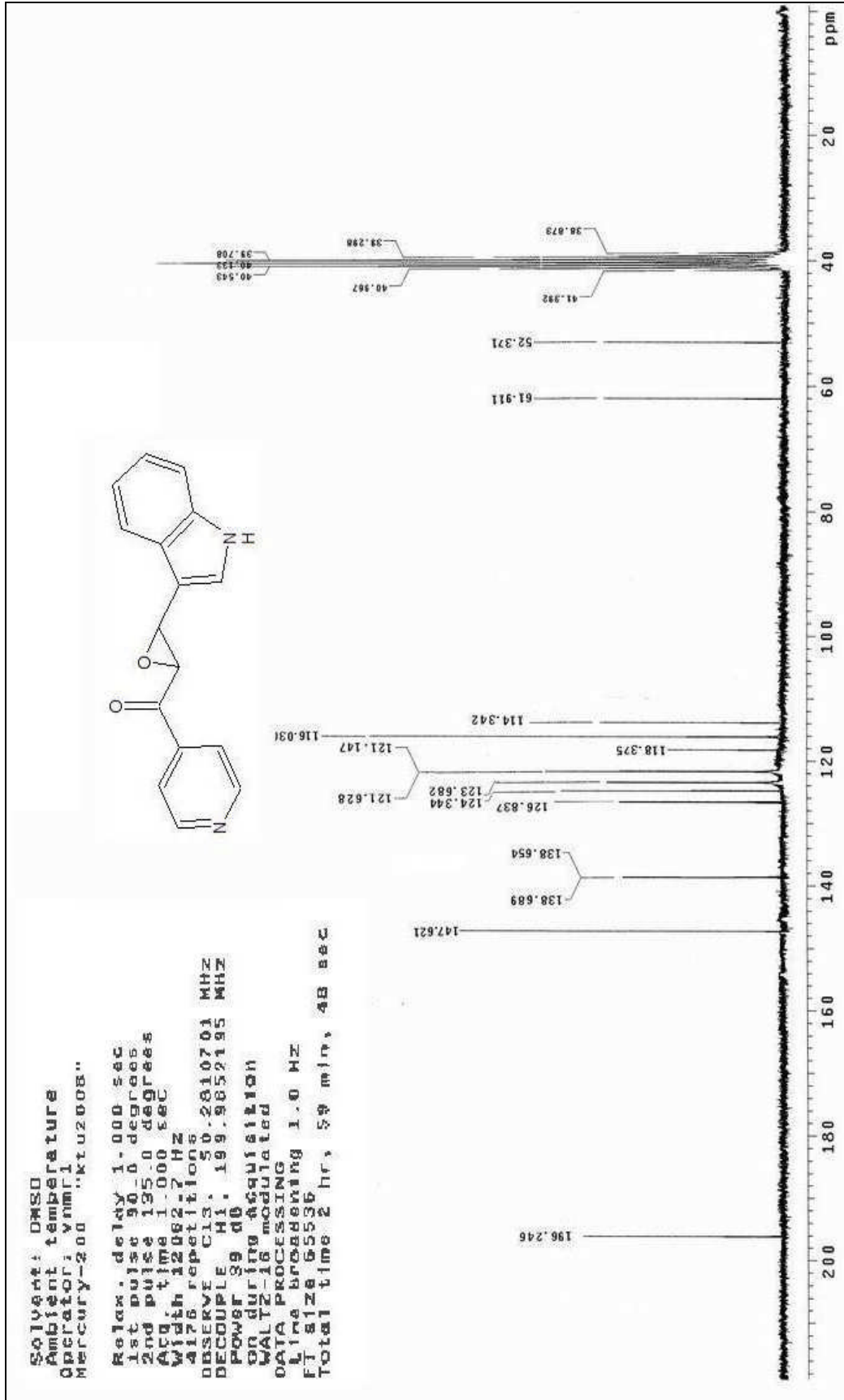
Ek Şekil 8. 3 nolu bileşiğin ¹H NMR spekturumu



Ek Şekil 9. 3 nolu bileşiğin C NMR spektrumu



Ek Şekil 10. 4 nolu bileşiğin IR spekturumu



Ek Şekil 12. 4 nolu bileşiğin C NMR spekturumu

ÖZGEÇMİŞ

15.10.1982 yılında Konya –Ereğlide doğdu. İlköğrenimini Mihriban Suat Bedük İlköğretim Okulunda, lise öğrenimini Fenerbahçe Lisesinde tamamladı.2002 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Rize Fen –Edebiyat Fakültesi Bölümü’nde başladı.2006 yılında mezun oldu.2007 yılında K.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda Tezli Yüksek Lisansa başladı. İyi derecede İngilizce bilen Mahmut KEŞİR İstanbul’da ikamet etmektedir.