

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

***N*-(4-ASETİLFENİL)-3-NİTROBENZAMİT
BİLEŞİĞİNDEN TÜREYEN YENİ ŞALKON
TÜREVLERİNİN SENTEZİ, YAPI
KARAKTERİZASYONU VE
ANTİBAKTERİYAL AKTİVİTESİNİN
İNCELENMESİ**

**KİMYA BÖLÜMÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ERDEM ERGAN
MART 2011**

***N*-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid
Bileşğinden Türeyen Yeni Şalkon
Türevlerinin Sentezi, Yapı Karakterizasyonu ve
Antibakteriyal Aktivitesinin İncelenmesi**

**Gaziantep Üniversitesi
Kimya Bölümü
Yüksek Lisans Tezi**

**Danışman
Doç.Dr. Emine Elçin EMRE**

**Erdem ERGAN
MART 2011**

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA BÖLÜMÜ

Tezin Adı : N-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid Bileşiğinden
Türeyen Yeni Şalkon Türevlerinin Sentezi, Yapı
Karakterizasyonu ve Antibakteriyal Aktivitesinin
İncelenmesi
Öğrencinin, Adı Soyadı : Erdem ERGAN
Tez Savunma Tarihi : 10/03/2011

Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof.Dr. Ramazan KOÇ
FBE Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığımı onaylıyorum.

Prof.Dr. Mehmet SÖNMEZ
Enstitü ABD Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç.Dr. Emine Elçin EMRE
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri:

Prof.Dr. Mehmet SÖNMEZ.....

Doç.Dr. Emine Elçin EMRE.....

Yrd.Doç.Dr. Ayşe ŞAHİN.....

İmzası

ÖZET

***N*-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid Bileşiğinden Türeyen Yeni Şalkon Türevlerinin Sentezi, Yapı Karakterizasyonu ve Antibakteriyal Aktivitesinin İncelenmesi**

ERGAN, Erdem

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Doç.Dr. Emine Elçin EMRE

2011, 128 sayfa

En basit şalkon, iki aromatik zincirin arasında üç karbonlu α,β -doymamış karbonil sistemleri ile birbirine bağlı 1,3-difenil-2-propen-1-on'dur. Flavonid ve izoflavonoidler şalkon türevlerinin öncüsü doğal bileşiklerdir. Şalkonlar konjuge çifte bağlara sahip olup tamamen benzen zincirindeki π elektron sistemiyle delokalize olmuştur. Şalkonlar asit veya baz katalizörlüğünde aldehit ve ketonun Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile sentezlenir, bu reaksiyonu şalkon ürünlerine dehidrasyonu takip eder. Yapılan literatür çalışmaları sonucunda şalkonlar antibakteriyal, antikanser, antifungal, antienflamatuvar, antitüberküloz, antimalaryal, antiparazitik, antidiyabetik, antileşmanyal, antitrombosit aktiviteleri gibi çok geniş farmakolojik özelliklere sahiptirler.

Yaptığımız çalışmalarda amit fonksiyonel grubunun bağlanmasıyla oluşturulan yeni şalkon türevlerinin daha iyi antibakteriyal aktivite göstereceği düşünülmektedir. Bu çalışmada 4-aminoasetofenon ile 3-nitrobenzoil klorürün reaksiyonuyla oluşan *N*-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid [I], süstitüe aldehitler ile muamelesi sonucu yeni *N*-(4-{3-[4-süstitüefenil]prop-2-enoil}fenil)-3-nitro-benzamid türevleri [II-XIII] elde edilmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerinin Gram negatif (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*) ve Gram pozitif (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*) bakterilerine karşı mikrodilüsyon yöntemiyle antibakteriyal aktiviteleri incelenmiştir.

Gerçekleştirilen tüm reaksiyonlar İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile izlendi. Sentezlenen bileşiklerinin yapılarının aydınlatılması için UV, IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, 1D NMR teknikleri (DEPT 45, DEPT 90, DEPT 135, APT), 2D NMR teknikleri (HETCOR, HMBC, COSY) ve elemental analiz (C, H, N, S) tekniklerinden yararlandı.

Anahtar Kelimeler: Şalkon, Amit, Antibakteriyal Aktivite

ABSTRACT

The synthesis of novel chalcone derivatives from *N*-(4-acetylphenyl)-3-nitrobenzamide, their structural characterization and the investigation of antibacterial activity

ERGAN, Erdem

Master Thesis, Chemistry Department

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

2011, 128 pages

Chalcones are 1,3-diphenyl-2-propene-1-one, in which two aromatic rings are linked by a three carbon α,β -unsaturated carbonyl system. Chalcone derivatives are considered to be precursors of flavonoids and isoflavonoids. Chalcones possess conjugated double bonds and a completely delocalized π -electron system on both benzene rings. Chalcones are synthesized by Claisen-Schmidt condensation of aldehyde and ketone by base catalyzed or acid catalyzed followed by dehydration. In the result of literature studies, it is known that the chalcones show a wide range of pharmacological properties including antibacterial, anticancer, antifungal, antiinflammatory, antitubercular, antitrombosit, antimalarial, antiparasitic, antidiabetic, antileishmanial, antiplatelet activities.

In the our present study, it was thought that new chalcone derivatives which was formed linking with the amide group, will be show better antibacterial activity. In this study, *N*-(4-acetylphenyl)-3-nitrobenzamide **[I]** which were reacted with 4-aminoacetophenone and 3-nitrobenzoil chloride, was and then this compound were treated with suitable substitute aldehydes in order to obtain new *N*-(4-{3-[4-substituephenyl]prop-2-enoyl}phenyl)-3-nitrobenzamide **[II-XIII]** derivatives. All compounds were further evaulated for antibacterial activity against Gram-negative (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*) ve Gram-positive (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*) with microdilution process.

All reactions was monitored by Thin Layer Chomatography (TLC). The structures of synthesized compounds were identified by UV, IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, 1D NMR techniques (DEPT 45, DEPT 90, DEPT 135, APT), 2D NMR techniques (HETCOR, HMBC, COSY) and elemental analysis (C, H, N, S).

Key Words: Chalcone, Amide, Antibacterial activity

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca bilgisiyle, beni motive eden, her konuda yardımlarını benden esirgemeyen bana her konuda destek veren danışmanım Sayın Doç. Dr. Emine Elçin EMRE'ye,

Bilgi birikimlerinden yararlandığım, her konuda desteklerini gördüğüm hocalarım Yrd.Doç.Dr. Ayşegül İYİDOĞAN ve Yrd.Doç.Dr. Hidayet MAZI'ya,

Sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim üyesi Doç.Dr. Ramazan ERENLER ve Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim üyeleri Doç.Dr. İbrahim DEMİRTAŞ, Yrd.Doç.Dr. Ayşe ŞAHİN'e,

Sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik aktivite çalışmalarında yardımcı olan Gaziantep Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr. İbrahim Halil KILIÇ'a,

Sentezlenen bileşiklerin FTIR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Fatih Üniversitesi master öğrencisi Hamide AYDIN'a,

Yüksek lisansa başladığım günden beri bana yol gösteren her türlü sorunumla yakından ilgilenen ve her zaman destek olan tez arkadaşlarım Yusuf SICAK, B. Seda KURŞUN ve Mahmut GÜNER'e,

Tezim esnasında bana yardımcı olan arkadaşlarım Fatih GÜL ve Ahmet Oral SARIOĞLU'na,

Sayın hocam Prof. Dr. Hasan KARAMAN'ı rahmetle anarak,

Tüm eğitim öğretim hayatım boyunca beni hep cesaretlendirip destekleyen maddi manevi yardımlarını esirgemeyen ailemin tüm fertlerine,

Teşekkürlerimi Sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER LİSTESİ.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
ŞEMALAR LİSTESİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xi

BÖLÜM 1: GİRİŞ	1
BÖLÜM 2: GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Amitler Hakkında Genel Bilgiler ve Sentez Yöntemleri	2
2.2. Amitlerin Biyolojik Aktiviteleri	8
2.3. 2-Propen-1-on Türevleri Hakkında Genel Bilgi ve Sentez Yöntemleri.....	9
2.4. 2-Propen-1-on Türevi Bileşiklere Katılmaya Reaksiyonları.....	17
2.5. 2-Propen-1-on Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri.....	19
2.6. Amit ve 2-propen-1-on Türevlerinin Spektroskopik Değerlendirmesi.....	25
2.6.1. Amit Türevlerinin IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	25
2.6.2. Amit Türevlerinin ¹ H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	27
2.6.3. 2-Propen-1-on Türevlerinin IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	27
2.6.4. 2-Propen-1-on Türevlerinin ¹ H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	28
BÖLÜM 3: GEREÇ VE YÖNTEMLER	31
3.1. Gereçler	31
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	31
3.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Yapılan Reaksiyon İzlemeleri ve Saflık Kontrolleri	32
3.1.3. Erime Noktası Tayinleri	32

3.1.4. Elementel analizler (C, H, N, S tayini).....	32
3.1.5. Spektral Analizler.....	33
3.1.5.1. UV Spektrumları.....	33
3.1.5.2. FTIR Spektrumları.....	33
3.1.5.3. NMR Spektrumları.....	33
3.2. Yöntemler.....	33
3.2.1. <i>N</i> -(4-Asetilfenil)-3-nitrobenzamid Sentez Yöntemi.....	33
3.2.2. <i>N</i> -{4-[3-(4-Süstitüefenil)prop-2-enoil]fenil}-3-nitrobenzamid Genel Sentez Yöntemi.....	33
3.2.3. Antibakteriyal Aktivitenin Belirlenmesi.....	34
BÖLÜM 4: BULGULAR.....	35
4.1. Sentezlenen maddeler.....	35
4.1.1. <i>N</i> -(4-Asetilfenil)-3-nitrobenzamid [I] Sentezi.....	36
4.1.2. <i>N</i> -{4-[3-(Furan-3-il)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid [II] Sentezi.....	37
4.1.3. <i>N</i> -{4-[3-(Tiyofen-3-il)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid [III] Sentezi.....	38
4.1.4. <i>N</i> -{4-[3-(Fenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid [IV] Sentezi.....	40
4.1.5. <i>N</i> -{4-[3-(4-Florofenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid [V] Sentezi.....	41
4.1.6. <i>N</i> -{4-[3-(4-Klorofenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid [VI] Sentezi.....	42
4.1.7. <i>N</i> -{4-[3-(2,4-Diklorofenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid [VII] Sentezi.....	44
4.1.8. <i>N</i> -{4-[3-(3,4-Diklorofenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid [VIII] Sentezi.....	45
4.1.9. <i>N</i> -{4-[3-(4-Triflorometilfenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid [IX] Sentezi.....	47
4.1.10. <i>N</i> -{4-[3-(4-Triflorometoksifenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid [X] Sentezi.....	48
4.1.11. <i>N</i> -{4-[3-(4-Metoksifenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid [XI] Sentezi.....	49
4.1.12. <i>N</i> -{4-[3-(4-Metilsülfanilfenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid [XII] Sentezi.....	51
4.1.13. <i>N</i> -{4-[3-(4-Nitrofenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid [XIII] Sentezi.....	52
4.2. Antibakteriyal Aktivite Sonuçları.....	54

BÖLÜM 5: TARTIŞMA VE SONUÇ	55
5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Fiziksel ve Kimyasal Yönden Değerlendirilmesi.....	58
5.2. Sentezlenen Bileşiklerin UV-VIS Spektrumlarının Değerlendirilmesi	58
5.3. Sentezlenen Bileşiklerin FTIR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	59
5.4. Sentezlenen Bileşiklerin ¹H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	60
5.5. Bileşik [VIII]' in DEPT 135, DEPT 90 ve İki Boyutlu (2D) NMR Spektrumları ...	61
5.5.1. Bileşik [VIII]'in DEPT Spektrumu Yorumu.....	62
5.5.2. Bileşik [VIII]'in HETCOR Spektrumu Yorumu	62
5.5.3. Bileşik [VIII]'in HMBC Spektrumu Yorumu	63
5.5.4. Bileşik [VIII]'in COSY Spektrumu Yorumu	63
5.6. Antibakteriyal Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi	63
KAYNAKLAR.....	65
EKLER.....	71

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Aktif olan 2-propen-1-on bileşiklerin yapıları	22
Tablo 2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	31
Tablo 3. MİK Değerleri	54
Tablo 4. Sentezlenen Türevlerin Sübstitüentleri.....	56
Tablo A1. Sentezlenen Bileşiklerin Açık Formülleri, İsimleri, Rengi ve Literatürleri..	113
Tablo A2. Sentezlenen Bileşiklerin Çözünürlükleri	117
Tablo A3. Sentezlenen Bileşiklerin Kapalı Formülü, Molekül Ağırlığı, Erime Derecesi ve Verimi	118
Tablo A4. Sentezlenen Bileşiklerin Elementel Analiz (C, H, N, S tayini) Verileri.....	119
Tablo A5. Sentezlenen Bileşiklerin FTIR Verileri	122
Tablo A6. Sentezlenen Bileşiklerin ¹ H NMR NMR Verileri	123
Tablo A7. Bileşik [VIII] karbon türü, karbon değeri ve hidrojen değeri	127
Tablo A8. Bileşik [VIII] yapısının HETCOR spektrumunda çakıştırılması ile oluşan etkileşimlerin Karbon ve Hidrojen Numaraları.....	128
Tablo A9. Bileşik [VIII] yapısının HMBC spektrumunda çakıştırılması ile oluşan etkileşimlerin Karbon ve Hidrojen Numaraları.....	128

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil A1. Bileşik [I]'in FTIR spektrumu.....	72
Şekil A2. Bileşik [I]'in ¹ H NMR spektrumu	73
Şekil A3. Bileşik [II]'nin FTIR spektrumu	74
Şekil A4. Bileşik [II]'nin ¹ H NMR spektrumu	75
Şekil A5. Bileşik [III]'ün FTIR spektrumu	76
Şekil A6. Bileşik [III]'ün ¹ H NMR spektrumu.....	77
Şekil A7. Bileşik [IV]'ün FTIR spektrumu	78
Şekil A8. Bileşik [IV]'ün ¹ H NMR spektrumu.....	79
Şekil A9. Bileşik [V]'in FTIR spektrumu.....	80
Şekil A10. Bileşik [V]'in ¹ H NMR spektrumu	81
Şekil A11. Bileşik [V]'in ¹³ C NMR spektrumu	82
Şekil A12. Bileşik [VI]'nin FTIR spektrumu	83
Şekil A13. Bileşik [VI]'nin ¹ H NMR spektrumu.....	84
Şekil A14. Bileşik [VI]'nin ¹³ C NMR spektrumu.....	85
Şekil A15. Bileşik [VII]'nin FTIR spektrumu.....	86
Şekil A16. Bileşik [VII]'nin ¹ H NMR spektrumu	87
Şekil A17. Bileşik [VIII]'in FTIR spektrumu	88
Şekil A18. Bileşik [VIII]' in ¹ H NMR spektrumu.....	89
Şekil A19. Bileşik [VIII]' in ¹³ C NMR spektrumu.....	90
Şekil A20. Bileşik [VIII]' in DEPT 135 NMR spektrumu	90
Şekil A21. Bileşik [VIII]' in DEPT 45 NMR spektrumu	91
Şekil A22. Bileşik [VIII]' in DEPT 90 NMR spektrumu	91
Şekil A23. Bileşik [VIII]' in COSY 90 NMR spektrumu.....	92
Şekil A24. Bileşik [VIII]' in HMBC NMR spektrumu	92
Şekil A25. Bileşik [VIII]' in HETCOR NMR spektrumu	93
Şekil A26. Bileşik [IX]'in FTIR spektrumu	94
Şekil A27. Bileşik [IX]'un ¹ H NMR spektrumu.....	95

Şekil A28. Bileşik [IX]'nun ^{13}C NMR spektrumu.....	96
Şekil A29. Bileşik [X]'in FTIR spektrumu.....	97
Şekil A30. Bileşik [X]'nun ^1H NMR spektrumu	98
Şekil A31. Bileşik [XI]'in IR spektrumu.....	99
Şekil A32. Bileşik [XI]'in ^1H NMR spektrumu.....	100
Şekil A33. Bileşik [XII]'nin FTIR spektrumu.....	101
Şekil A34. Bileşik [XII]'nin ^1H NMR spektrumu	102
Şekil A35. Bileşik [XIII]'ün FTIR spektrumu	103
Şekil A36. Bileşik [XIII]'ün ^1H NMR spektrumu	104
Şekil A37. 4-Aminoasetofenonun ^1H NMR Spektrumu	105
Şekil A38. Bileşik [I] yapısı ile beraber ^1H NMR Spektrumu.....	106
Şekil A39. Bileşik [VIII]'in ^1H NMR spektrumunda çatı gösterimi	107
Şekil A40. Sentezlenen bileşiklerin DEPT 135, DEPT 90 ve ^{13}C NMR spektrumlarının karşılaştırılması	108
Şekil A41. Bileşik [VIII] yapısının HETCOR spektrumunda karşılaştırılması	109
Şekil A42. Bileşik [VIII] yapısının HMBC spektrumunda karşılaştırılması	109
Şekil A43. Bileşik [VIII] yapısının COSY spektrumunda karşılaştırılması	110
Şekil A44. Antibakteriyal aktivitede kullanılan besi yerleri.....	111

ŞEMALAR LİSTESİ

Şema 1. Sentezlenen Bileşiklerin Yapılarının Numaralandırılması.....	35
Şema 2. Amit ve 2-propen-1-on bileşiklerinin sentez şeması.....	55

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Ar	Aril
APT	Attached Proton Test
°C	Santigrad derece
CDCl ₃	Döterokloroform
CH ₂ Cl ₂	Diklorometan
COSY	Korrelasyon Spektroskopisi (Correlation Spectroscopy)
¹³ C NMR	Karbon 13 nükleer manyetik rezonans
Ç.S.	Çözücü sistemi
d	Dublet
dak	Dakika
dd	Duble dublet (çift dublet)
DAB	4-Dimetilaminobenzaldehit
DEPT	Distortionless enhanced by polarization transfer
DMF	Dimetilformamid
DMSO- <i>d</i> ₆	Döterodimetilsülfoksit
Et	Etil
FTIR	Fourier transform infrared
g	Gram
HETCOR	Heteronükleer korrelasyon (Heteronuclear Corralation)
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Corralation
Hz	Hertz
¹ H NMR	Proton nükleer manyetik rezonans
<i>In vivo</i>	Canlı ortamda ya da yaşayan koşullarda
<i>In vitro</i>	Laboratuar ortamında, yapay koşul
İTK	İnce tabaka kromatografisi
<i>J</i>	Etkileşme sabiti
M	Molarite

m	Multiplet
Me	Metil
mg	Miligram
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
mmol	Milimol
mL	Mililitre
ppm	milyonda bir (parts per million)
Ph	Fenil
R	Alkil
s	Singlet
t	Triplet
THF	Tetrahidrofüran
TMS	Tetrametilsilan
UV-VIS	Ultraviyole Visible
δ	Kimyasal kayma
$\bar{\nu}_{\text{maks}}$	Maksimum Dalga sayısı
λ_{maks}	Maksimum Dalga boyu

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Hastalıkların artması ve sebeplerinin tespit edilmesiyle birlikte tedaviye yönelik ilaç etken madde tasarlanması ve sentez çalışmaları önem kazanmıştır. Gün geçtikçe artmakta olan bu çalışmalarda amaç, sentezlenen birçok ilacın yüksek aktiviteye sahip olması ve toksik etkilerinin de en az oranda ortaya çıkmasıdır. Antibakteriyal bileşiklere karşı direnç gelişimi ile kanser tedavisi, AIDS gibi bağışıklık sistemini baskılayan hastalıklar sonucu bakteri ve mantar enfeksiyonlarındaki artış etkili antibakteriyal bileşiklerin geliştirilmesi üzerine araştırmaların artmasına neden olmaktadır.

Günümüzde kullanılmakta olan antibiyotik ya da antibakteriyal bileşiklere karşı artan direnç nedeniyle patojen bakterilerin sebep olduğu bazı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ciddi problemler açığa çıkarmaktadır. Özellikle de Gram-pozitif hastane enfeksiyonlarında bu durum görülmekte ve birçok ilaca karşı dirençli olma hali ortaya çıkmaktadır. Bu enfeksiyonların tedavisinde yeni ilaç etken maddesi olarak şalkon türevi bileşikler sentezlenmesi amaçlanmaktadır. Literatür araştırmalarında, şalkonların antikanser, antiinflamatuvar, antitüberküloz ve antifungal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Özellikle de, antibakteriyal ajanlarının bir sınıfı olmaya aday bileşiklerdir. Bu bağlamda şalkon yapısı içeren bileşiklerin sentezlenmesi, karakterizasyonu ve antibakteriyal aktivite çalışmalarının yapılması amaçlanmıştır.

BÖLÜM 2

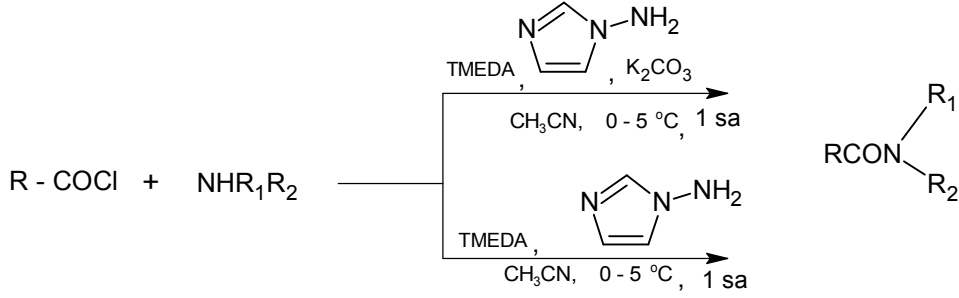
2.1. Amitler Hakkında Genel Bilgiler ve Sentez Yöntemleri

Amitler, peptitler ve proteinler gibi doğal bileşiklerin yapısında yer alabilen, işlevselliği fazla fonksiyonel bir grup olduğundan aynı zamanda çeşitli sentetik bileşiklerin yapısında da bulunan önemli bir yapı taşıdır. Bu nedenle amit sentezi ile ilgili literatürde birçok metot rapor edilmiştir. Amitlerin günümüzdeki sentezi karboksilik asit klorürlerin (Rollas vd 1996, Küçükgüzel vd. 2002, Kaymakçıoğlu vd. 2008) veya karboksilik asitlerin (Srinivas vd. 2003) aminlere bağlanmasından, oksimin yeniden düzenlenmesi (Owston vd. 2007), Ritter reaksiyonları olarak bilinen nitrillerin alkenler ile reaksiyonunu (Polshettiwar vd. 2008) α -nitroketonların primer aminler ile reaksiyonunu (Guananathan vd. 2007) ve son zamanlarda dehidrojenatif açılasyon olarak ifade edilen amin ve alkol arasında rutenyum katalizörü varlığında amit oluşumu literatürde kayıtlı sentez yöntemlerinden bazılarıdır.

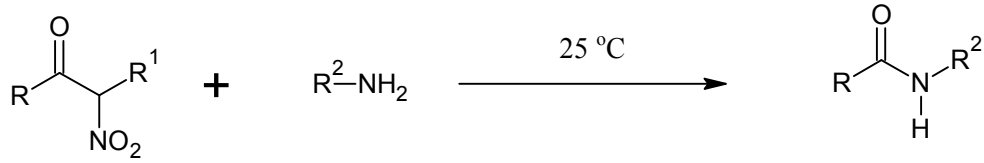
Karboksilik asit klorürlerin, aminler ile reaksiyonu esnasında katalizörsüz veya trietilamin, piridin, dimetilaminopiridin, sodyum bikarbonat gibi katalizörler kullanılarak amit oluşumu gerçekleştirilmektedir. Reaksiyon ortamı olarak da diklorometan, eter, kloroform, asetonitril gibi hem polar hem de apolar çözücüler kullanılmaktadır.

Amit sentezi için açıl klorür kullanımı rasemizasyon, hidroliz, yan ürün elde edilmesinden dolayı zor ve reaksiyonu sınırlayıcı etkisi bulunmaktadır. Bu amaçla bir grup araştırmacı, kullanılan katalizör çeşidini ve miktarını, aynı zamanda da çözücü ortamını değiştirerek en ideal koşulları bulmayı hedeflemişlerdir. Araştırma sonucunda, katalizör olarak trietilamin, potasyum fosfat, sodyum hidroksit farklı oranlarda kullanılmış ve 1 ekivalent amine, 2,5 ekivalent K_3PO_4 miktarının ve tetrahidrofuran çözücü ortamında reaksiyon veriminin, en yüksek olduğu tespit edilmiştir (Zhang vd. 2009).

Nakatsuji vd. (2007) amit sentezi için *N*-metil imidazol, *N,N,N',N'*-tetrametildiamin (TMEDA) ve K_2CO_3 içeren bir metot ile, K_2CO_3 içermeyen ikinci bir metodu karşılaştırmışlardır. Potasyum karbonatın reaksiyon esnasında hidroklorür tuzu halini alan TMEDA'nın hızlıca nötralizasyon sağlandığından amit veriminin %99' lara varan oranlara ulaştığını bildirmişlerdir.



Ballini vd. (2003) tarafından yapılan bir çalışmada α -nitroketonlar ve primer aminler arasında, karbonil ile karbon-nitro grubu arasındaki karbon-karbon bağının kırılması ile yeni bir bağ oluşumuyla amit yapısının eldesi literatürde kayıtlıdır. Bu yöntem oda sıcaklığında, katalizör ve çözücü kullanılmadan gerçekleştirilmektedir.

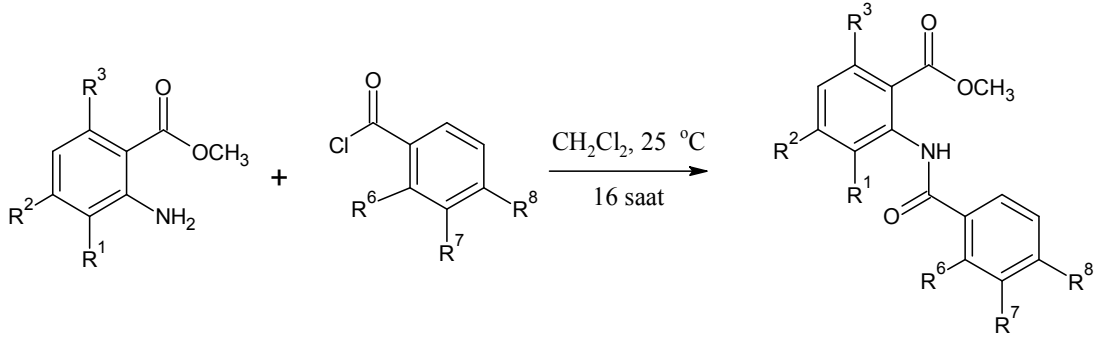


$R = -CH_2CH_2C_6H_5, -C_6H_5, -(CH_2)_3CH_3$

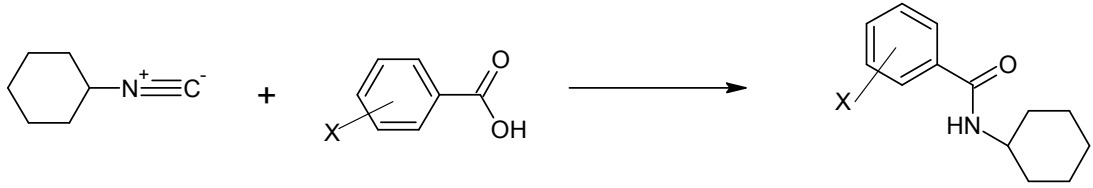
$R_1 = -H, -CH_3, -C_2H_5, -CH(CH_3)_2$

$R_2 = -CH(CH_3)_2, -(CH_2)_4CH_3, -CH_2C_6H_5, C_6H_5$

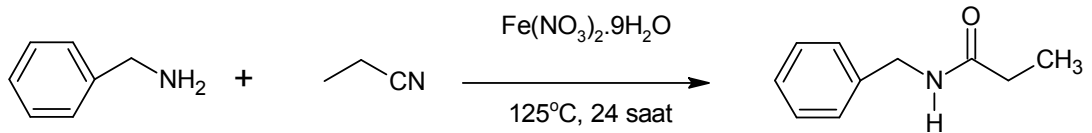
Hsieh vd. (2007) metil antranilatın diklorometandaki çözeltisine süstitüe benzoil klorür bileşikleri ekleyerek 16 saat oda sıcaklığında katalizör kullanmadan karıştırarak amit türevi bileşiklerini sentezlemişlerdir.



Amit türevlerinin sentezinde diğer bir yaklaşım ise izosiyanid yapısındaki bileşiklerin karboksilik asitler ile reaksiyonudur. Shaabani vd. (2007) yaptığı araştırmada 3-nitrobenzoik asitin metanoldeki karışımına sikloheksil izosiyanit ilave ederek karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırmışlardır. Reaksiyon İTK (İnce Tabaka Kromatografisi) ile takip edilerek bitirilmiş ve çözücü vakumda uzaklaştırılıp, katı çökelek dietil eter ile yıkanıp amit türevi bileşikler sentezlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca, aril karboksilik asitlerden çıkılarak, aril amitler elde edilirken, alkil karboksilik asitlerden çıktığında alkil amitlerin sentezinin gerçekleştirilemediği belirtilmiştir.

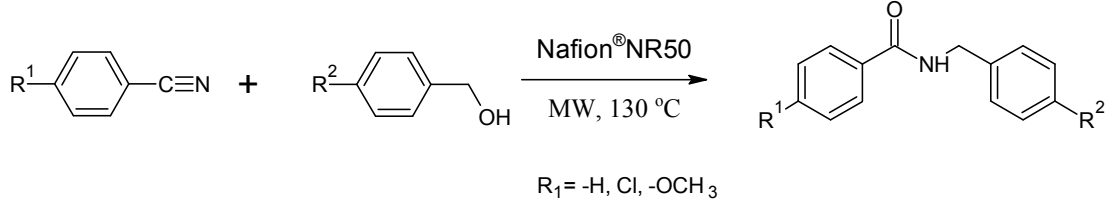


Süstitüe aminler ve nitrillerin reaksiyonundan amitlerin sentezi ile ilgili bir çalışmada Allen vd. (2009), kurutulmuş bir şilenk tüpüne $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ekleyip üzerine damla damla propiyonitril ve benzilamin eklemişler ve 24 saat 125°C 'ye ısıtmışlardır. Oluşan amit türevi bileşiği kloroform-hekzan karışımından saflaştırmışlardır.

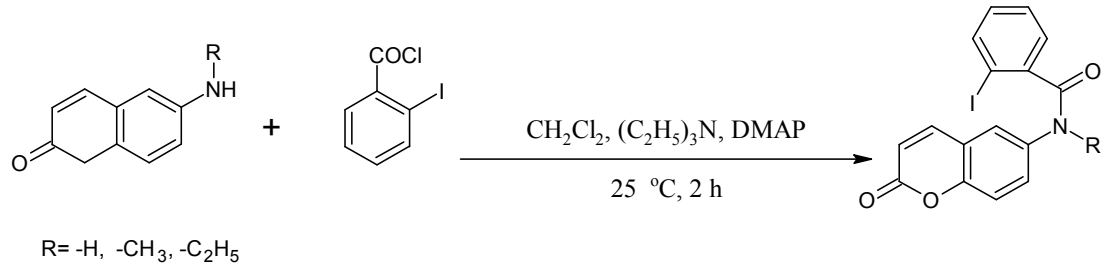


Amit sentezinde etkili bir yöntemde, Ritter reaksiyonu olarak bilinen, nitrillerin alkoller veya alkenler ile bir katalizör varlığında verdiği reaksiyonudur. Polshettiwar vd. (2008), alkol, nitril ve Nafion[®] NR 50 yerleştirerek mikrodalga sentez sisteminin içerisine yerleştirilmişler. Reaksiyon tamamlandıktan sonra katı katalizörü fiziksel

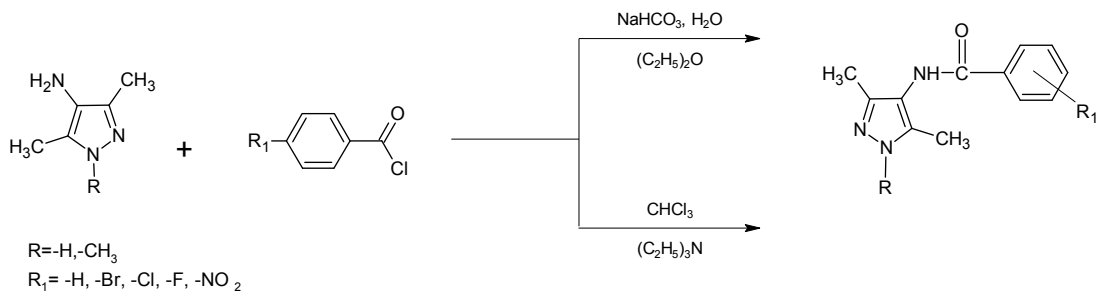
olarak maşa aracıyla uzaklaştırmışlar ve ham amit izole edilerek kolon kromatografisi yardımıyla saflaştırmışlardır. Bu yöntemin katı destekli, düşük toksisiteye sahip bir katalizör ile çözücüsüz olarak gerçekleştirilmesi çalışmanın ekonomik bildirilmiştir.



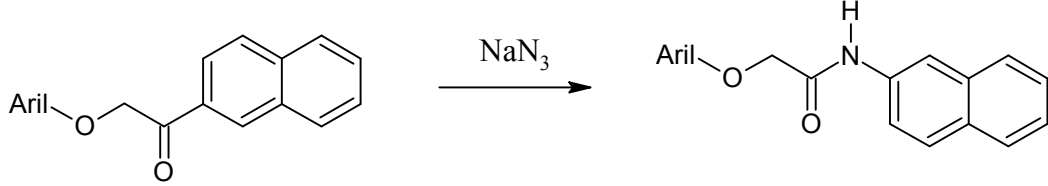
Majumdar vd. (2008) 4-metil-7-(süstitüeamino)-2*H*-kromen-2-on'u dimetilamino piridin (DMAP), trietilamin (C_2H_5)₃N katalizörlüğünde buz banyosunda kuru diklorometan ile çözdükten sonra 2-iyodobenzoil klorürü damla damla oda sıcaklığında ilave ederek, 2 saat karıştırmışlar, çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra ham ürünü hareketli fazı asetat-petrol eteri olan kolon kromatografisi ile saflaştırmışlardır.



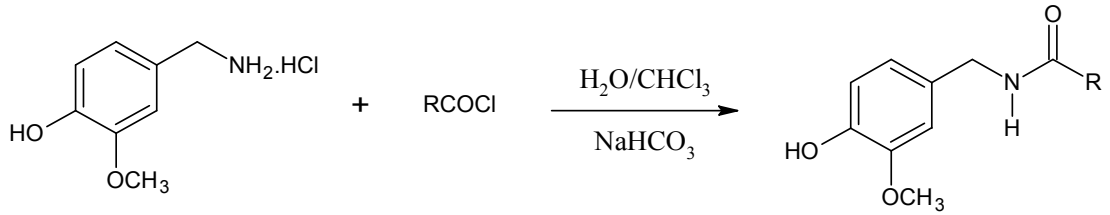
Koçyiğit-Kaymakçioğlu vd.'nin (2008) yaptığı bir çalışmada, süstitü benzoil klorürleri eterde çözdükten sonra, 4-amino-3,5-di/1,3,5-trimetilpirazol, sodyum bikarbonatı eter karışımının üzerine ilave etmişler ve 1 gece karıştırdıktan sonra amit türevi bileşikleri elde etmişlerdir. Aynı araştırmacılar ikinci metot olarak da, 4-aminopirazol türevi bileşikleri ve benzoil klorürleri kloroformda çözdükten sonra 5 saat boyunca porsiyonlar halinde trietilamine ilave ederek amit türevi bileşikleri elde etmişlerdir.



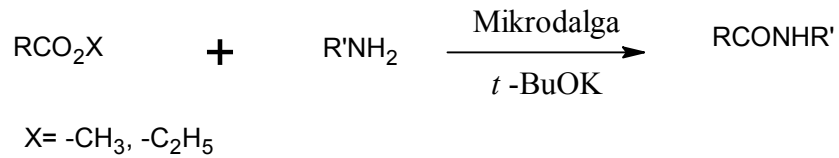
Chen vd. (2008) 3-(2-(naftalin-2-il)-2-oksoetoksi)-2-fenil-4*H*-kromen-2-on'un H₂SO₄' teki çözeltisi 10 dakika oda sıcaklığında karıştırdıktan sonra, çözeltiliye bir miktar sodyum azit eklemişlerdir. Karışımı 1 saat oda sıcaklığında karıştırdıktan sonra buzlu su içerisine dökmüşler ve elde edilen beyaz katıyı kolon kromatografisi kullanarak saflaştırmışlardır.



Amit sentezinde sodyum bikarbonat çözeltisi ile kloroformdan oluşan çözücü karışımını bifazik sistem olarak ifade eden Wang vd. (2009) vanililamin hidroklorürü, açıl klorürler ile 20 °C'de 30 dakika karıştırdıktan sonra elde ettikleri ürünlerin %93-96 aralığında çok yüksek verimle sentezlediklerini bildirmişlerdir.

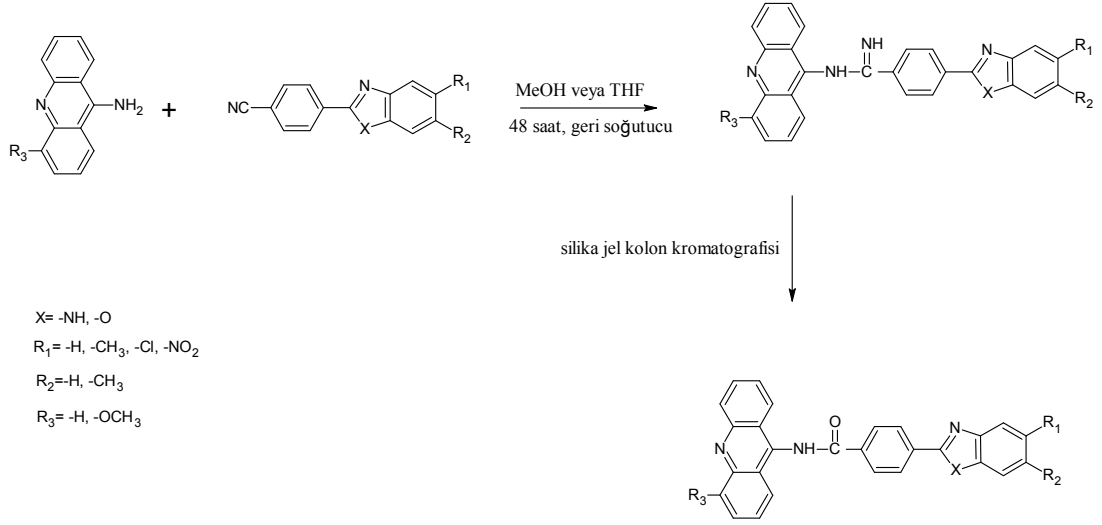


Ester ve aminlerin reaksiyonu sonucunda da amit oluşumunun gerçekleştiği bilinmektedir. Varma vd. (1999) potasyum *ter*-bütoksiti (t-BuOK) önceden cam tüpte hazırlanmış anilin ve metil/etil benzoat karışımına eklenmiş ve tüpü alümina banyosuna yerleştirerek ev tipi mikrodalga fırında çözücüsüz olarak ısıtmışlardır. Reaksiyonun tamamlandığı İTK ile gözlemlenmişler, etil asetat ile ekstrakte ettikten sonra organik fazı susuz Na₂SO₄ ile kurutmuşlar, çözücünün uzaklaştırılmasıyla oluşan çökelek hekzan ile toz haline getirilerek saf ürünü elde etmişlerdir.

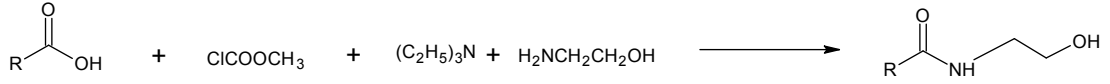


Sondhi vd. (2006) 4-(5-kloro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)benzonitrili metanolde çözüp üzerine 9-aminoakridin eklemişlerdir. Reaksiyon içeriğini 48 saat geri soğutucu altında ısıttıktan sonra çözücüyü düşük basınç altında uzaklaştırmışlardır. Geride kalan katı çökelek metanolde çözülüp, bu çözeltiliye silika jel ekleyerek, ham

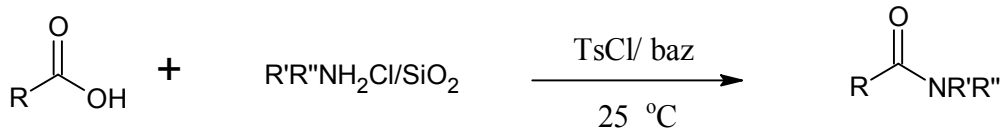
ürünün silikajel tarafından absorplanmasını sağlamışlar ve bu silika jeli kolona doldurarak petrol eteri ile elüe edilerek amit türevi bileşiği kolon kromatografisinden elde etmişlerdir.



Guan vd. (2009) süstitüe karboksilik asit bileşiğinin üzerine diklorometan, trietilamin ve metil kloroformatı buz banyosunda yavaş bir şekilde ilave etmişler ve karışımı oda sıcaklığında karıştırdıktan sonra etanolamini ilave ederek 6-8 saat oda sıcaklığında karıştırdıktan sonra katı ürünü su ile kristallendirmişlerdir.



Karboksilli asitlerden yola çıkarak amit eldesi üzerinde çalışan Nezhad vd. (2005) bir test tüpüne silikajel destekli amonyum tuzunu karboksilik asit türevini tosil klorür (TsCl) ve trietilamini eklemişler ve bir spatula ile karıştırmışlar, 1 dakika sonra reaksiyon karışımına etil asetat eklemişler, süzmüşler ve süzöntüyü 0.02 N HCl çözeltisi ile yıkayıp etil asetat ile ekstrakte ettikten sonra saf ürün eldesi için n-hekzan/etil asetat kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırmışlardır.



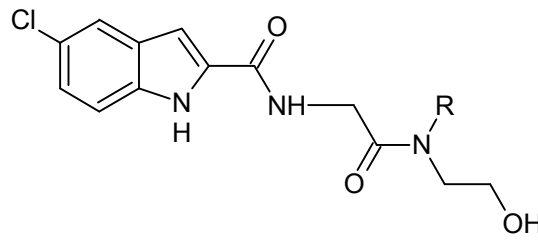
R=Alkil, Aril

R',R'' = -H, Alkil, Aril

2.2. Amitlerin Biyolojik Aktiviteleri

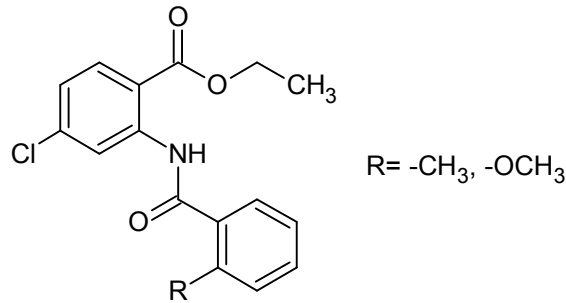
Amit türevi bileşiklerin farmakolojik etkileri incelendiğinde antimikobakteriyal aktivitenin yanı sıra antiinflamatuvar, antiplatelet, antikonvülsan, antipsikotik, antinosiseptif gibi aktiviteler ön plana çıkmaktadır.

Wright vd. (2005) sentezlemiş oldukları etanolamin amit türevleri arasında, *N*-siklopentil etanolamin amit ve *N*-(4-tetrahidropiranil) etanolamin amit bileşiklerini düşük dozajda diyabetli fare modelinde kan şekeri seviyesini düşürdüğünü tespit etmişlerdir.



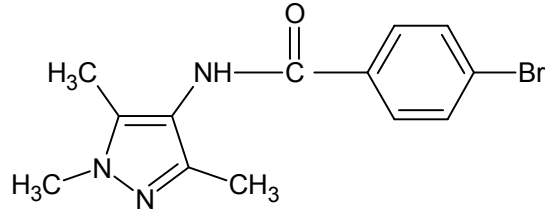
R= Siklopentil, 4-tetrahidropiranil

Hsieh vd. (2007) 2-benzoilamino benzoik esterlerinden yola çıkarak sentezledikleri amit türevleri arasında 2-metil ve 2-metoksi fenil halkası taşıyan türevlerin anti-trombosit birikimi ve antiinflamatuvar ajanlarının gelişiminde lider bileşikler olabileceğini bildirmişlerdir.

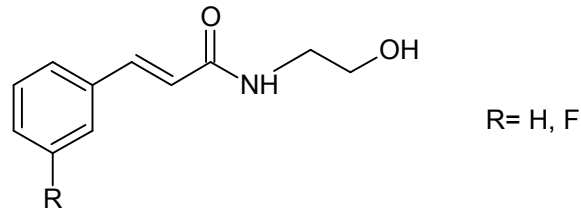


R= -CH₃, -OCH₃

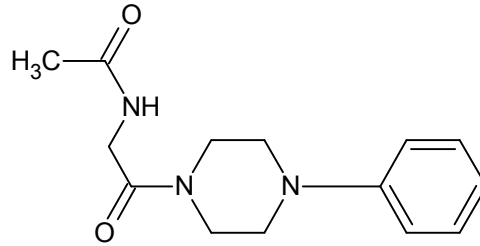
Kaymakçioğlu vd. (2008) sentezlemiş oldukları benzamit türevleri arasında, *N*-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4-bromobenzamit bileşiğinin en iyi antinosiseptif aktiviteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir.



Guan vd. (2009) antikonvülsan aktivite göstermesi muhtemel bir seri amit türevi bileşikleri sentezlemişlerdir. *N*-(2-hidroksietil)sinnamamit yapısındaki bu bileşiklerden benzaldehitli ve 4-florofenilli türevin iyi antikonvülsan aktiviteye sahip olduklarını ve aynı zamanda daha düşük toksisite gösterdiklerini belirtmişlerdir.

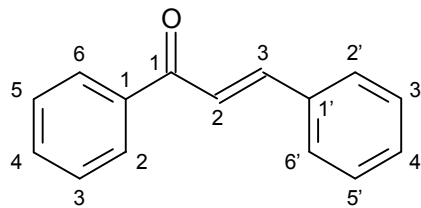


Sekhar vd. (2009) sentezledikleri *N*-{2-[(4-süstitüe)piperazin-1-il]-2-oksoetil} asetamitlerin antipsikotik aktivitesini taramışlardır. Referans ilaç olarak Risperidon ile sentezledikleri amit türevi bileşiklerin aktivitesini karşılaştırdıklarında 4-klorofenil halkası taşıyan yapının antipsikotik ajanı olarak geliştirilmesi için ümit verici olduğunu belirtmişlerdir.

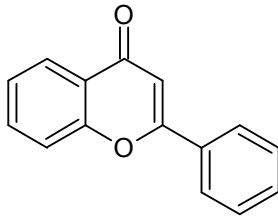


2.3. 2-Propen-1-on Türevleri Hakkında Genel Bilgi ve Sentez Yöntemleri

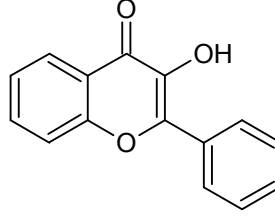
Şalkonlar 1,3-difenil-2-propen-2-on olarak isimlendirilen ve iki aromatik zincir üç karbonlu α,β -doymamış karbonil sistemleri ile birbirine bağlanır (Patil vd. 2009).



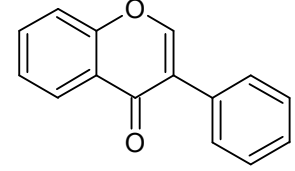
Şalkonlar flavonid ve izoflavonoidlerin öncüsü olarak kabul edilmektedir. Şalkonlar konjuge çifte bağlara sahiptir ve tamamen benzen zincirindeki π elektron sistemiyle delokalize olmuşlardır. Böyle bir sisteme sahip olan moleküllerin düşük redoks potansiyeline sahip oldukları için, elektron transfer reaksiyonlarına girmeleri daha mümkündür. Şalkonlar asit veya baz katalizörlüğünde aldehit ve ketonun Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile sentezlenmektedirler.



flavon



flavonol



izoflavon

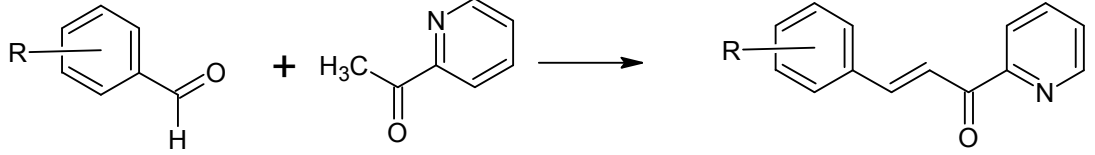
Claisen-Schmidt kondenzasyonu katalizör uzaklaştırması ve atık problemi gibi birçok engelle rağmen asidik ya da bazik ortamda homojen koşullar altında uygulanır. Potansiyel alternatif olarak, Claisen-Schmidt kondenzasyonu için zeolitler, alumina, baryum hidroksitler, MgO, kalsinit hidrotalkitler, sodyum nitrat veya KF ile değiştirilmiş ve doğal fosfatlar heterojen asidik ve bazik katalizörler de son yıllarda dikkatleri üzerine çekmiştir. Fakat bunların çoğu, reaksiyon sistemlerinde sıvı fazın ısı ve kütle transferine kolaylık sağlamak için pahalı toksik çözücülere ihtiyaç duyulmaktadır (Shen vd. 2008).

Kimyasal sentez yoluyla elde edilen şalkonlar (1,3-difenil-2-propen-1-on) kanser, enflamatuvar, leşmanyal, antibakteriyal, antimalaryal, antioksidan, malarya, tüberküloz ve kardiyovasküler hastalıklara karşı aktif ilaçlar geliştirmek için son on yılda sentezlenmektedirler (Tiwari vd. 2010).

Biyolojik etkisinin yanısıra şalkon türevleri mükemmel mavi-ışık geçirgenlikleri ile tanınmış ve iyi kristallenebilen maddelerdir ve şalkonlar konjuge olmuş çifte bağlar boyunca bağlantılı düzlemsel halkalar ile doğrusal olmayan optik özellik göstermek için gerekli konfigürasyonu sağlamaktadırlar (Coşkun vd. 2008).

α - β doymamış karbonil gruplarına sahip olan şalkonlar önemli bir yapı olarak dikkat çekmekte ve farklı sentez yöntemleri ile de literatürde yer almaktadır (Tiwari vd. 2010).

Mamolo vd. (2001) uygun aromatik aldehitin metanoldeki çözeltisine, soğuk ortamda (0-5°C) NaOH ve damla damla asetilpiridin eklemiş ve karıştırmışlar. Ekleme tamamlandıktan sonra 2 saat reaksiyon ortamı 10°C'nin altında tutularak karıştırmaya devam etmişlerdir. Sonuçta oluşan katı süzülükten sonra saf etanolden kristallendirmişlerdir.



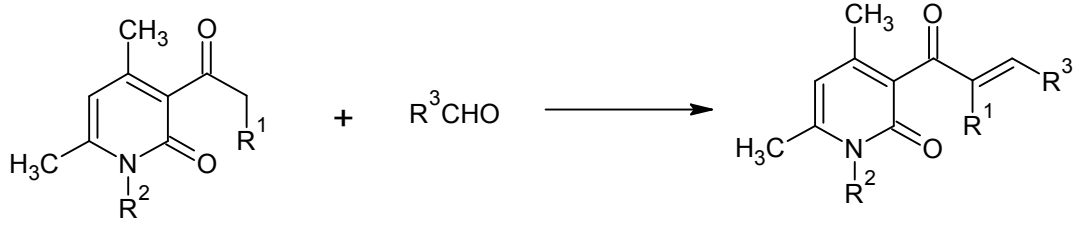
R= H, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-Br, 3-Br, 4-Br

R= 2-F, 3-F, 4-F, 2-CH₃, 3-CH₃, 4-CH₃

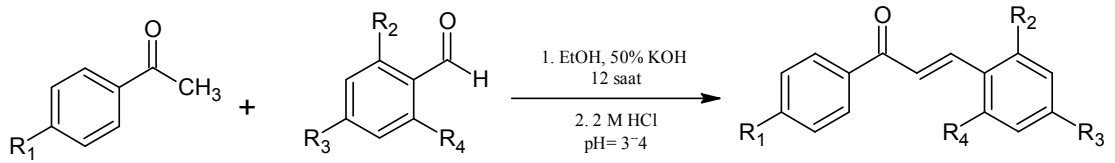
Kalashnikov vd. (2008) piridin 2(1*H*)-on yapısından yola çıkarak sentezledikleri heterosiklik şalkonların sentezinde reaksiyon şartlarını optimize edebilmek için üç farklı metot kullanarak sentez yapmışlardır. İlk metotta, araştırmacılar, KOH'nin sulu çözeltisine piridin-2(1*H*)-on eklendikten sonra aromatik aldehitin THF'deki çözeltisini karışıma eklemişlerdir. Reaksiyon karışımı 30°C'de 24-72 saat tutulduktan sonra 1 saat geri çeviren soğutucu altında asetik asitle pH=6'ya nötralize edilip su ile seyreltilmişlerdir. Katı süzülüp, kurutulup, etanol veya DMF ile tekrar kristallendirilmiştir.

İkinci yöntemde sulu KOH ile 3 saat 0°C'de karıştırdıktan sonra 2 gün oda sıcaklığında reaksiyona bırakılarak, şalkon bileşiğini sentezlemişlerdir. Piridin-2(1*H*)-on bileşiğine etanol ve sodyum'dan hazırlanan sodyum metilat eklenmiş ve sodyum metilat tam olarak çözününceye kadar karıştırılmıştır. Sonra aromatik aldehit eklenip karışım 30°C'de tutulmuştur ve sonra 4 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp, %10'luk HCl ile pH=6 ya nötralize etmişlerdir.

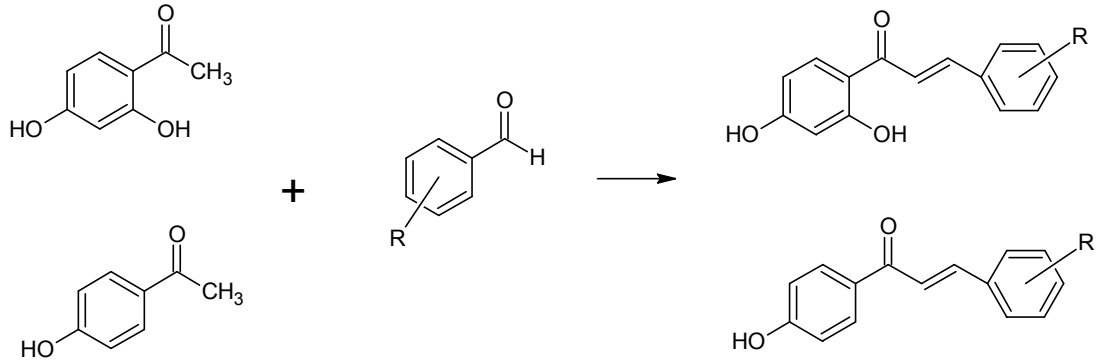
Son yöntem olarakta başlangıç maddesini, 0°C'ye soğutulmuş THF üzerine CH₂Cl₂ hazırlanmış TiCl₄ damla damla ilave edildikten sonra süstitüe keton ve aldehitin tetrahidrofuran çözücüsü içinde hazırlanan çözeltisi üzerine 30 dakika boyunca damla damla eklemişlerdir. Bu üç yöntemin yüzde verimleri karşılaştırdıklarında en etkili metodun ilk metot olduğunu bildirmişlerdir.



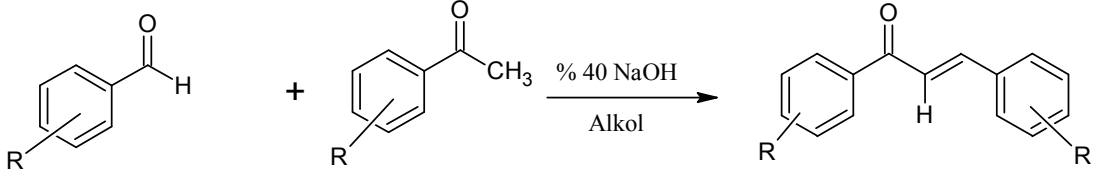
Montes-Avila vd. (2009) süstitüe asetefenon ve aldehitin etanoldeki çözeltilisine %50'lik KOH çözeltilisi eklenmiştir. Reaksiyon karışımı gece boyunca karıştırılıp, HCl çözeltilisi ile pH 3-4'e ayarlandıktan sonra ürün süzülüp etanolden tekrar kristallendirmeyeyle saflaştırılmıştır.



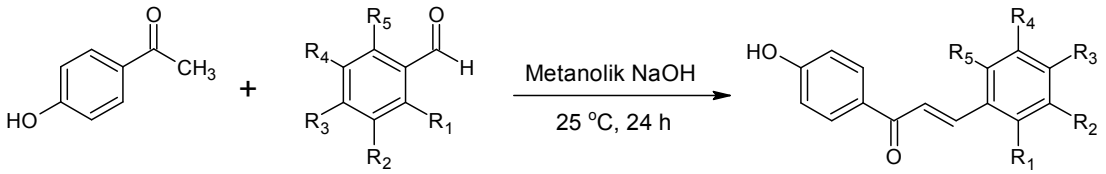
Zhang vd. (2009) süstitüe aldehit ve 1-(2,4-dihidroksifenil)etanon/1-(4-hidroksifenil)etanonu etilen glikol ve borik asit ortamında 120°C'de 6 saat geri soğutucuda karıştırılarak elde etmişlerdir. Çözücünün fazlası evaporatörde uzaklaştırılarak elde edilen katı atık, dietil eter ile 3 kez ekstrakte edilmiş, kolon kromatografisi yardımıyla (petrol benzen: asetik eter) saflaştırılmıştır.



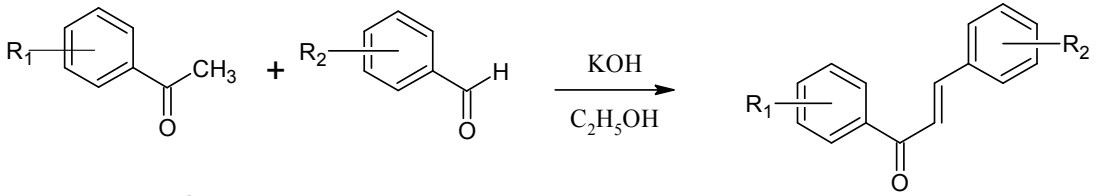
Revanasiddappa vd. (2010) süstitüe aldehit ile ketonların 25 mL etanoldeki çözeltilisine %40'lık NaOH çözeltilisi eklenmiş ve oluşturdukları reaksiyon karışımını oda sıcaklığında 24 saat karıştırdıktan sonra HCl ile pH ayarı yapılarak şalkon ürünlerini hazırlamışlardır.



Acharya vd. (2010) 2-hidroksi asetofenonun buz banyosunda metanoldeki çözeltisine yeni hazırlanmış metanolik 2N NaOH çözeltisini ekleyerek 10 dakika karıştırıp reaksiyon karışımına uygun aldehiti eklemişlerdir ve sonra 24 saat oda sıcaklığında karıştırmışlardır. Reaksiyon karışımını HCl ile nötralize etmişler. Metanol ile saflaştırmışlardır.



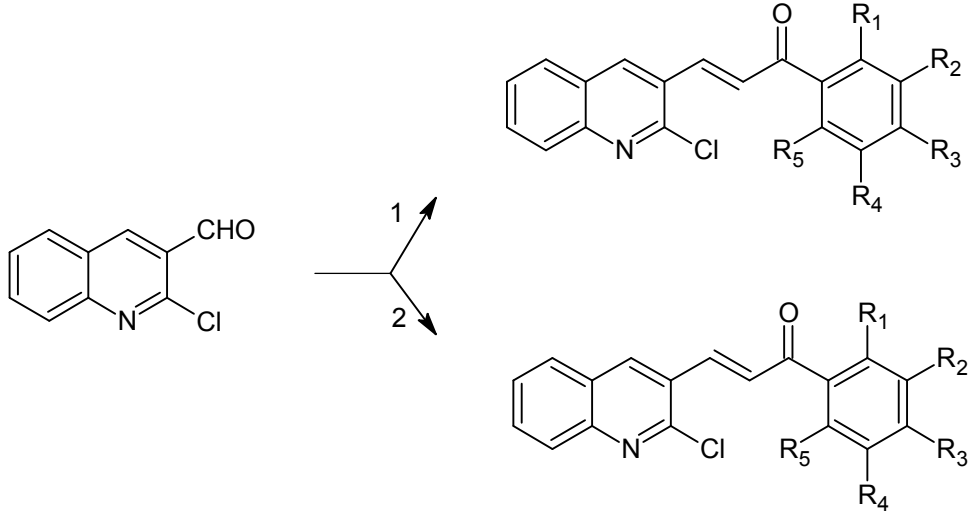
Tiwari vd. (2010) 4-floro/4-nitro asetofenonu ve sübtitüe aril aldehitleri %90' lık etanolde karıştırmışlar, KOH' un sulu çözeltisi eklenmiş, karışım gece boyunca oda sıcaklığında beklettikten sonra buz içerisine dökmüşler ve seyreltik HCl ile asitlendirmişlerdir. Oluşan 2-propen-1-on türevi bileşikleri etanolden kristallendirmişlerdir.



R₁= -F, -NO₂

R₂= 3-OH, 3-NO₂, 3-Cl, 4-F, 4-CH₃, 3,4-OCH₃

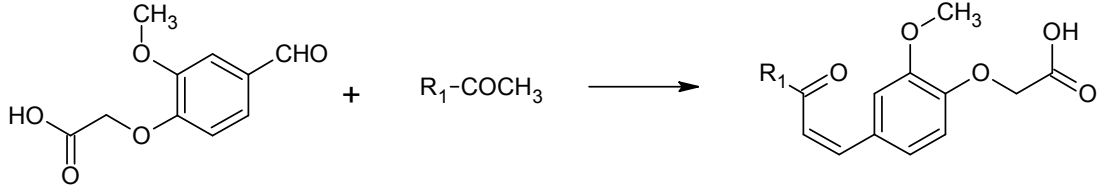
Tiwari vd. (2010) şalkon sentezinde katalizör olarak kullanılan NaOMe, NaOH, gibi ajanlarının yanı sıra mikrodalga tekniğinin yardımıyla da K₂CO₃ ortamında, 2-klorokinolin-3-karbaldehit ile sübtitüe asetofenonu etkileştirerek şalkon ürünlerini hazırlamışlardır.



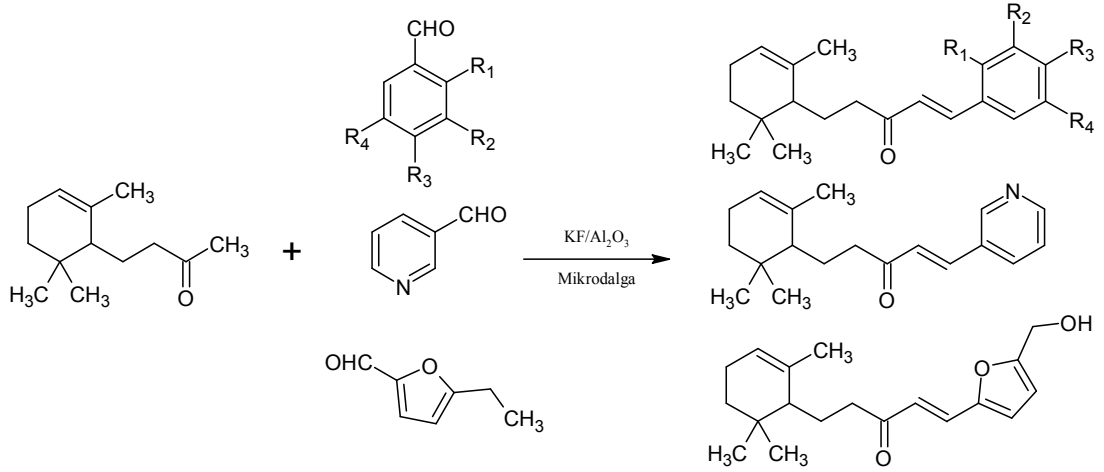
Reaksiyon şartları; (1)- Sübstitue asetofenon, NaOMe, NaOH, karıştırma, 24 saat

(2)-Süstitue asetofenon, K₂CO₃, mikrodalga altında

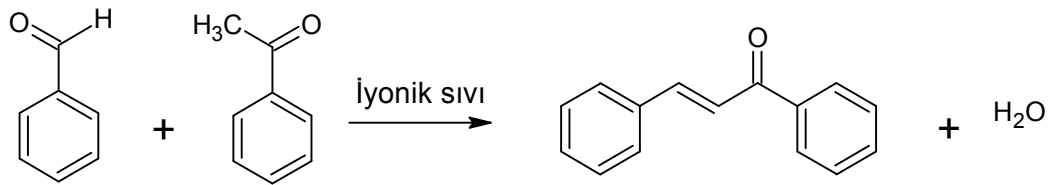
Ali vd. (2007) 2-(4-formil-2-metoksifenoksi)asetik asit etanoldeki çözeltisine potasyum hidroksit ve petrol eterindeki uygun asetofenon çözeltisi eklenmiş 4 saat karıştırıldıktan sonra buzlu su içerisinde HCl ile nötralize edilmiştir. Katı süzülerek kurutulmuş ve etanol ile saflaştırılmıştır.



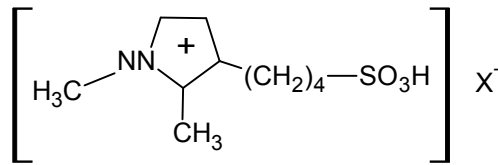
Suryawanshi vd. (2008) dihidro- α -iyonon, sübstitue benzaldehit ve KF/Al₂O₃ 5 dakika mikrodalga ışınmaya maruz bırakıldıktan sonra etil asetat ekleyerek süzmüşlerdir. Süzüntü vakumda yoğunlaştırıldıktan sonra açık sarı ham ürün eter-hekzan çözücü karışımında kristallendirmişlerdir.



Şalkon sentezinde çevreye dost olan bir kimyasal sentez yöntemi olarak, hem katalizör hemde çözücü görevini görebilen bir Brønsted asidik iyonik sıvı kullanılan Shen vd. (2008) öncelikle yapısında $-\text{SO}_3\text{H}$ - fonksiyonel grubu taşıyan iyonik sıvıyı sentezlemişlerdir. Bunun için *N*-alkilimidazol yapısından yola çıkarak, sülfat grubunu bu yapıya bağlamışlardır. Şalkon sentezinde benzaldehit, asetofenon ve iyonik sıvı magnetik karıştırıcıya konularak argon atmosferi altında yağ banyosunda ısıtmak suretiyle 1,3-difenil-2-propen-1-on'u elde etmişlerdir.

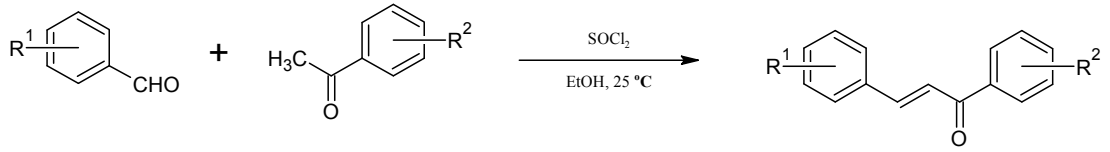


iyonik sıvı

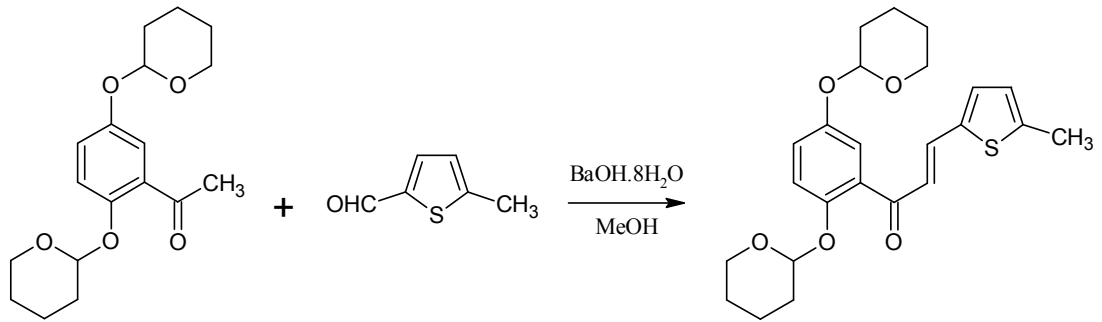


$\text{X}^- = \text{HSO}_4^-, \text{Br}^-, \text{BF}_4^-$

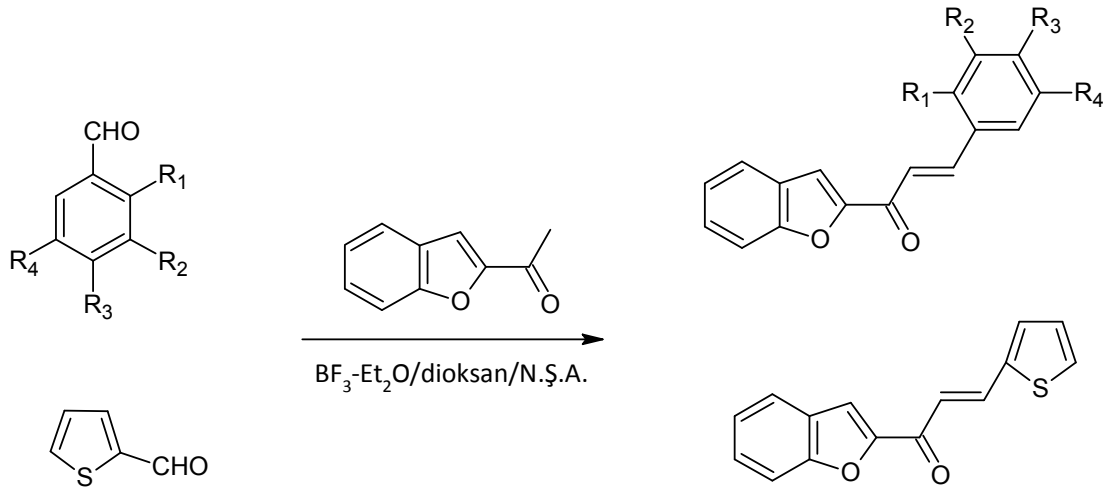
Şalkon sentezinde ana metot olan aldol kondenzasyonu kullanan Petrov vd. (2008) 4-metoksiasetofenon ve benzaldehit etanoldeki karışımına tiyonil klorürü damla damla eklemişler ve reaksiyon karışımı 2 saat oda sıcaklığında karıştırmışlardır, 12 saat bekledikten sonra karışıma su eklenip ürünü süzdükten sonra soğuk etanol ile ürünü yıkayıp kristallenmeye bırakmışlardır.



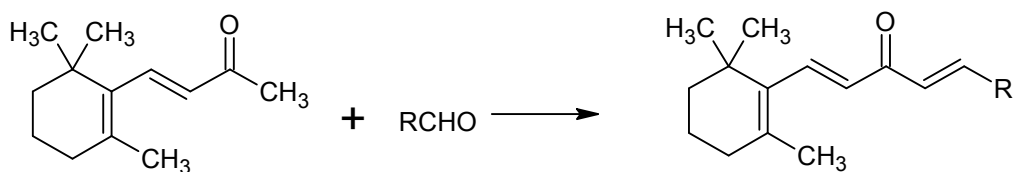
Cheng vd. (2008) 2,5'-di(tetrahidropiran-2-iloksi)asetefenon ile 5-metiltiyofen-2-aldehiti, baryum hidroksit oktanhidrat katalizörlüğünde metanol içerisinde ısı yardımıyla şalkon ürününü sentezlemişlerdir.



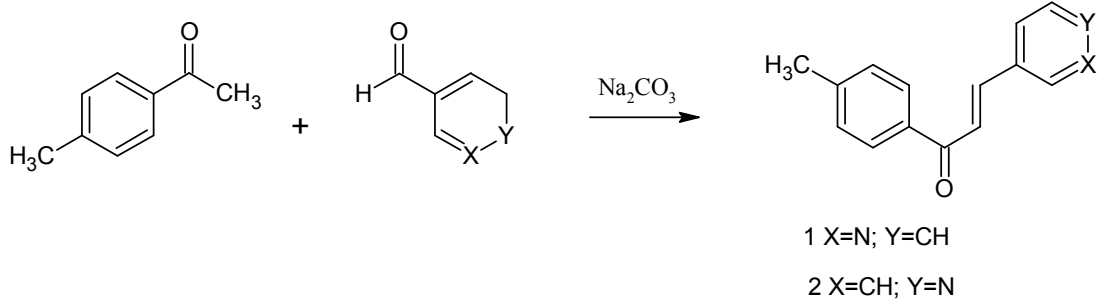
Coşkun ve Ahmedzade (2008) tiyofen aldehit ile süstitüe aromatik ketonu $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, dioksan ortamında etkileştirerek hedef şalkonları kazanmışlardır.



Zhou vd. (2009) aldol kondenzasyonu ile şalkon sentezinde katalizör olarak H_2SO_4 , NaOH ve NaOH-setiltrimetil amonyum bromür karışımını kullanmışlar ve H_2SO_4 katalizöründe verimin daha iyi olduğunu bulmuşlardır.

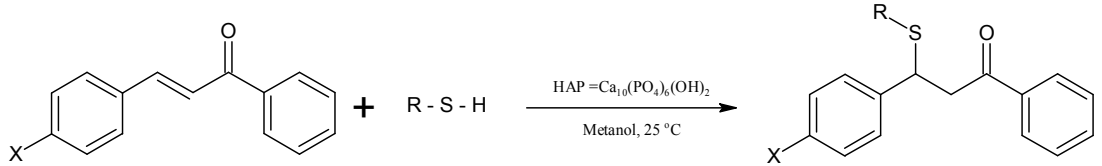


Yaylı vd. (2010) aldehit ve ketonu Na_2CO_3 katalizörlüğünde etkileştirerek şalkon ürünlerini elde etmişlerdir.

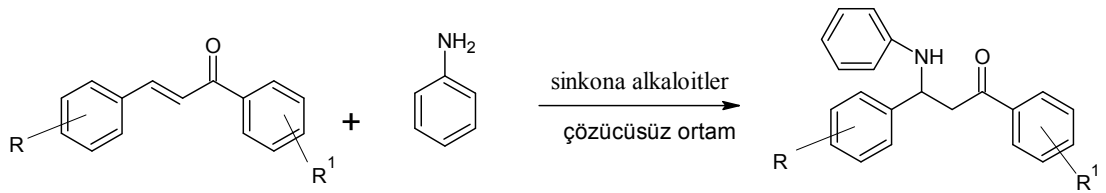


2.4. 2-Propen-1-on Türevi Bileşiklere Katılma Reaksiyonları

Michael katılması olarak bilinen bir α,β -doymamış karbonil bileşiği olan şalkon türevlerine, tiyol gibi bir nükleofil ile nükleofilik saldırı meydana geldiğinde karbon-karbon çifte bağı açılarak, karbon-kükürt arasında bir bağ oluşumu meydana gelmektedir (Zahouily vd. 2003). Michael katılmasında diamonyum hidrojen fosfat, amonyum hidroksit ve kalsiyum nitrattan yola çıkarak kendilerinin hazırladığı bir katalizör olan hipoksiapatiti $\{\text{HAP}, \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2\}$ oda sıcaklığında tiyol ve 2-propen-1-on türevi bileşiklere ilave ederek katılma reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir.



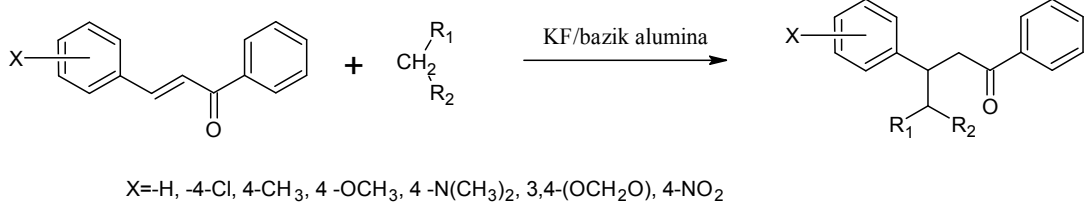
Michael katılmasına üzerine yapılan bir başka çalışmada, nükleofilik olarak anilin kullanılmıştır. Çözücüsüz ortamda gerçekleştirilen bu reaksiyonda, 1,3-disübstitüefenil-2-propen-1-on yapısındaki bileşikler, anilin ile bir organokatalizör olan sinkonin gibi sinkona alkoloitleri ile muamale edilerek karbon ile azot arasında bir bağ oluşumu ile sonuçlanmaktadır (Scettri vd. 2008).



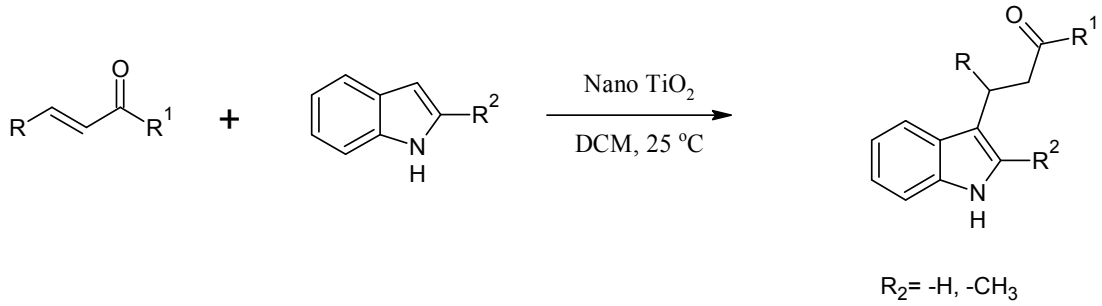
$\text{R}_1 = -\text{H}, -\text{C}_6\text{H}_5, -\text{COCH}_3, -\text{COOH}, -\text{COOC}_2\text{H}_5$

$\text{R}_2 = -\text{COOC}_2\text{H}_5, -\text{NO}_2, -\text{COCH}_3, -\text{CN}, -\text{COOH}$

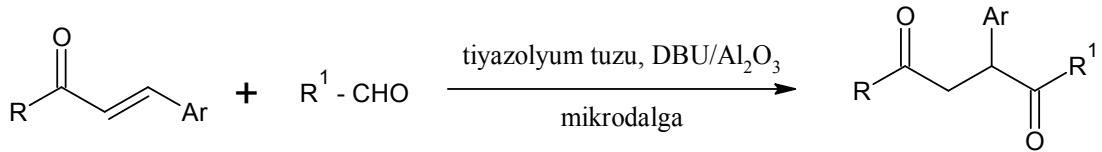
Li vd. (2003) 2-propen-1-on türevlerini aktif metilen bileşikleri ile KF/bazik alumina ve susuz etanollü ortamda ultrasonik banyoda reaksiyona sokarak ucuz, yüksek verimli, ekonomik Sono kimyasal Michael katılması gerçekleştirilmiştir.



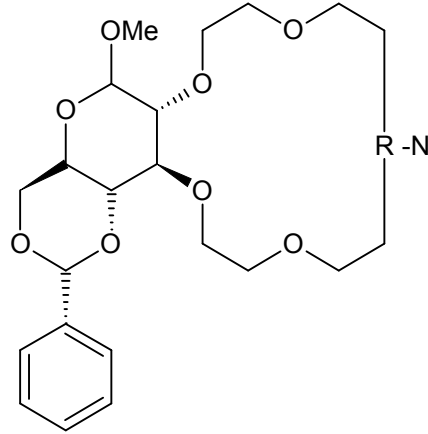
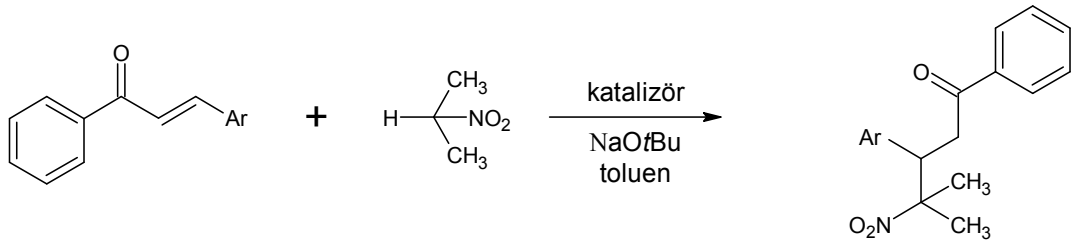
Kantam vd. (2006) reaksiyon denklemi yapısında sekonder amin grubu olan indolü, 1,3-disübstitüe-2-propen-1-on maddesi ile susuz diklorometanlı ortamda, nanokristal titanyum (IV) oksit (TiO₂) katalizörlüğünde karıştırarak yine Michael katılması gerçekleştirmişlerdir.



Yadav vd. (2003) 1,4-diketonları sentezlemek için α,β -doymamış karbonil sistemlerine tiyazolyum tuzu, DBU/Al₂O₃ katı destekli reaktif sistemi yardımıyla aldehitleri katarak basit, elverişli ve hızlı bir yöntem geliştirmişlerdir.



Bakó vd. (2003) azataç eter bileşiği ve sodyum-*tert*-bütoksit kuru toluendeki 2-nitropropan ve şalkon çözeltisi eklenmiştir. Karışım oda sıcaklığında argon altında karıştırılmıştır. 3-168 saatlik reaksiyon zamanından sonra toluen eklenmiş ve karışım su ile karıştırılmıştır. Organik faz su ile yıkanmış ve Na₂SO₄ ile kurutulmuştur. Ham ürünün çözücüsü evaporasyonla uzaklaştırıldıktan sonra preparatif İTK (silika jel, hekzan:etil asetat) ile saflaştırılmıştır.

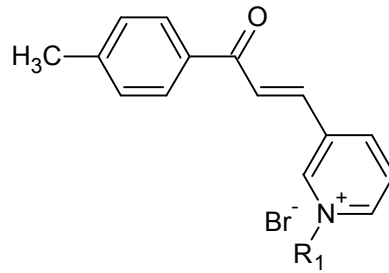


katalizör

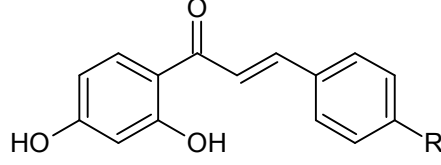
2.5. 2-Propen-1-on Türevlerinin Biyolojik Aktivitesi

Şalkonlar antibakteriyal, antifungal, antitüberküloz antikanser, antidiyabetik, anti-enflamatuvar, antiprotozoa, kardiyovasküler aktivite gibi önemli terapötik aktivitelere sahip olduğu rapor edilmiştir.

Yaylı vd. (2010) *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus vulgaris* ve *Escherichia coli*' ye karşı sentezlediği 3- ve 4- azoşalkon bileşiklerinin mikrodilüsyon metoduyla antimikrobiyal aktivitesini incelemişler. Sentezledikleri tüm bileşiklerin Gram-pozitif bakterilere karşı minimum inhibitör konsantrasyonunun (MİK) 4.7 µg/mL değerinden daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir.

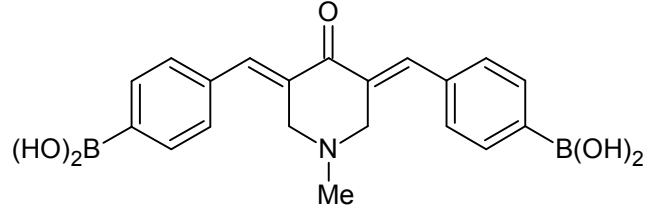


Zhang vd. (2009) sentezlemiş oldukları 1-(2,4-dihidroksifenil)-3-sübstitüefenil-2-propen-1-on türevi bileşiklerin antiinflamatuvar aktiviteleri incelendiğinde 4-konumda -Cl ve -N(CH₃)₂ taşıyan türevlerin aktif olduğunu belirtmişlerdir.

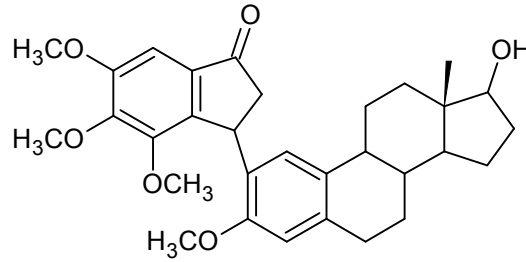


R= -Cl, -N(CH₃)₂

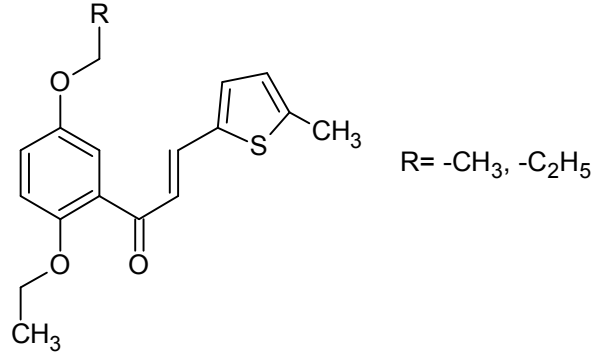
Modzelewska vd. (2006) hazırlayıp, karakterize ettikleri şalkon ve bis-şalkon serileri arasında boronik asit kökü taşıyan bis-şalkon yapısındaki bileşiğin kolon ve göğüs kanser hücrelerinin büyümesini engellediğini belirtmişlerdir.



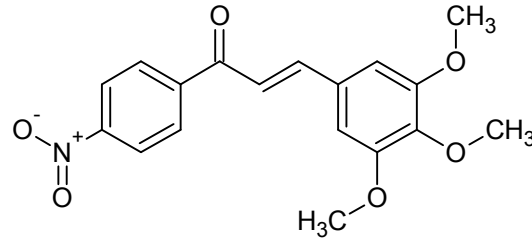
Saxena vd. (2007) sentezledikleri estradiol yapısı taşıyan şalkon türevlerinin arasındaki 3,4-dimetoksifenil halkasını taşıyan bileşiğin göğüs kanser hücresine bağlı bir hormon olan MCF-7' ye karşı en iyi aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



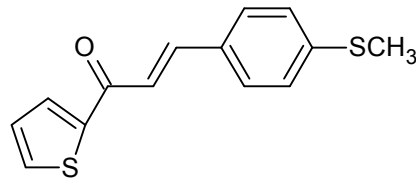
Cheng vd. (2008) 2^l,5^l-dialkoksışalkonlar üzerinde yaptıkları antikanser aktivite taraması sonucunda 2^l,5^l-dietoksi/2,2-dietoksi-5^l-metoksi-2-(5-metiltiyenil)şalkon türevlerinin kanser kemopreventif ajanlar olarak etkili bir görev yaptıklarını gözlemlemişlerdir.



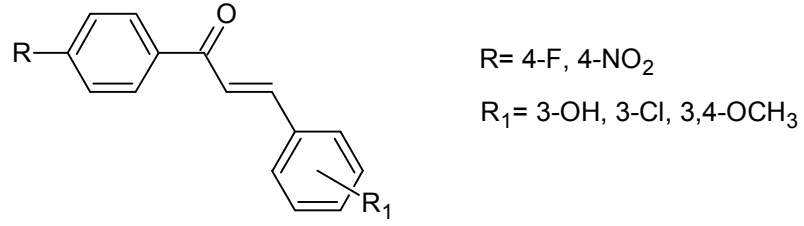
Bandgar vd. (2010) 2,4-dimetoksi/3,4,5-trimetoksi benzaldehit ve süstitüe asetofenonların reaksiyonu sonucu oluşan 2-propen-1on türevi bileşiklerin karşılaştırıldığında beş tane insan kanser hücre dizinse karşı antikanser, antiinflamatuvar ve antioksidan aktivitelerini incelediklerinde özellikle 1-(4-nitrofenil-3-(3,4,5-trimetoksifenil)propen yapısının flavopiridol ve gemsitabin ile %99 inhibisyon gösterdiği, aynı zamanda bu bileşiğin antiinflamatuvar ve antioksidan aktiviteye sahip, lider bir bileşik olabileceğini bildirmişlerdir. Sentezlemiş oldukları şalkon türevinin antikanser, antiinflamatuvar, antioksidan aktiviteleri için ümit verici bir bileşik olduğunu rapor etmişlerdir.



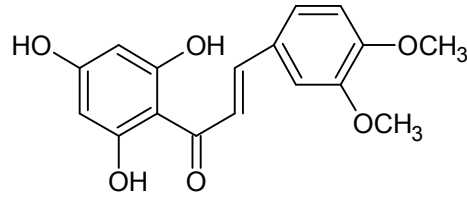
Bag vd. (2008) tiyofen gibi heteroaromatik halka taşıyan veya tiyometil grupları içeren şalkon bileşiklerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin flukonazol duyarlı ve flukonazol dirençli organizmalara karşı antifungal aktivitesini araştırmışlardır.



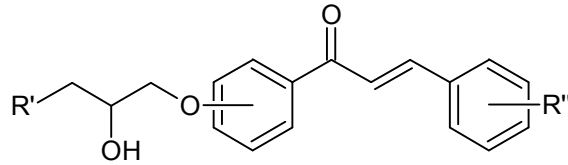
Tiwari vd. (2010) sentezini gerçekleştirdikleri 1-(süstitüefenil)-3-(süstitüefenil)-2-propen-1-on'ların antimikrobiyal ajan olarak aktivitelerini test etmişlerdir ve özellikle R=4-F/NO₂ ve R₁=3-OH, 3-Cl, 3,4-OCH₃ grupları taşıyan türevlerin hem antibakteriyel hemde antifungal aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.



Zhao vd. (2005) test ettikleri trihidroksi şalkonlar arasında 3,4-dimetoksifenil halkası taşıyan bileşiğin en güçlü antitrombotik etkiyi sergilediğini söylemişlerdir.



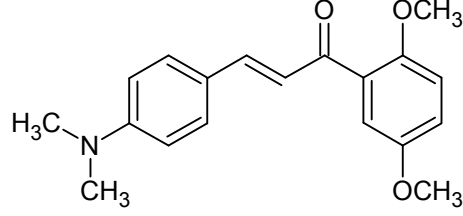
Satyanarayana vd. (2004) antihiperlipidemik aktivite incelemesi yapmak amacıyla bir seri ariloksipropanolamin yapısı içeren şalkon türevi bileşik sentezlemişlerdir. Sentezledikleri bu bileşikler içinde özellikle aşağıda verilen türevlerin önemli derecelerde kan glikoz seviyesini düşürdüğünü tespit etmişlerdir.



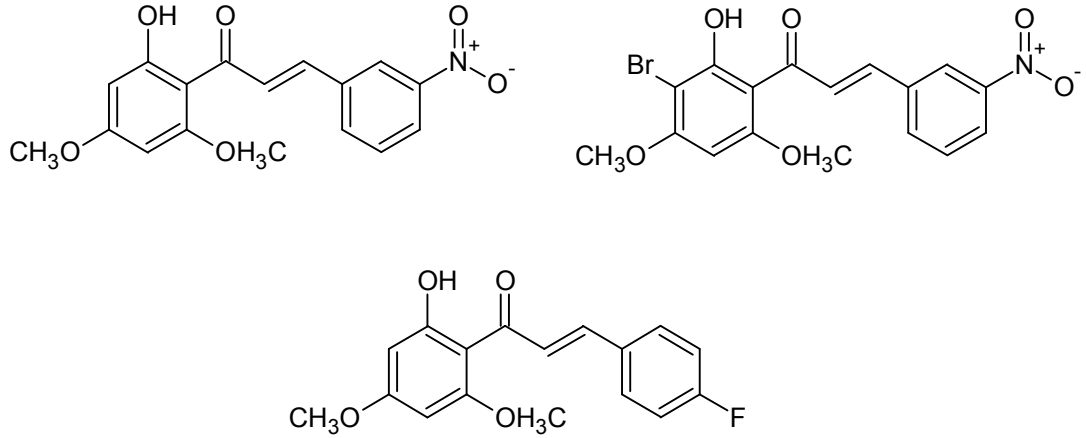
Tablo 1. Aktif olan 2-propen-1-on bileşiklerin yapıları

POZİSYON	R'	R''
4'		3,4-OMe
4'		4-OMe
3'	(CH ₃) ₃ CNH-	4-OMe
2'	(CH ₃) ₂ CHNH-	4-OMe
4'	(CH ₃) ₃ CNH-	3,4- metilendioksi
4'	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ NH-	3,4- metilendioksi

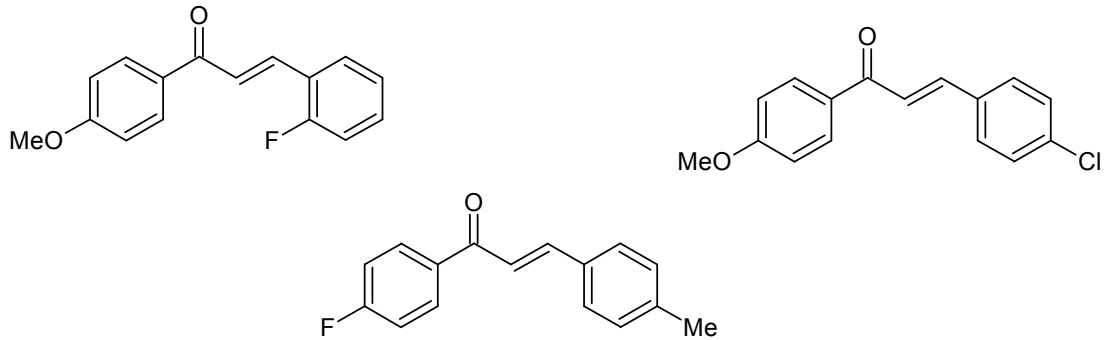
Rojas vd. (2002) sentezledikleri şalkon türevleri arasında fare makrofaj hücrelerinde yaptıkları araştırmada NO ve PGE₂ üretimine karşı aktif bir şalkon bileşiğinin olduğunu öngörmüşlerdir.



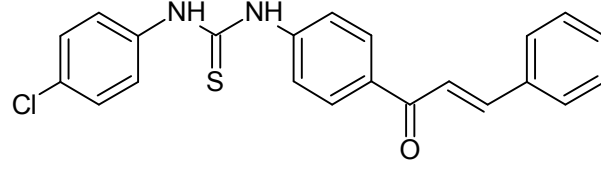
Sentezledikleri 18 tane şalkon bileşiklerinin antileişmanyal aktivitesini inceleyen Boeck vd. (2006) konak hücrelerde toksik özelliğinin olmadığını yüksek antiparazit aktivite gösterdiğini, hassas ve spesifik parazit hedeflerini etkilediğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca 3-nitro-2-hidroksi-4',6' -dimetoksi-şalkon'un küçük dozlarda, referans ilaç pentoston[®], dan daha etkili olduğunu bulmuşlardır.



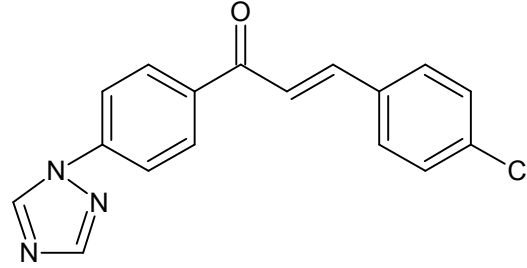
Montes-Avila vd. (2009) sentezledikleri şalkonlar arasında üç bileşiğin *Giardia lamblia*' ya karşı metronidazol ile karşılaştırıldığında *in vitro* antiparazitik aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir.



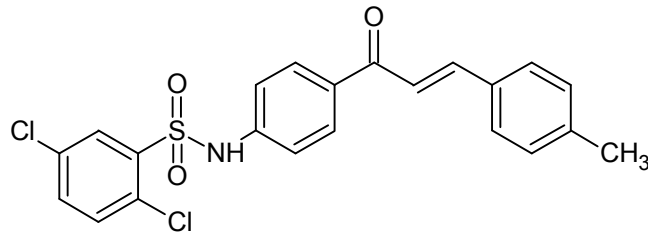
Santos vd. (2008) tiyoüre fonksiyonel grubu ile modifiye edilmiş şalkon türevleri arasındaki aşağıda yapısı verilen bileşiğin antinosiseptif olarak aktif olduğunu bildirmişlerdir.



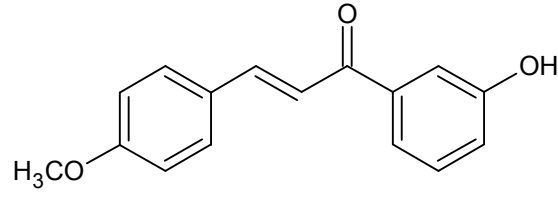
Mishra vd. (2008) triazol ve klor süstituentlerini içeren şalkon bileşiğinin antiplasmodial aktivitesi değerlendirildiğinde bu türevlerin çok aktif olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca bir veya birden çok azot atomu içeren küçük lipofilik grupların *in vitro* antimalaryal aktiviteyi artırdığını tespit etmişlerdir.



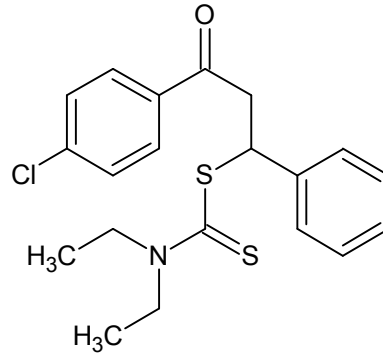
Domínguez vd. (2005) sentezledikleri şalkon bileşiklerinde arasında 1-[4^l-N-(2^l,5^l-diklorofenil)sülfonil-amitfenil]-3-(4-metilfenil)-2-propen-1-on bileşiğinin *Plasmodium falciparum*'a karşı inhibisyon göstererek sentezlenen bu seri içinde antimalaryal aktiviteye sahip, en etkili bileşik olduğunu belirtmişlerdir.



Sivakumar vd. (2007) sentezledikleri bir seri şalkon türevlerinin antitüberküloz aktivitesini test etmişler ve şalkon bileşiklerinden aşağıda formülü verilen türevin çok aktif olduğunu bulmuşlardır.



Qian vd. (2010) sentezledikleri şalkon türevleri arasında bir bileşik, IC_{50} $0,04 \pm 0,01$ μ M ile MCF-7 hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği ve IC_{50} $6,8 \pm 0,6$ μ M ile tubulin polimerizasyonunun çok etkili *in vitro* biyolojik aktivite göstermiştir.

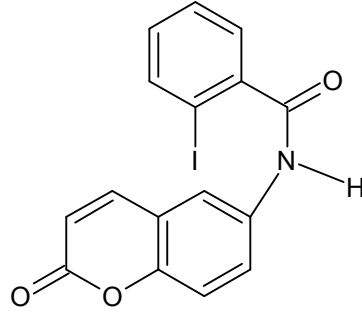


2.6. Amit ve 2-propen-1-on Türevlerinin Spektroskopik Değerlendirilmesi

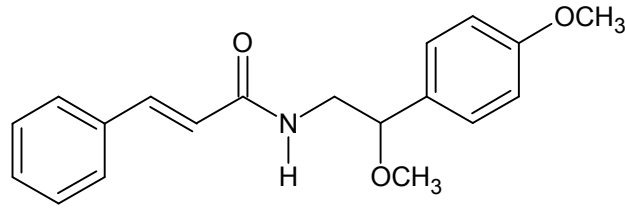
Amit ve 2-propen-1-on türevlerinin sentezi ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, yapılarının aydınlatılmasında ultraviyole (UV), infrared (IR), nükleer manyetik rezonans (NMR), kütle spektrometreleri (MS) ve elementel analiz gibi verilerin kullanıldığı görülmektedir. Bu yöntemlerden en çok kullanılan IR ve NMR spektroskopisi ile ilgili çalışmalar aşağıda verilmiştir.

2.6.1. Amit Türevlerinin IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

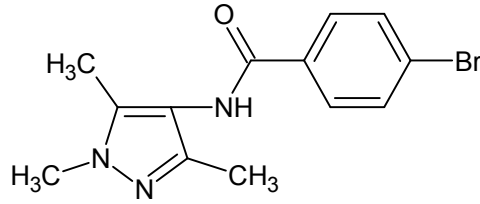
Majumdar vd. (2008) sentezlemiş oldukları benzamit türevlerinden 2-iyodo-*N*-(2-okzo-2*H*-kromen-6-il)benzamit bileşiğinin IR spektrumuna bakıldığında 1660 cm^{-1} 'de amite bağlı C=O gerilme titreşimi, 3332 cm^{-1} 'de N-H gerilme titreşiminin çıktığını belirtmişlerdir.



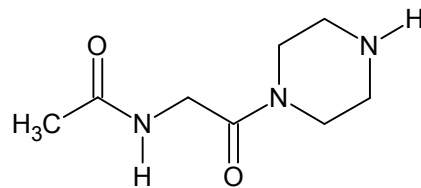
Faizi vd. (2009) sentezlemiş oldukları amit türevleri arasında (2E)-N-[2-metoksi-2-(4-metoksifenil)etil]-3-fenilprop-2-enamit bileşiğinin IR spektrumu incelendiğinde 3405 cm^{-1} 'de N-H titreşimini, 1663 cm^{-1} 'de amite bağlı C=O gerilme titreşimini yani amit I bandı, 1512 cm^{-1} 'de N-H eğilme titreşiminin çıktığını belirtmişlerdir.



Kaymakçioğlu vd. (2008) sentezlemiş oldukları amit türevleri arasında 4-bromo-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)benzamid bileşiğinin yapısını aydınlatmak için IR spektrumuna bakıldığında N-H gerilme titreşimini 3250 cm^{-1} 'de, amite bağlı C=O gerilme titreşiminin 1660 cm^{-1} 'de çıktığını belirtmişlerdir.

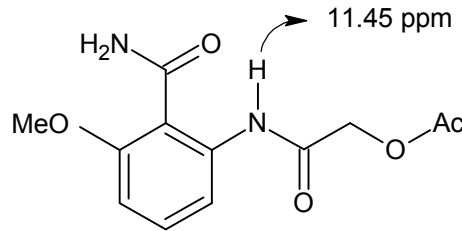


Sekhar vd. (2009) sentezledikleri asetamid türevleri arasında N-[2-okzo-2-(piperazin-1-il)etil]asetamid bileşiğinin yapısını aydınlatmak için IR spektrumuna bakıldığında N-H gerilme titreşimini 3360 cm^{-1} 'de, C=O gerilme titreşimini 1642 cm^{-1} 'de çıktığını belirtmişlerdir.

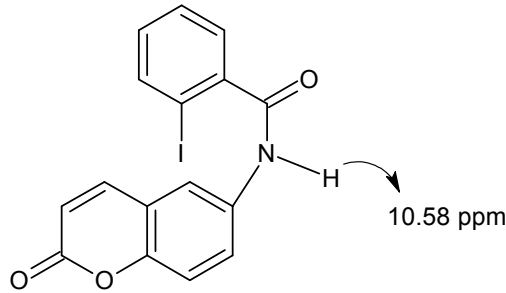


2.6.2. Amit Türevlerinin ¹H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Ban vd. (1998) sentezlemiş oldukları benzamit türevinin yapısının aydınlatılması için 2-(asetoksiasetilamino)-6-metoksibenzamit bileşiğinin ¹H NMR (DMSO-d₆) spektrumuna bakıldığında NH'a bağlı hidrojenin δ 11.45 ppm'de singlet olarak rezonans olduğunu belirtmişlerdir.

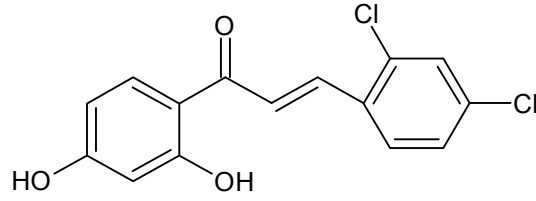


Majumdar vd. (2008) sentezlemiş oldukları benzamit türevlerinin yapılarının aydınlatılması için 2-iyodo-*N*-(2-okzo-2*H*-kromen-6-il)benzamit bileşiğinin ¹H NMR (DMSO- *d*₆) spektrumuna bakıldığında NH'a bağlı hidrojenin δ 10.58 ppm'de singlet olarak rezonans olduğunu bildirmişlerdir.

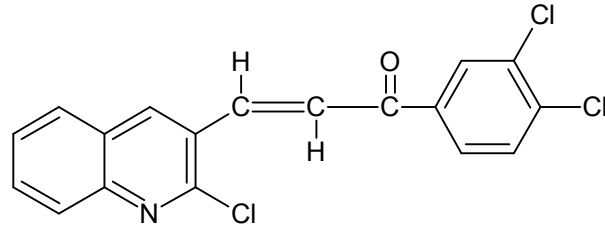


2.6.3. 2-Propen-1-on Türevlerinin IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

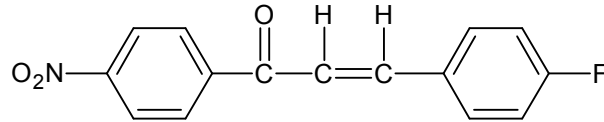
Zhang vd. (2009) sentezlemiş oldukları şalkon türevleri arasında (2*E*)-3-(2,4-diklorofenil)-1-(2,4-dihidroksifenil)-2-propen-1-on bileşiğinin yapısını aydınlatmak için IR spektrumuna bakıldığında C=O gerilme titreşimini 1693 cm⁻¹'de, aromatik C-H gerilme titreşimini 3045 cm⁻¹'de, C=C halka gerilme titreşimlerini 1590, 1484, 1435 cm⁻¹'de, C-O gerilme titreşimini 1223 cm⁻¹'de, C-H düzlem dışı eğilme titreşimini 749 cm⁻¹'de gözlemlediklerini belirtmişlerdir.



Tiwari vd. (2010) sentezledikleri sübtitüe şalkonlar arasında 1-(3,4-diklorofenil)-3-(2-klorokuinolin-3-il)-2-propen-1-on bileşiğinin yapısını aydınlatmak için IR spektrumu incelendiğinde; C=O gerilme titreşimini 1730 cm^{-1} 'de, CH=CH gerilme titreşimini 1643 cm^{-1} 'de gözlemlediklerini belirtmişlerdir.

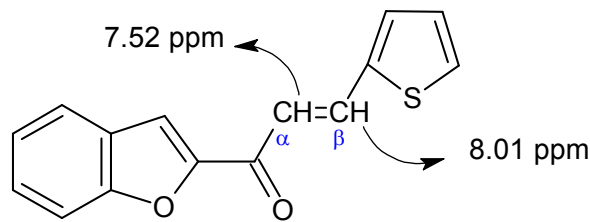


Tiwari vd. (2010) sentezledikleri şalkon türevleri arasında 3-(4-florofenil)-1-(4-fenil)-2-propen-1-on bileşiğinin yapısını aydınlatmak için IR spektrumuna bakıldığında aromatik halkaya ait C-H gerilme titreşimini 2981 cm^{-1} 'de, C=O gerilme titreşimini 1658 cm^{-1} 'de, CH=CH gerilme titreşimini 1593 cm^{-1} 'de gözlemlemiştir.

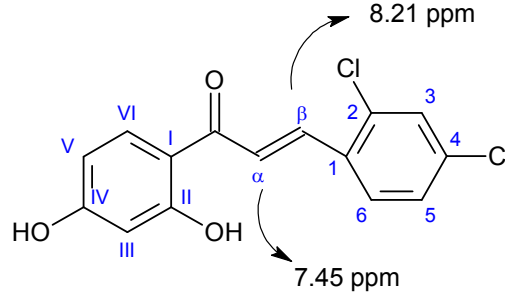


2.6.4. 2-Propen-1-on Türevlerinin ^1H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

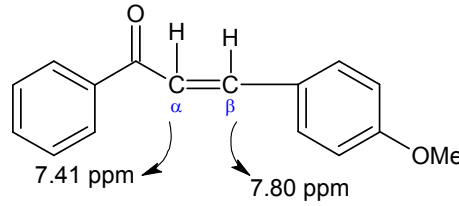
Coşkun vd. (2008) sentezledikleri ve yapısını karakterize ettikleri (2E)-1-(1-benzofuran-2-il)-3-(tiyofen-2-il)-2-propen-1-on bileşiği için ^1H NMR spektrumuna bakıldığında C_α 'ya ait protonun δ 7.52 ppm'de dublet, C_β 'ya ait protonun δ 8.01 ppm'de dublet olarak rezonans olduğunu belirtmişlerdir.



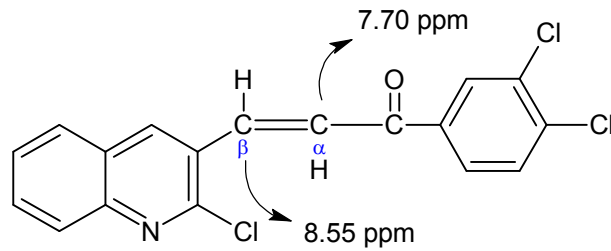
Zhang vd. (2009) sentezlemiş oldukları şalkon türevleri arasında (2E)-3-(2,4-diklorofenil)-1-(2,4-dihidroksifenil)-2-propen-1-on bileşiğinin yapısını aydınlatmak için ^1H NMR (CDCl_3) spektrumu incelendiğinde C_3 , C_5 ve C_6 'ya ait protonların δ 6.47-6.52 ppm'de multipet, C_α 'ya ait protonu δ 7.45 ppm'de dublet, C_{III} , C_{V} ve C_{VI} 'ya ait protonların δ 7.64-7.80 ppm'de multipet, C_β 'ya ait protonun δ 8.21 ppm'de dublet olarak rezonans olduğunu belirtmişlerdir.



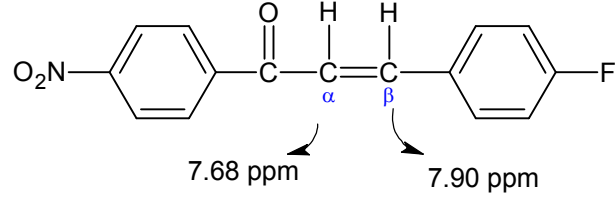
Avila vd. (2009) 3-(4-metoksifenil)-1-fenil-2-propen-1-on bileşiğinin ^1H NMR spektrumuna bakıldığında C_α 'ya ait protonun δ 7.41 ppm'de dublet, C_β 'ya ait protonun δ 7.80 ppm'de dublet olarak rezonans olduğunu belirtmişlerdir.



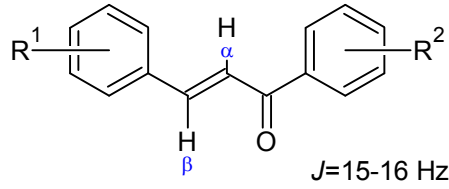
Tiwari vd. (2010) tarafından sentezlenen süstitüe şalkonlar arasında 1-(3,4-diklorofenil)-3-(2-klorokuinolin-3-il)-2-propen-1-on bileşiğinin yapısını aydınlatmak için ^1H NMR spektrumuna bakıldığında aromatik protonların δ 6.99-8.25 ppm'de multipet, C_α 'ya ait protonun δ 7.70 ppm'de dublet, C_β 'ya ait protonun δ 8.55 ppm'de dublet olarak rezonans olduğunu tespit etmişlerdir.



Tiwari vd. (2010) sentezledikleri şalkon türevleri arasında 3-(4-florofenil)-1-(4-fenil)-2-propen-1-on bileşiğinin yapısını aydınlatmak için ^1H NMR spektrumuna bakıldığında C_α 'ya ait protonun δ 7.68 ppm'de dublet, C_β 'ya ait protonun δ 7.90 ppm'de dublet olarak rezonans olduğunu bildirmişlerdir.



Petrov vd. (2008) sentezlemiş oldukları şalkon türevlerinde şalkon gruplarına ait CH' ların trans etkileşim yaptığı ve ^1H NMR spektral dasetinin etkileşme sabitlerini $J=15-16$ Hz arasında bulduklarını belirtmişlerdir.



BÖLÜM 3

GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Gereçler

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Çalışmada kullanılan çözücüler ve tüm kimyasal maddeler sentez için uygun niteliktedir. Bu kimyasal maddeler ve katalog numaraları aşağıda verilmiştir.

Tablo 2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Madde adı	Firma adı	Katalog no
4-Aminoasetofenon	Aldrich	A3,800-2
3-Nitrobenzoil klorür	Merck	S16197219
Benzaldehit	Aldrich	B133-4
4-Florobenzaldehit	Fluka	46570
Anisaldehit	Fluka	10440
4-Nitrobenzaldehit	Merck	S5112666905
4-Triflorometil benzaldehit	Aldrich	22,494-4
4-Metiltiyo benzaldehit	Aldrich	22,277-1
4-Triflorometoksibenzaldehit	Aldrich	370606
2-Tiyofenkarboksaldehit	Aldrich	T32409
2-Furaldehit	Aldrich	18,591-4
4-Klorobenzaldehit	Aldrich	112216
3,4-Diklorobenzaldehit	Aldrich	D56608
2,4-Diklorobenzaldehit	Acros	11316
Sodyum sülfat	Fluka	71962
Sodyum hidroksit	Riedel-de Haen	06203
Trietil amin	Fluka	90432

3.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Yapılan Reaksiyon İzlemeleri ve Saflık Kontrolleri

Reaksiyonların izlenmesinde ve elde edilen maddelerin saflık derecelerini saptamak amacıyla İTK kullanıldı.

Durgun Faz: İnce tabaka kromatografisi analizlerinde durgun faz olarak 25 mm silika jel (Silika Jel 60 F₂₅₄ Merck) ile kaplanmış, 20x20 cm boyutlarındaki hazır alüminyum plaklar kullanıldı.

Hareketli Faz: Sentezlenen bileşiklerin kromatografik kontrollerinde hareketli faz olarak,

ÇS-1: Etil asetat: Hekzan (3: 1)(v/v)

ÇS-2: Petrol eteri: Aseton (7:3)(v/v) çözücü karışımları kullanılmıştır.

Sürüklenme işlemi: Oda sıcaklığında kromatografi tanklarına hareketli faz ilave edildikten sonra tankların çözücü buharı ile doyurulması sağlanarak sürüklenme işlemi gerçekleştirildi. Sürüklenme işlemi tamamlandıktan sonra açık havada kurutuldu.

Lekelerin görünür hale getirilmesi: Başlangıç maddeleri ve ürünlerin lekelerinin belirlenmesinde aşağıdaki teknikler uygulanmıştır.

-254 nm ve 366 nm dalga boylarındaki UV ışığı altında bakıldı.

-İyot buharı ile doyurulmuş, kapalı bir tankın içerisine plakların yerleştirilmesi ile lekeler görünür hale getirildi.

3.1.3. Erime noktası tayinleri

Sentezlenen bileşiklerin erime derecesi tayini, Stuart Melting Point SMP30 ile ISOLAB marka kapiler mikro tüpler içerisinde yapıldı ve sonuçlar düzeltilmeden verildi.

3.1.4. Elementel Analizler (C, H, N tayini)

Sentezlenen orijinal bileşiklerin Elementel analizleri (CHN), Thermo Scientific Flash 2000 Organic Elementar Analyzer cihazı kullanılarak yapıldı.

3.1.5. Spektral Analizler

3.1.5.1. UV-VIS Spektrumları

UV spektrumları, PG Instruments marka T80+ UV/VIS spektrofotometresi ile 190-1100 nm dalga boyu aralığında alınmıştır.

3.1.5.2 FTIR spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin Fourier-Transform Infrared spektrumları Bruker Alpha 4000-400 cm^{-1} dalga boyu aralığında, ATR modülü kullanılarak incelenmiştir. FTIR ölçümlerinden önce numuneler vakumda 60°C'de kurutulmuştur.

3.1.5.3. NMR spektrumları

Elde edilen orijinal bileşiklerin NMR spektrumları, Gaziosmanpaşa Üniversitesinde Bruker Avance 400 MHz NMR spektroskopisinde yaklaşık 20 mg maddenin DMSO- d_6 içindeki çözeltisinde TMS'e karşı alındı. Piklerin kimyasal kayma değerleri ppm cinsinden değerlendirildi ve etkileşme sabitleri Hz olarak verildi.

3.2. Yöntemler

3.2.1. *N*-(4-Asetilfenil)-3-nitrobenzamid Sentez Yöntemi

4-Aminoasetofenon (1 ekivalent) 10 mL diklorometan'da çözüldü. Üzerine trietilamin ilave edilerek oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda karıştırılırken üzerine damla damla 10 mL diklorometanda çözülmüş 1.1 ekivalenti katı kadar 3-nitrobenzoil klorür ilave edildi. Karıştırma işlemi 24-26 saat devam ettikten sonra krem renge katı ürün oluşumu gözlemlendi. Reaksiyonun tamamlandığı İTK ile gözlemlendikten sonra karışıma dietil eter ilave edilerek süzüldü.

3.2.2. *N*-{4-[3-(Süstitüefenil/furanil/tyofenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid Genel Sentez Yöntemi

Eşdeğer mollerde alınan süstitüe benzaldehit veya *N*-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid 25 mL metanolde çözülerek oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Karışmakta olan çözelti üzerine başlangıç bileşiklerinin 3 ekivalenti kadar katı NaOH ilave edildi. Karıştırma sürecinin ilk 30 dak. içerisinde sarı-turuncu renkli çökelek oluşumu gözlemlendi. Karıştırma işlemine 2 gün süreyle devam edildi. Bir gece boyunca buzdolabında bekletildi. Reaksiyonun tamamlandıktan sonra diklorometan ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO_4 ile kurutuldu. Kurutulan organik faz

içerisindeki MgSO₄ süzülerek uzaklaştırıldı. Organik faz içerisindeki çözücü evaporatörde uçuruldu ve elde edilen katı az miktarda DCM/n-hekzan karışımı ilave edilerek kristallendirilmeye bırakıldı. Elde edilen kristaller süzme işlemi esnasında dietil eter ile yıkanarak saflaştırıldı.

3.2.3. Antibakteriyal Aktivitenin Belirlenmesi^{***}

Çalışmada, yeni sentezlenen bileşiklerin Minimal İnhibitör Konsantrasyonları (MIC) CLSI'nin (Clinical and Laboratory Standards Institute) önermiş olduğu standart yöntem kullanılarak belirlendi (2009). Çalışmada Gram (+) (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212) ve Gram (-) (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25322) insan patojeni referans bakteri kullanıldı. Ayrıca, Ampisilin standart antibakteriyal ajan olarak kullanıldı. Antibakteriyal aktivite tayini için her bakteri uygun besi yerlerine (Müller Hinton Broth,) ekildi ve bir gece 37°C'de geliştirildi. Sonra bir gecelik kültürlerden her bakteri için uygun besi yerlerine (Müller Hinton Agar, Eozin Metilen Blue Agar) çizgi ekimler yapıldı ve 24 saat 37°C'de geliştirildi. Gelişen kültürler öze ile steril serum fizyolojik solüsyonu içerisinde toplandı ve plaka sayım yöntemi kullanılarak mililitredeki hücre sayısı 0,5 Mac farland olan stok solüsyonlar hazırlandı. Sonra test edilecek her maddeden başlangıç konsantrasyonu 1280 µg ml⁻¹ olacak şekilde uygun besi yerinde mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak seri dilüsyonlar hazırlandı. Daha sonra her bakteri için hazırlanmış dilüsyon serilerine stok bakteri kültürlerinden 100 µL aşılama yapıldı ve seriler 37°C'de 24 saat geliştirildikten sonra üremenin olmadığı MIC konsantrasyonları belirlendi.

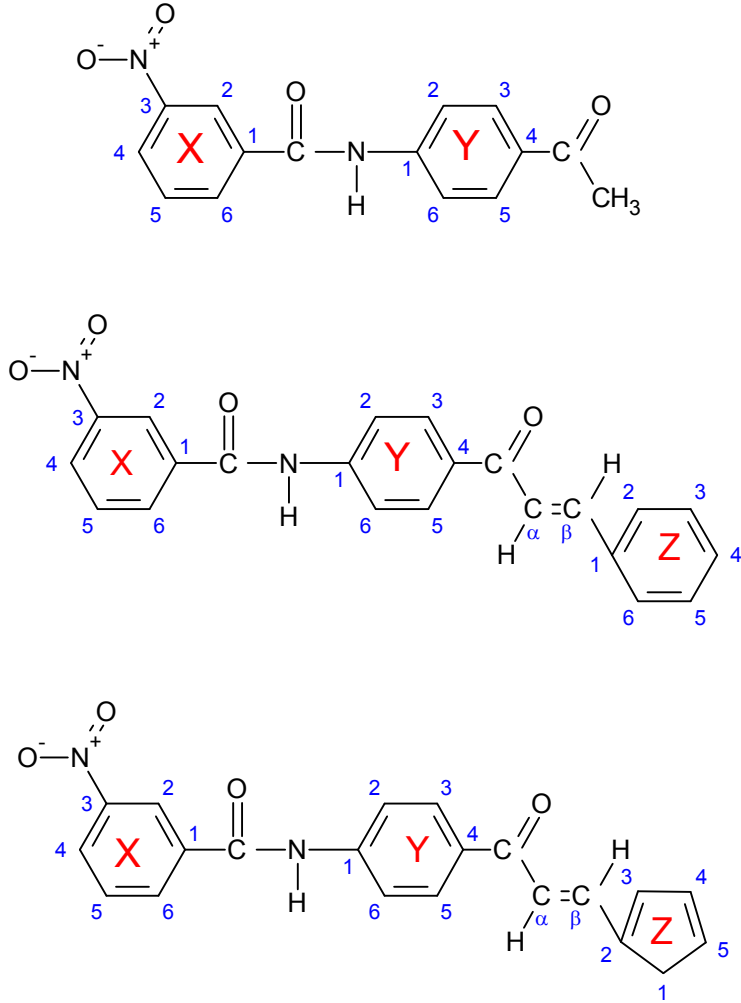
^{***} Antibakteriyal aktivite çalışması Gaziantep Üniversitesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyelerinden Yrd.Doç.Dr. İbrahim Halil KILIÇ gözetiminde gerçekleştirilmiştir.

BÖLÜM 4

BULGULAR

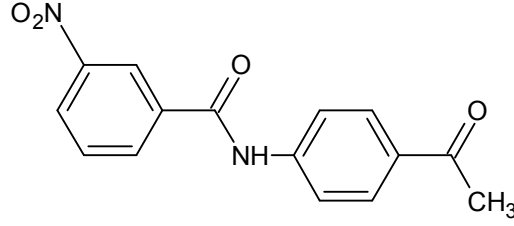
4.1. Sentezlenen Maddeler

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin spektroskopik verilerini değerlendirilmesinde aşağıdaki harflendirme ve numaralandırma sistemi kullanılmıştır. Numaralandırma sistemi, keyfi olarak seçilmiş ve IUPAC adlandırılmasıyla bir ilişkisi yoktur.



Şema.1 Sentezlenen Bileşiklerin Yapılarının Numaralandırılması

4.1.1. *N*-(4-Asetilfenil)-3-nitrobenzamid [I] Sentezi :



0,750 g (5,6 mmol) 4-aminoasetofenon ile 1,134 g (6,11 mmol) 3-nitrobenzoil klorüre, 0,951 mL (6,82 mmol) trietilamin, 20 mL DCM kullanılarak 3.2.1.'de verilen yönteme göre *N*-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamide [I] elde edilmiştir. Verim % 70,2. Krem renkli toz madde, e.n.: 138-140°C (ticari olarak satılmaktadır).

Elementel Analiz (C, H, N tavini)

Analiz : C₁₅H₁₂N₂O₄ için,

Hesaplanan : C, 63,38; H, 4,25; N, 9,85

Bulunan : C, 62,16; H, 4,91; N, 9,84

Spektral Bulgular

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 205, 220, 298 (100 mL'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

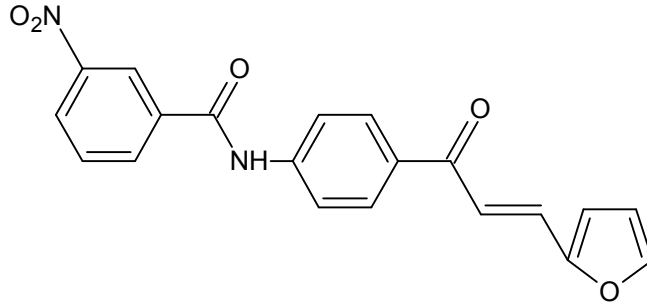
FTIR Spektrumu

ν_{maks} (cm⁻¹): 3373 (N-H gerilme titreşimi); 3107 (aromatik C-H gerilme titreşimi); 2981 (olefinik C-H gerilme titreşimi); 1663 (amit I gerilme titreşimi); 1589 (keton yapısına ait C=O gerilme titreşimi); 1524, 1474, 1436, 1403 (Aromatik halka ve fenil konjuge çifte bağa ait C=C gerilme titreşimi, amit II eğilme titreşimi, asimetric NO₂ gerilme titreşimi); 1348 (simetric NO₂ gerilme titreşimi); 1313, 1277 (C-H düzlem içi eğilme titreşimi); 833 (1,4-disüstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi); 741 (1,3- disüstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi).

¹H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.53 (s, 3H, Y halkasında C₄'e bağlı COCH₃ CH₃), 7.85 (t, 1H, *J*₁=7.98 Hz, *J*₂=8.01 Hz X halkasındaki C₅'e ait CH), 7.96 (d, 2H, *J*=8.84 Hz Y halkasındaki C₂ ve C₆'ya ait CH), 8.10 (d, 2H, *J*=8.75 Hz Y halkasındaki C₃ ve C₅'e ait CH), 8.43 (d, 1H, *J*=7.81 Hz X halkasındaki C₆'ya ait CH), 8.48 (dd, 1H, *J*₁=1.83 Hz, *J*₂=1.86 Hz, X halkasındaki C₄'e ait CH), 8.82 (s, 1H, X halkasındaki C₂'ye ait CH), 10.90 (s, 1H, NH).

4.1.2. *N*-{4-[3-(Furan-3-il)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid [II] Sentezi:



0,300 g (1,056 mmol) *N*-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid [I] ile 0,0875 mL (1,056 mmol) 2-furaldehit, 0,127 g (3,168 mmol) NaOH, 25 mL MeOH kullanılarak 3.2.2.'de verilen yönteme göre *N*-{4-[(2*Z*)-3-(furan-3-il)prop-2-enoil]fenil}-3-nitrobenzamid [II] elde edilmiştir. Verim % 45. Koyu sarı renkli madde, e. n.: 235-237°C.

Elementel Analiz (C, H, N tavini)

Analiz : C₂₀H₁₄N₂O₅ için :

Hesaplanan : C, 65,84; H, 3,84; N, 8,09

Bulunan : C, 66,30; H, 3,89; N, 7,73

Spektral Bulgular

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 205, 221, 350 (100 mL'sinde 1 mg madde içeren etanollü czelti).

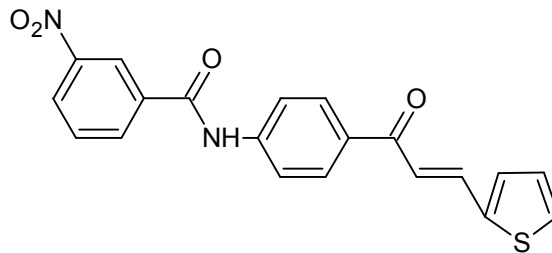
FTIR Spektrumu

ν_{maks} (cm^{-1}): 3258 (N-H gerilme titreşimi); 3074 (aromatik C-H gerilme titreşimi); 1681 (amit I gerilme titreşimi); 1647 (2-propen-1-on yapısına ait C=O gerilme titreşimi); 1589, 1522, 1470, 1405 (Aromatik halka ve fenil konjuge çifte bağa ait C=C gerilme titreşimi, amit II eğilme titreşimi, asimetrik NO₂ gerilme titreşimi); 1328 (simetrik NO₂ gerilme titreşimi); 1259, 979 (=C-H “trans” eğilme titreşimi); 1173 (C-O-C gerilme titreşimi); 813 (1,4-disübstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi); 743 (1,3- disübstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi).

¹H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 6.71 (dd, 1H, $J_1=1.60$ Hz, $J_2=2.00$ Hz, Z halkasındaki C₄'e ait -**CH**), 7.12 (d, 1H, $J=3.60$ Hz, Z halkasındaki C₃'e ait -**CH**), 7.59 (s, 2H, C _{α} ve C _{β} konumlarına ait -**CH**), 7.88 (t, 1H, $J_1=8.00$ Hz, $J_2=8.00$ Hz X halkasındaki C₅'e ait -**CH**), 7.93 (s, 1H, Z halkasındaki C₅'e ait -**CH**), 8.01 (d, 2H, $J=8.80$ Hz Y halkasındaki C₃ ve C₅'e ait -**CH**), 8.15 (d, 2H, $J=8.40$ Hz Y halkasındaki C₂ ve C₆'ya ait -**CH**), 8.44 (d, 1H, $J=7.6$ Hz X halkasındaki C₆'ya ait -**CH**), 8.48 (dd, 1H, $J_1=2.40$ Hz, $J_2=2.00$ Hz X halkasındaki C₄'e ait -**CH**), 8,83 (s, 1H X halkasındaki C₂'e ait -**CH**), 10.92 (s, 1H, -**NH**).

4.1.3. *N*-{4-[3-(Tiyofen-3-il)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid [III] Sentezi:



0,300 g (1,056 mmol) *N*-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid **[I]** ile 0,0965 mL (1,056 mmol) 2-tiyofen karboksialdehit, 0,127 g (3,168 mmol) NaOH, 25 mL MeOH kullanılarak **3.2.2.**'de verilen yöntemle göre 3-nitro-*N*-{4-[(2*Z*)-3-(tiyofen-3-il)prop-2-enil]fenil}benzamid **[III]** elde edilmiştir. Verim % 18. Açık kahverengi renkli madde, e. n.: 221-223°C

Elementel Analiz (C, H, N, S tavin)

Analiz : C₂₀H₁₄N₂O₄S için :

Hesaplanan : C, 61,95; H, 3,91; N, 7,20; S, 8,26

Bulunan : C, 63,48; H, 3,73; N, 7,40; S, 8,47

Spektral Bulgular

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 205, 220, 350 (100 mL’inde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

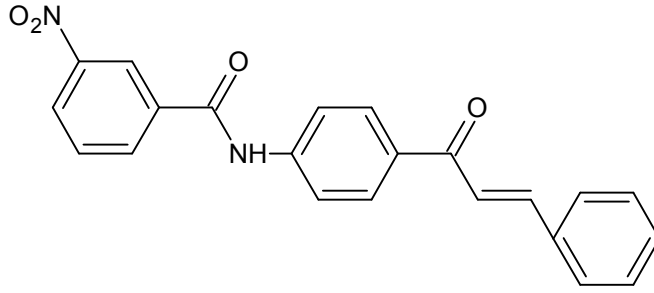
FTIR Spektrumu

ν_{maks} (cm⁻¹): 3295,3266 (N-H asimetrik ve simetrik gerilme titreşimi); 3185, 3095 (aromatik C-H gerilme titreşimi); 1682 (amit I gerilme titreşimi); 1641 (2-propen-1-on yapısına ait C=O gerilme titreşimi); 1580, 1517, 1411 (Aromatik halka ve fenil konjuge çifte bağa ait C=C gerilme titreşimi, amit II eğilme titreşimi, asimetrik NO₂ gerilme titreşimi); 1327 (simetrik NO₂ gerilme titreşimi); 1261, 973 (=C-H “trans” eğilme titreşimi); 818 (1,4-disübstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi); 726 (1,3- disübstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi); 692 (C-S-C gerilme titreşimi).

¹H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 7.20 (t, 1H, $J_1=5,20$ Hz, $J_2=5.40$ Hz Z halkasındaki C₄’e ait **CH**), 7.60 (d, 1H, $J=15,20$ Hz C α ’ye ait **CH**), 7.70 (d, 1H, $J=3,20$ Hz Z halkasındaki C₃’e ait **CH**), 7.80 (d, 1H, $J=5,2$ Hz Z halkasındaki C₅’e ait **CH**), 7.86 (t, 1H, $J_1=8.00$ Hz, $J_2=8.00$ Hz X halkasındaki C₅’e ait **CH**), 7.92 (s, 1H, $J=15.2$ Hz C β ’ye ait **CH**), 8.01 (d, 2H, $J=8.80$ Hz Y halkasındaki C₃ ve C₅’e ait **-CH**), 8.17 (d, 2H, $J=8.80$ Hz Y halkasındaki C₂ ve C₆’ya ait **CH**), 8.42-8.48 (m, 2H, X halkasındaki C₄ ve C₆’ya ait **CH**), 8.82 (s, 1H, X halkasındaki C₂’ye ait **CH**), 10.91 (s, 1H, **NH**).

4.1.4. *N*-{4-[3-(Fenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid [IV] Sentezi:



0,300 g (1,056 mmol) *N*-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid [II] ile 0,108 mL (1,056 mmol) benzaldehit, 0,127 g (3,168 mmol) NaOH, 25 mL MeOH kullanılarak 3.2.2.'de verilen yönteme göre 3-nitro-*N*-{4-[(*Z*)-3-fenilprop-2-enoil]fenil} benzamid [IV] elde edilmiştir. Verim % 38. Açık sarı renkli kristal madde, e. n.: 220-222°C.

Elementel Analiz (C, H, N tavini)

Analiz : C₂₂H₁₆N₂O₄ için :

Hesaplanan : C, 70,96; H, 4,33; N, 7,52

Bulunan : C, 70,87; H, 4,27; N, 8,00

Spektral Bulgular

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 205, 225, 327 (100 mL'inde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

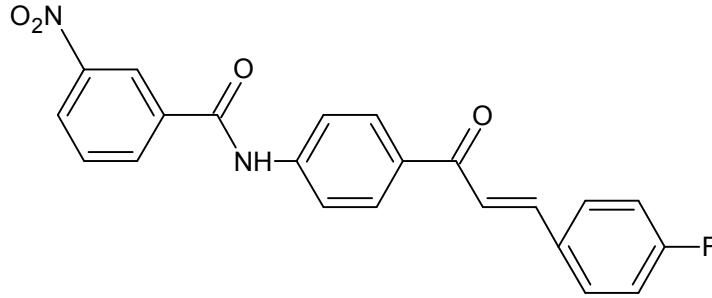
FTIR Spektrumu

ν_{maks} (cm⁻¹): 3380 (N-H gerilme titreşimi); 3087, 3031 (aromatik C-H gerilme titreşimi); 1654 (amit I gerilme titreşimi); 1588 (2-propen-1-on yapısına ait C=O gerilme titreşimi); 1517, 1495, 1450, 1403 (Aromatik halka ve fenil konjuge çifte bağa ait C=C gerilme titreşimi, amit II eğilme titreşimi, asimetrik NO₂ gerilme titreşimi); 1333 (simetrik NO₂ gerilme titreşimi); 1247, 974 (=C-H “trans” eğilme titreşimi); 831 (1,4-disübstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi); 765 (1,3- disübstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi); 711 (monosübstitüe C-H düzlem dışı eğilme titreşimi).

¹H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 7.47-7.51 (m, 3H, Z halkasındaki C₃, C₄ ve C₅'e ait -CH), 7.76 (d, 1H, *J*=15.60 Hz C_α'ye ait -CH), 7.89-7.92 (m, 3H, Z halkasındaki C₂, C₆ ve X halkasındaki C₅'e ait -CH), 7.98 (d, 1H, *J*=16,00 Hz C_β'ye ait -CH), 8.02 (d, 2H, *J*=8.80 Hz Y halkasındaki C₃ ve C₅'e ait -CH), 8.24 (d, 2H, *J*=8.80 Hz Y halkasındaki C₂ ve C₆'ya ait -CH), 8.44-8.49 (m, 2H, X halkasındaki C₄ ve C₆'ya ait -CH), 8.83 (s, 1H, X halkasındaki C₂'ye ait -CH), 10.93 (s, 1H, -NH).

4.1.5. *N*-{4-[3-(4-Florofenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid [V] Sentezi:



0,300 g (1,056 mmol) *N*-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid [II] ile 0,115 mL (1,056 mmol) 4-floro benzaldehit, 0,127 g (3,168 mmol) NaOH, 25 mL MeOH kullanılarak 3.2.2.'de verilen yönteme göre *N*-{4-[(2*Z*)-3-(4-florofenil)prop-2-enoil]fenil}-3-nitrobenzamid [V] elde edilmiştir. Verim % 30. Sarı renkli kristal madde, e. n.: 203-205°C.

Elementel Analiz (C, H, N tavini)

Analiz : C₂₂H₁₅FN₂O₄ için :

Hesaplanan : C, 67,69; H, 3,87; N, 7,18

Bulunan : C, 65,50; H, 4,06; N, 6,96

Spektral Bulgular

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 205, 225, 332 (100 mL'sinde 1 mg madde içeren etanollü  zelti).

FTIR Spektrumu

ν_{maks} (cm^{-1}): 3362 (N-H gerilme titreşimi); 3087, 3047 (aromatik C-H gerilme titreşimi); 1678 (amit I gerilme titreşimi); 1654 (2-propen-1-on yapısına ait C=O gerilme titreşimi); 1595, 1523, 1409 (Aromatik halka ve fenil konjuge çifte bağa ait C=C gerilme titreşimi, amit II eğilme titreşimi, asimetric NO_2 gerilme titreşimi); 1344 (simetrik NO_2 gerilme titreşimi); 1248, 976 (=C-H “trans” eğilme titreşimi); 1217 (C-F gerilme titreşimi); 815 (1,4-disübstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi); 712 (1,3- disübstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi).

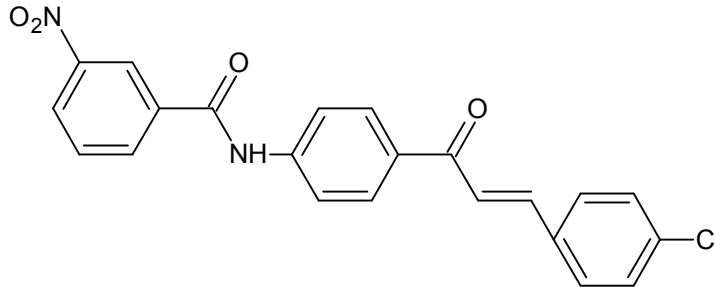
^1H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 7.32 (t, 2H, $J_1=8.00$ Hz, $J_2=8.00$ Hz, Z halkasındaki C_3 ve C_5 'e ait -**CH**), 7.75 (d, 1H, $J=15.60$ Hz, C_α 'e ait -**CH**), 7.87 (t, 1H, $J_1=8.00$ Hz, $J_2=4.00$ Hz X halkasındaki C_5 'e ait -**CH**), 7.94-8.03 (m, 5H, Y halkasındaki C_3 , C_5 , Z halkasındaki C_2 , C_6 ve C_β 'ya ait -**CH**), 8.24 (d, 2H, $J=8.4$ Hz Y halkasındaki C_2 , C_6 'ya ait -**CH**), 8.44 (d, 1H, $J=8.00$ Hz, X halkasındaki C_6 'ya ait -**CH**), 8.48 (dd, 1H, $J_1=1.60$ Hz, $J_2=1.60$ Hz, X halkasındaki C_4 'e ait -**CH**), 8.83 (s, 1H, X halkasındaki C_2 'ye ait -**CH**), 10.92 (s, 1H, -**NH**).

^{13}C NMR Spektrumu

400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 188.0 (O=**C**-CH=CH); 164.3 (O=**C**-NH-); 142.8 (O=C-**CH**=CH-Ar); 123.1 (O=C-CH=**CH**-Ar); 162.6, 148.2, 143.7, 136.4, 134.8, 133.5, 131.9, 131.7, 131.6, 130.7, 130.2, 126.9, 122.3, 120.3, 116.5, 116,3 (Ar-**C**).

4.1.6 N-{4-[3-(4-Klorofenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid [VI] Sentezi:



0,300 g (1,056 mmol) N-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid [I] ile 0,1484 g (1,056 mmol) 4-kloro benzaldehit, 0,127 g (3,168 mmol) NaOH, 25 mL MeOH kullanılarak 3.2.2.'de verilen yöntemle göre N-{4-[(2Z)-3-(4-klorofenil)prop-2-

enoil]fenil}-3-nitrobenzamid [VI] elde edilmiştir. Verim % 46. Krem renkli kristal madde, e. n.: 223-225°C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₂₂H₁₅ClN₂O₄ için :

Hesaplanan : C, 64,95; H, 3,72; N, 6,89

Bulunan : C, 64,34; H, 3,67; N, 7,29

Spektral Bulgular

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 205, 230, 330 (100 mL’inde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

FTIR Spektrumu

ν_{maks} (cm⁻¹): 3411 (N-H gerilme titreşimi); 3103-3056 (aromatik C-H asimetric ve simetric gerilme titreşimi); 1674 (amid I gerilme titreşimi); 1595 (2-propen-1-on yapısına ait C=O gerilme titreşimi); 1523, 1489, 1404 (Aromatik halka ve fenil konjuge çifte bağa ait C=C gerilme titreşimi, amit II eğilme titreşimi, asimetric NO₂ gerilme titreşimi); 1318 (simetric NO₂ gerilme titreşimi); 1245, 989 (=C-H “trans” eğilme titreşimi); 1127 (Aromatik C-Cl gerilme titreşimi); 839 (1,4-disubstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi); 710 (1,3- disubstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi).

¹H NMR Spektrumu

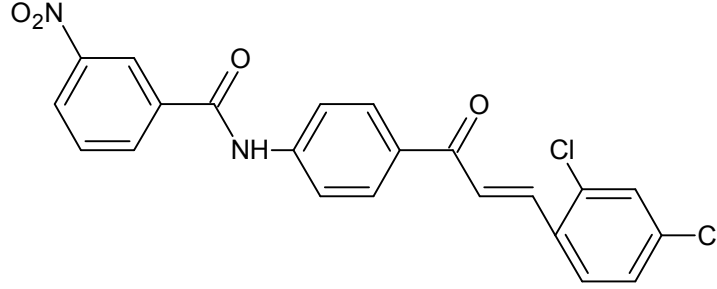
(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 7.54 (d, 2H, $J=8.40$ Hz Z halkasındaki C₃ ve C₅’e ait -**CH**), 7.74 (d, 1H, $J=15.60$ Hz C _{α} ’ e ait -**CH**), 7.87 (t, 1H, $J_1=8.00$ Hz, $J_2=8.00$ Hz X halkasındaki C₅’e ait -**CH**), 7.95 (d, 2H, $J=8.40$ Hz Z halkasındaki C₂ ve C₆’ya ait -**CH**), 7.99-8.04 (m, 3H, Y halkasındaki C₃, C₅ ve C _{β} ’ya ait -**CH**), 8.24 (d, 2H, $J=8.80$ Hz Y halkasındaki C₂, C₆’ya ait -**CH**), 8.44 (d, 1H, $J=8.00$ Hz, X halkasındaki C₆’ya ait -**CH**), 8.47 (dd, 1H, $J_1=2,00$ Hz, $J_2=2.40$ Hz, X halkasındaki C₄’e ait -**CH**), 8.83 (s, 1H, X halkasındaki C₂’ye ait -**CH**), 10.92 (s, 1H, -**NH**).

¹³C NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 188.0 (O=C-CH=CH); 164.3 (O=C-NH-); 142.5 (O=C-CH=CH-Ar); 126.9(O=C-CH=CH-Ar); 148.2, 143.7, 136.4, 135.5, 134.8, 134.2, 133.4, 131.4, 131.0, 130.7, 130.3, 129.4, 123.2, 123.1, 120.3(Ar-C).

4.1.7. *N*-{4-[3-(2,4-Diklorofenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid [VII]

Sentezi



0,300 g (1,056 mmol) *N*-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid [I] ile 0,1848 g (1,056 mmol) 2,4-dikloro benzaldehit, 0,127 g (3,168 mmol) NaOH, 25 mL MeOH kullanılarak 3.2.2.'de verilen yönteme göre *N*-{4-[(2*E*)-3-(2,4-diklorofenil)prop-2-enoil]fenil}-3-nitrobenzamid [VII] elde edilmiştir. Verim %21. Krem renkli madde, e. n.: 228-230°C.

Elementel Analiz (C, H, N tavini)

Analiz : C₂₂H₁₄Cl₂N₂O₄ için :

Hesaplanan : C, 59,88; H, 3,20; N, 6,35

Bulunan : C, 59,77; H, 3,18; N, 6,84

Spektral Bulgular

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 205, 227, 330 (100 mL'sinde 1 mg madde içeren etanollü czelti).

FTIR Spektrumu

ν_{maks} (cm⁻¹): 3394 (N-H gerilme titreşimi); 3088 (aromatik C-H gerilme titreşimi); 1677 (amit I gerilme titreşimi); 1657 (2-propen-1-on yapısına ait C=O gerilme titreşimi); 1595, 1516, 1466, 1404 (Aromatik halka ve fenil konjuge ifte bağa ait C=C gerilme titreşimi, amit II eğilme titreşimi, asimetrik NO₂ gerilme titreşimi);

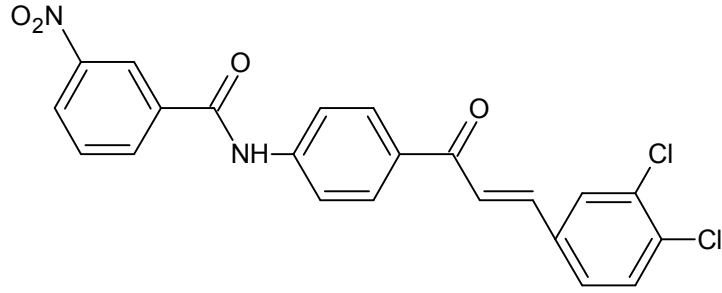
1344 (simetrik NO₂ gerilme titreşimi); 1310, 1245 (=C-H “trans” eğilme titreşimi); 1012 (Aromatik C-Cl gerilme titreşimi); 816 (1,4-disüstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi); 706 (1,3- disüstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi).

¹H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 7.57 (dd, 1H, $J_1=2.00$ Hz, $J_2=2.00$ Hz Z halkasındaki C₆'ya ait -**CH**), 7.88 (t, 1H, $J_1=8.00$ Hz, $J_2=8.00$ Hz X halkasındaki C₅'e ait -**CH**), 7.95-8.10 (m, 5H, Y halkasındaki C₃, C₅, Z halkasındaki C₃, C₅ ve C_α'ye ait -**CH**), 8.24-8.30 (m, 3H, Y halkasındaki C₂, C₆ ve C_β'ye ait **CH**), 8.44 (d, 1H, $J=8.00$ Hz X halkasındaki C₆'ya ait -**CH**), 8.47 (dd, 1H, $J_1=2.40$ Hz, $J_2=2.40$ Hz, X halkasındaki C₄'e ait -**CH**), 8.83 (s, 1H, X halkasındaki C₂'ye ait -**CH**), 10.94 (s, 1H, -**NH**).

4.1.8. *N*-{4-[3-(3,4- Diklorofenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid [VIII]

Sentezi :



0,300 g (1,056 mmol) *N*-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid [II] ile 0,1848 g (1,056 mmol) 3,4-dikloro benzaldehit, 0,127 g (3,168 mmol) NaOH, 25 mL MeOH kullanılarak 3.2.2.'de verilen yÖnteme göre *N*-{4-[(2*E*)-3-(3,4-diklorofenil)prop-2-enoil]fenil}-3-nitrobenzamid [VIII] elde edilmiştir. Verim % 14. Sarı renkli madde, e. n.: 243-245°C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₂₂H₁₄Cl₂N₂O₄ için :

Hesaplanan : C, 59,88; H, 3,20; N, 6,35

Bulunan : C, 59,99; H, 3,17; N, 6,62

Spektral Bulgular

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 205, 230 (omuz), 330 (100 mL'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

FTIR Spektrumu

ν_{maks} (cm^{-1}): 3273 (N-H gerilme titreşimi); 3183, 3115 (aromatik C-H gerilme titreşimi); 3084, 3054 (olefinik yapının C-H gerilme titreşimi); 1682 (amit I gerilme titreşimi); 1649 (2-propen-1-on yapısına ait C=O gerilme titreşimi); 1599, 1569, 1573, 1471, 1410 (Aromatik halka ve fenil konjuge çifte bağa ait C=C gerilme titreşimi, amit II eğilme titreşimi, asimetrik NO₂ gerilme titreşimi); 1314 (simetrik NO₂ gerilme titreşimi); 1262, 1219 (=C-H "trans" eğilme titreşimi); 1177, 1130 (Aromatik C-Cl gerilme titreşimi); 915 (trisüstitüe C-H düzlemdışı eğilme titreşimi); 815 (1,4-disüstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi); 701 (1,3- disüstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi).

¹H NMR Spektrumu

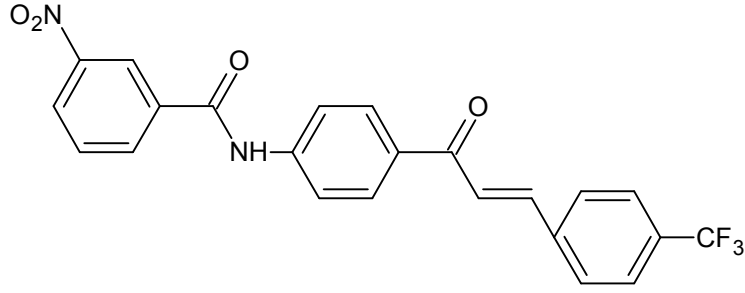
(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 7.69 (d, 1H, $J=10,00$ Hz C _{α} 'ye ait -**CH**), 7.72 (d, 1H, $J=2.8$ Hz Z halkasındaki C₅'e ait -**CH**), 7.87 (t, 2H, Z halkasındaki C₆ ve X halkasındaki C₅'e ait -**CH**), 8.01 (d, 2H, $J=8.80$ Hz Y halkasındaki C₃ ve C₅' e ait -**CH**), 8.08 (d, 1H, $J=15.6$ Hz C _{β} 'ye ait -**CH**), 8.25 (d, 2H, $J=8.80$ Hz Y halkasındaki C₂ ve C₆'ya ait -**CH**), 8.28 (d, 1H, $J=1,60$ Hz Z halkasındaki C₂'e ait -**CH**), 8.43 (d, 1H, $J=8.00$ Hz X halkasındaki C₆'ya ait -**CH**), 8.47 (dd, 1H, $J_1=1,20$ Hz, $J_2=2.40$ Hz, X halkasındaki C₄'e ait -**CH**), 8.82 (s, 1H, X halkasındaki C₂ ye ait -**CH**), 10.90 (s, 1H, -**NH**).

¹³C NMR Spektrumu

400 MHz (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 187.8 (O=**C**-CH=CH); 164.3 (O=**C**-NH-); 141.2 (O=C-**CH**=CH-Ar); 123.0 (O=C-CH=**CH**-Ar); 148.2, 143.9, 136.3, 136.1, 134.8, 133.2, 133.1, 132.3, 131.4, 130.7, 130.5, 130.4, 129.7, 126.9, 124.5, 120.3 (Ar-**C**).

4.1.9. *N*-{4-[3-(4-Triflorometilfenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid [IX]

Sentezi:



0,300 g (1,056 mmol) *N*-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid [I] ile 0,180 mL (1,056 mmol) 4-(triflorometil)-benzaldehit, 0,127 g (3,168 mmol) NaOH, 25 mL MeOH kullanılarak 3.2.2.'de verilen yöntemle göre 3-nitro-*N*-(4-{{(2*Z*)-3-[4-(triflorometil)fenil]prop-2-enil}} fenil)benzamid [IX] elde edilmiştir. Verim % 23. Krem renkli madde, e. n.: 222-224°C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₂₃H₁₅F₃N₂O₄ için,

Hesaplanan : C, 62,73;H, 3,43; N, 6,36

Bulunan : C, 62,61; H, 3,09; N, 6,81

Spektral Bulgular

UV Spektrumu λ_{maks} (nm): 205, 220 (omuz), 225, 325 (100 mL'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

FTIR Spektrumu

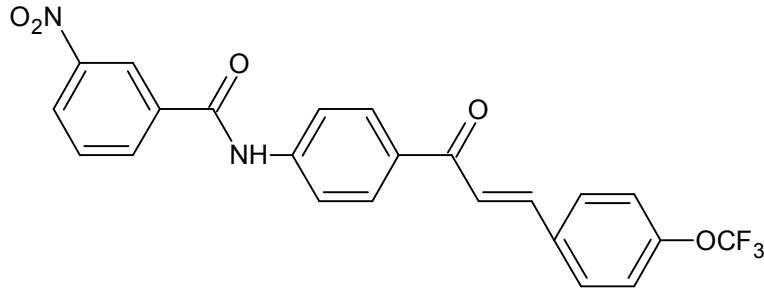
ν_{maks} (cm⁻¹): 3411 (N-H gerilme titreşimi); 3102, 3051 (aromatik C-H gerilme titreşimi); 1671 (amit I gerilme titreşimi); 1601 (2-propen-1-on yapısına ait C=O gerilme titreşimi); 1522, 1476, 1405 (Aromatik halka ve fenil konjuge çifte bağa ait C=C gerilme titreşimi, amit II eğilme titreşimi, asimetrik NO₂ gerilme titreşimi); 1316 (simetrik NO₂ gerilme titreşimi); 1246, 987 (=C-H "trans" eğilme titreşimi); 1137 (alifatik C-F gerilme titreşimi) 820 (1,4-disüstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi); 710 (1,3- disüstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi).

¹H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 7.78-7.84 (m, 3H, Z halkasındaki C₂, C₆ ve C _{α} 'ye ait -CH), 7.87 (t, 1H, $J_1=8.00$ Hz, $J_2=8.00$ Hz X halkasındaki C₅'e ait -CH), 8.03 (d, 2H, $J=8.80$ Hz Y halkasındaki C₃ ve C₅'e ait -CH), 8.11-8.15 (m, 3H, Z halkasındaki C₃, C₅ ve C _{β} 'ye ait -CH), 8.26 (d, 2H, $J=8.80$ Hz Y halkasındaki C₂ ve C₆'ya ait -CH), 8.44 (d, 1H, $J=8.00$ Hz X halkasındaki C₆'ya ait -CH), 8.48 (dd, 1H, $J_1=1.60$ Hz, $J_2=1.60$ Hz, X halkasındaki C₄'e ait -CH), 8.83 (s, 1H, X halkasındaki C₂'ye ait -CH), 10.94 (s, 1H, -NH).

4.1.10. *N*-{4-[3-(4-Triflorometoksifenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid

[X] Sentezi:



0,300 g (1,056 mmol) *N*-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid [II] ile 0,155 mL (1,056 mmol) 4-(triflorometoksi)-benzaldehit, 0,127 g (3,168 mmol) NaOH, 25 mL MeOH kullanılarak 3.2.2.'de verilen yöntemle göre 3-nitro-*N*-(4-((2*Z*)-3-[4-(triflorometoksi)fenil]prop-2-enil)fenil)benzamid [X] elde edilmiştir. Verim % 32. Sarı renkli madde, e. n.: 219-221°C.

Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₂₃H₁₅F₃N₂O₅ için :

Hesaplanan : C, 60,53; H, 3,31; N, 6,14

Bulunan : C, 59,16; H, 3,13; N, 6,35

Spektral Bulgular

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 205, 220 (omuz), 225, 325 (100 mL'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

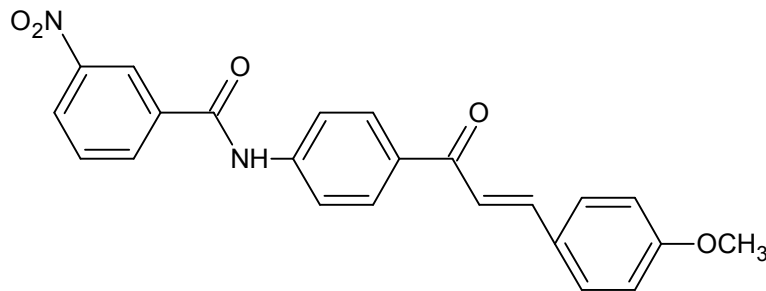
FTIR Spektrumu

ν_{maks} (cm^{-1}): 3347 (N-H gerilme titreşimi); 3069, 3038 (aromatik C-H gerilme titreşimi); 1681 (amit I gerilme titreşimi); 1649 (2-propen-1-on yapısına ait C=O gerilme titreşimi); 1589, 1504, 1420 (Aromatik halka ve fenil konjuge çifte bağa ait C=C gerilme titreşimi, amit II eğilme titreşimi, asimetric NO_2 gerilme titreşimi); 1338 (simetric NO_2 gerilme titreşimi); 1250, 984 (=C-H “trans” eğilme titreşimi); 1212 (C-O-C gerilme titreşimi); 1166 (alifatik C-F gerilme titreşimi); 821 (1,4-disübstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi); 711 (1,3-disübstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi).

^1H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 7.40 (d, 2H, $J=7.6$ Hz Z halkasındaki C_3 ve C_5 'e ait -**CH**), 7.75 (d, 1H, $J=16,00$ Hz C_α 'ye ait -**CH**), 7.85 (t, 1H, $J_1=7,60$ Hz, $J_2=8,00$ Hz X halkasındaki C_5 'e ait -**CH**), 7.95-8.02 (m, 5H, Y halkasındaki C_3 , C_5 , Z halkasındaki C_2 , C_6 ve C_β 'ya ait -**CH**), 8.21 (d, 2H, $J=8.40$ Hz Y halkasındaki C_2 ve C_6 'ya ait -**CH**), 8.44 (d, 2H, $J=10.40$ Hz X halkasındaki C_4 ve C_6 'ya ait -**CH**), 8.85 (s, 1H, X halkasındaki C_2 'ye ait -**CH**), 10.87 (s, 1H, -**NH**).

4.1.11. *N*-{4-[3-(4-Metoksifenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid [XI] Sentezi:



0,300 g (1,056 mmol) *N*-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid [II] ile 0,130 mL (1,056 mmol) anisaldehyt, 0,127 g (3,168 mmol) NaOH, 25 mL MeOH kullanılarak 3.2.2.'de verilen yöntemle göre *N*-{4-[(2Z)-3-(4-metoksifenil)prop-2-enil]fenil}-3-nitrobenzamid [XI] elde edilmiştir. Verim % 33. Açık sarı renkli madde, e. n.: 212-214°C.

Elementel Analiz (C,H,N,S tayini)

Analiz : C₂₃H₁₈N₂O₅ için :

Hesaplanan : C, 68,65; H, 4,51; N, 6,96

Bulunan : C, 67,82; H, 4,42; N, 7,48

Spektral Bulgular

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 205, 220, 347 (100 mL'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

FTIR Spektrumu

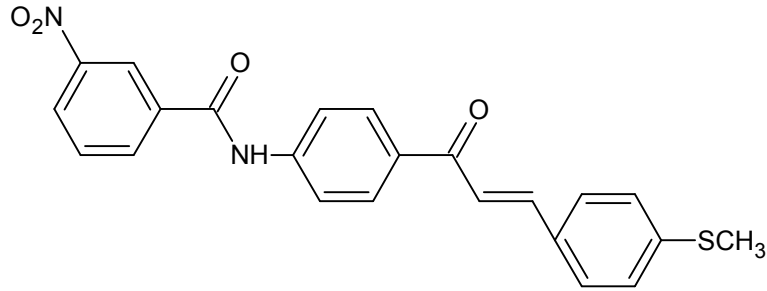
ν_{maks} (cm⁻¹): 3374 (N-H gerilme titreşimi); 1677 (amit I gerilme titreşimi); 1647 (2-propen-1-on yapısına ait C=O gerilme titreşimi); 1595, 1568, 1521, 1404 (Aromatik halka ve fenil konjuge çifte bağa ait C=C gerilme titreşimi, amit II eğilme titreşimi, asimetric NO₂ gerilme titreşimi); 1346 (simetric NO₂ gerilme titreşimi); 1319, 1290 (C-H düzlem içi eğilme titreşimi); 1248, 976 (=C-H "trans" eğilme titreşimi); 1215 (C-O-C gerilme titreşimi); 831 (1,4-disübstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi); 711 (1,3- disübstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi).

¹H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 3.84 (s, 3H, Z halkasında C₄'e bağlı OCH₃ - **CH₃**), 7.04 (d, 2H, *J*=8.80 Hz Z halkasındaki C₃ ve C₅'e ait -**CH**), 7.73 (d, 1H, *J*=15.60 Hz C _{α} 'ye ait -**CH**), 7.84-7.90 (m, 4H, X halkasındaki C₅, Z halkasındaki C₂, C₆ ve C _{β} 'ya ait -**CH**), 8.01 (d, 2H, *J*=8.80 Hz Y halkasındaki C₃ ve C₅'e ait -**CH**), 8.22 (d, 2H, *J*=8.80 Hz Y halkasındaki C₂ ve C₆'ya ait -**CH**), 8.45 (d, 1H, *J*=8.00 Hz X halkasındaki C₆'ya ait -**CH**), 8.48 (dd, 1H, *J*₁=2,00 Hz, *J*₂=2.40 Hz, X halkasındaki C₄'e ait -**CH**), 8.83 (s, 1H, X halkasındaki C₂'ye ait -**CH**), 10.91 (s, 1H, -**NH**).

4.1.12. *N*-{4-[3-(4-Metilsülfanilfenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid [XII]

Sentezi:



0,300 g (1,056 mmol) *N*-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid [I] ile 0,1405 mL (1,056 mmol) 4-(metiltiyo)-benzaldehit, 0,127 g (3,168 mmol) NaOH, 25 mL MeOH kullanılarak 3.2.2.'de verilen yönteme göre *N*-(4-{(2Z)-3-[4-(metilsulfanil)fenil]prop-2-enil}fenil)-3-nitrobenzamid [XII] elde edilmiştir. Verim % 36. Sarı renkli madde, e. n.: 213-215°C.

Elementel Analiz (C, H, N, S tavini)

Analiz : C₂₃H₁₈N₂O₄S için,

Hesaplanan : C, 66,01; H, 4,34; N, 6,69; S, 7,66

Bulunan : C, 65,25; H, 4,47; N, 6,70; S, 7,70

Spektral Bulgular

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 205, 220, 312 (omuz), 355 (100 mL'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

FTIR Spektrumu

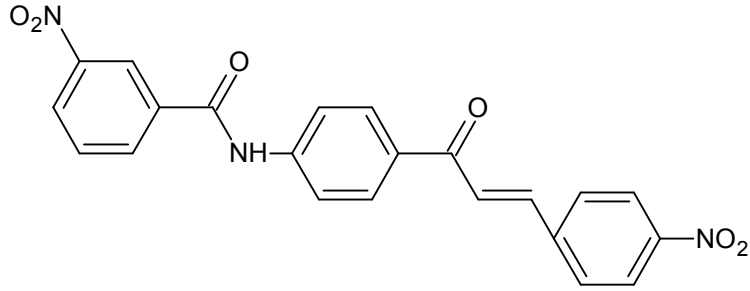
ν_{maks} (cm⁻¹): 3414 (N-H gerilme titreşimi); 3101 (aromatik C-H gerilme titreşimi); 2983, 2915 (olefinik C-H gerilme titreşimi); 1676 (amit I gerilme titreşimi); 1650 (2-propen-1-on yapısına ait C=O gerilme titreşimi); 1587, 1520, 1492, 1403 (Aromatik halka ve fenil konjuge çifte bağa ait C=C gerilme titreşimi, amit II eğilme titreşimi, asimetric NO₂ gerilme titreşimi); 1338 (simetric NO₂ gerilme titreşimi); 1243, 986 (=C-H "trans" eğilme titreşimi); 806 (1,4-disüstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi); 709 (1,3- disüstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi); 667 (C-S- gerilme titreşimi).

¹H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.54 (s, 3H, Z halkasında C₄'e bağlı SCH₃ - **CH**₃), 7.33 (d, 2H, *J*=8.40 Hz Z halkasındaki C₃ ve C₅'e ait -**CH**), 7.72 (d, 1H, *J*=15.20 Hz C _{α} 'ye ait -**CH**), 7.84-7.90 (m, 3H, Z halkasındaki C₂, C₆ ve X halkasındaki C₅'e ait -**CH**), 7.94 (d, 1H, *J*=15.60 Hz C _{β} 'ye ait **CH**), 8.02 (d, 2H, *J*=8.80 Hz Y halkasındaki C₃ ve C₅'e ait -**CH**), 8.23 (d, 2H, *J*=8.80 Hz Y halkasındaki C₂ ve C₆'ya ait -**CH**), 8.44 (d, 1H, *J*=8.00 Hz X halkasındaki C₆'ya ait -**CH**), 8.48 (dd, 1H, *J*₁=1,60 Hz, *J*₂=1.60 Hz, X halkasındaki C₄'e ait -**CH**), 8.83 (s, 1H, X halkasındaki C₂'ye ait -**CH**), 10.94 (s, 1H, -**NH**).

4.1.13. *N*-{4-[3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitro-benzamit [XIII]

Sentezi:



0,300 g (1,056 mmol) *N*-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamit [I] ile 0,1405 mL (1,056 mmol) 4-nitro benzaldehit, 0,127 g (3,168 mmol) NaOH, 25 mL MeOH kullanılarak 3.2.2.'de verilen yönteme göre 3-nitro-*N*-{4-[(2*Z*)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzamit [XIII] elde edilmiştir. Verim % 24. Koyu sarı renkli madde, e. n.: 312-314°C.

Elementel Analiz (C, H, N tavini)

Analiz : C₂₂H₁₅N₃O₆ için :

Hesaplanan : C, 63,31; H, 3,62; N, 10,07

Bulunan : C, 62,98; H, 3,68; N, 10,44

Spektral Bulgular

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 205, 217, 325 (100 mL'sinde 1 mg madde içeren etanollü czelti).

FTIR Spektrumu

ν_{maks} (cm^{-1}): 3377 (N-H gerilme titreşimi); 3110, 3085 (aromatik C-H gerilme titreşimi); 1682 (amit I gerilme titreşimi); 1651 (2-propen-1-on yapısına ait C=O gerilme titreşimi); 1593, 1512, 1411 (Aromatik halka ve fenil konjuge çifte bağa ait C=C gerilme titreşimi, amit II eğilme titreşimi, asimetrik NO₂ gerilme titreşimi); 1377 (simetrik NO₂ gerilme titreşimi); 1225, 978 (=C-H “trans” eğilme titreşimi); 826 (1,4-disübstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi); 714 (1,3- disübstitüe aromatik halkaya ait =C-H düzlem dışı eğilme titreşimi).

¹H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 7.82-7.90 (m, 2H, X halkasındaki C₅'e ve C _{α} 'ye ait -**CH**), 8.04 (d, 2H, $J=8.40$ Hz Y halkasındaki C₃ ve C₅'e ait -**CH**), 8.18-8.22 (m, 3H, Z halkasındaki C₂, C₆ ve C _{β} 'ya ait -**CH**), 8.27-8.32 (m, 4H, Z halkasındaki C₃, C₅ ve Y halkasındaki C₂, C₆'ya ait -**CH**), 8.45 (d, 1H, $J=3.6$ Hz, X halkasındaki C₆'ya ait -**CH**), 8.48 (d, 1H, $J=8.4$, X halkasındaki C₄'e ait -**CH**), 8.83 (s, 1H, X halkasındaki C₂'ye ait -**CH**), 10.93 (s, 1H, -**NH**).

4.2. Antibakteriyal Aktivite Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyal aktivite sonuçları **Tablo 3.**'de verilmiştir.

Tablo 3. MİK Değerleri

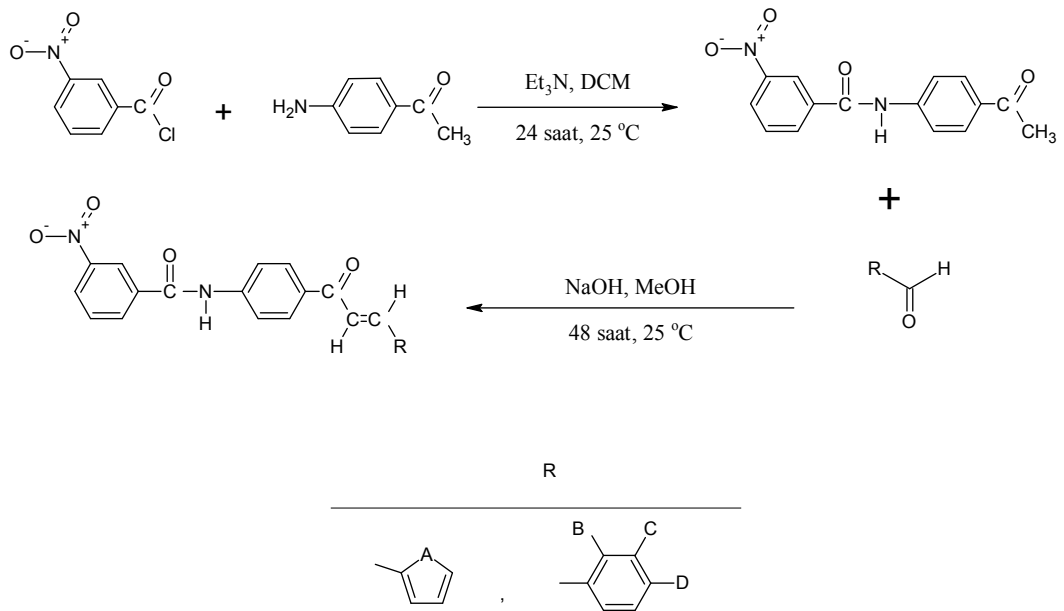
Madde	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
	(µg/ml)	(µg/ml)	(µg/ml)	(µg/ml)
[I]	500	500	-	-
[II]	1000	500	1000	1000
[III]	500	500	500	1000
[IV]	500	500	500	32.5
[V]	250	500	32.5	32.5
[VI]	500	500	500	1000
[VII]	500	500	32.5	500
[VIII]	500	500	250	1000
[IX]	500	500	32.5	500
[X]	1000	500	1000	1000
[XI]	500	-	-	-
[XII]	500	125	-	-
[XIII]	500	500	32.5	500

BÖLÜM 5

TARTIŞMA ve SONUÇ

1,3-disüstitü-2-propen-1-on türevi bileşiklerin taşıdıkları farmakofor gruplarının özelliklerine bağlı olarak antibakteriyal, antikanser, antifungal, antiinflamatuvar, antimalaryal, antiparazitik, antitrombosit gibi çeşitli farmakolojik aktiviteler gösterdiği bilinmektedir. Son dönemlerde özellikle kullanılan antibakteriyal ilaçların bakterilere karşı direnç kazanmaları, yeni aktif bileşiklerin sentezlenmesi gereksinimini ortaya koymaktadır. Bu doğrultuda, 12 tanesi orijinal olmak üzere, ara ürün ile birlikte 13 tane bileşiğin sentezi yapılmış olup antibakteriyal aktiviteleri incelenmiştir.

Araştırmamızda başlangıç maddesi olan *N*-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid, 4-aminoasetofenon ile 3-nitrobenzoil klorürün diklorometanlı ortamda reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Bu bileşiğin farklı aldehitlerle reaksiyonundan(Claisen-Schmidt kondenzasyonu) *N*-(4-{süstitüe fenil/furanil/tiyofenil}prop-2-enoil} fenil)-3-nitrobenzamid bileşikleri sentezlenmiştir. Sentez şeması Şema 2’de, sentezlenen bileşiklerin süstitüentleri **Tablo 3**’de verilmiştir.



Şema 2. Sentez Şeması

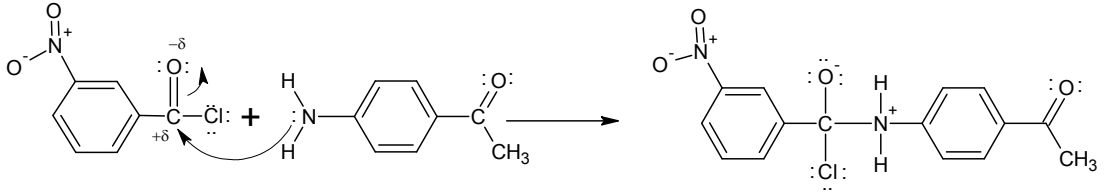
Tablo 4. Sentezlenen Türevlerin Sübstitüentleri

A	B	C	D
O	-	-	-
S	-	-	-
-	H	H	H
-	H	H	F
-	H	H	Cl
-	Cl	H	Cl
-	H	Cl	Cl
-	H	H	CF ₃
-	H	H	OCF ₃
-	H	H	OCH ₃
-	H	H	SCH ₃
-	H	H	NO ₂

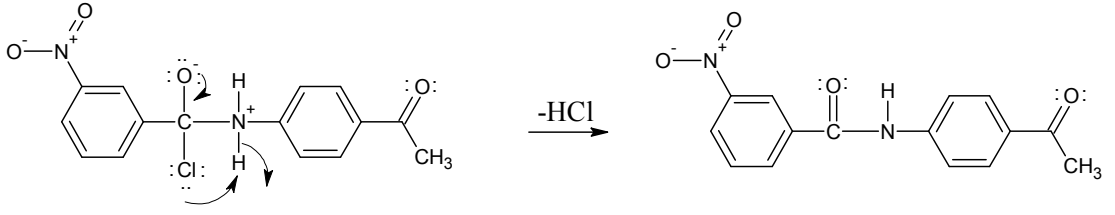
Reaksiyon Mekanizması

Sentez çalışmasının ilk aşamasında, 4-aminoasetofenonun 4-konumundaki amin grubunun bazik ortamda 3-nitrobenzoil klorür ile etkileşmesi sonucu amit türevi sentezlenmiştir. Schotten-Bauman reaksiyonu olarak bilinen bu tepkime ekzotermik olduğundan reaksiyon genellikle 0°C’de gerçekleştirilmiştir.

Reaksiyon mekanizması incelendiğinde, 4-aminoasetofenonun amino ucundaki azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftinin, bir diğer başlangıç maddesi olan 3-nitrobenzoil klorürdeki karbonil grubunun (-C=O) elektronların oksijen üzerinde polarlaşmasından) karbon-oksijen arasındaki π bağı kırılarak karbon ile azot arasında bir σ bağı (C-N) oluşmaktadır.

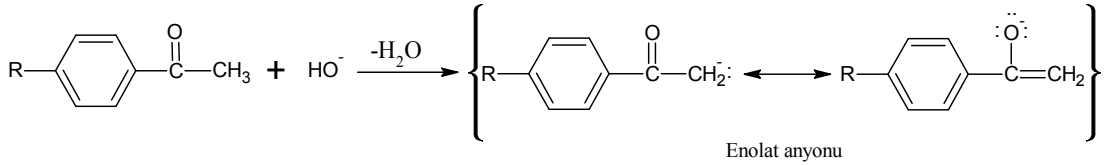


Karbon atomuna bağlı oksijenin, karbon ile tekrardan π bağı oluşturması esnasında klorür iyonunun azot atomundaki hidrojenlerden biri ile bağ yaparak yapıdan 1 mol hidroklorik asitin ayrılarak amit grubunun oluşumu gözlenmektedir.

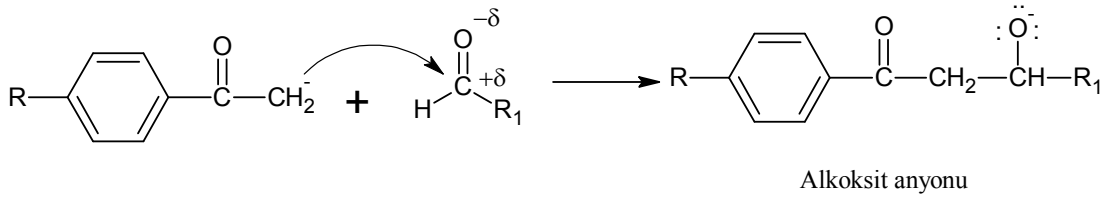


Aldol kondenzasyonunda, ikinci mol aldehit yerine keton fonksiyonel grubu taşıyan bir bileşik kullanıldığında bu reaksiyona Claisen-Schmidt kondenzasyonu adı verilmiştir.

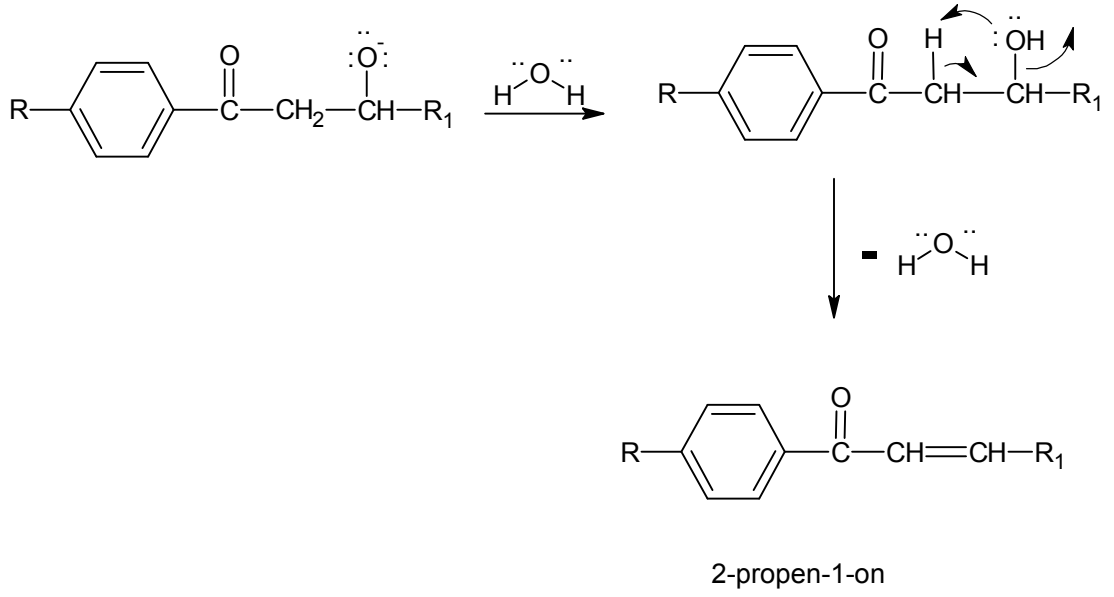
Reaksiyon şartları incelendiğinde, kondenzasyonun gerçekleşmesi için ortamın bazik olması gerekmektedir. Bazikliği sağlamak için genellikle KOH veya NaOH gibi maddeler kullanılmaktadır. Reaksiyonun başlangıcında baz bir keton molekülünün α -karbonunun bir protonunu kopararak enolat anyonu oluşmaktadır.



Enolat anyonu bir nükleofil gibi davranarak aldehit molekülünün karbonil karbonuna saldırı yaparak bir alkoksit anyonu oluşturur.



Kararsız halde bulunan alkoksit anyonu sudan bir proton alır ve yapıdan 1 mol su çıkarak eliminasyon meydana gelmektedir.



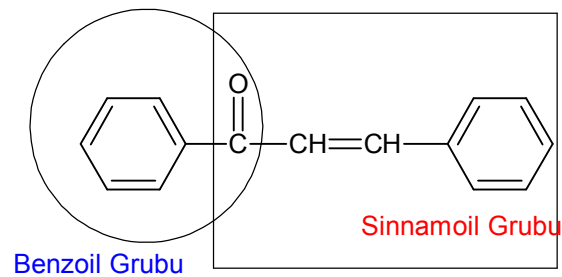
5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Fiziksel ve Kimyasal Yönden Değerlendirilmesi

Tez çalışmamızda, sentezlenen bileşiklerin açık formülleri, kimyasal okunuşları **Tablo A1**'de, çözünürlükleri **Tablo A2**'de, fiziksel özellikleri **Tablo A3**'da ve elementel analiz sonuçları **Tablo A4**'de verilmiştir.

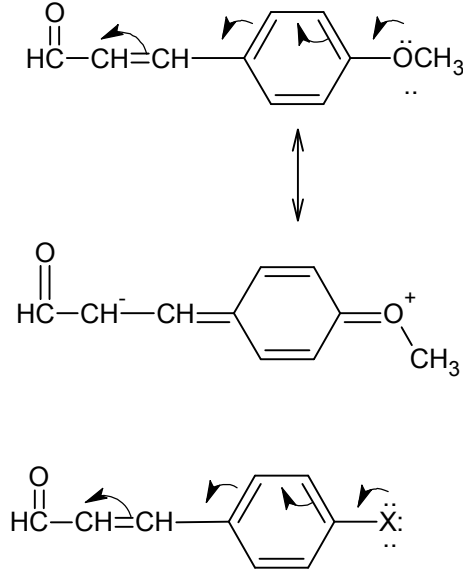
5.2. Sentezlenen Bileşiklerin UV-VIS Değerlendirilmesi

Literatür araştırmamızda 2-propen-1-on'lara ait UV spektrumları incelendiğinde 300-390 nm arasında, 220-270 nm arasında ve 205 nm'de maksimum absorpsiyon gösteren 3 tane absorpsiyon bandı görülmektedir (Ferguson vd. 1948, Black vd. 1955, Wheeler vd. 1964).

Bunlardan 300-390 nm dalga boyunda gözlemlenen sinnamoil grubuna ait iken, 220-270 nm arasındaki benzoil grubuna ve 205 nm civarındaki ise yine fenillere ait absorpsiyon bantlarıdır.



Sinnamoil grubunun fenil halkasına bağlı oksokromik grupların fenil halkasına elektronlarını vererek yapı içerisinde mezomeriye girmesi nedeniyle sentezlemiş türevler içerisinde nonsüstitüe türevine [IV]' e göre 327 nm, [XI], [V] ve [VI] türevlerinin sırasıyla 347, 332 ve 330 nm'de absorpsiyon bandı vererek batakromik kaymalar yaptığı gözlenmektedir. Bu batakromik kaymalar bileşiklerin elektronegatiflik sırasına (-OCH₃ > -F > -Cl) göre uyumluluğu saptanmıştır.



Genel olarak *N*-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid ve *N*-(4-{süstitüefenil/furanil/tiyofenil}-2-propen-1-on} fenil)-3-nitrobenzamid bileşiklerin UV spektrumları incelendiğinde 205 nm, 217-225 nm ve 298-355 nm'ler arasında maksimum absorbans gösterdikleri saptanmıştır.

5.3. Sentezlenen Bileşiklerin FTIR Değerlendirilmesi

Sentezlenen 2-propen-1-on bileşiklerinin FTIR spektrumlarında 3258-3411 cm⁻¹ arasında literatür bilgilerine uygun olarak N-H gerilme titreşimi gözlemlenmiştir. Aromatik halka C-H gerilme titreşimi 3031-3183 cm⁻¹ arasında, olefinik yapıya ait C-H gerilme titreşimi 2915-3084 cm⁻¹ arasında gözlemlenmiştir. Amit I gerilme titreşimi olarak ifade edilen amite bağlı karbonil bantlarının gerilme titreşimini 1654-1682 cm⁻¹ arasında, 2-propen-1-on yapısına ait karbonil gerilme titreşimini 1588-1657 cm⁻¹ arasında saptanmıştır. Aromatik halka ve fenil konjuge çifte bağa ait C=C gerilme titreşimi, amit II eğilme titreşimi ve asimetrik NO₂ gerilme titreşimlerinin 1403-1599 cm⁻¹ arasında çıktığı saptanmıştır. Simetrik nitro grubu gerilme titreşimi 1316-1377 cm⁻¹ arasında tespit edilirken 1,4-disüstitüe ve 1,3-disüstitüe C-H

eğilme titreşimleri sırasıyla 806-839 ve 706-765 cm^{-1} ' de gözlemlenmiştir. Ayrıca monosüstitüe düzlem dışı eğilme titreşiminin 711 cm^{-1} çıktığı tespit edilmiştir (**Tablo A5**).

5.4. Sentezlenen bileşiklerin ^1H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bütün maddelerin NMR spektrumları DMSO- d_6 içinde alınmıştır. Sentezlenen bileşiklerin ^1H NMR değerlendirilmesi **Şema 1.**'de gösterilen süstitüe yapılar göre **Tablo A6.**'da gösterilmiştir.

Başlangıç maddesi olarak 4-aminoasetofenonun, amino ucu 3-nitrobenzoil klorür ile reaksiyona girmiş ve *N*-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid sentezlenmiştir. Bu bileşiğin ^1H NMR (90 MHz CDCl_3) incelendiğinde serbest halde bulunan amino grubunun **N-H** pikinin 4.31 ppm'de kaybolması ve yerine 10.90 ppm'de yeni bir pik görülmesi ve diğer beklenen piklerin yerlerinin aydınlatılması amit oluşumunu göstermektedir (**Şekil A37, Şekil A38**).

N-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid bileşiğinin asetil ucu uygun süstitüe aldehit ile etkileşmiş ve *N*-{4-[3-(süstitüefenil)prop-2-enoil]fenil}-3-nitrobenzamid türevleri sentezlenmiştir. Bu türevlerin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde *N*-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid bileşiğinin asetil kısmındaki 2.53 ppm'de rezonans olan metil grubunun protonlarının kaybolması ve yerine 7.59-8.30 ppm aralığında (-CO-**CH=CH**-Ar) protonlarının birbirleriyle etkileşerek dublete yarılması **Şekil A39.**' da çatı şeklinde gözlemlenmesi *N*-{4-[3-(süstitüefenil)prop-2-enoil]fenil}-3-nitrobenzamid türevlerinin oluştuğunu göstermektedir.

Çatı Etkisi

Etkileşen iki protonun kimyasal kayma farklarına göre oluşturduğu sinyal gruplarına AB veya AX spin sistemi denir. AB –sistemine ait olan çizgiler genel olarak bir çatı görünümündedir. Bu çatı görünümünden faydalanarak, AB-sistemleri, sinyaller arasında kolayca tanınır (M. Balcı, 2004). **Şekil A39.**'da görüldüğü gibi **[VIII]** bileşiğinde AB çatı sistemi ve *J* değerleri 15.60-16.00 Hz arasında gözlenmesinden yapının trans konumunda olduğu tespit edilmiştir. Şalkon yapısındaki α ve β karbon atomlarındaki protonlar sırasıyla 7.59-8.10 ppm ve 7.84-8.22 ppm arasında rezonans olmasının literatürlere uygun olduğu tespit edilmiştir.

2-propen-1-on türevlerinden bileşik [XI] ve [XII] ^1H NMR spektrumları incelendiğinde bu bileşiklerde bulunan, süstitüe aldehitin bağlanmasıyla oluşan 4-konumundaki metilsülfanil (SCH_3) ve metoksi (OCH_3) gruplarının protonlarının farklı yerlerde rezonans olduğu gözlemlenmektedir. Bunun nedeni ise elektronegativite etkisinden ($\text{O}>\text{S}$) kaynaklanmaktadır. Yani metilsülfanil (SCH_3) gruplu 2-propen-1-on bileşğinde kükürt metil gruplarındaki elektron yoğunluğunu üzerine doğru çeker ve metil grubundaki protonların elektron yoğunluğu azalır ve metil protonları aşağı alanda rezonans olur (SCH_3 ; 2.54 ppm). Fakat oksijen kükürte göre daha fazla elektron çektiğinden metil protonlarını daha fazla aşağı alana kaydırmaktadır (OCH_3 ; 3.84 ppm).

Sentezlenen bileşiklerin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde aromatik bölgede çıkan protonların kimyasal kayma değerlerinin literatürlere uygun olarak 6.0-8.5 ppm aralığında çıktığı gözlemlenmektedir.

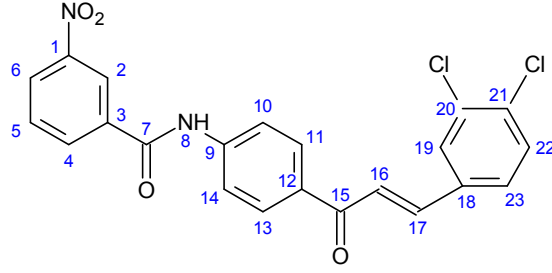
Sentezlenen tüm bileşiklerde bulunan 3-konumunda NO_2 grubu taşıyan X halkasının C_4 konumunda bulunan protonun, C_5 konumunda bulunan protonla etkileşerek dublet şeklinde yarılmaları beklenmektedir. Ancak bu C_4 protonu çift dublet şeklinde spektrumlarında spesifik bir pik vermektedir. Bu pikin 2 adet etkileşme sabiti bulunup bu değerler $J_1, J_2=1.60-2.40$ Hz aralığındadır.

4-florofenil grubu taşıyan bileşik [V] flor atomunun orto konumundaki protonlar, komşu karbon atomları ile proton-proton spin etkileşmesi yanında spin sayısı $1/2$ olan flor atomu ile flor-proton spin etkileşmesi nedeniyle multipet şeklinde gözükmektedir. Bu protonların komşu karbon protonları ile proton-proton spin etkileşmesiyle oluşan dubletlerin tekrar flor atomuyla etkileşmesi sonucu çift dublet verdikleri bilinmektedir (Oruç vd. 2004).

5.5. Bileşik [VIII]' in DEPT 135, DEPT 90 ve İki Boyutlu (2D) NMR Spektrumları

2-propen-1-on türevlerinde [VIII] bileşğinin DEPT 135, DEPT 90 ve iki boyutlu NMR teknikleri ile yapısı aydınlatılmıştır.

N-{4-[3-(3,4- diklorofenil)prop-2-enoil]fenil}-3-nitrobenzamid [VIII] Yapısı



Bileşik [VIII] karbon türü, karbon değeri ve hidrojen değeri **Tablo A7'**de verilmiştir.

5.5.1. Bileşik [VIII]'in DEPT Spektrumu Yorumu

DEPT 135 ile alınan spektrumlarda CH ve CH₃ pikleri pozitifken CH₂ negatif olarak gözlenmektedir. DEPT 90'da ise sadece CH pikleri pozitif olarak görülür. DEPT 90 ve DEPT 135 spektrumlarının pozitif kısmını karşılaştırdığımızda DEPT 135'te görülen, fakat DEPT 90'da görülmeyen pikler CH₃ grubuna ait olması gerekmektedir. Fakat bileşik [VIII]'nin yapısında CH₃ piki olmadığı için DEPT 135'in ve DEPT 90'nın pozitif kısmı maddemizin CH piklerini (141.14, 134.79, 134.42, 130.71, 130.54, 130.36, 129.57, 126.9, 124.44, 123.04, 120.26) göstermektedir. Ayrıca bileşikte [VIII] CH₂ grupları bulunmadığı için DEPT 135'in negatif kısmında pikler gözlenmemektedir. APT spektrumu ile C ve CH₂'ler pozitif; CH ve CH₃'ler negatif olarak tespit edilmektedir. Buna göre ¹³C-NMR spektrumunda 148.21, 136.33, 164.26, 133.09, 143.84, 136.13 ppm'deki sinyallerin DEPT 90 ve DEPT 135 spektrumlarında görülmemesi, aynı pikin APT spektrumunda pozitif olarak gözlenmesi yapıda kuarterner karbon olduğunu bildirmektedir (**Şekil A40**).

5.5.2. Bileşik [VIII]'in HETCOR Spektrumu Yorumu

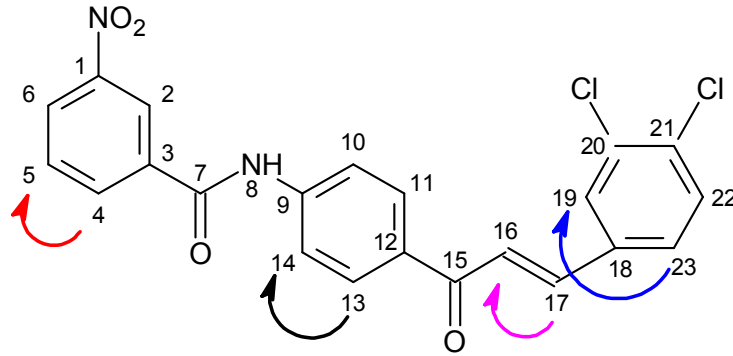
Bileşik [VIII]'in HETCOR spektrumu incelendiğinde hangi protonun hangi karbon atomuna bağlı olduğunu bulmakta yardımcı olmaktadır. Bu spektrumda öncelikle ¹H NMR' da bulunan sinyallerin hangi protonlara ait olduğunu belirlenmesi gerekir. Buradan bilinen proton sinyallerinden ¹³C NMR spektrumuna dik çıkılarak, ¹³C NMR spektrumunda kaç ppm'de rezonans olduğunu görmekteyiz. Örneğin 1 nolu etkileşime baktığımızda, 8.01 ppm' de rezonans olan 14 nolu protonun ¹³C NMR spektrumunu gösteren yatay eksene dik çıktığımızda 14 nolu protona bağlı karbon atomunun ¹³C NMR spektrumunda 120.26 ppm' de rezonans olduğunu görmekteyiz (**Şekil A41**). Oluşan etkileşimler **Tablo A8'**de verilmiştir

5.5.3. Bileşik [VIII]'in HMBC Spektrumu Yorumu

Bileşik [VIII]'in HMBC spektrumu incelendiğinde protonun hangi karbonla etkileştiği **Tablo A9'**de yer almaktadır. Etkileşmeler incelendiğinde 2-propen-1-on yapısındaki CH protonlarının aromatik halkalardaki hidrojen etkileşmesinden (16 nolu protonun 15 nolu karbonla etkileşmesi) şalkon bileşiğinin oluştuğu anlaşılmaktadır (**Şekil A42**).

5.5.4 Bileşik [VIII]'in COSY Spektrumu Yorumu

2D-NMR tekniklerinden birisi olan COSY; iki proton arasında herhangi bir etkileşmenin olup olmadığı belirlenmektedir. COSY spektrumlarında her iki eksen de proton spektrumu yer alır ve moleküldeki protonların hangi protonlarla *trans* etkileştiği açıkça görülür. 4 ve 5 nolu protonların orto etkileşimi, 16 ve 17 nolu protonların *trans* (visinal) etkileşimi, 19 ve 23 nolu protonların meta etkileşimi ve 13 ve 14 nolu protonların etkileşimi ise orto etkileşim olduğu spektrumda açıkça görülmektedir (**Şekil A43**).



5.6. Antibakteriyal Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyal aktivitesi incelendiğinde ara ürün olan [I] bileşiğinin *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* 'a karşı etkili olduğu ancak *Enterococcus faecalis* ve *Staphylococcus aureus* 'a karşı etkisiz olduğu belirlenmiştir. [I] nolu bileşikten çıkararak sentezlediğimiz 2-propen-1-on türevlerinden [XI] ve [XII] bileşikleri dışında tüm bileşiklerin *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*,

Enterococcus faecalis ve *Staphylococcus aureus* bakterilerine karşı etkili olduğu bulunmuştur. [VI], [VII] ve [VIII] bileşiklerinin *Enterococcus faecalis*'e karşı aktiviteleri incelendiğinde [VI] nolu bileşiğin en düşük aktivite gösterdiği, [VII] nolu bileşiğin daha yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Bunun nedeni ise [VI] nolu bileşikte sadece 4- konumunda Cl grubu bulundururken, [VII] nolu bileşikte 2,4- konumlarında Cl grupları bulunduğu ve dolayısıyla klor gruplarının bağlı bulunduğu aromatik halkanın elektron yoğunluğu ne kadar azalır ise *Enterococcus faecalis*'e karşı aktivitenin arttığını gözlemlemekteyiz. Ayrıca bileşik [IX] ve [XIII]' ün *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* ve *Staphylococcus aureus* bakterilerine karşı [VII] nolu bileşikle aynı aktiviteyi göstermiştir (**Tablo 3, Şekil A44**).

Sonuç olarak, tez kapsamında sentezlenen tüm bileşiklerin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmış ve antibakteriyal aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin, test edilmeyen diğer Gram (+) ve Gram (-) bakterilerine karşı antibakteriyal aktivitesi ve bu bakterilere karşı farklı konsantrasyonlarda aktivitelerinin incelenmesi daha ileride yapılması planlanan araştırmalar arasında bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

Acharya, B.N., Saraswat, D., Tiwari, M., Shrivastava, A.K., Ghorpade, R., Bapna, S. ve Kaushik, M.P., (2010). Synthesis and antimalarial evaluation of 1,3,5-trisubstituted pyrazolines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**, 430-438.

Ali, M.A., ve Yar, M.S., (2007). Synthesis and antimycobacterial activity of novel 4-[5-(substituted phenyl)-1-phenyl-4,5-dihidro-1H-3-pyrazolyl]-2-methylphenol derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, **15**, 463-470.

Ali, M.A. ve Shaharyar, M., (2007). Discovery of novel phenoxyacetic acid derivatives as antimycobacterial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15**, 1896-1902.

Allen, C.L., Lapkin, A.A. ve Williams, J.M.J., (2009). An iron-catalysed synthesis of amides from nitriles and amines. *Tetrahedron Letters*, **50**, 4262-4264.

Avila, J.M., Camacho, S.P.D., Félix, J.S., Vargas, F.D. ve Rivero, I.A., (2009). Solution-Phase Parallel Synthesis of Substituted Chalcones and their Antiparasitary Activity Against *Giardia lamblia*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **17**, 6780-6785.

Bag, S.S., Ramar, S. ve Degani, M.S., (2009). Synthesis and biological evaluation of α - β -unsaturated ketone as potential antifungal agents. *Medicinal Chemistry Research*, **18**, 309-316.

Ban, M., Taguchi, H., Katsushima, T., Takahashi, M., Shinoda, K., Watanabe, A. ve Tominaga, T., (1998). Novel Antiallergic and Antiinflammatory Agents. Part I: Synthesis and Pharmacology of Glycolic Amide Derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **6**, 1069-1076.

Bakó, T., Bakó, P., Keglevich, G., Báthori, N., Czugler, M., Tatai, J., Novák, T., Parlagh, G. ve Tóke, L., (2003). Enantioselective Michael addition of 2-nitropropane to chalcone analogues catalyzed by chiral azacrown ethers based on α -D-glucose and D-mannitol. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 1917-1923.

Balcı, M. (2004). *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*, (2.Baskı). Ankara: ODTÜ Yayıncılık ve İletişim A.Ş.

Ballini, R., Bosica, G. ve Fiorini, D., (2003). Uncatalyzed conversion of linear α -nitro ketones into amides by reaction with primary amines under solventless conditions. *Tetrahedron*, **59**, 1143-1145.

Bandgar, B.P.; Gawande, S.S.; Bodade, R.G.; Totre, J.V., Khobragade, C.N., (2010). Synthesis and biological evaluation of simple methoxylated chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antioxidant agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **18**, 1364-1370.

Black, W.B. ve Lutz, R.E., (1955). Ultraviolet Absorption Spectra of Chalcones. Identification of Chromophones. *Journal American Chemistry Society*, **77**, 5134-5140.

Boeck, P., Falcão, C.A.B., Leal, P.C., Yunes, R.A., Filho, V.C., Santos, E.C.T. ve Bergman, B.R., (2006). Synthesis of chalcone analogues with increased antileishmanial activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **14**, 1538-1545.

Cheng, J.H., Hung, C.F., Yang, S.C., Wang, J.P., Won, S.J. ve Lin, C.N., (2008). Synthesis and cytotoxic, anti-inflammatory, and anti-oxidant activities of 2',5'-dialkoxychalcones as cancer chemopreventive agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**, 7270-7276.

Chen, I.L., Chen, J.Y., Shieh, P.C., Chen, J.J., Lee, C.H., Juang, S.H. ve Wang, T.C., (2008). Synthesis and antiproliferative evaluation of amide-containing flavone and isoflavone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**, 7639-7645.

Coşkun, D. ve Ahmedzade, M., (2008). 3-(Substituted Aryl)-1-(benzofuran-2-yl)-2-propenones, Part 1: Synthesis and Characterization of Some Novel Chalcones, *Synthetic Communications*, **38**, 3613-3622.

Domínguez, J.N., León, C., Rodrigues, J., Domínguez, N.G.D., Gut, J. ve Rosenthal, P.J., (2005). Synthesis and antimalarial activity of sulfonamide chalcone derivatives. *Il Farmaco*, **60**, 307-311.

Faizi, S., Farooqi, F., Rehman, S.Z.U., Naz, A., Noor, F., Ansari, F., Ahmad, A. ve Khan, S.A., (2009). Shahidine, a novel and highly labile oxazoline from *Aegle marmelos*: the parent compound of aegeline and related amides. *Tetrahedron*, **65**, 998-1004.

Ferguson, L.N. ve Barnes, R.P., (1948). The Absorption Spectra of Some Enols and Related Intermediates. *Journal American Chemistry Society*, **70**, 3907-3908.

Guan, L.P., Wei, C.X., Deng, X.Q., Sui, X., Piao, H.R. ve Quan, Z.S., (2009). Synthesis and anticonvulsant activity of *N*-(2-hydroxyethyl) cinnamamide derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 3654-3657.

Hsieh, P.W., Hwang, T.L., Wu, C.C., Chiang, S.Z., Wu, C.I. ve Wu, Y.C., (2007). The evaluation and structure-activity relationships of 2-benzoylaminobenzoic esters and their analogues as anti-inflammatory and anti-platelet aggregation agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **17**, 1812-1817.

Kalashnikov, V.V., Kalashnikova, I.P. ve Shestov, V.I., (2008). Synthesis of Chalcones on the Basis of Pyridin-2(1*H*)-one. *Russian Journal of General Chemistry*, **78**, 1247-1252.

Kantam, M.L., Laha, S., Yadav, J., Choudary, B.M. ve Sreedhar, B., (2006). Nanocrystalline Titanium(IV) Oxide as an Efficient Heterogeneous Catalyst for Tandem Michael and Nucleophilic 1,2-Addition to Enones. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **348**, 867-872.

Kaymakcioglu, B.K., Toklu, H.Z., Kiz, S., Bagcigil, A.F., Rollas, S., Ozgur, N.Y. ve Ak, S., (2008). Synthesis and antinociceptive-antimicrobial activities of some new amide derivatives of 3,5-di/and 1,3,5-trimethylpyrazoles. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **23**, 454-461.

Küçükgül, Ş.G., Oruç, E.E., Rollas, S., Şahin, F. ve Özbek, A., (2002). Synthesis, characterisation and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxadiazoles and some related compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **37**, 197-206.

Li, J.T., Chen, G.F., Xu, W.Z. ve Li, T.S., (2003). The Michael reaction catalyzed by KF/basic alumina under ultrasound irradiation. *Ultrasonics Sonochemistry*, **10**, 115-118.

Majumdar, K.C., Chattopadhyay, B. ve Nath, S., (2008). New Heck coupling strategies for the arylation of secondary and tertiary amides via palladium-catalyzed intramolecular cyclization. *Tetrahedron Letters*, **49**, 1609-1612.

Mamolo, M.G., Zampieri, D., Falagiani, V., Vio, L. ve Banfi, E., (2001). Synthesis and antimycobacterial activity of 5-aryl-1-isonicotinoyl-3-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole derivatives. *Il Farmaco*, **56**, 593-599.

Mishra, N., Arora, P., Kumar, B., Mishra, L.C., Bhattacharya, A., Awasthi, S.K. ve Bhasin, V.K., (2008). Synthesis of novel substituted 1,3-diaryl propenone derivatives and their antimalarial activity in vitro. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**, 1530-1535.

Modzelewska, A., Pettit, C., Achanta, G., Davidson, N.E., Huang, P. ve Khan, S.R., (2006). Anticancer activities of novel chalcone and bis-chalcone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **14**, 3491-3495.

Nakatsuji, H., Morimoto, M., Misaki, T. ve Tanabe, Y., (2007). Mild, powerful, and robust methods for esterification, amide formation, and thioesterification between acid chlorides and alcohols, amines, thiols, respectively. *Tetrahedron*, **63**, 12071-12080.

National Committee for Clinical Laboratory Standards, (1997). *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, Approved Standard M7-A4*, USA NCCLS: Villanova, PA.

National Committee for Clinical Laboratory Standards, (2002). *Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts, Approved Standard M27-A2*. USA NCCLS: Wayne, PA.

Nezhad, A.K., Parhami, A., Rad, M.N.S. ve Zarea, A., (2005). Efficient method for the direct preparation of amides from carboxylic acids using tosyl chloride under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*, **46**, 6879-6882.

- Oruç, E.E., Rollas, S., Kandemirli, F., Shvets, N. ve Dimoglo, A.S., (2004). 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. Synthesis, Structure Elucidation, and Structure-Antituberculosis Activity Relationship Investigation. *Journal of Medicinal Chemistry*, **47**, 6760-6767.
- Patil, C.B., Mahajan, S.K. ve Katti, S.A., (2009). Chalcone: A Versatile Molecule. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **1**, 11-22.
- Petrov, O., Ivanova, Y. ve Gerova, M., (2008). $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$: Catalytic system for synthesis of chalcones. *Catalysis Communications*, **9**, 315-316.
- Polshettiwar, V. ve Varma, R.S., (2008). NAFION[®]- catalyzed microwave-assisted Ritter reaction: an atom-economic solvent-free Synthesis of amides. *Tetrahedron Letters*, **49**, 2661-2664.
- Qian, Y., Ma, G.Y., Cheng, K., Zheng, Q.Z., Mao, W.J., Shi, L., Zhao, J. ve Zhu, H.L., (2010). Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of dithiocarbamates as novel antitubulin agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **18**, 4310-4316.
- Reddy, M.V.B., Su, C.R., Chiou, W.F., Liu, Y.N., Chen, R.Y.H., Bastow, K.F., Lee, K.H. ve Wu, T.S., (2008). Design, synthesis, and biological evaluation of Mannich bases of heterocyclic chalcone analogs as cytotoxic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**, 7358-7370.
- Revanasiddappa, B.C., Rao, R.N., Subrahmanyam, E.V.S. ve Satyanarayana, D., (2010). Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines. *E-Journal of Chemistry*, **7**, 295-298.
- Rojas, J., Domínguez, J.N., Charris, J.E., Lobo, G., Payá, M. ve Ferrándiz, M.L., (2002). Synthesis and inhibitory activity of dimethylamino-chalcone derivatives on the induction of nitric oxide synthase. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **37**, 699-705.
- Rollas, S., Karakus, S., Durgun, B.B., Kiraz, M. ve Erdeniz, H., (1996). Synthesis and antimicrobial activity of some 1,4-disubstituted thiosemicarbazide and 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **51**, 811-814.
- Santos, L.D., Lima, L.A., Filho, V.C., Corrêa, R., Buzzi, F.D.C. ve Nunes, R.J., (2008). Synthesis of new 1-phenyl-3-{4-[(2E)-3-phenylprop-2-enoyl]phenyl}-thiourea and urea derivatives with anti-nociceptive activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**, 8526-8534.
- Satyanarayana, M., Tiwari, P., Tripathi, B.K., Srivastava, A.K. ve Pratap, R., (2004). Synthesis and antihyperglycemic activity of chalcone based aryloxypropanolamines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **12**, 883-889.
- Saxena, H.O., Faridi, U., Kumar, J.K., Luqman, S., Darokar, M.P., Shanker, K., Chanotiya, C.S., Gupta, M.M. ve Negi, A.S., (2007). Synthesis of chalcone derivatives on steroidal framework and their anticancer activities. *Steroids*, **72**, 892-900.

- Scettri, A., Massa, A., Palombi, L., Villano, R. ve Acocella, M.R., (2008). Organocatalytic asymmetric aza-Michael addition of aniline to chalcones under solvent-free conditions. *Tetrahedron: Asymmetry*, **19**, 2149-2152.
- Sekhar, K.V.G.C., Rao, V.S. ve Krishna, M.M., (2009). Synthesis and preliminary of novel N-{2-[4-(substituted)piperazin-1-il]-2-okzoetil}acetamides as potential atypical antipsychotic agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **24**, 871-875.
- Shaabani, A., Soleimani, E. ve Rezayan, A.H., (2007). A novel approach for Synthesis of aryl amides. *Tetrahedron Letters*, **48**, 6137-6141.
- Shen, J., Wang, H., Liu, H., Sun, Y. ve Liu, Z., (2008). Brønsted acidic ionic liquids as dual catalyst and solvent for enviromentally friendly synthesis of chalcone. *Journal of Molecular Catalysis*, **280**, 24-28.
- Sivakumar, P.M., Seenivasan, S.P., Kumar, V. ve Doble, M., (2007). Synthesis, antimycobacterial activity evaluation, and QSAR studies of chalcone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **17**, 1695-1700.
- Sondhi, S.M., Singh, N., Kumar, A., Lozach, O. ve Meijer, L., (2006). Synthesis, anti-inflammatory, analgesic and kinase (CDK-1, CDK-5 and GSK-3) inhibition activity evaulation of benzimidazole/benzoxazole derivatives and some Schiff's bases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **14**, 3758-3765.
- Suryawanshi, S.N., Chandra, N., Kumar, P., Porwal, J. ve Gupta, S., (2008). Chemoterapy of leishmaniasis part-VIII: Synthesis and bioevaluation of novel chalcones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**, 2473-2478.
- Tiwari, B., Pratapwar, A.S., Tapas, A.R., Butle, S.R. ve Vatar, B.S., (2010). Sythesis and Antimicrobial Activity of Some Chalcone Derivaties. *International Journal of Chemical Technology Research*, **2**, 499-503.
- Tiwari, V., Ali, P. ve Meshram J., (2010). Microwave Assisted Synthesis of 3-(2-chloroquinolin-3-yl)-1-substituted phenyl prop-2-en-1-ones Using K₂CO₃ as a Mild, Cheap and Inexpensive Catalyst. *International Journal of Chemical Technology Research*, **2**, 1031-1035.
- Varma,R.S. ve Naicker, K.P., (1999). Solvent-free Synthesis of amides from non-enolizable esters and amines using microwave irridation. *Tetrahedron Letters*, **40**, 6177-6180.
- Wang, B., Yang, F., Shan, Y.F., Qui, W.W. ve Tang, J., (2009). Highly efficient Synthesis of capsaicin analogues by condensation of vanillyamine and acyl chlorides in a biphasic H₂O/CHCl₃ system. *Tetrahedron*, **65**, 5409-5412.
- Wheeler, O.H., Gore, P.H., Santiago, M. ve Baez, R., (1964). Ultraviolet Absorption of Substituted Phenyl and Polycyclic aryl Chalcones. *Canadian Journal of Chemistry*, **42**, 2580-2583.

Wright, S.W., Rath, V.L., Genereux, P.E., Hageman, D.L., Levy, C.B., McClure, L.D., McCoid, S.C., McPherson, R.K., Schelhorn, T.M., Wilder, D.E., Zavadoski, W.J., Gibbs, E.M. ve Treadway, J.L., (2005). 5-Chloroindoloyl glycine amide inhibitors of glycogen phosphorylase: synthesis, in vitro, in vivo, and X-ray crystallographic characterization. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **15**, 459-465.

Yadav, J.S., Anuradha, K., Reddy, B.V.S. ve Eeshwaraiah, B., (2003). Microwave-accelerated conjugate addition of aldehydes to α - β -unsaturated ketones. *Tetrahedron Letters*, **44**, 8959-8962.

Yaylı, N., Mısır, G., Yaylı, N., Yaşar, A., Demir, E. ve Demirbağ, Z., (2010) Synthesis and antimicrobial activity of *N*-alkyl substituted *p*-methyl (*E*) and 4-azachalconium bromides, *Turkish Journal Chemistry*, **34**, 219-228.

Zahouily, M., Abrouki, Y., Bahlaouan, B., Rayadh, A. ve Sebti, S., (2003). Hydroxyapatite: new efficient catalyst for the Michael addition. *Catalysis Communications*, **4**, 521-524.

Zhang, L., Wang, X.J., Wang, J., Grinberg, N., Krishnamurthy, D. ve Senanayake, C.H., (2009). An improved method of amide synthesis using acyl chlorides. *Tetrahedron Letters*, **50**, 2964-2966.

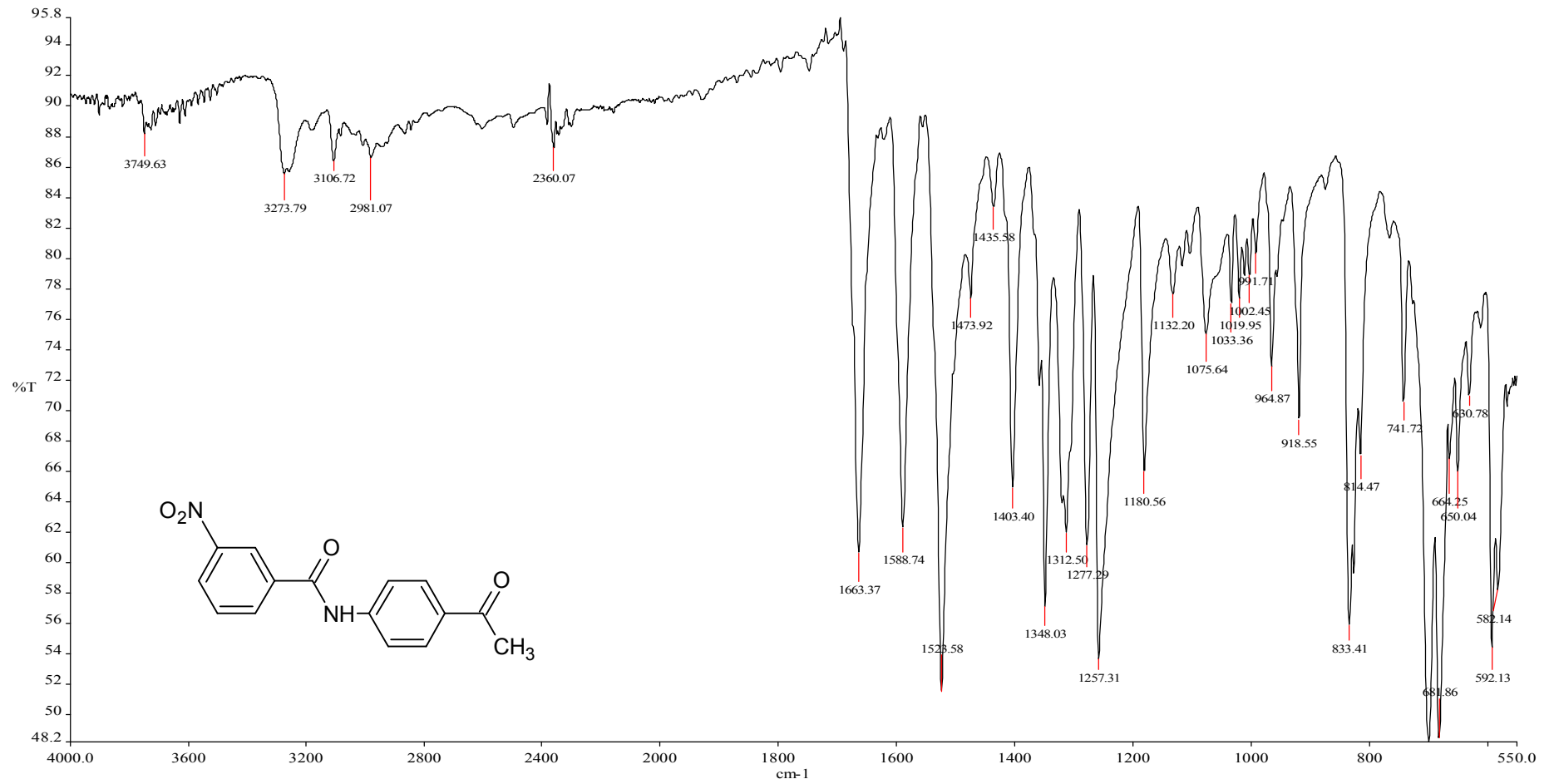
Zhang, X.W., Zhao, D.H., Quan, Y.C., Sun, L.P., Yin, X.M. ve Guan, L.P., (2010). Synthesis and evaluation of antiinflammatory activity of substituted chalcone derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, **19**, 403-412.

Zhao, L.M., Jin, H.S., Sun, L.P., Piao, H.R. ve Quan, Z.S., (2005). Synthesis and evaluation of antiplatelet activity of trihydroxychalcone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **15**, 5027-5029.

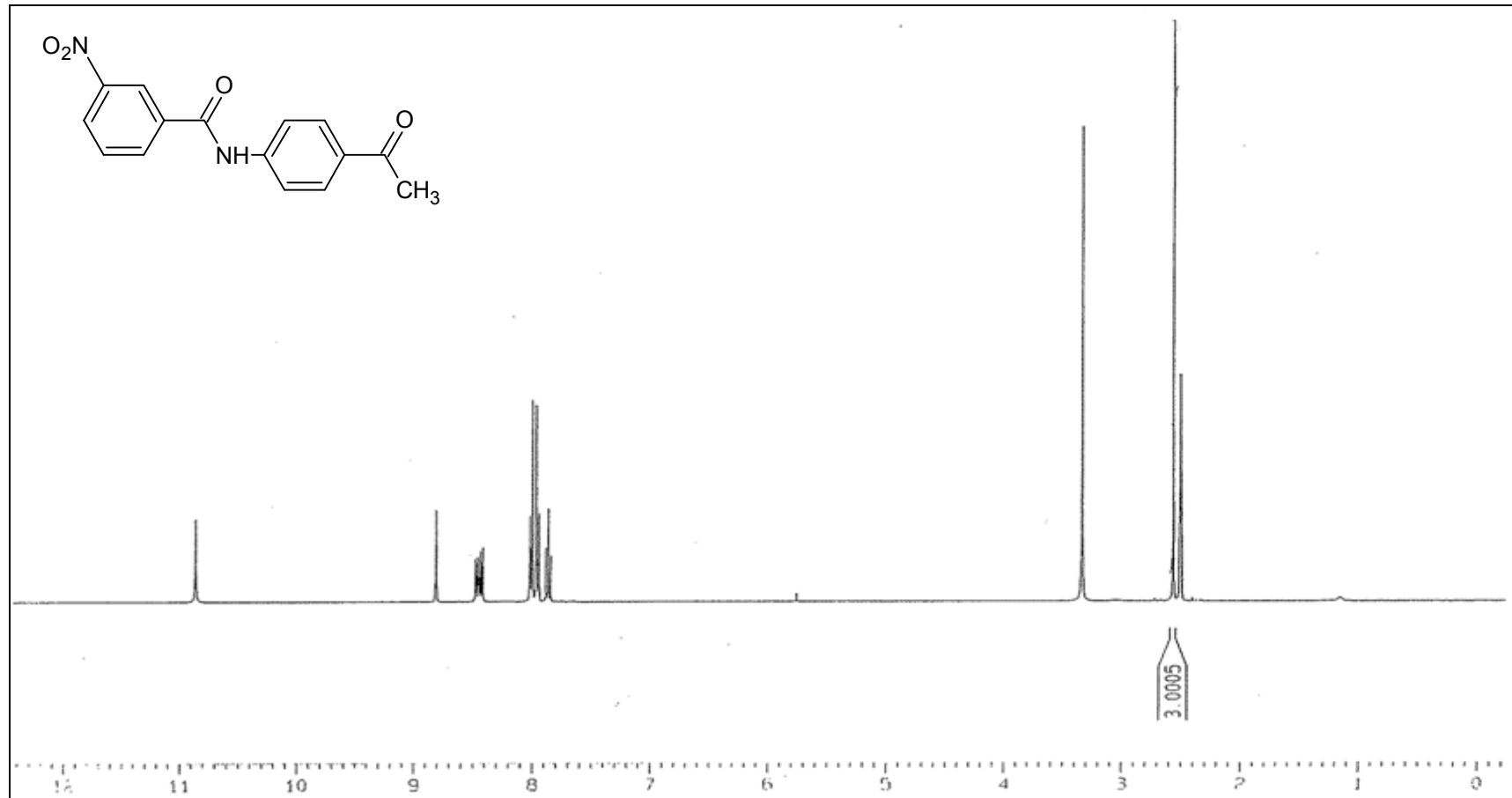
Zhou, J., Geng, G., Batist, G. ve Wu, J.H., (2009). Syntheses and potential anti-prostate cancer activities of ionone-base chalcones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **19**, 1183-1186.

EKLER

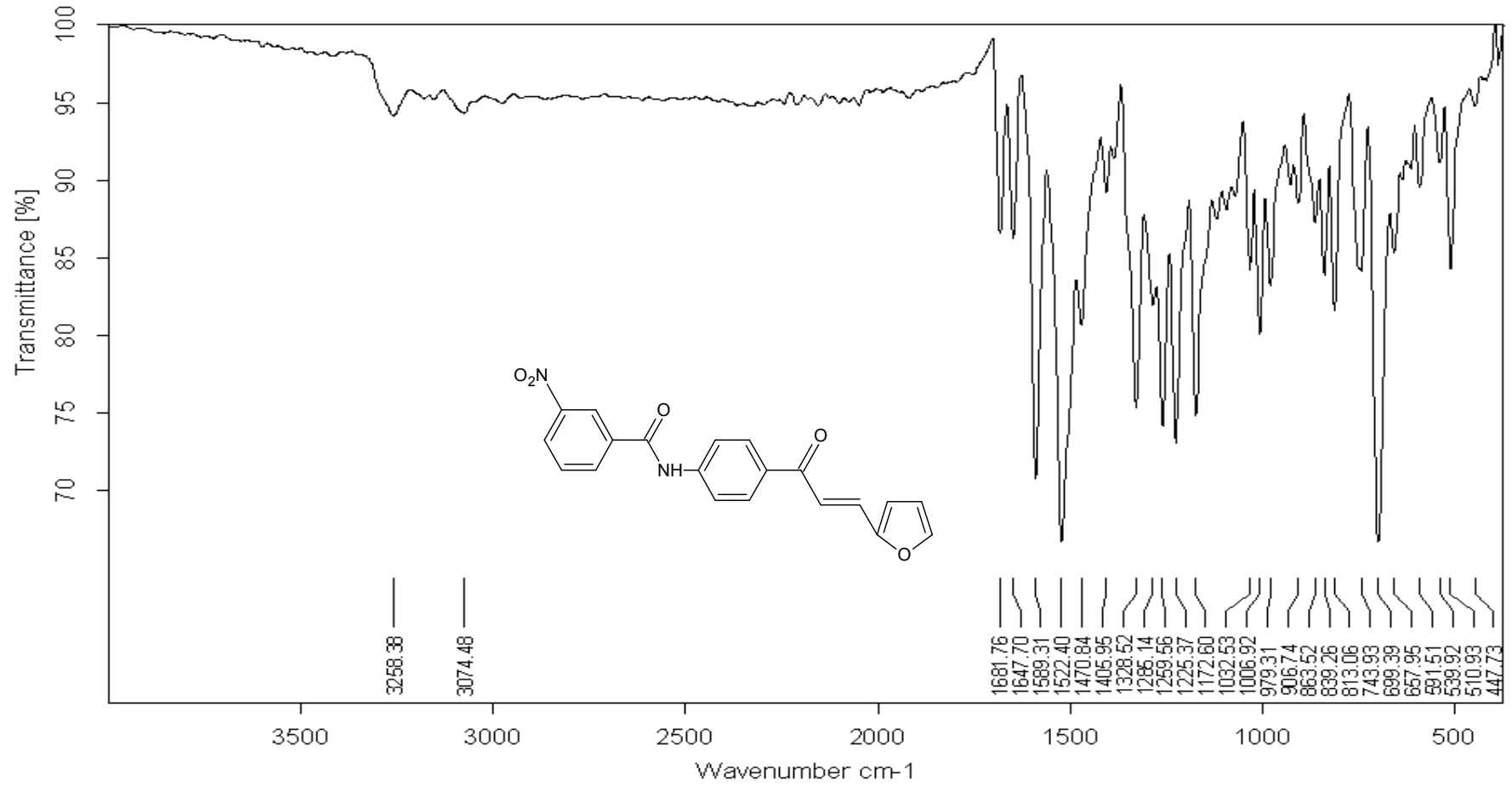
EK A: SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT, HETCOR, HMBC ve COSY SPEKTRUMLARI



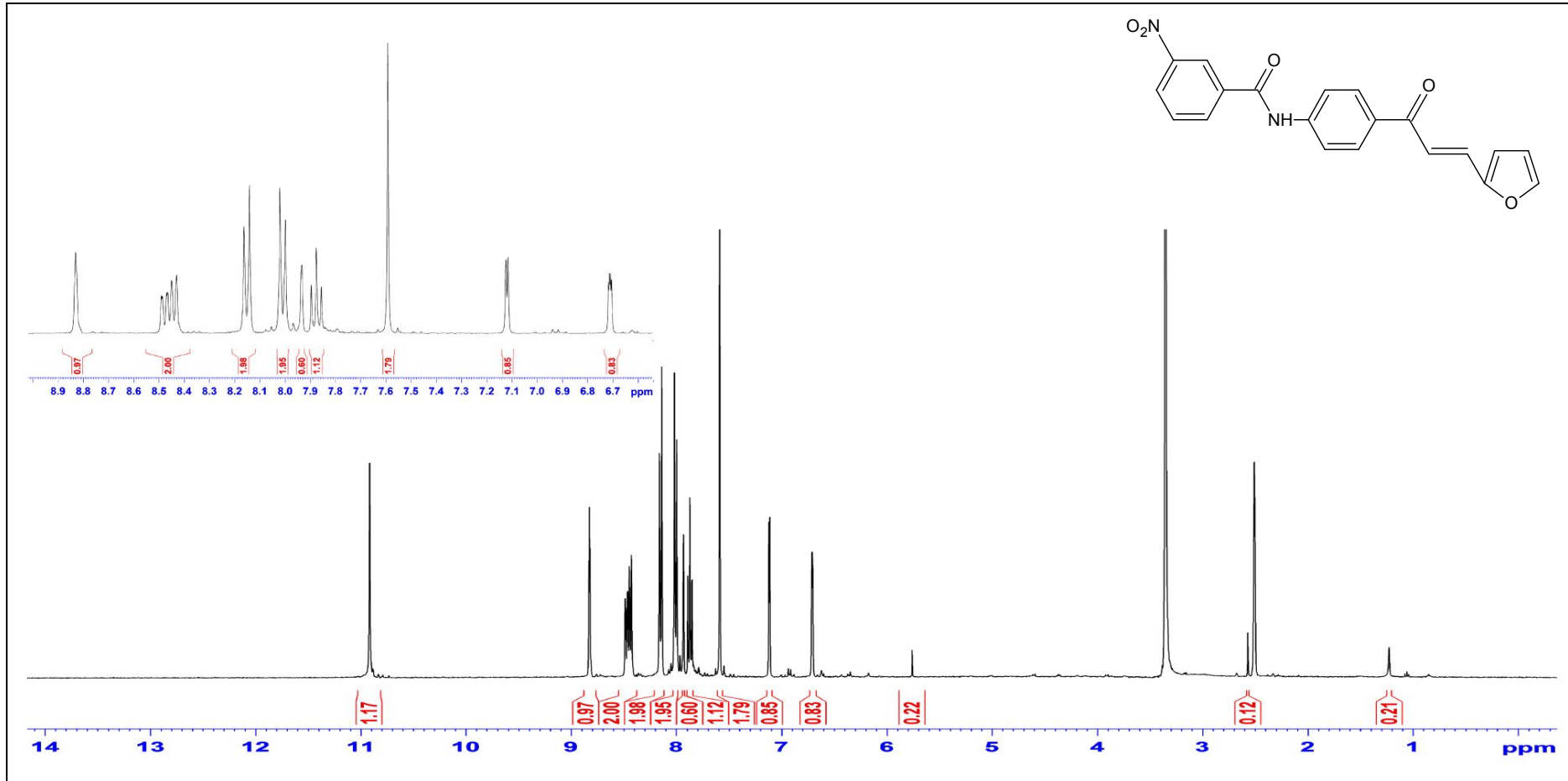
Şekil A1. Bileşik [I]'in FTIR spektrumu



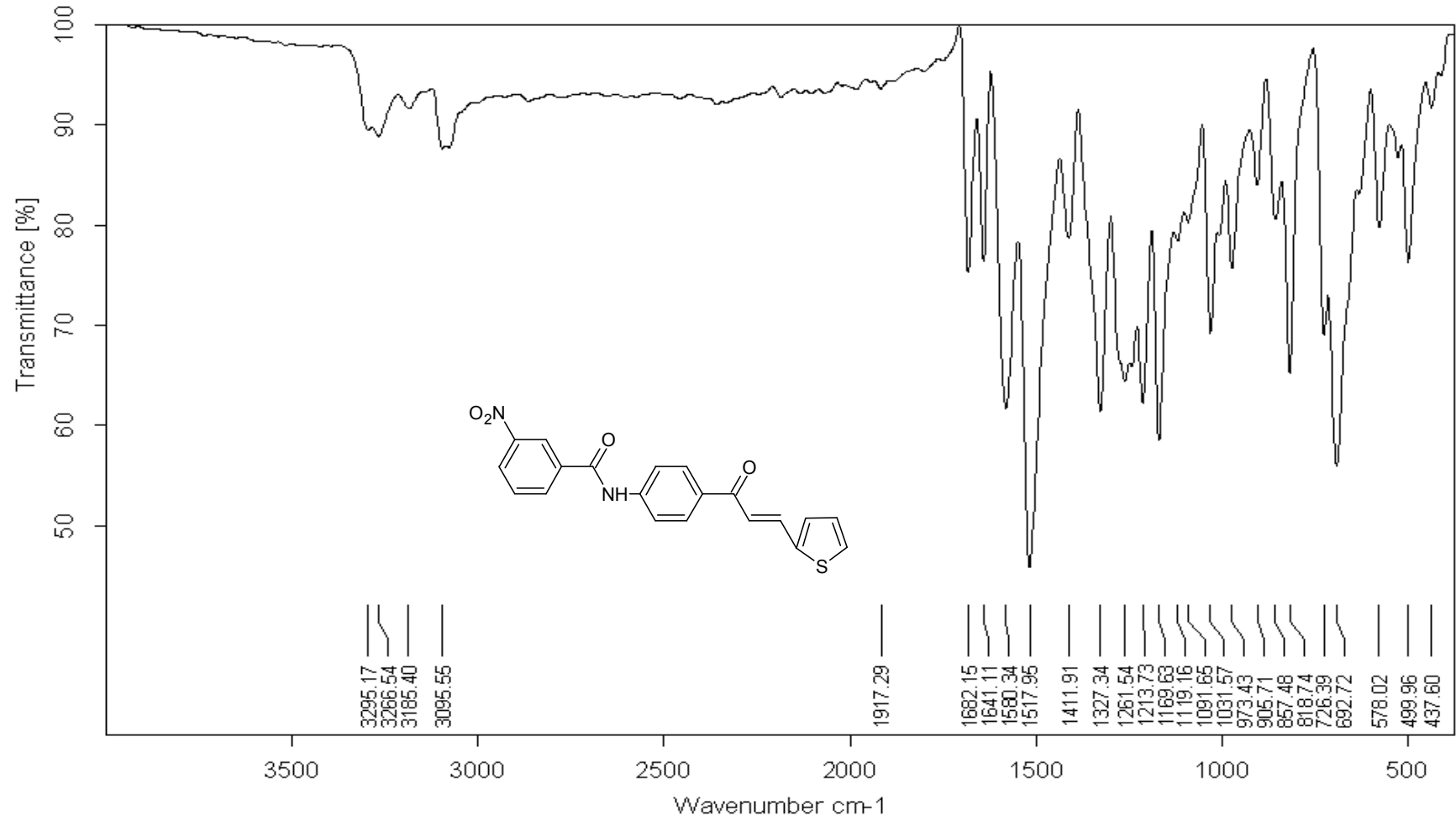
Şekil A2. Bileşik [I]'in ¹H NMR spektrumu



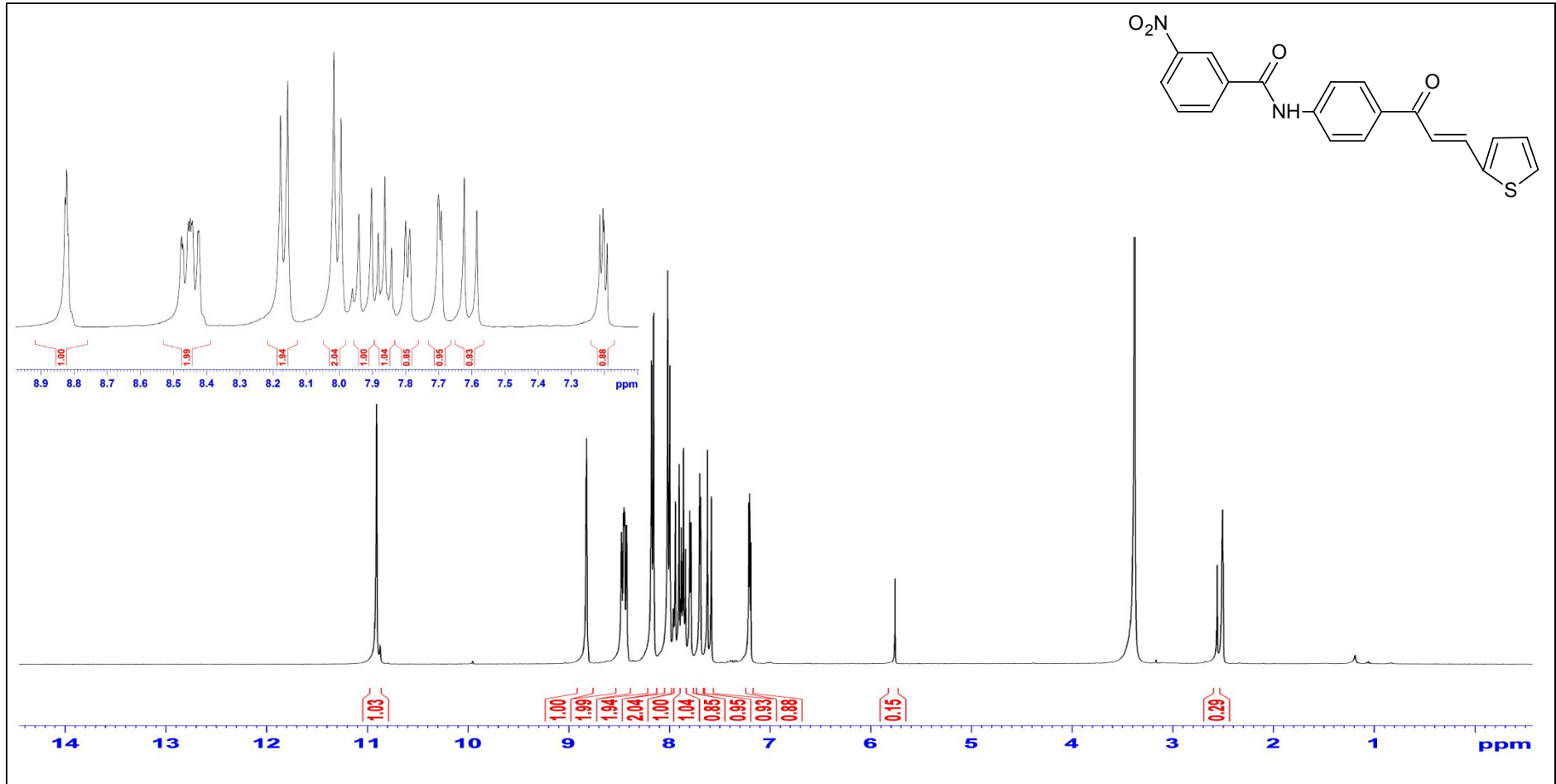
Şekil A3. Bileşik [III]'in FTIR spektrumu



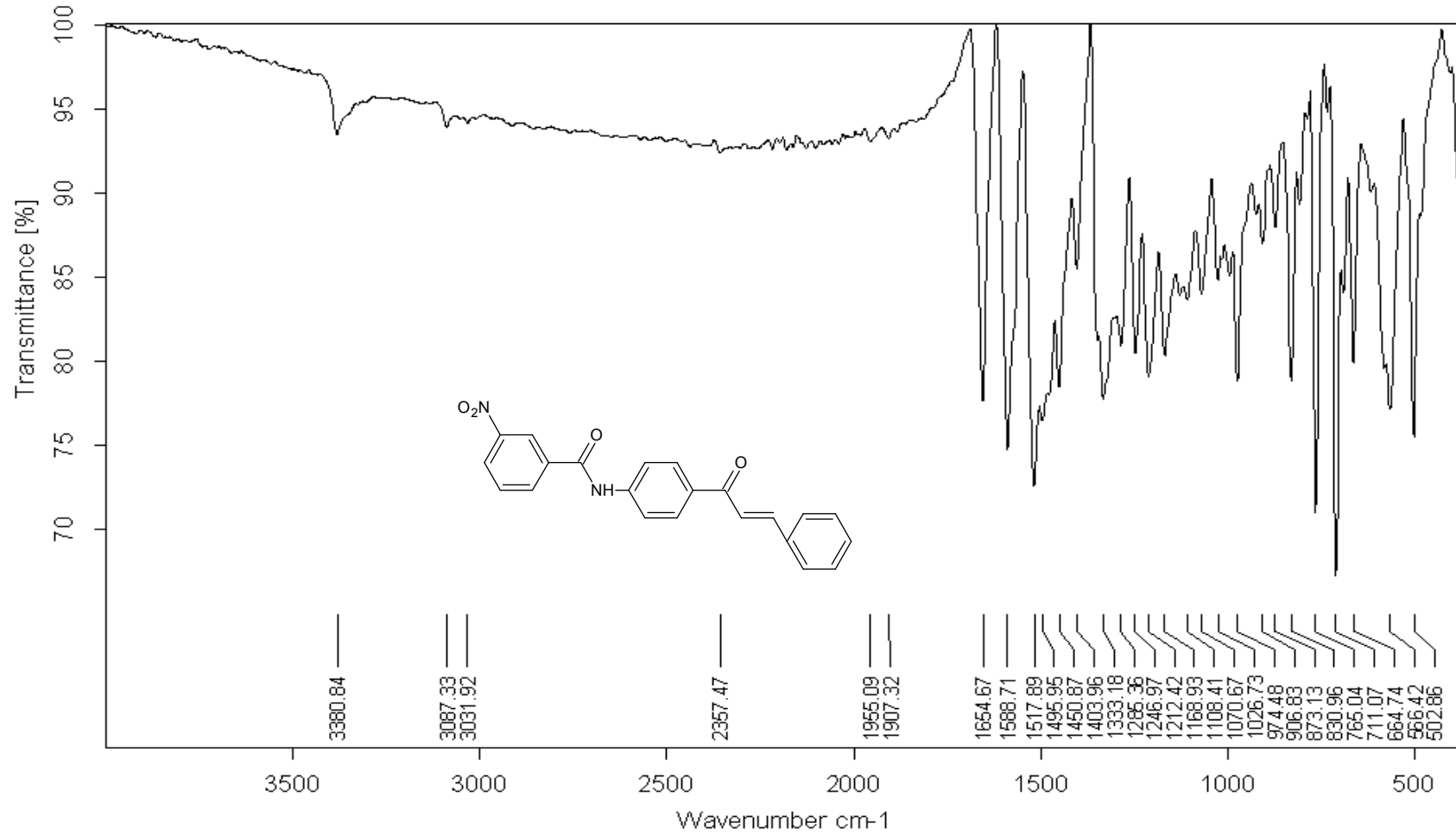
Şekil A4. Bileşik [II]'in ¹H NMR spektrumu



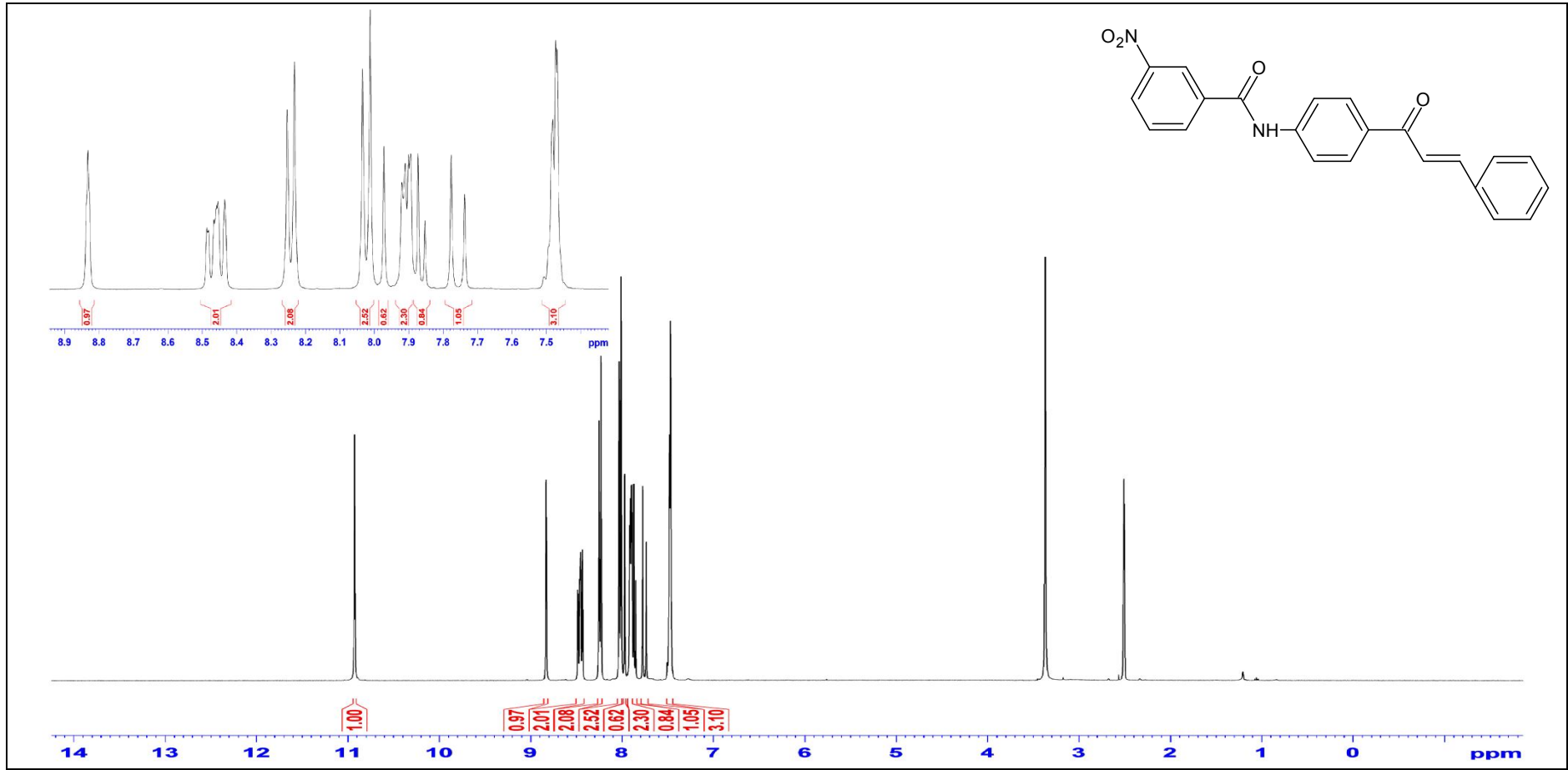
Şekil A5. Bileşik [III]'in FTIR spektrumu



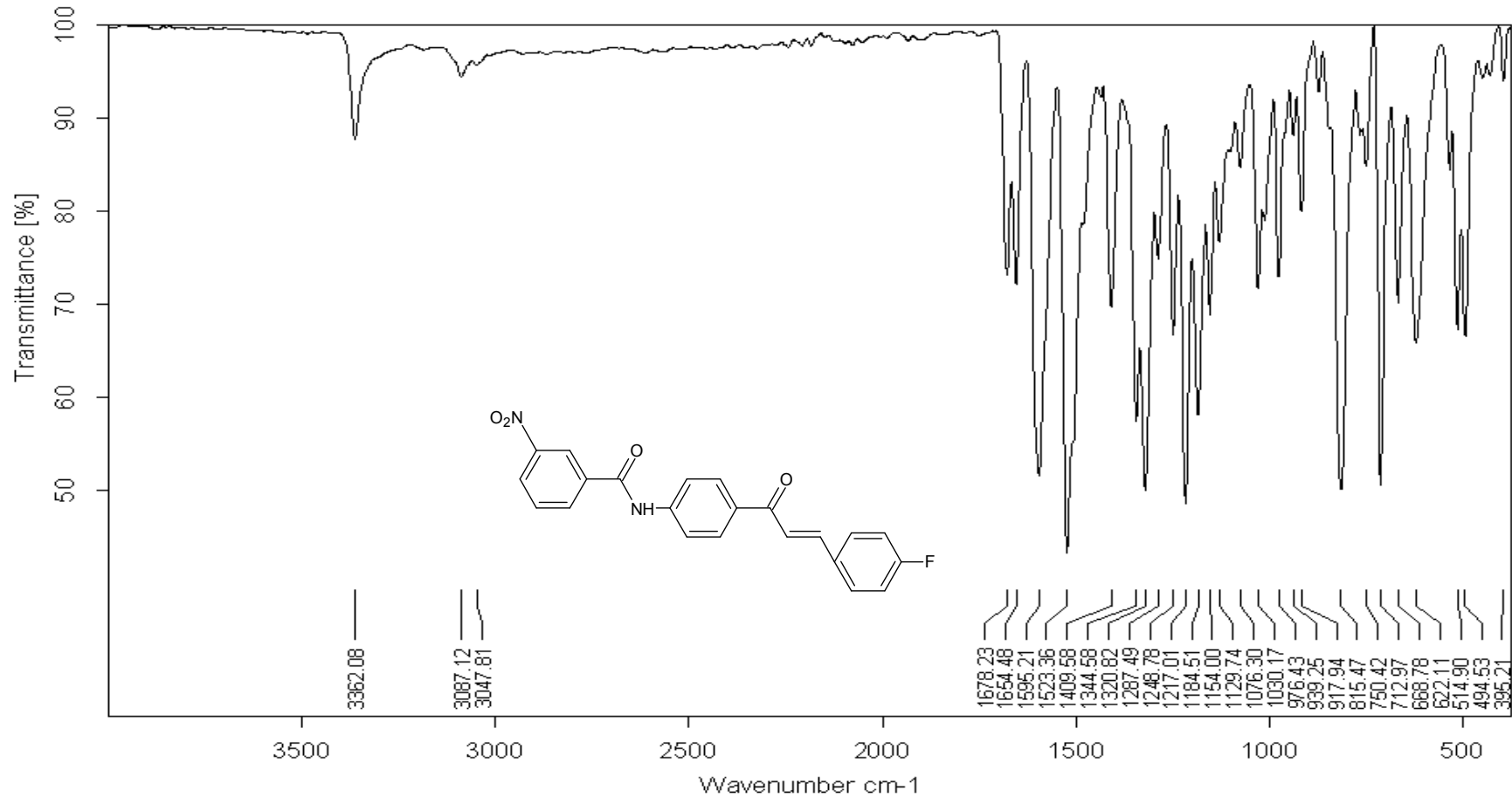
Şekil A6. Bileşik [III]'in ¹H NMR spektrumu



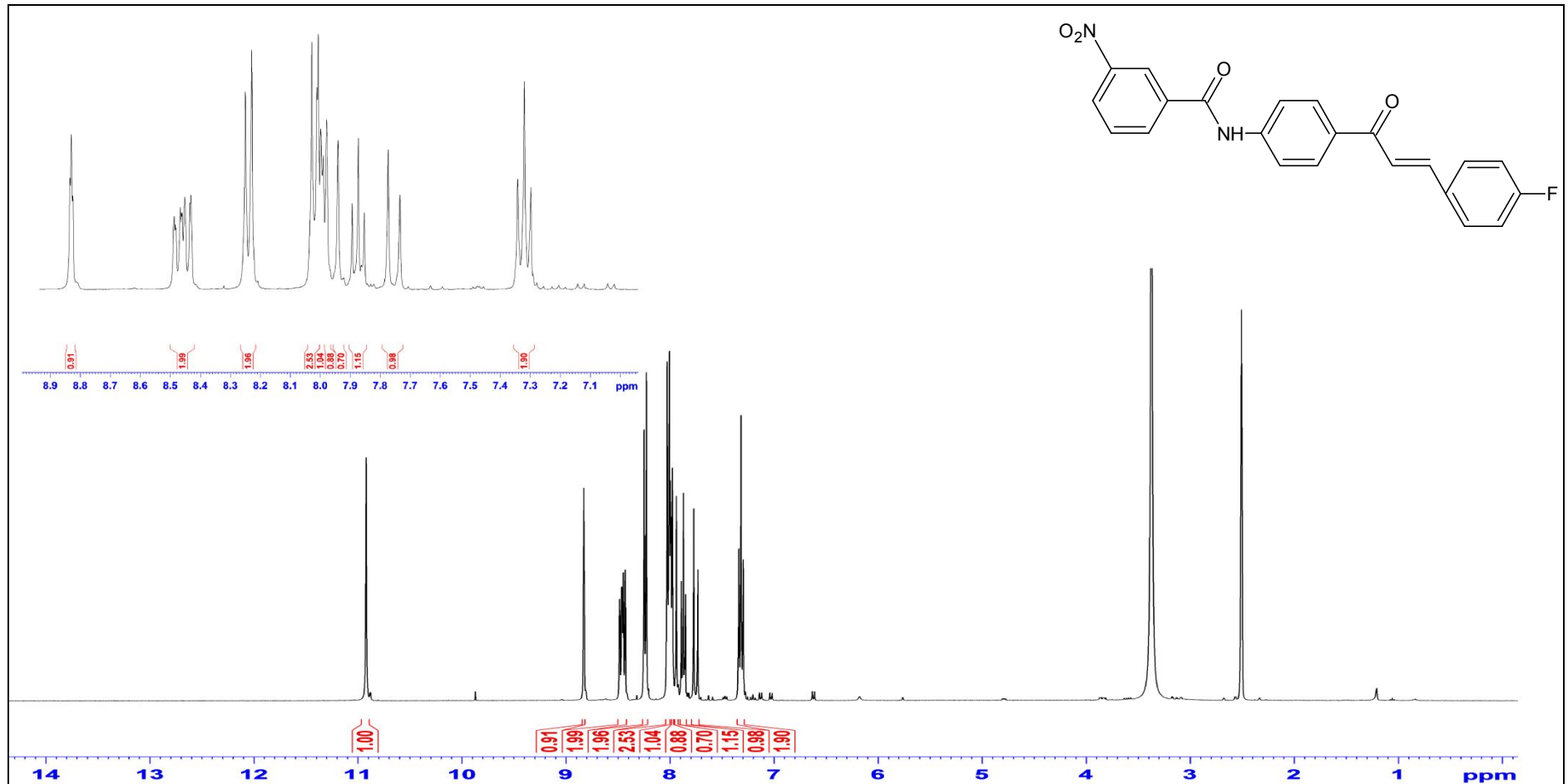
Şekil A7. Bileşik [IV]'in FTIR spektrumu



Şekil A8. Bileşik [IV]'in ¹H NMR spektrumu

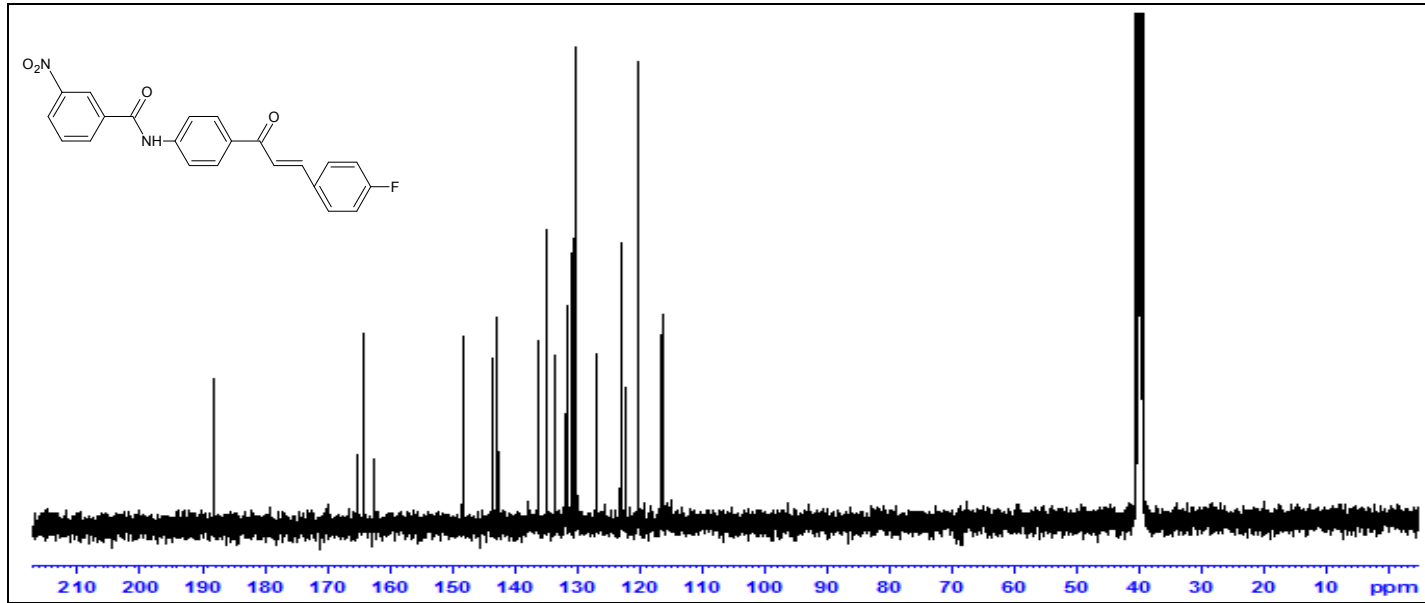


Şekil A9. Bileşik [V]'in FTIR spektrumu

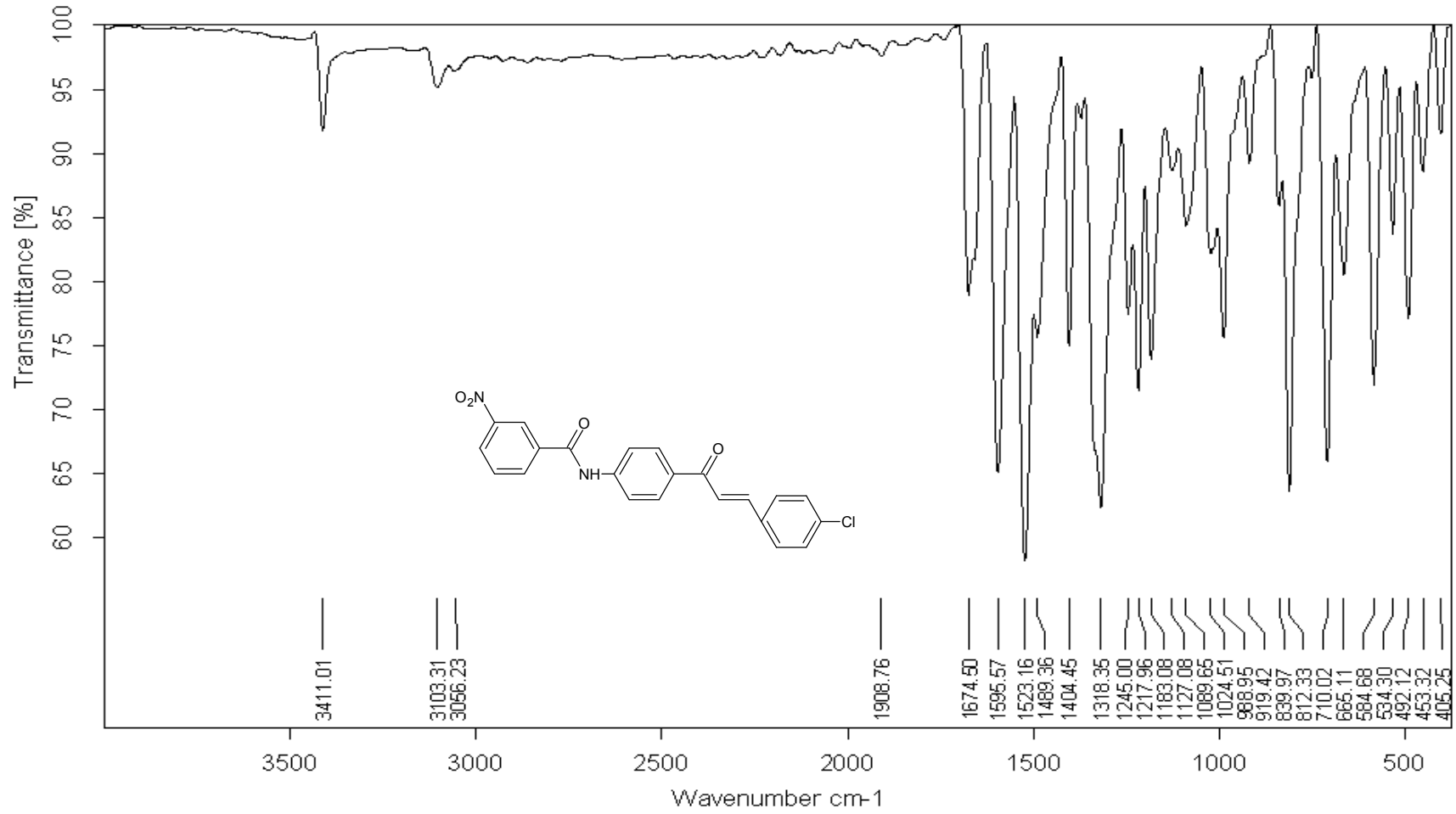


Şekil A10. Bileşik [V]'in ¹H NMR spektrumu

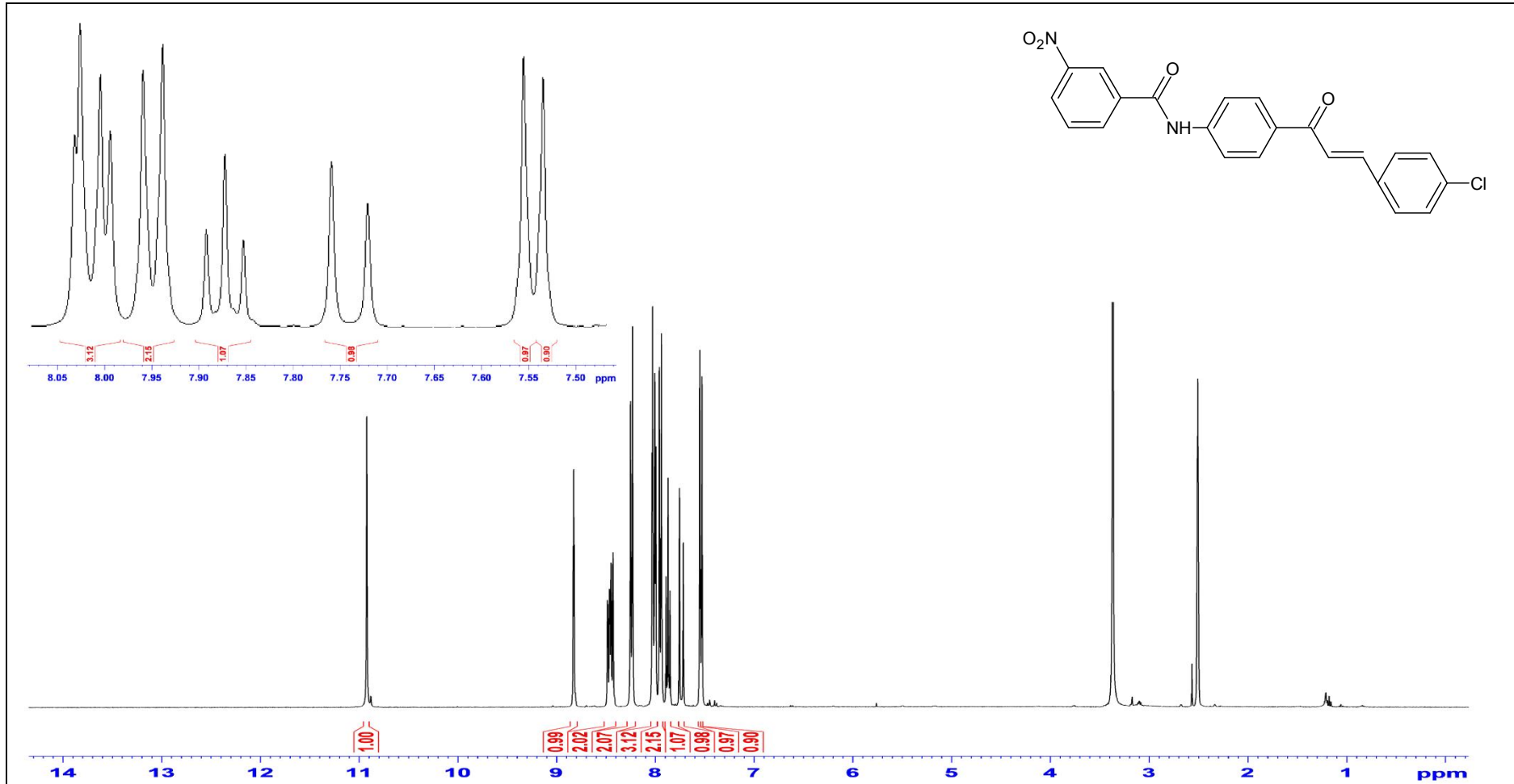
¹³C NMR Spektrumu



Şekil A11. Bileşik [V]'in ¹³C NMR spektrumu

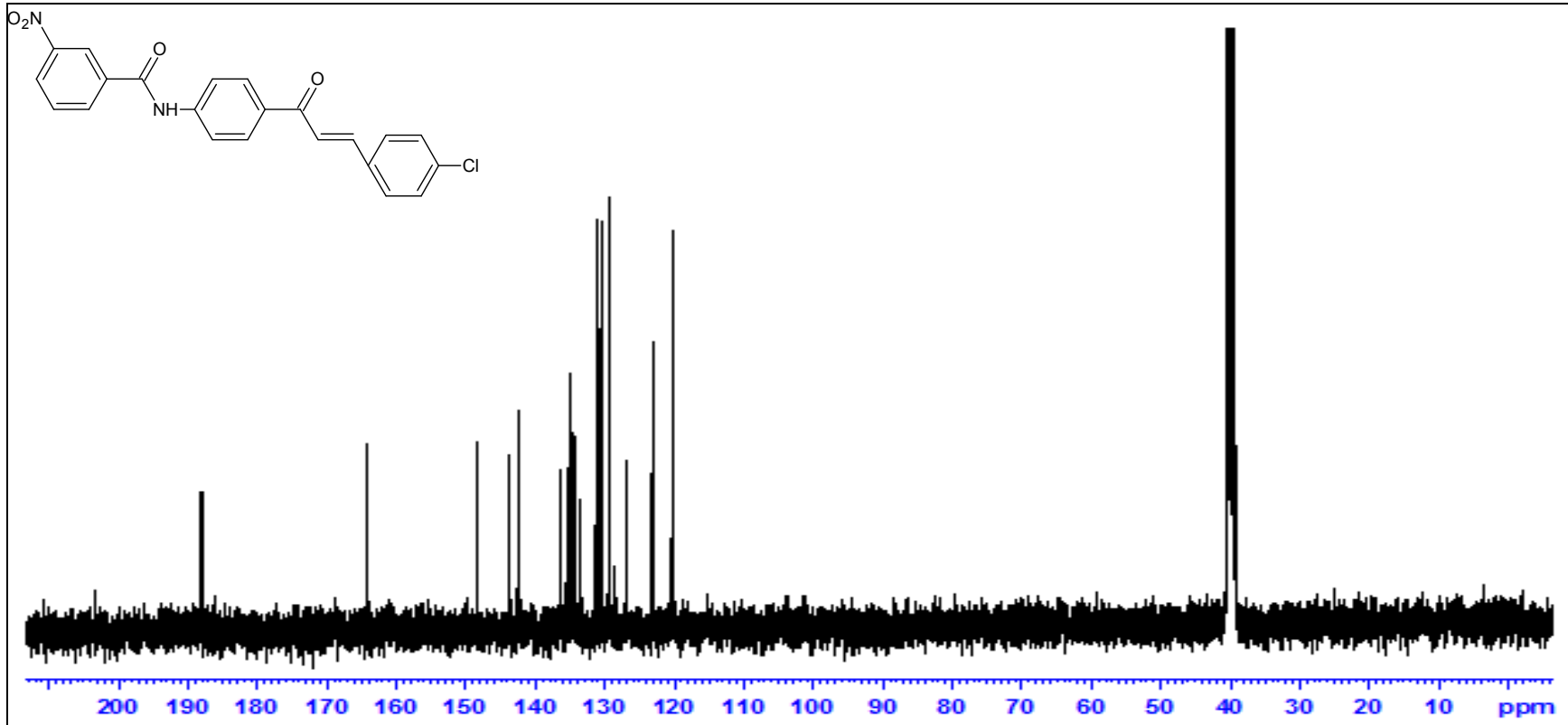


Şekil A12. Bileşik [VI]'in FTIR spektrumu

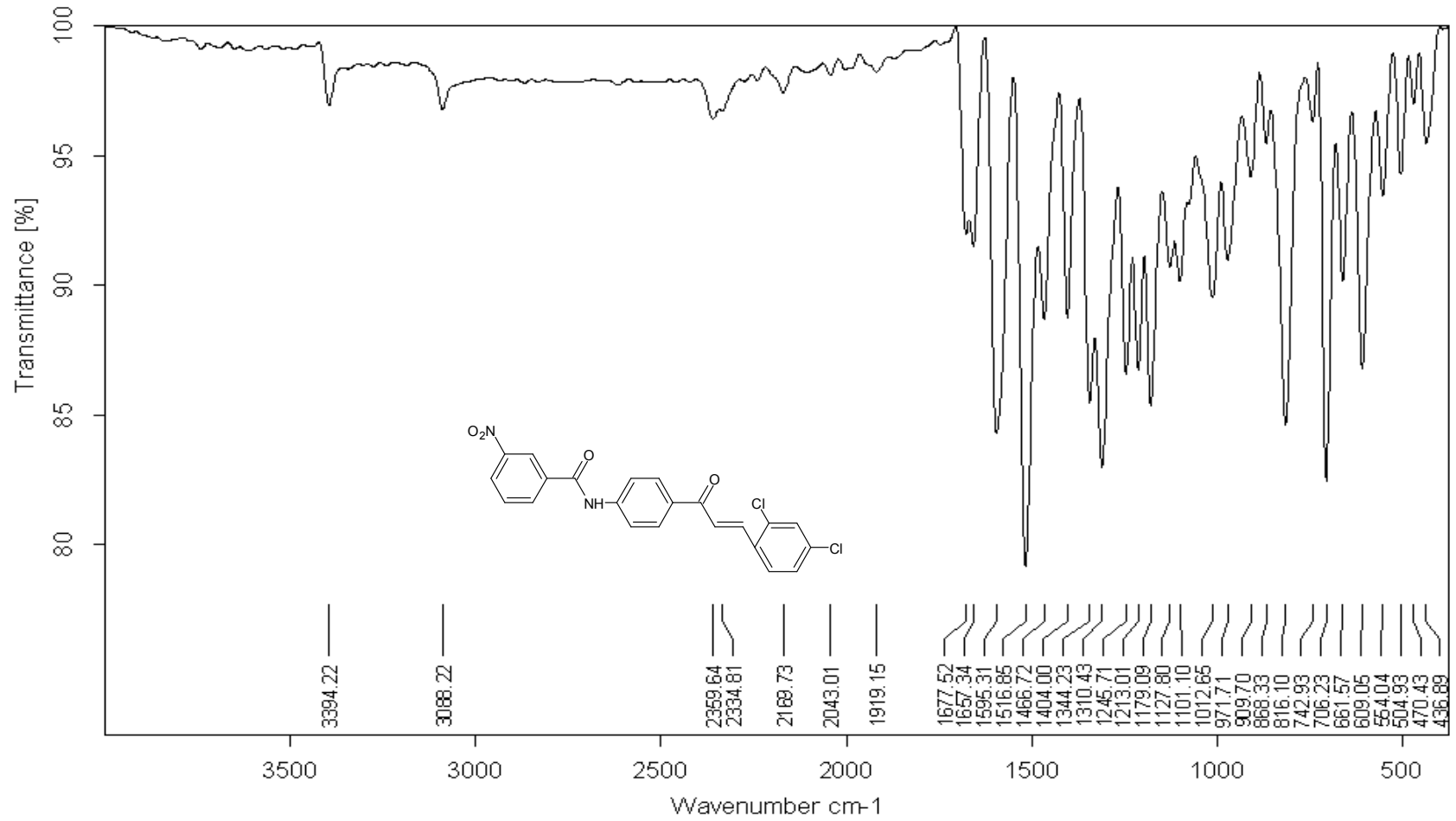


Şekil A13. Bileşik [VI]'in ¹H NMR spektrumu

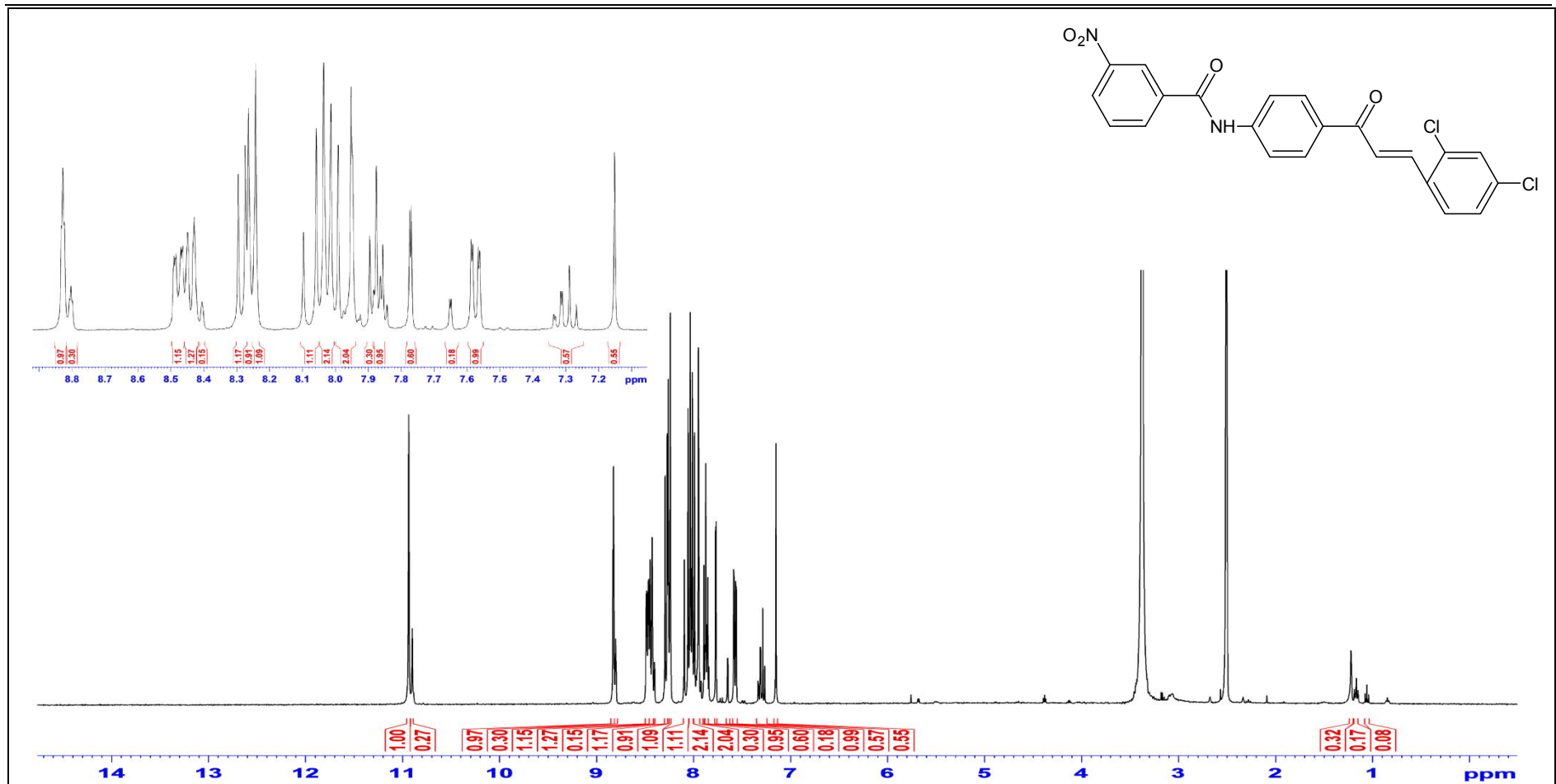
^{13}C NMR Spektrumu:



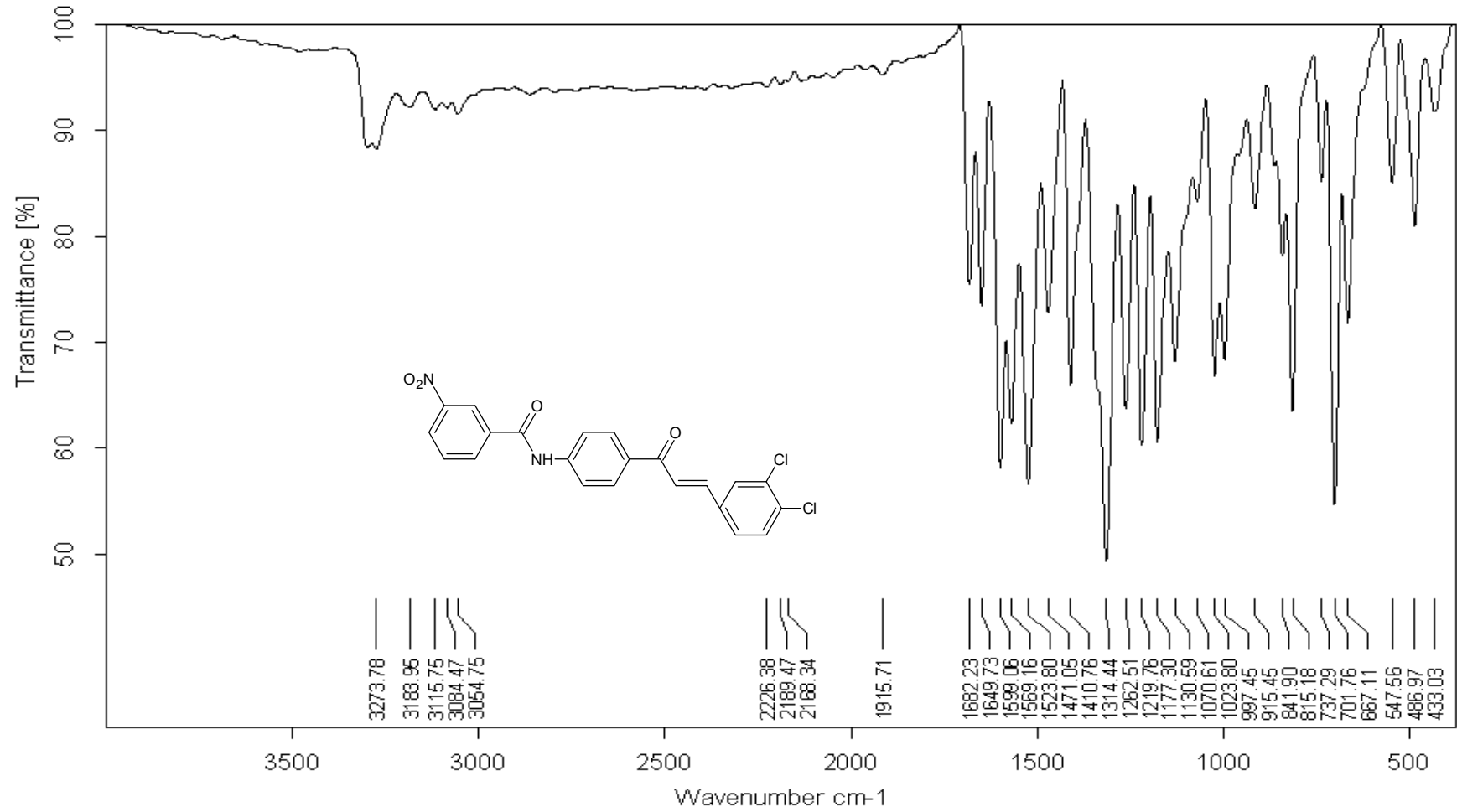
Şekil A14. Bileşik [VI]'in ^{13}C NMR spektrumu



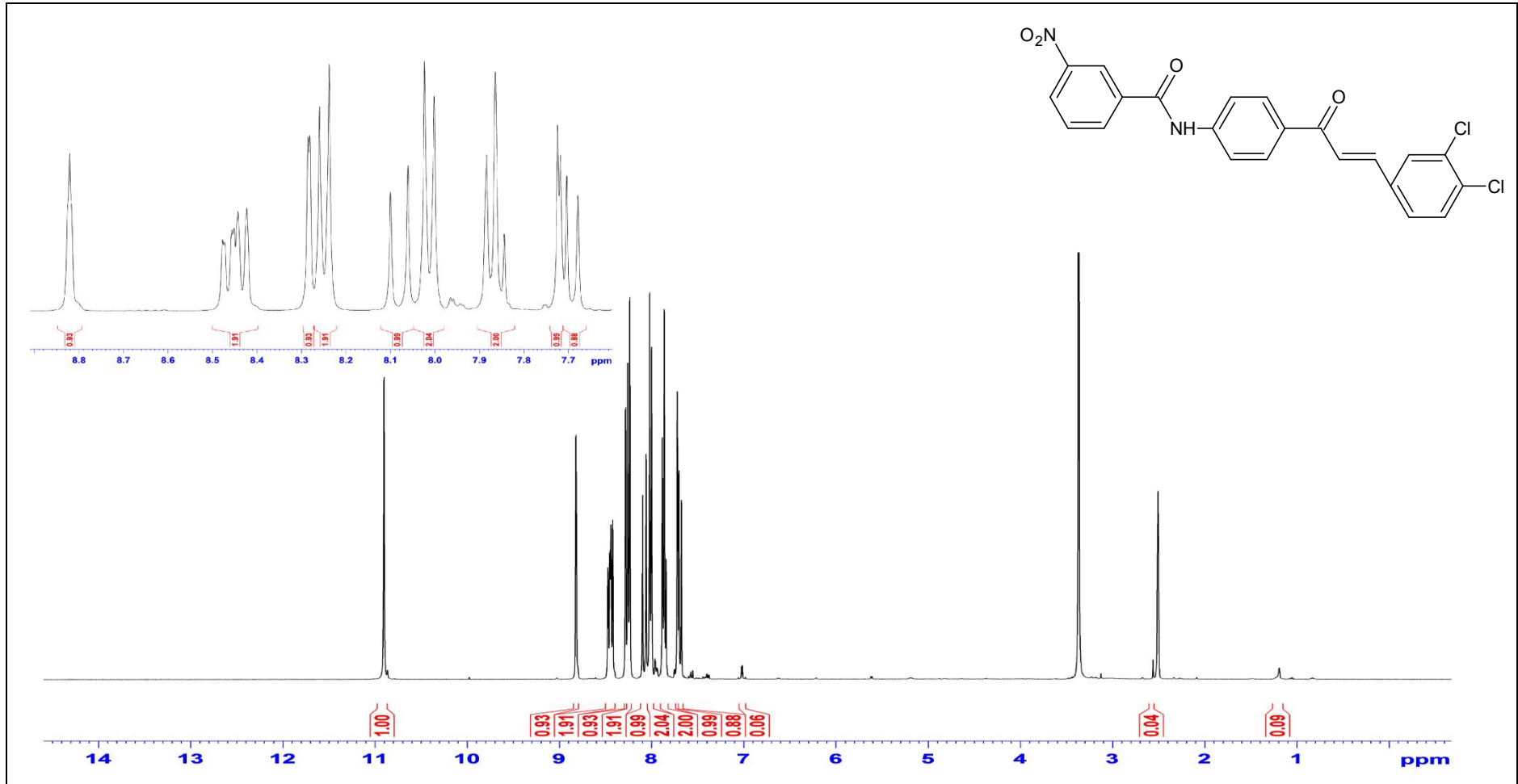
Şekil A15. Bileşik [VII]'in FTIR spektrumu



Şekil A16. Bileşik [VII]'in ¹H NMR spektrumu

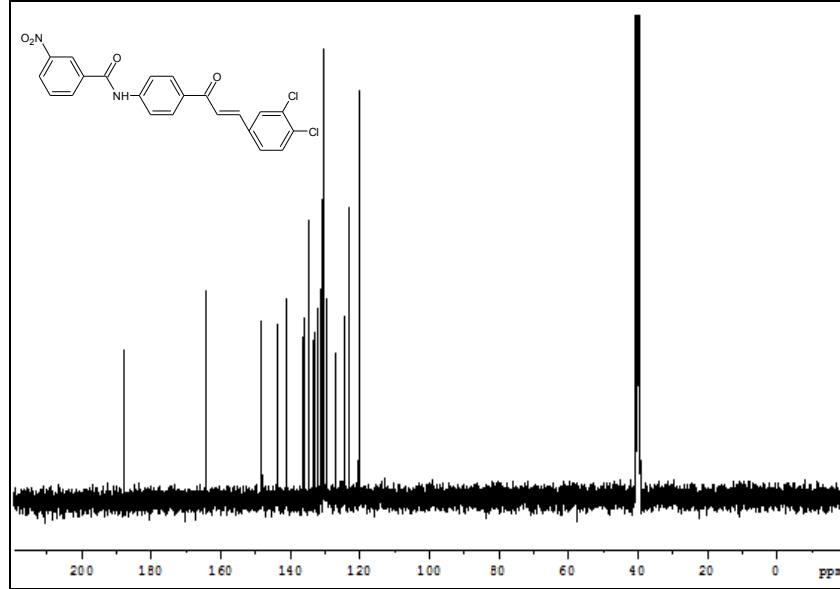


Şekil A17. Bileşik [VIII]'in FTIR spektrumu



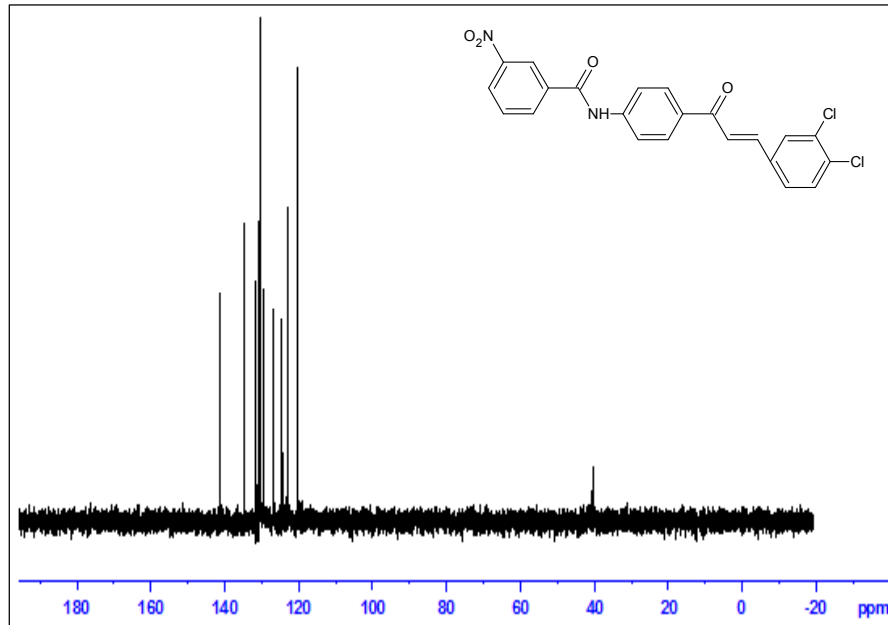
Şekil A18. Bileşik [VIII]'in ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR Spektrumu



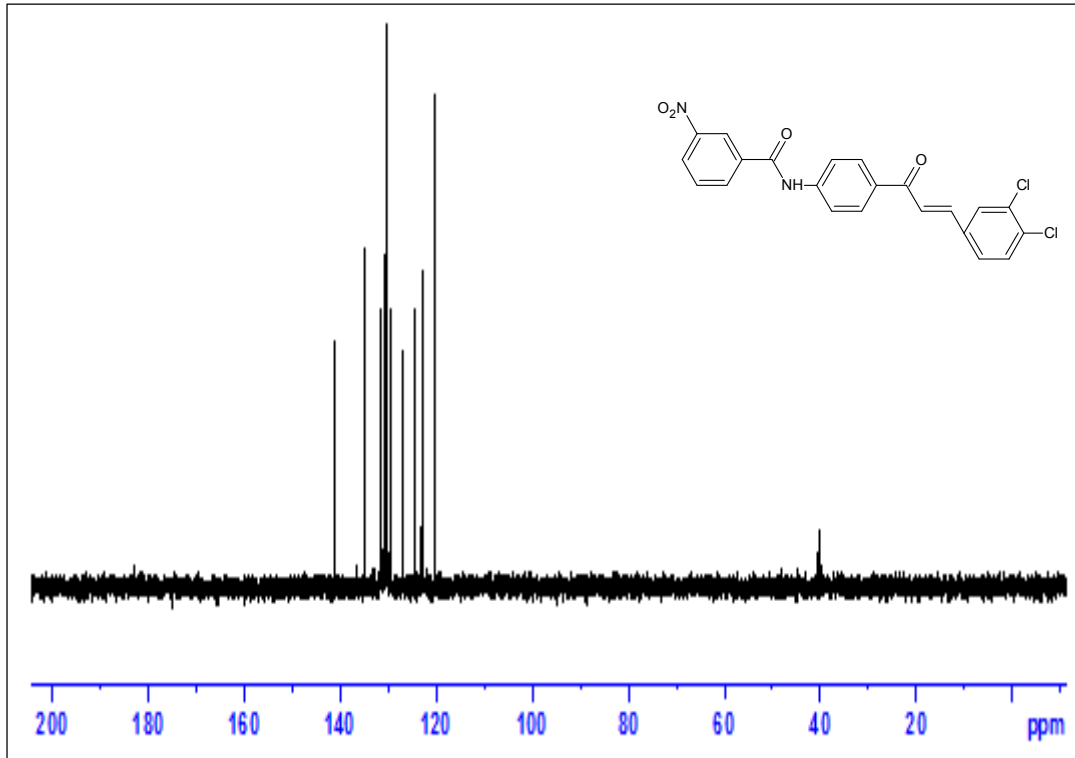
Şekil A19. Bileşik [VIII]'in ^{13}C NMR spektrumu

DEPT 135 Spektrumu



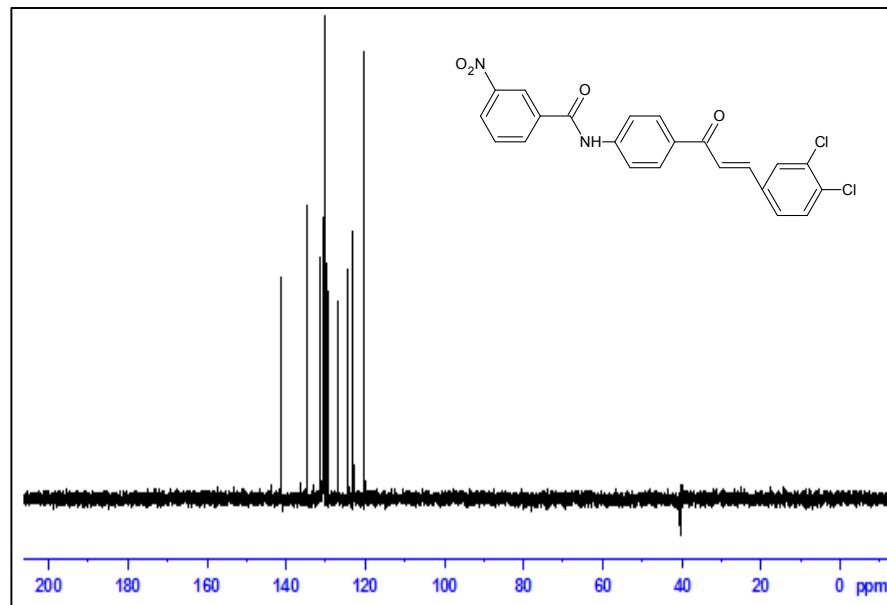
Şekil A20. Bileşik [VIII]'in DEPT 135 spektrumu

DEPT 45 Spektrumu



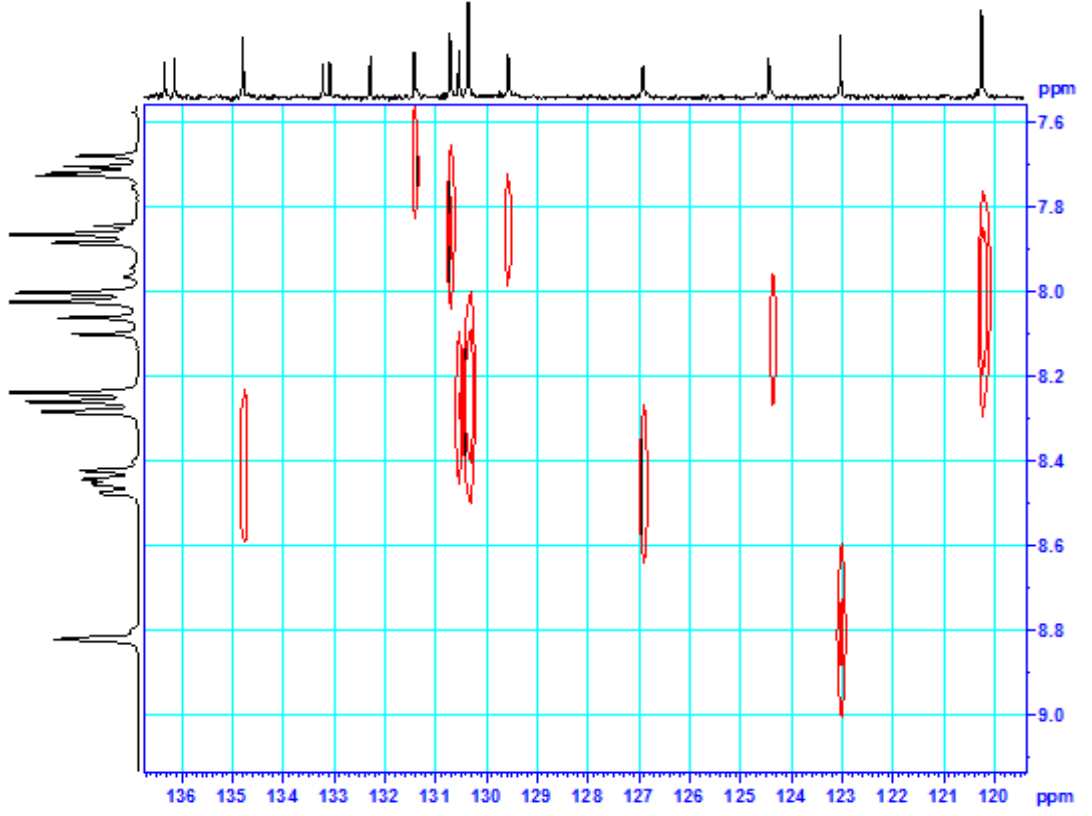
Şekil A21. Bileşik [VIII]'in DEPT 45 spektrumu

DEPT 90 Spektrumu

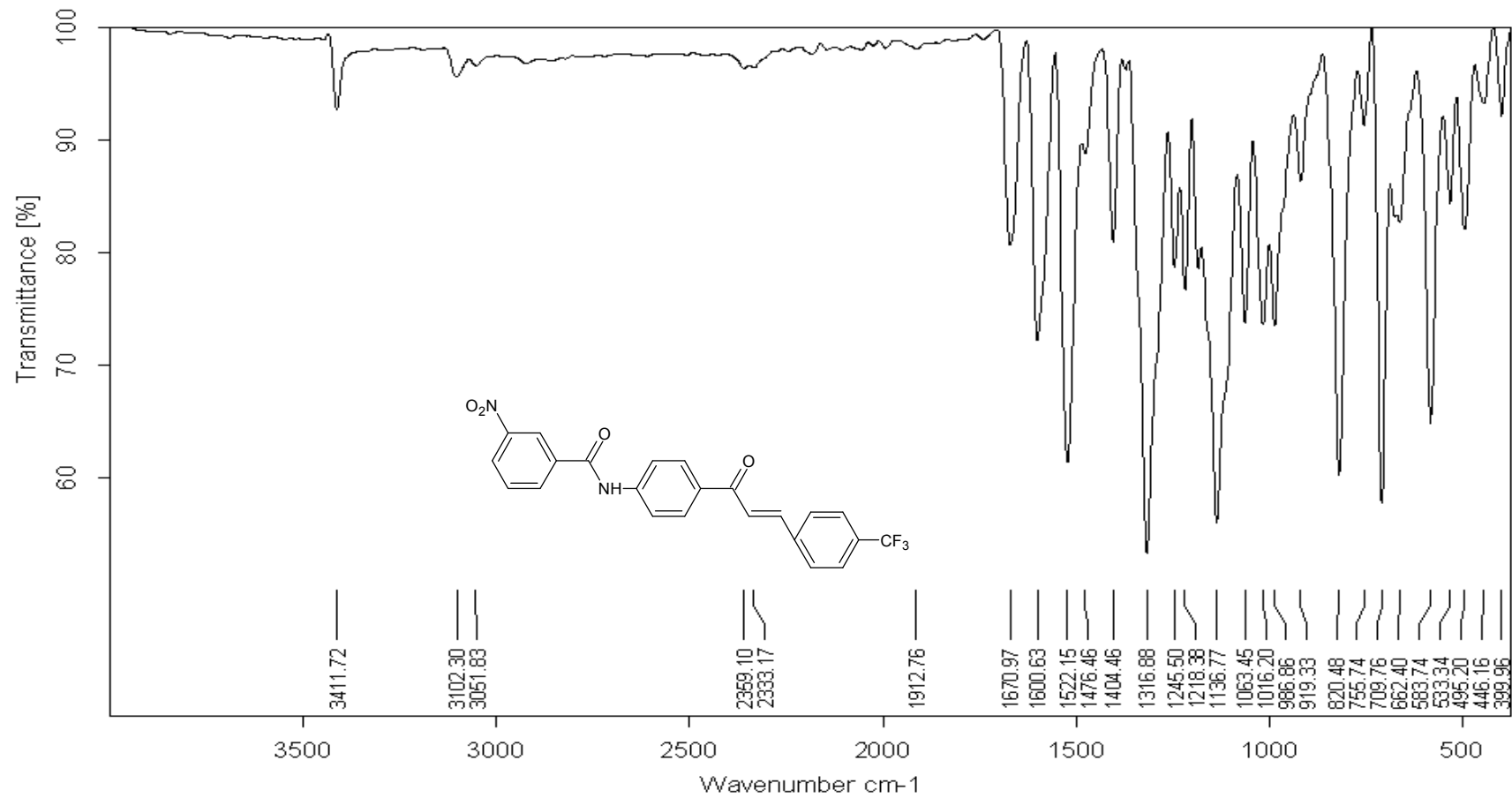


Şekil A22. Bileşik [VIII]'in DEPT 90 spektrumu

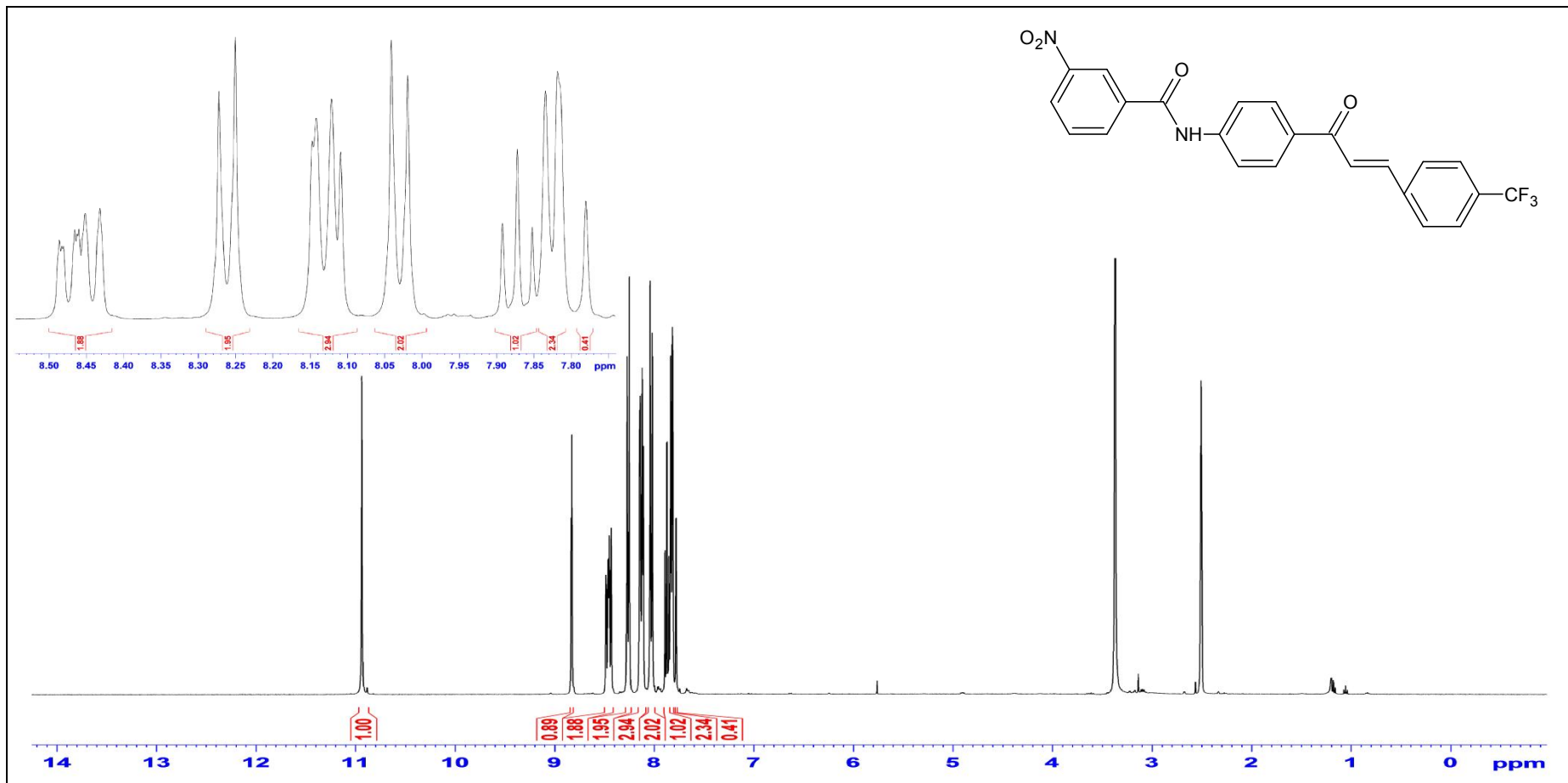
HETCOR Spektrumu



Şekil A25. Bileşik [VIII]'in HETCOR spektrumu

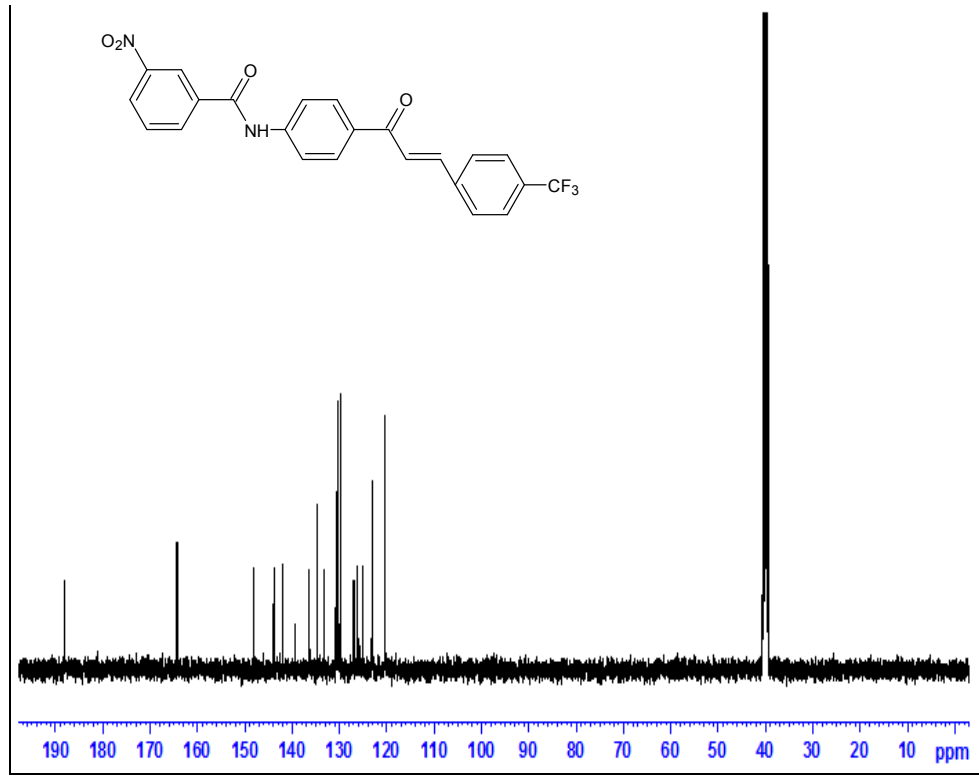


Şekil A26. Bileşik [IX]'in FTIR spektrumu

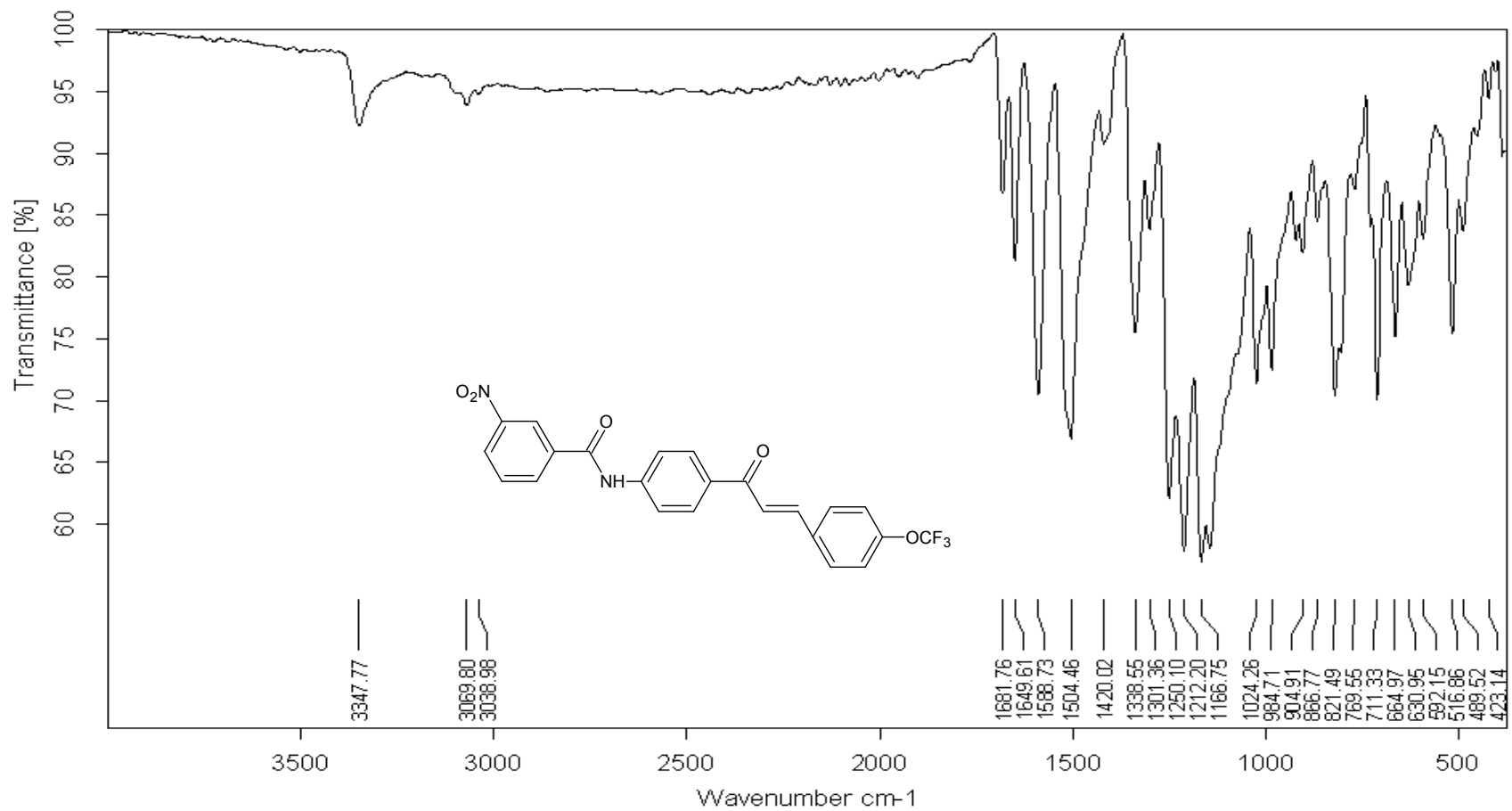


Şekil A27. Bileşik [IX]'in ¹H NMR spektrumu

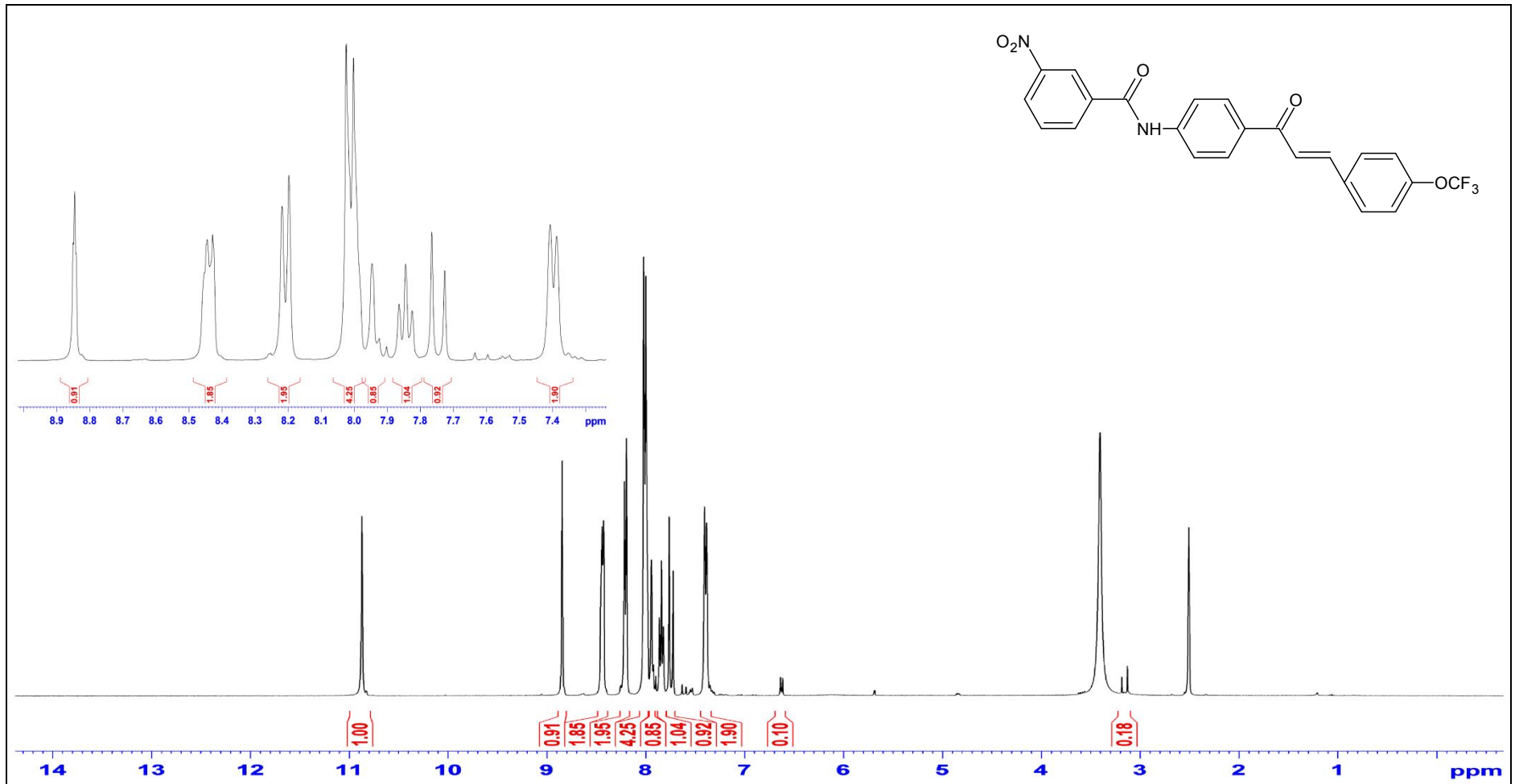
^{13}C NMR Spektrumu



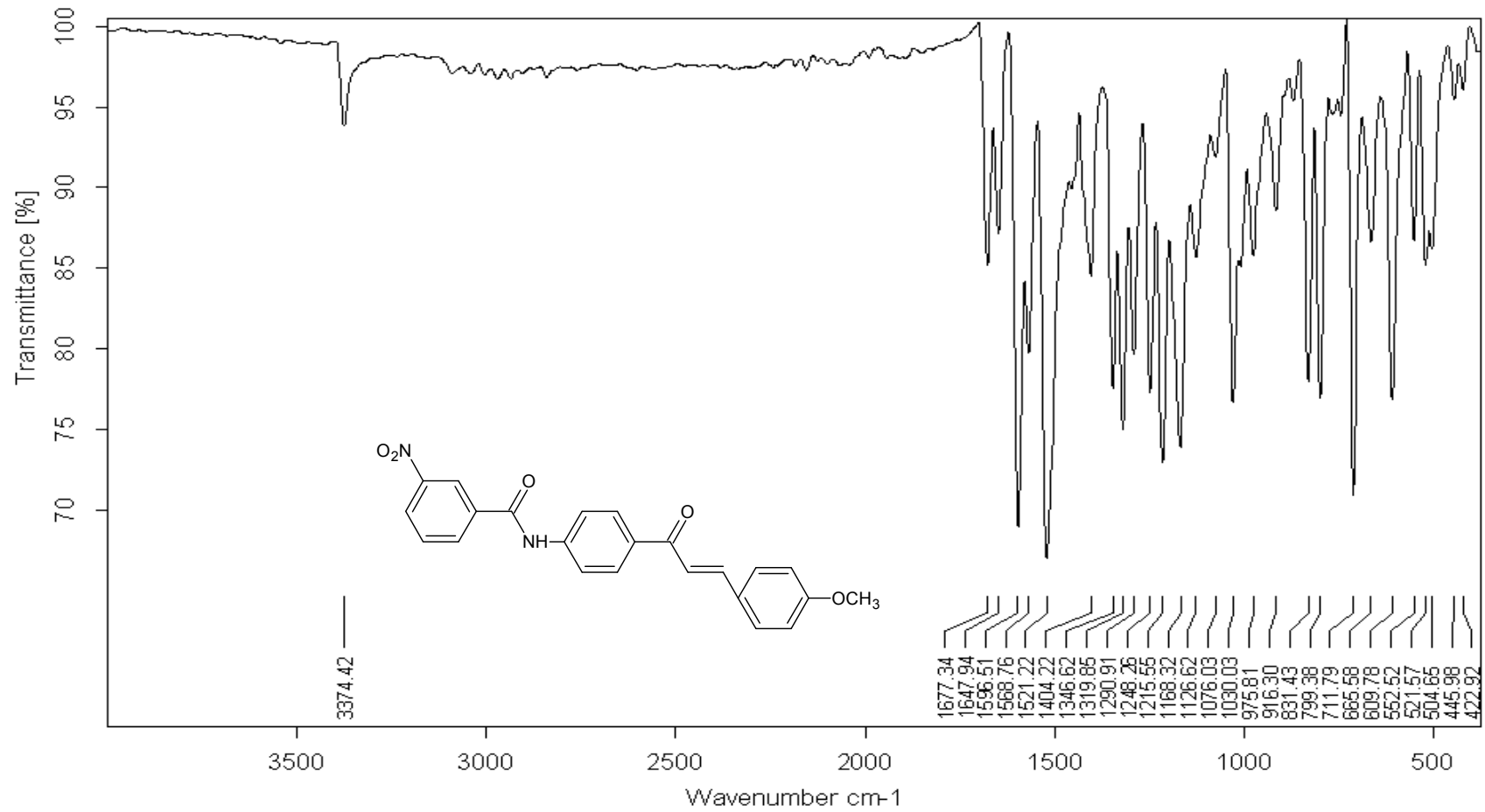
Şekil A28. Bileşik [IX]'in ^{13}C NMR spektrumu



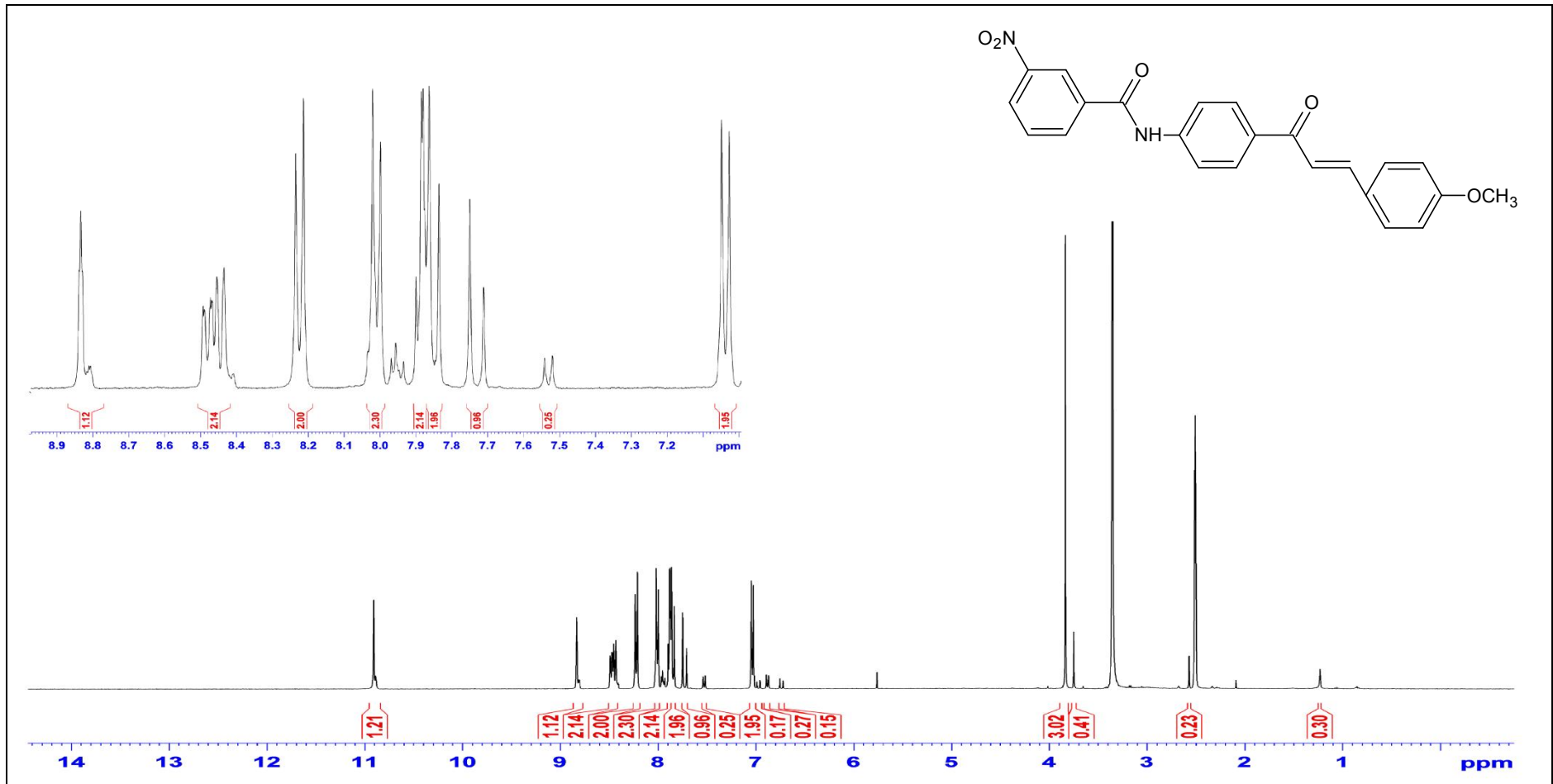
Şekil A29. Bileşik [X]'in FTIR spektrumu



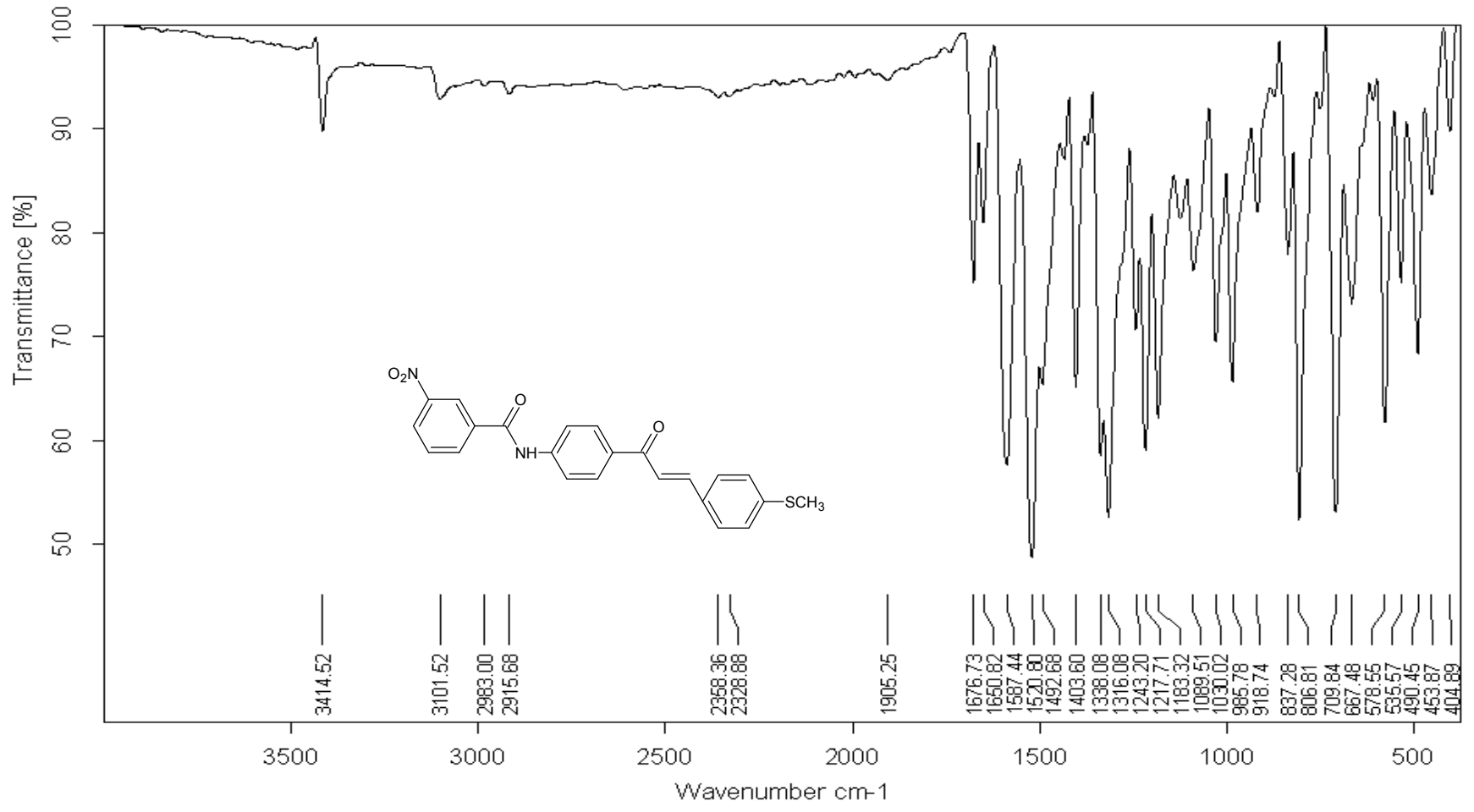
Şekil A30. Bileşik [X]'in ¹H NMR spektrumu



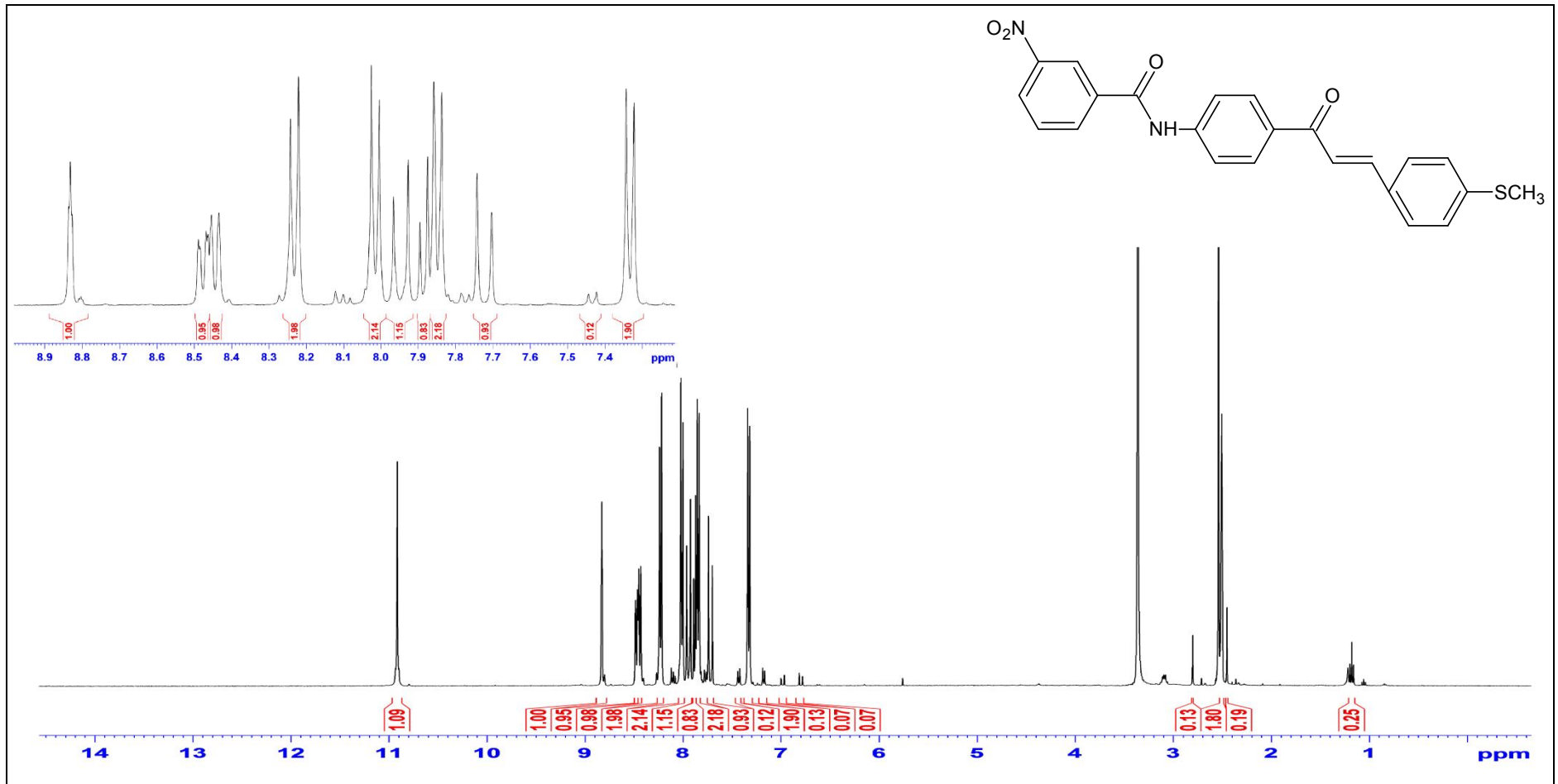
Şekil A31. Bileşik [XI]'in FTIR spektrumu



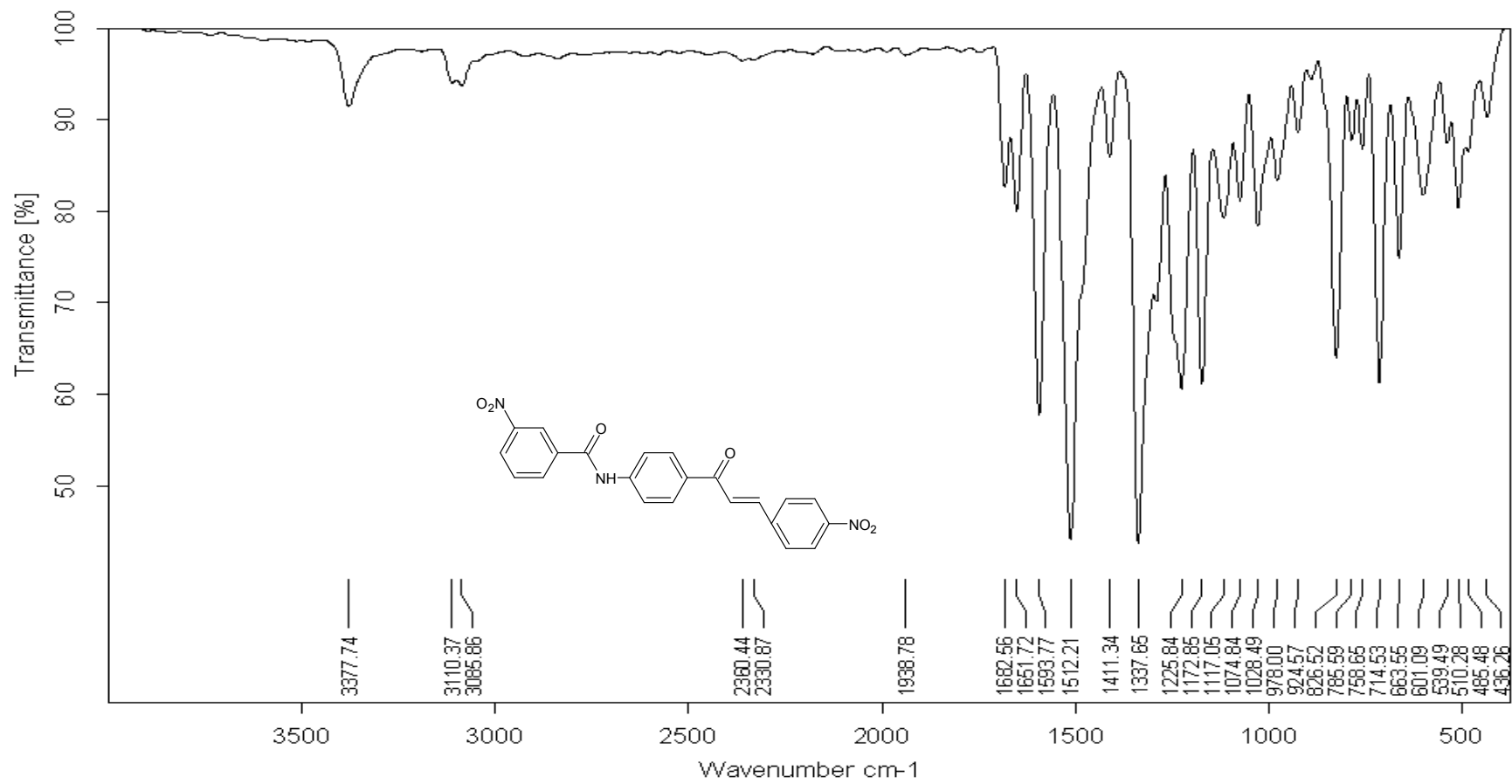
Şekil A32. Bileşik [XI]'in ¹H NMR spektrumu



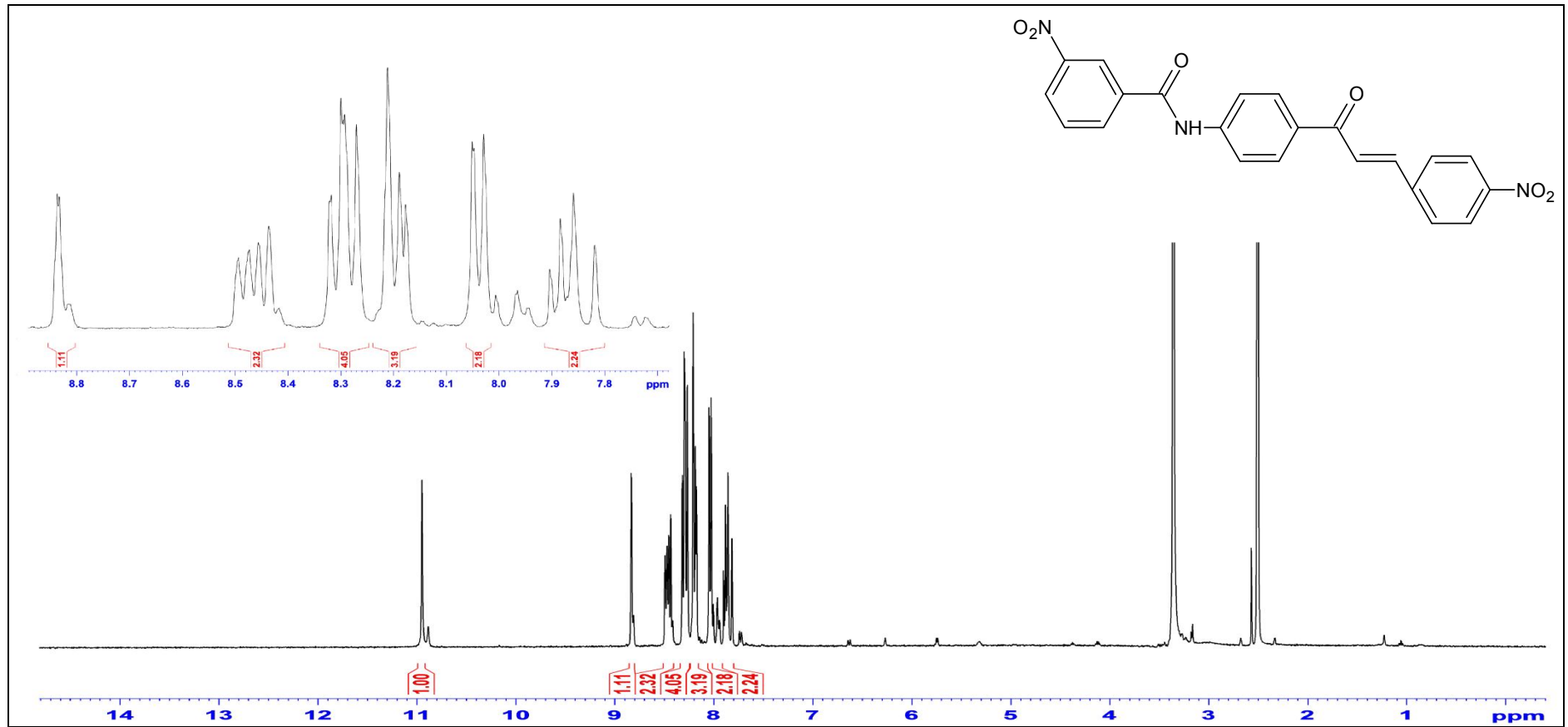
Şekil A33. Bileşik [XII]'in FTIR spektrumu



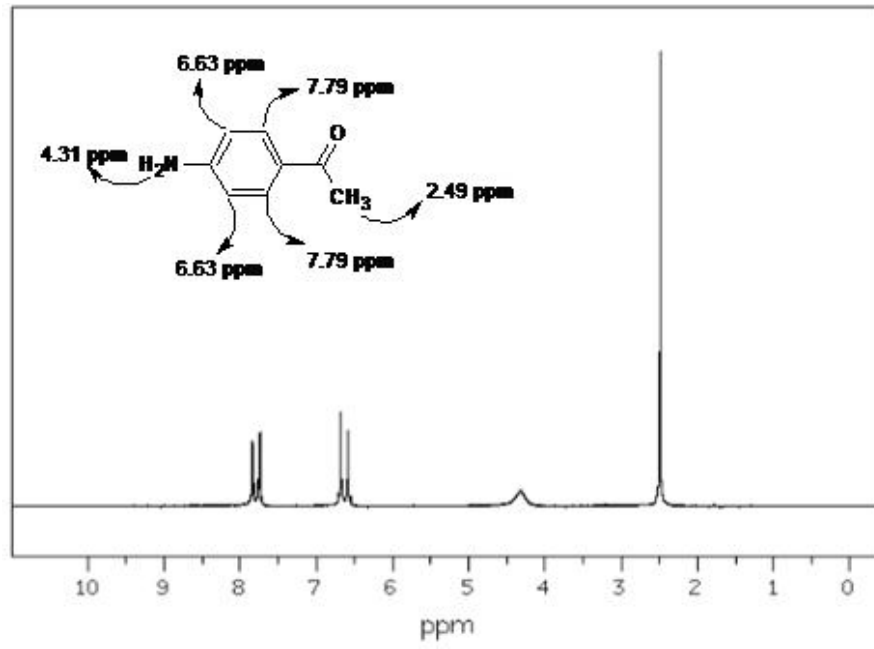
Şekil A34. Bileşik [XII]'in ¹H NMR spektrumu



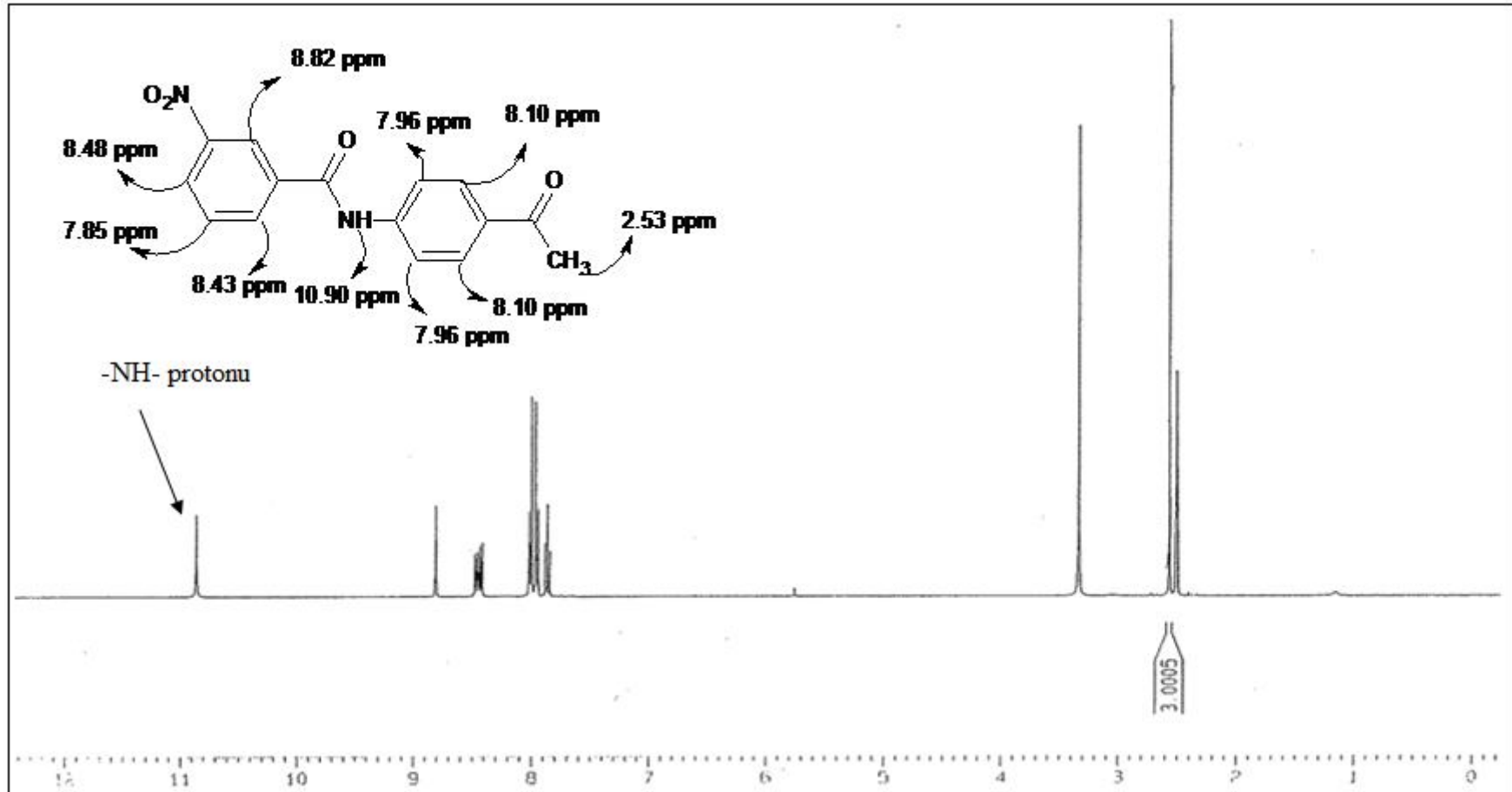
Şekil A35. Bileşik [XIII]'in FTIR spektrumu



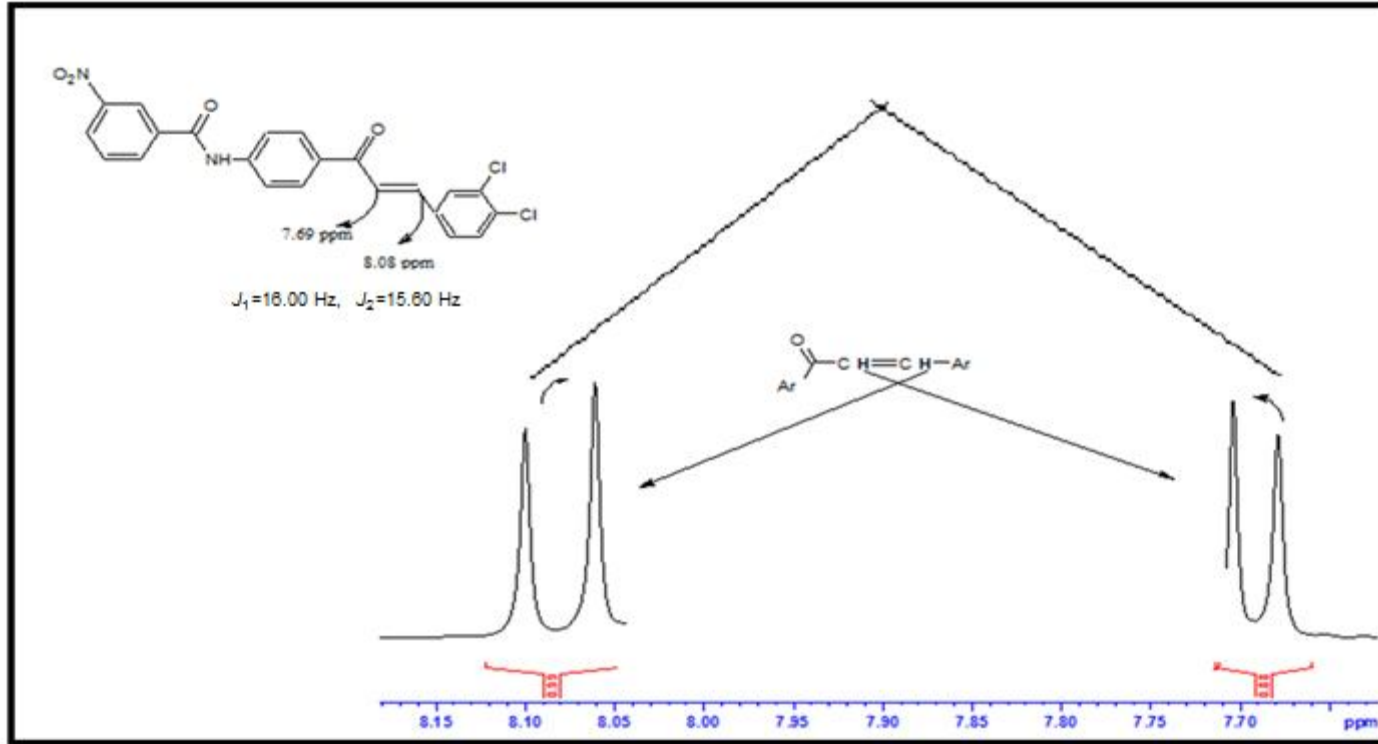
Şekil A36. Bileşik [XIII]'in ¹H NMR spektrumu



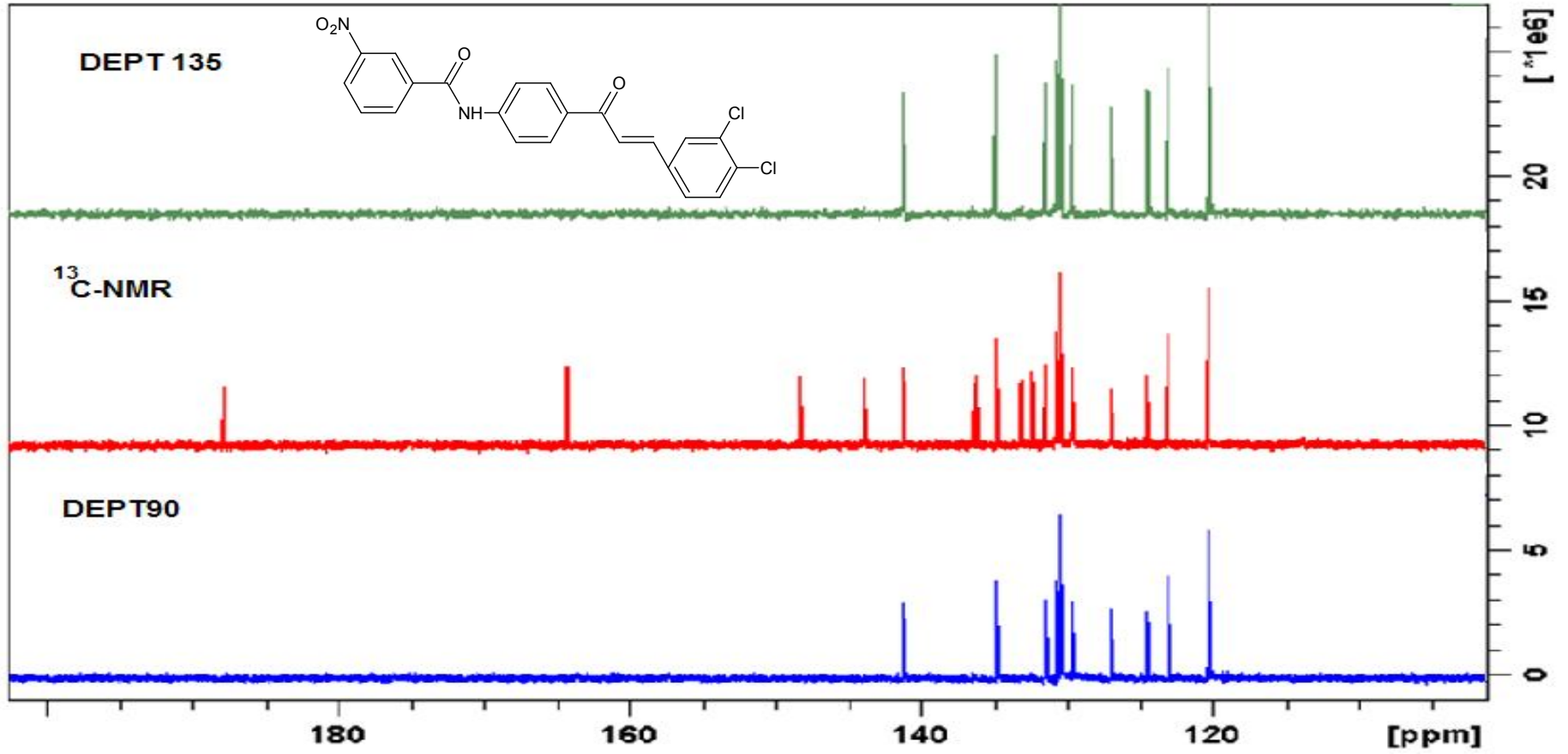
Şekil A37. 4-aminoasetofenonun ¹H NMR spektrumu



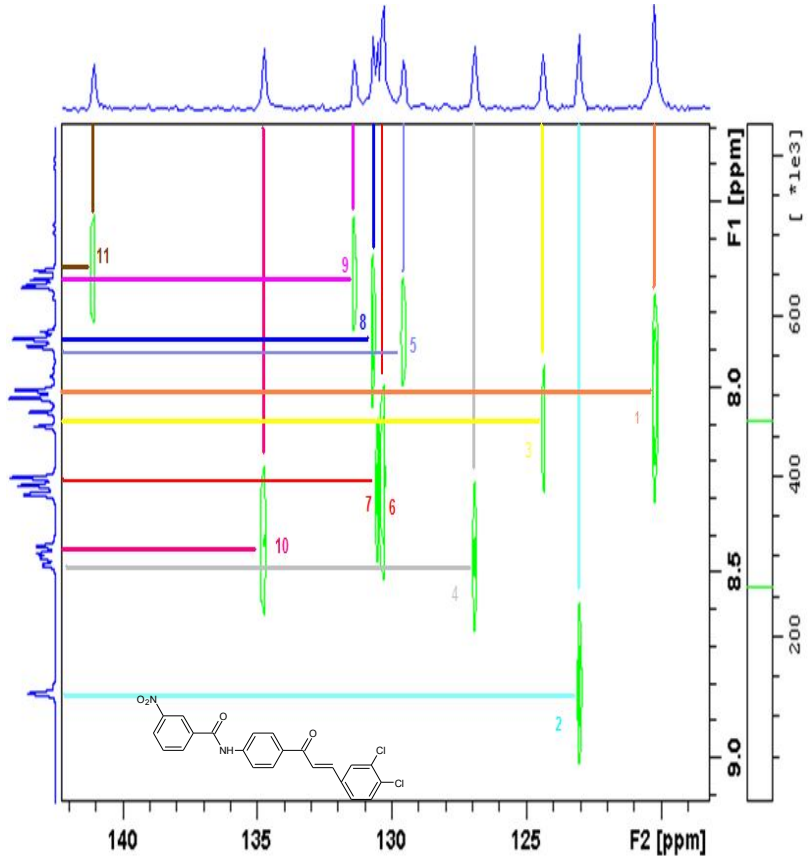
Şekil A38. Bileşik [I] yapısı ile beraber ¹H NMR Spektrumu



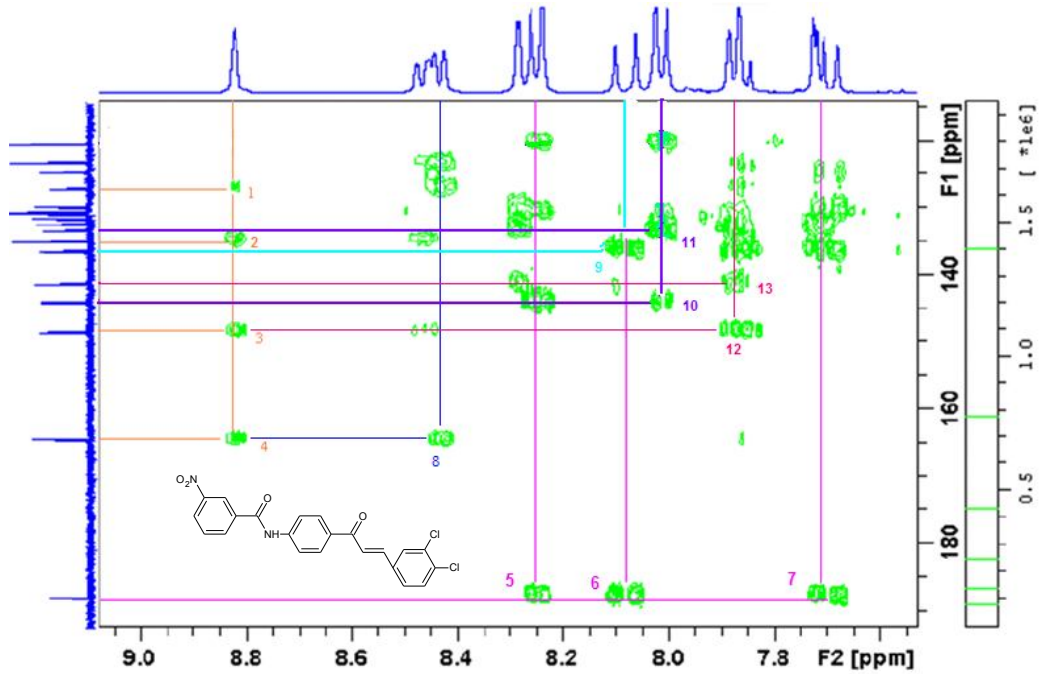
Şekil A39. Bileşik [VIII]'in ¹H NMR spektrumunda çatı gösterimi



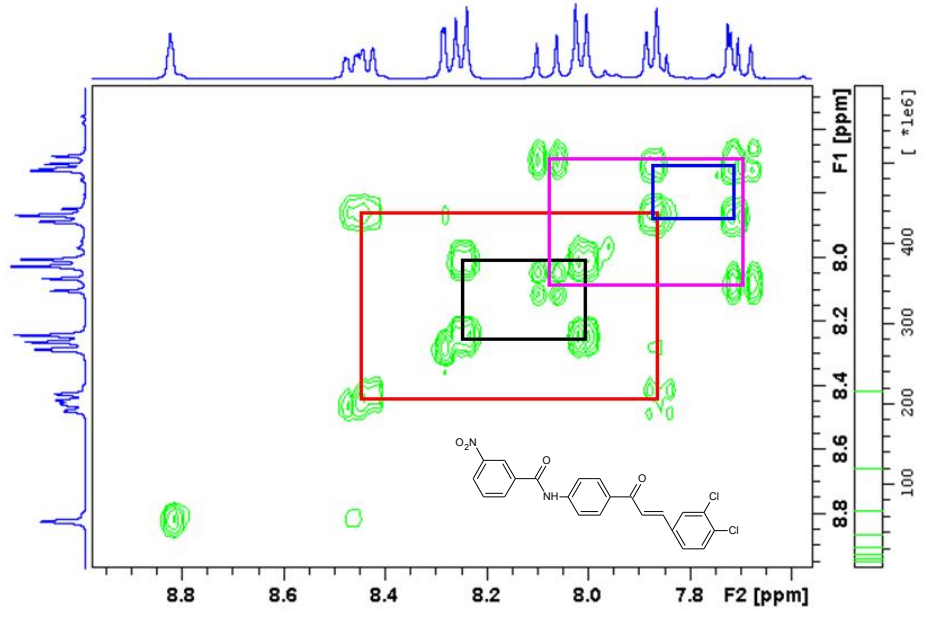
Şekil A40. Sentezlenen bileşiklerin DEPT 135, DEPT 90 ve ¹³C NMR spektrumlarının karşılaştırılması



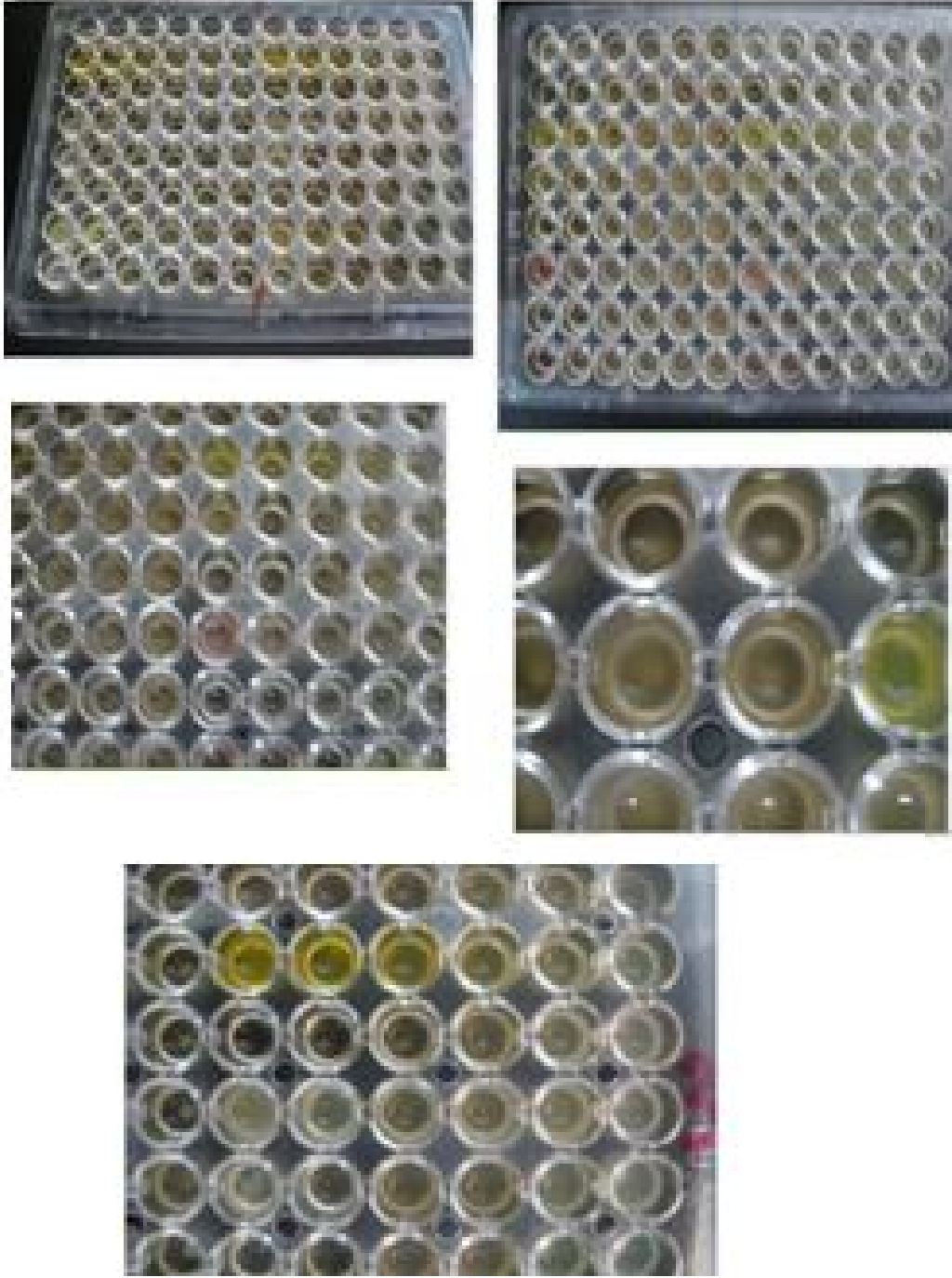
Şekil A41. Bileşik [VIII] yapısının HETCOR spektrumunda çakıştırılması



Şekil A42. Bileşik [VIII] yapısının HMBC spektrumunda çakıştırılması



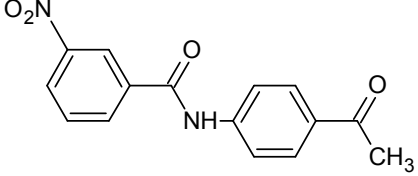
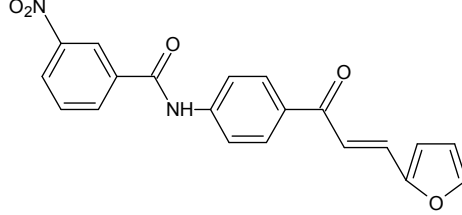
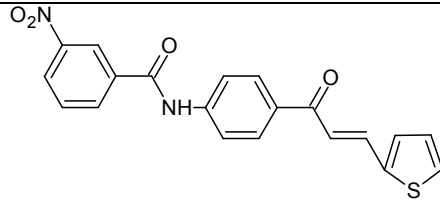
Şekil A43. Bileşik [VIII] yapısının COSY spektrumunda çakıştırılması

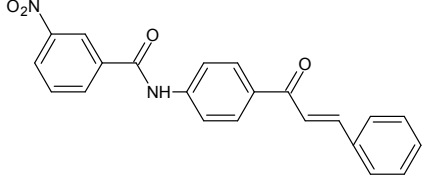
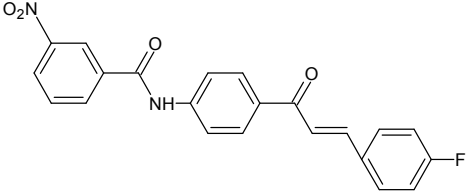
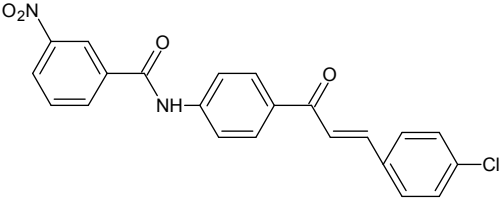
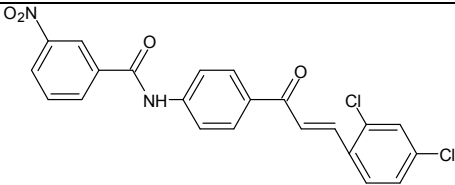


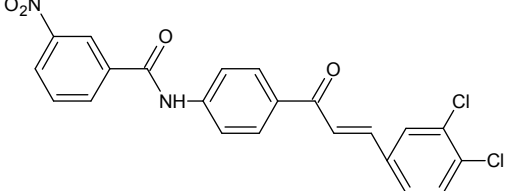
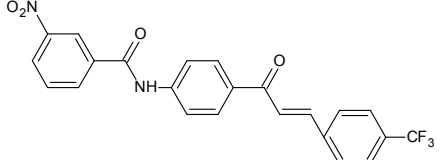
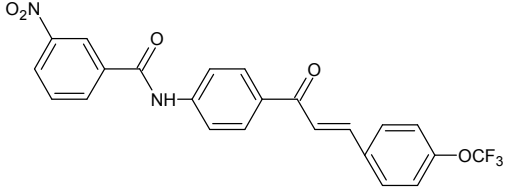
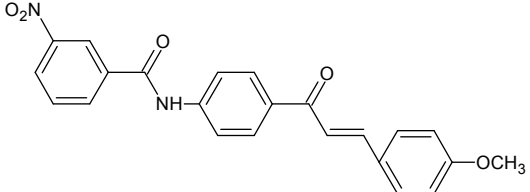
Şekil A44. Antibakteriyal aktivitede kullanılan besi yerleri

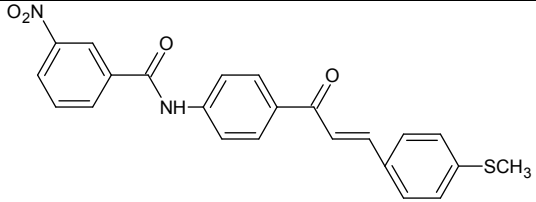
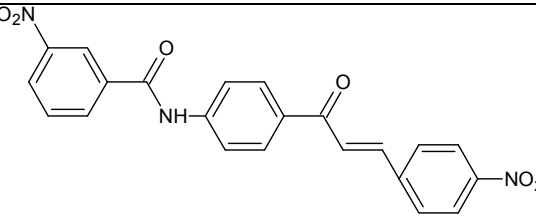
SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ, ELEMENTEL ANALİZ VERİLERİ, FTIR VERİLERİ, ¹H NMR ve BİLEŞİK [VIII] YAPISININ 2D SPEKTRUMLARINDA ÇAKIŞTIRILMASI İLE OLUŞAN ETKİLEŞİMLERİN KARBON-HİDROJEN NUMARALARI

Tablo A1. Sentezlenen Bileşiklerin Açık Formülleri, İsimleri, Rengi ve Literatür Bilgileri

KOD	BİLEŞİĞİN FORMÜLÜ	BİLEŞİĞİN ADI	RENK	LİTERATÜR
[I]	 <p>The structure shows a benzamide core with a nitro group (O₂N) at the 3-position and an acetamido group (-NH-C(=O)-CH₃) at the 4-position.</p>	<i>N</i> -(4-Asetilfenil)-3-nitrobenzamid	Krem	Ticari
[II]	 <p>The structure shows a benzamide core with a nitro group (O₂N) at the 3-position and a propenone chain (-C(=O)-CH=CH-2-furyl) at the 4-position.</p>	<i>N</i> -{4-[3-(Furan-3-il)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid	Koyu Sarı	Orijinal
[III]	 <p>The structure shows a benzamide core with a nitro group (O₂N) at the 3-position and a propenone chain (-C(=O)-CH=CH-2-thienyl) at the 4-position.</p>	<i>N</i> -{4-[3-(Tiyofen-3-il)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid	Açık kahverengi	Orijinal

[IV]		<i>N</i> -{4-[3-(Fenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid	Açık Sarı	Orijinal
[V]		<i>N</i> -{4-[3-(4-Florofenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid	Sarı	Orijinal
[VI]		<i>N</i> -{4-[3-(4-Klorofenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid	Krem	Orijinal
[VII]		<i>N</i> -{4-[3-(2,4-Diklorofenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid	Krem	Orijinal

[VIII]		<i>N</i> -{4-[3-(3,4-Diklorofenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid	Sarı	Orijinal
[IX]		<i>N</i> -{4-[3-(4-Triflorometilfenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid	Krem	Orjinal
[X]		<i>N</i> -{4-[3-(4-Triflorometoksifenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid	Sarı	Orijinal
[XI]		<i>N</i> -{4-[3-(4-Metoksifenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid	Açık Sarı	Orijinal

[XII]	 <p>The structure shows a central benzamide core. The amide nitrogen is attached to a 4-nitrophenyl group. The amide carbonyl is attached to a 4-(3-(4-methylphenyl)acryloyl)phenyl group. The acryloyl chain is in the trans configuration, and the terminal phenyl ring has a methyl group at the para position.</p>	<p><i>N</i>-{4-[3-(4-Metilsülfanilfenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid</p>	Sarı	Orijinal
[XIII]	 <p>The structure shows a central benzamide core. The amide nitrogen is attached to a 4-nitrophenyl group. The amide carbonyl is attached to a 4-(3-(4-nitrophenyl)acryloyl)phenyl group. The acryloyl chain is in the trans configuration, and the terminal phenyl ring has a nitro group at the para position.</p>	<p><i>N</i>-{4-[3-(4-Nitrofenil)-2-propen-1-on]fenil}-3-nitrobenzamid</p>	Koyu Sarı	Orijinal

Tablo A2. Sentezlenen Bileşiklerin Çözünürlükleri

ÇÖZÜNÜRLÜK	Ortam Şartları	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII
Etanol	soğuk	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	sıcak	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Metanol	soğuk	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	sıcak	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Kloroform	soğuk	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	sıcak	++	++	--	++	--	--	--	--	--	--	--	++	--
Aseton	soğuk	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	--
	sıcak	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	--
Etil asetat	soğuk	++	--	--	++	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	sıcak	++	++	--	++	++	--	--	--	++	--	++	--	--
DCM	soğuk	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	sıcak	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
DMSO	soğuk	+	++	++	++	++	++	++	++	++	--	++	++	++
	sıcak	+	++	++	++	++	++	++	++	++	--	++	++	++
DMF	soğuk	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	sıcak	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++

Tablo A3. Sentezlenen Bileşiklerin Kapalı Formülü, Molekül Ağırlığı, Erime Derecesi ve Verimi

Kod	Kapalı Formülü	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Erime derecesi (°C)	Verim (%)
[I]	$C_{15}H_{12}N_2O_4$	284,267	138-140	70
[II]	$C_{20}H_{14}N_2O_5$	362,336	235-237	45
[III]	$C_{20}H_{14}N_2O_4S$	378,401	221-223	18
[IV]	$C_{22}H_{16}N_2O_4$	372,373	220-222	38
[V]	$C_{22}H_{15}FN_2O_4$	390,364	203-205	30
[VI]	$C_{22}H_{15}ClN_2O_4$	406,819	223-225	46
[VII]	$C_{22}H_{14}Cl_2N_2O_4$	441,264	228-230	21
[VIII]	$C_{22}H_{14}Cl_2N_2O_4$	441,264	243-245	14
[IX]	$C_{23}H_{15}F_3N_2O_4$	440,371	222-224	23
[X]	$C_{23}H_{15}F_3N_2O_5$	456,371	219-221	31
[XI]	$C_{23}H_{18}N_2O_5$	402,399	212-214	33
[XII]	$C_{23}H_{18}N_2O_4S$	418,465	213-215	36
[XIII]	$C_{22}H_{15}N_3O_6$	417,371	312-314	24

Tablo A4. Sentezlenen Bileşiklerin Kapalı Formülü ve Elementel Analiz (C, H, N, S tayini) Verileri

Madde	Kapalı Formülü	Elementel Analiz			
		% Bulunan			
		(% Hesaplanan)			
		C	H	N	S
[I]	$C_{15}H_{12}N_2O_4$	62,16 (63,38)	4,91 (4,25)	9,84 (9,85)	—
[II]	$C_{20}H_{14}N_2O_5$	65,84 (66,30)	3,84 (3,89)	8,09 (7,73)	—
[III]	$C_{20}H_{14}N_2O_4S$	62,95 (63,48)	3,91 (3,73)	7,20 (7,40)	8,26 (8,47)
[IV]	$C_{22}H_{16}N_2O_4$	70,87 (70,96)	4,27 (4,33)	8,00 (7,52)	—

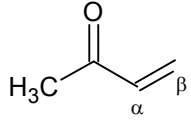
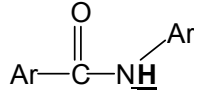
[V]	$C_{22}H_{15}FN_2O_4$	66,87 (67,69)	3,97 (3,87)	7,41 (7,18)	—
[VI]	$C_{22}H_{15}ClN_2O_4$	64,34 (64,95)	3,67 (3,72)	7,29 (6,89)	—
[VII]	$C_{22}H_{14}Cl_2N_2O_4$	59,77 (59,88)	3,18 (3,20)	6,84 (6,35)	—
[VIII]	$C_{22}H_{14}Cl_2N_2O_4$	59,99 (59,88)	3,17 (3,20)	6,62 (6,35)	—
[IX]	$C_{23}H_{15}F_3N_2O_4$	62,61 (62,73)	3,09 (3,43)	6,81 (6,36)	—

[X]	$C_{23}H_{15}F_3N_2O_5$	59,16 (60,53)	3,13 (3,31)	6,35 (6,14)	—
[XI]	$C_{23}H_{18}N_2O_5$	67,82 (68,65)	4,42 (4,51)	7,48 (6,96)	—
[XII]	$C_{23}H_{18}N_2O_4S$	65,25 (66,01)	4,47 (4,34)	6,70 (6,69)	7,70 (7,66)
[XIII]	$C_{22}H_{15}N_3O_6$	62,98 (63,31)	3,68 (3,62)	10,44 (10,07)	—

Tablo A5. Sentezlenen Bileşiklerin FTIR Verileri

Madde	N-H Gerilme Titreşimi	Aromatik C-H Gerilme Titreşimi	Amit I Gerilme Titreşimi	2-propen-1-on C=O Gerilme Titreşimi	Aromatik halka ve fenil konjuge çifte bağa ait C=C Gerilme Titreşimi, Amit II Eğilme Titreşimi, Asimetrik NO ₂ Gerilme Titreşimi	Simetrik NO ₂ Gerilme Titreşimi	=C-H “trans” Eğilme Titreşimi	1,4-di-süstitüe C-H Eğilme Titreşimi	1,3-di-süstitüe C-H Eğilme Titreşimi
[I]	3373	3107	1663		1524, 1474, 1436, 1403	1348		833	741
[II]	3258	3074	1681	1647	1589, 1522, 1470, 1405	1328	1259, 979	813	743
[III]	3295-3266	3185, 3095	1682	1641	1580, 1517, 1411	1327	1261, 973	818	726
[IV]	3380	3087, 3031	1654	1588	1517, 1495, 1450, 1403	1333	1247, 974	831	765
[V]	3362	3087, 3047	1678	1654	1595, 1523, 1409	1344	1248, 976	815	712
[VI]	3411	3103, 3056	1674	1595	1523, 1489, 1404	1318	1245, 989	839	710
[VII]	3394	3088	1677	1657	1595, 1516, 1466, 1404	1344	1310, 1245	816	706
[VIII]	3273	3183, 3115	1682	1649	1599, 1569, 1573, 1471, 1410	1314	1262, 1219	815	701
[IX]	3411	3102, 3051	1671	1601	1522, 1476, 1405	1316	1246, 987	820	710
[X]	3347	3069, 3038	1681	1649	1589, 1504, 1420	1338	1250, 984	821	711
[XI]	3374		1677	1647	1595, 1568, 1521, 1404	1346	1248, 976	831	711
[XII]	3414	3101	1676	1650	1587, 1520, 1492, 1403	1338	1243, 986	806	709
[XIII]	3377	3110, 3085	1682	1651	1593, 1512, 1411	1377	1225, 978	826	714

Tablo A6. Sentezlenen Bileşiklerin ¹H NMR verileri

MADDE	X HALKASI	Y HALKASI	Z HALKASI		
[I]	C ₅ : 7.85 ppm, t, 1H J ₁ = 7.98 Hz J ₂ =8.01 Hz. C ₆ : 8.43 ppm, d, 1H J=7.81 Hz. C ₄ : 8.48 ppm, dd, 1H J ₁ = 1.83 Hz J ₂ =1.86 Hz. C ₂ :8.82 ppm, s, 1H.	C ₂ , C ₆ : 7.96 ppm, d, 2H, J= 8.84 Hz. C ₃ , C ₅ : 8.10 ppm, d, 2H, J= 8.75 Hz.	—	—	NH=10.90 ppm, 1H, s.
[II]	C ₅ : 7.88 ppm, t, 1H J ₁ = 8.00 Hz J ₂ =8.00 Hz. C ₆ : 8.44 ppm, d, 1H J=7.60 Hz. C ₄ : 8.48 ppm, dd, 1H J ₁ = 2.40 Hz J ₂ =2.00 Hz. C ₂ :8.83 ppm, s, 1H.	C ₃ , C ₅ : 8.01 ppm, d, 2H, J= 8.80 Hz. C ₂ , C ₆ : 8.15 ppm, d, 2H, J= 8.40 Hz.	C ₄ : 6.71 ppm, t, 2H, J ₁ = 1.60 Hz J ₂ =2.00 Hz. C ₃ : 7.12 ppm, d, 1H, J= 3.60 Hz. C ₅ : 7.93 ppm, s, 1H.	C _α , C _β =7.59 ppm, d, 2H, J=15.60 Hz.	NH=10.92 ppm, 1H, s.
[III]	C ₅ : 7.86 ppm, t, 1H J ₁ = 8.00 Hz J ₂ =8.00 Hz. C ₆ , C ₄ : 8.42-8.48 ppm, m, 2H. C ₂ :8.82 ppm, s, 1H.	C ₃ , C ₅ : 8.01 ppm, d, 2H, J= 8.80 Hz. C ₂ , C ₆ : 8.17 ppm, d, 2H, J= 8.80 Hz.	C ₄ : 7.20 ppm, t, 2H, J ₁ = 5.20 Hz J ₂ =5.40 Hz. C ₃ : 7.70 ppm, d, 1H, J= 3.20 Hz. C ₅ : 7.80 ppm, s, 1H.	C _α : 7.60 ppm, d, 1H, J=15.20 Hz. C _β =7.92 ppm, d, 1H, J=15.20 Hz.	NH=10.91 ppm

[IV]	<p>C₅: 7.89-7.92 ppm, m, 3H</p> <p>C₆, C₄: 8.44-8.49 ppm, m, 2H</p> <p>C₂:8.83 ppm, s, 1H.</p>	<p>C₃, C₅: 8.02 ppm, d, 2H,</p> <p><i>J</i>= 8.80 Hz.</p> <p>C₂, C₆: 8.24 ppm, d, 2H,</p> <p><i>J</i>= 8.80 Hz.</p>	<p>C₄, C₃, C₅: 7.47-7.51 ppm, m, 3H.</p> <p>C₂, C₆: 7.89-7.92 ppm, m, 3H.</p>	<p>C_α: 7.76 ppm, d, 1H, <i>J</i>=15.60 MHz.</p> <p>C_β=7.98 ppm, d, 1H, <i>J</i>=16.00 Hz.</p>	NH=10.93 ppm
[V]	<p>C₅: 7.87 ppm, t, 1H <i>J</i>₁= 8.00 Hz <i>J</i>₂=4.00 Hz.</p> <p>C₆:8.44 ppm, d, 1H <i>J</i>=8.00 Hz.</p> <p>C₄ :8.48 ppm, dd, 1H <i>J</i>₁= 1.60 Hz <i>J</i>₂=1.60 Hz.</p> <p>C₂:8.83 ppm, s, 1H.</p>	<p>C₃, C₅: 7.94-8.03 ppm, m, 5H.</p> <p>C₂, C₆: 8.24 ppm, d, 2H, <i>J</i>=8.40 Hz</p>	<p>C₃, C₅: 7.32 ppm, t, 2H, <i>J</i>₁= 8.00 Hz <i>J</i>₂=8.00 Hz.</p> <p>C₂, C₆: 7.94-8.03 ppm, m, 5H.</p>	<p>C_α: 7.75 ppm, d, 1H, <i>J</i>=15.60 Hz.</p> <p>C_β=7.94–8.03 ppm, m, 5H.</p>	NH=10.92 ppm
[VI]	<p>C₅: 7.87 ppm, t, 1H <i>J</i>₁= 8.00 Hz <i>J</i>₂=8.00 Hz.</p> <p>C₆:8.44 ppm, d, 1H <i>J</i>=8.00 Hz.</p> <p>C₄ :8.47 ppm, dd, 1H <i>J</i>₁= 2.00 Hz <i>J</i>₂=2.40 Hz.</p> <p>C₂:8.83 ppm, s, 1H.</p>	<p>C₃, C₅: 7.99-8.04 ppm, m, 3H.</p> <p>C₂, C₆: 8.24 ppm, d, 2H, <i>J</i>=8.80 Hz</p>	<p>C₃, C₅: 7.54 ppm, d, 2H, <i>J</i>= 8.40 Hz</p> <p>C₂, C₆: 7.95 ppm, d, 2H, <i>J</i>= 8.40 Hz.</p>	<p>C_α: 7.74 ppm, d, 1H, <i>J</i>=15.60 Hz.</p> <p>C_β=7.99–8.04 ppm, m, 3H.</p>	NH=10.92 ppm
[VII]	<p>C₅: 7.88 ppm, t, 1H <i>J</i>₁= 8.00 Hz <i>J</i>₂=8.00 Hz.</p> <p>C₆:8.44 ppm, d, 1H <i>J</i>=8.00 Hz.</p> <p>C₄ :8.47 ppm, dd, 1H <i>J</i>₁= 2.40 Hz <i>J</i>₂=2.40 Hz</p> <p>C₂:8.83 ppm, s, 1H.</p>	<p>C₃, C₅: 7.95-8.10 ppm, m, 5H.</p> <p>C₂, C₆: 8.24-8.30 ppm, m, 3H.</p>	<p>C₆: 7.57 ppm, dd, 1H, <i>J</i>₁= 2.00 Hz <i>J</i>₂=2.00 Hz.</p> <p>C₃, C₅: 7.95-8.10 ppm, m, 5H.</p>	<p>C_α: 7.95–8.10 ppm, m, 5H</p> <p>C_β=8.24–8.30 ppm, m, 3H.</p>	NH=10.94 ppm

[VIII]	<p>C₅: 7.87 ppm, t, 2H</p> <p>C₆: 8.43 ppm, d, 1H J=8.00 Hz</p> <p>C₄: 8.47 ppm, dd, 1H J₁= 1.20 Hz J₂=2.40 Hz</p> <p>C₂: 8.82 ppm, s, 1H.</p>	<p>C₃, C₅: 8.01 ppm, d, 2H, J= 8.80 Hz.</p> <p>C₂, C₆: 8.25 ppm, d, 2H, J= 8.80 Hz.</p>	<p>C₅: 7.72 ppm, d, 1H, J= 2.80 Hz</p> <p>C₆: 7.87 ppm, t, 2H.</p> <p>C₃: 8.28 ppm, d, 1H, J= 1.60 Hz</p>	<p>C_α: 7.69 ppm, d, 1H, J=16.00 Hz.</p> <p>C_β=8.08 ppm, d, 1H, J=15.60 Hz.</p>	NH=10.90 ppm
[IX]	<p>C₅: 7.87 ppm, t, 1H J₁= 8.00 Hz J₂=8.00 Hz.</p> <p>C₆: 8.44 ppm, d, 1H J=8.00 Hz</p> <p>C₄: 8.48 ppm, dd, 1H J₁= 1.60 Hz J₂=1.60 Hz</p> <p>C₂: 8.83 ppm, s, 1H.</p>	<p>C₃, C₅: 8.03 ppm, d, 2H, J= 8.80 Hz.</p> <p>C₂, C₆: 8.26 ppm, d, 2H, J= 8.80 Hz.</p>	<p>C₂, C₆: 7.78-7.84 ppm, m, 3H.</p> <p>C₃, C₅: 8.11-8.15 ppm, m, 3H.</p>	<p>C_α: 7.78-7.84 ppm, m, 3H.</p> <p>C_β=8.11-8.15 ppm, m, 3H.</p>	NH=10.94 ppm
[X]	<p>C₅: 7.85 ppm, t, 1H J₁= 7.60 Hz J₂=8.00 Hz.</p> <p>C₄, C₆: 8.44 ppm, d, 2H</p> <p>C₂: 8.85 ppm, s, 1H.</p>	<p>C₃, C₅: 7.95-8.02 ppm, m, 5H.</p> <p>C₂, C₆: 8.21 ppm, d, 2H, J= 8.40 Hz.</p>	<p>C₃, C₅: 7.40 ppm, d, 2H, J= 7.60 Hz.</p> <p>C₂, C₆: 7.95-8.02 ppm, m, 5H.</p>	<p>C_α: 7.75 ppm, d, 1H, J= 16.00 Hz.</p> <p>C_β=7.95-8.02 ppm, m, 5H.</p>	NH=10.93 ppm
[XI]	<p>C₅: 7.84-7.90 ppm, m, 4H.</p> <p>C₆: 8.44 ppm, d, 1H, J=8.00 Hz</p> <p>C₄: 8.48 ppm, dd, 1H, J₁= 2.00 Hz J₂=2.40 Hz</p> <p>C₂: 8.83 ppm, s, 1H.</p>	<p>C₃, C₅: 8.01 ppm, d, 2H, J= 8.80 Hz.</p> <p>C₂, C₆: 8.22 ppm, d, 2H, J= 8.80 Hz.</p>	<p>C₃, C₅: 7.04 ppm, d, 2H, J= 8.80 Hz.</p> <p>C₂, C₆: 7.84-7.90 ppm, m, 4H.</p>	<p>C_α: 7.73 ppm, d, 1H, J= 15.60 Hz.</p> <p>C_β=7.84-7.90 ppm, m, 4H.</p>	NH=10.91 ppm.

[XII]	<p>C₅: 7.84-7.90 ppm, m, 3H.</p> <p>C₆: 8.44 ppm, d, 1H, J=8.00 Hz</p> <p>C₄: 8.48 ppm, dd, 1H, J₁= 1.60 Hz J₂=1.60 Hz</p> <p>C₂: 8.83 ppm, s, 1H.</p>	<p>C₃, C₅: 8.02 ppm, d, 2H,</p> <p>J= 8.80 Hz.</p> <p>C₂, C₆: 8.23 ppm, d, 2H, J= 8.80 Hz.</p>	<p>C₃, C₅: 7.33 ppm, d, 2H,</p> <p>J= 8.40 Hz.</p> <p>C₂, C₆: 7.84-7.90 ppm, m, 3H.</p>	<p>C_α: 7.72 ppm, d, 1H,</p> <p>J= 15.20 Hz.</p> <p>C_β=7.94 ppm, d, 1H,</p> <p>J= 15.60 Hz.</p>	<p>NH=10.94 ppm</p>
[XIII]	<p>C₅: 7.82-7.90 ppm, m, 2H.</p> <p>C₆: 8.45 ppm, d, 1H, J=3.60 Hz</p> <p>C₄: 8.48 ppm, d, 1H, J= 8.40 Hz</p> <p>C₂: 8.83 ppm, s, 1H.</p>	<p>C₃, C₅: 8.04 ppm, d, 2H,</p> <p>J= 8.40 Hz.</p> <p>C₂, C₆: 8.27-8.32 ppm, m, 4H,</p>	<p>C₂, C₆: 8.18-8.22 ppm, m, 3H.</p> <p>C₃, C₅: 8.27-8.32 ppm, m, 4H,</p>	<p>C_α: 7.82-7.90 ppm, m, 2H.</p> <p>C_β=8.18-8.22 ppm, m, 3H.</p>	<p>NH=10.93 ppm</p>

Tablo A7. Bileşik [VIII] karbon türü, karbon değeri ve hidrojen değeri

NUMARALANDIRMA	C TÜRÜ	C DEĞERİ	H DEĞERİ
1	C	148,21	----
2	CH	123,04	-----
3	C	136,33	-----
4	CH	134,79	8,43
5	CH	130,71	7,85
6	CH	126,9	8,46
7	C	164,26	-----
8	N-H	-----	10,90
9	C	133,09	-----
10	CH	120,26	8,01
11	CH	130,36	8,25
12	C	143,84	-----
13	CH	130,36	8,25
14	CH	120,26	8,01
15	C=O	187,82	-----
16	CH	141,14	7,69
17	CH	124,44	8,09
18	C	136,13	-----
19	CH	130,54	8,28
20	C-Cl	132,29	-----
21	C-Cl	133,22	-----
22	CH	129,57	7,87
23	CH	131,42	7,72

Tablo A8. Bileşik [VIII] yapısının HETCOR spektrumunda çakıştırılması ile oluşan etkileşimlerin Karbon ve Hidrojen Numaraları

Etkileşim No	Karbon no	Hidrojen No
1	6	2
2	4	2
3	1	2
4	7	2
5	15	13
6	15	17
7	15	16
8	7	4
9	18	17
10	12	14
11	9	14
12	1	5
13	18	22

Tablo A9. Bileşik [VIII] yapısının HMBC spektrumunda çakıştırılması ile oluşan etkileşimlerin Karbon ve Hidrojen Numaraları

Etkileşim No	Karbon ve Hidrojen No
1	14
2	2
3	17
4	6
5	22
6	13
7	19
8	5
9	23
10	4
11	16