

**2-ALKOKSİ-4-ARİL-5H-İNDEN[1,2-*b*]
PİRİDİN-3-KARBONİTRİL TÜREVLERİNİN
K₂CO₃ KATALİZLİ SENTEZİ VE
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Şahin ÖZTÜRK

**Y. Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Prof. Dr. Mustafa CEYLAN
2012
Her hakkı saklıdır**

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2-ALKOKSİ-4-ARİL-5*H*-İNDEN[1,2-*b*]
PİRİDİN-3-KARBONİTRİL TÜREVLERİNİN
K₂CO₃ KATALİZLİ SENTEZİ VE
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Şahin ÖZTÜRK

TOKAT
2012

Her Hakkı Saklıdır

Prof. Dr. Mustafa CEYLAN danışmanlığında, Şahin ÖZTÜRK tarafından hazırlanan bu çalışma 21/06/2012 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile çokluğu ile Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Mustafa CEYLAN

Üye: Yrd. Doç. Dr. M. Burcu GÜRDERE

Üye: Yrd. Doç. Dr. Kıymet BERKİL AKAR

İmza :

İmza :

İmza :

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Doç. Dr. Naim ÇAĞMAN

Enstitü Müdürü

03.10.2012

TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Şahin ÖZTÜRK

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

2-ALKOKSİ-4-ARİL-5H-İNDEN[1,2-*b*] PİRİDİN-3-KARBONİTRİL TÜREVLERİNİN K₂CO₃ KATALİZLİ SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Şahin ÖZTÜRK

Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa CEYLAN

Bu çalışmada ilk olarak 1-indanon (**1**) ile ilgili aromatik aldehitler (**2a-e**) oda şartlarında, bazik ortamda aldol kondenzasyonu (Claisen-Schmidt) yöntemiyle etkileştirilerek 2-benziliden-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on (kalkon) türevleri (**3a-e**) sentezlendi. Çalışmanın ikinci aşamasında sentezlenen kalkon türevleri, etanol veya metanol içerisinde, malononitril ve K₂CO₃ varlığında 16 saat boyunca reflüks edilmesiyle yeni 2-alkoksi siyanopiridin türevleri (**4a-e**, **5a-e**) elde edildi. Elde edilen kalkon ve siyanopiridin türevleri kromatografik yöntemler ile saflaştırıldıktan sonra spektroskopik metotlar (NMR, IR) kullanılarak yapıları aydınlatıldı. Son olarak, sentezlenen 2-etoksi siyanopiridin türevlerinin (**4a-e**) antimikrobiyal aktiviteleri beş insan patojeni bakteriye karşı *in vitro* ortamda test edildi. Bu testlerde, pozitif kontrol olarak Penisilin G ve Seftriakson antibiyotikleri kullanıldı. Test edilen bileşiklerin MİK (minimum inhibisyon konsantrasyonu) değerleri makro dilüsyon metodu kullanılarak belirlendi.

2012, 82 Sayfa

Anahtar Kelimeler: 1-indanon, Kalkon, Piridin, Siyanopiridin, Malononitril, Antimikrobiyal aktivite

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

2-ALKOXY-4-ARYL-5*H*-INDENO[1,2-*b*] PYRIDINE-3-KARBONITRIL DERIVATIVES CATALYZED SYNTHESIS OF K₂CO₃ AND ANALYSIS OF BIOLOGICAL ACTIVITIES

Şahin ÖZTÜRK

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

Supervisor: Prof. Dr. Mustafa CEYLAN

In this study, firstly, 2-benzylidene-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one (chalcone) derivatives (**3a-e**) were synthesized by reacting 1-indanone with aromatic aldehydes (**2a-e**) with aldol condensation in basic medium (Claisen-Schmidt) method at room conditions. In the second stage of the study, new 2-alkoxy cyanopyridine derivatives (**4a-e**, **5a-e**) were obtained, in ethanol or methanol, to reflux for 16 hours in the presence of malononitrile and K₂CO₃. The structures of obtained chalcone derivatives were characterized using spectroscopic methods (NMR, IR). Finally, antimicrobial activities of synthesized 2-ethoxy cyanopyridine derivatives (**4a-e**) were tested *in vitro* against five human pathogenic bacteria. Penicillin G and Ceftriaxone antibiotics were used as positive control in these tests. MIC (minimum inhibition concentration) values of tested compounds were determined using macro dilution method.

Year: 2012, Pages: 82

Keywords: 1-indanone, Chalcone, Pyridine, Cyanopyridine, Malononitrile, Antimicrobial activity.

ÖNSÖZ

Çalışmalarım süresince eşsiz sabrı, bilgisi ve deneyimleri ile karşılaştığım zorlukların üstesinden gelmemde emeği olan danışman hocam Prof. Dr. Mustafa CEYLAN'a,

Laboratuar çalışmalarım boyunca yanımda olan ve her konuda yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Dr. Hayrettin GEZEĞEN'e,

Kişisel görüş ve önerileri ile beni destekleyen Yrd. Doç. Dr. M. Burcu GÜRDERE'ye, Yrd. Doç. Dr. Yakup BUDAK' a ve Öğr. Gör. Dr. Esra FINDIK'a

Ve aileme sonsuz teşekkürler...

Şahin ÖZTÜRK

Tokat, 2012

**Bu tez çalışması;
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından (Proje No: 2011/107) desteklenmiştir.**

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
SİMGE ve KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
ŞEMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	3
2.1. İndanonlar	3
2.2. Piridinler	6
2.2.1. Siyanopiridinler	10
2.2.2. Siyanopiridinlerin Sentez Yöntemleri	16
3. MATERYAL ve YÖNTEM	24
3.1. Kullanılan Materyaller	24
3.1.1. Araç ve Malzemeler	24
3.1.2. Kimyasal Maddeler	24
3.1.3. Saflaştırma	24
3.1.4. Spektroskopik Yöntemler	25
3.2. Saflaştırma Yöntemleri	25
3.2.1. Kolon Kromatografisi	25
3.2.2. Kristallendirme	25
3.3. Antimikrobiyal Çalışma.....	25
3.3.1. Mikroorganizmalar	25
3.3.2. Makrodilüsyon Yöntemi	26
3.4. Sentezler için Genel Yöntemler	27
3.4.1. 2-benziliden-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem	27
3.4.2. 2-Alkoksi-4-aril-5 <i>H</i> -indenof[1,2- <i>b</i>]piridin-3-karbonitril Türevlerinin K ₂ CO ₃ Katalizli Sentezi için Genel Yöntem	28

3. BULGULAR ve TARTIŞMA	29
4.1. 2-(benzaldehit)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on Türevleri (3a-e)	29
4.1.1. 2-(4-metoksibenzaldehit)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (3a) Sentezi	30
4.1.2. 2-(4-metilbenzaldehit)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (3b) Sentezi.....	33
4.1.3. 2-(4-klorobenzaldehit)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (3c) Sentezi.....	34
4.1.4. 2-(3-bromobenzaldehit)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (3d) Sentezi	34
4.1.5. 2-(benzaldehit)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (3e) Sentezi	35
4.2. 2-Alkoksi-4-aril-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridin-3-karbonitril Türevleri(4a-b, 5a-b) 35	
4.2.1. 2-Etoksi-4-aril-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridin-3-karbonitril Türevleri (4a-b).....	35
4.2.1.1. 2-Etoksi-4-(4-metoksifenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3-Karbonitril Sentezi (4a).....	36
4.2.1.2. 2-Etoksi-4-(<i>p</i> -tolil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridin-3-Karbonitril Sentezi (4b).....	39
4.2.1.3. 2-Etoksi-4-(4-klorofenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridin-3-Karbonitril Sentezi (4c) 40	
4.2.1.4. 2-Etoksi-4-(3-bromofenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridin-3-Karbonitril Sentezi (4d).....	40
4.2.1.5. 2-Etoksi-4-(fenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridin-3-Karbonitril Sentezi (4e)	41
4.2.2. 1,3-2-Metoksi-4-aril-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridin-3-Karbonitril Türevleri (5a-b) 41	
4.2.2.1. 2-Metoksi-4-(4-metoksifenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3-Karbonitril Sentezi (5a)	43
4.2.2.2. 2-Metoksi-4-(<i>p</i> -tolil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3-Karbonitril Sentezi (5b) ..	46
4.2.2.3. 2-Metoksi-4-(4-klorofenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3-Karbonitril Sentezi (5c).....	47
4.2.2.4. 2-Metoksi-4-(3-bromofenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3-Karbonitril Sentezi (5d).....	47
4.2.2.5. 2-Metoksi-4-(fenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3-Karbonitril Sentezi (5e).....	48
4.3. Sentezlenen 2-Alkoksi Siyanopiridinlerin (4 a-e) Antimikrobiyal Aktivite Testleri	48
5. SONUÇ ve TARTIŞMA	51
KAYNAKLAR	53
EK 1	59
SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN NMR ve IR SPEKTRUMLARI.....	59
ÖZGEÇMİŞ	83

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler	Açıklama
δ	: Kimyasal Kayma
d	: Dublet
dd	: Dubletin dubleti
ddd	: Dubletin dubletin dubleti
Hz	: Hertz
J	: Etkileşme sabiti
m	: Multiplet
s	: Singlet
q	: Kuartet
t	: Triplet
°C	: Santigrat derece

Kısaltmalar	Açıklama
AcOH	: Asetik asit
CCl ₄	: Karbontetraklorür
CDCl ₃	: Dötorokloroform
CH ₂ Cl ₂	: Metilen klorür
CHCl ₃	: Kloroform
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
EtOH	: Etanol
HCl	: Hidroklorik asit
IR	: Infrared
NaOH	: Sodyum hidroksit
Na ₂ SO ₄	: Sodyum sülfat

K_2CO_3	: Potasyum karbonat
KCl	: Potasyum klorür
KO <i>t</i> -Bu	: Potasyum tersiyer bütoksit
$NH_4CH_3CO_2$: Amonyum asetat
NH_4Cl	: Amonyum klorür
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
<i>p</i> -	: para konumda
ppm	: Milyonda bir kısım (NMR spektrumunda ölçü birimi)

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 4.1.	2-(4-metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (3a) Bileşiğine ait ¹ H- NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)..... 31
Şekil 4.2.	2-(4-metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (3a) Bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)..... 32
Şekil 4.3.	2-(4-metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (3a) Bileşiğine ait IR Spektrumu 33
Şekil 4.4.	2-Etoksi-4-(4-metoksifenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3- Karbonitril (4a) Bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)..... 37
Şekil 4.5.	2-Etoksi-4-(4-metoksifenil)-5 <i>H</i> -inden[1,2- <i>b</i>]piridine-3-Karbonitril (4a) Bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl ₃) 38
Şekil 4.6.	2-Etoksi-4-(4-metoksifenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3- Karbonitril (4a) Bileşiğine ait IR Spektrumu..... 39
Şekil 4.7.	2-Metoksi-4-(4-metoksifenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3- Karbonitril (5a) Bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl ₃) 44
Şekil 4.8.	2-Metoksi-4-(4-metoksifenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3- Karbonitril (5a) Bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl ₃) 45
Şekil 4.9.	2-Metoksi-4-(4-metoksifenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3- Karbonitril (5a) Bileşiğine ait IR Spektrumu..... 46
Şekil 1.1.	(a) 2-(4-metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (3a) Bileşiğine ait ¹ H- NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)..... 60
Şekil 1.1.	(b) 2-(4-metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (3a) Bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)..... 60
Şekil 1.1.	(c) 2-(4-metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (3a) Bileşiğine ait IR Spektrumu 61
Şekil 1.2.	(a) 2-(4-metilbenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on' un (3b) ¹ H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)..... 61

Şekil 1.2.	(b) 2-(4-metilbenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on' un (3b) ¹³ C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl ₃).....	62
Şekil 1.2.	(c) 2-(4-metilbenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on' un (3b) IR Spektrumu	62
Şekil 1.3.	(a) 2-(4-klorobenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on' un (3c) ¹ H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl ₃).....	63
Şekil 1.3.	(b) 2-(4-klorobenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on' un (3c) ¹³ C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl ₃).....	63
Şekil 1.3.	(c) 2-(4-klorobenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on'un (3c) IR Spektrumu	64
Şekil 1.4.	(a) 2-(3-bromobenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on' un (3d) ¹ H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl ₃).....	64
Şekil 1.4.	(b) 2-(3-bromobenziliden)-2,3-dihidroinden-1-on' un (3d) ¹³ C- NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	65
Şekil 1.4.	(c) 2-(3-bromobenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on' un (3d) IR Spektrumu	65
Şekil 1.5.	(a) 2-(benziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on' un (3e) ¹ H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl ₃).....	66
Şekil 1.5.	(b) 2-(benziliden)-2,3- dihidro-1 <i>H</i> -inden -1-on' un (3e) ¹³ C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl ₃).....	66
Şekil 1.5.	(c) 2-(benziliden)-2,3- dihidro-1 <i>H</i> -inden -1-on' un (3e) IR Spektrumu	67
Şekil 1.6.	(a) 2-Etoksi-4-(4-metoksifenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3- Karbonitril' in (4a) ¹ H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	67
Şekil 1.6.	(b) 2-Etoksi-4-(4-metoksifenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3- Karbonitril' in (4a) ¹³ C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	68
Şekil 1.6.	(c) 2-Etoksi-4-(4-metoksifenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3- Karbonitril' in (4a) IR Spektrumu	68
Şekil 1.7.	(a) 2-Etoksi-4-(<i>p</i> -tolyl)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridin-3-Karbonitril' in (4b) ¹ H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	69
Şekil 1.7.	(b) 2-Etoksi-4-(<i>p</i> -tolyl)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridin-3-Karbonitril' in (4b) ¹³ C- NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	69

Şekil 1.7.	(c) 2-Etoksi-4-(<i>p</i> -tolyl)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridin-3-Karbonitril' in (4b) IR Spektrumu	70
Şekil 1.8.	(a) 2-Etoksi-4-(4-klorofenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridin-3- Karbonitril'in (4c) ¹ H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	70
Şekil 1.8.	(b) 2-Etoksi-4-(4-klorofenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridin-3- Karbonitril'in (4c) ¹³ C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl ₃) ..	71
Şekil 1.8.	(c) 2-Etoksi-4-(4-klorofenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridin-3- Karbonitril'in (4c) IR Spektrumu.....	71
Şekil 1.9.	(a) 2-Etoksi-4-(3-bromofenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridin-3- Karbonitril' in (4d) ¹ H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl ₃).....	72
Şekil 1.9.	(b) 2-Etoksi-4-(3-bromofenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridin-3- Karbonitril' in (4d) ¹³ C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl ₃).....	72
Şekil 1.9.	(c) 2-Etoksi-4-(3-bromofenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridin-3- Karbonitril' in (4d) IR Spektrumu	73
Şekil 1.10.	(a) 2-Etoksi-4-(fenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridin-3-Karbonitril' in (4e) ¹ H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	73
Şekil 1.10.	(b)2-Etoksi-4-(fenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridin-3-Karbonitril' in (4e) ¹³ C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	74
Şekil 1.10.	(c)2-Etoksi-4-(fenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridin-3-Karbonitril' in (4e) IR Spektrumu.....	74
Şekil 1.11.	(a) 2-Metoksi-4-(4-metoksifenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3- Karbonitril' in (5a) ¹ H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	75
Şekil 1.11.	(b)2-Metoksi-4-(4-metoksifenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3- Karbonitril' in (5a) ¹³ C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	75
Şekil 1.11.	(c) 2-Metoksi-4-(4-metoksifenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3- Karbonitril' in (5a) IR Spektrumu.....	76
Şekil 1.12.	(a)2-Metoksi-4-(<i>p</i> -tolyl)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3-Karbonitril' in (5b) ¹ H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	76
Şekil 1.12.	b)2-Metoksi-4-(<i>p</i> -tolyl)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3-Karbonitril' in (5b) ¹³ C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	77
Şekil 1.12.	(c)2-Metoksi-4-(<i>p</i> -tolyl)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3-Karbonitril' in (5b) IR Spektrumu	77

Şekil 1.13.	(a) 2-Metoksi-4-(4-klorofenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3-Karbonitril' in (5c) ¹ H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl ₃).....	78
Şekil 1.13.	(b) 2-Metoksi-4-(4-klorofenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3-Karbonitril' in (5c) ¹³ C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	78
Şekil 1.13.	(c) 2-Metoksi-4-(4-klorofenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3-Karbonitril' in (5c) IR Spektrumu.....	79
Şekil 1.14.	(a) 2-Metoksi-4-(3-bromofenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3-Karbonitril' in (5d) ¹ H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	79
Şekil 1.14.	(b) 2-Metoksi-4-(3-bromofenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3-Karbonitril' in (5d) ¹³ C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	80
Şekil 1.14.	(c) 2-Metoksi-4-(3-bromofenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3-Karbonitril' in (5d) IR Spektrumu	80
Şekil 1.15.	(a) 2-Metoksi-4-(fenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3-Karbonitril' in (5e) ¹ H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	81
Şekil 1.15.	(b) 2-Metoksi-4-(fenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3-Karbonitril' in (5e) ¹³ C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	81
Şekil 1.15.	(c) 2-Metoksi-4-(fenil)-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridine-3-Karbonitril' in (5e) IR Spektrumu.....	82

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1.	2-Amino-3-siyano-6-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-4-fenilpiridin türevleri..... 12
Çizelge 2.2.	Farklı Alkol Çözücülerıyla Malononitril ile Kalkonun (70) Reaksiyonu 18
Çizelge 2.3.	Amonyum Asetat Varlığında Sentezlenen Siyanopiridin Türevlerinin Farklı Yapıları 22
Çizelge 4.1.	2-(Benziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on Bileşiklerinin Türevleri.. 30
Çizelge 4.2.	2-Etoksi-4-aril-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridin-3-karbonitril (4a-b) Bileşiklerinin Türevleri 36
Çizelge 4.3.	2-Metoksi-4-aril-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridin-3-karbonitril (5a-b) Bileşiklerinin Türevleri 42
Çizelge 4.4.	Sentezlenen hetero halkalı bileşiklerin minimum inhibisyon konsantrasyonları (µg/ ml) 49

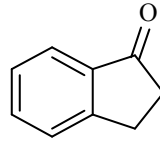
ŞEMALAR DİZİNİ

Sayfa

Şema 1.1.	2-benziliden-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on Türevlerinin Sentezi	2
Şema 1.2.	2-Alkoksî Siyanopiridin Türevlerinin Sentezi (4a-e, 5a-e).....	2
Şema 2.1.	3-Amino-6-bromofuro[3,2- <i>b</i>]piridin-2-karboksiamid'in sentezi.....	8
Şema 2.2.	2,4,6-Triarilpiridin Türevlerinin Sentezi-1	9
Şema 2.3.	2,4,6-Triarilpiridin Türevlerinin Sentezi-2	10
Şema 2.4.	Amonyum asetat varlığında Siyanopiridin Türevlerinin Sentezi.....	16
Şema 2.5.	2-alkoksî-4-aril-6-ferrosenil-3-siyanopiridinlerin Sentezi.....	17
Şema 2.6.	Nikotinonitril Türevlerinin Sentezi-1	19
Şema 2.7.	Nikotinonitril Türevlerinin Sentezi-2	20
Şema 2.8.	2-amino-3-siyanopiridin'in Tek Basamakta Yb(PFO) ₃ Katalizli Sentezi... 21	
Şema 2.9.	Yb(PFO) ₃ Katalizli 2-amino-3-siyanopiridin'in Sentezinin Reaksiyon Mekanizması.....	22
Şema 2.10.	2-Amino-3-siyanopiridin Sentez Yöntemi.....	23
Şema 2.11.	2-Amino-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitril Sentezi	23
Şema 3.1.	2-benziliden-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on Bileşiklerinin Sentezi İçin Genel Yöntem.....	27
Şema 3.2.	2-Alkoksî Siyanopiridin Türevlerinin (4a-e, 5a-e) Sentezi İçin Genel Yöntem	28
Şema 4.1.	2-Benziliden-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on Türevleri (3a-e)	29
Şema 4.2.	2-Etoksi-4-aril-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridin-3-karbonitril Türevleri (4a-e)... 35	
Şema 4.3.	2-Metoksi-4-aril-5 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]piridin-3-karbonitril Türevleri (5a-b) 41	
Şema 5.1.	2-Benziliden-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (3a-e) Bileşiklerinin Sentezi ... 51	
Şema 5.2.	2-Alkoksî Siyanopiridin (4a-e, 5a-e) Bileşiklerinin Sentezi.....	52

1. GİRİŞ

İndanon (1), indan iskeletinden türemiş olup beşli halkasında bir karbonil grubu bulunan siklopentanon ve benzen halkasından ibaret bir bileşiktir.

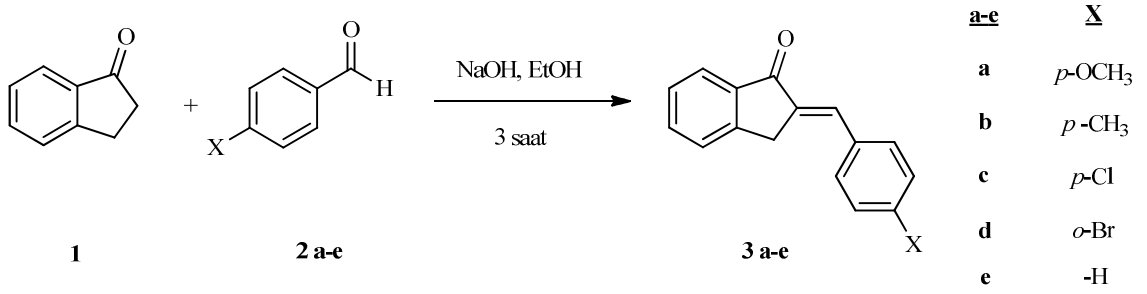


1

İndanonlar gibi aromatik bir kısım içeren karboksiklik bileşikler, farmakolojik özellik sergileyen bileşiklerin önemli bir bileşenidir ve sık sık sentezlerde başlangıç maddesi olarak kullanılırlar. İndanon türevleri kanser ve Alzheimer bozuklukları gibi hastalıkların tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadırlar. İndanonlar aynı zamanda, ilaç ara ürünü (Pinkerton ve ark., 2005), olefinik polimerizasyon katalizörlerinin ligantları ve diskotik sıvı kristaller olarak kullanılmaktadırlar (Saxena ve ark., 2008).

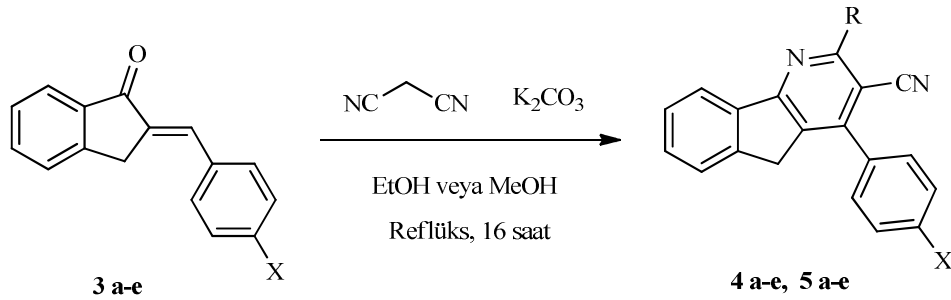
Diğer taraftan piridin ve türevleri, kimya endüstrisinde boyar madde, pestisid ve farmasötik ürünlerin üretiminde (Kaiser ve ark., 1996) kullanılan en popüler N-heteroaromatikler olup pek çok farklı türevlerinin biyolojik aktivite (Gholap ve ark., 2007) gösterdikleri bilinmektedir. Farklı aril ve alkil grupları içeren siyanopiridinlerin de antimikrobiyal (Moussa ve ark., 1983), antihipertansif (yüksek kan basıncını düşürücü) (Baldwin ve ark., 1980), kardiyovasküler (Krauze ve ark., 1985), ateş düşürücü, ağrı kesici (Manna ve ark., 1999), IKK- β inhibitörü gibi özelliklere sahip oldukları belirlenmiştir.

Bu çalışmada, hem indan hem de piridin halkasını tek bir yapıda barındıran yeni bir bileşik sınıfının (2-alkoksi-4-aril-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-karbonitril) sentezi hedeflenmiştir. Bu amaç doğrultusunda, önce 1-indanon farklı benzaldehyt türevleri ile kondanzen edilerek yeni kalkon tipi α,β -doymamış karbonil bileşikler sentezlendi.



Şema 1.1. 2-Benziliden-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on Türevlerinin Sentezi (**3a-e**)

İkinci aşamada ise elde edilen kalkon türevleri alkol içerisinde (MeOH veya EtOH) malononitril ve K₂CO₃ varlığında 16 saat reflüks edilerek indanon halkası içeren 2-alkoksi siyanopiridin (**4a-e**, **5a-e**) türevleri (2-alkoksi-4-aril-5*H*-inden[1,2-*b*]piridin-3-karbonitril) elde edildi.



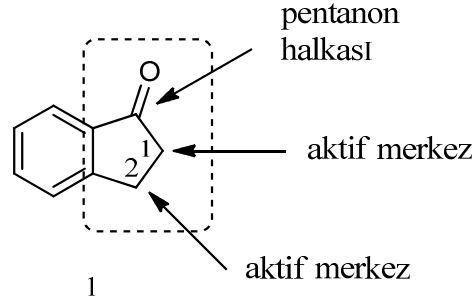
<u>4a-e</u>	<u>X</u>	<u>R</u>	<u>5a-e</u>	<u>X</u>	<u>R</u>
a	<i>p</i> -OCH ₃	-OCH ₂ CH ₃	a	<i>p</i> -OCH ₃	-OCH ₃
b	<i>p</i> -CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	b	<i>p</i> -CH ₃	-OCH ₃
c	<i>p</i> -Cl	-OCH ₂ CH ₃	c	<i>p</i> -Cl	-OCH ₃
d	<i>o</i> -Br	-OCH ₂ CH ₃	d	<i>o</i> -Br	-OCH ₃
e	-H	-OCH ₂ CH ₃	e	-H	-OCH ₃

Şema 1.2. 2-Alkoksi Siyanopiridin Türevlerinin Sentezi (**4a-e**, **5a-e**)

Son aşamada ise elde edilen siyanopiridinlerden etoksi türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri beş insan patojeni mikroorganizmaya karşı minimum inhibisyon konsantrasyonları (mikrodülüsyon) yöntemi kullanılarak test edildi.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

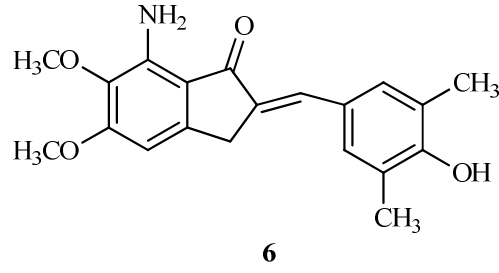
2.1. İndanonlar



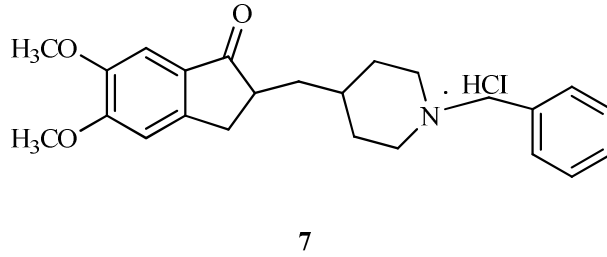
1-İndanon (1) yapısında siklopentanon ve benzen bulunduran bir bileşiktir. Siklopentanon halkası karbonil grubu benzilik ve α -keto hidrojen atomları içerdiğinden çok yönlü bir aktiviteye sahiptir. Bu yüzden 1-indanon karbonil grubu üzerinden katılma reaksiyonu gerçekleşirken, benzilik konumda radikalik yer değiştirmeler ve α -hidrojen atomunun asitliğinden faydalanılarak da kondenzasyon reaksiyonları verirler. İndanonlar gibi aromatik bir kısım içeren karboksiklik bileşikler, değişik farmakolojik özellik sergileyen bileşiklerin önemli bir bileşenidir ve sık sık sentezlerde başlangıç maddesi olarak kullanılırlar.

İndanon ve türevleri, biyoaktif moleküller olup kanser ve Alzheimer bozuklukları gibi hastalıkların tedavisinde kullanılırlar. İndanonlar aynı zamanda, ilaç ara ürünü, olefinik polimerizasyon katalizörlerinin ligantları ve discotik sıvı kristaller olarak kullanılmaktadır (Saxena ve ark., 2008).

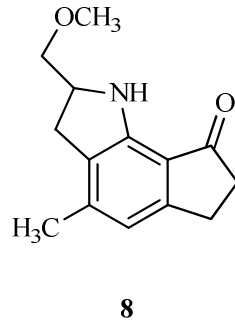
Örneğin, İdanocine (6) ve bunun türevleri ilaç dayanıklılığını artırıcı özelliğe sahiptirler (Leoni ve ark., 2000).



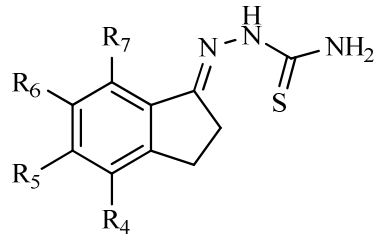
Dimetoksi indanon türevinden çıkılarak sentezlenen Aricept (Donepezil Hidroklit), 5,6-dimetoksi-1-indanon'un (7), Alzheimer ve akıl hastalığının önlenmesinde ılımlı bir tedavi için kullanılmaktadır (Saxena ve ark., 2008).



Dilemmaone A (8), bitkilerden izole edilmiş bir diğer indanon türevi olup bu bileşiğin önemli ölçüde anti kanser aktivitesi gösterdiği belirlenmiştir (Beukes ve ark., 1998).



Bunların yanı sıra, Finkielstein ve ark., (2008) 1-indanonun tiyosemikarbazon türevlerinin hepatit C virüsü için örnek model olarak gösterilen BVD (Bovine Viral Diarrhoea) virüsüne karşı antiviral aktivite gösterdiğini gözlemlemiştir.



R₄: -H, -CH₃, -Br, -OCH₃

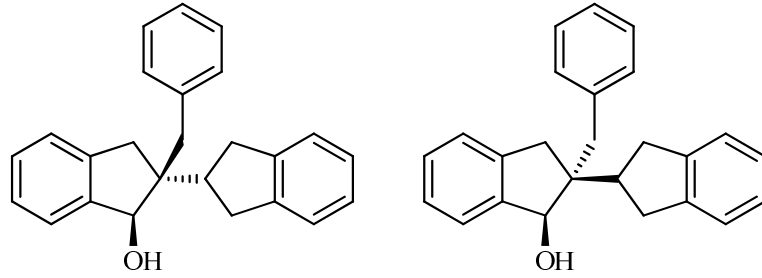
R₅: -H, -CH₃, -Br, -OCH₃, -Cl

R₆: -H, -CH₃, -Cl, -OCH₃

R₇: -H, -CH₃

9

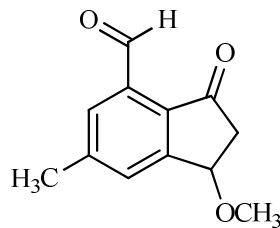
Sheridan ve ark., (2009), ise 1- indanondan çıkararak sentezledikleri 2-benzil-2,3-dihidro-2-(1*H*-inden-2-il)-1*H*-inden-1-ol (10-11) diastereoizomerik ürünlerin *in vivo* ve *in vitro* ortamlarda önemli ölçüde anti-inflammatör (iltihap sökücü) aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir.



10

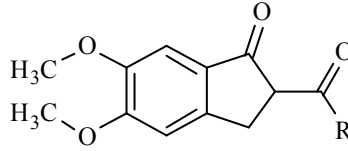
11

Nagle ve ark. (2000), filamentöz deniz siyano bakterisi olan *Lingbia majuscula*' dan yeni bir indanon türevi izole etmiş ve bu bileşiğin *in vitro* ortamda Hep3B insan karaciğer tümörü hücrelerinde, VEGF geninin hipoksia ile indüklenen aktivasyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir (Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) önemli bir tümör anjiyogenezi düzenleyicisidir).



12

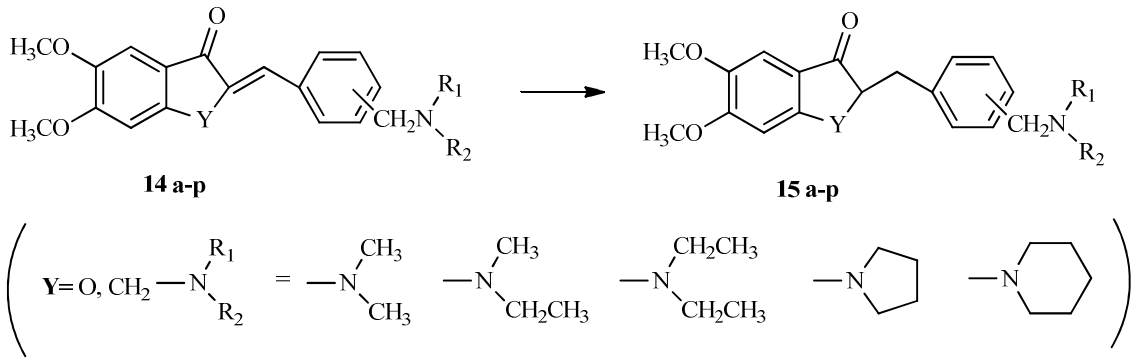
Ali ve ark. (2009), sentezlemiş oldukları indanon türevlerinin (2-aril-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on), antimikobakteriyal olarak mikobakterium tüberküloz H37Rv ve INH (isonikotinihidrazin) dirençli M. tüberküloz' a karşı aktif olduklarını belirlemişlerdir.



13 a-n

R =	13 a-g	13 h-n
	a : 4-Metoksi fenil-	h : 2-Kloro fenil-
	b : 4-Kloro fenil-	i : 2,6-Dikloro fenil-
	c : 4-Dimetil aminofenil-,	j : 3-Nitro fenil-
	d : Fenil	k : Firil-
	e : 3,4-Dimetoksi fenil-	l : Tiyofenil
	f : 3,4,5-Trimetoksi fenil-	m : 4-Bromo fenil-
	g : 4-Floro fenil-	n : 4-Siyano fenil-

Sheng ve ark., (2009) yeni indanon türevleri sentezleyerek, in vitro ortamda AChE inhibitör aktivitelerini test etmiş ve bir çoğunun rivastigmin için üstün AChE inhibitör aktivite gösterdiklerini belirlemişlerdir.

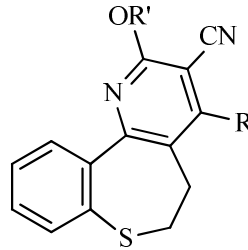


2.2. Piridinler

Doymuş ve kısmen doymuş piridin türevleri, doğal olarak da bulunan NAD nükleotidler, piridoksol (vitamin B₆) ve piridin alkaloidlerden dolayı ilgi odağı

olmuşlardır (Balasubramanian ve ark., 1996). Piridin türevleri ilaç olarak (antimalarial, vasodilatör, anestetik, antikonvülsan, antiepileptik olarak), boyalarda, katkı maddesi olarak (antioksidan olarak), tarım ilaçlarında (fungusidal, pestisidal ve herbisidal olarak), veterinerlik de (antelmintik, antibakteriyel, antiparaziter olarak), kalitatif ve kantitatif analizlerde (Kim ve ark., 2004) ve bazı piridin türevleri ise π -stacking (kordine) yeteneklerinden dolayı supramoleküler kimyada kullanılmaktadır (Constable ve ark., 2000).

Girgis ve ark., (2007) [1]-benzotiyofen[5,4-*b*]piridin-3-karbonitril (16a-n) türevlerini sentezleyerek, bunların anti-inflamatuar özelliklerini incelemiştir. Fareler üzerinde yaptıkları testlerde, sentezlenen bileşiklerin önemli ölçüde anti inflammatör aktivitelere sahip olduklarını belirlemiştir.



16 a-n,

R = 16 a-n

- a:** C₆H₅
- b:** C₆H₅
- c:** 4-ClC₆H₄
- d:** 4-ClC₆H₄
- e:** 4-BrC₆H₄
- f:** 4-BrC₆H₄
- g:** 4-FC₆H₄
- h:** 4-FC₆H₄
- i:** 4-H₃CC₆H₄
- j:** 4-H₃CC₆H₄
- k:** 4-H₃COC₆H₄
- l:** 4-H₃COC₆H₄
- m:** 2-tienil
- n:** 2-furanil

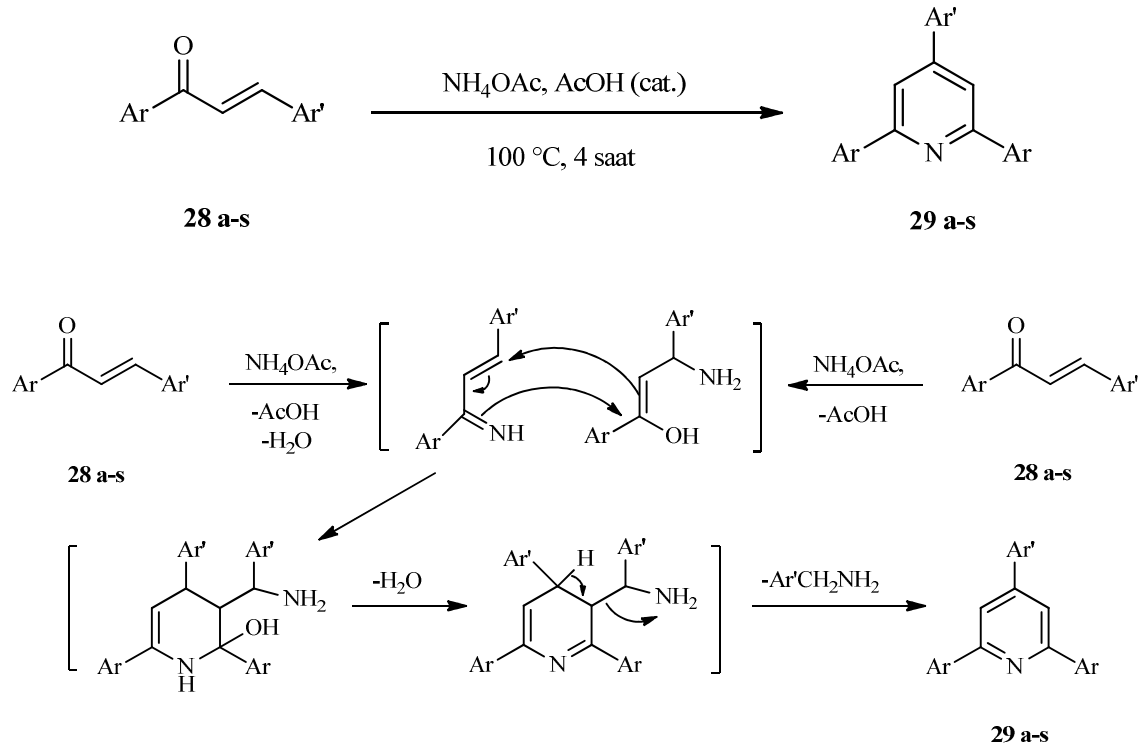
R' = 16 a-n

- a:** CH₃
- b:** C₂H₅
- c:** CH₃
- d:** C₂H₅
- e:** CH₃
- f:** C₂H₅
- g:** CH₃
- h:** C₂H₅
- i:** CH₃
- j:** C₂H₅
- k:** CH₃
- l:** C₂H₅
- m:** CH₃
- n:** CH₃

güçlü floresans özellik gösredikleri de bilinmektedir. Bu nedenle bu bileşikler son yıllarda dikkat çekmektedir (Fındık ve ark., 2009).

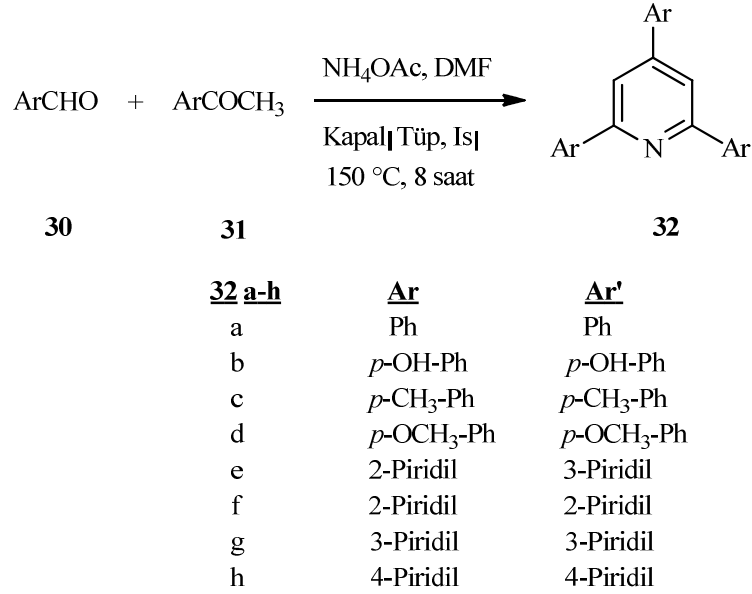
Genel olarak bu bileşikler NH_4OAc varlığında α,β -doymamış ketonlar ile N-fenasilpiridinyum tuzlarının reaksiyonu yoluyla sentezlenmişlerdir. (Krohnke ve ark., 1962-1976). Fakat bu yöntemlerde ilk olarak piridinyum tuzları ve doymamış ketonlar sentezlenmesi gerektiğinden bu metod oldukça pahalıdır.

Adib ve grubu buradan yola çıkarak 2,4,6-triarilpiridin türevlerini (Şema 2.2), bilinen uzun ve daha maliyetli yöntemlerin aksine, çözücüsüz ortamda kalkon ve amonyum asetat arasında yeni bir reaksiyon ile yüksek verimde, basit ve etkili bir şekilde sentezleyerek literatüre önemli bir metod kazandırmışlardır (Adib ve ark., 2006).



Şema 2.2. 2,4,6-Triarilpiridin Türevlerinin Sentezi-1

Fındık ve arkadaşları ise, 2,4,6-triaril ve –tripiridilpiridinler sentezleyerek spektroskopik ve fotofiziksel özelliklerini incelediler. Güçlü floresans özellikleri gösteren bu bileşikler (3a-d) floresan problemleri ve floresan belirteçleri olarak kullanılmaları açısından gelecek için umut verici olduğu belirtilmiştir (Fındık ve ark., 2009).



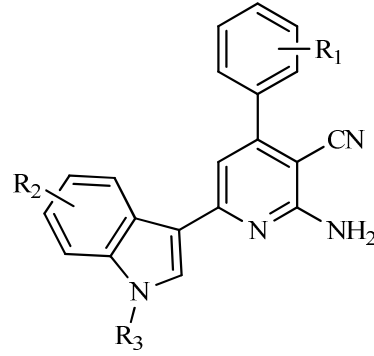
Şema 2.3. 2,4,6-triarilpiridin Türevlerinin Sentezi-2

2.2.1. Siyanopiridinler

Dünya çapında, kalp hastalıklarından sonra hastalık ve ölüm oranının en fazla kanser hastalıklarından olduğu görülmektedir (Heron ve ark. 2007-2010) Bu yüzden terapötik alanda yeni örnek bileşikler için talep gittikçe artmaktadır. Bu talepler bilim insanlarını yeni metodlar ile yeni kimyasal anti-tümör ajanlar bulmaya sevk etmektedir. Yapılan çalışmalar, sentezlenen yeni siyanopiridin türevlerinin kanser hastalıkları tedavisinde bir umut ışığı olabileceğini göstermektedir. Örneğin, 2-amino-3-siyanopiridin türevlerinin antimikrobiyal (Vyas ve ark., 2009), kardiyotik (Bekhit ve ark., 2005), anti-inflammatör (Murata ve ark., 2003) ve anti-parkinsonizm (Mantri ve ark., 2008) gibi güçlü biyolojik aktivitelere sahip oldukları bulunmuştur (Zhang ve ark., 2011).

Piridin halka sistemi farmasötik olarak önemli sentetik bileşiklerin yanında doğal olarak da oluşan önemli bir yapısal motiftir. Bunların arasında 2-amino-3-siyanopiridin türevleri biyo-aktif (May ve ark., 2007) ajanlar olarak önemli ölçüde dikkat çeker (Chang ve ark., 2007). Son zamanlarda 2-aminopiridin türevlerinin, yeni 1IKK- β inhibitör (Murata ve ark., 2003), A_{2A} adenosin reseptör antagonütler (Mantri ve ark., 2008), HIV-1 integrazin inhibitörü olarak davrandığı belirlenmiştir (Deng ve ark., 2011).

Zhang ve ark., (2011) yeni 2-amino-3-siyano-6-(1*H*-indol-3-yl)-4-fenilpiridin türevlerini sentezleyip *in vitro* ortamda farklı hücre serilerine karşı sitotoksik aktivitelerini incelemiş ve bileşiklerin bazılarının (33, 34, 37, 39, 40, 49, 50, 52, 53, 54) farklı hücre serilerine karşı önemli ölçüde anti-tümör aktivite gösterdiklerini gözlemlemişlerdir.

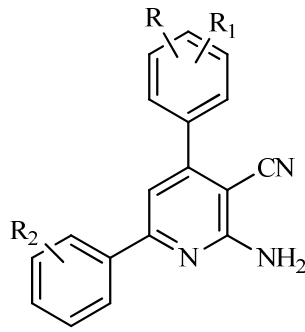


33-58

Çizelge 2.1. 2-amino-3-siyano-6-(1*H*-indol-3-yl)-4-fenilpiridin türevleri

Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃
33	3,4,5-trimetoksi	H	H
34	3-bromo-4,5-dimetoksi	H	H
35	2,3,4-trimetoksi	H	H
36	3,4,5-trimetoksi	5-kloro	H
37	2,3,4-trimetoksi	5-kloro	H
38	3,4,5-trimetoksi	5-floro	H
39	3-bromo-4,5-dimetoksi	5-floro	H
40	2,3,4-trimetoksi	5-floro	H
41	3,4,5-trimetoksi	6-floro	H
42	3-bromo-4,5-dimetoksi	6-floro	H
43	2,3,4-trimetoksi	6-floro	H
44	2,3,4-trimetoksi	5,6,7-trimetoksi	H
45	2,4-difloro	5,6,7-trimetoksi	H
46	3,4-difloro	5,6,7-trimetoksi	H
47	2-kloro-4-floro	5,6,7-trimetoksi	H
48	2,3- dikloro	5,6,7-trimetoksi	H
49	3,4,5-trimetoksi	H	Metil
50	3-bromo-4,5-dimetoksi	H	Metil
51	2,3,4-trimetoksi	H	Metil
52	3,4,5-trimetoksi	5-floro	Metil
53	3-bromo-4,5-dimetoksi	5-floro	Metil
54	2,3,4-trimetoksi	5-floro	Metil
55	3,4,5-trimetoksi	6-floro	Metil
56	2,4-difloro	5,6,7-trimetoksi	Metil
57	3,4-difloro	5,6,7-trimetoksi	Metil
58	2-kloro-4-floro	5,6,7-trimetoksi	Metil

Manna ve grubu (1999), 4,6-diaril ve 4,6-diaril-indolil substitüe 3-siyano-2-aminopiridinleri sentezleyerek, bu bileşiklerin anti-inflamator, analjezik ve antipiretik aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen (59a-q),(61a-x), (60a-e), (62h-w) bileşiklerinin önemli ölçüde anti-iflamator aktivite gösterdiği görülmüştür. Fakat sentezlenen siyanopiridin türevlerinin antipiretik aktivite göstermedikleri gözlemlenmiştir.



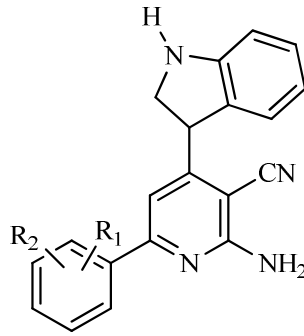
59 a-q : $R_2 = 2\text{-OH}$

60 a-e : $R = 2\text{-OH}; R_1 = \text{H}$

59 a-q : $R_2 = 2\text{-OH}$

60 a-e : $R = 2\text{-OH}; R_1 = \text{H}$

59 a-q, 60 a-e

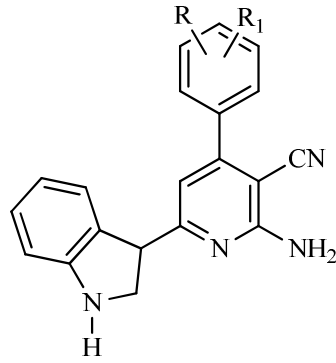


61 a-x

$R_1 = \text{H}, 2\text{-Cl}, 2\text{-OCH}_3, 3\text{-OCH}_3$

$R_2 = 2\text{-Cl}, 3\text{-Cl}, 4\text{-Cl}, 5\text{-Cl}, 2\text{-Br}, 3\text{-Br}, 4\text{-Br}, 2\text{-OCH}_3, 3\text{-OCH}_3, 4\text{-OCH}_3,$

$2\text{-NO}_2, 3\text{-NO}_2, 4\text{-NO}_2, 2\text{-CH}_3, 3\text{-CH}_3, 4\text{-CH}_3, 2\text{-OH}, 4\text{-OH}$

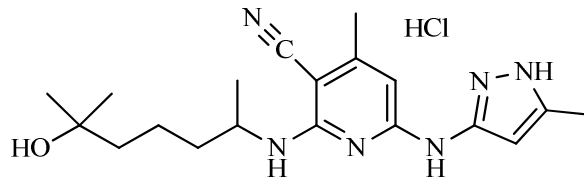


62 h-w

	R	R₁
62h :	H	3-CH ₃
62w :	2-OCH ₃	4-OCH ₃

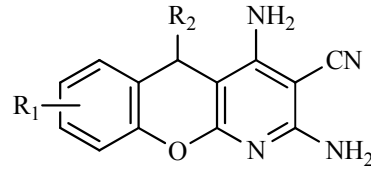
Aurora kinaz, çoklu mitotik olayları da (Fu ve ark., 2007) içerebilen önemli ölçüde korunmuş serin/treonin protein kinazın ailesidir (Glover ve ark., 1995). İnsanda üç homolog vardır. Aurora A ve Aurora B her yerde görülen çeşitli hücrelerde mevcuttur, oysaki Aurora C yüksek oranda sadece testislerde olduğu ifade edilir (Lin ve ark., 2006). Aurora A ya da Aurora B kinaz kanser tedavisi için cazip hedeflerden biridir. Klinik çalışmalarda bazı Aurora kinaz inhibitörlerinin, tümör türleri üzerinde geniş bir yelpazede etkili olduğu bildirilmektedir. Bu klinik veriler yapısal olarak farklı Aurora kinaz inhibitörlerinin gelişimi için çok teşvik edici ve umut vericidir (Ando ve ark., 2010)

Ando ve ark., (2010) sentezlemiş oldukları siyanopiridin türevi olan 3-siyano-6-(5-metil-3-pirazolamin)piridin (63), potansiyel Aurora A kinaz inhibitör aktivitesi gösterdiği, Aurora B ve diğer 60 kinaz enziminde mükemmel seçicilik gösterdiği belirlenmiştir. Sentezlenen maddelerin fareler üzerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalarında antitümör etki gösterdikleri de gözlemlenmiştir.



63

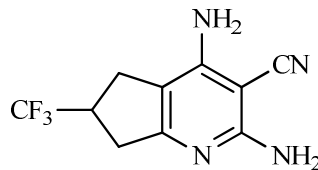
Anderson ve ekibi ise yaptıkları çalışmada sentezledikleri aminosiyanopiridin türevininin MK-2 inhibitörü olduğunu bildirmişlerdir (Anderson ve ark., 2005). TNF α nın insan vücudunda bazı ateşli hastalıklara sebep olduğu düşünülmektedir (Camussi ve ark., 1998). Romatoid ve psoriatik artrit gibi hastalıkların tedavisinde biyolojik anti TNF α terapisi etkin olmuştur (Braun ve ark., 2003). Birçok potansiyel biyolojik hedef TNF α nın biyosentezinin inhibisyonu için belirlenmiş ve ateşli hastalıkların tedavisinde etkili olmuştur. Bu hedefler arasında en iyisi p38 MAPK olmuş ve p38 kinaz inhibitörü klinik çalışmalarda romatoid arthritus hastalıklarında etkinlik göstermiştir (Chen ve ark., 2001), (Haddad ve ark., 2001). Mitojen aktif protein ve kinaz-aktif protein kinaz 2 (MK-2), p38 kinaz enziminin doğrudan substratıdır ve TNF α ye bağlıdır (Neininger ve ark., 2002). MK-2 nin artrit modelindeki hastalıklara karşı direnç gösterdiği bildirilmiştir (Kotlyarov ve ark., 1999).



MK-2 inhibitörü olan benzopiranopiridin

64

Ayrıca bu literatürde 65 nolu yapının MK-2 inhibitörü olduğu ve ticari olarak satışının yapıldığı bildirilmiştir ($IC_{50} = 2 \mu M$). Aminosiyanopiridin yapısındaki bu bileşikler MK-2 ye bağlanan farmakofor grubunun önemli parçalarıdır. Elde edilen verilere göre bu yapıların ilerleyen zamanda optimize edilebileceği önerilmektedir. (Ayvaz., 2010)



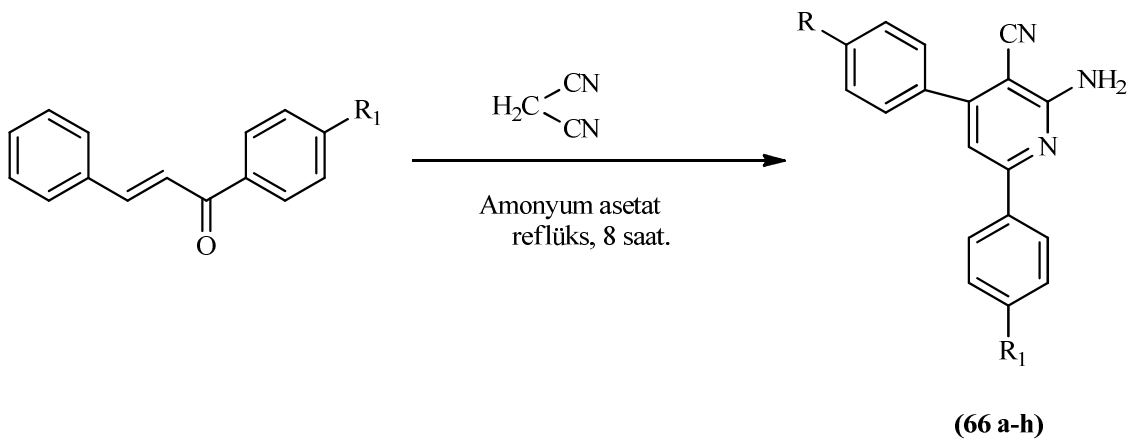
65

2.2.2. Siyanopiridinlerin Sentez Yöntemleri

Kalkonlar, anti-inflammatör, bakteriyal (Ambekar ve ark., 1961), fungusidal, gümüşidal, kanserojen, analjezik ve insektisidal aktiviteler gibi farklı farmakolojik özellikler gösteren doğal olarak da bulunan benziliden asetofenonların bir sınıfını oluştururlar (Kumar ve ark., 2011). Ayrıca kalkonlar içerdikleri α,β -doymamış karbonil yapıdan dolayı kimyasal olarak da reaktif bileşiklerdir. Kolayca nükleofilik katılma reaksiyonları verdikleri için çok sayıda yeni bileşiklerin sentezine imkan tanırırlar.

Kalkon türevleri gibi, kalkon türevlerinden elde edilen siyanopiridin türevlerinin de önemli ölçüde mikrobiyal aktivite gösterdikleri gözlemlenmiştir (Kumar ve ark., 2011).

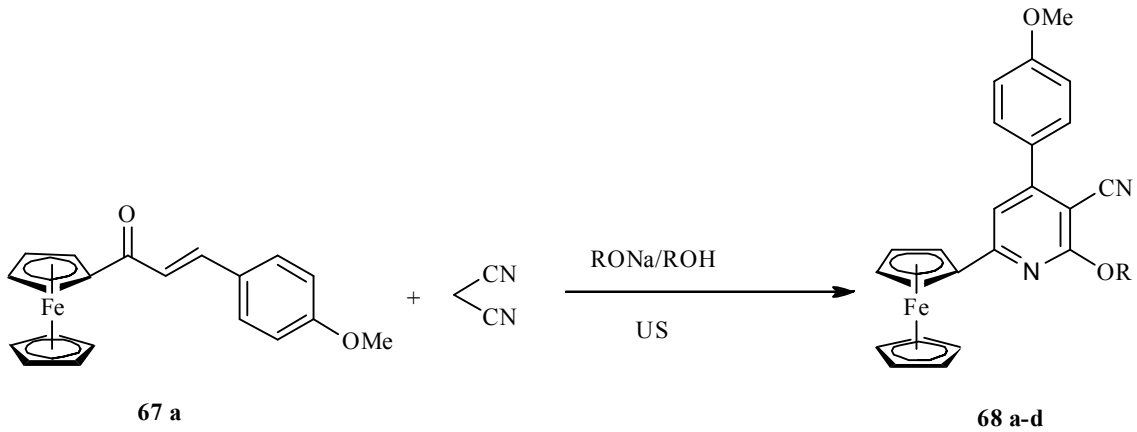
Kumar ve grubu (2011), 2-amino-4, 6- substitüe difenilpiridin-3-karbonitril (66 a-h) sentezleyerek anti-inflammatör ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemiştir. Sentezlenen bileşiklerden bazıları (66d, 66e, 66f, 66h) standart ilaç olan oflaksakin ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde bir anti-inflammatör aktivite gösterdikleri gözlemlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden 66h, gram-negatif olan E. Coli bakterisine karşı önemli derecede aktivite gösterdiği gözlenirken, 66d, 66f bileşikleri ise, gram-pozitif olan S.aureus bakterisine karşı çok iyi aktiviteler göstermektedirler.



Şema 2.4. Amonyum asetat varlığında Siyanopiridin Türevlerinin Sentezi

Metallosenlerin büyük ölçüde biyolojik aktivite gösterdikleri bilinmektedir (Farrell ve ark., 1989). Bunlar arasında ferrosen nötral olduğundan dolayı kimyasal olarak stabil, toksik olmayan ve hücre membranından geçebilen bir molekül olduğu için hep ilgi çekmiştir (Dombrowski ve ark., 1986). Aslında organik moleküllere ferrosenin dahil edilmesi bu molekülün önemini ortaya koymuştur (Astruc ve ark., 1995). Bunlara ek olarak siyanopiridin ünitesini kapsayan bu moleküller; geçiş metali iyonları (Kane-Maguire ve ark., 1968), yeni ilaçlar (Murata ve ark., 2003) ve nikotinik asit (McElvain ve ark., 1941), nikotinamidler (Duesal ve ark., 1949) gibi önemli vitaminlerin (Alan., 1984) sentezine aracılık ederler. 3-siyanopiridin bileşiklerinin sentezi için bilinen en iyi yöntem malonitril ile kalkonun kondenzasyonu aracılığıyla bileşik sentezlemektir (Tyndall ve ark., 1988). Fakat böyle bir reaksiyonla ferrosenil(fc) sübstütientleri şimdiye kadar sentezlenmemiştir.

Zhou ve grubu 2-alkoksi-4-aril-6-ferrosenil-3-siyanopiridinlerin etkili bir sentezini (Şema 2.5) ultrasonik ışın altında, sodyum alkoksit çözücü ortamında malonitril ile ferrosenil sübstitüte kalkonların kondenzasyonu aracılığıyla gerçekleştirmişlerdir (Zhou ve ark., 2006)



Şema 2.5. 2-Alkoksi-4-aril-6-ferrosenil-3-siyanopiridinlerin Sentezi

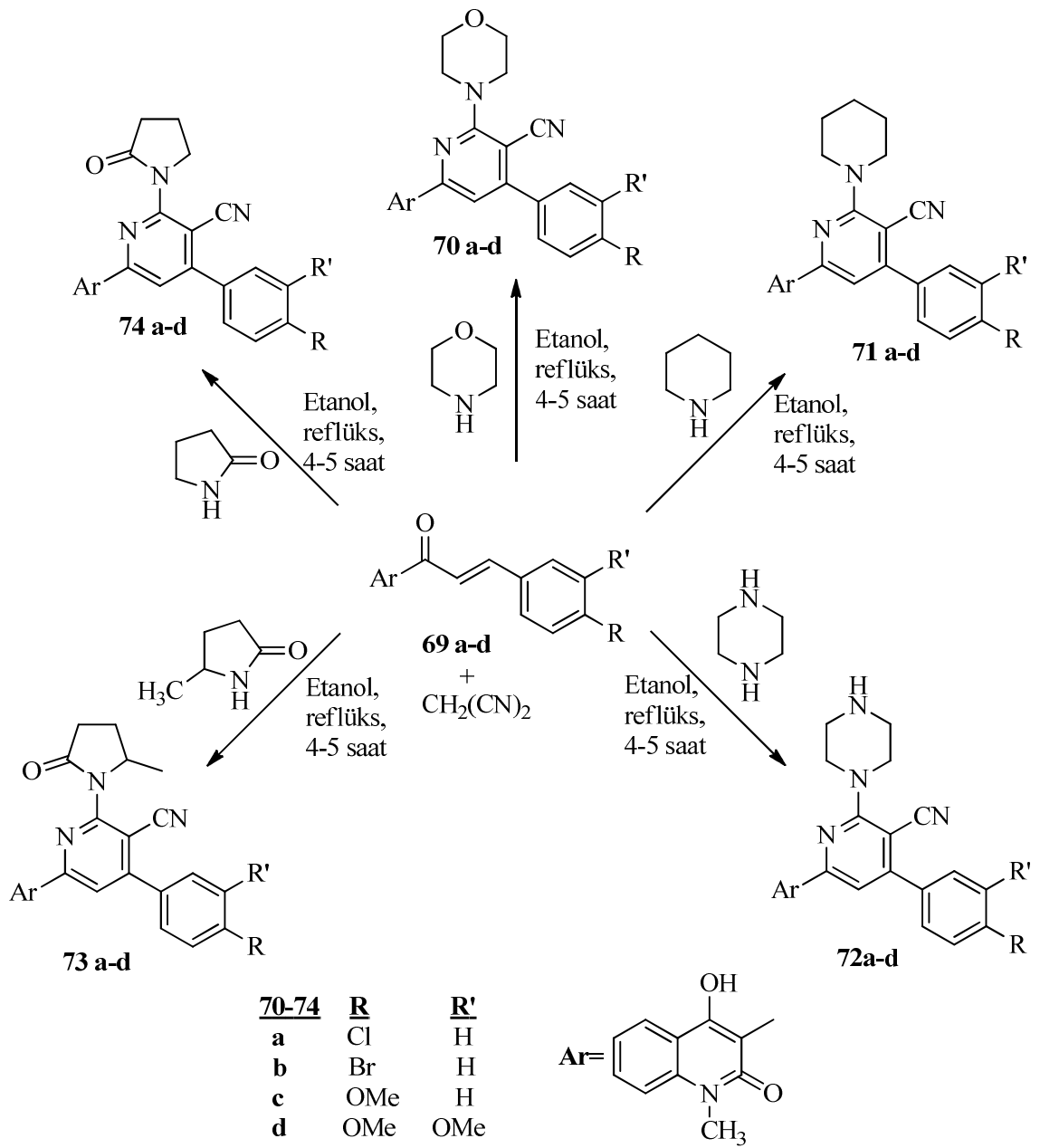
Çizelge 2.2. Farklı Alkol Çözücülerıyla Malononitril ile Kalkonun (70) Reaksiyonu

Giriş	Çözücü	Zaman	Ürün	Verim (%)
1	MeOH	18	68a	67
2	<i>n</i> -PrOH	10	68c	66
3	<i>n</i> -BuOH	5	68d	67
4	EtOH	4	68b	68
5	EtOH	8	68b	70

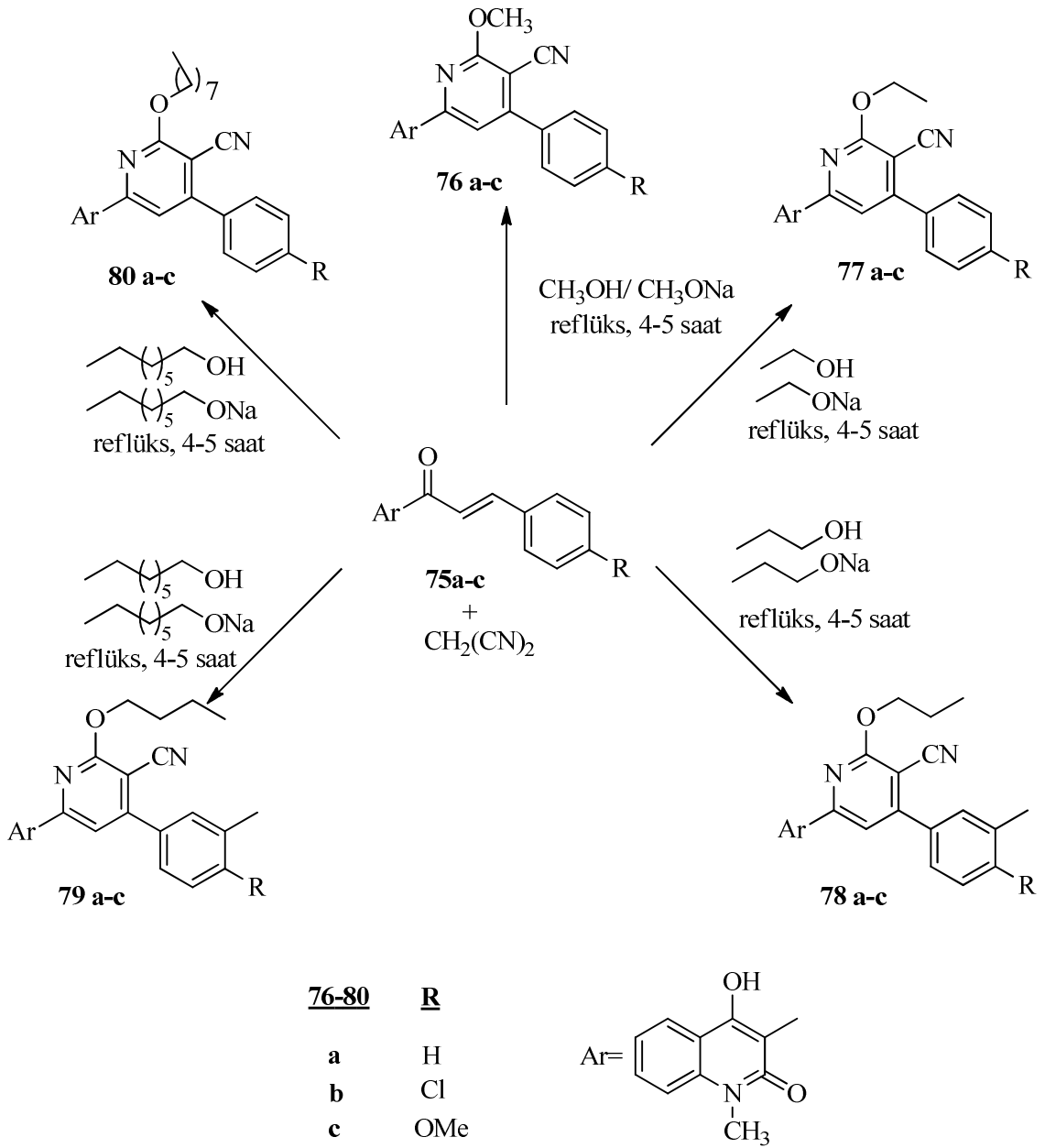
- Reaksiyonlar ultrasonik ışınlama ile gerçekleştirilmiştir.

Piridinler doğal olarak meydana gelen heterosikliklerde çok yaygın bir sistemdir. Amonyum asetat (Salem ve ark., 2000) varlığında malononitril ile α - β doymamış ketonların kondenzasyonu ve malononitril (Alberola ve ark., 1999) ile β -amino enonların kondenzasyonunu da içeren piridin türevlerinin bazı sentez yöntemleri bildirilmiştir. 2-Aril ve 2,6-diarilpiridinlerin sentezi ve fotokimyasal özellikleri bildirilmiştir (Oda ve ark., 1999). Bununla beraber 1,6-naftapiridin (Murugan ve ark., 1999) ve terfenil (Raghukumar ve ark., 2001) sistemleri α - β doymamış keton ve malononitrilden türetilmiştir. Piridinler geniş biyolojik aktiviteye sahip olmakla birlikte herbisit olarak (Temple ve ark., 1992), hububatı zanginleştirmek için. (Badgett ve ark., 1947) ve kan kolestrol seviyesini düzenlemek için (Dorner ve ark., 1961) kullanılır. Öte yandan polisüstitüte piridinler doğrusal olmayan optik malzemeler olarak (Wang ve ark., 2000), elektriksel materyaller (Kanbara ve ark., 1992) ve metal iyon kimyasında floresan sıvı kristaller (Pavluchenko ve ark., 1995) olarak kullanılır.

Toche ve ark., (2011) malononitril, ikincil heterosiklik amin veya sodyum alkolat ve kalkonun üç bileşenli Dimroth reaksiyonu tarafından yeni nikotinonitril türevlerinin sentezi için uygun bir yol geliştirdiler. Bu yolla nikotinonitril türevleri daha yüksek verimlerde elde edildi. Bütün bu yeni bileşiklerin spektroskopik karakterlerini ve fotofiziksel özelliklerini inceleyerek literatüre önemli bir kaynak kazandırılmışlardır.



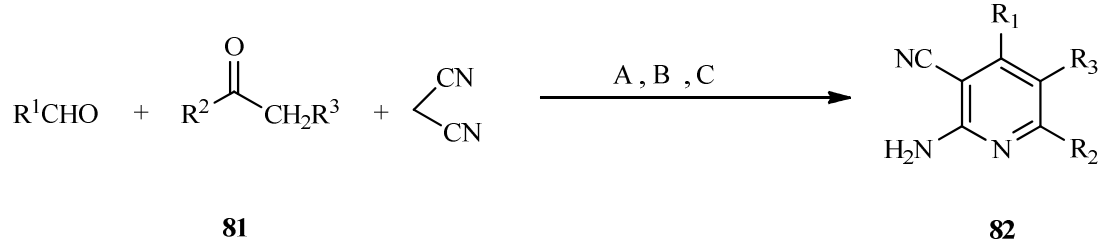
Şema 2.6. Nikotinonitril Türevlerinin Sentezi-1



Şema 2.7. Nikotinonitril Türevlerinin Sentezi-2

Literatürde, 2-amino-3-siyanopiridin sentezi üzerine çok sayıda çalışma olmasına rağmen, bu yaygın prosedürlerin birçoğunda; birden çok reaksiyon basamağına (Girgis ve ark., 2004), uzun reaksiyon sürelerine, çözücü olarak toksik benzene (Kambe ve ark., 1980), yüksek sıcaklık veya mikrodalga yardımına (Shi ve ark., 2005) ihtiyaç duyulur ve bunun yanında tatmin edici verimler elde edilemez. Ancak daha ılıman koşullarda, katalizleme ile tek reaksiyon üzerinden basit ve etkili sentezler hala sınırlıdır (Tang ve ark., 2011).

Tang ve ark., (2011) iterbiyum perflorooktanat [Yb(PFO)₃] katalizi aracılığıyla tek basamakta aldehit, keton, malanonitril ve amonyum asetat dan 2-amino-3-siyanopiridinin türevlerini sentezlemişlerdir. Bu prosedür kısa çalışma programı, yüksek verim ve çevre dostu olarak diğer sentez yöntemlerine göre önemli derecede avantajlara sahiptir.



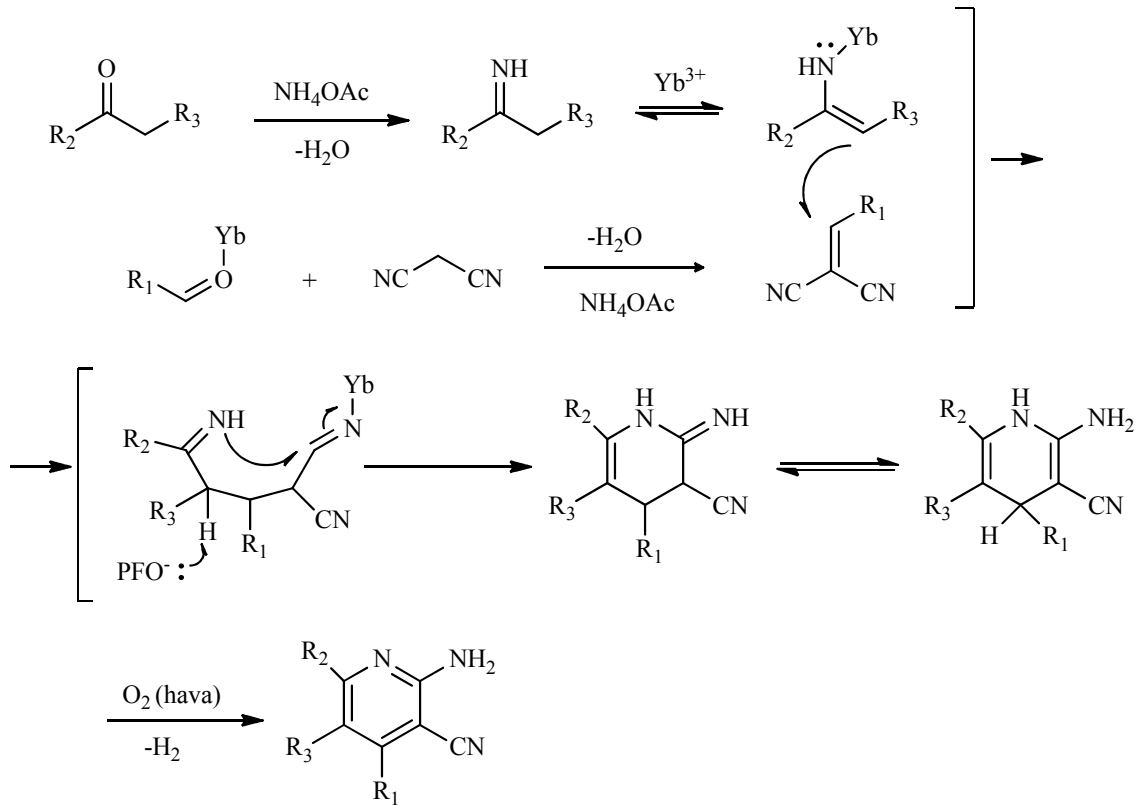
R₁: Ph, 4-OCH₃C₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, C₂H₅, 4-NO₂C₆H₄, Ph, 3-NO₂C₆H₄, 2-ClC₆H₄

R₂: Ph, CH₃, i-C₄H₉, 4-OCH₃C₆H₄, 4-OHC₆H₄, -(CH₂)₄-

R₃: H, CH₃,

- A koşulları: reaksiyon 4 ml etanol içerisinde NH₄OAc (1.5 mmol) ve Yb(PFO)₃ (2.5 mol %) 4 saat reflüks edildi.
- B koşulları : reaksiyon 2 ml etanol içerisinde NH₄OAc (1.5 mmol) ve Yb(PFO)₃ (1 mol %) oda şartlarında 1.5 saat reflüks karıştırıldı.
- C koşulları : % 10 mol Yb(PFO)₃ kullanıldı.

Şema 2.8. 2-amino-3-siyanopiridinin Tek Basamakta Yb(PFO)₃ Katalizli Sentezi.



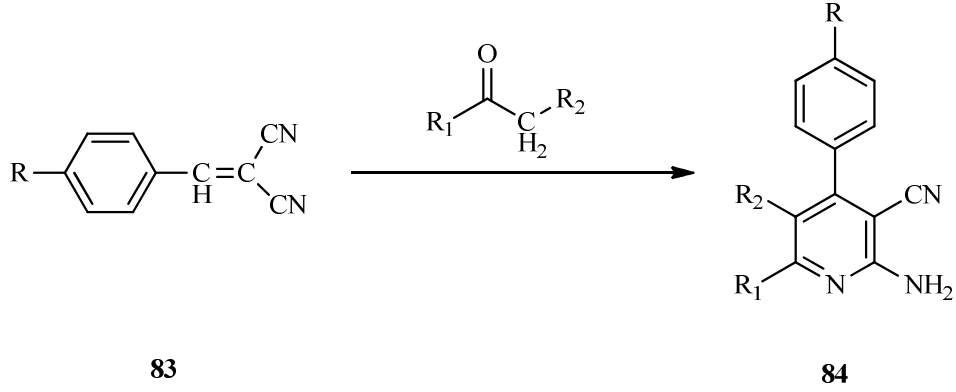
82

Şema 2.9. $Yb(PFO)_3$ Katalizli 2-amino-3-siyanopiridin Sentezinin Reaksiyon Mekanizması

Çizelge 2.3. Amonyum Asetat Varlığında Sentezlenen Siyanopiridin Türevlerinin Farklı Yapıları

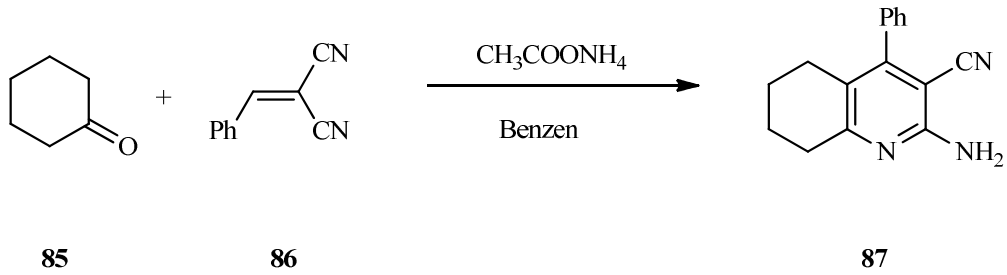
Bileşik	R	R ₁	Verim (%)
82a	-H	-H	58
82b	-H	-Cl	49
82c	-H	-CH ₃	54
82d	-H	-NO ₂	51
82e	-OCH ₃	-H	67
82f	-OCH ₃	-Cl	54.50
82g	-OCH ₃	-NO ₂	56.60
82h	-OCH ₃	-CH ₃	61

Satya ve ekibi ise mikrodalga ışınlar altında çözücü kullanmadan amonyum asetat varlığında 2-amino-3-siyanopiridin türevlerini kısa reaksiyon süresi ve yüksek verimlerde sentezlemişlerdir (Satya ve ark., 1998)



Şema 2.10. 2-Amino-3-siyanopridin Sentez Yöntemi

Elkholy ve ekibi yine farklı bir metod ile 2-amino-3-siyanopiridini kullanarak pirimidokinolin türevleri (Şema 2.11) sentezlemiş ve biyolojik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Elkholy ve ark., 2006). Pirimidokinolinler biyolojik özelliklerinden dolayı önemli bileşiklerdir. Antisitma (Joshi ve ark., 2006), antikanser (Dlugosz ve ark., 1996), antimikrobiyal ve antipiretik (ateş düşürücü) (El-Sayed ve ark., 2002) aktivite göstermektedirler. Son yıllarda tetrahidrokinolin türevlerinin sentezine ve kimyasına önemli ölçüde ilgi gösterilmektedir (Elkholy ve ark., 2002). Yapılan bir çalışmada pirimido [4,5-*b*] kinolinlerin sentezi, tetrahidrokinolinkarbonitril yapı blokları kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Ayvaz., 2010).



Şema 2.11. 2-Amino-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitril Sentezi

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Yüksek lisans tez projesi kapsamında gerçekleştirilen çalışmalar Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında ve Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.1. Kullanılan Materyaller

3.1.1. Araç ve Malzemeler

NMR (Bruker 400 MHz), FT-IR (Jasco 430), Manyetik karıştırıcı, döner buharlaştırıcı, cam malzemeler.

3.1.2. Kimyasal Maddeler

Reaktifler

1-İndanon, 4-kloro benzaldehit, 4-metoksi benzaldehit, 4-metil benzaldehit, 3-bromo benzaldehit, benzaldehit, malononitril, hidroklorik asit (HCl), sodyum hidroksit (NaOH), potasyum karbonat (K₂CO₃). Bu reaktifler ticari olarak (Merck, Aldrich ve Fluka) temin edildi.

Çözücü ve Kurutucular

Metilenklorür, kloroform, petrol eteri, etil alkol, metanol, dietil eter, karbontetraklorür, sodyum sülfat.

3.1.3. Saflaştırma

Kolon kromatografisinde ve kristallendirme sırasında kullanılan çözücülerin saflaştırma işlemleri literatürde belirtildiği şekilde modern yöntemlerle yapıldı (Armarego, W. L. F., Perin, D. D., 2003 Purification of Laboratory Chemicals. An Imprint of Elsevier Science)

3.1.4. Spektroskopik Yöntemler

- Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR), (Bruker 400 MHz)
- İnfrared Spektroskopisi (IR) (Jasco 430 FT/IR)
- Erime noktası Tayini (Elektrotermal 1A-9100)

3.2. Saflaştırma Yöntemleri

Elde edilen ham ürünlerin ve çözücülerin ayırma ve saflaştırma işlemlerinde, destilasyon, kristallendirme ve kolon kromatografisi teknikleri kullanıldı.

3.2.1. Kolon Kromatografisi

Silika Jel 60 (0,063-0,200 mm) (Merck)

3.2.2. Kristallendirme

Reaksiyon sonunda oluşan ürünler etanol/petrol eteri, kloroform/petrol eteri karışımı çözücü sistemlerinde kristallendirildi.

3.3. Antimikrobiyal çalışma

Sentezlenen hetero halkalı ürünlerin *in vitro* antimikrobiyal etkilerinin incelenmesi için Makrodilüsyon Broth yöntemi kullanılarak minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK) (Zgado ve ark., 2001) belirlendi. Mikroorganizmaların süspansiyonlarını hazırlamak ve maddelerin dilüsyonlarını yapmak için Mueller-Hinton Broth besiyeri kullanıldı. Penisilin G ve Seftriakson antibiyotikleri ise standart referans maddeler olarak kullanıldı.

3.3.1. Mikroorganizmalar

Çalışmada kullanılan beş adet insan patojeni mikroorganizmalardan iki tanesi gram pozitif bakteri (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve *Hemolitic Streptococcus*), üç tanesi de gram negatif (*Escherichia coli* 111, *Salmonella Enteritidis* ve *Klebsiella pneumoniae*) bakteri suşudur. Bakteri suşları fakültemiz biyoloji bölümünde mevcut bulunan mikrobiyoloji laboratuvarından temin edilmiştir.

Staphylococcus aureus ATCC 29213: Üzüm salkımı tarzında kümeler oluştururlar. Deri ve mukozada rastlanan abse, folikülit, dolama, arpacık, hidrozadenit, haşlanmış deri sendromu gibi rahatsızlıklara ve besin zehirlenmelerine neden olur.

β -Hemolytic Streptococcus ATCC 2957: Faranjit etkeni olabilirler. Sinüzit, otit gibi üst solunum yolu infeksiyonlarına yol açabilirler. Suçiçeği sonrası sekonder infeksiyonlarda sıklıkla görülürler.

Escherichia coli 111: Barsakta bulunan en yoğun aerop bakteridir. Üriner sistem infeksiyonlarında tüm yaş gruplarında görülen etkidir. Yenidoğan menenjitinde en sık etkenlerdendir. Bunlar dışında pek çok hastane infeksiyonuna yol açabilmektedir. İshal etkeni olarak farklı ishal tabloları oluşturabilmektedir.

Salmonella Enteritidis ATCC 13076: Tifo, paratifo ve gıda zehirlenmesine yol açabilen bir bakteri cinsidir. *S.enteritidis*, tavuk yumurtasının kabuğundan ya da trans-ovaryen geçişle yumurtaya ulaşır. Mayonez gibi çiğ yumurtadan hazırlanan besinler yenince de insana bulaşır. Ateş, mukuslu ishal ve karın krampları şeklinde ortaya çıkar. Yeşilimsi bir ishal ve örnekte bol lökositler görülür. Gıda alımından 2-48 saat sonra bulgular başlar.

Klebsiella pneumoniae ATCC 13883: Özellikle alkoliklerde ve diabetiklerde pnömoni oluşturabilir. Klebsiella türleri Üst solunum yolu içeriğinin aspire edilmesi nedeni ile akut, hemorajik, nekrotizan, kaviteleşmeye ve abseleşmeye eğilimli, kanlı balgama yol açan, ağır seyirli, %60-80 mortaliteli lobar pnömoniye yol açarlar. Ayrıca bu bakteri önemli bir hastane infeksiyonu etkenidir ve özellikle yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde salgınlar oluşturur.

3.3.2. Makrodilüsyon yöntemi

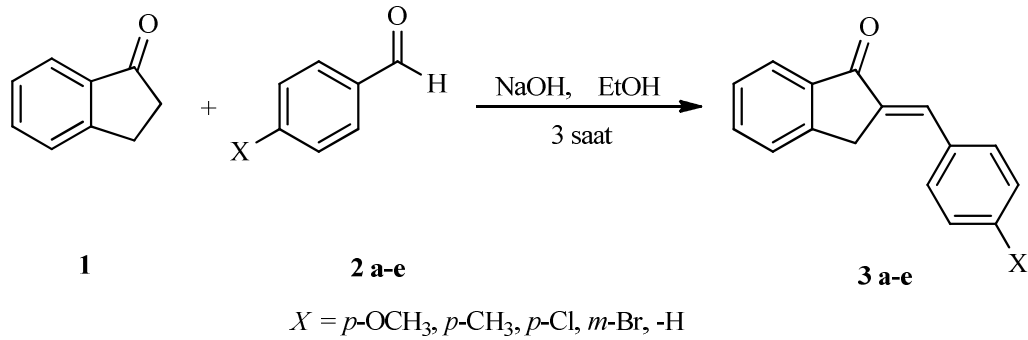
Aktivitesi incelenecek ürünler 2 mg tartılarak 10 ml'lik steril tüplerde 1 ml dimetilsülfoksit (DMSO) ve 1 ml su karışımında çözülerek üzerine 2 ml Mueller-Hinton Broth besiyeri ilave edildi. Steril 9'ar tüplük serilere 2'ser ml besiyeri eklenir ve stok çözeltisinden 2 ml alınarak diğer tüplere seri seyreltmeler yapılır. Son tüpte artan 2 ml dışarı atılır. 0,5 McFarland bulanıklığındaki bakteri süspansiyonları Mueller-Hinton

Broth besiyerinde on katı kadar sulandırılır (1.10^8 CFU/ml). Hazırlanan bakterilerden her bir tüpe 0,5 ml ilave edilerek $36,5\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 18 saat inkübasyona bırakılır. İnkübasyon sonunda her seride üremenin görülmediği son tüpteki madde miktarı Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) olarak belirlenir.

3.4. Sentezler İçin Genel Yöntemler

3.4.1. 2-Benziliden-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem

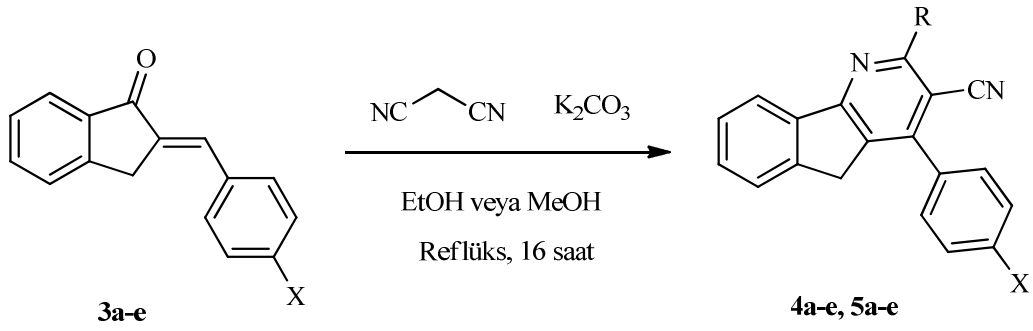
Yapılan çalışmanın ilk bölümünde 1-indanon (1) ile aromatik aldehytler (2a-e) bazik ortamda etkileştirilerek 2-benziliden-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on (3a-e) türevleri sentezlendi. 1-İndanon 2,64 g (20 mmol) 80 ml etanoldaki çözeltisine ilgili benzaldehit türevinden eşdeğer miktarda (20 mmol) ilave edildi. Bu karışım üzerine sodyum hidroksitin 5M'lık çözeltisinden 1 ml ilave edilerek 3,5 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Sodyum hidroksit ilavesinden yaklaşık 15 dakika sonra sarı-turuncu renkli çökelek oluşmaya başladı. Reaksiyon sonunda etanol evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra kalıntı 50 ml CHCl_3 'da çözülerek ayırma hunisine alındı. Daha sonra karışım % 5'lik HCl ile nötralleştirilerek ham ürünün organik faza geçmesi sağlandı, 20 ml CHCl_3 ile üç kez ekstrakte edildi. Karışım Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen katı ürün CHCl_3 -hekzan (3:1) karışımından kristallendirildi.



Şema 3.1. 2-Benziliden-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on Bileşiklerinin Sentezi İçin Genel Yöntem

3.4.2. 2-Alkoksi-4-aril-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-karbonitril Türevlerinin K_2CO_3 Katalizli Sentezi için Genel Yöntem

Projenin birinci aşamasında sentezlenen indanon birimi içeren kalkon türevlerinden (3a-e) 0,2 g (0,80 mmol) alınarak etanol veya metanol (20 ml) içerisinde çözüldükten sonra üzerine malononitril (0,95 mmol) ve K_2CO_3 (3,2 mmol) ilave edilerek 18 saat boyunca reflüks edildi. Reaksiyon bittikten sonra kalıntı $CHCl_3$ veya CH_2Cl_2 ' de (20 ml) çözümlü % 5'lik HCl ile asitlendirilerek ekstrakte edildi. Elde edilen kloroform-hekzan (3:1) karışımıyla küçük bir silikajel kolonundan süzöldükten sonra elde edilen ürün kloroform-hekzan (2:1) veya etanol-eter (2:1) karışımında kristallenmeye tabi tutuldu.

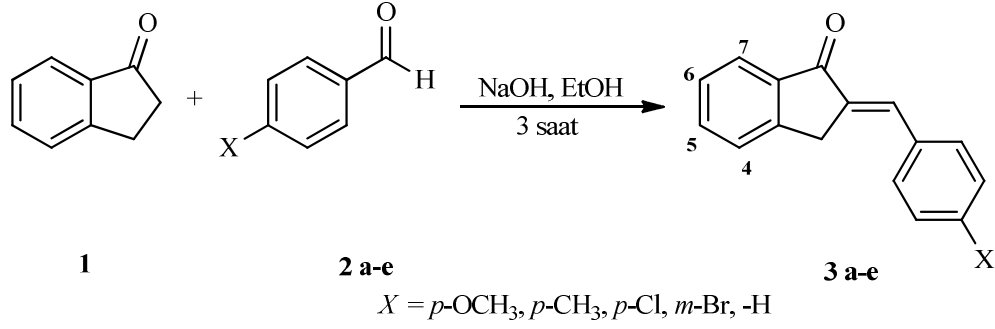


Şema 3.2. 2-Alkoksi Siyanopiridin (4a-e, 5a-e) Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

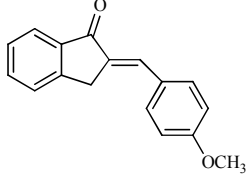
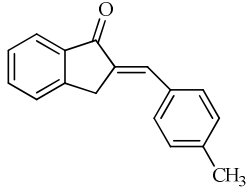
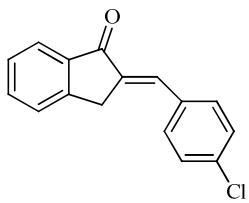
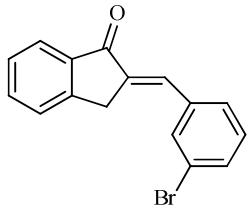
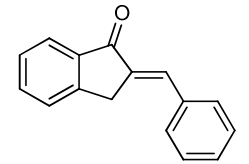
4.1. 2-(Benziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on Türevleri (3a-e)

1-İndanon'un (1) farklı substitüentlere sahip benzaldehit türevleri (2a-e) ile bazik ortamda muamelesi sonucu indanon halkası içeren 5 adet kalkon türevi % 87-97 arasında değişen verimlerle elde edildi (Çizelge 4.1). Elde edilen kalkon türevlerinin karakterizasyonu ¹H ve ¹³C-NMR spektroskopisi ve FT-IR spektroskopisi yardımıyla gerçekleştirildi.



Şema 4.1. 2-Benziliden-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on Türevleri (3a-e)

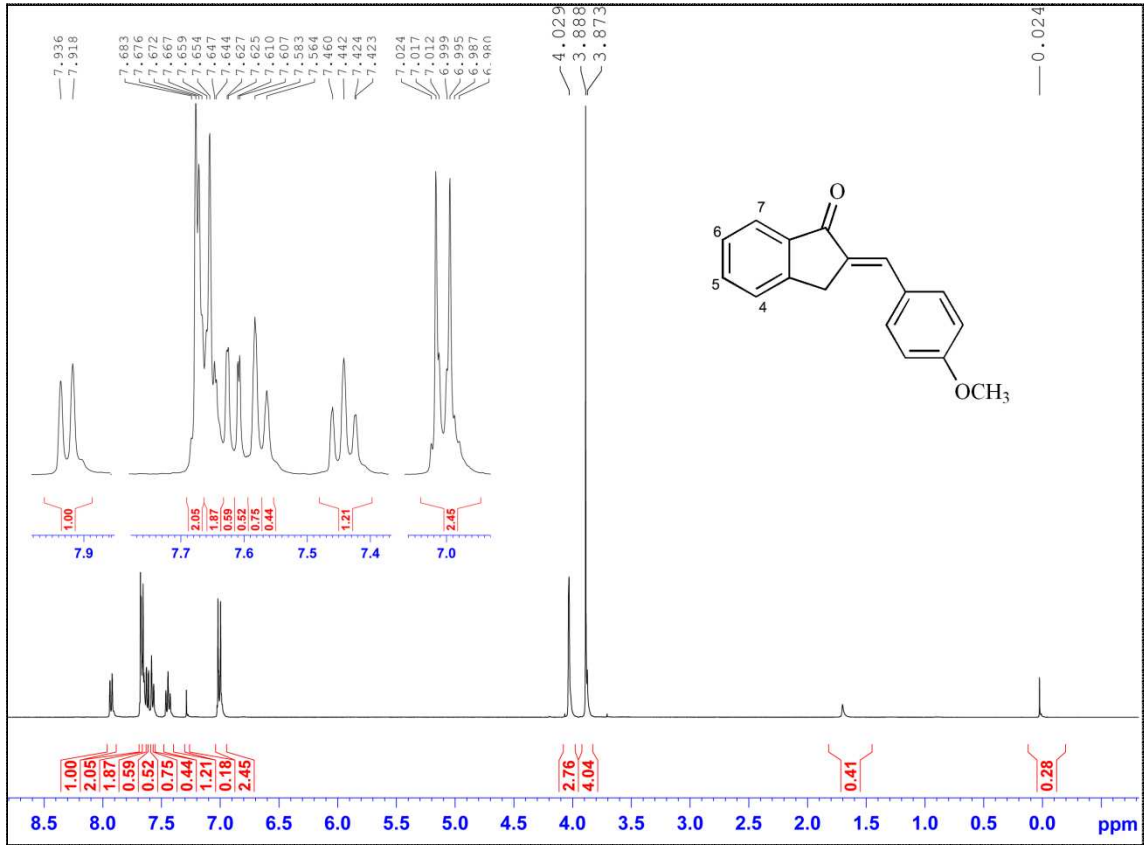
Çizelge 4.1. 2-(benziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on (3a-e) Bileşiklerinin Türevleri

Kodu	Ürünün Yapısı	Verim (%)	Erime Noktası
3a		% 96	139-142 °C
3b		% 97	134-137 °C
3c		% 93	180-183 °C
3d		% 95	144-148 °C
3e		% 87	107-110 °C

4.1.1. 2-(4-Metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on (3a)

2-(4-Metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on (3a) bileşiğine ait 400 MHz ¹H-NMR spektrumu Şekil 4.1.'de görülmektedir. İndanon halkasındaki aromatik protonlardan H₇ protonu, karbonil grubunun γ-gauch etkisinden dolayı en aşağı alanda δ = 7.93 ppm'de dublet (*J* = 7.2 Hz) vererek rezonans olmaktadır. Spektrumda δ = 7.44 ppm'de görülen triplet (*J* = 7.2 Hz) indanon halkasındaki H₆ protonuna aittir. İndanon halkasındaki diğer iki aromatik proton H₄ ve H₅ ile yapıdaki olefinik protonunun ve metoksi grubunun bağlı olduğu fenil halkasına ait protonların oluşturduğu AA'XX' sisteminin AA' kısmının sinyalleri ile çakışarak δ = 7.68-7.56 ppm arasında multipler

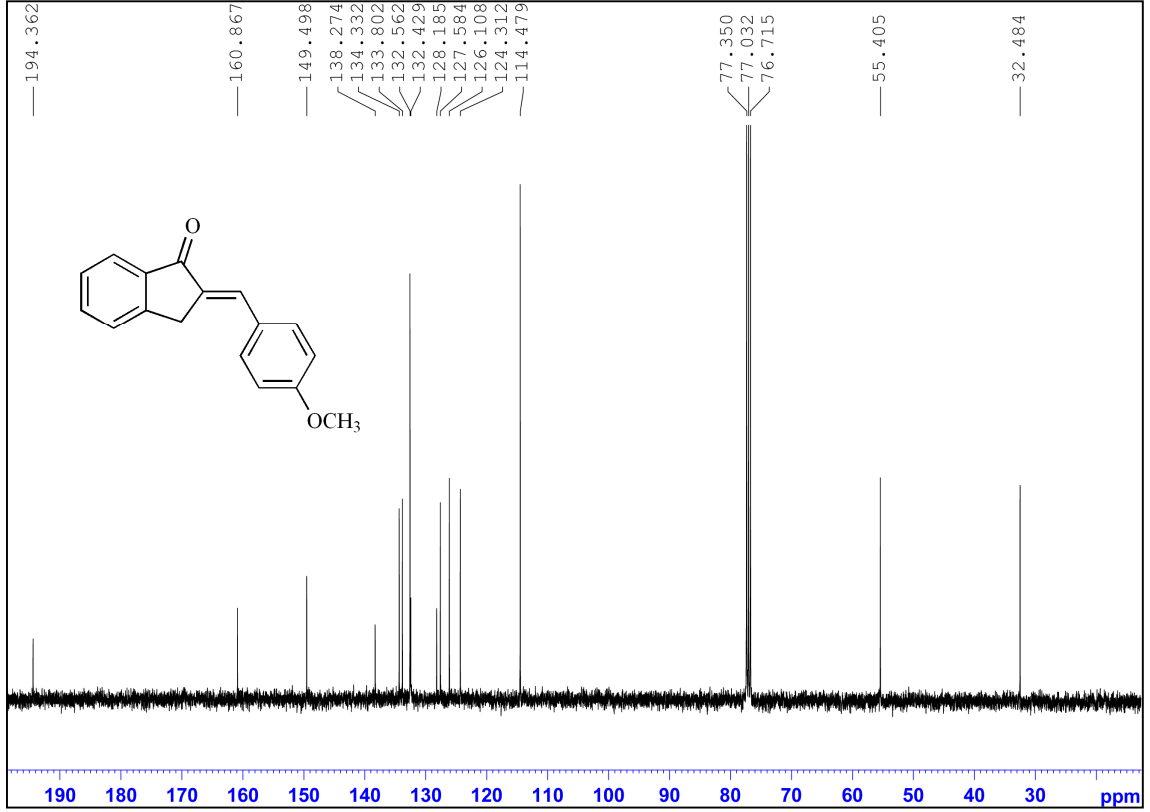
(5H) olarak görülmektedir. AA'XX' sisteminin XX' kısmı ise $\delta = 7.01$ ppm'de dublet ($J = 8.8$ Hz) vermektedir. Spektrumun alifatik bölgesinde iki adet singlet görülmektedir. Bu sinyallerden $\delta = 4.03$ ppm'de görüleni beşli halkadaki metilenik protonlardan, $\delta = 3.89$ ppm'deki singlet ise fenil halkasına bağlı metoksi grubunun protonlarından ileri gelmektedir.



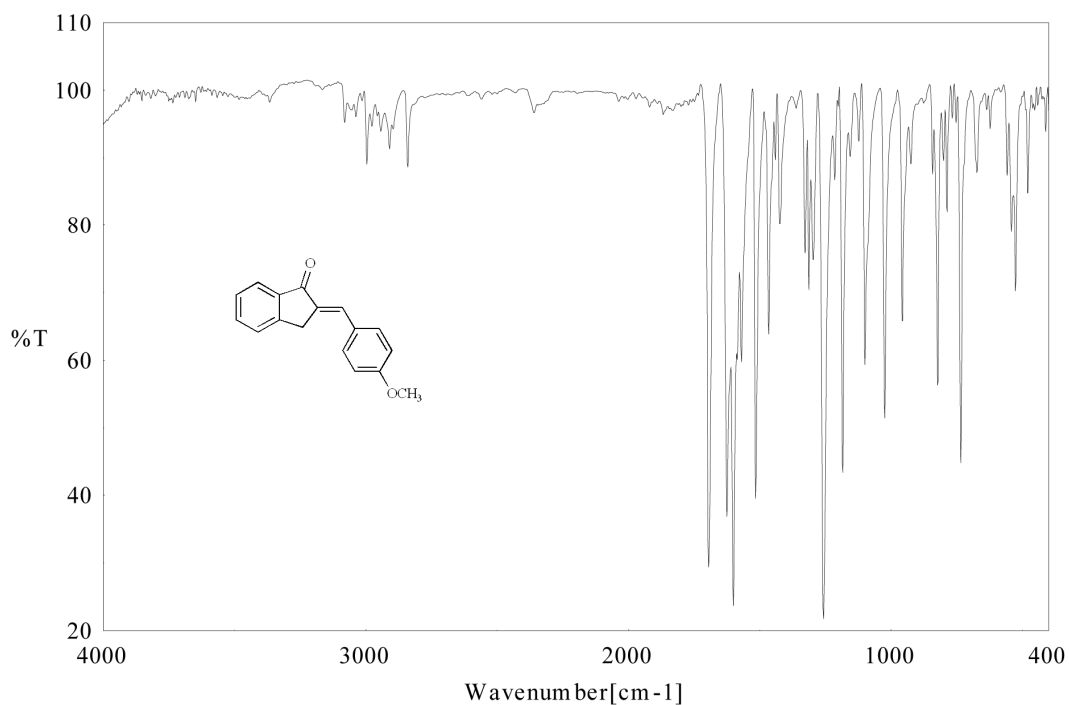
Şekil 4.1. 2-(4-Metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (**3a**) Bileşiğine ait ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl₃)

2-(4-Metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (**3a**) bileşiğine ait 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu şekil 4.2.'de görülmektedir. Spektrumda yer alan 15 sinyal yapıyı doğrulamaktadır. Karbonil karbonu $\delta = 194.4$ ppm'de rezonans olurken, metoksi grubunun bağlı olduğu kuarterner karbon $\delta = 160.8$ ppm'de, yapıdaki diğer kuarterner karbonlar ise sırası ile $\delta = 149.5, 138.3, 132.4, 128.2$ ppm'de rezonans olmaktadır. İndanon halkasındaki aromatik karbonlar $\delta = 134.3, 133.8, 127.6, 126.1$ ve 124.3 ppm'de sinyal vermektedirler. Yapıdaki metoksi grubuna göre *orto* konumda bulunan karbonlar $\delta = 114.4$ ppm'de rezonans olurken *meta* konumdakiler $\delta = 132.6$ ppm'de

rezonans olmaktadır. Alifatik bölgedeki sinyallerden $\delta = 55.4$ ppm'de görüleni metoksi grubunun karbonuna, $\delta = 32.5$ ppm'de görülen ise beşli halkadaki metilenik karbona ait sinyallerdir.



Şekil 4.2. 2-(4-Metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on (**3a**) Bileşiğine ait ¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl₃)



Şekil 4.3. 2-(4-Metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on (**3a**) Bileşiğine ait IR Spektrumu

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 7.93 (d, *J*= 7.2 Hz, 1H), 7.68-7.56 (m, 5H), 7.44 (t, *J*= 7.2 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 194.3, 160.8, 149.5, 138.3, 134.3, 133.8, 132.5, 132.4, 128.2, 127.5, 126.1, 124.3, 114.5, 55.4, 32.5 .

IR (KCl, cm⁻¹): 3081, 3037, 2996, 2910, 2840, 2360, 1695, 1625, 1600, 1515, 1465, 1423, 1313, 1257, 1184, 1099, 1024, 823, 786, 734, 673, 622, 526, 480.

4.1.2. 2-(4-Metilbenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on (**3b**) Sentezi

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 7.90 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.62 (b,s, 1 H), 7.58 (t, *J*= 7.2 Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 3H), 7.40 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*= 7.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 194.4, 149.50, 140.2, 138.1, 134.5, 133.9, 133.7, 132.5, 130.8, 129.7, 127.6, 126.2, 124.3, 32.4, 21.5 .

IR (KCl, cm⁻¹): 3087, 3019, 2948, 2886, 2360, 1685, 1621, 1576, 1509, 1465, 1463, 1409, 1326, 1295, 1265, 1209, 1182, 1099, 1035, 952, 840, 817, 790, 740, 673, 555, 520, 480, 443.

4.1.3. 2-(4-Klorobenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on (3c) Sentezi

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 7.91 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 6H), 7.43 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 194.1, 149.4, 137.8, 135.6, 135.1, 134.7, 133.8, 132.4, 131.8, 129.2, 127.7, 126.2, 124.4, 32.4.

IR (KCl, cm⁻¹): 3068, 3031, 2923, 2358, 1938, 1695, 1623, 1583, 1488, 1405, 1326, 1295, 1265, 1268, 1205, 1153, 1091, 1006, 952, 916, 819, 782, 728, 669, 622, 555, 512, 476, 422.

4.1.4. 2-(3-Bromobenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on (3d) Sentezi

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 7.91 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1 H), 7.64 (t, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 4H), 7.44 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.34 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 194.0, 149.4, 137.7, 136.0, 134.9, 132.4, 130.4, 129.3, 127.8, 126.2, 124.5, 123.0, 32.3.

IR (KCl, cm⁻¹): 3058, 2884, 2358, 1945, 1695, 1627, 1581, 1556, 1463, 1413, 1361, 1322, 1295, 1267, 1201, 1147, 1091, 1006, 954, 896, 848, 779, 734, 669, 636, 559, 478, 431.

4.1.5. 2-(Benziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on (3e) Sentezi

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 7.93 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.71-7.59 (m, 4H), 7.50-7.40 (m, 4H), 4.06 (s, 2H).

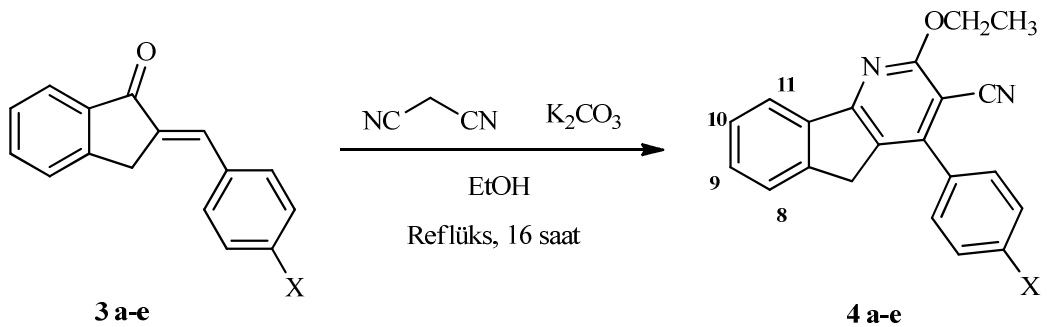
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 194.3, 149.6, 138.0, 135.4, 134.7, 134.6, 133.9, 130.7, 129.7, 128.9, 126.2, 124.5, 32.4.

IR (KCl, cm⁻¹): 3091, 3046, 2911, 2356, 1967, 1693, 1623, 1579, 1492, 1463, 1419, 1322, 1294, 1267, 1207, 1184, 1091, 1029, 956, 833, 794, 761, 738, 690, 673, 553, 512, 480, 430.

4.2. 2-Alkoksi-4-aril-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-karbonitril Türevleri (4a-e, 5a-e)

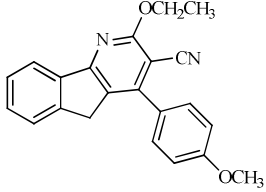
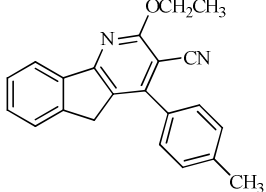
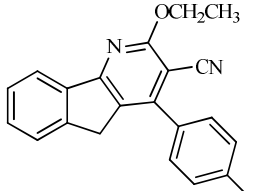
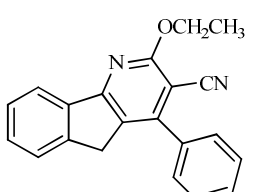
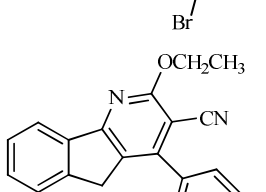
4.2.1. 2-Etoksi-4-aril-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-karbonitril Türevleri (4a-e)

Çalışmanın birinci aşamasında sentezlenen indanon birimi içeren kalkon türevleri (3a-e) etanol içerisinde malononitril ve K₂CO₃ varlığında reflüks edilerek 5 adet 2-etoksi siyanopiridin türevleri iyi verimlerde elde edildi ve erime noktaları tayin edildi (Çizelge 4.2). Sentezlenen bileşiklere ait spektral verilerin yapılarla uyum içerisinde olduğu görüldü.



Şema 4.2. 2-Etoksi-4-aril-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-karbonitril Türevleri (4a-e)

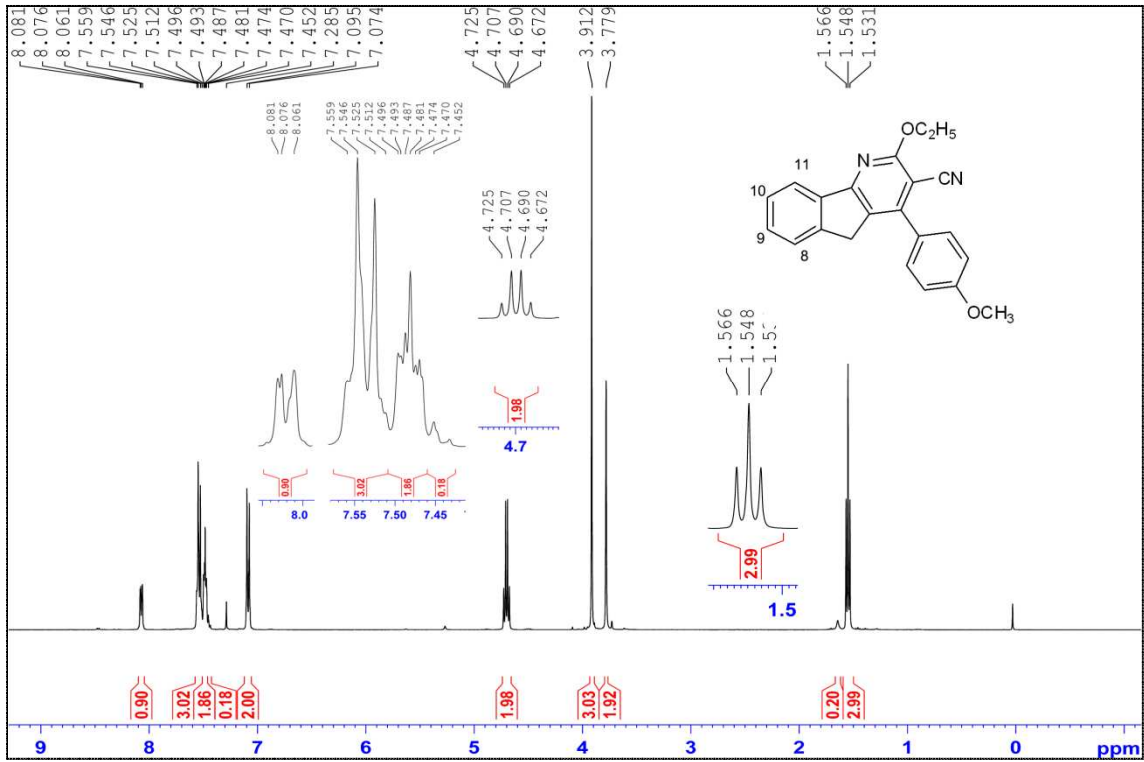
Çizelge 4.2. 2-Etoksi-4-aril-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-karbonitril (4a-b) Bileşiklerinin Türevleri

Kodu	Ürünün Yapısı	Verim (%)	Erime Noktası
4a		%82	170-173 °C
4b		%73	160-163 °C
4c		%78	213-216 °C
4d		%76	188-191 °C
4e		%81	186-189 °C

4.2.1.1. 2-Etoksi-4-(4-metoksifenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril (4a) Sentezi

2-etoksi-4-(4-metoksifenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-karbonitril (4a) bileşiğine ait 400 MHz ¹H-NMR spektrumu Şekil 4.4.'de görülmektedir. İndan halkasındaki aromatik protonlardan H₁₁ protonunun sinyali en aşağı alanda δ = 8.08-8.06 ppm arasında multiplet olarak görülmektedir. İndan halkasındaki diğer aromatik protonlar (H₁₀, H₉ ve H₈), fenil halkasındaki metoksi grubuna göre *meta* konumda bulunan iki protonun

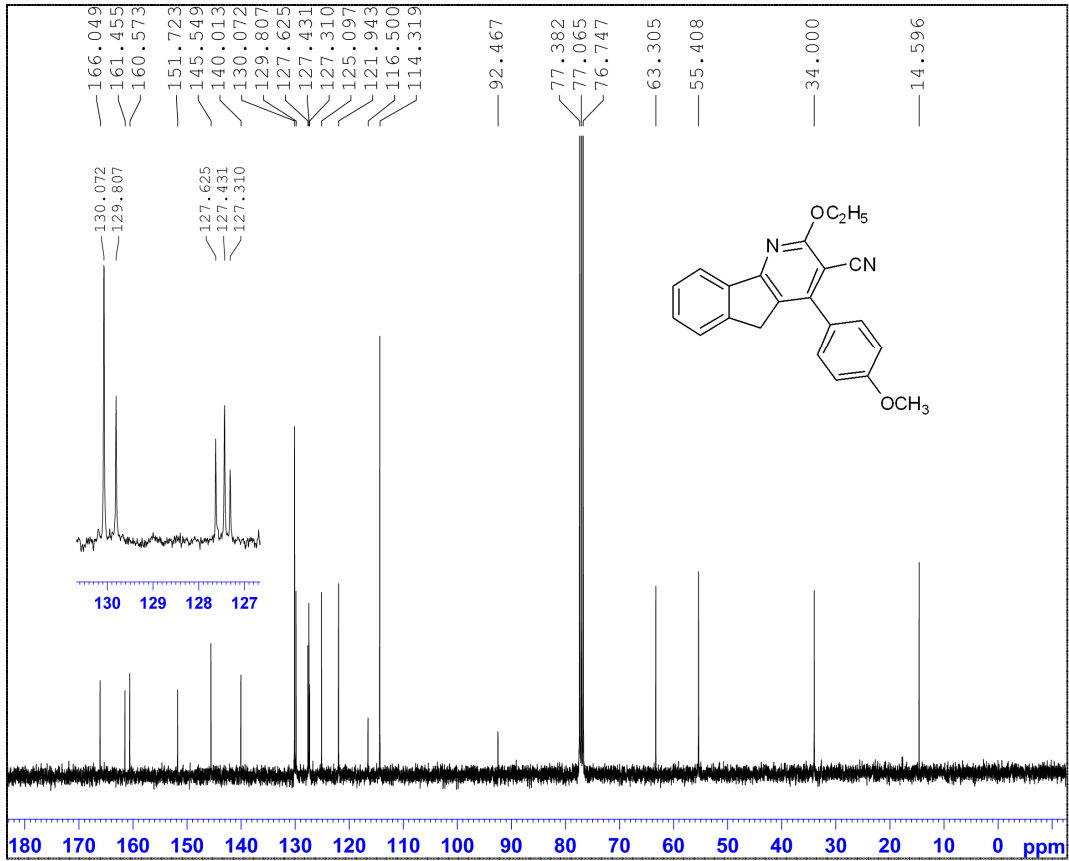
sinyalleri (AA'BB' sisteminin AA' kısmı) ile çakışarak $\delta = 7.57-7.52$ ppm ve $\delta = 7.51-7.46$ ppm arasında multiplet görünümünde sinyal vermektedirler. Metoksi grubuna göre *orto* konumda bulunan iki proton ise $\delta = 7.09$ ppm'de dublet ($J = 8.4$ Hz) vererek rezonans olmaktadır (AA'BB' sisteminin BB' kısmı). Alifatik bölgede $\delta = 4.70$ ppm'de görülen kuartet ($J = 7.2$ Hz) ve $\delta = 1.55$ ppm'deki triplet ($J = 7.0$ Hz) siyanopiridin halkasına bağlı olan etoksi grubundan ileri gelmektedir. Fenil halkasındaki metoksi protonları $\delta = 3.91$ ppm'de, beşli halkadaki metilenik protonlar ise $\delta = 3.78$ ppm'de singlet vermektedirler.



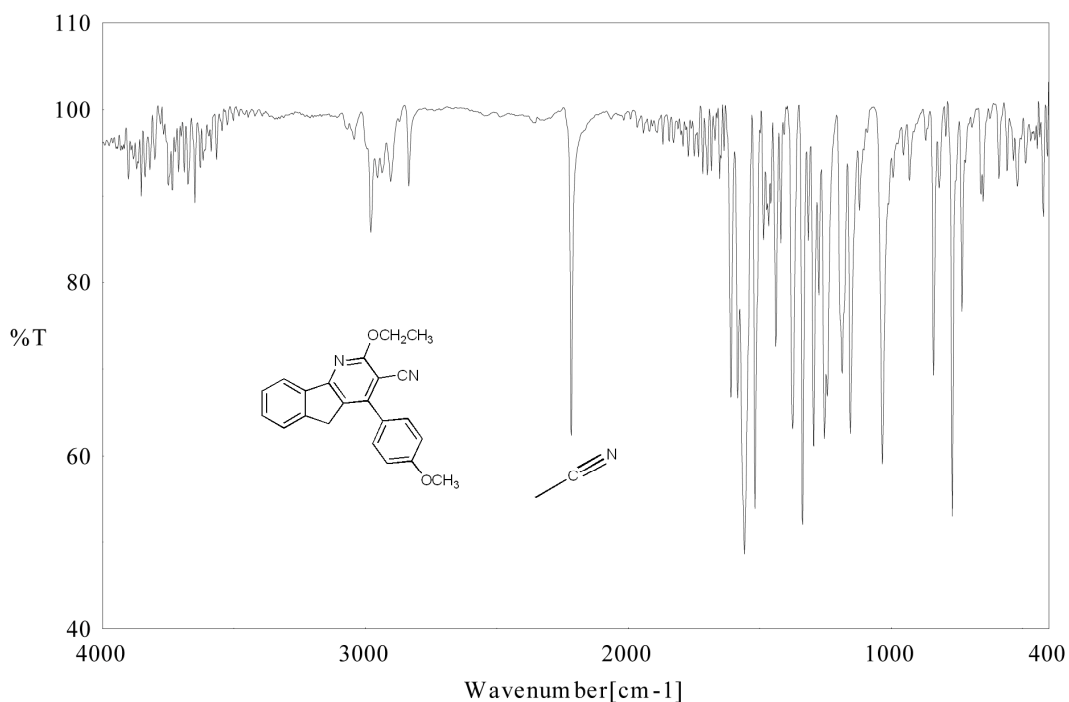
Şekil 4.4 2-Etoksi-4-(4-metoksifenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril (**4a**) Bileşiğine ait ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl₃)

2-Etoksi-4-(4-metoksifenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-karbonitril (**4a**) bileşiğine ait 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu aşağıdaki şekilde görülmektedir. Spektrumda yer alan 20 sinyal yapıyı doğrulamaktadır. Siyanür karbonu $\delta = 92.46$ ppm'de rezonans olurken, etoksi grubunun bağlı olduğu kuarterner karbon $\delta = 166.0$ ppm'de, metoksi grubunun bağlı olduğu kuaeterner karbon da $\delta = 161.5$ ppm'de, rezonans olmaktadır. İndan halkasındaki kuarterner karbonlar sırasıyla $\delta = 160.6, 145.5, 140.0, 116.5$ ppm' de

rezonan olurken yapıdaki diğer kuarterner karbonlar ise sırası ile $\delta = 151.7, 127.3$ ppm'de rezonans olmaktadır. Yapıdaki diğer aromatik karbonlar atomları ise $\delta = 129.8, 127.6, 127.4, 125.1, 121.9$ ppm'de sinyal vermektedirler. Yapıdaki metoksi grubuna göre *orto* konumda bulunan karbonlar $\delta = 114.3$ ppm'de rezonans olurken *meta* konumdakiler $\delta = 130.1$ ppm'de rezonans olmaktadır. Alifatik bölgedeki sinyallerden metoksi grubunun karbonu $\delta = 55.5$ ppm'de rezonans olurken, yapıdaki etil grubunun metilenik karbonu $\delta = 34.00$ ppm'de, metil karbonu $\delta = 14.6$ ppm'de, beşli halkadaki metilenik karbon ise $\delta = 63.3$ ppm'de sinyal vermektedir.



Şekil 4.5. 2-Etoksi-4-(4-metoksifenil)-5H-indeno[1,2-b]piridine-3-Karbonitril (**4a**) Bileşiğine ait ¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl₃)



Şekil 4.6. 2-Etoksi-4-(4-metoksifenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril (**4a**) Bileşiğine ait IR Spektrumu

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 8.08-8.06 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.70 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 1.55 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 166.0, 161.5, 160.0, 151.7, 145.5, 140.0, 130.1, 129.8, 127.6, 127.4, 127.3, 125.1, 121.9, 116.5, 114.3, 92.5, 63.3, 55.5, 34.0, 14.6.

IR (KCl, cm⁻¹): 3043, 2979, 2937, 2904, 2834, 2215, 1698, 1608, 1583, 1558, 1517, 1484, 1438, 1375, 1336, 1294, 1253, 1186, 1155, 1033, 929, 838, 767, 730, 649, 590, 559, 518, 420.

4.2.1.2. 2-Etoksi-4-(*p*-tolil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-Karbonitril Sentezi (**4b**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 8.09-8.07 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 4H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.70 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.55 (t, *J* = 7.0 Hz 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 165.9, 161.5, 152.0, 145.5, 139.9, 139.6, 132.2, 129.8, 128.4, 128.3, 127.6, 127.4, 125.1, 121.9, 92.6, 63.3, 33.9, 21.5, 14.6$.

IR (KCl, cm^{-1}): 3031, 2983, 2906, 2360, 2217, 1716, 1654, 1616, 1556, 1515, 1376, 1340, 1193, 1149, 1031, 923, 825, 763, 651, 503, 418.

4.2.1.3. 2-Etoksi-4-(4-klorofenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-Karbonitril Sentezi (4c)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 8.11-8.08$ (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 4H), 4.71 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.55 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 165.9, 161.8, 150.6, 145.4, 139.8, 135.8, 133.5, 130.1, 129.8, 129.2, 127.6, 127.4, 125.2, 122.1, 115.9, 92.4, 63.4, 33.7, 14.5$.

IR (KCl, cm^{-1}): 3095, 3045, 2983, 2904, 2358, 2217, 1556, 1484, 1440, 1334, 1197, 1153, 1091, 1033, 927, 831, 765, 728, 644, 499, 420.

4.2.1.4. 2-Etoksi-4-(3-bromofenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-Karbonitril Sentezi (4d)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 8.11-8.08$ (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 3H), 7.47 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.72 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.55 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 165.9, 161.8, 150.0, 145.5, 139.7, 137.1, 132.6, 131.3, 130.5, 130.2, 127.6, 127.5, 127.2, 125.2, 122.8, 122.0, 115.7, 92.4, 63.5, 33.6, 14.6$.

IR (KCl, cm^{-1}): 3066, 2987, 2215, 1698, 1558, 1475, 1419, 1373, 1332, 1274, 1236, 1155, 1033, 892, 763, 732, 620, 543, 491, 420.

4.2.1.5. 2-Etoksi-4-(fenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-Karbonitril Sentezi (4e)

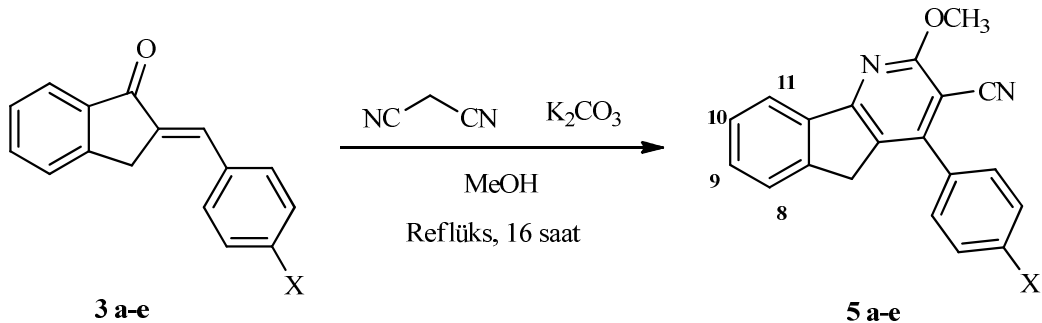
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 8.11-8.06 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 6H), 7.51-7.47 (m, 2H), 4.72 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.56 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 165.9, 161.6, 151.9, 145.6, 139., 135.1 129.9, 129.5, 128.9, 128.4, 127.6, 127.4, 125.1, 122.0, 116.1, 92.6, 63.4, 33.8, 14.6.

IR (KCl, cm⁻¹): 3056, 3029, 2983, 2362, 2219, 1868, 1558, 1506, 1436, 1375, 1334, 1240, 1155, 1024, 763, 721, 698, 620, 482, 420.

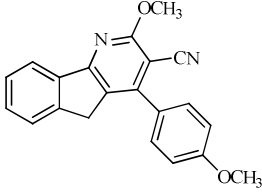
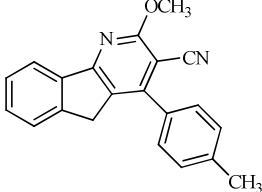
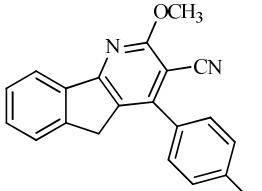
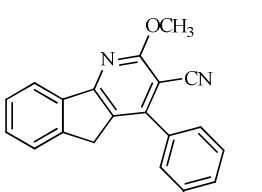
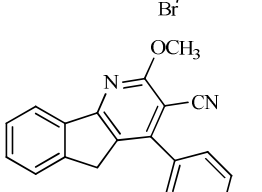
4.2.2. 2-Metoksi-4-aril-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-karbonitril Türevleri (5a-e)

Çalışmanın birinci aşamasında sentezlenen indanon birimi içeren kalkon türevleri (3a-e) metanol içerisinde malononitril ve K₂CO₃ varlığında reflüks edilerek 5 adet 2-metoksi siyanopiridin türevi % 70-82 arasında değişen verimlerle elde edildi. (Çizelge 4.3.) Elde edilen 2-metoksi siyanopiridin türevlerinin karakterizasyonu ¹H ve ¹³C-NMR spektroskopisi ve FT-IR spektroskopisi yardımıyla gerçekleştirildi. Bileşiklere ait ¹H ve ¹³C-NMR spektrumları benzerlikler gösterdiği için aşağıda yalnızca 2-Metoksi-4-(4-metoksifenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-karbonitril (5a) bileşiğine ait NMR yorumları tartışıldı ve diğer bileşiklerin ise sadece NMR değerleri verilmek suretiyle tekrardan kaçınıldı.



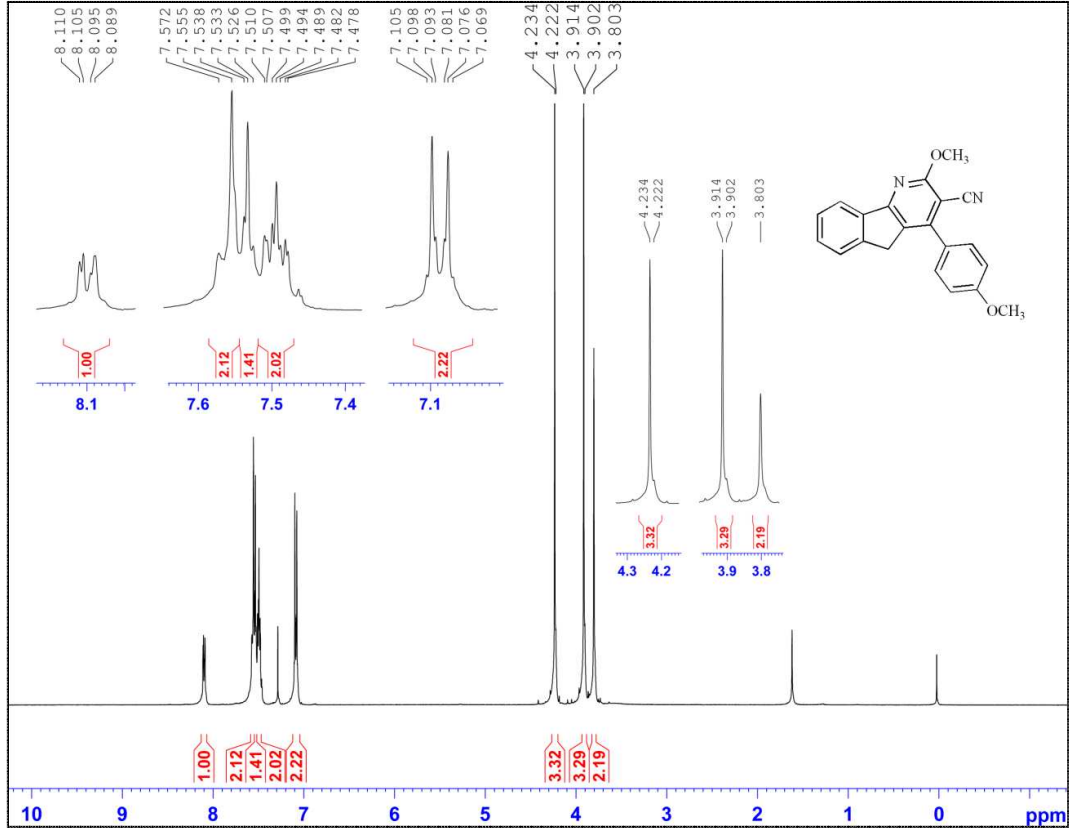
Şema 4.3. 2-Metoksi-4-aril-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-karbonitril Türevleri (5a-e)

Çizelge 4.3. 2-Metoksi-4-aril-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-karbonitril (5a-b) Bileşiklerinin Türevleri

Kodu	Ürünün Yapısı	Verim (%)	Erime Noktası
5a		%80	181-184 °C
5b		%70	171-174 °C
5c		%81	236-239 °C
5d		%84	181-184 °C
5e		%74	172-175 °C

4.2.2.1. 2-Metoksi-4-(4-metoksifenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril (**5a**) Sentezi.

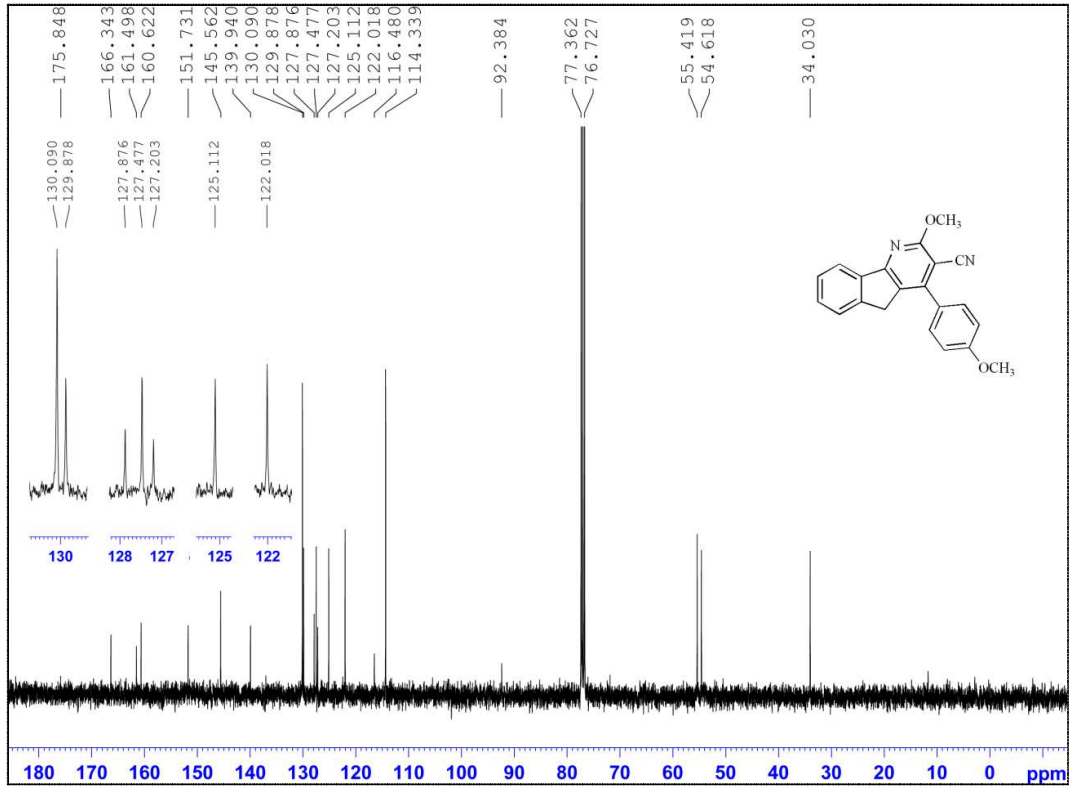
2-Metoksi-4-(4-metoksifenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-karbonitril (**5a**) bileşimine ait 400 MHz ¹H-NMR spektrumu Şekil 4.7.' de görülmektedir. İndan halkasındaki aromatik protonlardan H₁₁ protonu en aşağı alanda $\delta = 8.09-8.10$ ppm' de dubletin dubleti ($J = 6.2, 2.2$ Hz) olarak görülmektedir. İndan halkasındaki diğer aromatik protonlar (H₁₀, H₉ ve H₈), fenil halkasındaki metoksi grubuna göre *meta* konumda bulunan iki protonun sinyalleri (AA'BB' sisteminin AA' kısmı) ile çakışarak $\delta = 7.57-7.52$ ppm ve $\delta = 7.50-7.47$ ppm arasında multipler görünümünde sinyal vermektedirler. Metoksi grubuna göre *orto* konumda bulunan iki proton ise $\delta = 7.08$ ppm'de dublet ($J = 8.8$ Hz) vererek rezonans olmaktadır (AA'BB' sisteminin BB' kısmı). Alifatik bölgede $\delta = 4.22$ ppm'de görülen singlet siyanopiridin halkasına bağlı metoksi grubunun protonlarından, $\delta = 3.91$ ppm' deki singlet sinyal ise fenil halkasına bağlı metoksi grubunun protonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta = 3.78$ ppm'deki singlet ise beşli halkadaki metilenik protonlardan ileri gelmektedir.



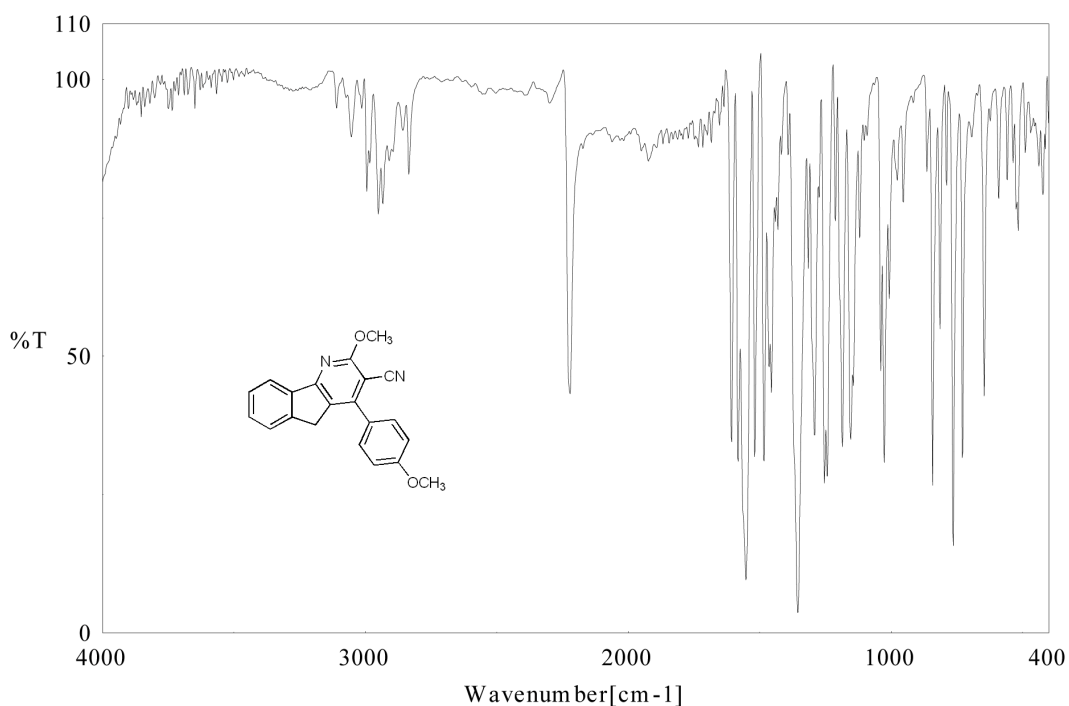
Şekil 4.7. 2-Metoksi-4-(4-metoksifenil)-5H-indeno[1,2-b]piridine-3-karbonitril (**5a**) Bileşiğine ait ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl₃)

2-Metoksi-4-(4-metoksifenil)-5H-indeno[1,2-b]piridine-3-karbonitril (**5a**) bileşiğine ait 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu aşağıdaki şekilde görülmektedir. Spektrumda yer alan 18 sinyal yapıyı doğrulamaktadır. Siyanür karbonu $\delta = 92.4$ ppm'de rezonans olurken, piridin halkasına bağlı metoksi grubunun bağlı olduğu kuarterner karbon $\delta = 166.3$ ppm'de, fenil halkasına bağlı metoksi grubunun bağlı olduğu kuarterner karbon $\delta = 160.6$ ppm'de, rezonans olmaktadır. İndan halkasındaki kuarterner karbonlar sırasıyla $\delta = 151.7, 139.9, 161.5, 116.4$ ppm'de rezonans olurken yapıdaki diğer kuarterner karbonlar ise sırası ile $\delta = 145.5, 127.2$ ppm'de rezonans olmaktadır. Yapıdaki diğer aromatik karbonlar ve alifatik karbon atomları ise $\delta = 129.8, 127.4, 125.1, 122.0$ ppm'de sinyal vermektedirler. Yapıdaki metoksi grubuna göre *orto* konumda bulunan karbonlar $\delta = 114.3$ ppm'de rezonans olurken *meta* konumdakiler $\delta = 130.1$ ppm'de rezonans olmaktadır. Alifatik bölgedeki sinyallerden metoksi grubunun karbonu $\delta = 55.4$ ppm'de rezonans olurken, yapıdaki piridin grubuna bağlı olan metoksi grubunun

karbonu $\delta = 54.6$ ppm'de, beşli halkadaki metilenik karbon ise $\delta = 33.4$ ppm'de sinyal vermektedir.



Şekil 4.8. 2-Metoksi-4-(4-metoksifenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril (**5a**) Bileşiğine ait ^{13}C -NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



Şekil 4.9. 2-Metoksi-4-(4-metoksifenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril (**5a**) Bileşiğine ait IR Spektrumu

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 8.09-8.10 (dd, *J* = 6.2, 2.2 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 2H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 166.3, 161.5, 160.6, 151.7, 145.5, 139.9, 130.1, 129.8, 127.4, 127.2, 125.1, 122.0, 116.4, 114.3, 92.4, 55.4, 54.6, 34.0.

IR (KCl, cm⁻¹): 3052, 2994, 2950, 2221, 1924, 1606, 1552, 1482, 1455, 1355, 1290, 1241, 1186, 1025, 952, 842, 763, 728, 646, 590, 516, 489, 422.

4.2.2.2. 2-Metoksi-4-(*p*-tolil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril Sentezi (**5b**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 8.10 (br d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.55 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 2.48 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 166.2, 161.5, 152.0, 145.6, 139.9, 139.7, 132.1, 130.8, 129.8, 129.5, 128.4, 127.9, 127.4, 125.1, 122.0, 92.5, 54.6, 32.5, 21.5.

IR (KCl, cm⁻¹): 3021, 2994, 2954, 2356, 2219, 1691, 1625, 1558, 1484, 1361, 1272, 1207, 1149, 1010, 956, 823, 767, 730, 646, 520, 484, 418.

4.2.2.3. 2-Metoksi-4-(4-klorofenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril Sentezi (5c)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 8.12-8.07 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 3H), 7.52-7.47 (m, 4H), 4.23 (s, 3H), 3.74 (s, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 166.2, 161.9, 150.6, 145.5, 139.7, 135.9, 133.4, 130.2, 129.9, 129.3, 127.7, 127.6, 125.2, 122.1, 115.9, 92.3, 54.7, 33.7.

IR (KCl, cm⁻¹): 3052, 3012983, 2946, 2360, 2225, 1868, 1579, 1556, 1484, 1457, 1361, 1280, 1149, 1091, 1008, 954, 831, 761, 725, 638, 482, 420.

4.2.2.4. 2-Metoksi-4-(3-bromofenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril Sentezi (5d)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 8.13-8,09 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 3H), 7.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.77 (s, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 166.2, 161.9, 150.1, 145.5, 139.7, 137.0 132.6, 131.2, 130.5, 127.7, 127.2, 125.2, 122.9, 122.1, 115.7, 92.4, 54.7, 33.7.

IR (KCl, cm⁻¹): 3058, 2952, 2360, 2223, 1637, 1556, 1475, 1405, 1359, 1276, 1240, 1211, 1153, 1074, 869, 798, 765, 619, 485, 420.

4.2.2.5. 2-Metoksi-4-(fenil)-5H-indeno[1,2-b]piridine-3-Karbonitril Sentezi (5e)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 8.11-8.09 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 6H), 7.52-7.44 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.77 (s, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 166.2, 161.5, 152.0, 145.5, 135.0, 130.0, 129.6, 128.9, 128.5, 127.9, 127.5, 125.1, 122.1, 116.1, 92.4, 55.4, 34.3.

IR (KCl, cm⁻¹): 3058, 2948, 2223, 1965, 1635, 1558, 1484, 1359, 1278, 1211, 1174, 1020, 860, 765, 727, 696, 663, 617, 522, 470, 420.

4.3. Sentezlenen 2-Alkoksi Siyanopiridinlerin (4 a-e) Antimikrobiyal Aktivite Testleri

Sentezlenen 2-Etoksi-4-aril-5H-indeno[1,2-b]piridin-3-karbonitril türevlerinin (4a-e) antimikrobiyal aktivite testleri makrodilüsyon yöntemine (Zgado ve ark., 2001) göre yapıldı. Pozitif kontrol olarak Penisilin G (PEN) ve Seftriakson (SEF) kullanıldı.

Aktivitesi incelenecek olan 2-etoksi siyanopiridinler'den 2 mg tartılarak 10 ml'lik steril tüplerde 1 ml dimetilsülfoksit (DMSO) ve 1 ml su karışımında çözülerek üzerine 2 ml Mueller-Hinton Broth besiyeri ilave edildi. Steril 9'ar tüplük serilere 2'şer ml besiyeri eklendi ve stok çözeltisinden 2 ml alınarak diğer tüplere seri seyreltmeler yapıldı. Son tüpte artan 2 ml dışarı atıldı. 0,5 McFarland bulanıklığındaki bakteri süspansiyonları Mueller-Hinton Broth besiyerinde on katı sulandırıldı (1.10⁸ CFU/ml). Hazırlanan bakterilerden her bir tüpe 0,5 ml ilave edilerek 36,5 °C'de 18 saat inkübasyona bırakıldı. İlk tüp % 12,5 ml'den yüksek DMSO konsantrasyonu içermesi nedeniyle deneylerde hesaba katılmadı, böylece çözücü etkisi tamamen bertaraf edilmiş oldu. İnkübasyon sonunda her seride üremenin görülmediği son tüpteki madde miktarı Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) olarak belirlendi. Minimum inhibisyon konsantrasyonları ile ilgili elde edilen sonuçlar Çizelge 4.4' de görülmektedir.

Çizelge 4.4. Sentezlenen siyanopiridin bileşiklerinin minimum İnhibisyon konsantrasyonları ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

Bileşikler	Mikroorganizmalar				
	<i>Staphylococcus aureus</i>	β -Hemolytic <i>Streptococcus</i>	<i>Escherichia coli</i> 111	<i>Salmonella Enteritidis</i> ATCC 13076	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883
	ATCC 29213	ATCC 2957			
4a	250	250	125	62.25	125
4b	125	250	7.81	125	125
4c	250	250	3.91	125	250
4d	125	250	7.81	125	250
4e	250	250	62.25	250	125
PEN	31.25	>500	1.95	0.98	>500
CEF	31.25	15.63	31.25	62.25	>500
PEN: Penisilin G		SEF: Seftriakson			

Yapılan biyolojik aktivite çalışmasında sentezlenen 2-etoksi siyanopiridinlerin, beş insan patojeni bakteriye karşı aktiviteleri makrodilüsyon yöntemi ile incelendi.

Çizelge 4.4.'de sentezlenen siyanopiridinlerin seçilen beş insan patojeni bakterilere karşı MİK değerleri görülmektedir.

Çizelgeye göre *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 bakterisine karşı Penisilin G ve Seftriakson 31.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ MİK değerine sahipken 4a, 4c, 4e bileşikleri 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ değerinde, 4b ve 4d bileşikleri ise 125 $\mu\text{g}/\text{ml}$ derişiminde aktivite göstermektedirler. Bu bileşiklerin kullanılan bakteri suşlarına karşı düşük aktiviteye sahip oldukları görülmektedir.

Sentezlenen bileşikler *β-Hemolytic Streptococcus* ATCC 2957'a karşı Penisilin G'den daha iyi bir aktiviteye sahip olmakla beraber hepsi 250 µg/ ml derişiminde MİK (minimum inhibisyon konsantrasyonu) değerine sahiptirler. Bu bileşiklerin kullanılan bakteri suşlarına karşı kayda değer aktivite göstermedikleri belirlenmiştir.

Escherichia coli 111 bakterisine karşı Penisilin G 1.95 µg/ ml, Seftriakson 31.25 µg/ ml derişiminde aktivite gösterirken 4a bileşiği 125 µg/ ml derişiminde, 4b ve 4d bileşikleri 7.81 µg/ ml derişiminde, 4c bileşiği 3.91 µg/ ml derişiminde ve 4e bileşiği ise 62.25 µg/ ml derişiminde aktivite göstermektedir. Sentezlenen 4b, 4c ve 4d bileşiklerinin Penisilin G 1.95 µg/ ml ve Seftriakson 31.25 µg/ ml aktiviteleri ile kıyaslandığında, sentezlenen bileşiklerin kullanılan bakteri suşlarına karşı önemli ölçüde aktivite gösterdikleri görülmektedir.

Salmonella Enteridis ATCC 13076 bakterisine karşı Penisilin G 0.98 µg/ ml, Seftriakson 62.25 µg/ ml derişiminde aktivite gösterirken 4a bileşiği 62.25 µg/ ml derişiminde, 4b, 4c, 4d bileşikleri 125 µg/ ml derişiminde ve 4e bileşiği ise 250 µg/ ml derişiminde aktivite göstermektedir. Seftriakson gibi 62.25 µg/ ml derişiminde eşdeğer aktivite gösteren 4a bileşiğinin yüksek aktivite değerine sahip olduğu görülmektedir.

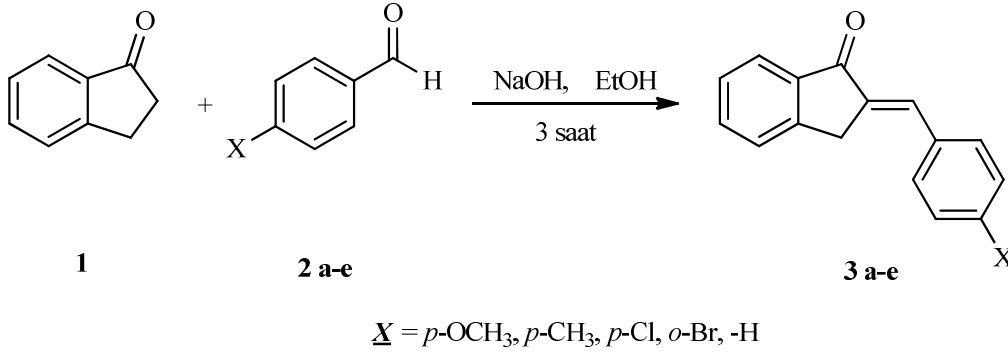
Çizelgeye göre *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 bakteri suşuna karşı sentezlenen tüm bileşiklerin (4a, 4b, 4e = 125 µg/ ml; 4c ve 4d = 250 µg/ ml) kullanılan antibiyotiklerden (>500 µg/ ml) daha iyi bir aktivite gösterdiği görülmektedir.

Bu sonuçlara göre sentezlenen 2-etoksi siyanopiridin bileşiklerinden 4a'nın *Salmonella Enteritidis* ATCC 13076 bakteri suşuna karşı yüksek aktivite değeri gösterdiği görülürken 4b, 4c, 4d ve 4e bileşikleri ise *Escherichia coli* 111 bakteri suşuna karşı oldukça aktif olduğu ortaya çıkmaktadır. Özellikle 4c bileşiğinin *Escherichia coli* 111 bakteri suşuna karşı çok yüksek aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin diğer bakteri suşlarına karşı kullanılan antibiyotiklere göre iyi derecede aktivite düzeylerine sahip oldukları da söylenebilir.

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

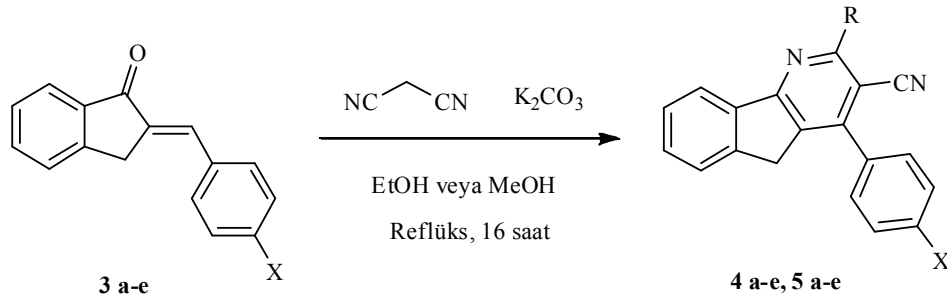
Bu çalışmada 1-indanon (1) bileşiğinden çıkılarak 2-alkoksi-4-aril-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-karbonitril (4a-e, 5a-e) türevlerinin sentezi ve insan patojeni mikroorganizmalara karşı biyolojik aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmanın ilk bölümünde 1-indanon (1) ile aromatik aldehitler (2 a-e) bazik ortamda aldol kondenzasyonu (Claisen-Schmidt) yöntemiyle etkileştirilerek 5 adet 2-benziliden-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on (3a-e) türevi % 87-97 arasında değişen verimlerle elde edildi (Tablo 4.1). Elde edilen kalkon türevlerinin karakterizasyonu ¹H ve ¹³C-NMR spektroskopisi ve FT-IR spektroskopisi yardımıyla gerçekleştirildi.



Şema 5.1. 2-Benziliden-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on (3a-e) Bileşiklerinin Sentezi

Çalışmanın birinci aşamasında sentezlenen indanon birimi içeren kalkon türevleri (3a-e) etanol veya metanol içerisinde çözülerek, K₂CO₃ varlığında malononitril ile etkileştirilerek 10 adet 2-alkoksi siyanopiridin türevleri(4a-e, 5 a-e) % 70-82 arasında değişen verimlerle elde edildi (Tablo 4.2. ve Tablo 4.3.). Elde edilen ürün verimlerine göre fenil halkasına bağlı grupların verimlere etkilerinin olmadıkları anlaşılmaktadır.



<u>4a-e</u>	<u>X</u>	<u>R</u>	<u>5a-e</u>	<u>X</u>	<u>R</u>
a	<i>p</i> -OCH ₃	-OCH ₂ CH ₃	a	<i>p</i> -OCH ₃	-OCH ₃
b	<i>p</i> -CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	b	<i>p</i> -CH ₃	-OCH ₃
c	<i>p</i> -Cl	-OCH ₂ CH ₃	c	<i>p</i> -Cl	-OCH ₃
d	<i>o</i> -Br	-OCH ₂ CH ₃	d	<i>o</i> -Br	-OCH ₃
e	-H	-OCH ₂ CH ₃	e	-H	-OCH ₃

Şema 5.2. 2-Alkoksi Siyanopiridin (4a-e, 5a-e) Bileşiklerinin Sentezi

Projenin üçüncü aşamasında ise sentezlenen 2-alkoksi-4-aryl-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-karbonitril türevlerinin (4a-e) antimikrobiyal aktivite testleri makrodilüsyon yöntemine göre yapıldı. Antimikrobiyal aktivite testleri yapılan 2-alkoksi siyanopiridin türevlerinden bazıları önemli ölçüde antimikrobiyal aktivite gösterdikleri belirlenmiştir. Bu bileşiklerden 4a bileşiğinin *Salmonella Enteritidis* ATCC 13076 bakteri suşuna karşı yüksek aktivite değeri gösterdiği görülürken, 4c bileşiğinin ise *Escherichia coli* 111 bakteri suşuna karşı çok yüksek aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir. Aktivitelerde görülen bu değişkenliklerin fenil halkasına bağlı grubun değişmesiyle kaynaklandığı görülmektedir. Özellikle fenil halkasına bağlı olan -CH₃, Cl ve Br gruplarının bağlı olduğu 2-etoksi siyanopiridin türevleri (4b, 4c, 4d) *Escherichia coli* 111 bakteri suşuna karşı çok yüksek aktivite gösterdikleri görülmüştür.

KAYNAKLAR

- Adib, M., Tahermansouri, H., Koloogani, S. A., Mohammadia, B., Bijanzadehb, H. R., 2006, Kröhnke pyridines: an efficient solvent-free synthesis of 2,4,6-triarylpyridines, *Tetrahedron Letters*, (47), 5957–5960.
- Alan, R.K. 1984, *Landguist Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, England, (1), 155.
- Alberola, A., Calvo, L. A., Ortega, A. G., Sanudo, R. M. C., Yustos, P. J., 1999, Regioselective Synthesis of 2(1H)-Pyridinones from β -Aminoenones and Malononitrile. Reaction Mechanism, *Org. Chem.*, (64), 9493-9498.
- Ali, M. A., Samy J. G., Manogaran, E., Sellappan, V., Hasan, M. Z., Ahsan, M. J., Pandian, S., ShaharYar, M., 2009, Synthesis and antimycobacterial evaluation of novel 5,6-dimethoxy-1-oxo-2,5-dihydro-1H-2-indenyl-5,4-substituted phenyl methanone analogues, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, (19), 7000–7002.
- Ambekar, S., Vernekar, S. S., Rajgopal, S., 1961, A note on the antibacterial action of some halogen substituted chalkones, *J. Pharm Pharmacol*, (13), 698.
- Anderson, D.R., Hegde, S., Reinhard, E., Gomez, L., Vernier, W. F., Lee, L., Liu, S., Sambandam, A., Snider, P.A., Masih, L., 2005, Aminocyanopyridine inhibitors of mitogen activated protein kinase activated protein kinase 2 (MK-2), *Bioog. and Med. Chem.*, (15), 1587-1590.
- Ando, R., Ikegami, H., Sakiyama, M., Ooike, S., Hayashi, M., Fujino, Y., Abe, D., Nakamura, H., Mishina, T., Kato, H., Iwase, Y., Tomozane, H., Morioka, M., 2010, 3-Cyano-6-(5-methyl-3-pyrazoloamino)pyridines: Selective Aurora A, kinase inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, (20), 4709–4711.
- Astruc, D., 1995, *Electron Transfer and Radical Processes in Transition-Metal Chemistry*, Verlag Chemie, New York.
- Ayvaz, S., 2010, Yeni 2-amino-3-siyanopiridin Türevlerinin Sentezi ve Bazı Tepkimelerinin İncelenmesi, (Yüksek Lisans Tezi), Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Badgett, C. O., Woodward C. F., 1947, Nicotinic acid, Miscellaneuous esters. *J. Am. Chem. Soc.*, (69), 2907.
- Balasubramanian, M., Keay, J. G., Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. V. F., 1996, In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (5), 245–300, London.
- Baldwin J. J., Engelhart E. L., Hirschmann R., Ponticello G. S., Atkinson J. G., Wasson B. K., Sweet C. S., Scriabine A., 1980, Heterocyclic analogues of the antihypertensive beta-adrenergic blocking agents (S)-2-[3-(ter-butylamino)-2-hydroxypropoxy]-3-cyanopyridine, *J. Med. Chem.*, (23), 65-70.
- Beukes, D. R., Davies-Coleman, M. T., Kelly-Borges, M., Harper, M. K., Faulkner, D. J., 1998, Dilemmaones A-C, unusual indole alkaloids from a mixed collection of south african sponges, *J. Nat. Prod.*, (61), 699-701.
- Braun, J., Sieper, J., 2003, Role of novel biological therapies in psoriatic arthritis: effects on joints and skin' *Biodrugs*, (17), 187.
- Bekhit, A. A., Baraka, A. M., 2005, Novel milrinone analogs of pyridine-3-carbonitrile derivatives as promising cardiotoxic agents, *Eur. J. Med. Chem.*, (40), 1405-1413.

- Bret  ch  , A., Marchand, P., Ren  e, N. M., Nanteuil, G. D., Duflos, M., 2010, A convenient route to functionalized 3-amino-6-bromofuro[3,2-b]-pyridine-2-carboxamides, *Tetrahedron*, (66), 4490-4494.
- Camussi, G., Lupia, E., 1998, The future of anti-TNF products in the treatment of rheumatoid arthritis, *Drugs*, (55), 613.
- Chang, L. C. W., Von Frijtag Drabbe K  nzel, J. K., Mulder-Krieger, T., Westerhout, J., Spangenberg, T., Brussee, J., Ijzerman, A. P., 2007, 2,6,8-trisubstituted 1-deazapurines as adenosine receptor antagonists, *J. Med. Chem.*, (50), 828-34.
- Chen, Z., Gibson, T. B., Robinson, F., Silvestro, L., Pearson, G., Xu, B., Wright, A., Vanderbilt, C., Cobb, M., 2001, MAP kinases, *Chem. Rev.*, (101), 2449.
- Constable, E. C., Housecroft, C. E., Neuburger, M., Phillips, D., Raithby, P. R., Schofield, E., Sparr, E., Tocher, D. A., Zehnder, M., Zimmermann, Y., 2000, Development of supramolecular structure through alkylation of pendant pyridyl functionality, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 2219.
- Deng, J., Sanchez, T., Al-Mawsawi, L. Q., Dayam, R., Yunes, R. A., Garofalo, A., Bolger, M. B., Neamati, N., 2007, Discovery of structurally diverse HIV-1 integrase inhibitors based on a chalcone pharmacophore, *Bioorg. Med. Chem.*, (15), 4985-5002.
- Dlugosz, A., Dus, D., 1996, Synthesis and anticancer properties of pyrimido[4,5-b]quinolines, *Farmaco*, (51), 364-374
- Dombrowski, K. E.; Baldwin, W.; Sheats, J. E., 1986, Metallocenes in biochemistry, microbiology & medicine, *J Organomet Chem*, (302), 281-306.
- Dorner, V., Fischer, F. W., 1961, The influence of m-inositol hexanicotinate ester on the serum lipids and lipoproteins, *Arzneim-Forsch*, (11), 110-113.
- Duesal, B.F., Friedman, H.L., 1949, US Patent, 2471518.
- Elkholy, Y. M., 2002, Studies with polyfunctionally substituted heterocycles, *Chem. Heterocycl. Comp.*, (38), 1342-1347.
- Elkholy, Y. M., Morsy, M. A., 2006, Facile Synthesis of 5,6,7,8-Tetrahydropyrimido [4,5-b]-quinoline Derivatives, *Molecules*, (11), 890-903.
- El-Sayed, O. A., El-Bieh, F. M., 2002, Novel 4-aminopyrimido[4,5-b]quinoline derivatives as potential antimicrobial agents, *Boll. Chim. Farm.*, (141), 461-465.
- El-Sayed, O. A., Al-Turki T. M., Al-Daffri H. M., Al-Bassam B. A., Hussein M. E., 2004, Pyrimidoquinoline derivatives as anti-inflammatory and antimicrobial Agents, *Boll. Chim. Farm.*, (143), 227-238.
- Farrell, N., 1989, *Transition Metal Complexes as Drugs and Therapeutic Agents*, Kluwer Academic, Dordrecht, Germany, 8161-8165.
- Findik, E., Arik, M., Ceylan, M., 2009, A systematic study on the absorption and fluorescence properties of 2,4,6-triaryl and tripyridylpyridines, *Turk J. Chem.*, (33), 677-684.
- Finkielstein, L. M., Castro, E. F., Fabia, L. E., Moltrasio, G. Y., Campos, R.H., Cavallaro, L. V., Moglioni, A. G., 2008, New 1-indanone thiosemicarbazone derivatives active against BVDV, *European Journal of Medicinal Chemistry*, (43), 1767-1773.
- Fu, J., Bian, M., Jiang, Q., Zhang, C., 2007, Roles of Aurora kinases in mitosis and tumorigenesis, *Mol. Cancer Res.*, (5), 1.
- Gholap, A. R., Toti, K. S., Shirazi, F., Kumari, R., Bhat, M. K., Deshpande, M. V., Srinivasan, K.V., 2007, Synthesis and evaluation properties of a series of the

- novel 2-amino-5-oxo-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-3-carbonitrile and its analogues, *Bioog. And Med. Chem.*, (15), 6705-6715.
- Girgis, A. S., Kalmouch, A., Hosni, H. M., 2004, Synthesis of novel 3-pyridinecarbonitriles with amino acid function and their fluorescence properties, *Amino Acids*, (26), 139-46.
- Girgis, A. S., Mishriky, N., Ellithey, M., Hosnia, H.M., F, H., 2007, Novel synthesis of [1]-benzothiepin[5,4-b]pyridine-3-carbonitriles and their anti-inflammatory properties, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, (15), 2403–2413.
- Glover, D. M., Leibowitz, M. H., McLean, D. A., Parry, H., 1995, Mutations in aurora prevent centrosome separation leading to the formation of monopolar spindles, *Cell*, (81), 95.
- Haddad, J., 2001, VX-745 (Vertex Pharmaceuticals), *Curr. Opin. Invest. Drugs*, (1), 1070.
- Heron, M., 2007, National Vital Statistics Reports, (56), 1-96.
- Heron, M., 2010, National Vital Statistics Reports, (58), 1-100.
- Joshi A. A., Viswanathan C. L., 2006, Recent developments in antimalarials drug discovery' *Anti-Infect, Agent. Med. Chem.*, (5), 105-122.
- Kaiser J., Feng Y., Bollag J. M., 1996, Microbial Metabolism of Pyridine, Quinoline, Acridine, and Their Derivatives Under Aerobic and Anaerobic conditions, *Microbial. Rev.*, (60), 483–498.
- Kambe, S., Saito, K., 1980, A Simple Method for the Preparation of 2-Amino-4-aryl-3-cyanopyridines by the Condensation of Malononitrile with Aromatic Aldehydes and Alkyl Ketones in the Presence of Ammonium Acetate Synthesis, (5), 366-368.
- Kanbara, T., Koshida, T., Sato, N., Kuwajima, I., Kubota, K., Yamamoto, T., 1992, Preparation and Properties of Highly Electron-accepting Poly(pyrimidine-2,5-diyl), *Chem. Lett.*, (21), 583-586.
- Kane-Maguire, L.A.P., Sheridan, P.S., Basolo, F., Pearson, R.G., 1968, Formation of an unstable dinitrogen complex of ruthenium(II), *J. Am. Chem. Soc.*, (90), 3203.
- Kim, B. Y., Ahn, J. B., Lee, H. W., Kang, S. K., Lee, J. H., Shin, J. S., Ahn, S. K., Hong, C. I., Yoon, S. S., 2004, Synthesis and biological activity of novel substituted pyridines and purines containing 2,4-thiazolidinedione, *Eur. J. Med. Chem.*, (39), 433.
- Krauze A., Vitolina R., Zarins G., Pelcers J., Kalme Z., Kimenis A., Duburs G., 1985, Synthesis and cardiovascular activity of substituted 3-cyano-3,4-dihydropyridine-2-thiones and 3-cyanopyridine-2-thiones, *Khim. Farm. Zh.*, (19), 540-545.
- Krohnke, F.; Zecher, W., 1962, Kröhnke Pyridine Synthesis, *Angew. Chem., Int. Ed.*, (1), 626.
- Krohnke, F., *Synthesis*, 1976, 1.
- Kotlyarov, A., Neininge, A., Schubert, C, Eckert, R, Birchmeier, C., Volk, H., 1999, MAPKAP kinase 2 is essential for LPS-induced TNF – biosynthesis, *Nat. Cell Biol.*, (1), 94.
- Kumar, A., Koul, S., Razdan, T. K., Kapoor, K. K., 2006, A new and convenient one-pot solid supported synthesis of 2,4,6-triarylpyridines, *Tetrahedron Lett.*, (47), 837-842.
- Kumar, N., Chauhan, A., Drabu, S., 2011, Synthesis of cyanopyridine and pyrimidine analogues as new anti-inflammatory and antimicrobial agents, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, (65), 375–380.

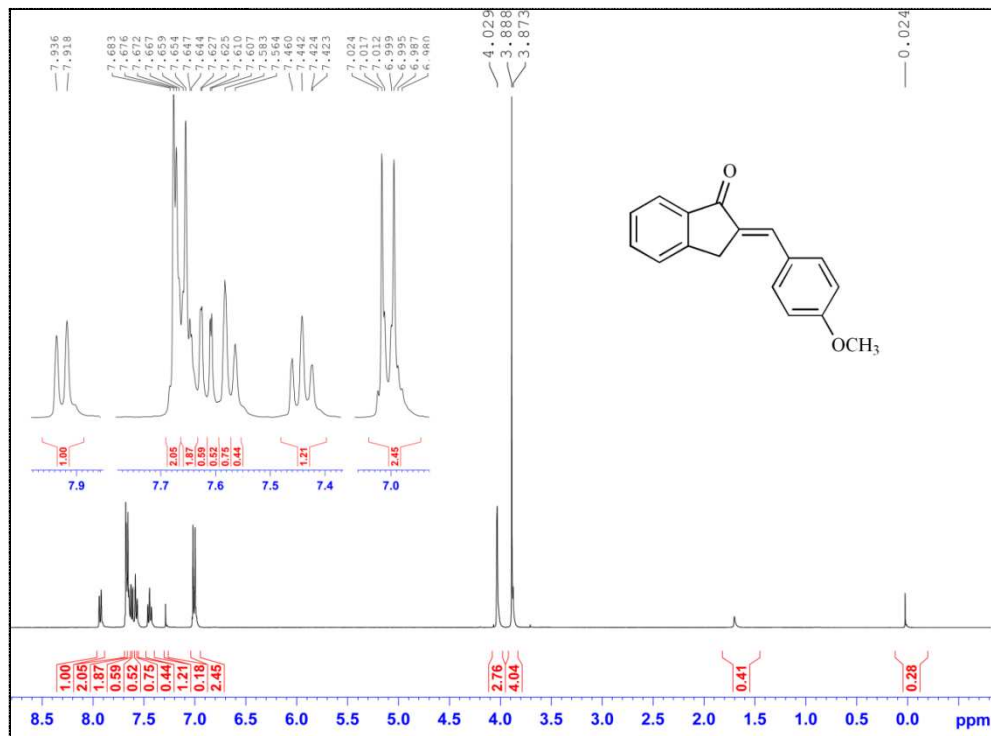
- Leonard, K. A., Nelen, M. I., Simard, T. P., Davies, S. R., Gollnick, S. O., Oseroff, A. R., Gibson, S. L., Hilf, R., Chen, L. B., Detty, M. R., 1999, 2,4,6-Triarylchalcogenopyrylium Dyes Related in Structure to the Antitumor Agent AA1 as in Vitro Sensitizers for the Photodynamic Therapy of Cancer, *J. Med. Chem.*, (42), 3953-3964.
- Leoni, L. M., Hamel, E., Genini, D., Shih, H., Carrera, C. J., Cottam, H. B., Carson, D. A., 2000, Indanocine, a microtubule-binding indanone and a selective inducer of apoptosis in multidrug-resistant cancer cells., *J. Natl. Cancer Inst.*, (92), 217-24.
- Lin, Y., Su, L., Yu, C. R., Wong, F., Yeh, H., Chen, S., Wu, J., Lin, W., Shiue, Y., Liu, H., Hsu, S., Lai, J., Huang, C. F., 2006, Gene expression profiles of the aurora family kinases, *Gene Expr.*, (13), 15-26.
- Manna F., Chimenti F., Bolasco A., Bizarri B., Filippelli A., Filippelli W., Gagliardi L., 1999, Anti-inflammatory, Analgesic and Antipyretic 4,6-disubstituted 3-cyano-2 aminopyridines, *Eur. J. Med. Chem.*, (34), 245-254.
- Mantri, M., De Graaf, O., Van Veldhoven, J., Göblyös, A., Von Frijtag Drabbe Künzel, J. K., Mulder-Krieger, T., Link, R., De Vries, H., Beukers, M. W., Brussee, J., Ijzerman, A. 2008, 2-Amino-6-furan-2-yl-4-substituted nicotinonitriles as A2A adenosine receptor antagonists. *J Med Chem.*, (51), 4449-55.
- May, B. C. H., Zorn, J. A., Witkop, J., Sherrill, J., Wallace, A. C., Legname, G., Prusiner, S. B., Cohen, F. E., 2007, Structure-Activity Relationship Study of Prion Inhibition by 2-Aminopyridine-3,5-dicarbonitrile-Based Compounds: Parallel Synthesis, Bioactivity, and in Vitro Pharmacokinetics, *J. Med. Chem.*, (50), 65-73.
- McElvain, S.M., Goese, M.A., 1941, The preparation of nicotinic acid from pyridine, *J. Am. Chem. Soc.*, (63), 2283.
- Moussa, H. H., Chabaka, L.M., Zaki, D., 1983, Reactivity Centers in Dimethoxybenzylideneacetophenone Towards Attack by Active Methylene Compounds (Part X): Synthesis of Five-Membered Ring Compounds, *Egypt J.Chem.*, (26), 469-477.
- Murata, T., Shimada, M., Sakakibara, S., Yoshino, T., Kadono, H., Masuda, T., Shimazaki, M., Shintani, T., Fuchikami, K., Sakai, K., Inbe, H., Takeshita, K., Niki, T., Umeda, M., Bacon, K. B., Ziegelbauer, K. B., Lowinger, T., 2003, Discovery of novel and selective IKK- β serine-threonine protein kinase inhibitors., *B. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (13), 913-8.
- Murata, T., Shimada, M., Kadono, H., Sakakibara, S., Yoshino, T., Masuda, T., Shimazaki, M., Shintani, T., Fuchikami, K., Bacon, K. B., Ziegelbauer, K. B., Lowinger, T. B., Synthesis and structure-activity relationships of novel IKK-beta inhibitors. Improvement of in vitro activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (14), 4013-7.
- Murugan, P., Raghukumar, V., Ramakrishnan, V. T., 1999, A Facile One Pot Synthesis of m-terphenyl and Biaryl Derivatives, (29), 3881.
- Nagle, D. G., Zhou, Y., Park, P. U., Paul, V. J., Rajbhandari, I., Duncan, C. J. G., Pasco, D. S., 2000, A New Indanone from the Marine Cyanobacterium *Lyngbya majuscula* That Inhibits Hypoxia-Induced Activation of the VEGF Promoter in Hep3B Cells, *J. Nat. Prod.*, (63), 1431-1433.
- Neininger, A., Kontoyiannis, D., Kotlyarov, A., Winzen, R., Eckert, R., Volk, H., 2002, MK2 targets AU-rich elements and regulates biosynthesis of tumor necrosis

- factor and interleukin-6 independently at different post-transcriptional levels, *J. Biol. Chem.*, (277), 3065.
- Oda, K., Nakagami, R., Nishizono, N., Machida, 1999, M., Pyridine ring formation through the photoreaction of arenecarbothioamides with diene-conjugated carbonyl compounds, *Chem. Commun. (Academic Journal)*, 2371-2372.
- Pavluchenko, A. I., Petrov, V. F., Smirnova, N. I., 1995, Liquid crystalline 2, 5-disubstituted pyridine derivatives, *Liq. Cryst.*, (19), 811.
- Pinkerton, A. B., Cube, R. V., Hutchinson, J. H., James, J. K., Gardner, M. F., Rowe, B. A., Schaffhauser, H., Rodriguez, D. E., Campbell, U. C., Daggett, L. P., Vernier, J. M., 2005, Allosteric Potentiators of the Metabotropic Glutamate Receptor 2 (mGlu2). Part 3: Identification and Biological Activity of Indanone Containing mGlu2 Receptor Potentiators., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, (15), 1565–1571.
- Raghukumar, V., Murugan, P., Ramakrishnan, V. T., 2001, Synthesis of nicotinonitrile derivatives and study of their photophysical properties, *Monatsh. Chem*, (142), 261–269.
- Salem, M. A. I., Madkour, H. M. F., Soliman, E. S. A., Mahmoud, N. F. H., 2000, Synthesis of Bactericides via Carbon Nucleophilic Addition on 1,3-Diarylprop-2-enones as Michael Acceptors, *Heterocycles*, (53), 1129.
- Satya, P., Rajive, G., Andre, L., 1998, Improved Synthesis of 2-Amino-3-cyanopyridines in Solvent Free Conditions under Microwave Irridiation, *J. Chem. Research (S)*, 330-331.
- Saxena, A., Faridi, U., Srivastava, S., Kumar, j., Darokar, M., Luqman, S., Chanotiya, S., Krishna, V., Negi, S., Khanuja, S., 2008, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (18), 3914–3918.
- Sheng, R., Xu, Y., Hu, C., Zhang, J., Lin, X., Li, J., Yang, B., He, Q., Hu, Y., 2009, Design, synthesis and AChE inhibitory activity of indanone and aurone derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, (44), 7-17.
- Sheridan, Helen., Walsh, J. J., Cogan, C., Jordan, M., McCabe, T., Passante, E., Frankish, N. H., 2009, Diastereoisomers of 2-benzyl-2, 3-dihydro-2-(1H-inden-2-yl)-1H-inden-1-ol: Potential anti-inflammatory agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, (19), 5927–5930.
- Shi, F., Tu, S. J., Fang, F., Li, T. J., 2005, A Simple Method for the Preparation of 2-Amino-4-aryl-3-cyanopyridines by the Condensation One-pot synthesis of 2-amino-3-cyanopyridine derivatives under microwave irradiation without solvent Malononitrile with Aromatic Aldehydes and Alkyl Ketones in the Presence of Ammonium Acetate, *Arkivoc*, 137-142.
- Tang, J., Wang, L., Yao, Y., Zhang, L., Wang, W., 2011, One-pot synthesis of 2-amino-3-cyanopyridine derivatives catalyzed by ytterbium perfluorooctanoate [Yb(PFO)₃], *Tetrahedron Letters*, (52), 509–511.
- Toche, R. B., Kazi, M. A., Nikam P. S., Bhavsar, D. C., 2011, Synthesis of nicotinonitrile derivatives and study of their photophysical properties, *Monatsh Chem.*, (142), 261–269.
- Temple, C., Renner, G. A., Waud, W. R., Noker, P. E., 1992, Antimitotic agents: Structure-activity studies with some pyridine derivatives, *J. Med. Chem.*, (35), 3686.
- Vyas, D. H., Tala, S. D., Akbari, J.D., 2009, Synthesis and antimicrobial activity of some new cyanopyridine and cyanopyrans towards mycobacterium tuberculosis and other microorganism *Indian J. Chem. Sect.*, (48B), 833-839.

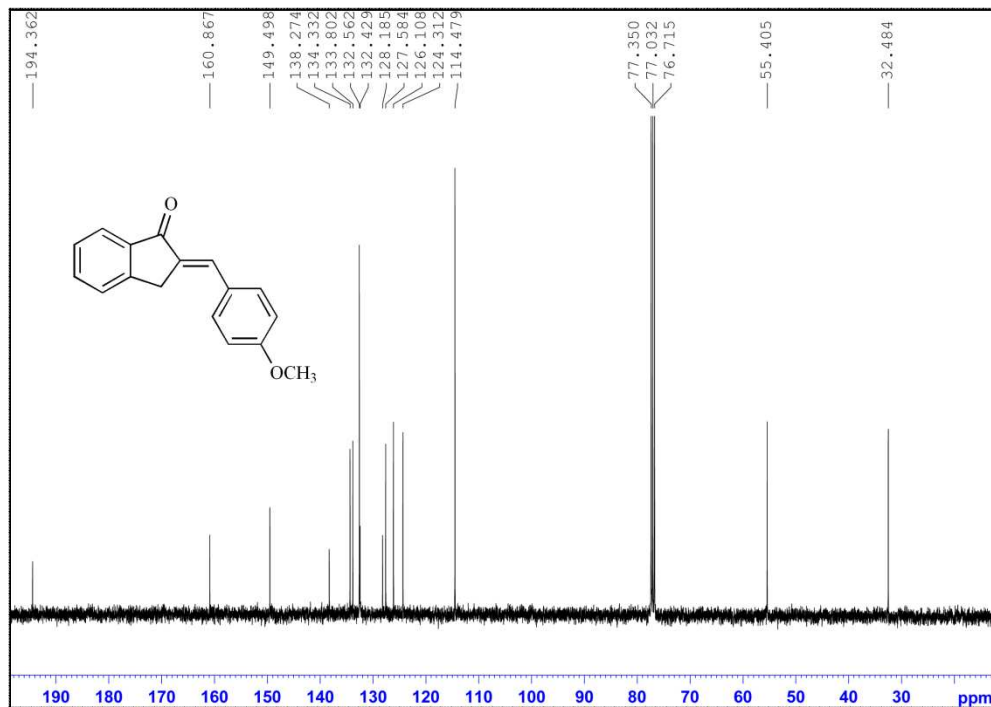
- Yavuz, Ö. B., 2007, Brom Türevli İndanonların Brominasyonu, (Yüksek Lisans Tezi), Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya.
- Zgado, J.R., Porter, J.R., 2001, A Convenient Microdilution Method For Screening Natural Products Against Bacteria And Fungi., *Pharmaceutical Biology*, (39), 221-225.
- Zhang, F., Zhao, Y., Sun, L., Ding, L., Gu, Y., Gong, P., 2011, Synthesis and anti-tumor activity of 2-amino-3-cyano-6-(1H-indol-3-yl)-4-phenylpyridine derivatives in vitro., *European Journal of Medicinal Chemistry*, (46), 3149-3157.
- Zhou, W. J., Ji, S. J., Shen, Z. L., 2006, An efficient synthesis of ferrocenyl substituted 3-cyanopyridine derivatives under ultrasound irradiation, *Journal of Organometallic Chemistry*, (691), 1356–1360.
- Wang, H., Helgeson, R., Ma, B., Wudl, F., 2000, Synthesis and optical properties of cross-conjugated bis(dimethylaminophenyl)pyridylvinylene derivatives, *J. Org. Chem.*, (65), 5862-7.

EK 1

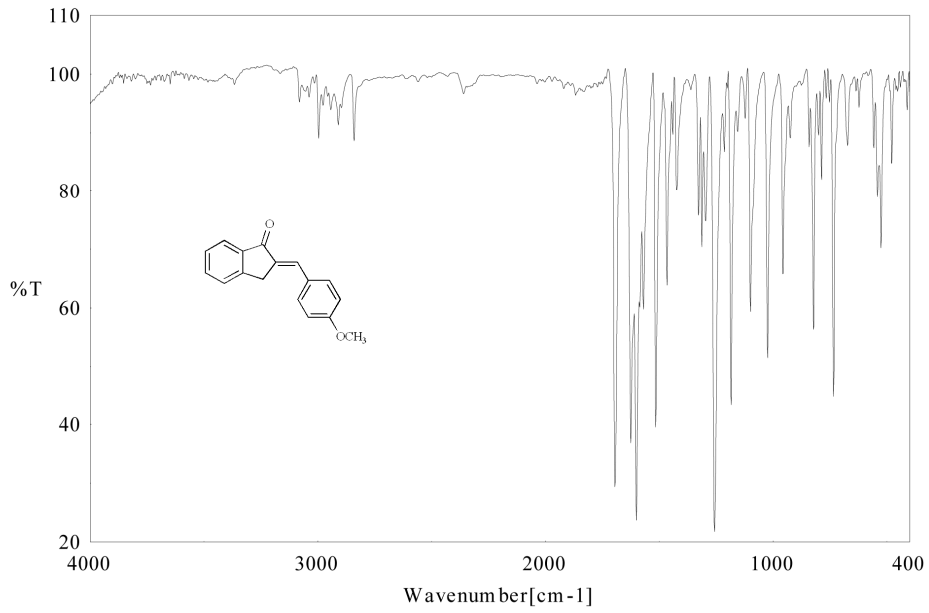
SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN NMR ve IR SPEKTRUMLARI



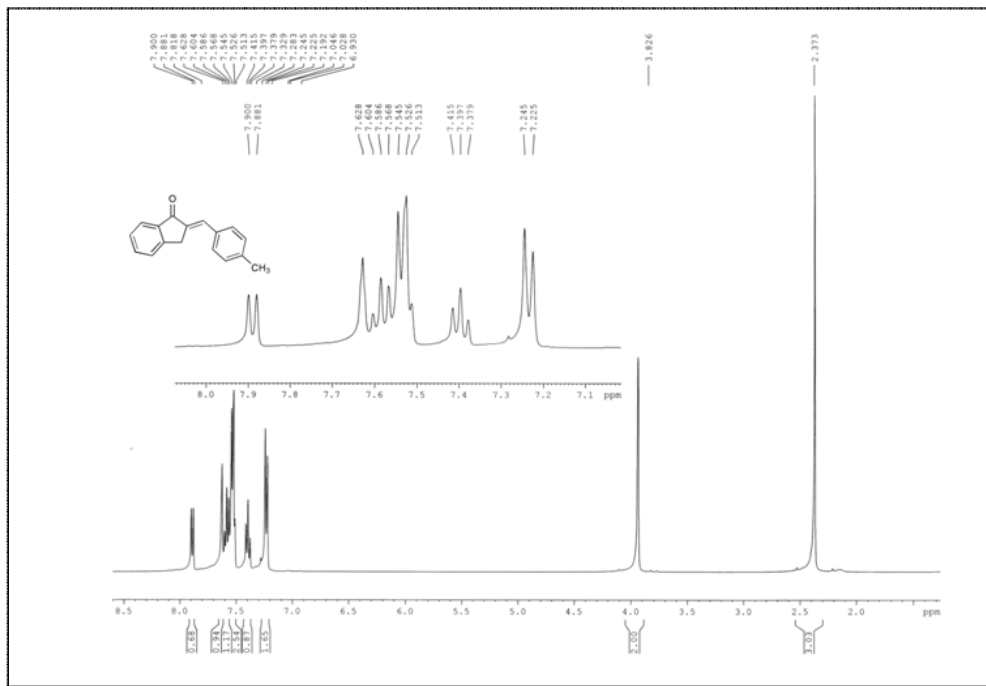
Şekil 1.1. (a) 2-(4-Metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on' un (3a) ^1H -NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl_3)



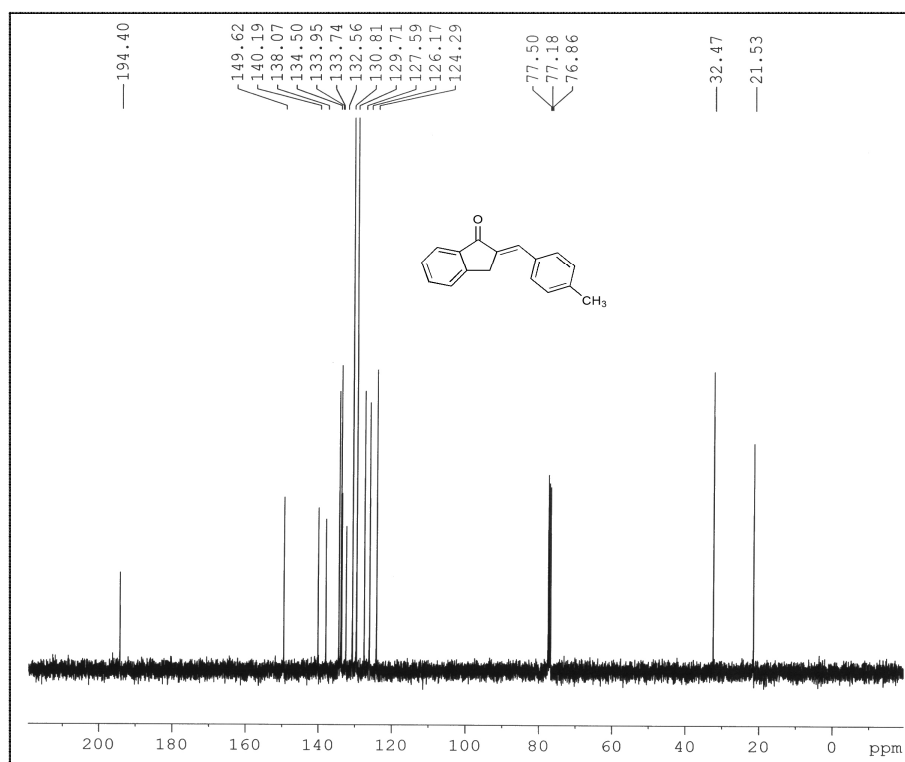
Şekil 1.1. (b) 2-(4-Metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on' un (3a) ^{13}C -NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



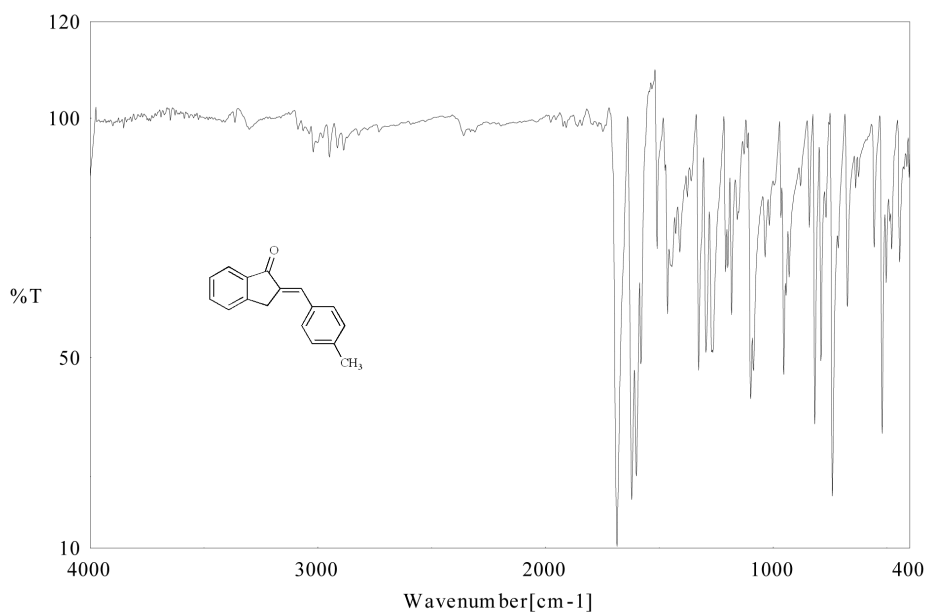
Şekil 1.1. (c) 2-(4-Metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on' un (**3a**) IR Spektrumu



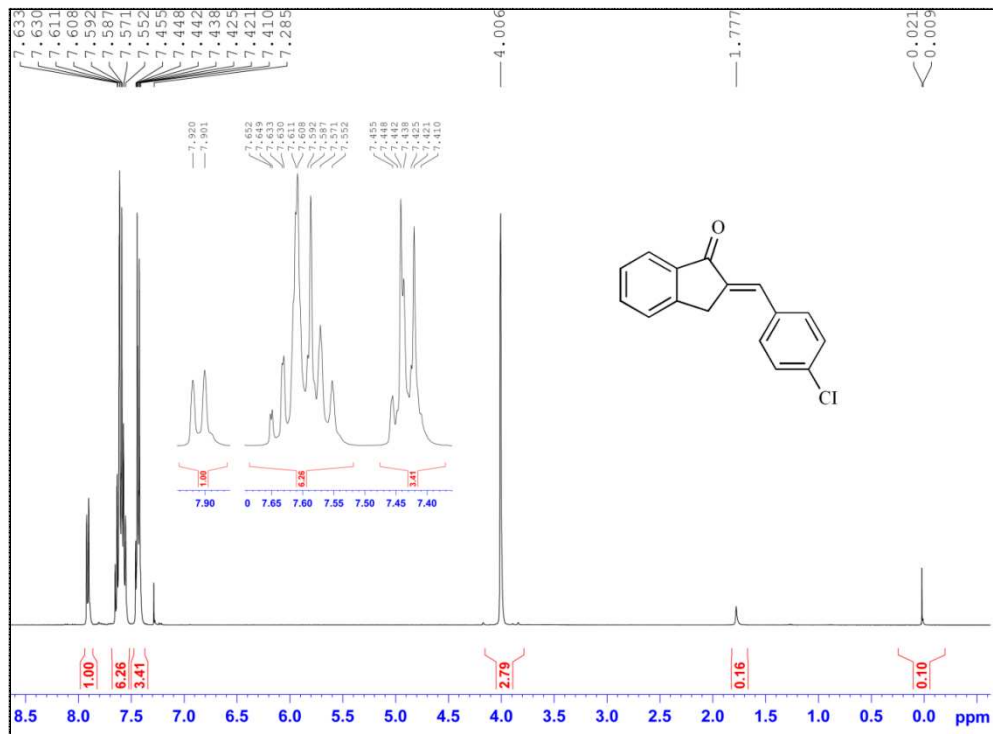
Şekil 1.2. (a) 2-(4-Metilbenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on' un (**3b**) ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl₃)



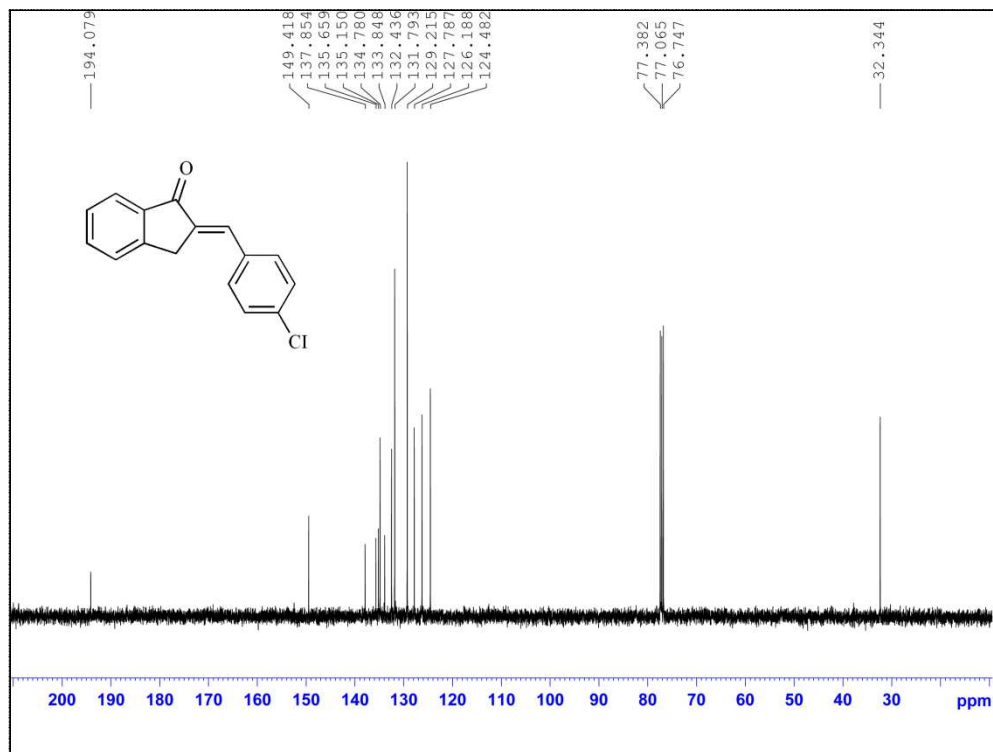
Şekil 1.2. (b) 2-(4-Metilbenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on' un (3b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



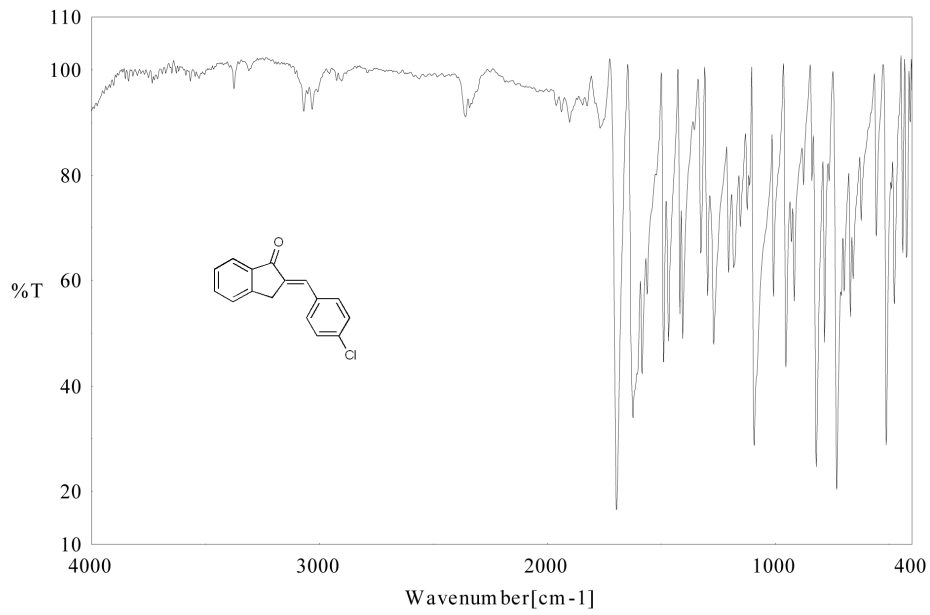
Şekil 1.2. (c) 2-(4-Metilbenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on' un (3b) IR Spektrumu



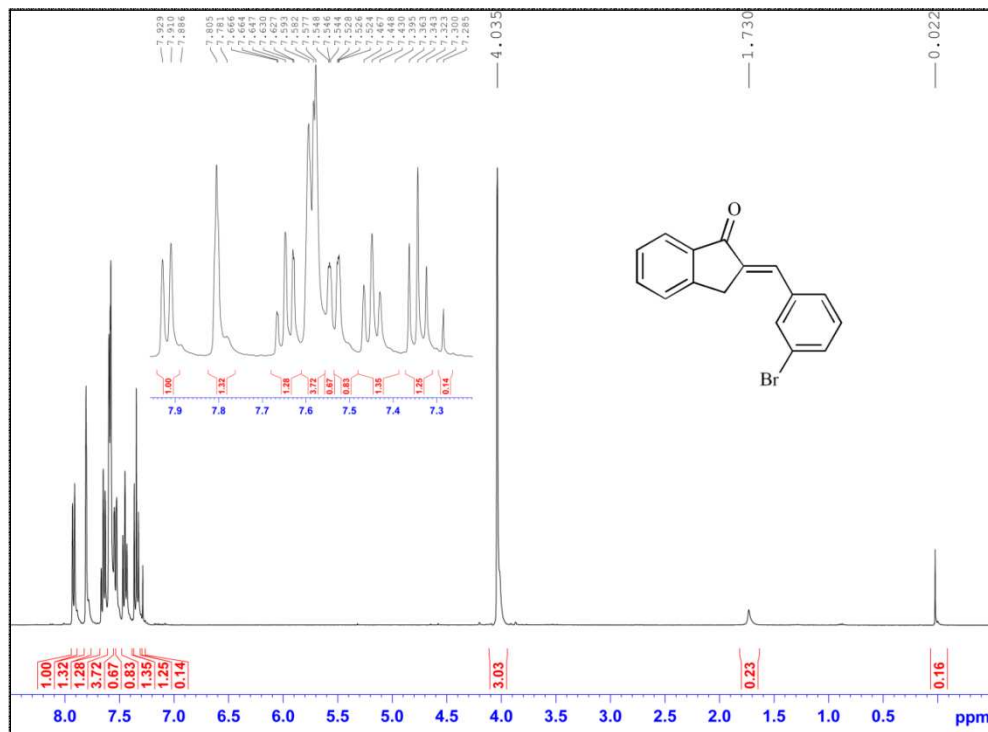
Şekil 1.3. (a) 2-(4-Klorobenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on' un (**3c**) ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl₃)



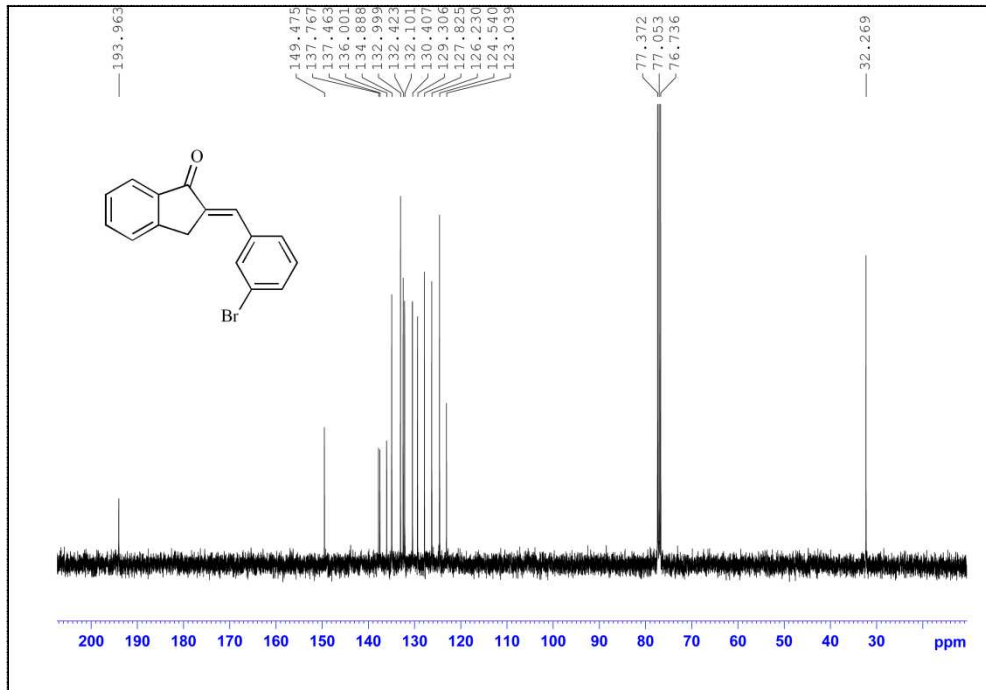
Şekil 1.3. (b) 2-(4-Klorobenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on' un (**3c**) ¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl₃)



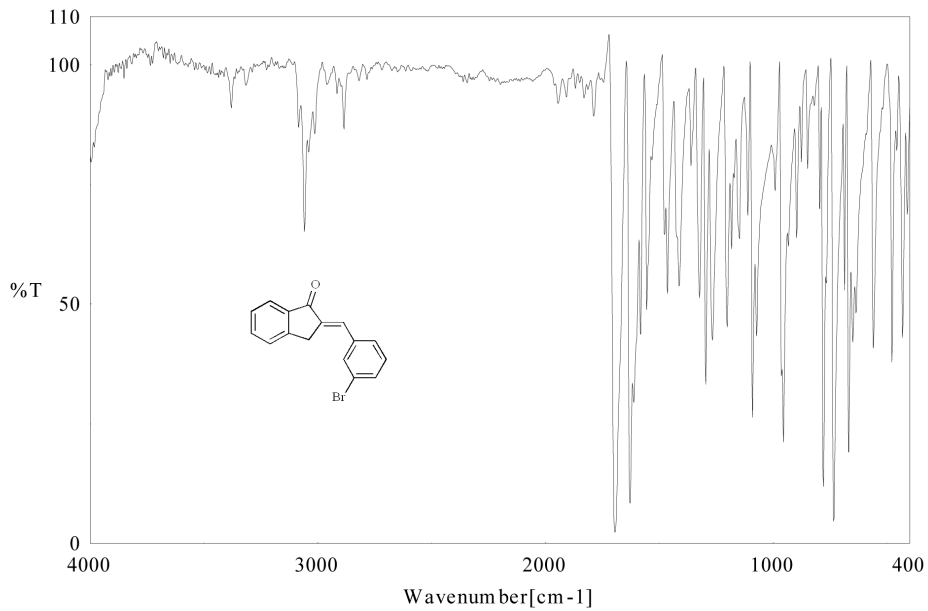
Şekil 1.3. (c) 2-(4-Klorobenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on' un (3c) IR Spektrumu



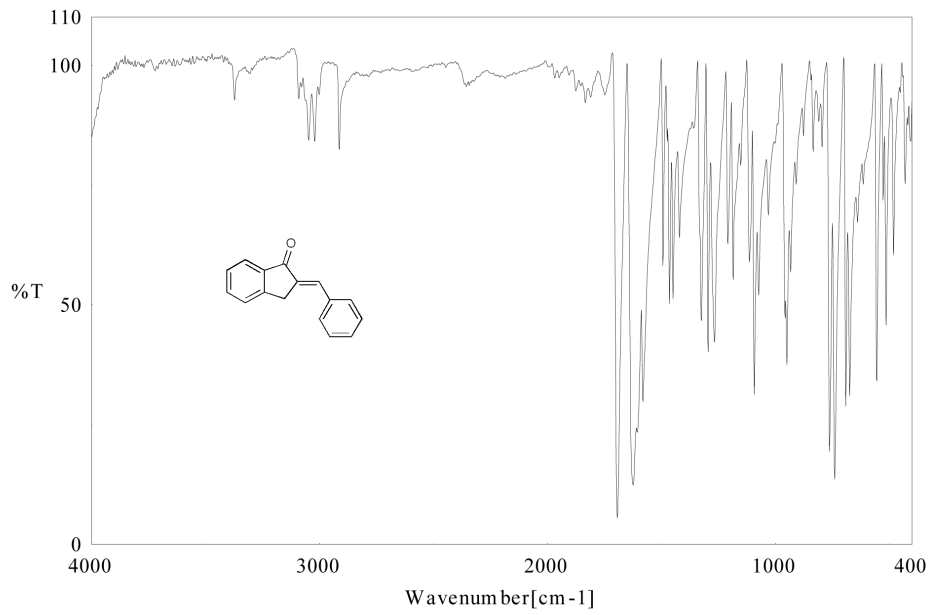
Şekil 1.4. (a) 2-(3-Bromobenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on' un (3d) ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl₃)



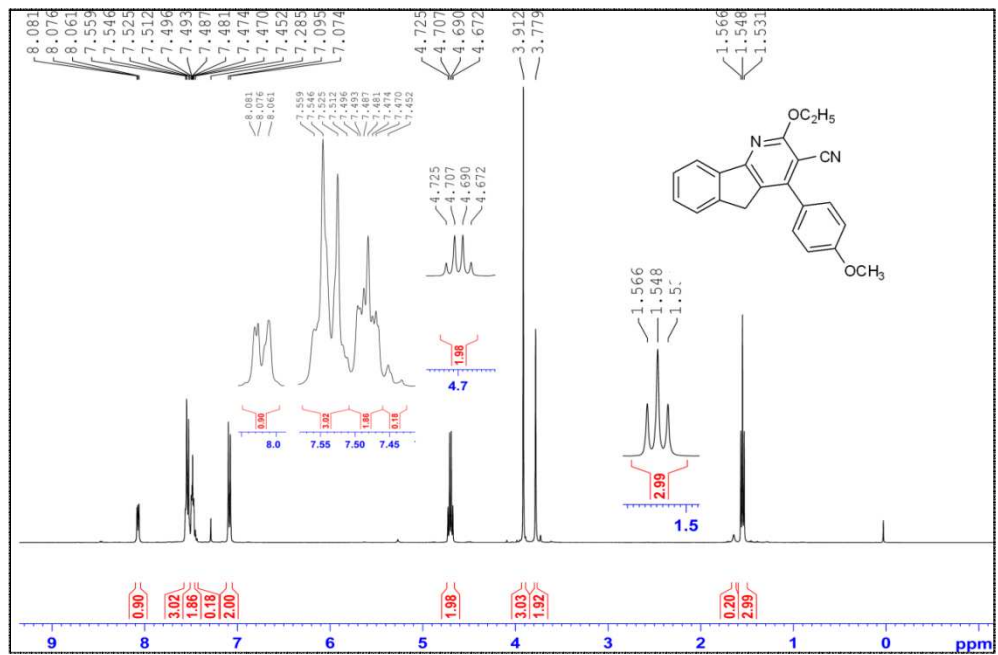
Şekil 1.4. (b) 2-(3-Bromobenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on' un (3d) ^{13}C -NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



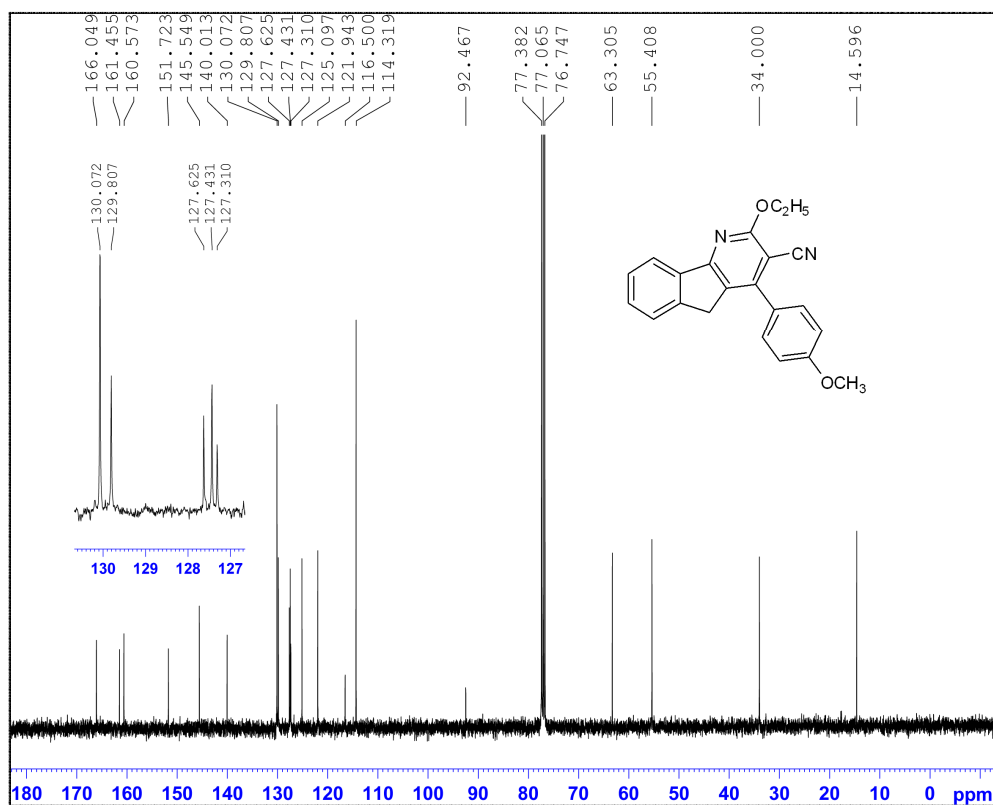
Şekil 1.4. (c) 2-(3-Bromobenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on' un (3d) IR Spektrumu



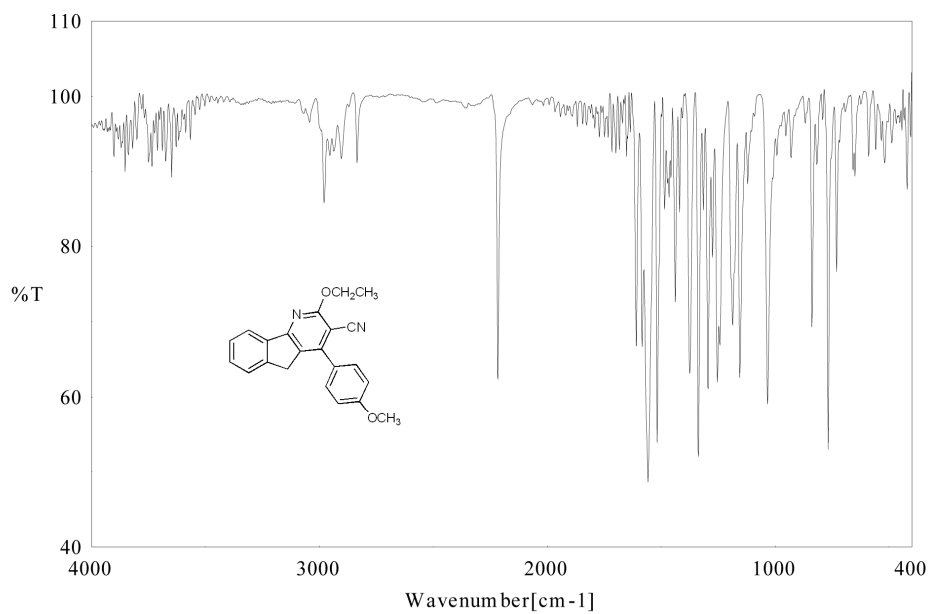
Şekil 1.5. (c) 2-(Benziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on' un (3e) IR Spektrumu



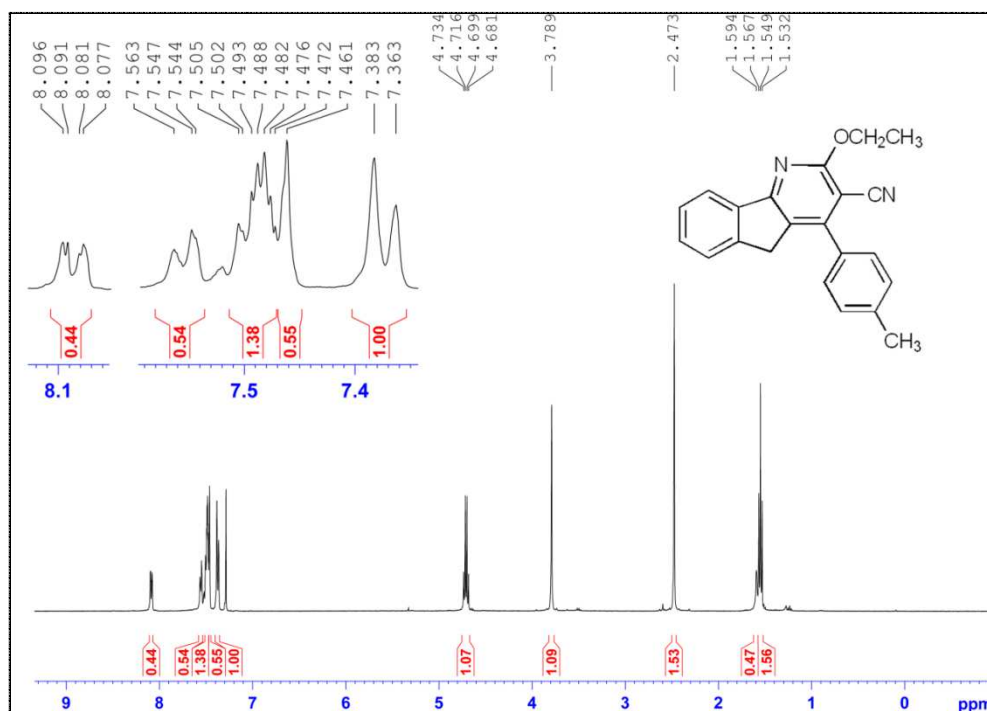
Şekil 1.6. (a) 2-Etoksi-4-(4-metoksifenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril' in (4a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz, CDCl_3)



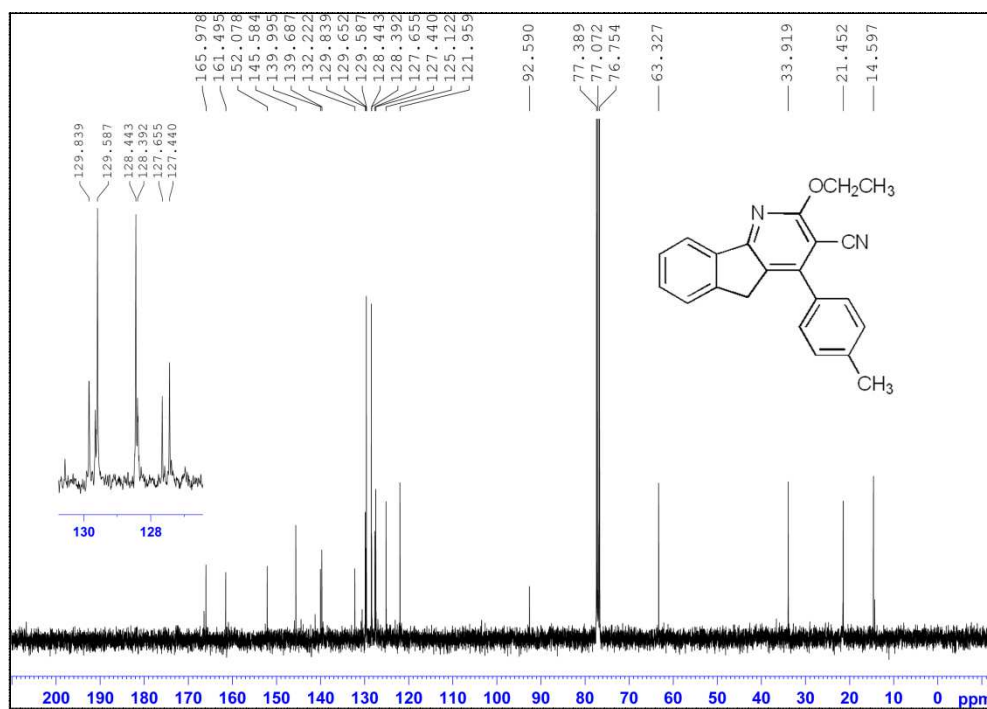
Şekil 1.6. (b) 2-Etoksi-4-(4-metoksifenil)-5H-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril' in (4a) ^{13}C -NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



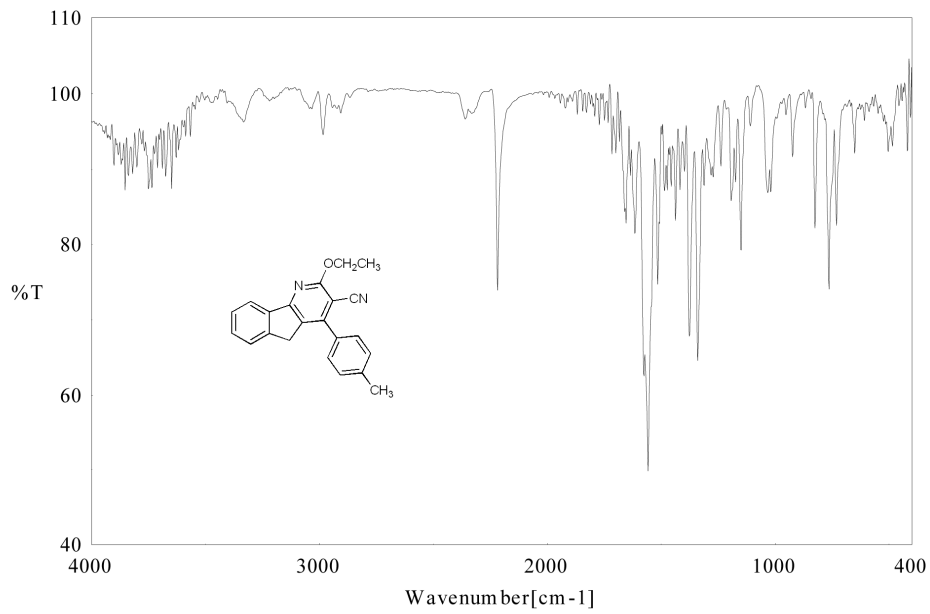
Şekil 1.6. (c) 2-Etoksi-4-(4-metoksifenil)-5H-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril' in (4a) IR Spektrumu



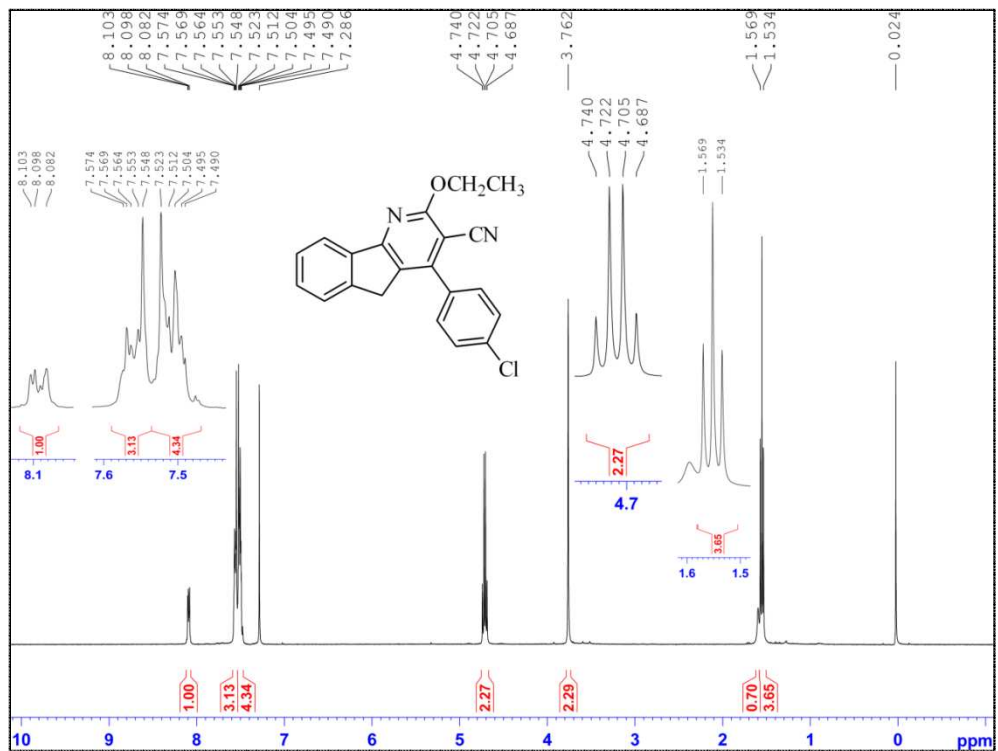
Şekil 1.7. (a) 2-Etoksi-4-(*p*-tolyl)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-Karbonitril' in (4b) ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl₃)



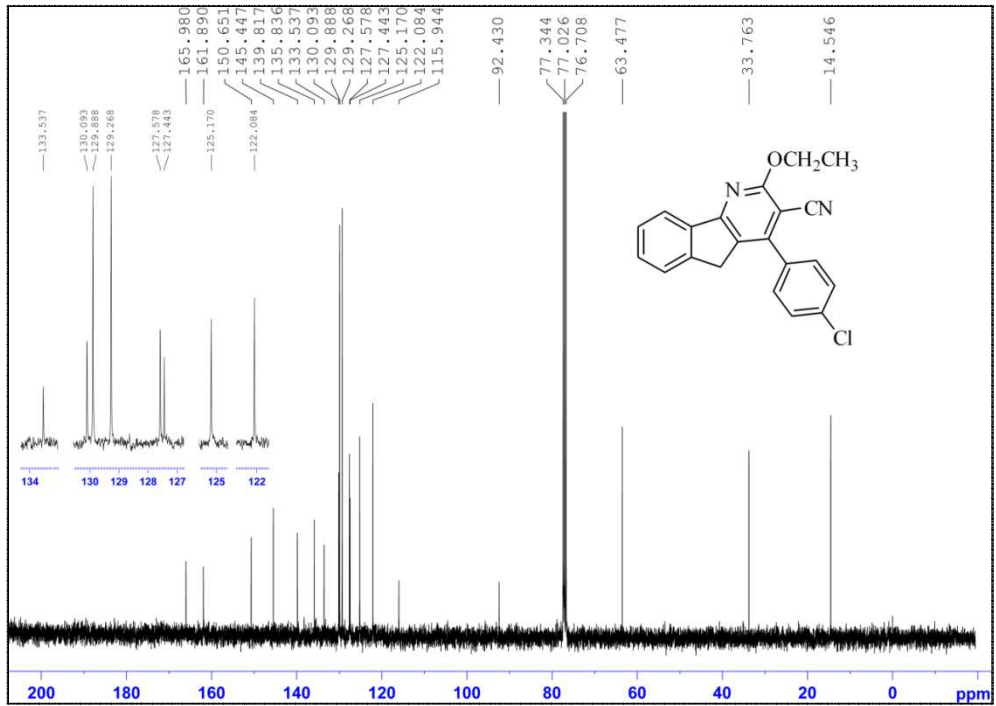
Şekil 1.7. (b) 2-Etoksi-4-(*p*-tolyl)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-Karbonitril' in (4b) ¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl₃)



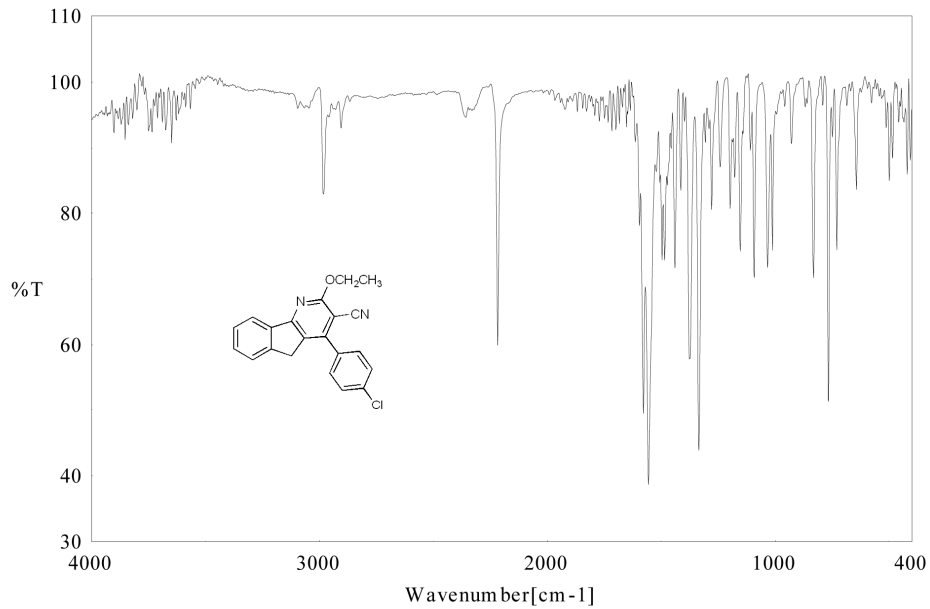
Şekil 1.7. (c) 2-Etoksi-4-(*p*-tolyl)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-Karbonitril' in (4b) IR Spektrumu



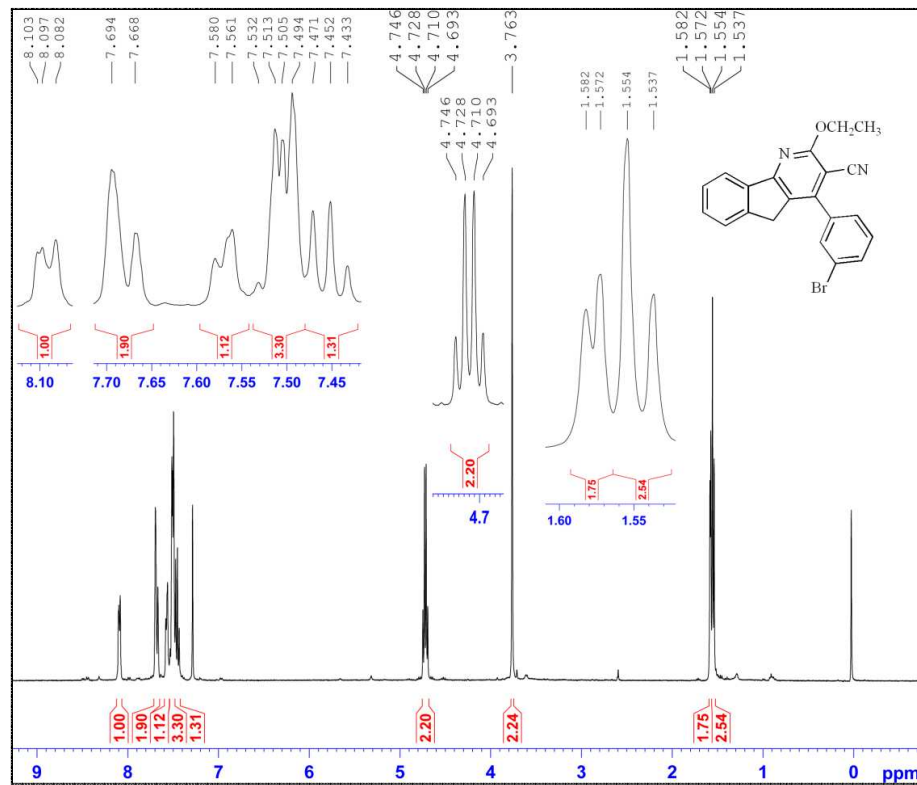
Şekil 1.8. (a) 2-Etoksi-4-(4-klorofenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-Karbonitril' in (4c) ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl₃)



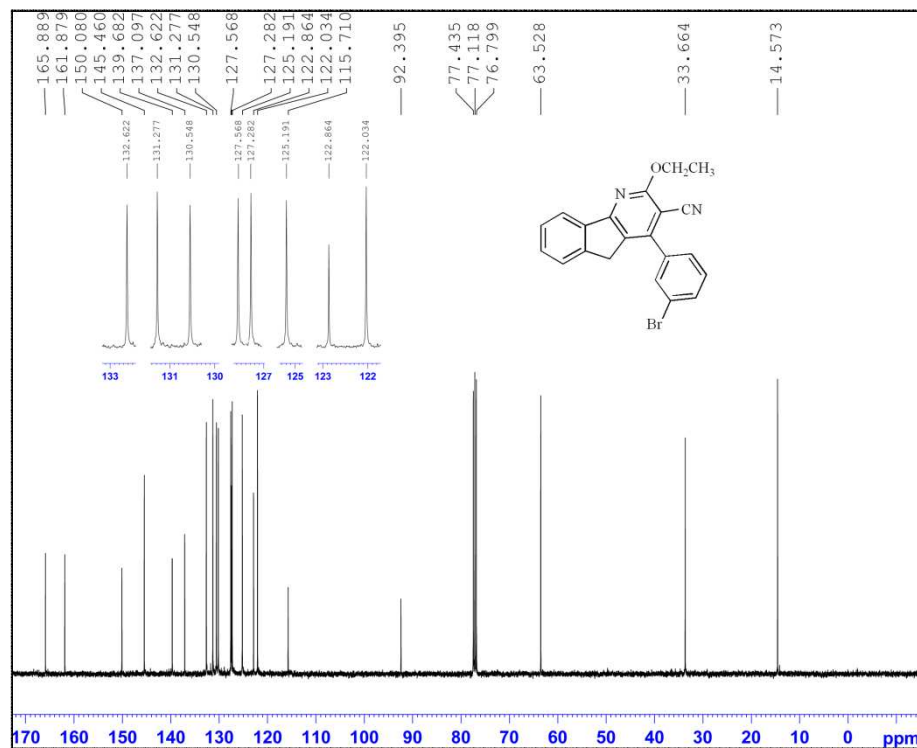
Şekil 1.8. (b) 2-Etoksi-4-(4-klorofenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-Karbonitril' in (4c) ^{13}C -NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



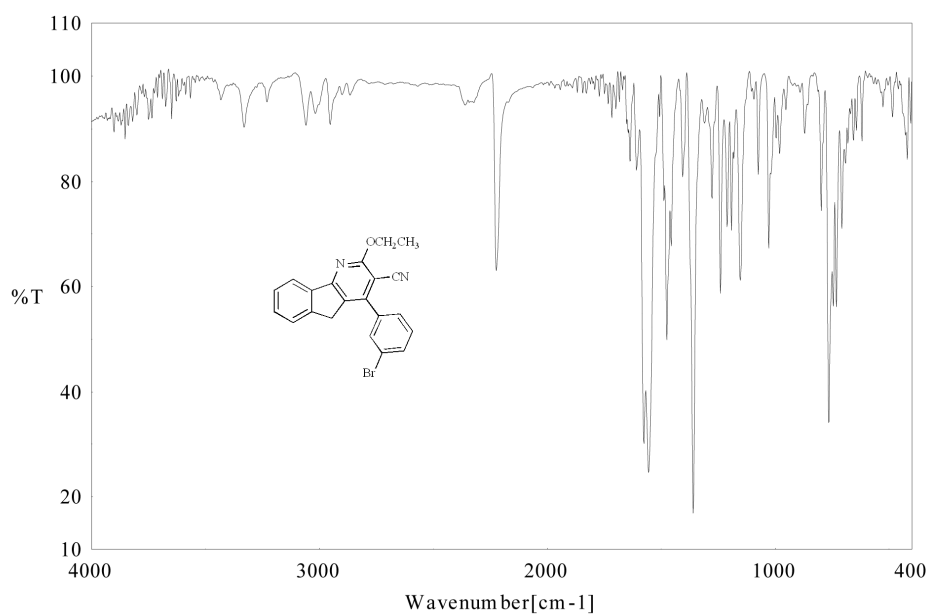
Şekil 1.8. (c) 2-Etoksi-4-(4-klorofenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-Karbonitril' in (4c) IR Spektrumu



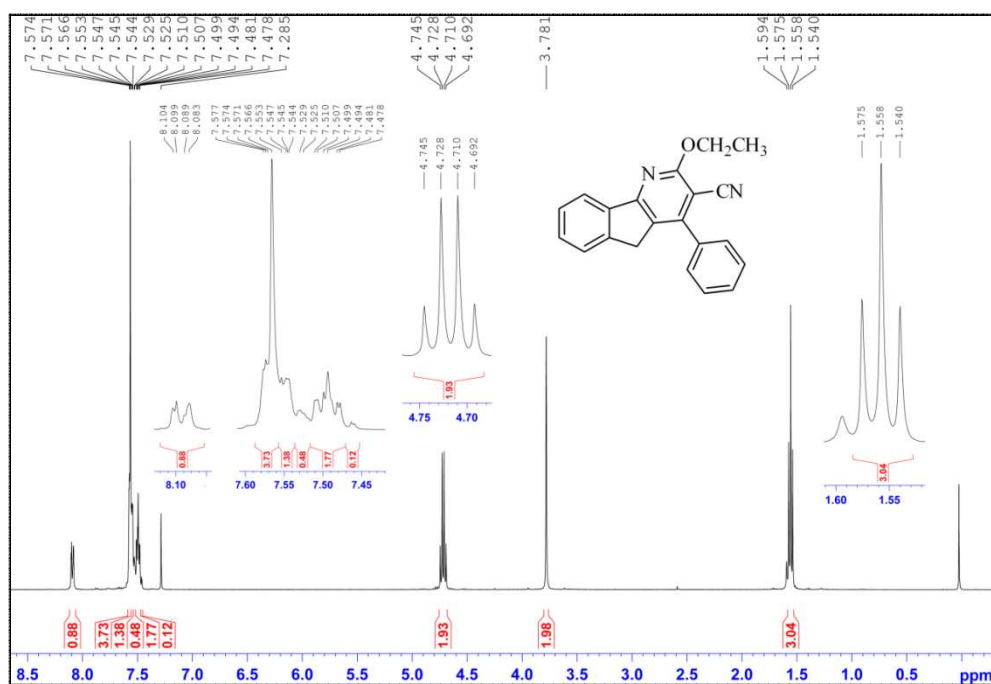
Şekil 1.9. (a) 2-Etoksi-4-(3-bromofenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-karbonitril' in (4d) ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl₃)



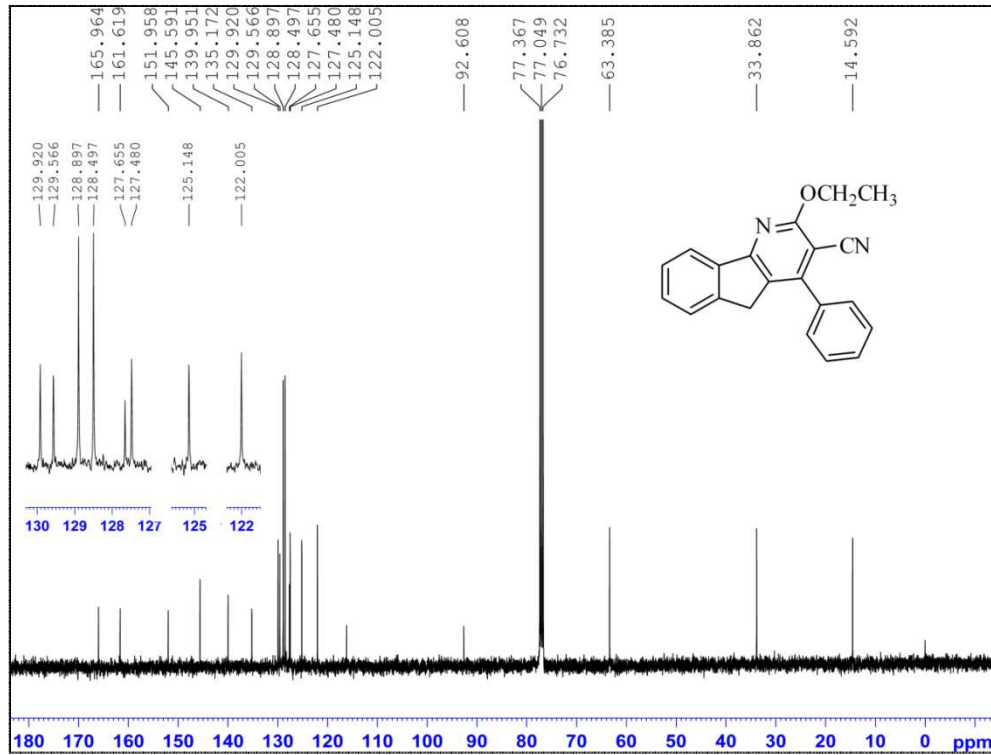
Şekil 1.9. (b) 2-Etoksi-4-(3-bromofenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-karbonitril' in (4d) ¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl₃)



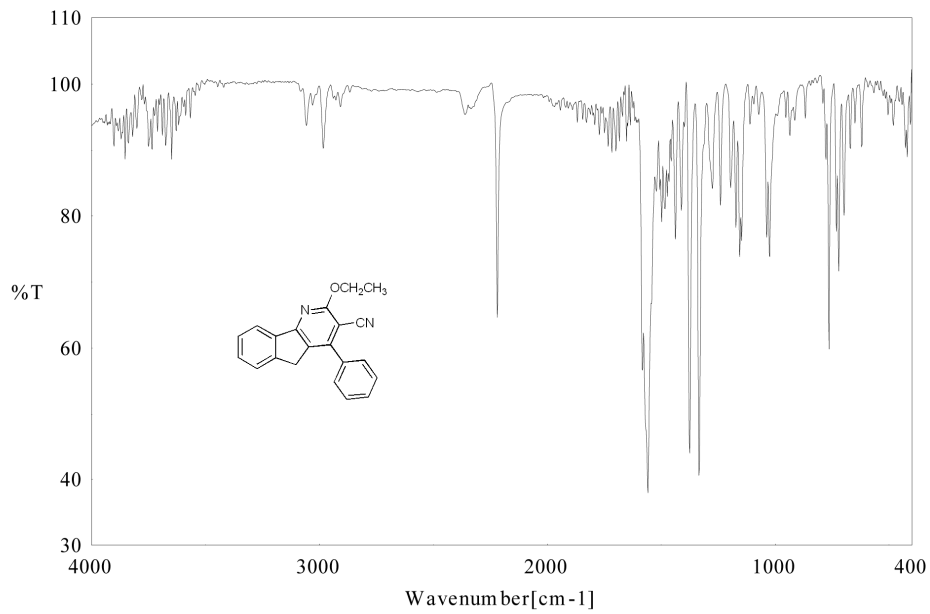
Şekil 1.9. (c) 2-Etoksi-4-(3-bromofenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-karbonitril' in (4d) IR Spektrumu



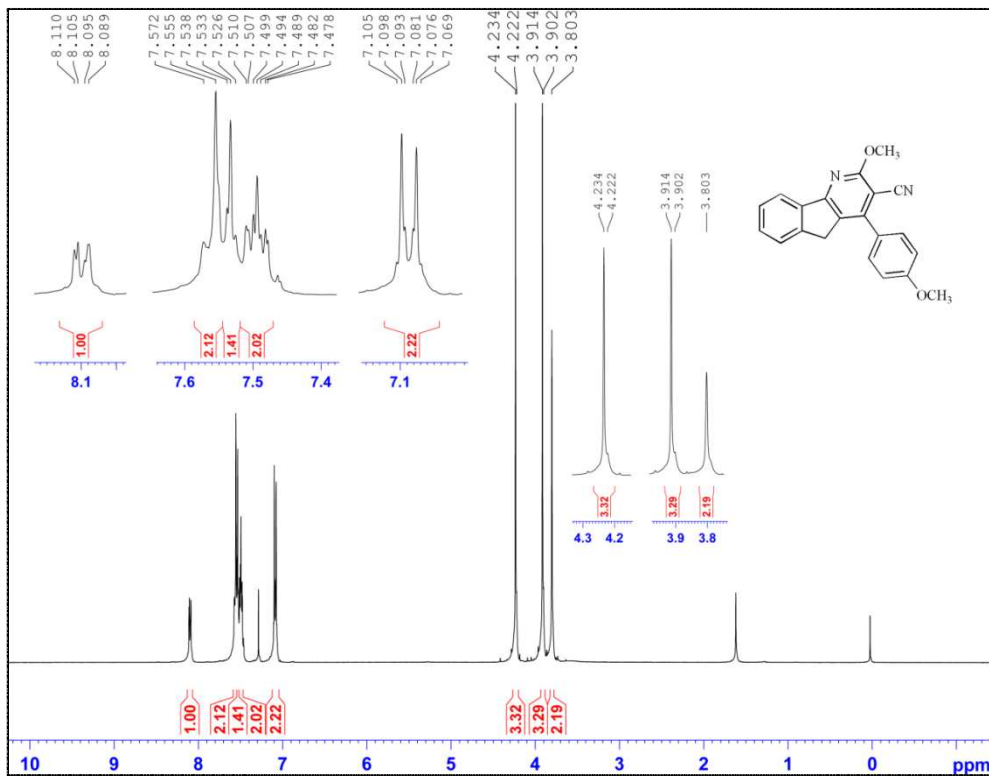
Şekil 1.10. (a) 2-Etoksi-4-(fenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-Karbonitril' in (4e) ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl₃)



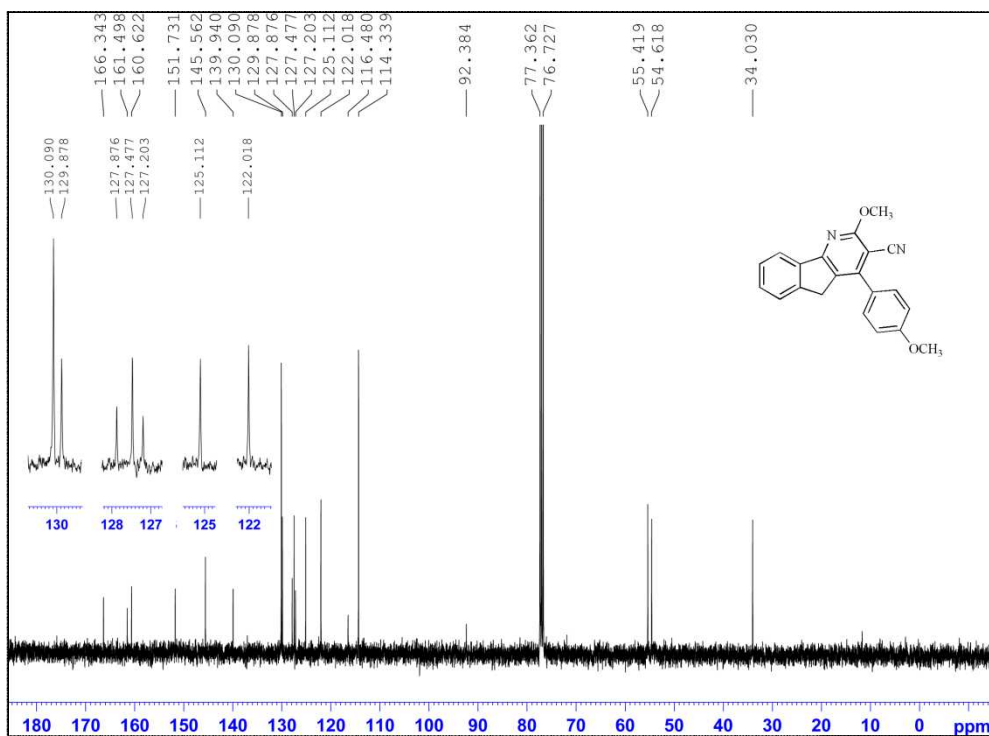
Şekil 1. 10. (b) 2-Etoksi-4-(fenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-Karbonitril' in (4e) ¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl₃)



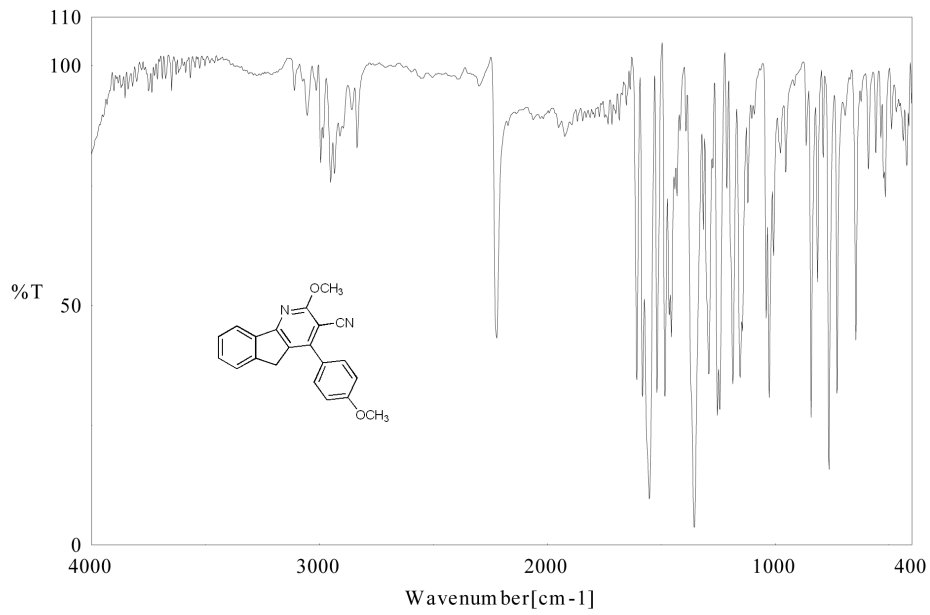
Şekil 1. 10. (c) 2-Etoksi-4-(fenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridin-3-Karbonitril' in (4e) IR Spektrumu



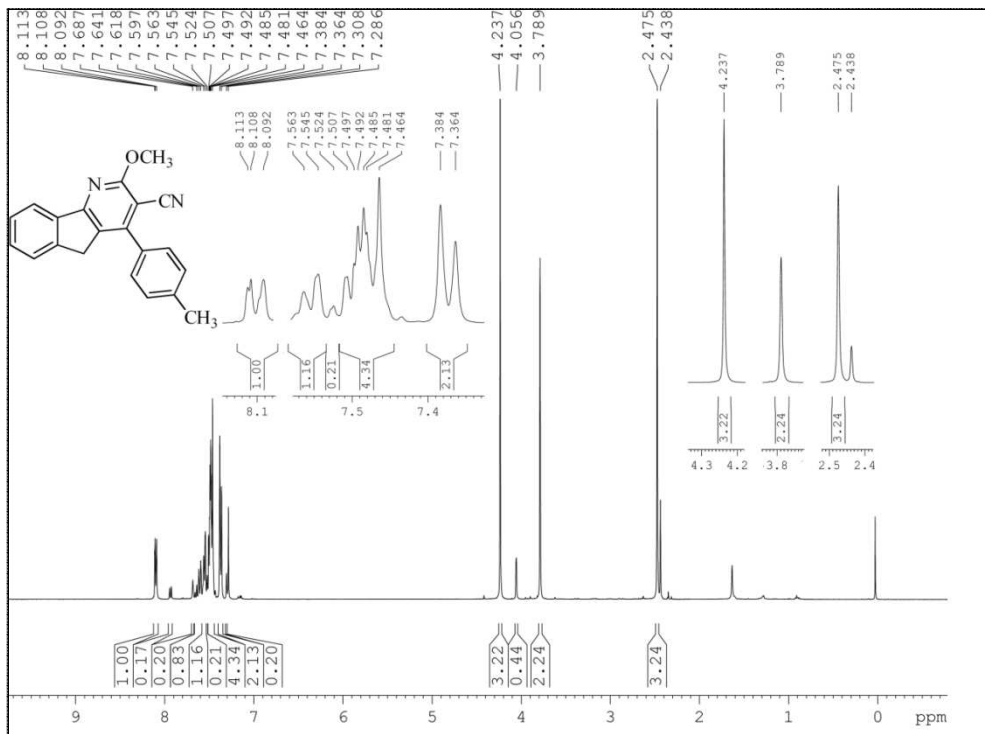
Şekil 1.11. (a) 2-Metoksi-4-(4-metoksifenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril' in (**5a**) ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl₃)



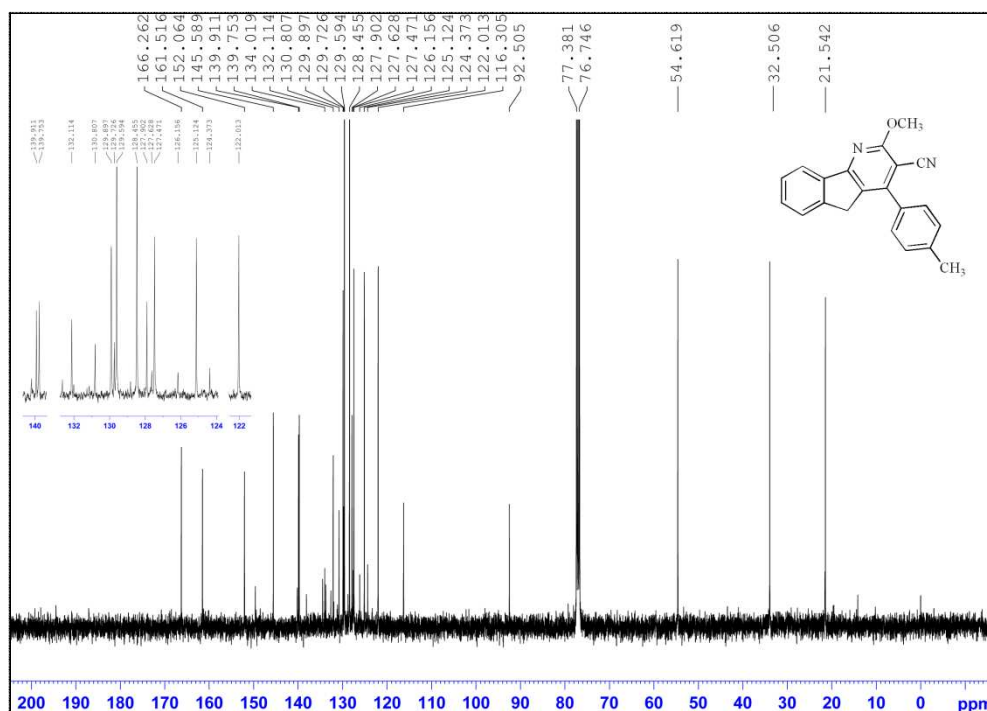
Şekil 1. 11. (b) 2-Metoksi-4-(4-metoksifenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril' in (**5a**) ¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl₃)



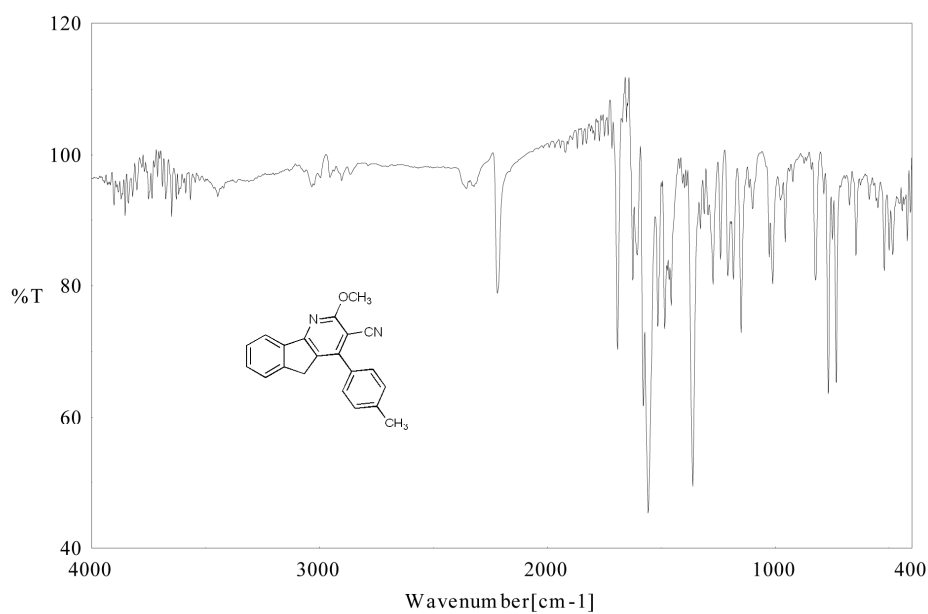
Şekil 1. 11. (c) 2-Metoksi-4-(4-metoksifenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril' in (**5a**) IR Spektrumu



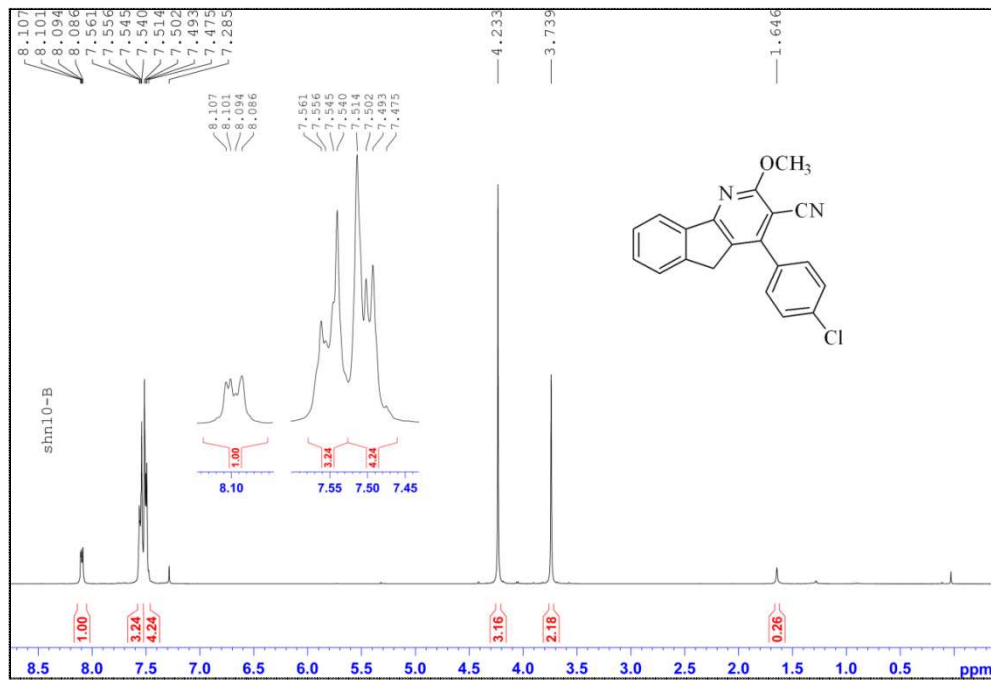
Şekil 1. 12. (a) 2-Metoksi-4-(*p*-tolyl)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril' in (**5b**) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz, CDCl_3)



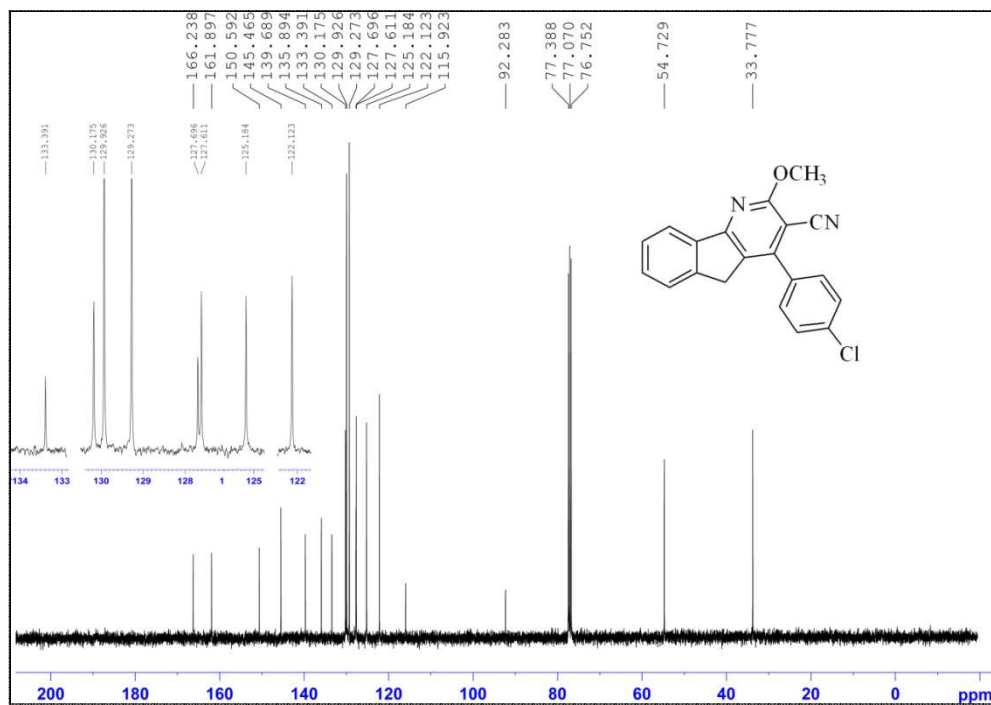
Şekil 1.12. (b) 2-Metoksi-4-(*p*-tolyl)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril' in (**5b**)
 ^{13}C -NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



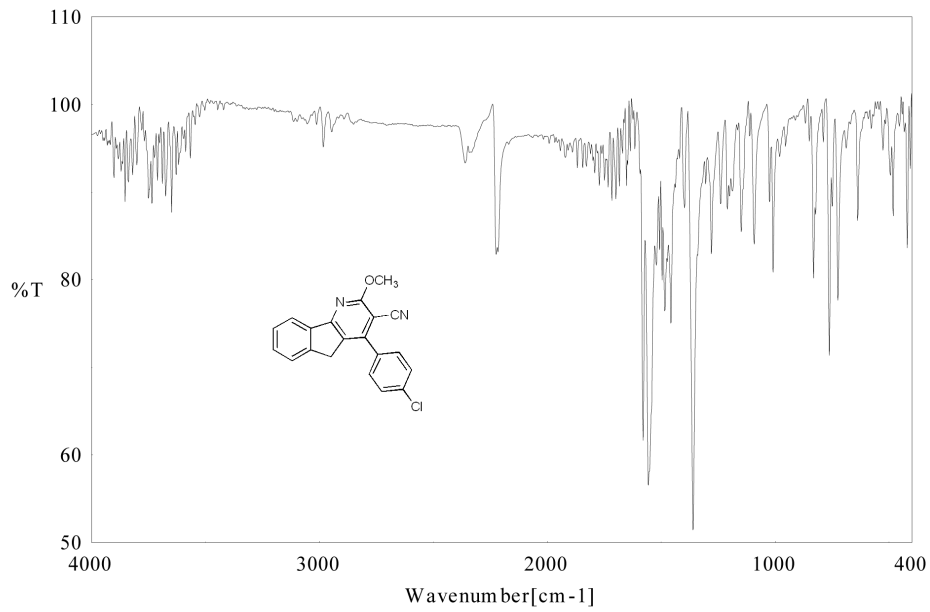
Şekil 1.12. (c) 2-Metoksi-4-(*p*-tolyl)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril' in (**5b**) IR Spektrumu



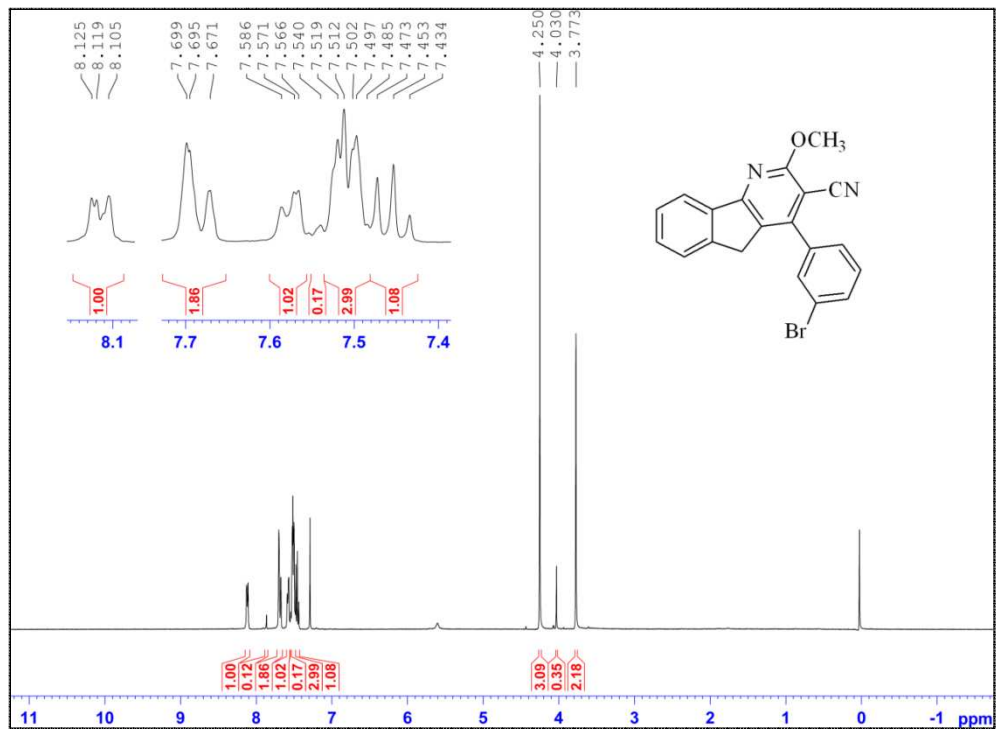
Şekil 1.13. (a) 2-Metoksi-4-(4-klorofenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril' in (5c) ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl₃)



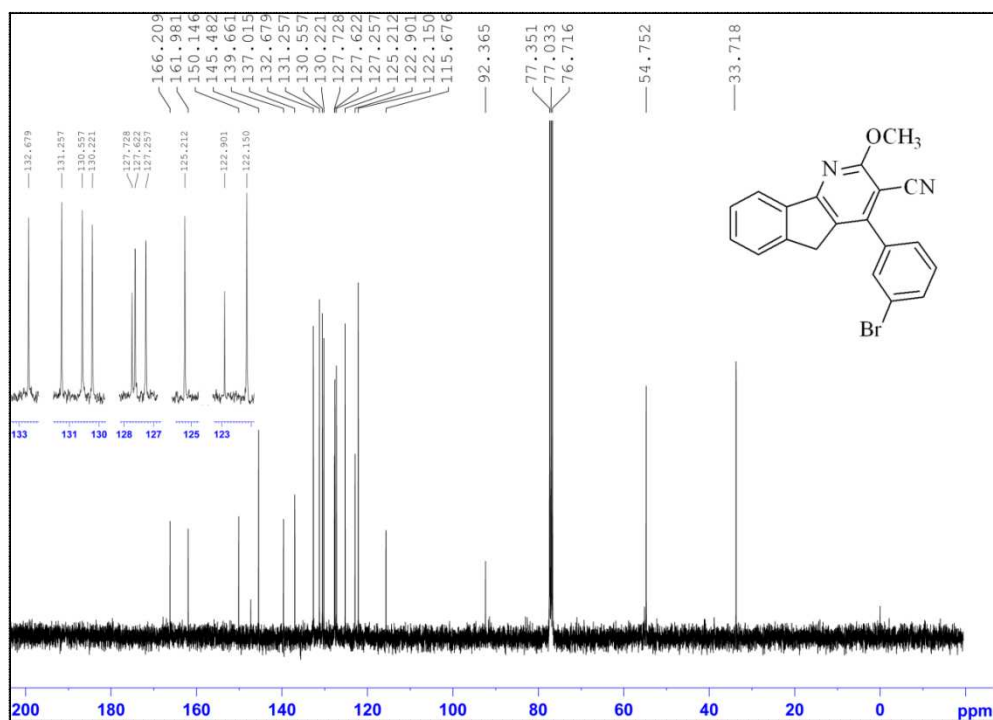
Şekil 1.13. (b) 2-Metoksi-4-(4-klorofenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril' in (5c) ¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl₃)



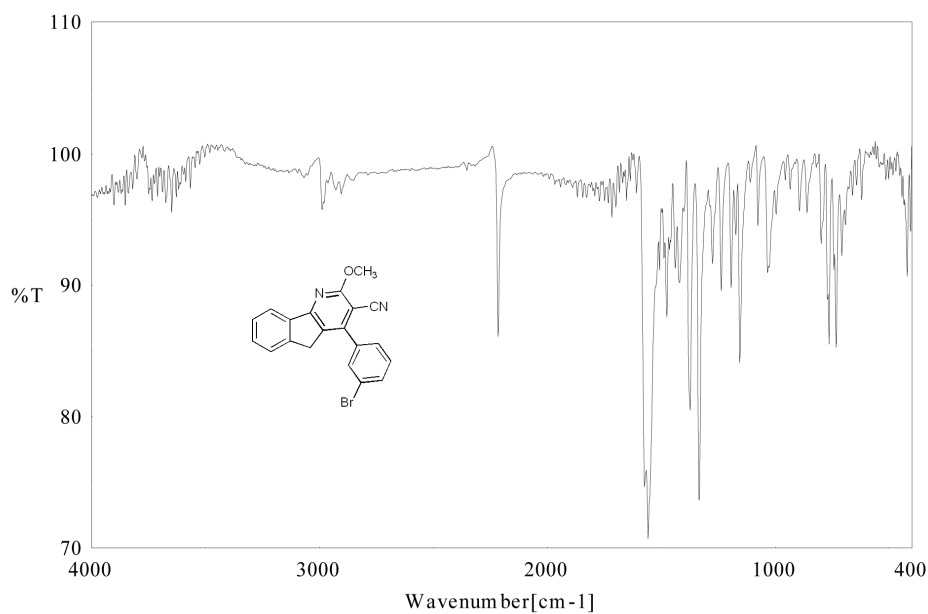
Şekil 1.13. (c) 2-Metoksi-4-(4-klorofenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril' in (5c) IR Spektrumu



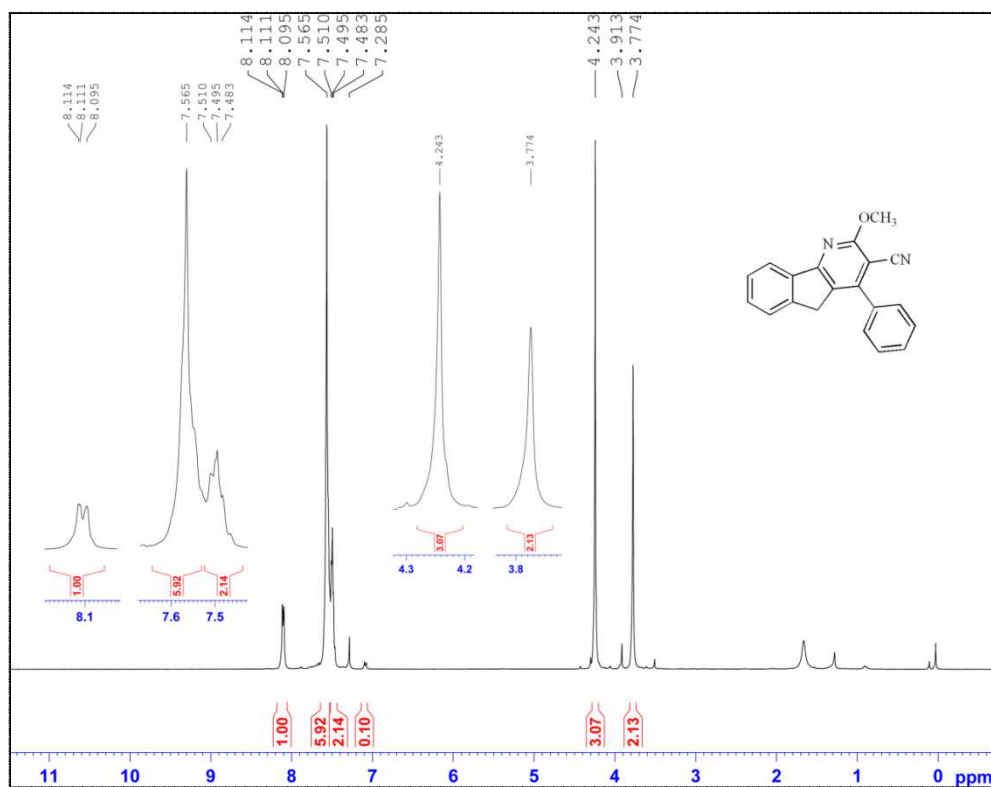
Şekil 1.14. (a) 2-Metoksi-4-(3-bromofenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril' in (5d) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz, CDCl_3)



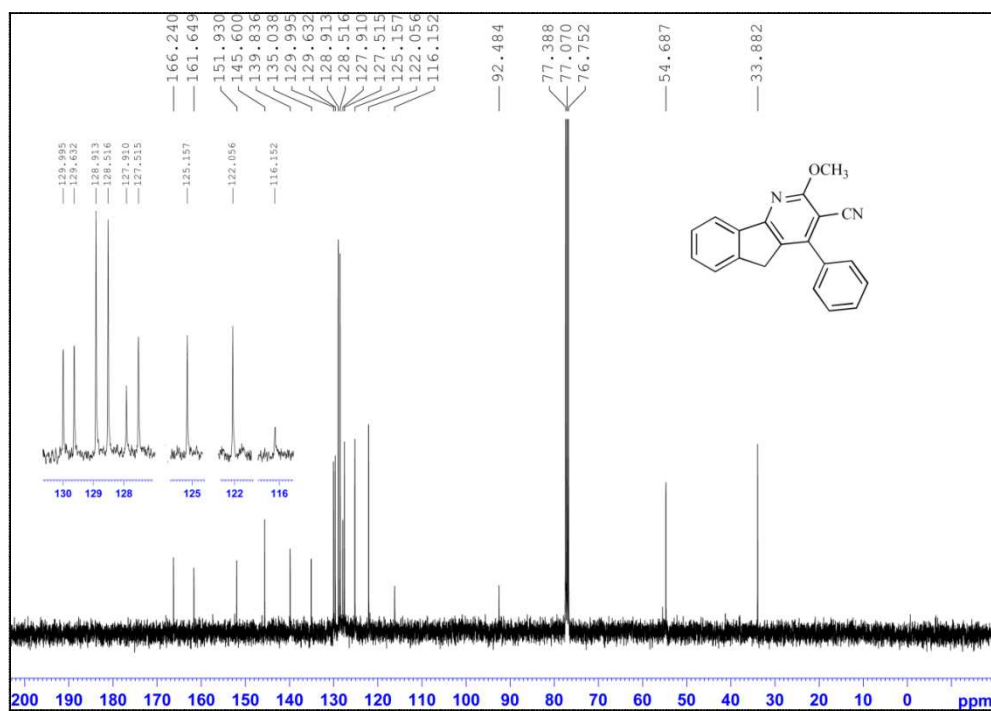
Şekil 1.14. (b) 2-Metoksi-4-(3-bromofenil)-5H-indeno[1,2-b]piridine-3-Karbonitril' in (5d) ^{13}C -NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



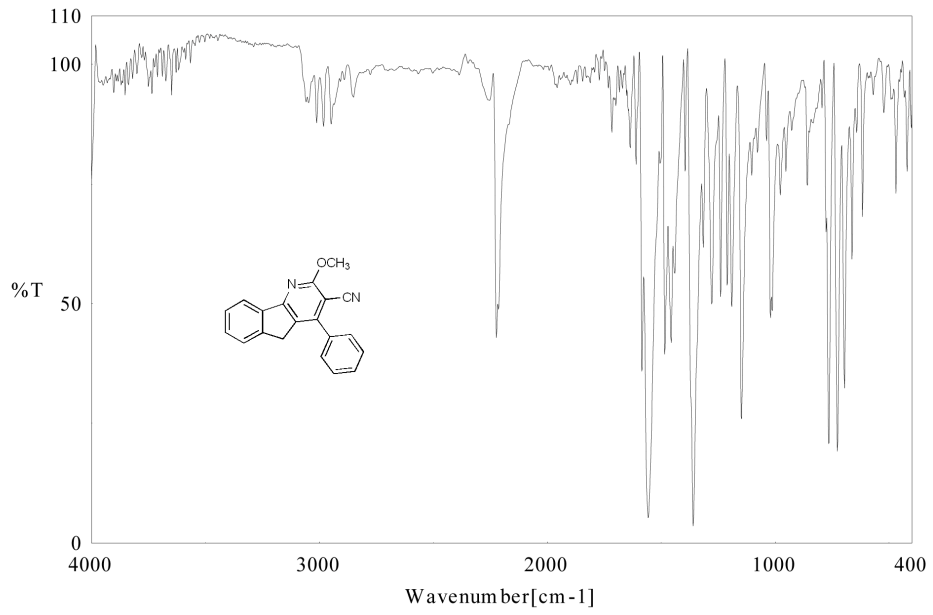
Şekil 1.14. (c) 2-Metoksi-4-(3-bromofenil)-5H-indeno[1,2-b]piridine-3-Karbonitril' in (5d) IR Spektrumu



Şekil 1.15. (a) 2-Metoksi-4-(fenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril' in (5e) ¹H- NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl₃)



Şekil 1.15. (b) 2-Metoksi-4-(fenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril' in (5e) ¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl₃)



Şekil 1.15. (c) 2-Metoksi-4-(fenil)-5*H*-indeno[1,2-*b*]piridine-3-Karbonitril' in (5e) IR Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Şahin ÖZTÜRK
Doğum Tarihi ve Yer: 27.08.1988 / Eleşkirt
Medeni Hali: Bekâr
Yabancı Dili: İngilizce
Telefon: 05393733585
e-mail: sahin.oztrk@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Gaziosmanpaşa Ün. Kimya Anabilim Dalı	Devam
Lisans	Gaziosmanpaşa ün. Kimya Bölümü	2010
Lise	Horasan Lisesi	2005