

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

**ŞALKON İÇEREN YENİ KARBAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONLARI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Rümeysa CAN

Kimya Anabilim Dalı

ARALIK 2022

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

**ŞALKON İÇEREN YENİ KARBAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONLARI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Rümeysa CAN

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Arif BARAN

ARALIK 2022

Rümeysa CAN tarafından hazırlanan “Şalkon İçeren Yeni Karbazol Bileşiklerin Sentezi ve Karakterizasyonları” adlı tez çalışması 22/12/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Bilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Jüri Başkanı :	Prof. Dr. Arif BARAN (Danışman) Sakarya Üniversitesi
Jüri Üyesi :	Prof. Dr. Gülnur ARABACI Sakarya Üniversitesi
Jüri Üyesi :	Doç. Dr. Fatih SÖNMEZ Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğine ve Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesine uygun olarak hazırlamış olduğum “ŞALKON İÇEREN YENİ KARBAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONLARI” başlıklı tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın tüm aşamalarında yukarıda belirtilen yönetmelik ve yönergeye uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, bu tezi başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve 20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince Sakarya Üniversitesi’nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Enstitü tarafından belirlenmiş ölçütlere uygun rapor alındığını, ,çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun ortaya çıkması halinde doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi beyan ederim. (22/12/2022).

Rümeysa CAN

TEŞEKKÜR

Üniversite hayatım boyunca ve Yüksek Lisans dönemimde değerli bilgilerini benimle paylaşan, zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenin fazlasını sunan, her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Arif BARAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte yanımda olan ve her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocalarım Dr. Emel Karakılıç ve Sümeyye ÇOL'a teşekkürü bir borç bilirim. Mesleki hayatımda bilgilerinden yararlandığım, desteklerini esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Gökay AYDIN'a ve laboratuvar arkadaşım doktora öğrencisi Mehmet KINALI'ya desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Beni bu günlere getiren, maddi ve manevi her koşulda yanımda olan hayattaki en büyük destekçim olan aileme teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımın yürütülmesinde imkân sağlayan Sakarya Üniversitesi Kimya Bölümü'ne, maddi açıdan desteklenmesine olanak sağlayan Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyon Başkanlığı'na (Proje No: 2022-7-24-126), Sakarya Üniversitesi Kapsamlı Bilimsel Destek Projeleri (KABDEP) Komisyon Başkanlığı'na (Proje No: 2022-6-23-61) ve Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK) (Proje No: 217Z043) teşekkür ederim.

Rümeysa CAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	v
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
SİMGELER	xiii
TABLolar LİSTESİ.....	xv
ŞEKİL LİSTESİ.....	xvii
ŞEMA LİSTESİ.....	xix
ÖZET.....	xxi
SUMMARY	xxiii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	3
2.1. Karbazoller	3
2.1.1. Karbazol bileşiklerinin genel sentez yöntemleri.....	4
2.1.1.1. Borsche–Drechsel siklizasyonu ile karbazol elde edilmesi	4
2.1.1.2. Graebe-Ullmann reaksiyonu ile karbazol elde edilmesi	5
2.1.1.3. Pschorr reaksiyonu	6
2.1.1.4. Fisher indol reaksiyonu	6
2.1.1.5. Bucherer sentezi	7
2.1.1.6. Cadogan halkalaşması	7
2.1.2. Karbazol bileşiklerinin özellikleri.....	7
2.1.2.1. Karbazol bileşiklerinin biyolojik özellikleri	7
2.1.3. Karbazol bileşiklerinin kullanım alanları.....	7
2.2. Şalkon Bileşikleri	8
2.2.1. Şalkonların özellikleri	8
2.2.2. Şalkonların genel sentez yöntemleri	9
2.2.3. Şalkonların antikanser aktiviteleri	12
2.2.4. Şalkonların antitümör aktiviteleri	14
2.2.5. Şalkonların floresans özellikleri.....	15
2.3. Karbazol içeren şalkonlar	16
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	19
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar	19
3.2. Deneysel Çalışmalar.....	19
3.2.1. 9-heptil-9H-karbazol (1) bileşiğinin sentezi	20
3.2.2. 9-heptil-9H-karbazol-3-karbaldehit (2) bileşiğinin sentezi.....	20
3.2.3. (E)-4-(9-heptil-9H-karbazol-3-il)but-3-en-2-on (3) bileşiğinin sentezi... ..	21
3.2.4. 1-(9-heptil-9H-karbazol-3-il)ethan-1-on (4) bileşiğinin sentezi	22
3.2.5. (E)-1-(9-heptil-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (5) bileşiğinin sentezi.....	22
3.2.6. 9-heptil-3-nitro-9H-karbazol (6) bileşiğinin sentezi	23
3.2.7. 9-heptil-9H-karbazol-3-amin (7) bileşiğinin sentezi.....	24

3.2.8.(E)-1-((9-heptil-9H-karbazol-3-il)amino)-4-fenilbut-3-en-2-on	(8)
bileşğinin sentezi	24
3.2.9.(E)-4-(3,4-dihidroksifenil)-1-((9-heptil-9H-karbazol-3-il)amino)but-3-en-2-on (9) bileşğinin sentezi	25
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	27
4.1. Deneysel Veriler	27
4.2. Floresans Spektroskopik Özellikler	36
4.2.1. Fe ⁺² sensör bileşiklerin özelliklerinin incelenmesi	36
4.2.2. Fe ⁺³ ve Co ⁺² sensör bileşiklerin özelliklerinin incelenmesi	39
4.2.3. Ba ⁺² sensör bileşiklerin özelliklerinin incelenmesi	41
4.2.4. Cu ⁺² sensör bileşiklerin özelliklerinin incelenmesi	43
5. SONUÇLAR	47
6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR.....	55
EKLER.....	63
ÖZGEÇMİŞ.....	77

KISALTMALAR

AlCl₃	: Alüminyum klorür
NMR	: Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
CDCl₃	: Dötero kloroform
DCM	: Diklorometan
DMF	: N,N- Dimetilformamid
DMSO	: Dimetilsülfoksit
EA	: Etil asetat
EtOH	: Etanol
FT-IR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
g	: Gram
¹H NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans
H₂O	: Hidrojen hidroksit
HCl	: Hidroklorik asit
HNO₃	: Nitrik asit
HIV	: Bağışıklık sistemini enfekte eden virüs
KOH	: Potasyum hidroksit
LiNO₃	: Lityum nitrat
M	: Molar
MeOH	: Metanol
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
mp	: Erime noktası
MHz	: Megahertz
N₂	: Azot
NaHCO₃	: Sodyum bikarbonat
NaOH	: Sodyum hidroksit
NaNO₃	: Sodyum nitrat
Na₂SO₄	: Sodyum sülfat
nm	: Nanometre
POCl₃	: Fosfor oksiklorür

R.T	: Oda sıcaklığı
SnCl₂. 2H₂O	: Kalay (II) klorür dihidrat
SOCl₂	: Tiyonil klorür
THF	: Tetrahidrofur
TMS	: Tetrametilsilan
TLC	: İnce tabaka kromatografisi
UV-Vis	: Ultraviyole görünür bölge spektroskopisi

SİMGELER

%	: Yüzde
°C	: Santigrad derece
μM	: Mikro molar

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Doğal fosfat katkılı katalizörlerle sentezlenen şalkonların % verimleri ve sentez süreleri.....	10
Tablo 2.2. SOCl ₂ ile etkileştirilen asetofenon ve benzaldehit türevleri.....	11
Tablo 2.3. Bazı floresans özellik gösteren moleküller.....	15

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Karbazol yapısı.....	3
Şekil 2.2. Şalkon yapısı.....	8
Şekil 2.3. Bazı biyolojik aktivite gösteren doğal şalkonlar..	14
Şekil 2.4. Bazı karbazol şalkon örnekleri.	17
Şekil 4.1. 9-heptil-9H-karbazol (1).....	27
Şekil 4.2. 9-heptil-9H-karbazol-3-karbaldehit (2).	28
Şekil 4.3. (E)-4-(9-heptil-9H-karbazol-3-il)but-3-en-2-on (3).	29
Şekil 4.4. 1-(9-heptil-9H-karbazol-3-il)ethan-1-on (4).....	30
Şekil 4.5. (E)-1-(9-heptil-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (5).....	31
Şekil 4.6. 9-heptil-3-nitro-9H-karbazol (6).....	32
Şekil 4.7. 9-heptil-9H-karbazol-3-amin (7)..	33
Şekil 4.8. (E)-1-((9-heptil-9H-karbazol-3-il)amino)-4-fenilbut-3-en-2-on (8).....	34
Şekil 4.9. (E)-4-(3,4-dihidroksifenil)-1-((9-heptil-9H-karbazol-3-il)amino)but-3-en-2-on (9).....	35
Şekil 4.10. 3 nolu sensör bileşiğinin Fe ⁺² için muhtemel etkileşimi	36
Şekil 4.11. a) 3 nolu bileşiğin farklı metal katyonlarının eklenmesiyle görünür ışık altındaki ve UV ışığı altındaki renk değişiklikleri. b) Bileşik 3'ün (THF/H ₂ O içinde 10 µM (v/v = 50/50)) metaller (Ni ⁺² ,Hg ⁺² , Fe ⁺³ , Co ⁺² , Fe ⁺² , Mg ⁺² , Cd ⁺² , Sr ⁺² , K ⁺ , Cu ⁺² , Pb ⁺² , Zn ⁺² , Al ⁺³ , Ca ⁺² , Ba ⁺² ve Mn ⁺²) eklendikten sonraki floresans tepkileri (λ _{ex} = 420 nm, λ _{em} = 430 nm, slit: 10-10). c) 3 nolu bileşiğin, farklı metal iyonlarının eklenmesi üzerine 560 nm'deki grafiği.....	37
Şekil 4.12. 3'ün floresansı, THF/H ₂ O'da (v/v = 50/50) farklı Fe ⁺² (0.0-2.0 ek.) konsantrasyonları ile tepkisi (λ _{ex} = 420 nm, λ _{em} = 430 nm, slit: 10-10)..	38
Şekil 4.13. 5 nolu sensör bileşiğinin Fe ⁺³ için muhtemel etkileşimi..	39
Şekil 4.14. a) 5 nolu bileşiğin farklı metal katyonlarının eklenmesiyle görünür ışık altındaki ve UV ışığı altındaki renk değişiklikleri. b) Bileşik 5'in (THF'de) metaller (Ni ⁺² ,Hg ⁺² , Fe ⁺³ , Co ⁺² , Fe ⁺² , Mg ⁺² , Cd ⁺² , Sr ⁺² , K ⁺ , Cu ⁺² , Pb ⁺² , Zn ⁺² , Al ⁺³ , Ca ⁺² , Ba ⁺² ve Mn ⁺²) eklendikten sonraki floresans tepkileri (λ _{ex} = 300 nm, λ _{em} = 310 nm slit: 10-10). c) 5 nolu bileşiğin, farklı metal iyonlarının eklenmesi üzerine 400 nm'deki grafiği.	40
Şekil 4.15. Bileşik 5'in floresansı, THF içinde farklı Fe ⁺² (0.0-2.0 ekv.) konsantrasyonları ile tepkisi (λ _{ex} = 300 nm, λ _{em} = 310 nm, slit: 10-10).....	41
Şekil 4.16. 8 nolu sensör bileşiğinin Ba ⁺² için muhtemel etkileşimi.....	41
Şekil 4.17. Bileşik 8'in (THF/H ₂ O içinde 10 µM (v/v = 50/50)) metaller (Ni ⁺² ,Hg ⁺² , Fe ⁺³ , Co ⁺² , Fe ⁺² , Mg ⁺² , Cd ⁺² , Sr ⁺² , K ⁺ , Cu ⁺² , Pb ⁺² , Zn ⁺² , Al ⁺³ , Ca ⁺² , Ba ⁺² ve Mn ⁺²) eklendikten sonraki floresans tepkileri (λ _{ex} = 465 nm, λ _{em} = 475 nm, slit: 10-10).....	42

Şekil 4.18. 9 nolu sensör bileşiğinin Cu^{+2} için muhtemel etkileşimi.....	43
Şekil 4.19. a) 9 nolu bileşiğin farklı metal katyonlarının eklenmesiyle görünür ışık altındaki ve UV ışığı altındaki renk değişiklikleri. b) Bileşik 9'un (THF/ H_2O 'da $10 \mu\text{M}$ ($v/v = 50/50$)) metaller (Ni^{+2} , Hg^{+2} , Fe^{+3} , Co^{+2} , Fe^{+2} , Mg^{+2} , Cd^{+2} , Sr^{+2} , K^+ , Cu^{+2} , Pb^{+2} , Zn^{+2} , Al^{+3} , Ca^{+2} , Ba^{+2} ve Mn^{+2}) eklendikten sonraki floresans tepkileri ($\lambda_{\text{ex}} = 275 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 285 \text{ nm}$, slit: 10-10). c) 9 nolu bileşiğin, farklı metal iyonlarının eklenmesi üzerine 310 nm'deki grafiği.....	44
Şekil 4.20. Bileşik 9'un floresansı, THF/ H_2O 'da ($v/v = 50/50$) farklı Cu^{+2} (0.0-2.0 ekv.) konsantrasyonları ile tepkisi ($\lambda_{\text{ex}} = 275 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 285 \text{ nm}$, slit: 10-10).....	45

ŞEMA LİSTESİ

Sayfa

Şema 2.1. Borsche–Drechsel siklizasyon yöntemi ile karbazol eldesi.....	5
Şema 2.2. Graebe-Ullmann yöntemi ile karbazol eldesi..	6
Şema 2.3. a) Pschorr Reaksiyon mekanizması b) Kiesman ve Wassmundt’ın sunduğu yöntem Karbazol yapısı.....	6
Şema 2.4. Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile şalkon sentez yöntemi..	9
Şema 2.5. Şalkonların sentezi için yöntemler.....	10
Şema 2.6. Şalkon türevlerinin doğal fosfat katkılı kataliz ile sentezi.....	10
Şema 2.7. Farklı şalkon türevlerinin sentezi.....	11
Şema 2.8. Şalkonların ultrasonik ışınlama yöntemiyle oluşumu.....	11
Şema 2.9. SOCl ₂ katalizörlüğünde şalkon türevi sentezi.....	12
Şema 2.10. Şalkon türevlerinin % 50’lik NaOH ile sentezi..	12
Şema 3.1. 1’in sentezi.....	20
Şema 3.2. 2’nin sentezi.....	20
Şema 3.3. 3’ün sentezi.....	21
Şema 3.4. 4’ün sentezi.....	22
Şema 3.5. 5’in sentezi.....	22
Şema 3.6. 6’nın sentezi.....	23
Şema 3.7. 7’nin sentezi.....	24
Şema 3.8. 8’in sentezi.....	24
Şema 3.9. 9’un sentezi.....	25
Şema 5.1. Hedeflenen moleküllerin sentez yöntemi.	45

ŞALKON İÇEREN YENİ KARBAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

ÖZET

Karbazoller termal kararlılıkları, gösterdikleri ilgi çekici biyolojik aktiviteleri, iyi yük taşıma ve radikal kation oluşturma gibi birçok özelliği nedeniyle ticari ve akademik alanlarda çok sık çalışılan bir moleküldür. Karbazollere ek olarak flavonoidlerin ve izoflavonoidlerin öncülleri olarak kabul edilen şalkonlar, çay, soya bazlı gıda maddeleri, baharat, sebze ve meyvelerde yaygın olarak bulunan doğal ürünlerin temel sınıflarından biridir. Doğal bir şekilde oluşan şalkonlar ve bunların bireşimli analogları, yaygın bir biyolojik aktiviteye sahiptir. Tıbbi özellikli doğal ve sentetik şalkonların, çeşitli moleküler amaçları modüle edilerek çok çeşitli farmakolojik etkinlikler gösterdiği birçok çalışma ile rapor edilmiştir. Heterosiklik halka sisteminde hidroksil, karbonil, fenolik oksijen ve heteroatomların bulunması molekülleri metal koordinasyonu için mükemmel şelatlayıcı ligand yapar. Bu nedenlerden dolayı, şalkonlar hem akademi hem de endüstride sürekli ilgi gören bir nesne haline gelmiştir.

Bu çalışmada 3- ve 6- konumlarından fonksiyonlandırılmış karbazol türevleri sentezlenmiştir. Başlangıç bileşiği olarak kullanılan 9H karbazol ile n-heptan bromür reaksiyona tabii tutularak 9-heptil 9-H karbazol (1) eldesinden yola çıkarak, bu moleküle Vilsmeier Haack reaksiyonu uygulanarak 9-heptil-9H-karbazol-3-karbaldehit (2) nolu molekülün sentezi gerçekleştirilmiştir. (2) nolu molekülden aseton kullanılarak (3) nolu şalkon molekülü sentezlenmiştir. Ayrıca 1 nolu molekül AcCl reaktifi kullanılarak sonucunda 1-(9-heptil-9H-karbazol-3-il)etan-1-on (4) elde edilmiştir. Takip eden reaksiyonda ise benzaldehit ile claisen schmidt reaksiyonu uygulanarak (5) nolu molekül elde edilmiştir. (1) nolu molekül nitrolama reaksiyonu ile 9-heptil-3-nitro-9H-karbazol (6) ve devam eden reaksiyonla 9-heptil-9H-karbazol-3-amin (7) elde edilmiştir ve daha sonra (7) nolu molekül sinamoil klorür ile reaksiyona tabii tutularak (E)-1-((9-heptil-9H-karbazol-3-il)amino)-4-fenilbut-3-en-2-on (8) son olarak da 7 nolu molekül akrilolil klorür reaktifi ile reaksiyonu sonucu (E)-4-(3,4-dihidroksifenil)-1-((9-heptil-9H-karbazol-3-il)amino)but-3-en-2-on (9) sentezlenmiştir. Elde edilen şalkon içeren karbazol türevlerinin sensör özelliği incelenmiştir. Daha sonra elde edilen şalkon içeren karbazol türevlerinin özelliklerini araştırmak için çeşitli metallere (Ni^{+2} , Hg^{+2} , Fe^{+3} , Co^{+} , Fe^{+2} , Mg^{+2} , Cd^{+2} , Sr^{+2} , K^{+} , Cu^{+2} , Pb^{+2} , Zn^{+2} , Al^{+3} , Ca^{+2} , Ba^{+2} ve Mn^{+2}) karşı olan ilgileri floresans spektrometresi yardımı ile incelenmiştir. Sentezlenen karbazol türevlerinin her bir metal çözeltisi ayrı ayrı eklenerek floresans duyarlılık çalışması gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, 3 nolu molekülün analiz edilen diğer metal iyonlarına kıyasla Fe^{+2} iyonuna karşı iyi bir floresans sönmüleme etkisine sahip olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak, 5 nolu molekül incelendiğinde ise Fe^{+3} iyonuna karşı floresans sönmüleme etkisine sahip olduğu gözlenmiştir. 9 nolu sentez bileşiğine metal çözeltileri eklendikten sonra, sadece Cu^{+2} metal çözeltisi varlığında yeni ortaya çıkan bir emisyon bandı elde edilmiştir. 9'un emisyon bandında floresans şiddetindeki

düşme (*turn-off*) oranının Cu^{+2} iyonuna karşı olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık, diğer metal iyonları **8** nolu molekülün spektrumlarında önemsiz emisyon değişikliklerine neden olmuştur.

Sentezlenen moleküllerin ayırma ve saflaştırma işlemleri için kristallendirme, silika jel kolon kromatografisi, TLC (ince tabaka kromatografisi) tekniklerinden yararlanılarak ve ayrıca yapı tayinleri için FT-IR (Kızılötesi), ^{13}C -NMR ve ^1H (Nükleer Manyetik Rezonans) gibi spektroskopik yöntemleri kullanılarak karakterizasyonları yapılmıştır.

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW CARBAZOLE DERIVATIVES WITH CHALCONE

SUMMARY

Carbazole is an opaque white monomer obtained from 2-nitrophenyl and petroleum products. It can be crystallized from alcohol, benzene, toluene and anhydrous acetic acid. Its melting point is 245 °C. It shows intense fluorescence and long fluorescence when exposed to UV rays. Carbazoles are a highly studied body in commercial and academic contexts due to their many properties such as thermal enclosures, attractive space centers, good charge transport and radical cation formation. The conjugated triene system on carbazole has become one of the most studied counterparts with its fluorescent effect on cancer cells. In order to increase or decrease this consumption of carbazole, it has been synthesized in large numbers by heteroatom nitrogen or by attaching various groups to cycloaromatic rings. The skeletal structure of the molecule has the same skeletal structure as the drug derivatives used in the treatment of high blood pressure, angina and heart diseases in pharmacology. This structure of carbazole and its derivatives appears to be quite common in synthetic and pharmaceutical chemists. Carbazoles, which have a good photoconductivity feature, are also used in the industrial field together with electronic and photonic applications, since they have a natural electron donating structure. Considered the precursors of flavonoids and isoflavonoids in addition to carbazoles, chalcones are one of the main classes of natural resources commonly found in tea, soy-based foodstuffs, spices, vegetables and fruits. The term chalcone encompasses all the details including the 1,3-diarylprop-2-en-1-one skeleton. The peculiarities of the properties of these houses are the presence of olefinic bond and keto group in the propane chain. Naturally occurring chalcones and their synthetic analogues have widespread biological activity. Many studies have been conducted on chalcones due to their wide range of biological activities. The fact that chalcones contain α,β -unsaturated system (unit) in their structure makes them chemically important, and they are also used as output material from many hetero-ringed hoses. These outlet chalkons have an ideal appearance to form carboncarbon, carbosulfide and carbon-nitrogen bonds. It has been reported by many studies that natural and synthetic chalcones for medical reasons exhibit various multi-pharmacological activities used in the purpose module of various effects. The heterocyclic ring structure makes it an excellent chelating ligand for metal coordination where hydroxyl, carbonyl, phenolic oxygen and heteroatoms can be found. Because of this necessity, chalcones have become an object of constant interest in both academia and industry. In addition to this information, maintaining new storages for heavy metal ions is of great interest today. At very low temperatures, transition metal ions have major biological effects on living environments. These metals have high influence to adversely affect human testing and operating operation. The widespread use of these compounds in industry causes many disorders such as movement and central nervous system disorders, brain

damage. Heavy metals, which are widely used in industry today, pose a significant risk to both the environment and human life during and after use. Aware of all this danger, many researchers have focused their work on detecting heavy metals, removing them from the system and converting them into a harmless form against nature. Especially with the clean water resources that are decreasing day by day, the natural ecosystem is now alarming, and the number of conscious people who cannot remain indifferent to this, such issues have gained vital importance. Fluorescence-based chemosensors have a mechanism that communicates with their fluorophore unit and binding part that is selective to the analyte. It is known that carbazole-based optical sensors are widely used in optical sensor design due to their superior properties such as high chemical stability, excellent optical properties, strong absorption and emission properties. One method that can be used to detect and quantify transition metal ions is the use of fluorescent organic sensors. The fluorometric technique does not require laborious sample preparation and has distinct advantages such as being relatively fast. In another interesting feature, selective binding for the determined metal ion can be achieved with this technique.

In this study, functionalized carbazole derivatives from 3- and 6- positions were synthesized. 9-heptyl 9H carbazole (**1**) was obtained by reacting 9H carbazole, used as the starting compound, with n-heptane bromide in DMSO and applying the necessary purification processes. The synthesis of the molecule 9-heptyl-9H-carbazole-3-carbaldehyde (**2**) was carried out by applying the Vilsmeier Haack reaction with dimethylformamide (DMF) and phosphorus oxychloride (POCl₃) in the presence of chloroform to this synthesized molecule, followed by isolation and purification methods. The chalcone molecule no. (E)-4-(9-heptyl-9H-carbazol-3-yl)but-3-en-2-one (**3**) is formed by adding acetone reagent in ethanol to molecule no. **2** and then applying the necessary isolation and purification processes. synthesized. In addition, 1-(9-heptyl-9H-carbazol-3-yl)ethane-1-one (**4**) was obtained by applying the necessary purification processes as a result of the reaction carried out using the molecule No. **1** AcCl and ZnCl₂ reagent. In the following reaction, the molecule (E)-1-(9-heptyl-9H-carbazol-3-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (**5**) was obtained by applying the Claisen Schmidt reaction with benzaldehyde in the presence of ethanol. . The molecule numbered (**1**) was carried out in nitration reaction under suitable conditions and 9-heptyl-3-nitro-9H-carbazole (**6**) was synthesized. After the completed reaction, 9-heptyl-9H-carbazole-3-amine (**7**) was obtained with SnCl₂.2H₂O reagent. The molecule no. (**7**) is treated with pyridine and cinnamoyl chloride, and then necessary isolation and purification processes are applied, and (E)-1-((9-heptyl-9H-carbazol-3-yl)amino)-4-phenylbut-3-en- 2-en (**8**) was obtained. Finally, as a result of the reaction of molecule numbered (**7**) with (E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)acryloyl chloride reagent in pyridine, (E)-4-(3,4-dihydroxyphenyl)-1-((9-heptyl) -9H-carbazol-3-yl)amino)but-3-en-2-one (**9**) was synthesized. In order to investigate the properties of carbazole derivatives containing chalcone, various metals (Ni⁺², Hg⁺², Fe⁺³, Co⁺², Fe⁺², Mg⁺², Cd⁺², Sr⁺², K⁺, Cu⁺², Pb⁺², Zn⁺², Al⁺³, Ca⁺², Ba⁺² and Mn⁺²) were investigated with the help of fluorescence spectrometry. Fluorescence susceptibility study was carried out by adding each metal solution separately to the synthesized carbazole derivatives. The obtained results showed that molecule **3** has a good fluorescence quenching effect against Fe⁺² ion compared to other metal ions analyzed. In addition, when the molecule **5** was examined, it was observed that it had a fluorescence quenching effect against the Fe⁺³ ion. After adding metal solutions to the synthesis compound **9**, a newly emerged emission

band was obtained only in the presence of Cu^{+2} metal solution. It has been determined that the turn-off rate of fluorescence intensity in the emission band of **9** is against the Cu^{+2} ion. In contrast, other metal ions caused insignificant emission changes in the spectra of molecule **8**.

Characterizations of the synthesized molecules were made using crystallization, silica gel column chromatography, TLC (thin layer chromatography) techniques for separation and purification processes, and also using spectroscopic methods such as FT-IR (Infrared), ^{13}C -NMR and ^1H -NMR (Nuclear Magnetic Resonance) for structure determinations.

1. GİRİŞ

Karbazol grubu içeren bileşiklerin anti-HIV, antitümör aktifliği göstererek beyin tümörleri, lösemi, göğüs kanseri ve böbrek kanseri tedavisinde olumlu sonuçlar vermesiyle beraber kan zehirlenmesi meydana getirmemeleri, anti-kanser ajanlar için potansiyel risk olarak görülen gen mutasyonuna sebep olmamaları ve sınırlı toksik yan etkilere sebep olmaları nedeniyle de karbazollere ilgi artmaktadır. Karbazoller ve onların türevleri; mükemmel fotoiletkenlik, nonlinear optik özellikleri ve doğal elektron verici yapıları nedeniyle birçok fotonik uygulamalarda kullanılabilmesi, non-linear optik materyaller, ışık yayan materyaller, yük transfer ajanları, ikili-foton absorplayıcı materyaller gibi uygulamalara sahip olduğundan dolayı sensör özellik gösteren moleküller sentezlenmiştir ve bu sentez moleküller yapılarında varolan güçlü itme-çekme grupları sebebiyle stokes kayması ve yüksek maksimum absorpsiyon değerlerine sahip olmuştur. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda floresans özelliği olan karbazollerin sensör olarak kullanılabilmesi amaçlanmıştır. Bu bilgilere ek olarak konjuge sistemi nedeniyle, benzen halkası üzerinde uygun elektron çeken ve elektron iten fonksiyonel grupları içeren şalkonların da floresans olabildiği bilinmektedir.

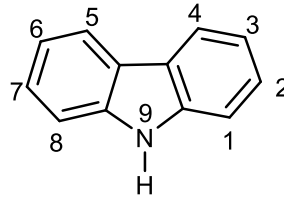
Bu bilgiler doğrultusunda bu çalışmada, floresans özelliği olan ve şalkon içeren karbazol türevleri sentezlenmiştir ve bu bileşiklerin sensör özellikleri incelenmiştir. İnsan vücudunda en çok kurşun, bakır ve demir gibi geçiş metalleri bulunmaktadır. Bu geçiş metallerin tespitleri için daha hassas ve seçici floresans kemosensörlerin tasarlandıktan sonra floresans cihazı kullanılarak tespit edilebilecektir.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Karbazoller

Karbazol, iki benzen halkası ve aralarında beş üyeli azot içeren bir halka bulunan heterosiklik, trisiklik bir bileşiktir [1]. 355 °C kaynama noktasına ve 247–248 °C aralığında erime noktasına sahip termal olarak kararlı bir malzemedir. Bir malzemenin termal stabilitesi, sonraki reaksiyonlar sırasındaki kolaylığı nedeniyle önemlidir. Şekil 2.1'de, karbazolün yapısı ve numaralandırma sistemi gösterilmektedir. Karbazolün birleştirme reaksiyonu için en reaktif bölgeleri 3,6 ve 9 konumlarıdır. 1,8 süstitüe de mümkündür ancak bu pozisyonlar, molekülün yapısı nedeniyle sterik olarak engellenir [2].

Karbazoller, dibenzoprolin veya 9-azafluoren olarak da isimlendirilmektedir. Kapalı formülü $C_{12}H_9N$ olan bileşiğin molekül ağırlığı 167,21 g/mol'dür. Benzen, alkol ve toluende kristallenebilen, UV ışığında floresans özellik gösterebilen, benzen, asetonitril, aseton, piridin, tetrahidrofuran (THF) ve kinolin gibi çözücülerde çözünebilen bir moleküldür. Yarı iletken ve konjuge özellik göstermesi karbazol bileşiklerinin elektrik akımını iletmesine olanak sağlar. Önemli yük transfer özellik göstermeleri nedeniyle, kimyasal sensör yapımı için kullanılan floresans taşıyıcı olarak kullanılabilirler [3-6].



Şekil 2.1. Karbazol yapısı.

Graebe ve Glazer tarafından ilk olarak 1872 yılında kömür katranından izole edilerek elde edilmiştir. Kömür katranında karbazol antrasen ve fenantrolin gibi önemli bileşikleri içerdiği için bu maddeler birincil damıtma ile elde edildikten sonra antrasen fraksiyonunun kristalizasyonu ile açığa çıkan ham antrasenin altında konsantre edilmiştir. Böylece karbazolde saf halde antrasen gruptan izole edilerek

elde edilmiştir. Daha sonralarda 2-nitrofenil, petrol ürünleri ve 2-bifenilaminden elde edilebildiği bulunmuştur [7].

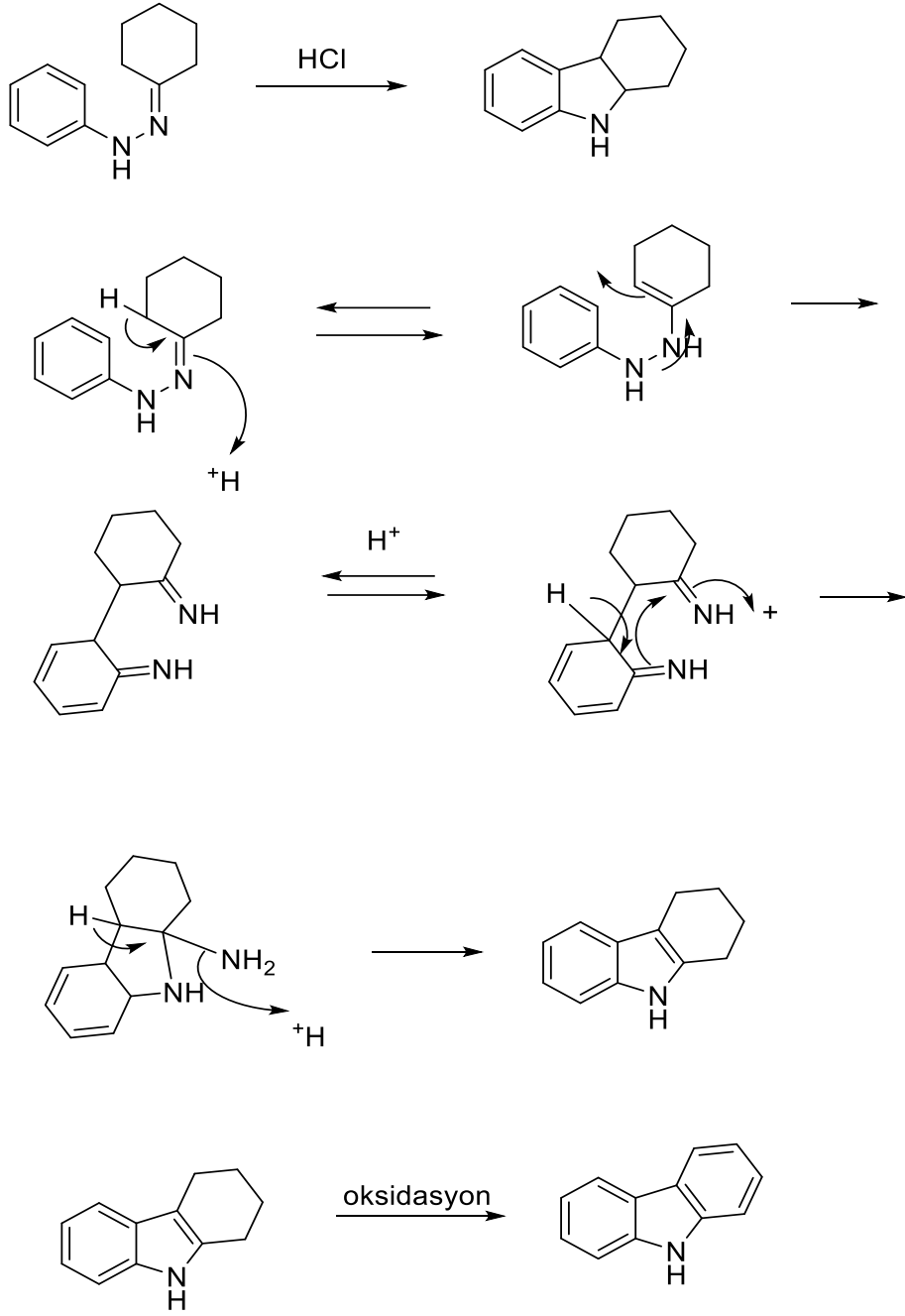
2.1.1. Karbazol bileşiklerinin genel sentez yöntemleri

Karbazoller göstermiş oldukları birçok özelliklerden dolayı bilim dünyasında ve ticari alanlarda sıkça çalışılan moleküller arasındadır ve laboratuvar ortamında birçok yöntemle sentezi bulunmaktadır. Bu sentez yöntemlerinden bazıları;

- Cadogan Halkalaşması
- Fischer İndol Sentezi
- Pschorr Reaksiyon
- Graebe-Ullmann Reaksiyonu
- Bucherer Sentezi
- Borsche–Drechsel Siklizasyonudur.

2.1.1.1. Borsche–Drechsel siklizasyonu ile karbazol elde edilmesi

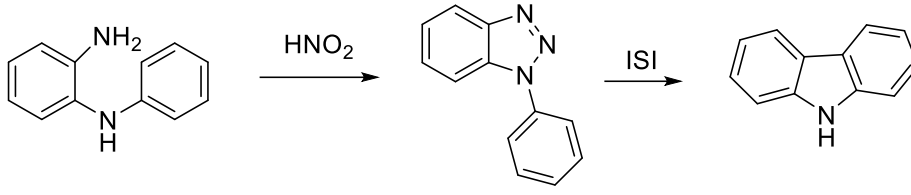
Sikloheksanon ve fenilhidrazin asetik asit varlığında kondenzasyon reaksiyonu gerçekleştirilmesi ile oluşan molekül, hidroklorik asit (HCl) katalizörlüğünde halka kapama ve yer değiştirme reaksiyonlarıyla tetrahidrokarbazol elde edilmiştir. Elde edilen tetrahidrokarbazol kurşun tetroksit ile oksidasyonu sonucunda karbazol oluşumu gerçekleştirilmiştir (Şema 2.1.) [8].



Şema 2.1. Borsche–Drechsel siklizasyon yöntemi ile karbazol eldesi.

2.1.1.2. Graebe-Ullmann reaksiyonu ile karbazol elde edilmesi

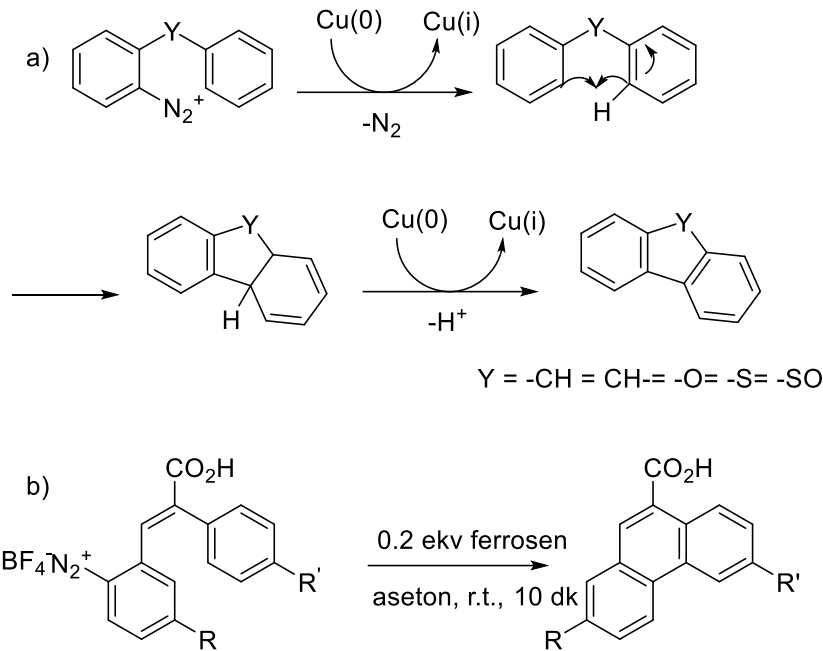
2-aminodifenilamin ve Nitröz asit reaksiyonu sonucunda elde edilen diazanyum tuzu yani benzotriazol stabil olmadığı için termal parçalanma ile nitrojen kaybederek karbazol oluşumu meydana gelmiştir (Şema 2.2.) [9].



Şema 2.2. Graebe-Ullmann yöntemi ile karbazol eldesi.

2.1.1.3 Pschorr reaksiyonu

İntramoleküler süstitüsyon ile biaril trisikliklerin hazırlanmasında pschorr reaksiyonu kullanılmaktadır (Şema 2.3.) [10]. Reaksiyonda meydana gelen aril radikali bakır katalizörlüğünde aril diazonyum tuzunun olduğu yerde oluşmaktadır. Kiesman ve Wassmundt, daha iyi çözünen ve tek elektron donörlü bileşiklerin verimi yükselterek ve reaksiyonun süresini kısaltarak daha etkili bir yöntem geliştirmişlerdir [11].



Şema 2.3. a) Pschorr Reaksiyon mekanizması b) Kiesman ve Wassmundt'ın sunduğu yöntem.

2.1.1.4. Fischer indol reaksiyonu

Karbazol halkasını oluşturmak için bir yöntemdir. Karbazol ile korunmuş aril hidrazidin sikloheksanon ile Fischer indol reaksiyonu sonrası tetrahidrokarbazölü oluşturmakta ve oksidatif aromatikleşmeden sonra karbazol türevi elde edilmektedir [12].

2.1.1.5. Bucherer sentezi

Sodyum bisülfat varlığında naftol ve aril hidrazinlerden karbazol oluşumudur. Fischer indol sentezinin bir başka çeşiti olduğu söylenebilir [13,14].

2.1.1.6. Cadogan halkalaşması

2-nitrobifenil türevlerinin deoksijenatif halkalaşma tepkimesi ile karbazol oluşum yöntemlerinden biri de Cadogan halkalaşmasıdır [15-18].

2.1.2. Karbazol bileşiklerinin özellikleri

Karbazol molekülü çeşitli özellikler göstermektedir. Bu özelliklerden bazıları aşağıda kısaca açıklanmıştır.

- Fonksiyonelleşme: Karbazol grubunun elektron verme özelliğinden dolayı 3-, 6-, ve 9- pozisyonlarından kolaylıkla fonksiyonelleşebilme ve diğer molekül gruplarıyla kolay bağ oluşturabilme özelliğine sahiptir [19-21].
- İletkenlik: Karbazolün heteroaromatik yapıda olması, yapısında eşleşmemiş elektron çifti bulundurması ile birlikte 14 π elektrona sahip olması iletkenlik özellik göstermesine sebep olmaktadır. Endüstriyel amaçlı kullanılan ilk yarıiletken madde olarak da bilinmektedir. Bu özelliğinden dolayı karbazol içeren boyalar diğer boyalara göre daha parlaktırlar [22].
- Optiklik: Mükemmel foton-iletkenlikleri, elektron verici yapıları ve eşsiz nonlinear optik özelliklere de sahiptirler [23].

2.1.2.1. Karbazol bileşiklerinin biyolojik özellikleri

Karbazoller, antibiyotik, antihistaminik, psikotropik, antitümör, antioksidatif ve anti inflamatuvar aktiviteler gibi farklı farmakolojik aktivitelere sahip birçok doğal ve sentetik ürünlerde bulunmaktadır. Karbazollerin gen mutasyonuna ve kan zehirlenmesine sebebiyet vermemeleri gibi özelliklerinin yanında belirli sınırdaki zararlı etkilerinden dolayı, anti-HIV aktif olma özelliği ile bazı kanser tedavilerinde kullanılabilmektedirler [24].

2.1.3. Karbazol bileşiklerinin kullanım alanları

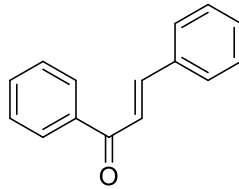
Karbazol türevlerinin kullanım alanlarına incelendiğinde; yarı-iletkenlik, foto-iletkenlik, yüksek ısısal yük taşıma gibi özellikleri ile yük transfer ajanları, solar

enerji toplayıcıları, OLED'ler, ikili-foton absorplayıcı materyaller, nonlinear optik malzemeler [25-28] ile de fotonik ve elektronik alanlarda kullanıldığı bilinmektedir.

Karbazol ve türevleri, önemli bir nitrojen içeren aromatik heterosiklik bileşikler olması ve birçok değerli özellikleri bulundurması sebebiyle [28], fotoelektrik malzemeler ve boyalar olarak ve ayrıca supramoleküler tanıma ve tıbbi kimya gibi alanlarda ilgi çekici konular arasında olmuştur [29]. Organik boyalar, yüksek floresans kuantum verimleri ve kolayca değiştirilebilen özellikleri nedeniyle analitlerin görsel tespiti için test kağıtları üretmek için genellikle kullanılır. Karbazol ve türevleri sadece ince optik özelliklere ve yüksek kimyasal stabiliteye sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda güçlü emisyon ve absorpsiyon özelliklerine de sahiptir [30]. Karbazol bileşikleri, elektron veren ve delik taşıma özelliklerinin elektro ışıldayan ve ışık kırıcı cihazları ve floresans sensörler olarak dikkat çekici uygulamaları için umut verici adaylardır [31-35].

2.2. Şalkon Bileşikleri

Şalkonlar (1,3-diaril-2-propen-1-on) flavonoid ailesine aittir. Kimyasal olarak, iki aromatik halkanın üç karbonlu α,β -doymamış karbonil sistemi ile birleştiği açık zincirli flavonoidlerden oluşurlar. Doğal olarak oluşan çok sayıda şalkon, aril halkalarında polihidroksillenir (Şekil 2.2) [36].



Şekil 2.2. Şalkon yapısı.

Birçok şalkonda bulunan fenolik grupların radikal söndürme özellikleri, bileşiklerin veya şalkon bakımından zengin bitki ekstraktlarının ilaç veya gıda koruyucu olarak kullanılmasına olan ilgiyi artırmıştır [37].

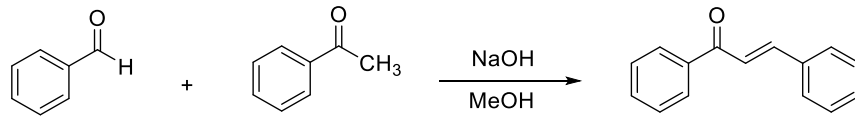
2.2.1. Şalkonların özellikleri

Karbonil fonksiyonelliği ile konjugasyonda çift bağın varlığının, şalkonların biyolojik aktivitelerinden sorumlu olduğu bilinmektedir, çünkü bu fonksiyonelliğin kaldırılması onları etkisiz hale getirir [38]. Şalkon kelimesi, bronz anlamına gelen

Yunanca "*chalcos*" kelimesine dayanmaktadır. Şalkonlar hem *cis* hem de *trans* formda bulunabilir, ancak *trans* form termodinamik olarak daha karardır [39]. α - β doymamış keton grubu, antikanser [40], antioksidan [41], antiinflamatuvar [42], antimalaryal [43], antiviral [44] gibi geniş bir spektrumun biyoaktivitelerinden sorumludur. Bu grubun çıkarılması aktivite kaybına neden olur [45]. Son zamanlarda, şalkonların metal ile yaptıkları kompleksleri, çeşitli metallere kenetleme / koordine etme özellikleri ve çeşitli anti-kanser hedefleri üzerinde modülatör etki göstermesi nedeniyle, biyoinorganik, tıbbi kimyada büyük ilgi görmüştür. Geçmişte, şalkon iskeleti kullanılarak, umut verici anti-kanser aktivitesi gösteren güçlü ve daha az toksik koordineli bazı kompleks geliştirilmiştir [46].

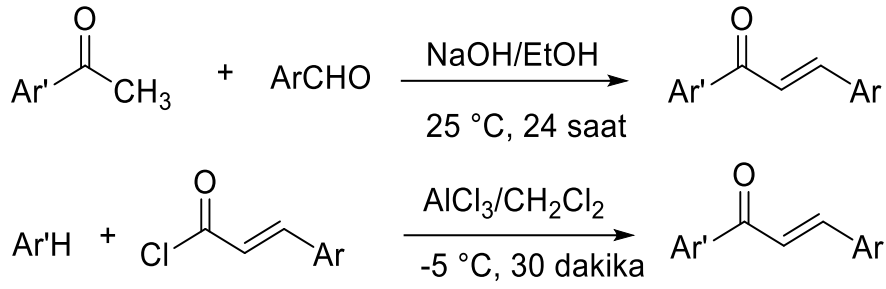
2.2.2. Şalkonların genel sentez yöntemleri

Şalkonlar benzaldehit ve asetofenon türevlerinden baz varlığında aldol kondenzasyonu (Claisen-Schmidt) yöntemiyle sentezlenebilirler. Keton ve aldehitin metanol veya etanol varlığında çözülerek KOH, NaOH gibi bazlarla etkileştirilmesiyle yapılan sentezler en çok kullanılan yöntemdir (Şema 2.4.).



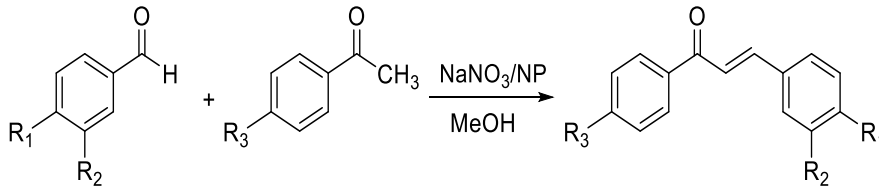
Şema 2.4. Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile şalkon sentez yöntemi.

Powers ve grubu tarafından, 40 adet aldehit türevini 32 asetofenon türeviyle etanol varlığında sodyumhidroksit ile reaksiyona tabi tutarak ortalama % 96 saflıkta 1280 şalkon türevi sentezlenmiştir [47]. Batt ve grubu, şalkon oluşumu için iki yöntem kullanmıştır. İlk yöntemde benzaldehit ve asetofenon türevlerini oda koşullarında NaOH ile muamele ederek, diğer yöntemde ise substitüe sinneroil klorür ve bir substitüe aromatik bileşik ve $AlCl_3$ varlığında Friedel-Crafts açilasyonu yoluyla şalkonları sentezlemeyi başarmışlardır (Şema 2.5.) [48].



Şema 2.5. Şalkonların sentezi için yöntemler.

Sebti ve grubu, doğal fosfat içeren katalizörlerle yaptıkları iki çalışmayla şalkon türevleri sentezlemişlerdir. Yaptıkları çalışmaların birincisinde benzaldehit ve asetofenon türevlerini metanol veya etanol varlığında doğal fosfat katkılı sodyumnitrat (NaNO_3/NP) ile etkileştirerek [49], ikinci çalışmada ise doğal fosfat katkılı lityumnitrat (LiNO_3/NP) ile reaksiyona tabi tutarak [50] yüksek verimle şalkon türevleri sentezlemeyi başarmışlardır (Şema 2.6.) (Tablo 2.1.).

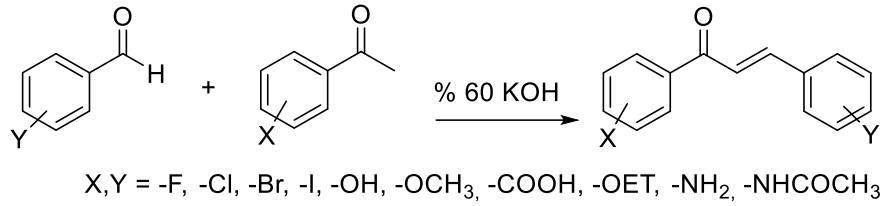


Şema 2.6. Şalkon türevlerinin doğal fosfat katkılı kataliz ile sentezi.

Tablo 2.1. Doğal fosfat katkılı katalizörlerle sentezlenen şalkonların % verimleri ve sentez süreleri [49-50].

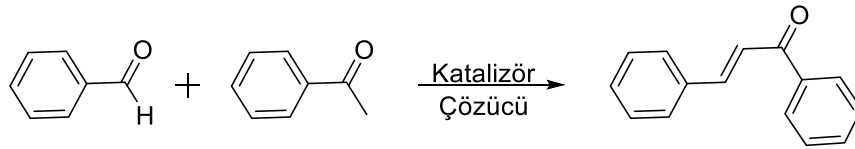
Ürün			% Verim / Zaman(saat)	
R ₁	R ₂	R ₃	NaNO ₃ /NP	LiNO ₃ /NP
OCH ₃	H	NO ₂	93/16	94/12
H	NO ₂	OCH ₃	81/48	83/24
Cl	H	H	94/16	97/12
OCH ₃	H	H	91/36	88/24
Cl	H	OCH ₃	93/48	80/24
OCH ₃	H	OCH ₃	70/48	89/48
H	H	NO ₂	92/16	98/12
H	NO ₂	NO ₂	95/24	97/12

Lin ve grubu Şema 2.7'deki sentez yöntemlerinde alkol varlığında benzaldehit ve asetofenon türevlerine % 60'lık KOH zeltisi ilave edilerek, oluşan karışımı 48 saat boyunca 0 °C'de muhafaza etmiŐtir. Sonrasında karışımı su ile seyrelterek asetik asitle asitlendirmiŐlerdir ve ken katıyı ayırarak etanol ile kristallendirme yöntemiyle Şalkon türevlerini elde etmiŐlerdir. Lin ve grubu yaptığı bu deneyler sonucunda sentezlenen Şalkon türevlerinin bazılarının antitüberküloz aktivitesi gösterdiği bulmuŐtur [51].



Şema 2.7. Farklı Şalkon türevlerinin sentezi.

Li ve grubu, Şalkonların sentezi için KOH veya hazırladıkları KF-Al₂O₃ karışımı katalizörlüğünde ultrasonik ışınlama ile bir yöntem geliştirmişlerdir (Şema 2.8.). Bu yöntemde aromatik aldehitleri asetofenonla, etanol varlığında KOH ile veya metanol varlığında KF-Al₂O₃ karışımı ile deęiŐik zaman aralıklarında (4-240 dakika) ve sıcaklık aralıklarında (20-46 °C) ultrasonik ıŐınlamayla % 70-97 oranında verimlerle Şalkon türevlerini sentezlemişlerdir [52].



Şema 2.8. Şalkonların ultrasonik ışınlama yöntemiyle oluşumu.

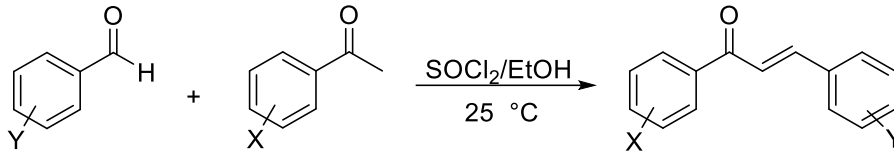
Zhiguo Hu ve grubu ise SOCl₂/EtOH reaktifinin, aldol kondenzasyonu için iyi bir katalizör olduğunu belirlemiŐlerdir. Benzaldehit ve asetofenon türevlerini (Tablo 2.2.) etanol varlığında tıyonil klorür (SOCl₂) ile oda sıcaklığında etkileştirerek % 65-95 oranında verimlerle Şalkon türevleri elde etmiŐlerdir (Şema 2.9.) [53].

Tablo 2.2. SOCl₂ ile etkileştirilen asetofenon ve benzaldehit türevleri.

Benzaldehit (Y)	Asetofenon (X)	% Verim
H	H	86

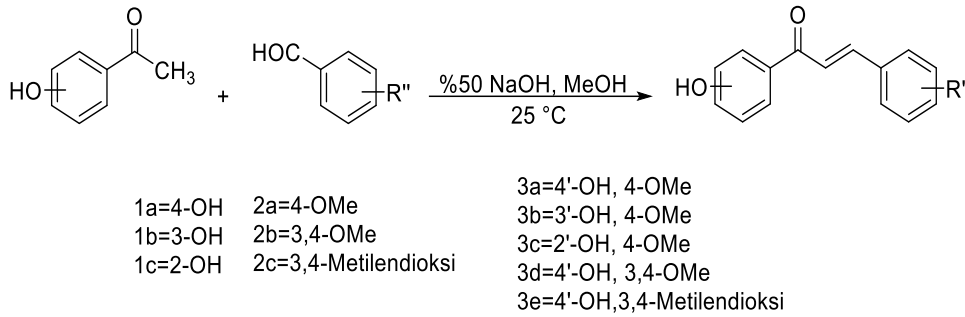
Tablo 2.2. (Devamı) SOCl₂ ile etkileştirilen asetofenon ve benzaldehit türevleri.

Benzaldehit (Y)	Asetofenon (X)	% Verim
H	p-NO ₂	92
p-N(CH ₃) ₂	H	80
o-NO ₂	H	95
m-OCH ₃	H	83
p-CH ₃	H	81



Şema 2.9. SOCl₂ katalizörlüğünde şalkon türevi sentezi.

Satyanarayana ve grubu ise şema 2.10'de görüldüğü gibi şalkon türevlerini, farklı benzaldehitlerin ve asetofenonların metanol ortamında % 50 lik sulu NaOH ile 1 gün boyunca etkileştirilmesiyle yüksek verimlerle (% 65-98) sentezlemiştir [53].



Şema 2.10. Şalkon türevlerinin % 50'lik NaOH ile sentezi.

2.2.3. Şalkonların antikanser aktiviteleri

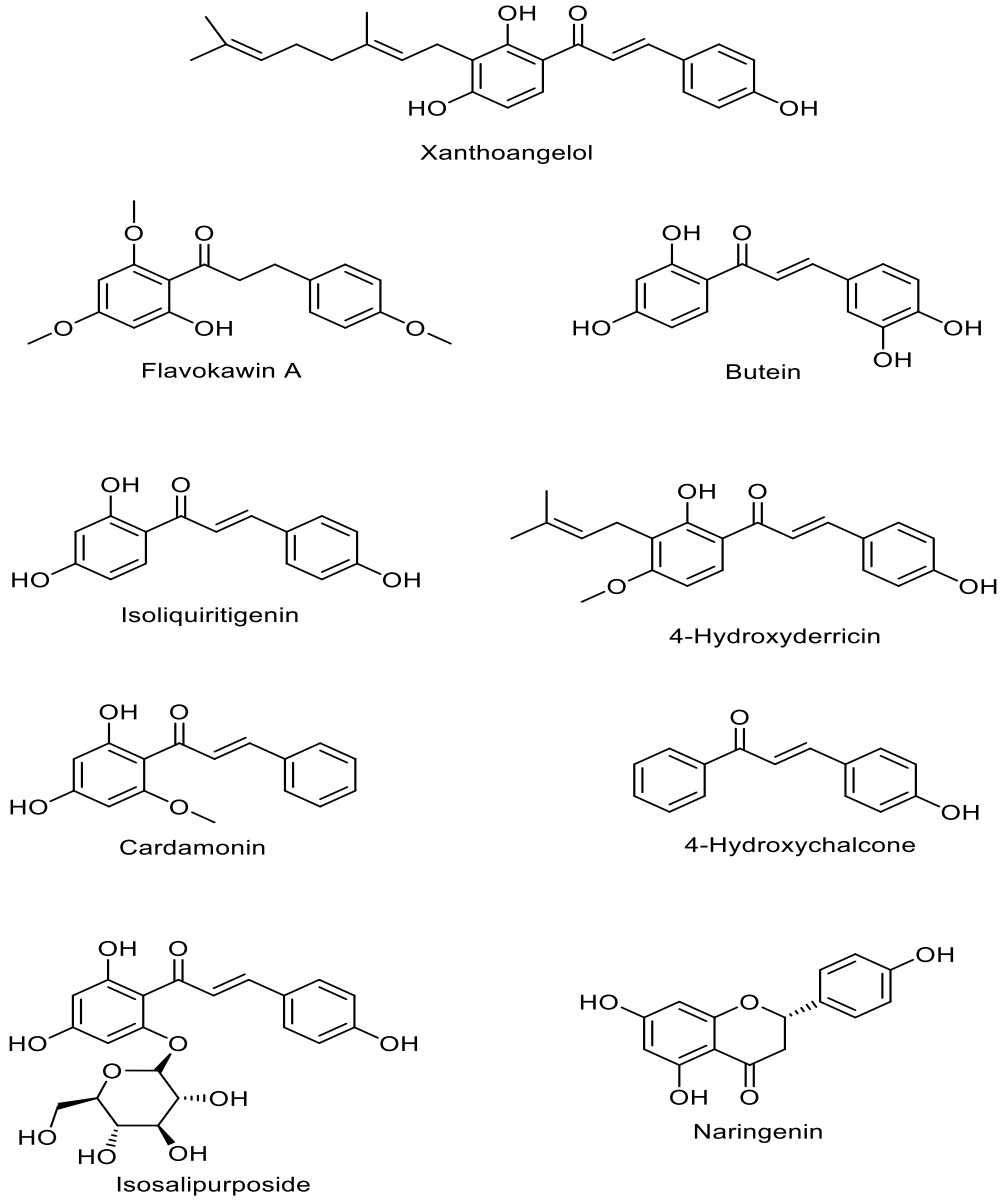
Heterosiklik şalkon analoglarının antikanser potansiyeline hem akademide hem de endüstride devam eden ilgi, şalkon analoglarının antikanser potansiyelini daha fazla araştırmak için gereklidir. Spesifik antikanser mekanizmalarının oluşturulması, kesinlikle bu bileşik sınıfı içinde daha fazla antikanser ilaç keşfi araştırmasını teşvik edecektir.

Yapı-aktivite ilişkisi, bir molekülün kimyasal yapısı ile biyolojik aktivitesi arasındaki ilişkidir. Yapı-aktivite ilişkisinin analizi, organizmada hedef biyolojik etkiyi

uyandırmaktan sorumlu kimyasal grupların belirlenmesini sağlar. Bu, kimyasal yapısını değiştirerek biyoaktif bir bileşiğin etkisinin veya gúcünün değiştirilmesine izin verir [55]. şalkonların antikanser ajanı olarak dirençli olan kanserli hücre hatlarında da aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır [56,57]. En etkili biyolojik aktivite gösteren doğal şalkonlardan;

- flavokawin,
- naringenin,
- xanthoangelol,
- isosalipurposide,
- butein,
- cardamonin,
- 4-hydroxyderricin,
- 4-dihydroxychalcone,
- isoliquiritigenin

bileşikleri şalkonlardan bazılarıdır (şekil 2.3.) [58].



Şekil 2.3. Bazı biyolojik aktivite gösteren doğal şalkonlar.

2.2.4. Şalkonların antitümör aktiviteleri

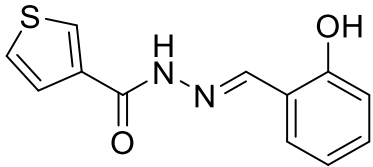
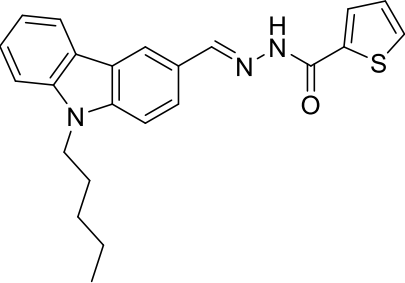
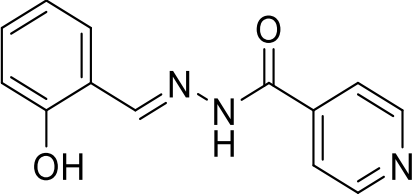
Şalkonların, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-2 (VEGFR-2) ve B-Raf (BRAF) kinaz gibi tümör hücrelerinin hayatta kalması ve çoğalması için gerekli olan kinazları inhibe ettiği gösterilmiştir. Şalkonların sergilediği antikanser aktivitelerinin farmakolojik ve kimyasal temellerini ele alan çok sayıda inceleme vardır [59]. Yapılan bazı çalışmalarda şalkonların hasta hücreleri yok edip, sağlıklı hücreleri zarar vermediği gözlemlenmiştir [60]. Bunlara ek olarak dünyada en çok görülen kanser tipi olan akciğer kanseri üzerinde de çalışmalar yapılmıştır [61]. Bir kısmının doğal bitkilerde

de bulunduğu bilinen şalkonların ait olduğu çalışmalar çeşitli hastalıkların tedavilerinde de kullanılmaktadır [62-66]. Ayrıca çok sayıda kanser türünde, şalkonlarla yapılan deneyler sonucunda kanser hücrelerinin çoğalmasını yavaşlattığı bazıları ise durdurduğu ispatlanmıştır [67-68].

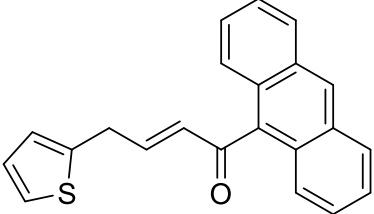
2.2.5. Şalkonların floresans özellikleri

Konjuge yapıları nedeniyle, benzen halka üzerinde uygun elektron çeken ve elektron salan fonksiyonel gruplara sahip şalkonlar floresans olabilir ve bu da onları mekanik incelemeler ve görüntüleme/teşhis için potansiyel kimyasal problemler haline getirir. Bu yapılarda floresans özelliği etkileyebilen faktörler (absorbans, dalga boyu, emisyon, çözücü türü) vardır [69-71]. Genel olarak amino- yapıları fenil grubu içeren şalkonlar fiziksel özellikleri nedeniyle floresans özellik gösterirler [72-75]. Şalkonlar bu floresans özelliklerinden dolayı optik alanda da kullanılmaktadır (Tablo 2.3.)[76].

Tablo 2.3. Bazı floresans özellik gösteren moleküller.

Kemosensörler	Sinyal işlemi	Kaynaklar
	<i>turn on</i>	[77]
	<i>turn on</i>	[78]
	<i>turn on</i>	[79]

Tablo 2.3. (Devamı) Bazı floresans özellik gösteren moleküller.

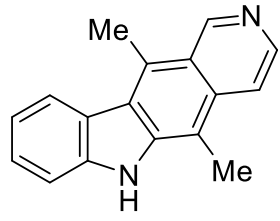
Kemosensörler	Sinyal işlemi	Kaynaklar
	<i>turn on</i>	[80]

2.3. Karbazol İçeren Şalkonlar

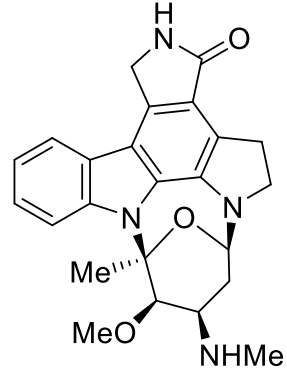
N-heterosiklikler arasında karbazoller, biyolojik profilleri ile kaynaşmış aromatik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturur. N-Heterosiklik şalkon içeren karbazoller, biyolojik aktif moleküller olup farmosetik kimyada çokça kullanılan önemli motiflerdir. Organik sentezlerde karbazol ve türevleri, fonksiyonel çeşitliliği açısından gösterdikleri biyolojik aktiviteleri nedeni ile (antitümör, antimikrobiyal, antihistaminik, antioksidatif, anti inflamatuvar ve psikotropik) önemli potansiyelleri göstermişlerdir [81].

Karbazollere benzer şekilde, şalkonlar da (α,β , -doymamış ketonlar) sentetik ve tıbbi kimyada çok çeşitli uygulamalara sahip düz zincirli flavonoid gruplarını temsil eder [82]. Bu moleküllerin kolay erişilebilirliği ile ilaç keşfinde yeni öncüler olarak hizmet etme potansiyellerine yeni platformlar sunar [83,84]. Literatürde, doğal ve sentetik olarak bilinen şalkonlar antikanser, anti-inflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal, antimalaryal gibi zengin biyolojik kimyası ile çeşitli kullanım alanlarına sahiptir [82].

Ek olarak, diğer bazı heterosiklik sistemlerde de [85,86], örneğin bazı hibrit şalkon bileşikleri ve bifeniliçeren diğer sistemlerde de işlevsellikleri nedeni antikanser ve antiviral aktiviteleri sergilemişlerdir [87-92]. Şekil 2.4'te biyoaktif potansiyelleri olan bazı karbazol ve şalkon iskelelerinin gösterilmektedir [82].



Topoizomeraz II inhibitör



Kinaz inhibitör

Şekil 2.4. Bazı karbazol şalkon örnekler.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

Çalışmadaki kullanılan; karbazol, 1-bromoheptan ($C_7H_{15}Br$), sodyum hidroksit ($NaOH$), fosfor oksiklorür ($POCl_3$), nitrik asit (% 60 HNO_3), kalay (II) klorür dihidrat ($SnCl_2 \cdot 2H_2O$), dimetilformamid (DMF), dimetil sülfoksit (DMSO), etanol (EtOH), piridin, tetrahidrofuran (THF), diklorometan (DCM) ve etil asetat (EA) kimyasallar ve çözücüler Fluka, Alfa Easer, Sigma Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiştir. Reaksiyonlarda süzme ve kromatografi gibi yöntemlerde kullanılan teknik çözücüler damıtılarak kullanıldı, ayrıca DMF ve THF taze damıtılmış olarak kullanıldı. Çalışmadaki bazı neme karşı duyarlı reaksiyonlar, azot gazı (N_2) geçirilerek sağlandı. Sodyum sülfat (Na_2SO_4), kurutucu olarak kullanıldı.

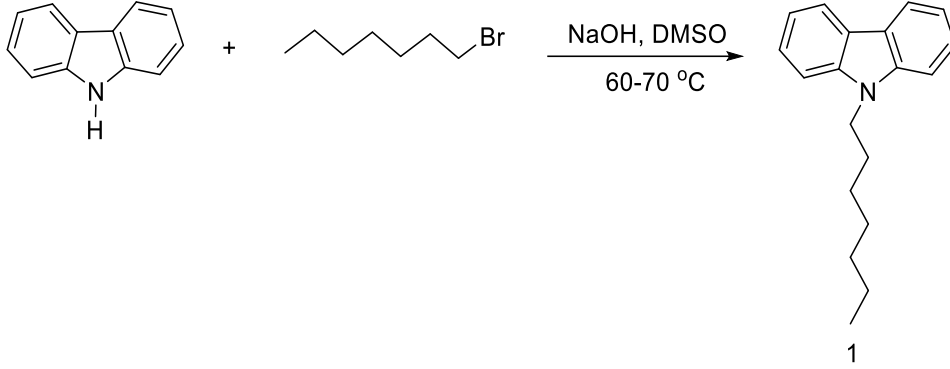
^{13}C -NMR ve 1H -NMR spektrumları için VARIAN Infinity Plus 300 MHz NMR spektrometresi ile analiz edildi. Kimyasal kaymalar, iç standartlar olarak $CDCl_3$ 'e ve tetrametilsilan (TMS)'ye göre ppm olarak aktive edildi. Erime noktaları Büchi B-540 cihazında kaydedildi. Floresans ve UV-Vis spektrumu sırasıyla Agilent Technologies Cary Eclipse Spektrofotometre ve Shimadzu UV 2600 model spektrofotometre ile ölçüldü. IR spektrumları, Ati Unicam Mattson 1000 Serisi FT-IR (ATR sistemi) spektrometresi ile kaydedildi.

3.2. Deneysel Çalışmalar

Bu tez çalışmasında karbazol çıkış maddesi $C_7H_{15}Br$ ve $NaOH$ ilavesi ile DMSO varlığında ısıtılarak reaksiyon sonucunda 9-heptil-9H-karbazol (**1**) elde edilmiştir. Devam eden reaksiyonlarda sentez molekülü $POCl_3$ reaktifi ve DMF çözücüsü ile ısıtılarak 9-heptil-9H-karbazol-3-karbaldehit (**2**), Aseton, $NaOH$ reaktifleri ve EtOH çözücüsü ile reflüks edilerek **3** nolu, $ZnCl_2$, Asetil klorür ve DCM çözücüsü ile **4** nolu bileşik elde edilmiştir. Daha sonra **4** nolu sentez molekülü Benzaldehit, $NaOH$ ve EtOH çözücüsü ile muamele edilerek **5** sentez molekülü, HNO_3 ve DCM ile muamele edilerek **6** nolu ve $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ reaktifi ile de 2-(3-amino-9H-karbazol-9-il) etan-1-ol (**7**) sentezlenmiştir. Son olarak **7** nolu molekül piridin varlığında sinnedil klorür ve (E)-3-(3,4-dihidroksifenil) akriloyl klorür ile reaksiyon gerçekleştirilerek

elde edilen **8** nolu ve **9** nolu molekülün sensör özellikleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında UV-Vis, ¹H NMR, ¹³C-NMR, IR, Floresans verileri kullanılmıştır.

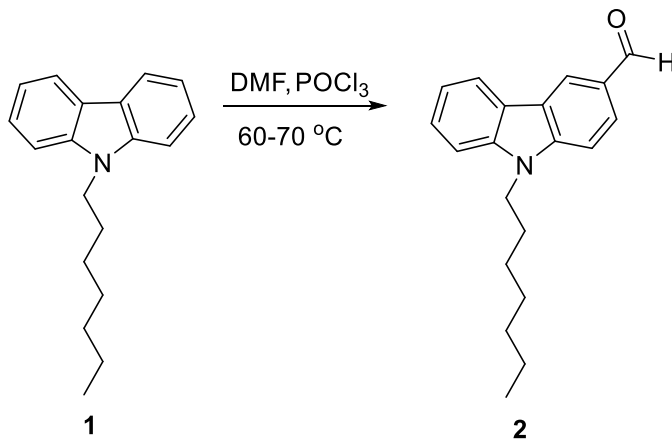
3.2.1. 9-heptil-9H-karbazol (**1**) bileşiğinin sentezi



Şema 3.1. **1**'in sentezi.

Karbazol (1 g, 5.98 mmol) ve 5 mL (% 50) NaOH reaksiyon balonuna alınarak DMSO (12 mL) çözeltisi içerisinde 1 saat karıştırıldı. Üzerine yavaş yavaş 1-bromoheptan (1.05 mL, 5.98 mmol) ilave edildi ve ısıtılarak karışım 24 saat karıştırıldı. Elde edilen karışım DCM ile ekstrakte edildi. Organik faz, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırılarak kahverengi viskoz 9-heptil-9H-karbazol (**1**) molekülü % 92 (1.47 g) verimle sentezlendi.

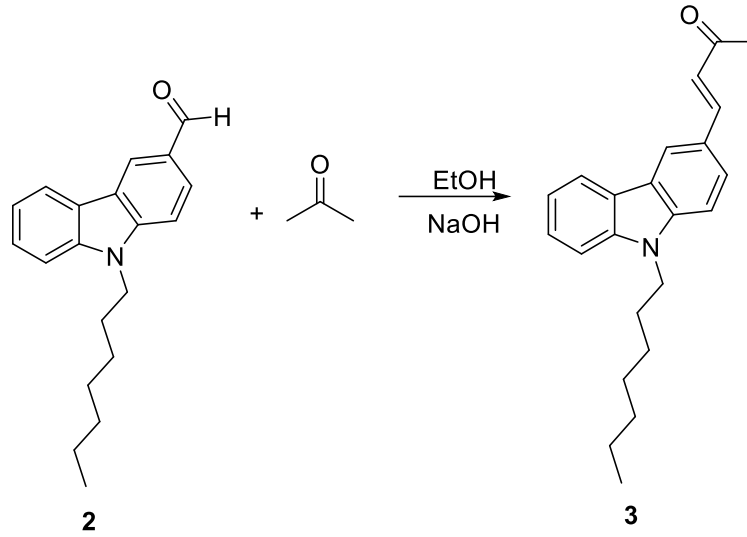
3.2.2. 9-heptil-9H-karbazol-3-karbaldehit (**2**) bileşiğinin sentezi



Şema 3.2. **2**'nin sentezi.

Kloroform (50 mL) içinde çözülen 9-heptil-9H-karbazol (**1**) (1 g, 3.77 mmol)'e taze destillenmiş DMF (2.92 mL) ve 0 °C'de fosfor oksiklorür (3.52 mL) ilave edildi. Karışım 24 saat karıştırıldıktan sonra soğutuldu. DCM ile work-up yapılarak organik fazlar toplandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve DCM düşük basınçta uzaklaştırıldı. Hedef bileşik olan açık kahverengi ürün 9-heptil-9H-karbazol-3-karbaldehit (**2**) bileşiği % 97 (1.08 g) verimle elde edildi.

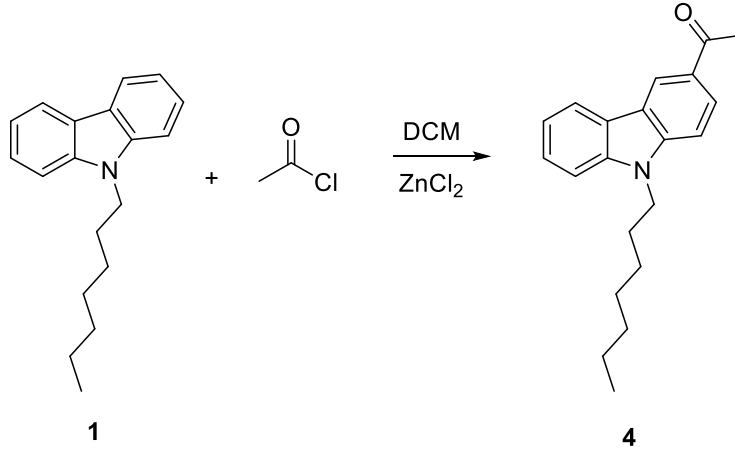
3.2.3. (E)-4-(9-heptil-9H-karbazol-3-il)but-3-en-2-on (**3**) bileşiğinin sentezi



Şema 3.3. **3**'ün sentezi.

2 nolu molekül (1 g, 3.41 mmol) EtOH (50 mL) içerisinde çözüldü. Oluşan karışıma NaOH (0.27 g, 6.82 mmol) ve aseton (0.5 mL, 6.82 mmol) ilave edilip sonrasında 6 saat reflüks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılmasının ardından hekzan/DCM (1:1) sistemi kullanılarak kolon kromatografisi (10 gr silica jel) ile saflaştırılarak sarı viskoz hedef bileşik (**3**) % 50 (0.57 g) verimle sentezi gerçekleştirildi.

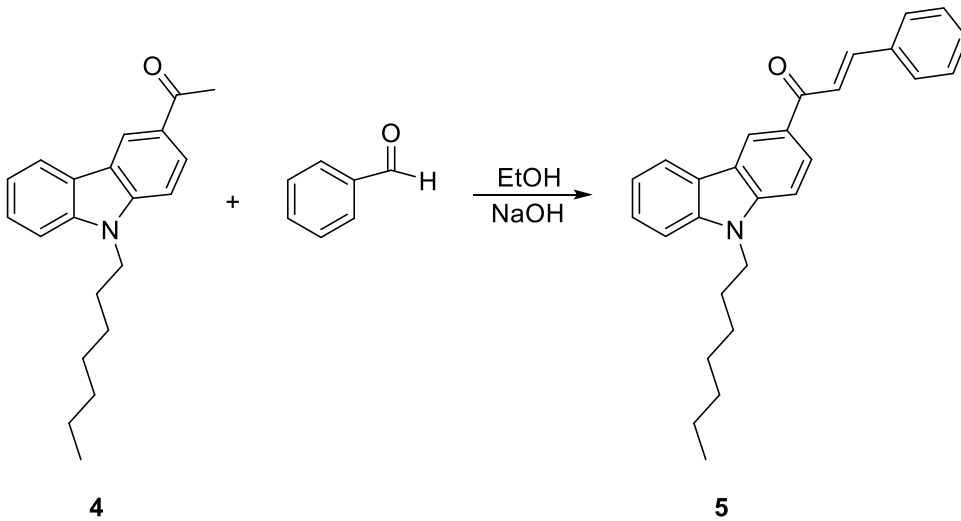
3.2.4. 1-(9-heptil-9H-karbazol-3-il)ethan-1-on (4) bileşğinin sentezi



Şema 3.4. 4'ün sentezi.

9-heptil-9H-karbazol (1) (1 g, 3.77 mmol) azot atmosferi altında DCM içerisinde çözüldü. Daha sonra 0 °C'de ZnCl₂ (0.8 g, 6.03 mmol) ardından Asetil klorür (0.5 mL, 7.54 mmol) ilave edildi. Karışım inert ortamda 3 saat manyetik karıştırıcıda karışmaya bırakıldı ve ortama DCM ilave edildi. TLC ile kontrol edilen reaksiyon bitiminden sonra karışım % 5 'lik buzlu HCl eklenerek hidroliz edildi ve ardından NaHCO₃ ve su ile yıkandı. Organik fazlar toplanıp Na₂SO₄ üzerinde kurutulduktan sonra çözücü uzaklaştırıldı. 4 nolu mavi renkli ürün (1 g, % 86) viskoz olarak sentezlendi .

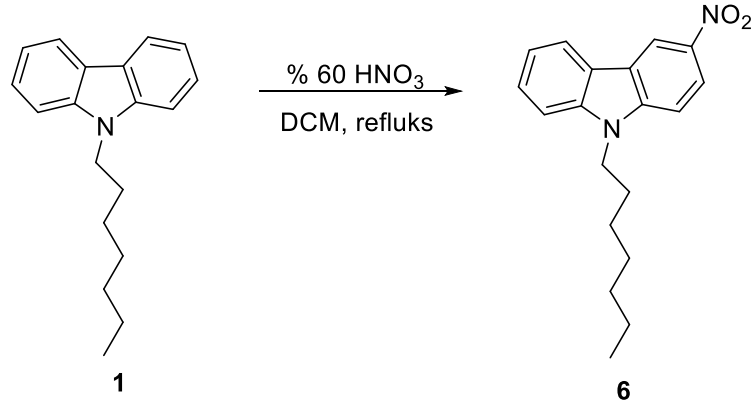
3.2.5. (E)-1-(9-heptil-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (5) bileşğinin sentezi



Şema 3.5. 5'in sentezi.

1-(9-heptil-9H-karbazol-3-il)ethan-1-on (**4**) (0.6 g, 1.95 mmol), EtOH içerisinde çözüldü ve karışım 0 °C'de karıştırıldı. Reaksiyona benzaldehit (0.31 g, 2.93 mmol) yavaş yavaş ilave edildi. Karışım, yağ banyosunda 60-70 °C'de 24 saat boyunca refluks edildi. Reaksiyonun bittiği NMR sonucu ile anlaşıldıktan sonra, soğuk su içerisine döküldü ve madde çöktürülerek süzüldü, MgSO₄ üzerinde kurutuldu. Süzüntünün çözüsü vakumda uzaklaştırılarak ürün (E)-1-(9-heptil-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (**5**) nolu molekül % 77 (0.6 g) verimle elde edildi.

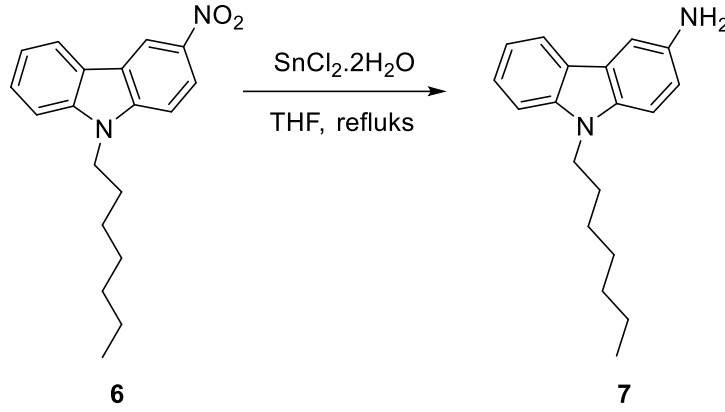
3.2.6. 9-heptil-3-nitro-9H-karbazol (**6**) bileşiğinin sentezi



Şema 3.6. **6**'nın sentezi.

9-heptil-9H-karbazol (0.5 g, 1.88 mmol), su (5 mL) içerisinde 1 saat boyunca, 0°C'de karıştırıldı. Soğutulmuş reaksiyona, % 60 HNO₃ (0.29 mL, 3.77 mmol) damla damla ilave edildikten sonra 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı ve daha sonra 3 saat refluks edildi. TLC ile takip edilen reaksiyon sona erdiğinde reaksiyon karışımı 100 mL su üzerine ilave edilip NaHCO₃ ile nötrleştirilmiş 100 mL DCM ile çözüldü ve 3 kez su ile yıkama yapıldı. Daha sonra toplanan DCM fazları NaSO₄ ile kurutulup çözücü evaporatörde uçurulduktan sonra kalan kalıntı **6** nolu ürün % 68 (0.4 g) verimle elde edildi.

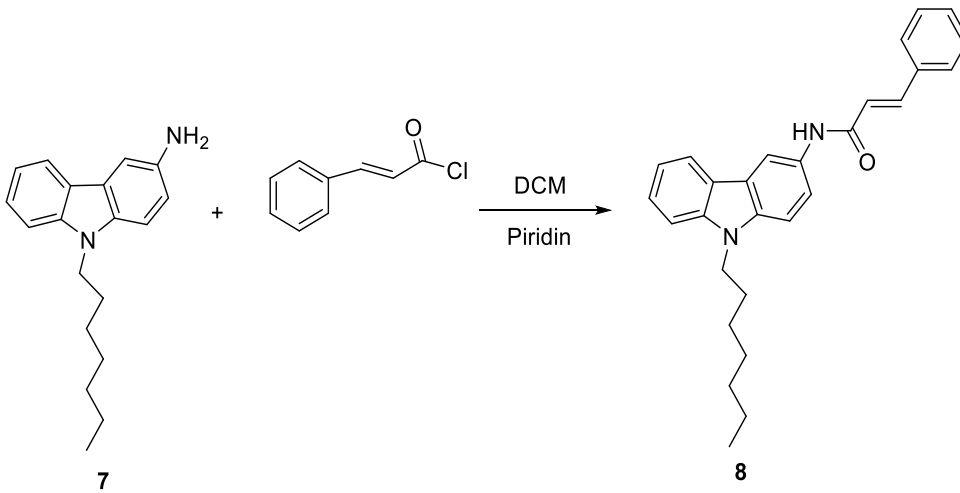
3.2.7. 9-heptil-9H-karbazol-3-amin (7) bileşiminin sentezi



Şema 3.7. 7'nin sentezi.

Taze destillenmiş THF (50 mL) içerisinde 9-heptil-3-nitro-9H-karbazol (6) (2.0 g, 6.44 mmol) reaksiyon balonunda karıştırılarak üzerine $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (6.12 g, 38.22 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 48 saat reflüks sıcaklığında ısıtılarak karıştırıldı. ^1H NMR ile takip edilen reaksiyonun bitiminden sonra karışım oda sıcaklığında soğutuldu. Ardından çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalıntıya etil asetat ve H_2O ilave edildi ve pH değeri yaklaşık 7-8'e ayarlandı. Sonrasında geri kalan çözelti süzülde ve Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu. Çözücünün ortamdan uzaklaştırılmasından sonra, 9-heptil-9H-karbazol-3-amin (7) nolu molekül % 49.81 (0.45 g) verimle elde edildi.

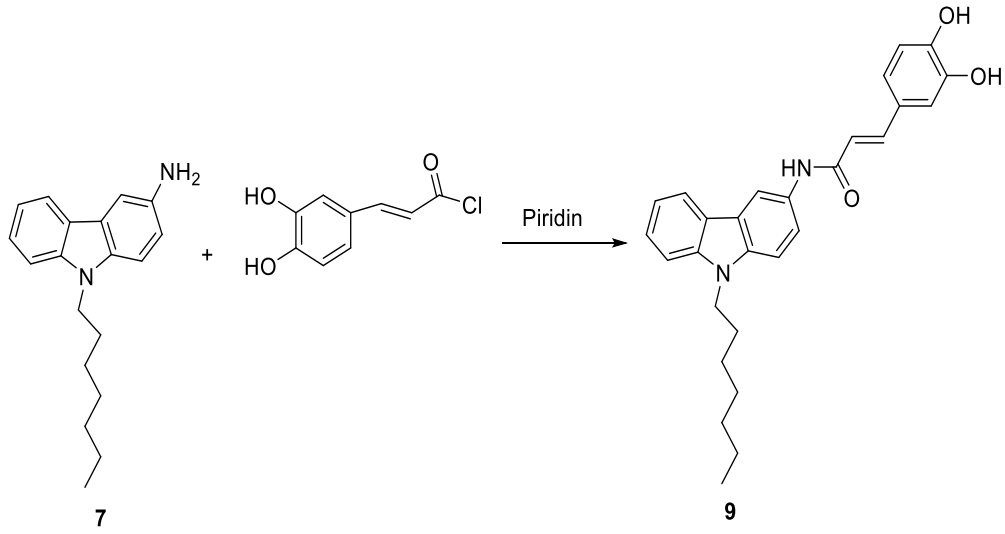
3.2.8. (E)-1-((9-heptil-9H-karbazol-3-il)amino)-4-fenilbut-3-en-2-on (8) bileşiminin sentezi



Şema 3.8. 8'in sentezi.

9-heptil-9H-karbazol-3-amin (**7**) (0.5 g, 1.78 mmol) DCM içerisinde çözüldü. Oluşan karışıma piridin ve sinamoil klorür (0.29 g, 1.78 mmol) ilave edilip sonrasında 24 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. TLC ile takip edilen reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılmasının ardından hekzan/DCM (90:10) sistemi ile süzülükten sonra ve süzüntünün evaporatörde uzaklaştırılması ile N-(9-heptil-9H-karbazol-3-il)sinnamamide (**8**) % 75 (0.55 g) verimle gerçekleştirildi.

3.2.9. (E)-4-(3,4-dihidroksifenil)-1-((9-heptil-9H-karbazol-3-il)amino)but-3-en-2-on (**9**) bileşiğinin sentezi

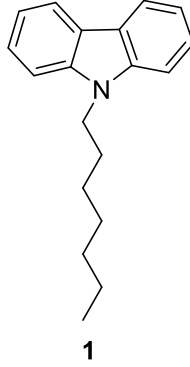


Şema 3.9. **9**'un sentezi.

Piridin içerisinde 9-heptil-9H-karbazol-3-amin (**7**) (0.5 g, 1.78 mmol) reaksiyon balonunda karıştırılarak üzerine (E)-3-(3,4-dihidroksifenil)akriloil klorür (0.38 g, 1.96 mmol) ilave edildi. ¹H-NMR ile takip edilen reaksiyon karışımı 24 saat sonra tamamlandı, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalıntı hekzan/EA sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile süzülerek saflaştırıldı, **9** nolu ürün % 63 (0.5g) verimle gerçekleştirildi.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

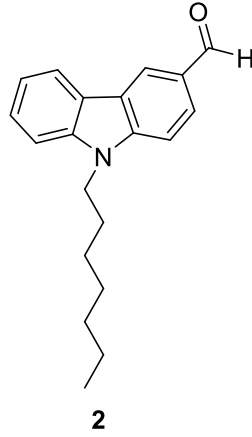
4.1. Deneysel Veriler



Şekil 4.1. 9-heptil-9H-karbazol (1).

Karbazol bileşiği DMSO içerisinde çözüldükten sonra, NaOH ve 1-bromoheptan ilave edilerek ısıtıldı. Bu işlem tamamlandıktan sonra reaksiyon TLC ile takip edilerek gerekli saflaştırma işlemleri uygulandıktan sonra sentezi gerçekleştirilen **1** nolu bileşiğin yapı analizi ^{13}C NMR , ^1H NMR, ve IR spektrumları ile karakterize edildi (Şekil A.1.–Şekil A.3.)

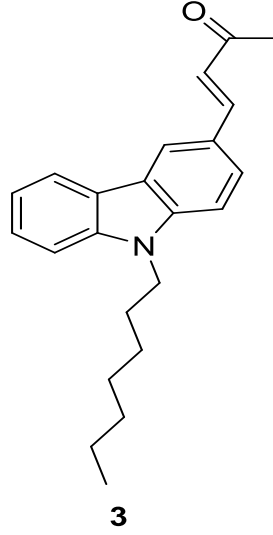
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.12 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H, H_a , H_a'), 7.51-7.41 (m, 4H, H_c , H_c' and H_d , H_d'), 7.27-7.22 (m, 2H, H_b , H_b'), 4.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H_x , H_x'), 1.88 (dt, $J = 14.7$, 7.4 Hz, 2H, H_{yy}'), 1.42-1.25 (m, 8H, H_k , H_k' , H_L , H_L' , H_n , H_n' , H_m , H_m'), 0.87 (m, 3H, H_p , H_p' , H_p''). **^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3):** 140.6 (2C), 125.8 (2C), 123.0 (2C), 120.6 (2C), 118.9 (2C), 108.9 (2C), 43.3, 32.0, 29.4, 29.3, 27.6, 22.9, 14.4. **FT-IR $\text{max}/\text{cm}^{-1}$:** 3053, 2955, 2926, 2855, 1598, 1484, 1463, 1452, 1325, 1229, 1152, 1120, 924, 747, 721, 617, 558, 528, 422.



Şekil 4.2. 9-heptil-9H-karbazol-3-karbaldehit (**2**).

9-heptil-9H-karbazol (**1**) 0 °C'de fosfor oksiklorür ile DMF içinde karıştırıldı. Karışım ısıtıldı ve TLC ile takip edilen reaksiyon tamamlandıktan sonra DCM ile work-up yapıldı. Daha sonra % 97 verimle elde edilen **2** nolu bileşik elde edildi. Bu bileşiğin yapısı spektroskopik tekniklerle karakterize edildi (Şekil A.4.-Şekil A.6.).Mp: 70-72 °C.

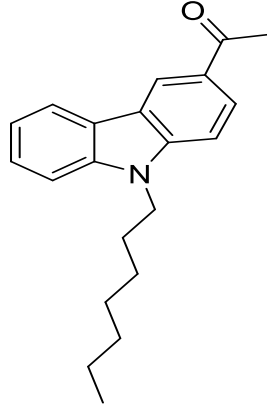
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 10.1 (s, 1H, O=C-H), 8.6 (s, 1H, H_a'), 8.1 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_a), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_c'), 7.56-7.20 (m, 4H, H_b, H_c, H_d H_d'), 4.29 (t, J = 6.7 Hz, 2H_y H_x H_x'), 1.85 (m, 2H, H_y, H_y'), 1.29 (dm, J = 4.6 Hz, 8H, H_k H_k', H_L H_L', H_n H_n', H_m H_m'), 0.86 (t, J = 5.6 Hz, 3H, H_p H_p' H_p''). **¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃):** 192.2, 144.3, 141.4, 128.6, 127.4, 126.9, 124.3, 123.22, 123.17, 121.0, 120.5, 109.7, 109.2, 43.6, 31.9, 29.3, 29.2, 27.5, 22.8, 14.3. **FT-IR max/cm⁻¹:** 3051, 2952, 2916, 2853, 2801, 2713, 1687, 1625, 1591, 1496, 1459, 1381, 1234, 1180, 1133, 1054, 898, 829, 809, 764, 747, 730, 638, 590, 470.



Şekil 4.3 . (E)-4-(9-heptil-9H-karbazol-3-il)but-3-en-2-on (**3**).

9-heptil-9H-karbazol (**2**) EtOH içerisinde çözüldü. Daha sonra NaOH ve aseton ilave edilip reflüks edildi. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra kromatografik yöntemle süzülen maddenin karakterizasyonu IR, NMR sonuçları ile aydınlatıldı (Şekil A.7.-Şekil A.9.) Mp: 126-128 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.21 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.72 – 7.58 (m, 2H), 7.46 – 7.29 (m, 4H), 7.20 (d, $J = 5.7$ Hz, 4H), 6.72 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 4.29 – 4.17 (t, 1H), 2.35 (s, 2H), 1.81 (s, 1H), 1.52 (s, 2H), 1.23 (d, $J = 25.7$ Hz, 51H), 0.84 – 0.73 (m, 14H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 198.84, 145.45, 142.15, 141.20, 126.60, 126.12, 125.49, 124.61, 123.34, 123.04, 121.75, 120.78, 119.95, 109.46, 43.51, 32.02, 29.35, 27.57, 22.90, 14.40. **FT-IR max/cm⁻¹**: 2924, 2853, 1588, 1467, 1328, 1123, 800, 745, 727, 422.

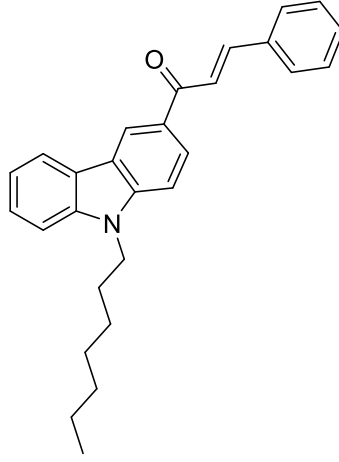


4

Şekil 4.4 . 1-(9-heptil-9H-karbazol-3-il)ethan-1-on (4).

9-heptil-9H-karbazol (**1**) DCM içerisinde çözüldü. Oluşan karışıma $ZnCl_2$ ve Asetil klorür ilave edildi. Reaksiyon 3 saat boyunca karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra karışıma gerekli izolasyon ve saflaştırma işlemleri yapıldı. Elde edilen **4** nolu maddenin IR spektroskopisi, 1H ve ^{13}C NMR spektroskopisi ile yapısı karakterize edildi (Şekil A.10.-Şekil A.12.).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.73 – 8.71 (m, 0H), 8.18 – 8.06 (m, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 1H), 7.46 – 7.25 (m, 0H), 4.27 – 4.17 (m, 1H), 2.70 (s, 0H), 1.89 – 1.76 (m, 1H), 1.31 (dd, $J = 23.0, 10.2$ Hz, 4H), 0.93 – 0.84 (m, 1H). **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 197.83, 143.39, 141.34, 128.92, 126.64, 126.58, 123.39, 122.80, 122.05, 120.81, 120.16, 109.47, 108.49, 77.79, 77.37, 76.95, 43.51, 31.92, 29.27, 29.16, 27.44, 26.86, 22.81, 14.29. **FT-IR max/cm^{-1} :** 3421, 2926, 2855, 1667, 1592, 1479, 1355, 1342, 1145, 954, 807, 747, 421.

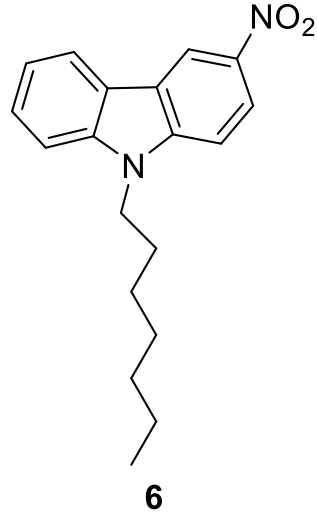


5

Şekil 4.5 . (E)-1-(9-heptil-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (**5**).

EtOH içerisinde çözülen 1-(9-heptil-9H-karbazol-3-il)ethan-1-on (**4**) bileşiğe benzaldehit ilave edildi. Karışım 24 saat boyunca reflüks sıcaklığında karıştırıldıktan sonra gerekli süzme ve saflaştırmadan sonra elde edilen kahverengi viskoz maddenin, (E)-1-(9-heptil-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (**5**) olduğu NMR, IR sonuçları ile tespit edildi (Şekil A.13.-Şekil A.15.).

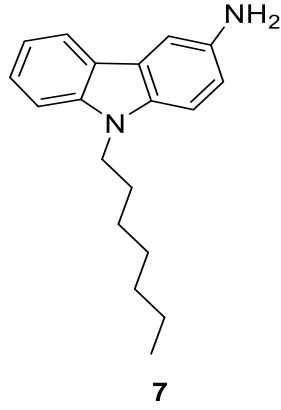
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 8.85 (s, 1H), 8.28 – 8.17 (m, 5H), 7.93 (s, 0H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 3H), 7.48 (dd, J = 21.0, 7.2 Hz, 9H), 4.49 – 4.14 (m, 4H), 2.14 – 1.68 (m, 4H), 1.51 – 1.11 (m, 23H), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 9H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** 189.33, 143.64, 143.40, 141.35, 135.60, 130.45, 129.68, 129.17, 128.70, 127.16, 126.99, 126.71, 123.45, 122.97, 122.59, 122.26, 120.95, 120.23, 109.58, 108.79, 78.15, 77.72, 77.30, 43.38, 32.01, 29.34, 29.21, 27.48, 22.92, 14.43. **FT-IR max/cm⁻¹:** 2951, 2914, 2800, 2712, 1687, 1591, 1496, 1337, 1266, 1132, 897, 808, 752, 729, 469.



Şekil 4.6 . 9-heptil-3-nitro-9H-karbazol (6).

9-heptil-9H-karbazol, su içerisinde, 0 °C'de karıştırıldı. Reaksiyona, % 60 HNO₃ yavaş yavaş ilave edildi, 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 3 saat refluks edildi. Reaksiyon sona erdiğinde silika üzerinde gerekli saflaştırmalar yapılarak (6) nolu bileşiğin elde edildiği IR ve NMR gibi spektroskopik yöntemler kullanılarak tespit edildi (Şekil A.16.-Şekil A.18.).Mp: 86-88 °C.

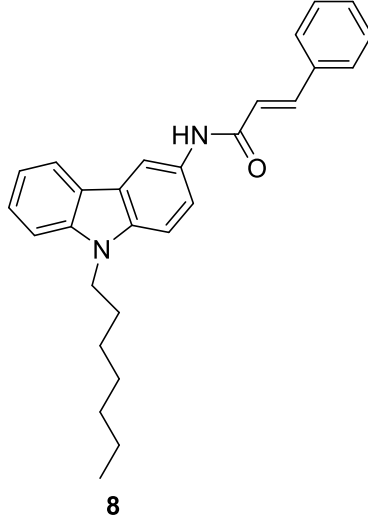
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.94 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 0H), 8.32 (d, *J* = 2.3 Hz, 0H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.94 – 1.80 (m, 4H), 1.30 (d, *J* = 26.3 Hz, 4H), 0.86 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H).**¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 141.19, 139.02, 135.39, 125.75, 123.79, 122.68, 120.73, 118.32, 116.09, 109.54, 108.93, 106.77, 78.16, 77.73, 77.31, 43.31, 32.17, 30.19, 29.53, 29.42, 27.64, 23.05, 14.56.**FT-IR max/cm⁻¹**: 3352, 1593, 1507, 1311, 1287, 1092, 828, 750, 722, 577.



Şekil 4.7 9-heptil-9H-karbazol-3-amin (**7**).

THF içerisinde 9-heptil-3-nitro-9H-karbazol (**6**) çözülerek üzerine $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ilave edildi. Elde edilen karışım reflüks edildi. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından pH 7-8'e ayarlanması yapıldı. Daha sonra maddeye gerekli izolasyon ve saflaştırma yöntemleri uygulandı. Oluşan maddenin karakterizasyonu için NMR ve IR kimyasal teknikleri kullanıldı (Şekil A.19.-Şekil A.21.).

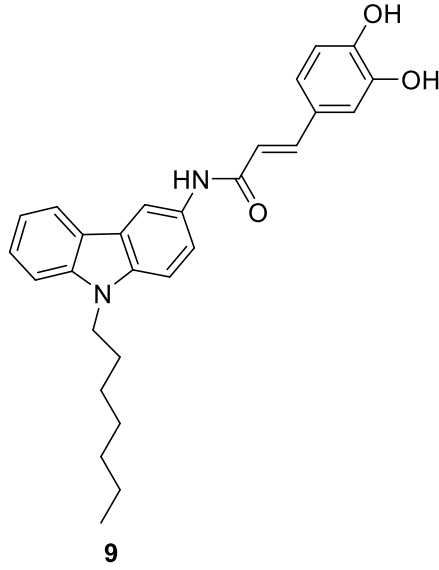
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.00 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.43 (hept, $J = 9.5$, 8.5 Hz, 10H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.19 (dq, $J = 14.8$, 7.3 Hz, 4H), 6.93 (s, 1H), 4.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.43 – 1.20 (m, 34H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 11H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 141.19, 139.02, 135.39, 125.75, 123.79, 122.68, 120.73, 118.32, 116.09, 109.54, 108.93, 106.77, 78.16, 77.73, 77.31, 43.31, 32.17, 30.19, 29.53, 29.42, 27.64, 23.05, 14.56. **FT-IR max/cm $^{-1}$:** 2856, 1736, 1328, 1181, 1031, 727, 645.



Şekil 4.8. (E)-1-((9-heptil-9H-karbazol-3-il)amino)-4-fenilbut-3-en-2-on (**8**).

9-heptil-9H-karbazol-3-amin (**7**) DCM içerisinde çözüldükten sonra piridin ve sinnamoil klorür ilave edildi. TLC ile takip edilen reaksiyon tamamlandıktan sonra gerekli evaporasyon, izolasyon ve saflaştırma işlemlerinden sonra N-(9-heptil-9H-karbazol-3il)sinnamamide (**8**) nolu bileşik elde edildi. Elde edilen molekülün yapı analizi (IR, NMR, Mp) yapıldı (Şekil A.22.-Şekil A.24.).Mp: 140-142 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.36 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.23 (m, 15H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.24 – 4.13 (m, 0H), 1.85 – 1.70 (m, 0H), 1.52 (d, *J* = 1.0 Hz, 0H), 1.37 – 1.10 (m, 4H), 0.79 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H).**¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 165.01, 141.62, 141.04, 137.91, 135.11, 130.29, 129.77, 128.93, 128.17, 125.89, 123.03, 122.92, 122.06, 121.98, 120.87, 120.13, 118.83, 113.28, 108.87, 43.21, 31.99, 29.31, 29.18, 27.48, 22.87, 14.37. **FT-IR max/cm⁻¹**: 3272, 3055, 2954, 2923, 2854, 1665, 1591, 1218, 1070, 804, 746, 424.



Şekil 4.9. (E)-4-(3,4-dihidroksifenil)-1-((9-heptil-9H-karbazol-3-yl)amino)but-3-en-2-on (**9**).

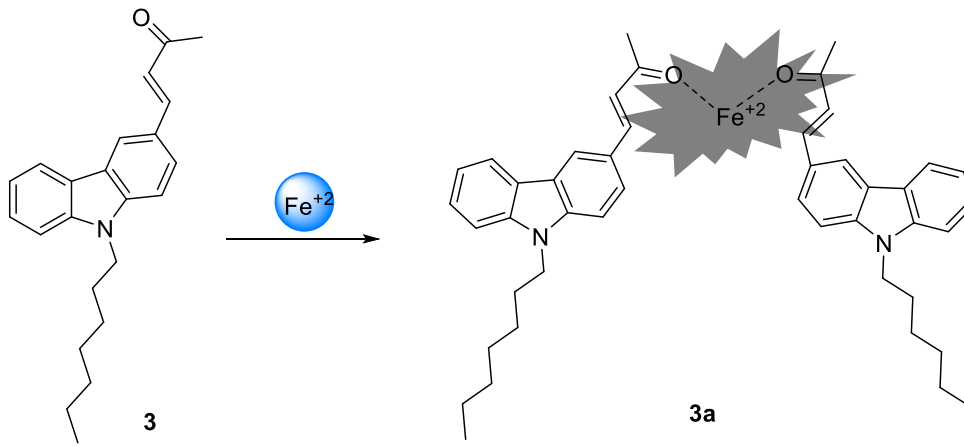
Reaksiyon balonunda piridin içerisinde 9-heptil-9H-karbazol-3-amin (**7**) ve (E)-3-(3,4-dihidroksifenil)akriloil klorür karıştırıldı. Oda sıcaklığında karıştırılan çözelti TLC ile takip edildi. Reaksiyonun 24 saat sonra bittiği gözlemlendi. Gerekli süzme, kolon kromatografisi işlemlerinden sonra maddenin yapısı NMR, E.N ve IR teknikleriyle aydınlatıldı (Şekil A.25.-Şekil A.26.).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.96 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 5H), 7.64 – 7.14 (m, 55H), 4.47 – 4.22 (m, 20H), 1.96 – 1.68 (m, 30H), 1.71 – 1.42 (m, 252H), 1.42 – 1.07 (m, 192H), 0.80 (d, $J = 6.4$ Hz, 29H).**FT-IR max/cm⁻¹:** 3327, 2927, 1658, 1589, 1455, 1380, 1027, 1045, 879, 630.

4.2. Floresans Spektroskopik Özellikler

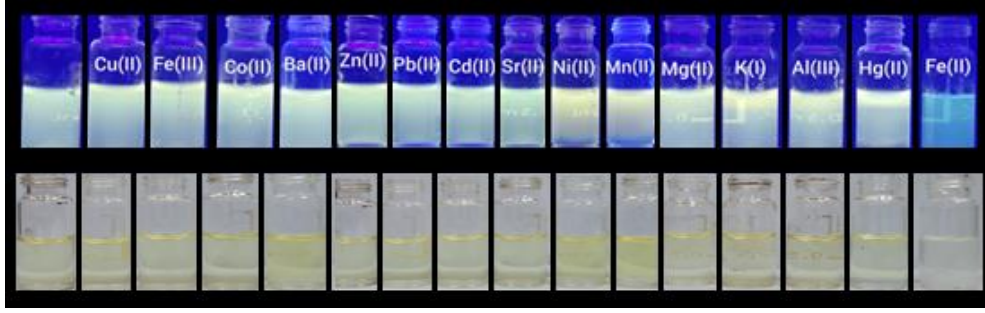
Sentezlenen bileşiklerin floresans sensör özelliklerinin incelenmesi için çözücü çalışması yapılmıştır. Bu amaçla 10^{-2} M derişimindeki 3,5, 8 ve 9 bileşiklerinin stok çözelti DCM'da çözüldü. Ayrıca THF, ACN, DMSO, EtOH floresans emisyon etkileri incelendi. En iyi floresans özellik gösteren çözücü oranı THF/H₂O (50:50) olarak belirlenmiştir ve THF seçilmiştir ve çalışmaların tamamı bu çözücü içinde gerçekleştirilmiştir. Hedef bileşiklerin floresans spektroskopisi için metal iyonlarının (Fe^{+2} , Hg^{+2} , K^+ , Co^{+2} , Ni^{+2} , Mg^{+2} , Cd^{+2} , Sr^{+2} , Fe^{+3} , Cu^{+2} , Mn^{+2} , Ca^{+2} , Al^{+3} , Zn^{+2} , Ba^{+2} ve Pb^{+2}) perklorat tuzlarının çözeltileri THF içinde 10^{-2} M konsantrasyonda hazırlanmıştır.

4.2.1. Fe^{+2} sensör bileşiklerin özelliklerinin incelenmesi

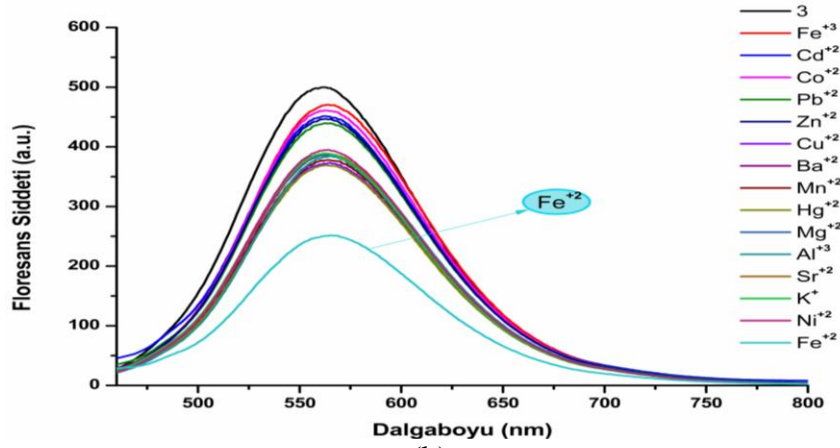


Şekil 4.10. 3 nolu sensör bileşiğinin Fe^{+2} için muhtemel etkileşimi.

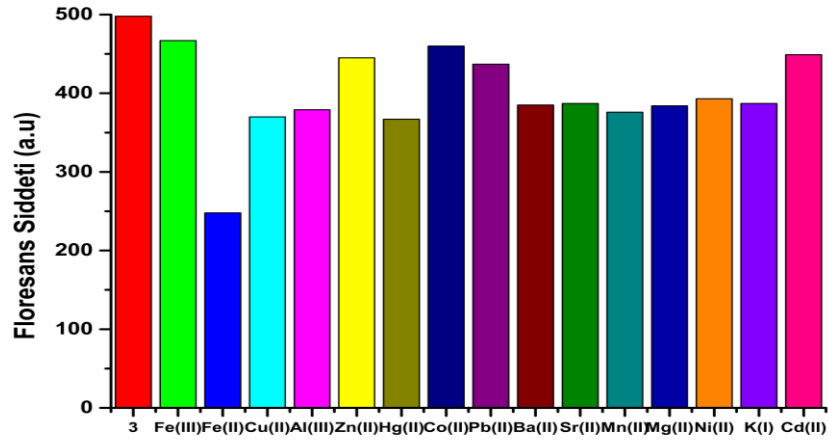
3 nolu bileşiğin floresans spektrofotometrik titrasyonu en iyi floresans etkisi THF/H₂O (v/v: 50/50) çözeltinde olduğu tespit edilmiştir. 3 nolu bileşiğe farklı metal iyonları varlığında (Fe^{+2} , Hg^{+2} , K^+ , Co^{+2} , Ni^{+2} , Mg^{+2} , Cd^{+2} , Sr^{+2} , Fe^{+3} , Cu^{+2} , Mn^{+2} , Ca^{+2} , Al^{+3} , Zn^{+2} , Ba^{+2} ve Pb^{+2}) 10^{-2} M konsantrasyonda hazırlanan metal iyon çözeltileri ilave edilerek metal seçiciliği test edilmiştir. Test edilen katyonlar arasında, 560 nm'de uyarıldığında sadece Fe^{+2} iyonun dikkate değer bir sönümlenme (*turn off*) gerçekleştirdiği gözlemlenmiştir. Bu ölçümler ile floresans spektroskopisi seçicilik çalışmaları için kullanılarak demir (II) belirlenmesinde diğer metal iyonlarının olası etkileşimini anlamamızı sağlamıştır. Şekil 4.10'da 3- Fe^{+2} (3a) için muhtemel oluşum mekanizması gösterilmiştir.



(a)



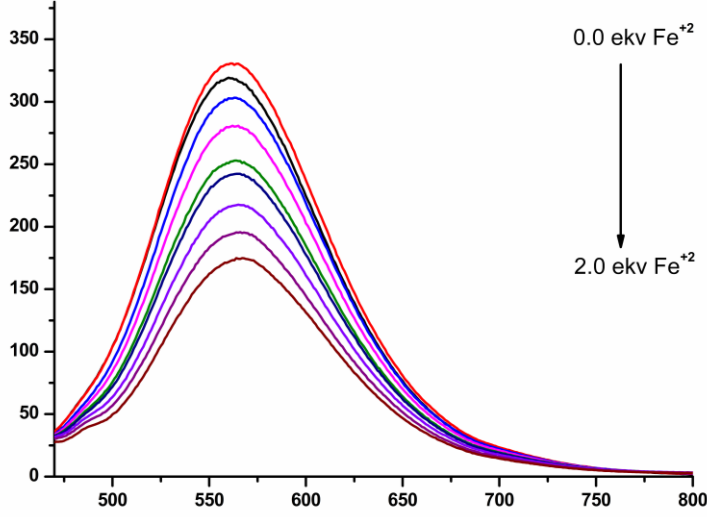
(b)



(c)

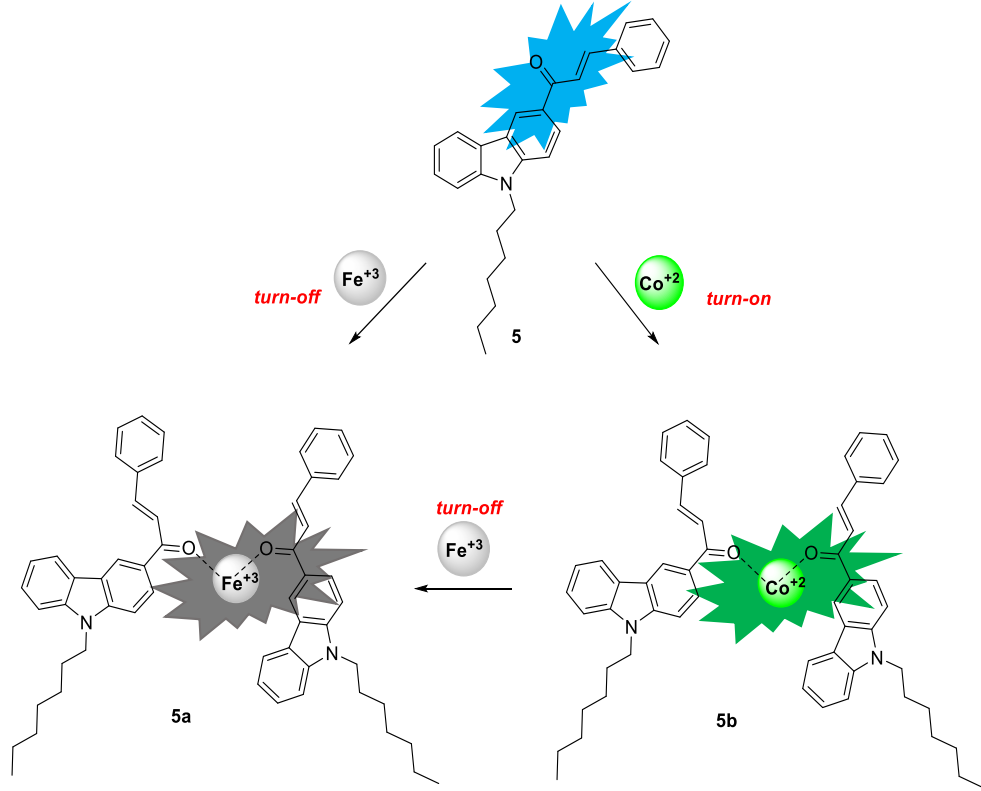
Şekil 4.11. a) **3** nolu bileşiğin farklı metal katyonlarının eklenmesiyle görünür ışık altındaki ve UV ışığı altındaki renk değişiklikleri. b) Bileşik **3**'ün (THF/H₂O içinde 10 µM (v/v = 50/50)) metaller (Ni⁺², Hg⁺², Fe⁺³, Co⁺², Fe⁺², Mg⁺², Cd⁺², Sr⁺², K⁺, Cu⁺², Pb⁺², Zn⁺², Al⁺³, Ca⁺², Ba⁺² ve Mn⁺²) eklendikten sonraki floresans tepkileri ($\lambda_{ex} = 420$ nm, $\lambda_{em} = 430$ nm, slit: 10-10). c) **3** nolu bileşiğin, farklı metal iyonlarının eklenmesi üzerine 560 nm'deki grafiği.

3 nolu bileşik çözeltisine (10.0 μM) kademeli olarak 0 ile 2 ekv. arasında Fe^{+2} metal iyonu çözeltisi 0.25 ekv. aralıklara eklenmesinin bir sonucu olarak 560 nm'de emisyon yoğunluğunda kademeli olarak azalış gerçekleşmiştir. Metal iyonu (Fe^{+2}) çözeltisi 2 ekv. ilave edilmesiyle birlikte bileşiğin floresans spektrumu üzerinde söndürme (*turn off*) etkisinin sabit olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.12.).



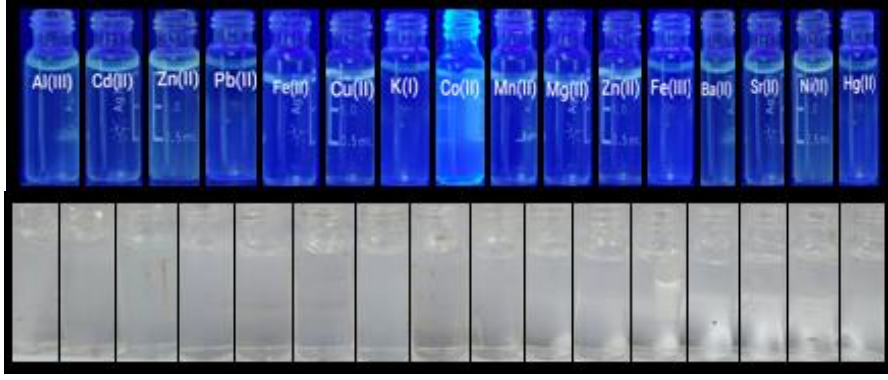
Şekil 4.12. 3'ün floresansı, THF/H₂O'da (v/v = 50/50) farklı Fe^{+2} (0.0-2.0 ek.) konsantrasyonları ile tepkisi ($\lambda_{\text{ex}} = 420 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 430 \text{ nm}$, slit: 10-10).

4.2.2. Fe³⁺ ve Co²⁺ sensör bileşiklerin özelliklerinin incelenmesi

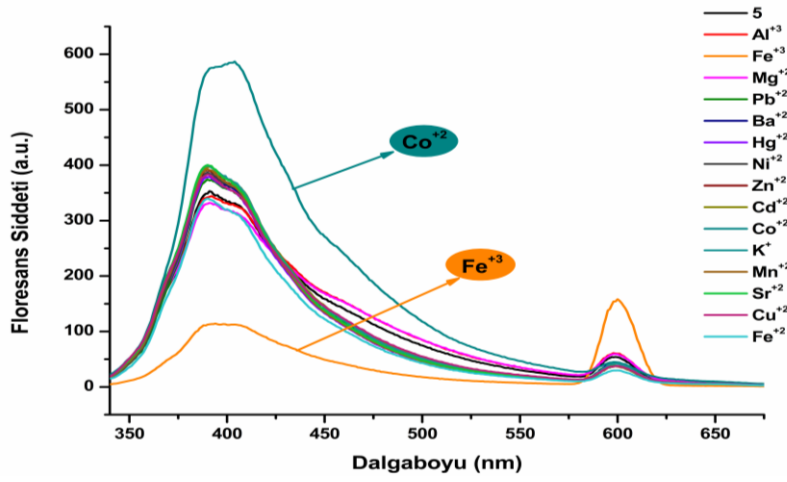


Şekil 4.13. 5 nolu sensör bileşiğin Fe³⁺ için muhtemel etkileşimi.

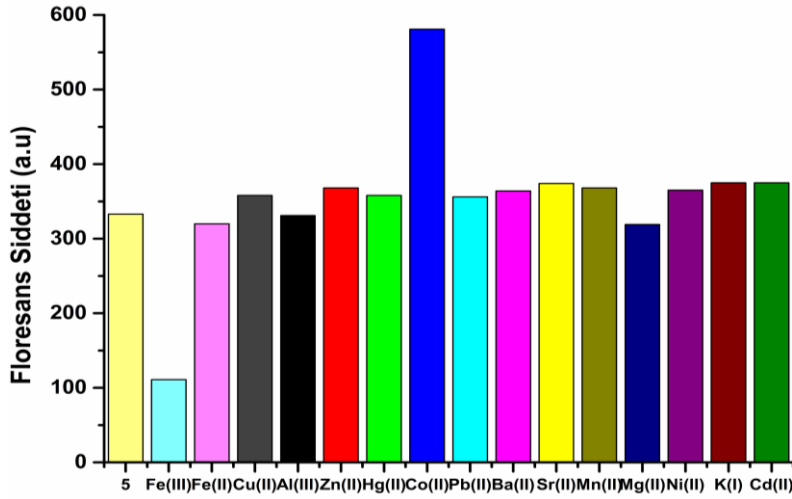
5 nolu bileşiğin floresans sensör etkisi incelendiğinde en iyi çözücü etkisinin 1×10^{-5} M konsantrasyonda % 100 THF içinde olduğu tespit edilmiştir. 5 nolu bileşiğin spektrofotometrik titrasyonu THF kullanılarak tanınması, Fe²⁺, Hg²⁺, K⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Mg²⁺, Cd²⁺, Sr²⁺, Fe³⁺, Cu²⁺, Mn²⁺, Ca²⁺, Al³⁺, Zn²⁺, Ba²⁺ ve Pb²⁺ dahil olmak üzere farklı metal iyonları ile karıştırılarak elde edilmiştir. Bileşik 5a'nın sensör özellikleri incelendiğinde, test edilen katyonlar arasında 400 nm'de paramanyetik koordinasyona sahip Fe³⁺ iyonunda önemli bir söndürme (*turn off*) gözlenirken Co²⁺ metal iyonuna karşı ise güçlü floresans artışı (*turn on*) göstermiştir. Şekil 4.13'de 5-Fe³⁺(5a) ve 5-Fe-Co²⁺(5b) için muhtemel oluşum mekanizması gösterilmiştir.



(a)



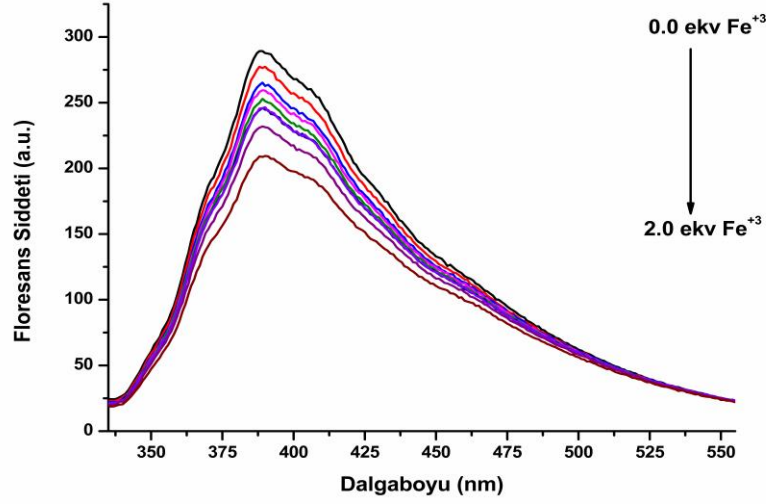
(b)



(c)

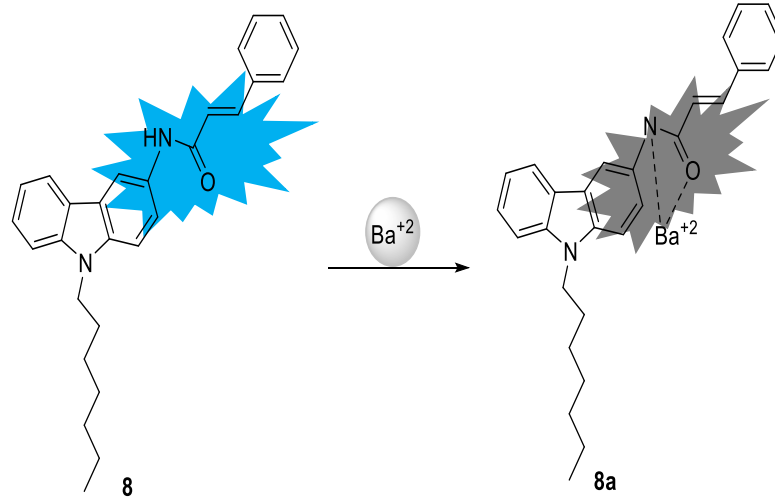
Şekil 4.14. a) **5** nolu bileşiğin farklı metal katyonlarının eklenmesiyle görünür ışık altındaki ve UV ışığı altındaki renk değişiklikleri. b) Bileşik **5**'in (THF'de) metaller (Ni^{+2} , Hg^{+2} , Fe^{+3} , Co^{+2} , Fe^{+2} , Mg^{+2} , Cd^{+2} , Sr^{+2} , K^{+} , Cu^{+2} , Pb^{+2} , Zn^{+2} , Al^{+3} , Ca^{+2} , Ba^{+2} ve Mn^{+2}) eklendikten sonraki floresans tepkileri ($\lambda_{\text{exc}} = 300 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 310 \text{ nm}$ slit: 10-10). c) **5** nolu bileşiğin, farklı metal iyonlarının eklenmesi üzerine 400 nm'deki grafiği.

0,25 ekv. Fe^{+3} 'nin eklenmesiyle 400 nm'de ilk emisyonun azalması gerçekleşmiş ve 2 ekv. Fe^{+3} ilave edilmesiyle birlikte bileşiğin floresansı üzerinde dikkate değer bir söndürme etkisi gerçekleştirmiştir (Şekil 4.15.).



Şekil 4.15. Bileşik 5'in floresansı, THF içinde farklı Fe^{+2} (0.0-2.0 ek.) konsantrasyonları ile tepkisi ($\lambda_{\text{ex}} = 300$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 310$ nm, slit: 10-10).

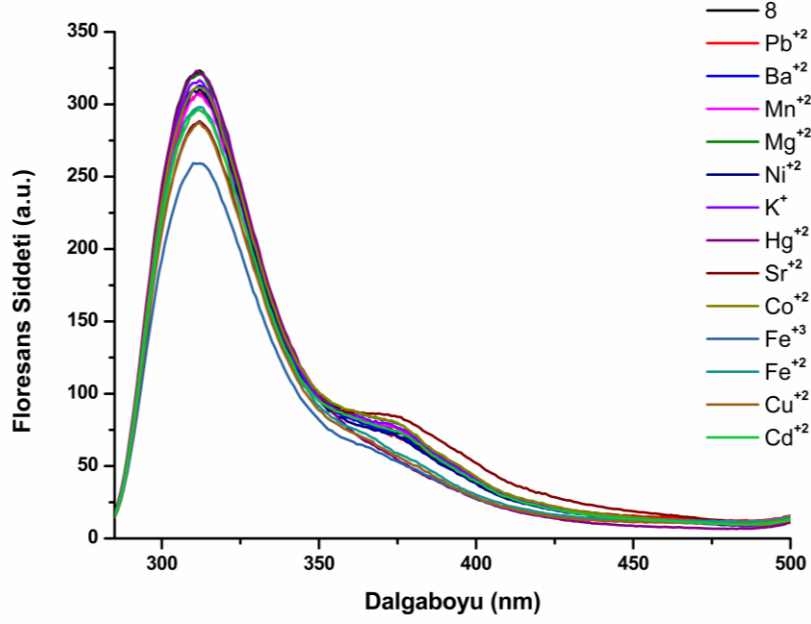
4.2.3. Ba^{+2} sensör bileşiklerin özelliklerinin incelenmesi



Şekil 4.16. 8 nolu sensör bileşiğin Ba^{+2} için muhtemel etkileşimi.

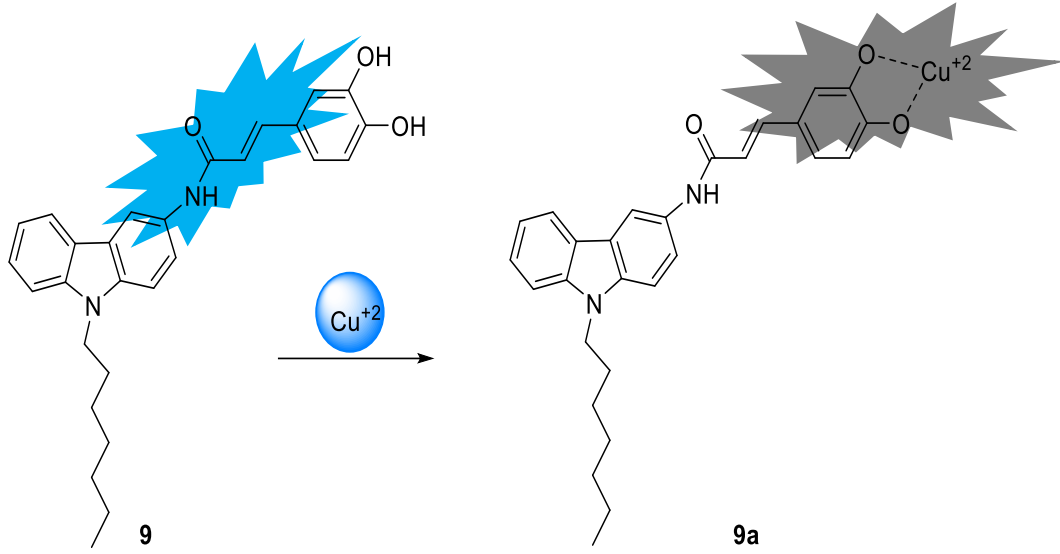
8 nolu bileşiğin tanınması için floresans spektrofotometrik titrasyonu % 100 THF kullanılarak, Fe^{+2} , Hg^{+2} , K^{+} , Co^{+2} , Ni^{+2} , Mg^{+2} , Cd^{+2} , Sr^{+2} , Fe^{+3} , Cu^{+2} , Mn^{+2} , Ca^{+2} , Al^{+3} , Zn^{+2} , Ba^{+2} ve Pb^{+2} dahil olmak üzere farklı metal iyonları ile karıştırılarak 10^{-2} M konsantrasyonda test edildi. Ancak yapılan analiz sonucunda bileşik 8'in katyonik

metal iyonlarına karşı Ba^{+2} iyonu haricinde diğer metallere karşı dikkate değer bir floresans seçicilik göstermediği tespit edilmiştir. Şekil 4.16'de 8- Ba^{+2} (8a) için muhtemel oluşum mekanizması gösterilmiştir. Diğer bileşiklerde olduğu gibi (3, 5 ve 9) beklenen sönümlenme gerçekleşmediği için Ba^{+2} metal iyonuna karşı ekivalent çalışması yapılmamıştır.



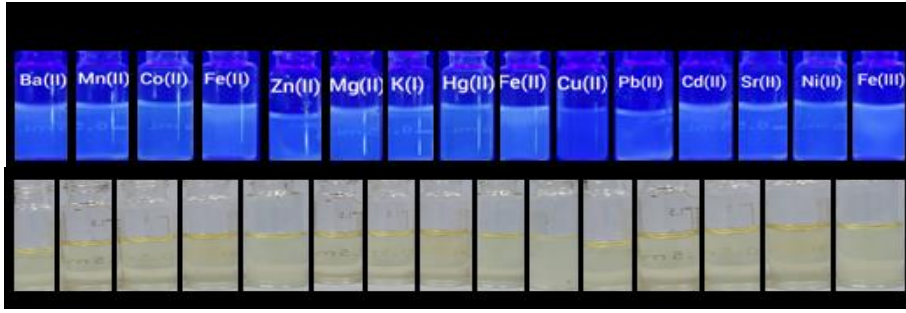
Şekil 4.17. Bileşik 8'in (THF/ H_2O içinde $10 \mu M$ ($v/v = 50/50$)) metaller (Ni^{+2} , Hg^{+2} , Fe^{+3} , Co^{+2} , Fe^{+2} , Mg^{+2} , Cd^{+2} , Sr^{+2} , K^+ , Cu^{+2} , Pb^{+2} , Zn^{+2} , Al^{+3} , Ca^{+2} , Ba^{+2} ve Mn^{+2}) eklendikten sonraki floresans tepkileri ($\lambda_{ex} = 465 \text{ nm}$, $\lambda_{em} = 475 \text{ nm}$, slit: 10-10).

4.2.4. Cu²⁺ sensör bileşiklerin özelliklerinin incelenmesi

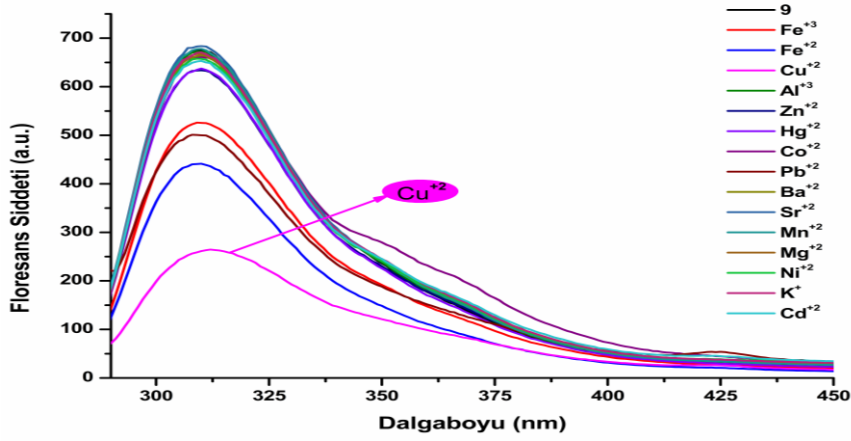


Şekil 4.18. 9 nolu sensör bileşiğin Cu²⁺ için muhtemel etkileşimi.

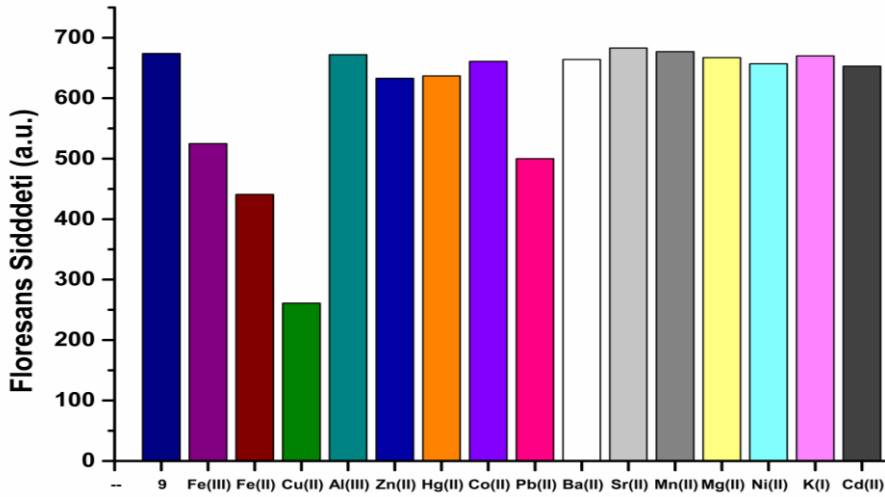
Potansiyel olarak yüksek seçiciliği olan rekabetçi türler, bir kemosensörün performansını değerlendirmek için önemli bir parametredir. Bu nedenle, floresans spektrofotometrik titrasyonu THF/H₂O (v/v:50/50) çözelti kullanılarak 9 nolu bileşiğin tanınması, Fe²⁺, Pb²⁺, K⁺, Cd²⁺, Ni²⁺, Mg²⁺, Co²⁺, Sr²⁺, Mn²⁺, Cu²⁺, Fe³⁺, Ca²⁺, Zn²⁺, Al³⁺, Ba²⁺ ve Hg²⁺ dahil olmak üzere farklı metal iyonları ile karıştırılarak elde edildi. 9 nolu bileşiğin katyonik metallere karşı yapılan floresans ölçümlerinde diğer metal iyonları dikkate değer bir etki göstermezken Cu²⁺ metal iyonuna karşı belirgin bir değişiklik elde edilmiştir. Bileşik 9'un floresans yoğunluğu 310 nm'de uyarıldığında, paramanyetik koordinasyona sahip Cu²⁺ iyonunda karşı secicilik göstererek floresans spektrumunda sönmüleme (*turn off*) gözlenmiştir (Şekil 4.19.).



(a)



(b)

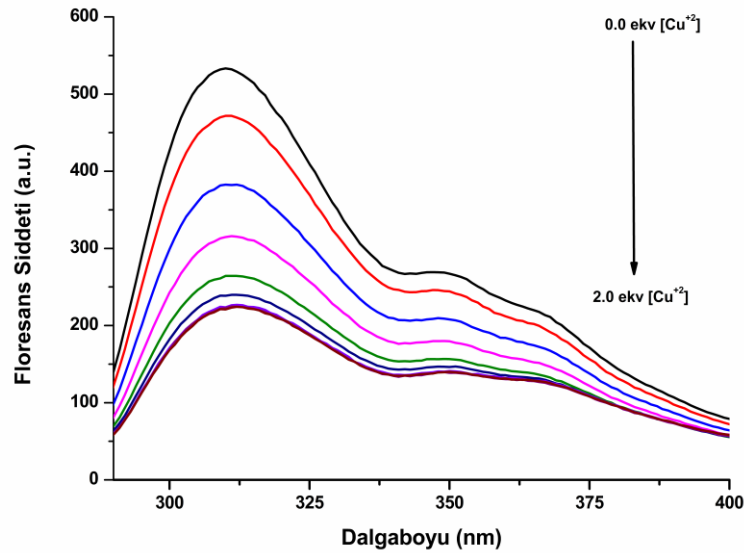


(c)

Şekil 4.19. a) **9** nolu bileşiğin farklı metal katyonlarının eklenmesiyle görünür ışık altındaki ve UV ışığı altındaki renk değişiklikleri. b) Bileşik **9**'un (THF/H₂O'da 10 µM (v/v = 50/50)) metaller (Ni²⁺,Hg²⁺, Fe³⁺, Co²⁺, Fe²⁺, Mg²⁺, Cd²⁺, Sr²⁺, K⁺, Cu²⁺, Pb²⁺, Zn²⁺, Al³⁺, Ca²⁺, Ba²⁺ ve Mn²⁺) eklendikten sonraki floresans tepkileri ($\lambda_{ex} = 275$ nm, $\lambda_{em} = 285$ nm, slit: 10-10). c) **9** nolu bileşiğin, farklı metal iyonlarının eklenmesi üzerine 310 nm'deki grafiği.

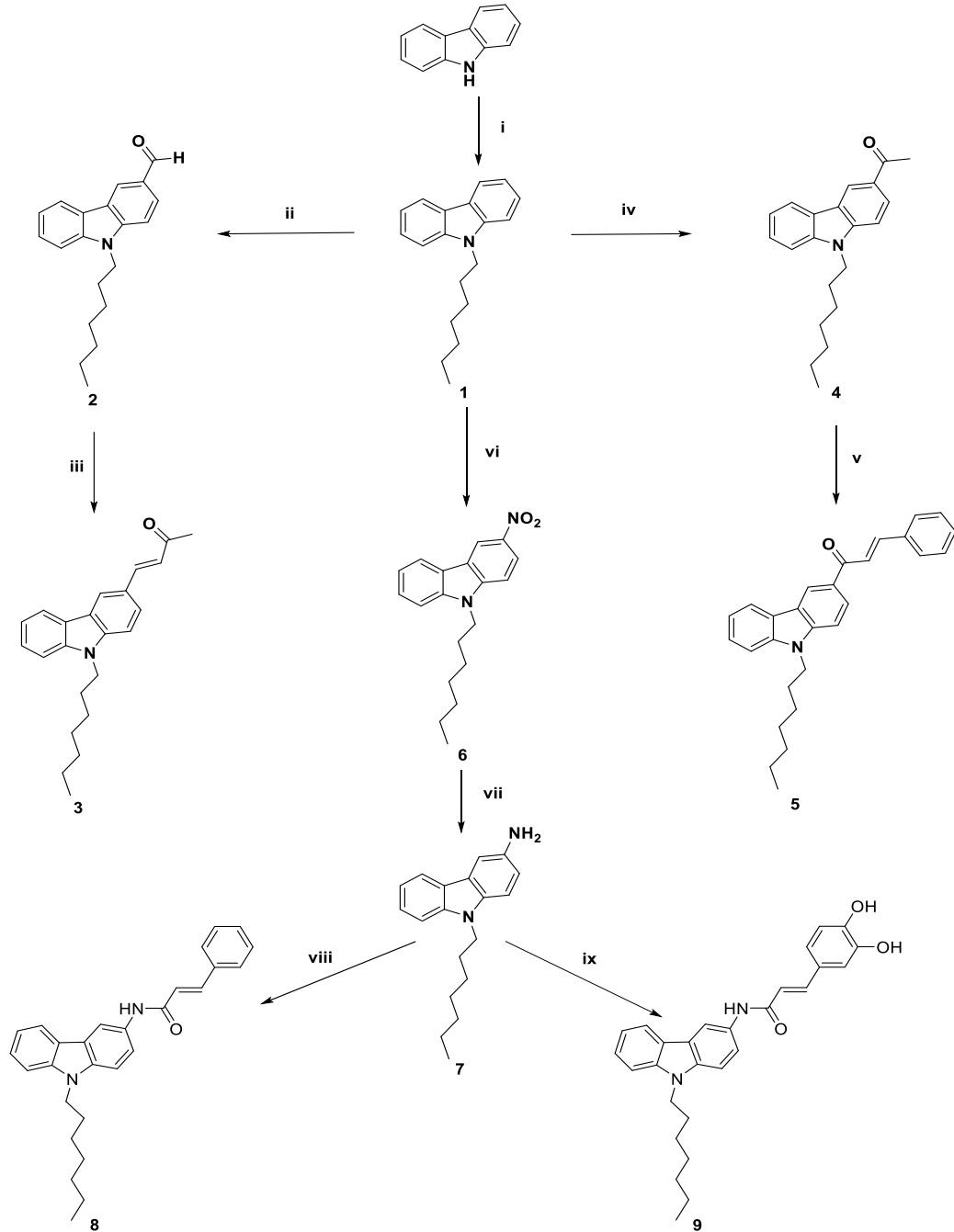
Şekil 4.19. incelendiğinde **9** nolu bileşiğe çeşitli metal iyonlarının çözeltilerinin 2 ekv. olacak şekilde ilave edilmesiyle Fe^{+2} , Fe^{+3} ve Pb^{+2} hariç diğer metal katyonları hemen hemen hiç floresans azalışına neden olmazken Cu^{+2} iyonu varlığında dikkate değer seçicilik gösterdiği görülmektedir. Şekil 4.18’de 9- Cu^{+2} (9a) için muhtemel oluşum mekanizması gösterilmiştir.

Sentezlenen **9a** probu Cu^{+2} iyonuna karşı duyarlılığını değerlendirmek için, Cu (II) metal iyonlarının varlığında bileşik çözeltilerinin floresans yoğunlukları 0 ile 2 ekv. arasında incelenmiştir. **9a** çözeltisine (10.0 μM) kademeli olarak Cu^{+2} metal iyonu 0.25’ er ekv. ilave edilerek 310 nm’de emisyon yoğunluğu azaldığı son olarak 2.0 ekv. civarında ilave edilmesinden sonra azalışın sabit kaldığı tesbit edilmiştir (Şekil 4.20.).



Şekil 4.20. Bileşik **9**'un floresansı, THF/H₂O'da (v/v = 50/50) farklı Cu^{+2} (0.0-2.0 ekv.) konsantrasyonları ile tepkisi ($\lambda_{\text{ex}} = 275\text{nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 285\text{ nm}$, slit: 10-10).

5. SONUÇLAR



(i) $C_7H_{15}Br$, NaOH, DMSO, reflux (ii) $POCl_3$, DMF, reflux (iii) C_3H_6O , NaOH, ETOH, reflux (iv) AcCl, $ZnCl_2$, DCM (v) C_7H_6O , NaOH, ETOH (vi) HNO_3 (vii) $SnCl_2 \cdot 2H_2O$, THF, reflux (viii) C_9H_7ClO , C_5H_5N (ix) $C_9H_7ClO_3$, C_5H_5N

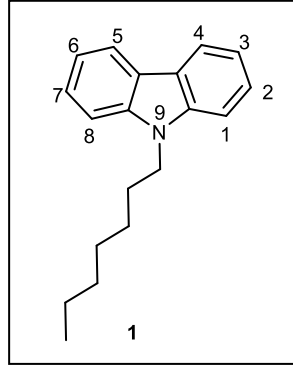
Şema 5.1. Hedeflenen moleküllerin sentez yöntemi.

Bu çalışmada yeni şalkon içeren karbazol türevleri sentezlenmiştir. Çıkış maddesi karbazol $C_7H_{15}Br$ ve NaOH ilave edilmesiyle DMSO içerisinde refluks edilerek sonrasında gerekli olan saflaştırma işlemleri yapılarak (1) nolu molekül % 92 verimle elde edilmiştir. Oluşan molekül $CHCl_3$ varlığında $POCl_3$ reaktifi ve DMF ile refluks edilerek % 97 verimle (2) nolu molekül sentezlenmiştir. Sentezlenmiş olan (2) nolu moleküle aseton ve NaOH ilave edilerek etanol varlığında refluks edildikten sonra uygun saflaştırma işlemleri yapılarak (E)-4-(9-heptil-9H-karbazol-3-il)but-3-en-2-on (3) nolu molekül % 50 verimle elde edilmiştir. Daha sonra (1) nolu molekül $AcCl$ ve $ZnCl_2$ reaktifleri ile reaksiyona tabi tutularak (4) nolu molekül %86 verimle elde edilmiştir, ardından sentez moleküle benzaldehit ve NaOH muamele edilerek . (E)-1-(9-heptil-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (5) nolu molekül % 77 verimle sentezlenmiştir. Sentezlenen (1) nolu molekül H_2O varlığında HNO_3 ile refluks edilerek (6) nolu molekül, ardından THF varlığında $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ ile reflukse tabi tutarak (7) nolu molekül % 49 verimle elde edilmiştir. Son olarak 7 nolu molekül ayrı ayrı sinnedoil klorür ve akrilol klorür ile muamele edilerek (E)-1-((9-heptil-9H-karbazol-3-il)amino)-4-fenilbut-3-en-2-on (8) ve (E)-4-(3,4-dihidroksifenil)-1-((9-heptil-9H-karbazol-3-il)amino)but-3-en-2-on (9) nolu moleküller elde edilmiştir. Daha sonra bu moleküllerin sensör özellikleri incelenmiştir. Hedeflenen moleküllerin sentez yöntemleri şema 5.1.' de gösterilmiştir. Son olarak elde edilen hedef bileşikler (3, 5, 8 ve 9) katyonik metal iyonlarına (Fe^{+2} , Hg^{+2} , K^+ , Co^{+2} , Ni^{+2} , Mg^{+2} , Cd^{+2} , Sr^{+2} , Fe^{+3} , Cu^{+2} , Mn^{+2} , Ca^{+2} , Al^{+3} , Zn^{+2} , Ba^{+2} ve Pb^{+2}) karşı floresans sensör özellikleri incelenmiştir.

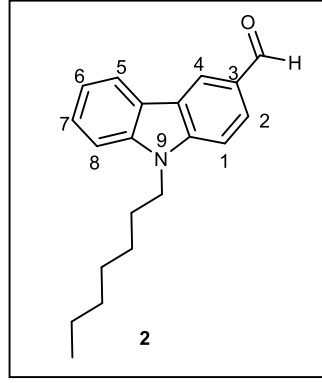
Elde edilen tüm ara ve son ürünün NMR değerleri bunlara ek olarak son ürünün sensör özelliklerinin değerlendirmeleri deneysel bulgular bölümünde verilirken NMR spektrumları ekler bölümünde verilmiştir.

6.TARTIŞMA VE ÖNERİLER

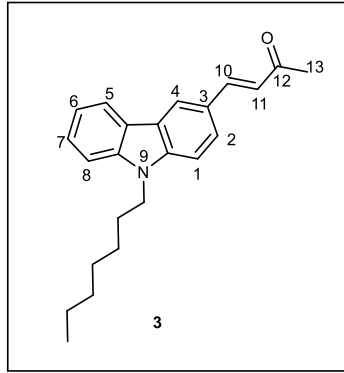
Tamamlanan bu yeni tez çalışmasında yeni şalkon içeren karbazol türevli bileşikler sentezlemek ve bu sentezlenen bileşiklerin sensör özelliklerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Tezde sentezlenen bileşiklerin yapıları protonların birbirleri ile etkileşme sabitlerine göre belirlenmiştir. Ayrıca yapıları tayin edilmesinde IR spektrumundan da faydalanılmıştır.



Bu çalışmanın çıkış bileşiği sayılan molekülün $^1\text{H-NMR}$ spektrumundaki 4 -4,5 ppm civarlarında azota bağlı ilk metilenik protonun ($-\text{CH}_2-$) rezonans sinyallerin varlığı, n-heptan grubunun karbazol azotuna bağlandığını göstermektedir. Yapının diğer spesifik protonları 8-8.5 ppm arasındaki C4-C5'e bağlı rezonans sinyalleridir. Diğer aromatik protonlar yaklaşık 7.5 ppmdeki rezonans frekanslarıdır. Ayrıca, 1-2 ppm'deki rezonans pikleri de molekülü doğrulamaktadır. 1 nolu molekülün $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 13 karbon bulunmaktadır. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 100-140 ppm civarındaki 6 karbonun aromatik yapının varlığını göstermektedir ve 43 ppmdeki pik ise $-\text{N-CH}_2-$ karbona ait olduğu görülmektedir. IR spektrumu incelendiğinde ise 2800-3100 cm^{-1} civarında $-\text{CH}_3$ ve $-\text{CH}_2-$ varlığını göstermektedir. Böylelikle heptan bileşiminin karbazol molekülüne bağlandığı NMR ve IR sonuçları ile kanıtlanmıştır.

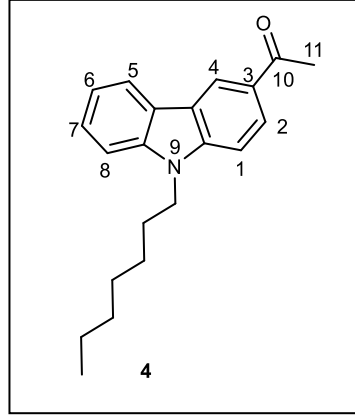


2 Nolu bileşiğin **1** nolu bileşikten farklı olarak ^1H NMR spektrumundaki halkaya bağlanan aldehite ait 10 ppm'deki protonunun rezonans frekansıdır. Diğer karakteristik pik C4'e ait 8.7 ppm'deki protonun rezonans frekansıdır. Yine molekülün karakterizasyonu ile ilgili C5 ve C2'ye bağlı karakteristik protonların sırasıyla 8.23 ve 8.18 ppm'deki rezonans sinyalleri de yapıyı doğrulamaktadır. Ayrıca, ^{13}C -NMR spektrumundaki 191 ppm'de görülen spesifik pikin aldehit karbonil grubunun rezonans sinyalinin varlığında ayrıca molekülü doğrulamaktadır. **2** nolu bileşik için IR spektrumunda 1687 cm^{-1} aldehit pikinin (R-CO-H) varlığı yapıyı doğrulamaktadır.

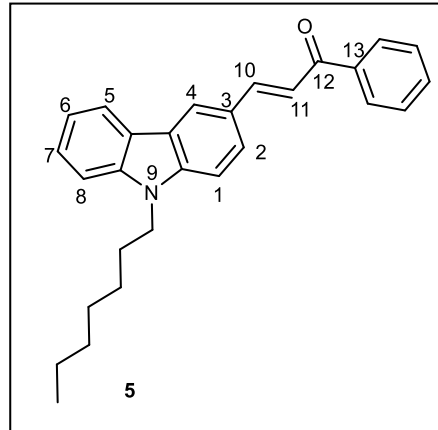


3'ün ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; **2** nolu molekülde 10 ppm civarlarındaki aldehit protonuna ait pikin kaybolması, oluşan yeni moleküldeki 2 ppm civarında yeni bir metil pikinin görülmesi ve aromatik bölgede var olan piklerdeki değişimler oluşan yeni yapıyı göstermektedir. ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde 190 ppm civarındaki karbonil grubunun 200 ppm'ye kayması, metil karbonlarının hem sayılarındaki hemde kimyasal kaymalarındaki değişimler yapının oluştuğunu kanıtlar

niteliktedir. IR spektrumu için, 1588 ve 1467 cm^{-1} 'deki karbonil grubu bantları yapının doğruluğunu ispatlamıştır.

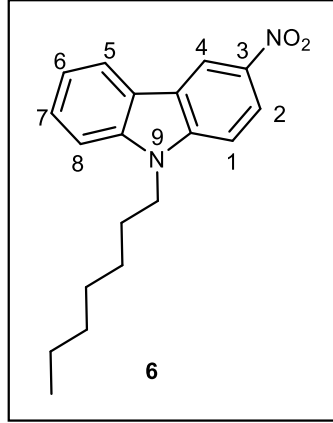


Bileşik **4** için H NMR'ı incelendiğinde, C4'e bağlı protonun rezonans frekansı **2** nolu bileşikteki gibi 8.6-7 ppm'de görülmektedir. 2 ppm civarlarında yeni pik oluşması, C2 ve C4 karbonlarına bağlı rotonların 8.24 ppm'de üst üste çakışarak rezonans olması ve diğer 7.50 ppm deki aromatik piklerin varlığı yapıyı doğrulamaktadır. Ayrıca, ^{13}C -NMR spektrumunda 170.8 ppm'de görülen karbonil karbonu ve 75-20 ppm arasındaki metil ve metilen sinyalleride yapıyı doğrulamaktadır. IR spektrumunda ise karbonil grubunun 1667 cm^{-1} 'deki keskin bandı ayrıca yapıyı desteklemektedir.

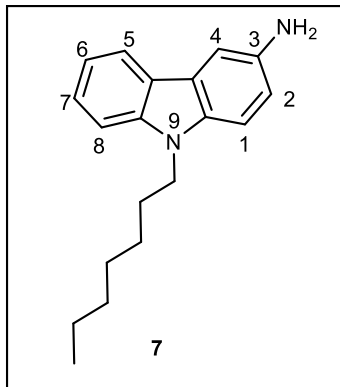


5 nolu molekül, **3** nolu molekül ile ^1H - ve ^{13}C NMR tekniği ile karşılaştırılabilir, çünkü bu iki molekülün tek farkı **3** nolu moleküldeki metil grubu, **5** nolu molekülde fenil ile değiştirilmiştir. Bu nedenle **5** nolu molekülde 2 ppm civarındaki rezonans olan metil pikinin kaybolması önemli bir kanıttır. Diğer tarafta C4 protonuna ait 8.95

ppm'ye kayan rezonans piki ve yine C2 ve C5'e 8.27 ppmdeki multipler olarak rezonans olan piklerde yapıyı göstermektedir. Bununla beraber diğer beklenen çift bağ protonları ve aromatik diğer pikler 2.30-8.00 ppm arasında rezonans olarak yapıyı desteklemektedir. ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, toplam 26 karbon piki yapıyı doğrular niteliktedir. IR spektrumunun analizinde, karbonil grubu bandı ise 1687 cm^{-1} 'de geldiği gösterilmektedir.

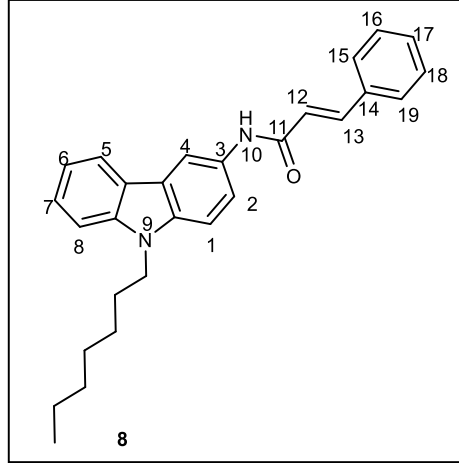


6 nolu molekülün ^1H -NMR spektrumunda en karakteristik pik 9.00 ppm 'de rezonans olan C4'e bağlı protonun rezonans pikidir. Molekülün karakterizasyonu için diğer en karakteristik pikler ise 4.45 ppm 'deki C2'ye bağlı proton ve 8.19 ppm 'de C5'e bağlı protonun rezonans frekanslarıdır. Diğer aromatik ve alifatik protonlarda beklenen ppm'lerde rezonans sinyalleri vererek yapıyı doğrulamaktadır. ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde ise aynı şekilde piklerde gözlenen kaymalar yapının değişikliği gösterdiğini kanıtlamış ve bulunan 19 karbon pikide yapıyı doğrulamaktadır.

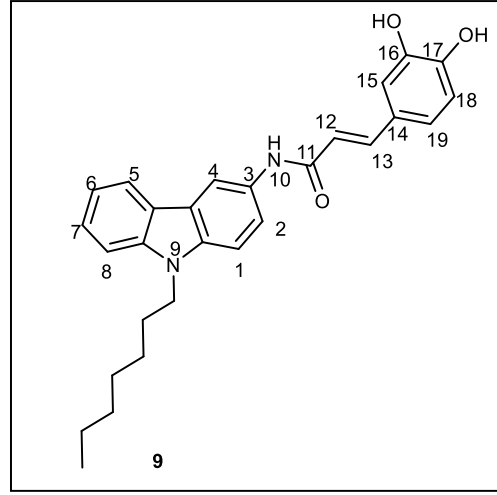


7 nolu molekülde ^1H -NMR spektrumuna bakıldığında, 8 ppm 'deki görülen dublet C5 karbouna ait protonun 8 ppm 'deki rezonans sinyalidir. 7.00 ppm 'de görülen diğer

spesifik rezonans sinyalleri amin grubuna ipso durumundaki C2 ve C4 karbonlarına bağlı protonların sinyalleridir. Diğer aromatik ve alifatik rezonans sinyalleride olması gereken bölgelerde rezonans olmuşlardır. ^{13}C -NMR spektrumuna bakıldığında beklendiği gibi 19 karbon rezonans pikinin varlığıda yapıyı desteklemektedir. Ayrıca, IR spektrumunda $2600\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ arasında titreşimlerinin görülmesi yapıda NH_2 'nin varlığını göstermektedir.



8 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda 8.47 ppm'de geniş singlet olarak görülen NH 'a ait rezonans piki molekülün karakterizasyonu için önemlidir. Diğer karakteristik pik ise 8.00 ppm'de C5'e bağlı protona aittir. Ayrıca, α -, β - protonlara ait rezonans sinyalleri sırasıyla 7.75 ppm ve 6.55 ppm'de sinyal vermişlerdir ki buda molekülün karakterizasyonu için önemli bir kanıttır. Molekülün geri kalan aromatik bölge protonları, karbazol azotuna bağlı ilk metilen protonları, diğer metilen protonları ve uçtaki metil protonları sırasıyla beklenen ppm'lerde rezonans olmaları yapıyı doğrulamaktadır. Bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde aromatik ve çift bağ bölgesi karbonları çok net olmamasına rağmen 165 ppmde görülen karbonil karbonu ve 45-14 ppm arasında görülen alifatik karbonların rezonans sinyalleri de molekülün yapı tayminde önemli birer faktördür.



9 nolu bileşimin ^1H NMR spektrumunda 9.00 ppm'de $-\text{OH}$ 'lardan birinin rezonans piki, 8.75 ppm'de görülen NH 'a ve $-\text{OH}$ 'lardan birinin rezonans pikleri molekülün karakterizasyonu için önemlidir. Diğer karakteristik pik ise 8.25 ppm'de $\text{C}5$ 'e bağlı protona ait rezonans frekansdır. Diğer tüm aromatik pikler 7.25- 7.70 ppm'de multipl olarak rezonans olmuşlardır. Diğer yandan karbazol azotuna bağlı ilk metilen protonları, diğer metil ve tüm metilen protonları sırasıyla beklenen ppm'lerde rezonans olmaları yapıyı doğrulamaktadır. Ayrıca, **9** nolu bileşimin IR spektrumunda ise 3100 cm^{-1} civarında $-\text{O}-\text{H}$ bağı titreşimi görülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Adhikari, R. M. (2008). Carbazole-based emitting compounds: Synthesis, photophysical properties and formation of nanoparticles [Doktora tezi]. Bowling Green State University.
- [2] Sotzing, G. A., Reddinger, J. L., Katritzky, A. R., Soloduch, J., Musgrave, R., Reynolds, J. R., & Steel, P. J. (1997). Multiply colored electrochromic carbazole-based polymers. *Chemistry of Materials*, 9(7), 1578-1587.
- [3] Preininger, C., & Mohr, G. J. (1997). Fluorosensors for ammonia using rhodamines immobilized in plasticized poly (vinyl chloride) and in sol-gel; a comparative study. *Analytica chimica acta*, 342(2-3), 207-213.
- [4] Liebsch, G., Klimant, I., Krause, C., & Wolfbeis, O. S. (2001). Fluorescent imaging of pH with optical sensors using time domain dual lifetime referencing. *Analytical chemistry*, 73(17), 4354-4363
- [5] Amao, Y., Miyashita, T., & Okura, I. (2000). Optical oxygen detection based on luminescence change of metalloporphyrins immobilized in poly (isobutylmethacrylate-co-trifluoroethylmethacrylate) film. *Analytica Chimica Acta*, 421(2), 167-174.
- [6] Yang, R., Wang, K., Long, L., Xiao, D., Yang, X., & Tan, W. (2002). A selective optode membrane for histidine based on fluorescence enhancement of meso-meso-linked porphyrin dimer. *Analytical chemistry*, 74(5), 1088-1096
- [7] Graebe, C. (1872). Zur Abwehr. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 5(2), 968-969.
- [8] Borsche, W. I. T. T. E. (1908). Ueber Tetra- und Hexahydrocarbazolverbindungen und eine neue Carbazolsynthese. (Mitbearbeitet von A. Witte und W. Bothe.). *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 359(1-2), 49-80.
- [9] Graebe, C., & Ullmann, F. (1896). Ueber eine neue Carbazolsynthese. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 291(1-2), 16-17.
- [10] Pschorr, R. (1896). Neue synthese des phenanthrens und seiner derivate. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 29(1), 496-501.
- [11] Wassmundt, F. W., & Kiesman, W. F. (1995). Soluble catalysts for improved Pschorr cyclizations. *The Journal of Organic Chemistry*, 60(1), 196-201.
- [12] Park, I. K., Suh, S. E., Lim, B. Y., & Cho, C. G. (2009). Aryl hydrazide beyond as surrogate of aryl hydrazine in the Fischer indolization: the synthesis of N-Cbz-indoles, N-Cbz-carbazoles, and N, N'-Bis-Cbz-pyrrolo [2, 3-f] indoles. *Organic Letters*, 11(23), 5454-5456.
- [13] Bucherer, H. T., & Grollé, A. (1908). Ber., 1906, 39, 986.(b) Bucherer, HT and Seyde, F. J. *prakt. Chem*, 77, 403.

- [14] Li, J. J. (2010). *Name reactions: a collection of detailed mechanisms and synthetic applications*. Springer Science & Business Media.
- [15] Cadogan, J. I. G. (1969). Phosphite-reduction of aromatic nitro-compounds as a route to heterocycles. *Synthesis*, 1969(01), 11-17.
- [16] Cadogan, J. I., & Cadogan, J. I. G. (Eds.). (1979). *Organophosphorus reagents in organic synthesis*. Academic Press.
- [17] Cadogan, J. I. G. (1962). Oxidation of tervalent organic compounds of phosphorus. *Quarterly Reviews, Chemical Society*, 16(2), 208-239.
- [18] Cadogan, J. I. G., Cameron-Wood, M., Mackie, R. K., & Searle, R. J. G. (1965). 896. The reactivity of organophosphorus compounds. Part XIX. Reduction of nitro-compounds by triethyl phosphite: a convenient new route to carbazoles, indoles, indazoles, triazoles, and related compounds. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 4831-4837.
- [19] Morishima, Y. (1992). Photoinduced electron transfer in amphiphilic polyelectrolyte systems. *Polyelectrolytes Hydrogels Chromatographic Materials*, 51-96.
- [20] Wada, T., Zhang, Y., Yamakado, M., & Sasabe, H. (1993). Linear and nonlinear optical properties of carbazole-containing polymers. *Molecular Crystals and Liquid Crystals Science and Technology. Section A. Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 227(1), 85-92.
- [21] Morishima, Y. (1992). Photoinduced electron transfer in amphiphilic polyelectrolyte systems. *Polyelectrolytes Hydrogels Chromatographic Materials*, 51-96.
- [22] Li, H., Zhang, Y., Hu, Y., Ma, D., Wang, L., Jing, X., & Wang, F. (2004). Novel soluble N-phenyl-carbazole-containing PPVs for light-emitting devices: synthesis, electrochemical, optical, and electroluminescent properties. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 205(2), 247-255.
- [23] Justin Thomas, K. R., Velusamy, M., Lin, J. T., Tao, Y. T., & Chuen, C. H. (2004). Cyanocarbazole Derivatives for High-Performance Electroluminescent Devices. *Advanced Functional Materials*, 14(4), 387-392.
- [24] Chakraborty, D. P. (1977). Carbazole alkaloids. In *Fortschritte Der Chemie Organischer Naturstoffe/Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* (pp. 299-371). Springer, Vienna.
- [25] Chakraborty, D. P., & Roy, S. (1991). *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, edited by W. Herz, GW Kirby, W. Steglich & Ch. Tamm, Vol. 57.
- [26] Archer, S., Ross, B. S., Pica-Mattocchia, L., & Cioli, D. (1987). Synthesis and biological properties of some 6H-pyrido [4, 3-b] carbazoles. *Journal of medicinal chemistry*, 30(7), 1204-1210.
- [27] Suh, S. C., & Shim, S. C. (2000). Synthesis and properties of a novel polyazomethine, the polymer with high photoconductivity and second-order optical nonlinearity. *Synthetic Metals*, 114(1), 91-95.
- [28] Ma, H., Jen, A. Y., & Dalton, L. R. (2002). Polymer-based optical waveguides: materials, processing, and devices. *Advanced materials*, 14(19), 1339-1365.

- [29] Romero-Ale, E. E., Olives, A. I., Martín, M. A., del Castillo, B., López-Alvarado, P., & Menéndez, J. C. (2005). Environmental effects on the fluorescence behaviour of carbazole derivatization reagents. *Luminescence: The journal of biological and chemical luminescence*, 20(3), 162-169.
- [30] Grazulevicius, J. V., Strohmriegl, P., Pielichowski, J., & Pielichowski, K. (2003). Carbazole-containing polymers: synthesis, properties and applications. *Progress in Polymer Science*, 28(9), 1297-1353.
- [31] Kim, D., Lee, J. K., Kang, S. O., & Ko, J. (2007). Molecular engineering of organic dyes containing N-aryl carbazole moiety for solar cell. *Tetrahedron*, 63(9), 1913-1922.
- [32] Cabaj, J., Idzik, K., Sołoducho, J., & Chyla, A. (2006). Development in synthesis and electrochemical properties of thienyl derivatives of carbazole. *Tetrahedron*, 62(4), 758-764.
- [33] Dong, S., Li, Z., & Qin, J. (2009). New carbazole-based fluorophores: synthesis, characterization, and aggregation-induced emission enhancement. *The Journal of Physical Chemistry B*, 113(2), 434-441.
- [34] Liu, H., Bo, R., Liu, H., Li, N., Xu, Q., Li, H., ... & Wang, L. (2014). Study of the influences of molecular planarity and aluminum evaporation rate on the performances of electrical memory devices. *Journal of Materials Chemistry C*, 2(28), 5709-5716.
- [35] Curiel, D., Sánchez, G., de Arellano, C. R., Tárraga, A., & Molina, P. (2012). Combined study of anion recognition by a carbazole-based neutral tripodal receptor in a competitive environment. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 10(9), 1896-1904.
- [36] K Sahu, N., S Balbhadra, S., Choudhary, J., V Kohli, D. (2012). Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. *Current medicinal chemistry*, 19(2), 209-225.
- [37] Nowakowska, Z. (2007). A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *European journal of medicinal chemistry*, 42(2), 125-137.
- [38] Singh, P., Anand, A., Kumar, V. (2014). Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review. *European journal of medicinal chemistry*, 85, 758-777.
- [39] Ni, L., Meng, C. Q., & Sikorski, J. A. (2004). Recent advances in therapeutic chalcones. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 14(12), 1669-1691.
- [40] Hsu, M. H., Hsu, S. M., Kuo, Y. C., Liu, C. Y., Hsieh, C. Y., Twu, Y. C., ... & Liao, Y. J. (2017). Treatment with low-dose sorafenib in combination with a novel benzimidazole derivative bearing a pyrrolidine side chain provides synergistic anti-proliferative effects against human liver cancer. *Rsc Advances*, 7(26), 16253-16263.
- [41] Arif, R., Rana, M., Yasmeen, S., Khan, M. S., Abid, M., & Khan, M. S. (2020). Facile synthesis of chalcone derivatives as antibacterial agents: Synthesis, DNA binding, molecular docking, DFT and antioxidant studies. *Journal of Molecular Structure*, 1208, 127905.

- [42] Sasidharan, R., Sreedharannair Leelabaiamma, M., Mohanan, R., Jose, S. P., Mathew, B., & Sukumaran, S. (2019). Anti-inflammatory effect of synthesized indole-based chalcone (2E)-3-(4-bromophenyl)-1-(1 H-indol-3-yl) prop-2-en-1-one: an in vitro and in vivo studies. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 41(6), 568-576.
- [43] Ajay, A., Singh, V., Singh, S., Pandey, S., Gunjan, S., Dubey, D., ... & Tripathi, R. P. (2010). Synthesis and bio-evaluation of alkylaminoaryl phenyl cyclopropyl methanones as antitubercular and antimalarial agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 18(23), 8289-8301.
- [44] Zhou, D., Xie, D., He, F., Song, B., & Hu, D. (2018). Antiviral properties and interaction of novel chalcone derivatives containing a purine and benzenesulfonamide moiety. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 28(11), 2091-2097.
- [45] K Sahu, N., S Balbhadra, S., Choudhary, J., & V Kohli, D. (2012). Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. *Current medicinal chemistry*, 19(2), 209-225.
- [46] Mahapatra, D. K., Bharti, S. K., Asati, V., Singh, S. K. (2019). Perspectives of medicinally privileged chalcone based metal coordination compounds for biomedical applications. *European journal of medicinal chemistry*, 174, 142-158.
- [47] Powers, D. G., Casebier, D. S., Fokas, D., Ryan, W. J., Troth, J. R., & Coffen, D. L. (1998). Automated parallel synthesis of chalcone-based screening libraries. *Tetrahedron*, 54(16), 4085-4096.
- [48] Batt, D. G., Goodman, R., Jones, D. G., Kerr, J. S., Mantegna, L. R., McAllister, C., ... & Covington, M. B. (1993). 2'-Substituted chalcone derivatives as inhibitors of interleukin-1 biosynthesis. *Journal of medicinal chemistry*, 36(10), 1434-1442.
- [49] Sebti, S., Solhy, A., Tahir, R., Boulaajaj, S., Mayoral, J. A., Fraile, J. M., ... & Oumimoun, H. (2001). Calcined sodium nitrate/natural phosphate: an extremely active catalyst for the easy synthesis of chalcones in heterogeneous media. *Tetrahedron Letters*, 42(45), 7953-7955.
- [50] Sebti, S., Solhy, A., Smahi, A., Kossir, A., & Oumimoun, H. (2002). Dramatic activity enhancement of natural phosphate catalyst by lithium nitrate. An efficient synthesis of chalcones. *Catalysis Communications*, 3(8), 335-339.
- [51] Lin, Y. M., Zhou, Y., Flavin, M. T., Zhou, L. M., Nie, W., & Chen, F. C. (2002). Chalcones and flavonoids as anti-tuberculosis agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 10(8), 2795-2802.
- [52] Li, J. T., Yang, W. Z., Wang, S. X., Li, S. H., & Li, T. S. (2002). Improved synthesis of chalcones under ultrasound irradiation. *Ultrasonics Sonochemistry*, 9(5), 237-239.
- [53] Hu, Z., Liu, J., Dong, Z., Guo, L., Wang, D., & Zeng, P. (2004). Synthesis of chalcones catalysed by SOCl₂/EtOH. *Journal of Chemical Research*, 2004(2), 158-159.
- [54] Gezegen, H. (2006). Bazı kalkanon türevlerinin sentezi ve reaksiyonlarının araştırılması [Yüksek Lisans tezi]. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

- [55] Sharma, V., Kumar, V., & Kumar, P. (2013). Heterocyclic chalcone analogues as potential anticancer agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 13(3), 422-432.
- [56] Sharma, V., Kumar, V., & Kumar, P. (2013). Heterocyclic chalcone analogues as potential anticancer agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 13(3), 422-432.
- [57] Valdameri, G., Gauthier, C., Terreux, R., Kachadourian, R., Day, B. J., Winnischofer, S. M., ... & Boumendjel, A. (2012). Investigation of chalcones as selective inhibitors of the breast cancer resistance protein: critical role of methoxylation in both inhibition potency and cytotoxicity. *Journal of medicinal chemistry*, 55(7), 3193-3200.
- [58] Yadav, V. R., Prasad, S., Sung, B., & Aggarwal, B. B. (2011). The role of chalcones in suppression of NF- κ B-mediated inflammation and cancer. *International immunopharmacology*, 11(3), 295-309.
- [59] Karthikeyan, C., SH Narayana Moorthy, N., Ramasamy, S., Vanam, U., Manivannan, E., Karunagaran, D., & Trivedi, P. (2015). Advances in chalcones with anticancer activities. *Recent patents on anti-cancer drug discovery*, 10(1), 97-115.
- [60] Poole, L. B., & Nelson, K. J. (2008). Discovering mechanisms of signaling-mediated cysteine oxidation. *Current opinion in chemical biology*, 12(1), 18-24.
- [61] Jung, S. K., Lee, M. H., Kim, J. E., Singh, P., Lee, S. Y., Jeong, C. H., ... & Dong, Z. (2014). Isoliquiritigenin induces apoptosis and inhibits xenograft tumor growth of human lung cancer cells by targeting both wild type and L858R/T790M mutant EGFR. *Journal of Biological Chemistry*, 289(52), 35839-35848.
- [62] Cuendet, M., Guo, J., Luo, Y., Chen, S., Oteham, C. P., Moon, R. C., ... & Pezzuto, J. M. (2010). Cancer Chemopreventive Activity and Metabolism of Isoliquiritigenin, a Compound Found in Licorice. *Cancer Chemopreventive Activity of Isoliquiritigenin. Cancer Prevention Research*, 3(2), 221-232.
- [63] Hsu, Y. L., Kuo, P. L., & Lin, C. C. (2005). Isoliquiritigenin induces apoptosis and cell cycle arrest through p53-dependent pathway in Hep G2 cells. *Life sciences*, 77(3), 279-292.
- [64] Yuan, X., Zhang, B., Chen, N., Chen, X. Y., Liu, L. L., Zheng, Q. S., & Wang, Z. P. (2012). Isoliquiritigenin treatment induces apoptosis by increasing intracellular ROS levels in HeLa cells. *Journal of Asian natural products research*, 14(8), 789-798.
- [65] Zhang, X., Yeung, E. D., Wang, J., Panzhinskiy, E. E., Tong, C., Li, W., & Li, J. (2010). Isoliquiritigenin, a natural anti-oxidant, selectively inhibits the proliferation of prostate cancer cells. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 37(8), 841-847.
- [66] Zhou, G. S., Song, L. J., & Yang, B. (2013). Isoliquiritigenin inhibits proliferation and induces apoptosis of U87 human glioma cells in vitro. *Molecular Medicine Reports*, 7(2), 531-536.

- [67] Jung, J. I., Chung, E., Seon, M. R., Shin, H. K., Kim, E. J., Lim, S. S., ... & Park, J. H. Y. (2006). Isoliquiritigenin (ISL) inhibits ErbB3 signaling in prostate cancer cells. *Biofactors*, 28(3-4), 159-168.
- [68] Jung, J. I., Lim, S. S., Choi, H. J., Cho, H. J., Shin, H. K., Kim, E. J., ... & Park, J. H. Y. (2006). Isoliquiritigenin induces apoptosis by depolarizing mitochondrial membranes in prostate cancer cells. *The Journal of nutritional biochemistry*, 17(10), 689-696.
- [69] Ullah, A., Ansari, F. L., Nazir, S., & Mirza, B. (2007). Combinatorial Synthesis, Lead Identification, and Antitumor Study of a Chalcone-Based Positional-Scanning Library. *Chemistry & Biodiversity*, 4(2), 203-214.
- [70] Ono, M., Ikeoka, R., Watanabe, H., Kimura, H., Fuchigami, T., Haratake, M., ... & Nakayama, M. (2010). Synthesis and evaluation of novel chalcone derivatives with $^{99m}\text{Tc}/\text{Re}$ complexes as potential probes for detection of β -amyloid plaques. *ACS Chemical Neuroscience*, 1(9), 598-607.
- [71] Niu, C. G., Guan, A. L., Zeng, G. M., Liu, Y. G., & Li, Z. W. (2006). Fluorescence water sensor based on covalent immobilization of chalcone derivative. *Analytica chimica acta*, 577(2), 264-270.
- [72] Rurack, K., Bricks, J. L., Reck, G., Radeglia, R., & Resch-Genger, U. (2000). Chalcone-analogue dyes emitting in the near-infrared (NIR): influence of donor- acceptor substitution and cation complexation on their spectroscopic properties and X-ray structure. *The Journal of Physical Chemistry A*, 104(14), 3087-3109.
- [73] Fayed, T. A., & Awad, M. K. (2004). Dual emission of chalcone-analogue dyes emitting in the red region. *Chemical Physics*, 303(3), 317-326.
- [74] Eisenhart, J. M., & Ellis, A. B. (1985). Perturbation of the excited-state properties of trans, trans-1, 5-bis [4-(dimethylamino) phenyl]-1, 4-pentadien-3-one through adduct formation and silica gel adsorption. *The Journal of Organic Chemistry*, 50(21), 4108-4113.
- [75] Doroshenko, A. O., Grigorovich, A. V., Posokhov, E. A., Pivovarenko, V. G., & Demchenko, A. P. (1998). Bis-azacrown derivative of di-benzilidene-cyclopentanone as alkali earth ion chelating probe: spectroscopic properties, proton accepting ability and complex formation with Mg^{2+} and Ba^{2+} ions. *Molecular Engineering*, 8(3), 199-215.
- [76] Monroe, B. M., Smothers, W. K., Keys, D. E., Krebs, R. R., Mickish, D. J., & Harrington, A. F. (1991). Improved photopolymers for holographic recording. I, Imaging properties. *Journal of imaging science*, 35(1), 19-25.
- [77] Yin, P., Niu, Q., Wei, T., Li, T., Li, Y., & Yang, Q. (2020). A new thiophene-based dual functional chemosensor for ultrasensitive colorimetric detection of Cu^{2+} in aqueous solution and highly selective fluorimetric detection of Al^{3+} in living cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 389, 112249.
- [78] Savran, T., Karuk Elmas, S. N., Aydin, D., Arslan, S., Arslan, F. N., & Yilmaz, I. (2022). Design of multiple-target chemoprobe: "naked-eye" colorimetric recognition of Fe^{3+} and off-on fluorogenic detection for Hg^{2+} and its on-site applications. *Research on Chemical Intermediates*, 48(3), 1003-1023.

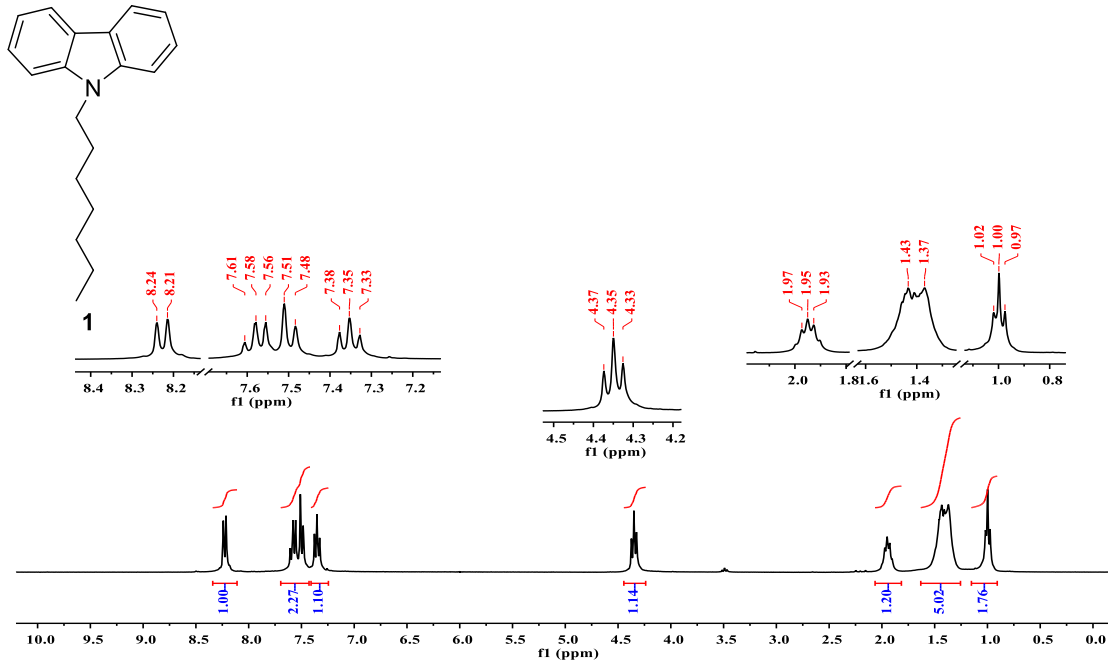
- [79] Alici, O., & Aydin, D. (2021). A Schiff-base receptor based on phenolphthalein derivate appended 2-furoic hydrazide: Highly sensitive fluorogenic “turn on” chemosensor for Al³⁺. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 404, 112876.
- [80] Gupta, A., Garg, S., & Singh, H. (2020). Development of chalcone-based derivatives for sensing applications. *Analytical Methods*, 12(42), 5022-5045.
- [81] Kazmi, M., Khan, I., Khan, A., Halim, S. A., Saeed, A., Mehsud, S., ... & Ibrar, A. (2019). Developing new hybrid scaffold for urease inhibition based on carbazole-chalcone conjugates: Synthesis, assessment of therapeutic potential and computational docking analysis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(22), 115123.
- [82] Mathew, B., Suresh, J., E Mathew, G., A Rasheed, S., K Vilapurathu, J., & Jayaraj, P. (2015). Flavonoids: An outstanding structural core for the inhibition of xanthine oxidase enzyme. *Current Enzyme Inhibition*, 11(2), 108-115.
- [83] Cai, C. Y., Rao, L., Rao, Y., Guo, J. X., Xiao, Z. Z., Cao, J. Y., ... & Wang, B. (2017). Analogues of xanthenes—Chalcones and bis-chalcones as α -glucosidase inhibitors and anti-diabetes candidates. *European journal of medicinal chemistry*, 130, 51-59.
- [84] Mahapatra, D. K., & Bharti, S. K. (2016). Therapeutic potential of chalcones as cardiovascular agents. *Life sciences*, 148, 154-172.
- [85] Reddy, M. V. B., Su, C. R., Chiou, W. F., Liu, Y. N., Chen, R. Y. H., Bastow, K. F., ... & Wu, T. S. (2008). Design, synthesis, and biological evaluation of Mannich bases of heterocyclic chalcone analogs as cytotoxic agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 16(15), 7358-7370.
- [86] Sashidhara, K. V., Kumar, A., Kumar, M., Sarkar, J., & Sinha, S. (2010). Synthesis and in vitro evaluation of novel coumarin–chalcone hybrids as potential anticancer agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 20(24), 7205-7211.
- [87] Sharma, A., Chakravarti, B., Gupt, M. P., Siddiqui, J. A., Konwar, R., & Tripathi, R. P. (2010). Synthesis and anti breast cancer activity of biphenyl based chalcones. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 18(13), 4711-4720.
- [88] Syam, S., Abdelwahab, S. I., Al-Mamary, M. A., & Mohan, S. (2012). Synthesis of chalcones with anticancer activities. *Molecules*, 17(6), 6179-6195.
- [89] Cheng, J. H., Hung, C. F., Yang, S. C., Wang, J. P., Won, S. J., & Lin, C. N. (2008). Synthesis and cytotoxic, anti-inflammatory, and anti-oxidant activities of 2', 5'-dialkoxylchalcones as cancer chemopreventive agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 16(15), 7270-7276.
- [90] Bandgar, B. P., Gawande, S. S., Bodade, R. G., Totre, J. V., & Khobragade, C. N. (2010). Synthesis and biological evaluation of simple methoxylated chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antioxidant agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 18(3), 1364-1370.
- [91] El-Meligie, S., Taher, A. T., Kamal, A. M., & Youssef, A. (2017). Design, synthesis and cytotoxic activity of certain novel chalcone analogous compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 126, 52-60.

- [92] Du, G., Han, J. M., Kong, W. S., Zhao, W., Yang, H. Y., Yang, G. Y., ... & Hu, Q. F. (2013). Chalcones from the flowers of *rosa rugosa* and their anti-tobacco mosaic virus activities. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 34(4), 1263-1265.

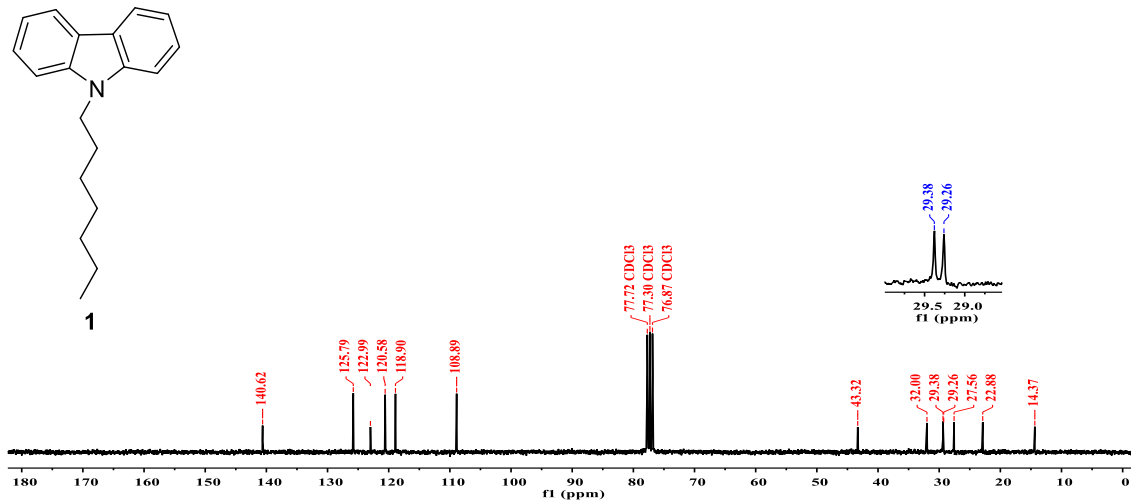
EKLER

EK A. Şekiller

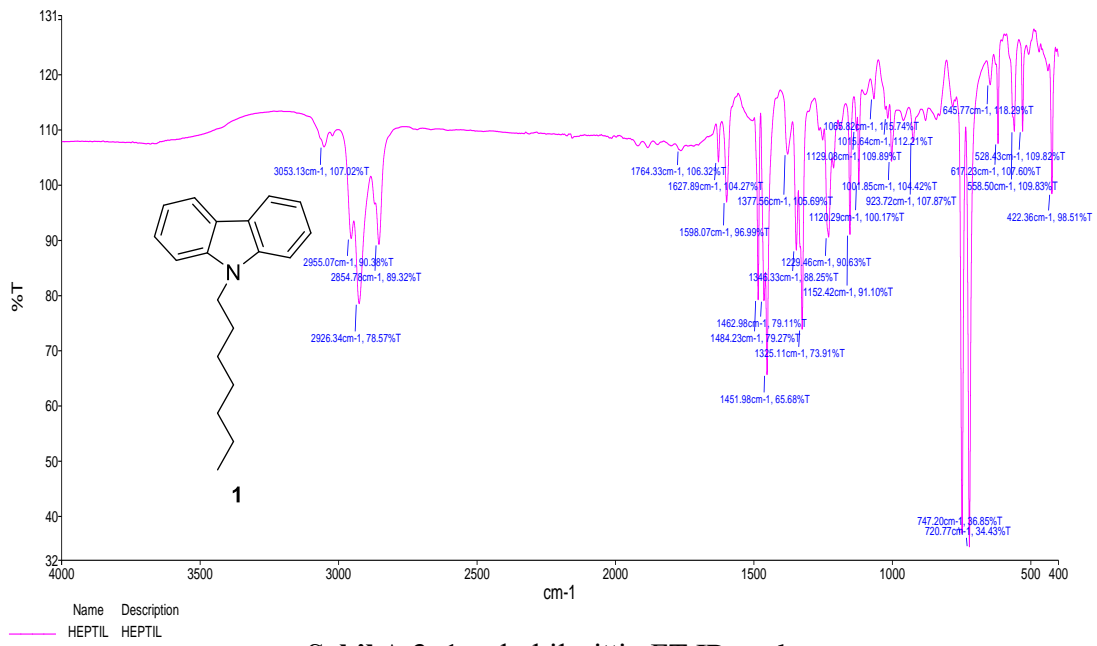
EKA



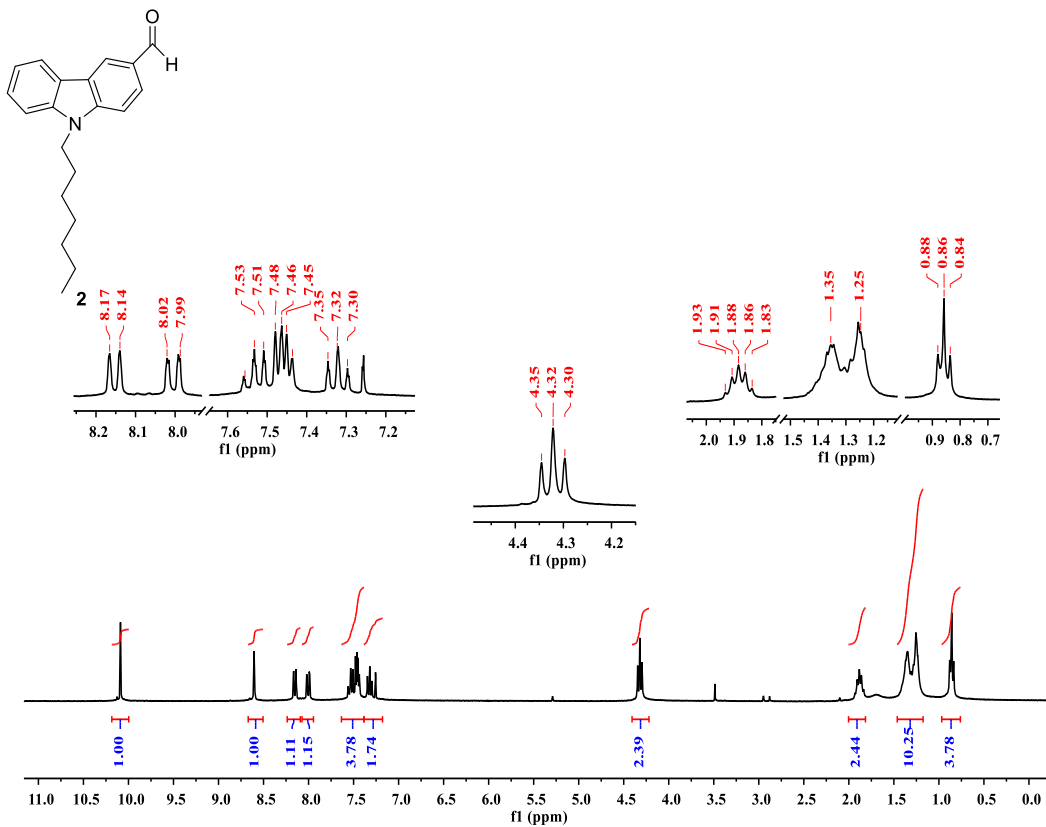
Şekil A.1. 1 nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



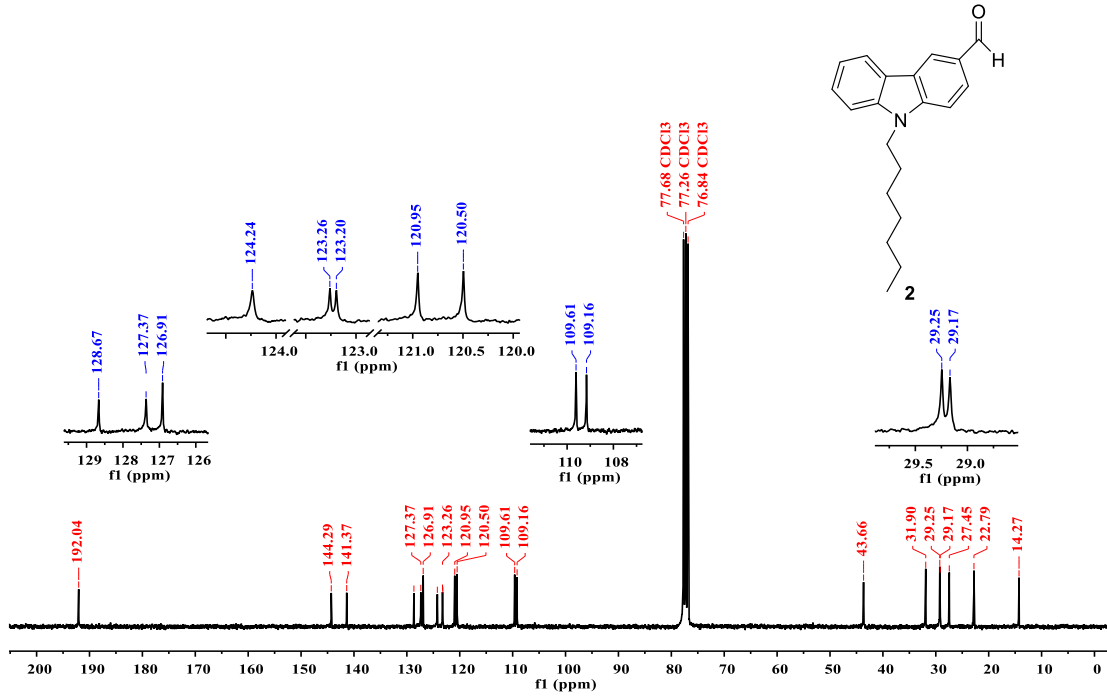
Şekil A.2. 1 nolu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃).



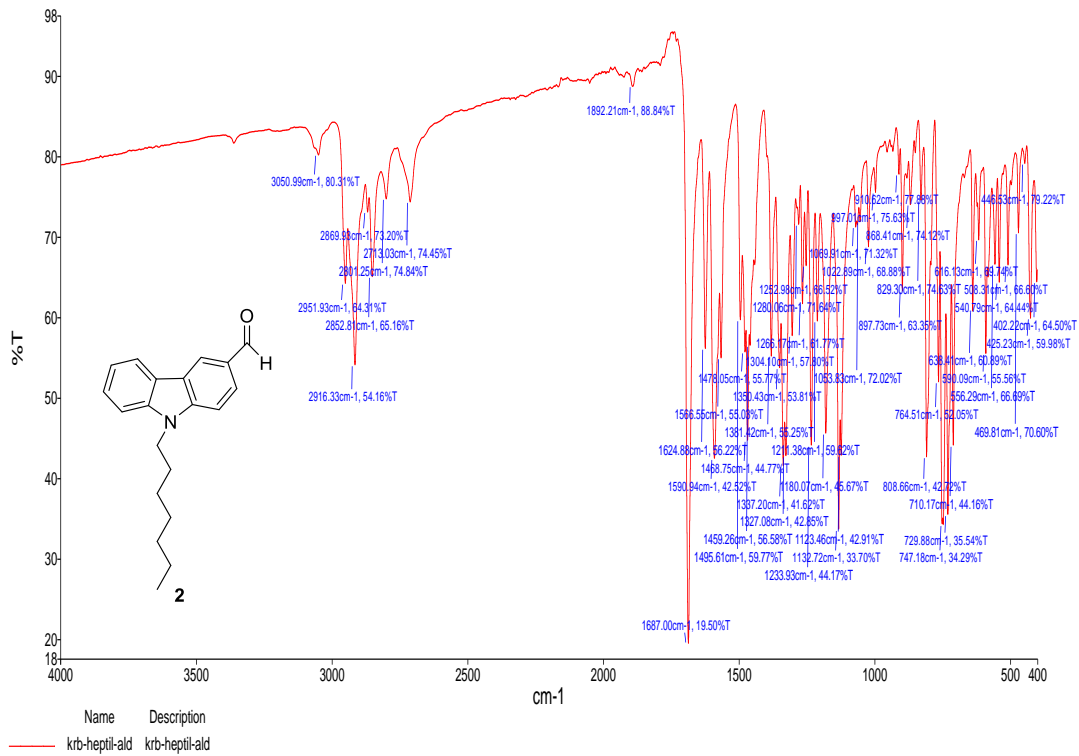
Şekil A.3. 1 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.



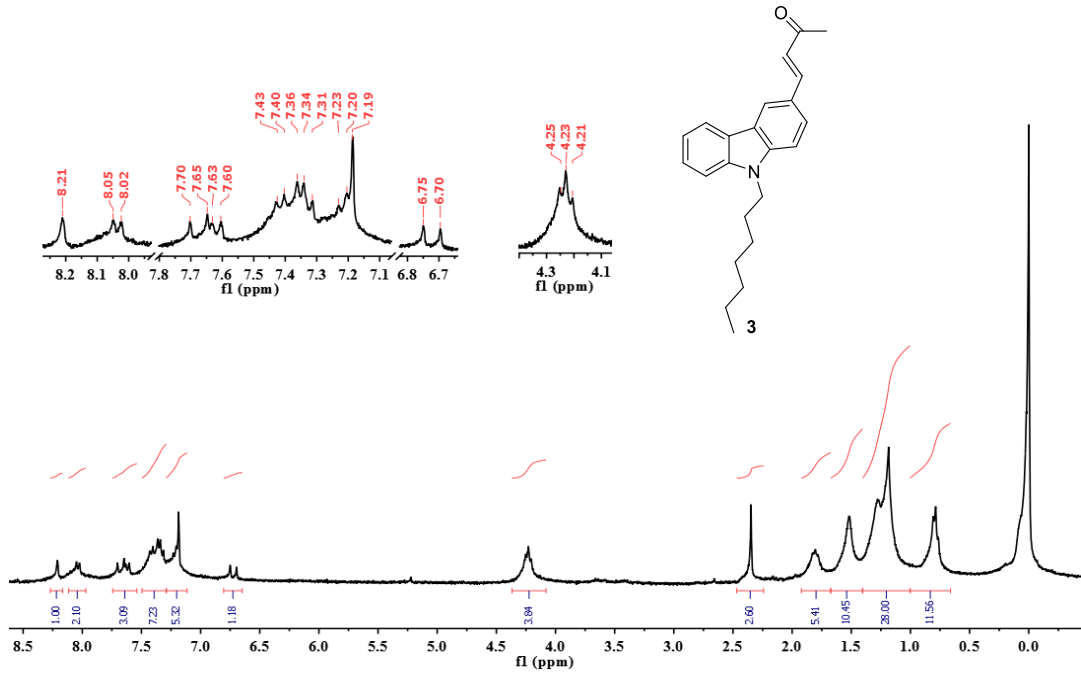
Şekil A.4. 2 nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



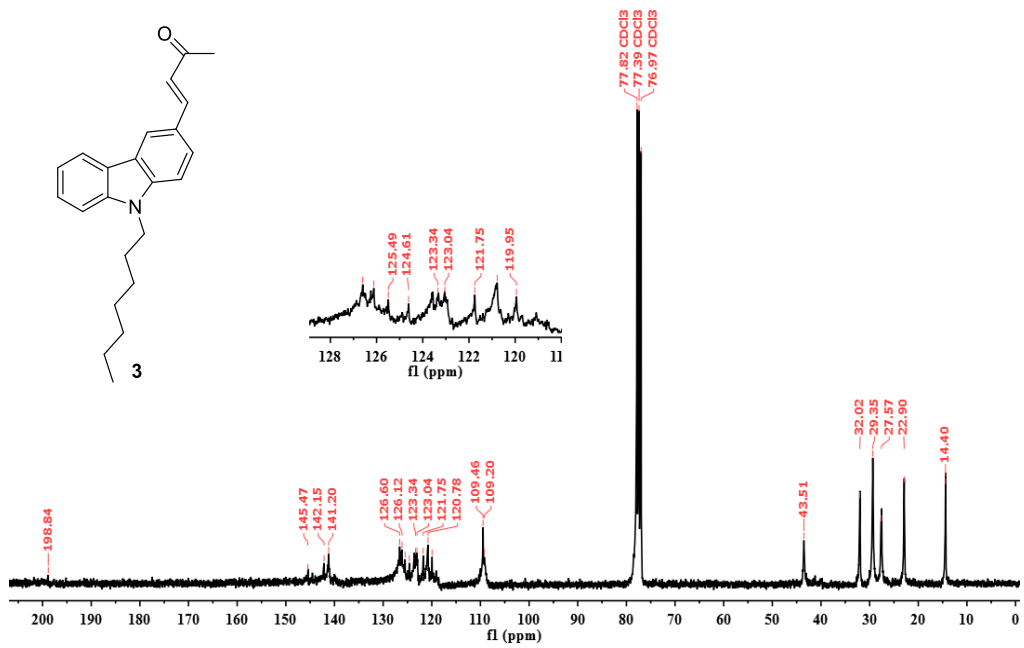
Şekil A.5. 2 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).



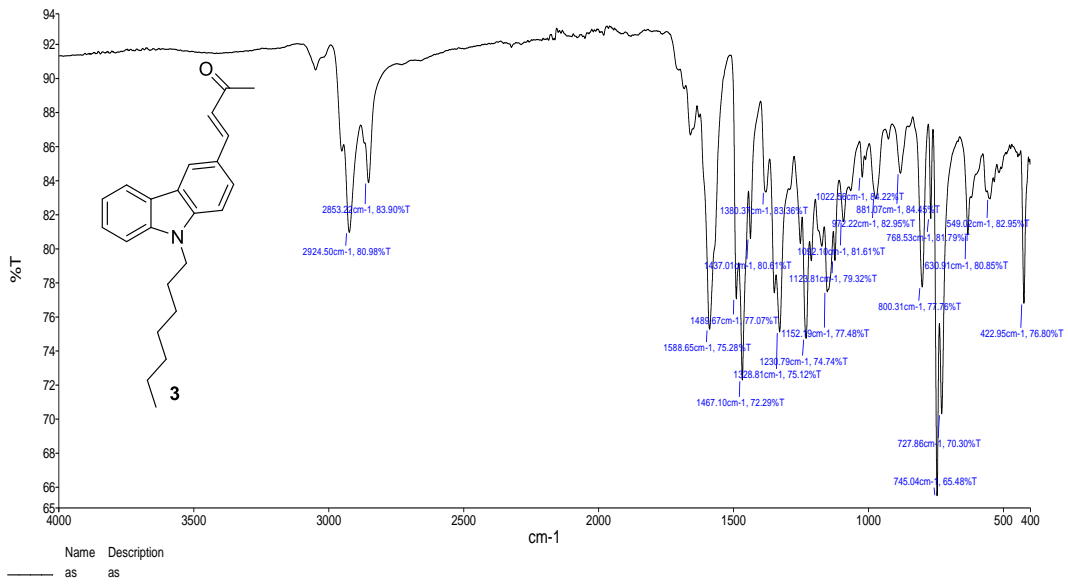
Şekil A.6. 2 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.



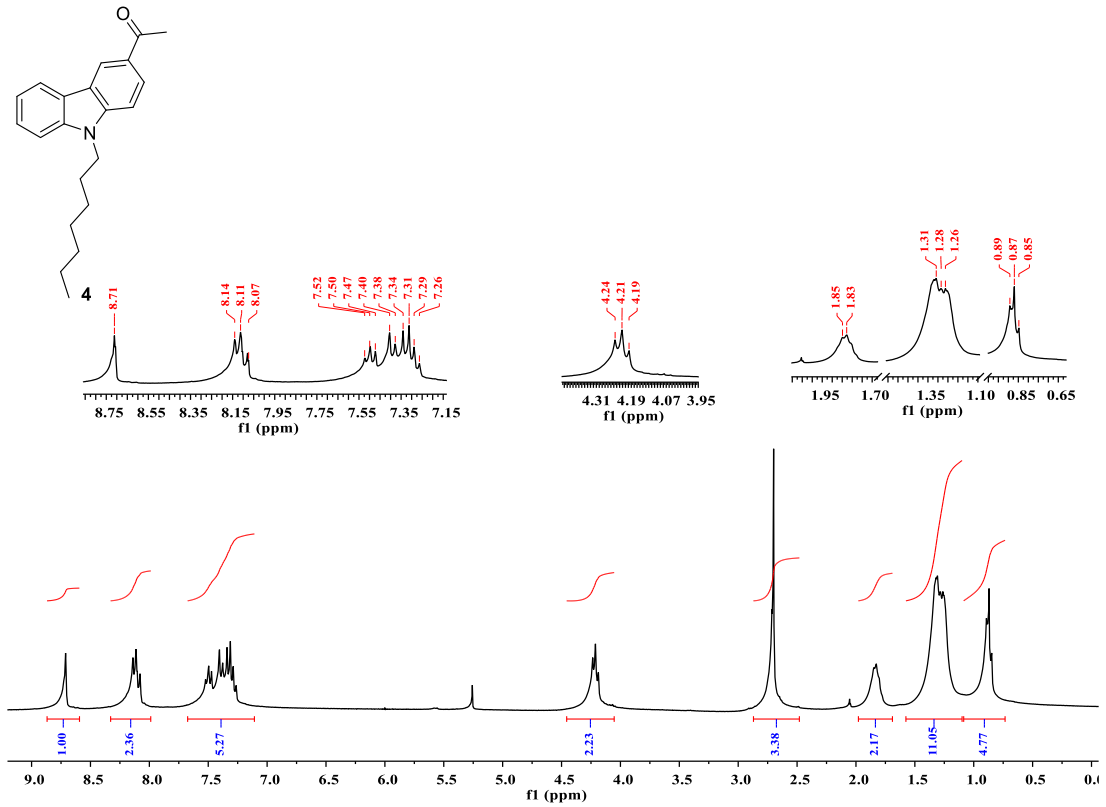
Şekil A.7. 3 nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



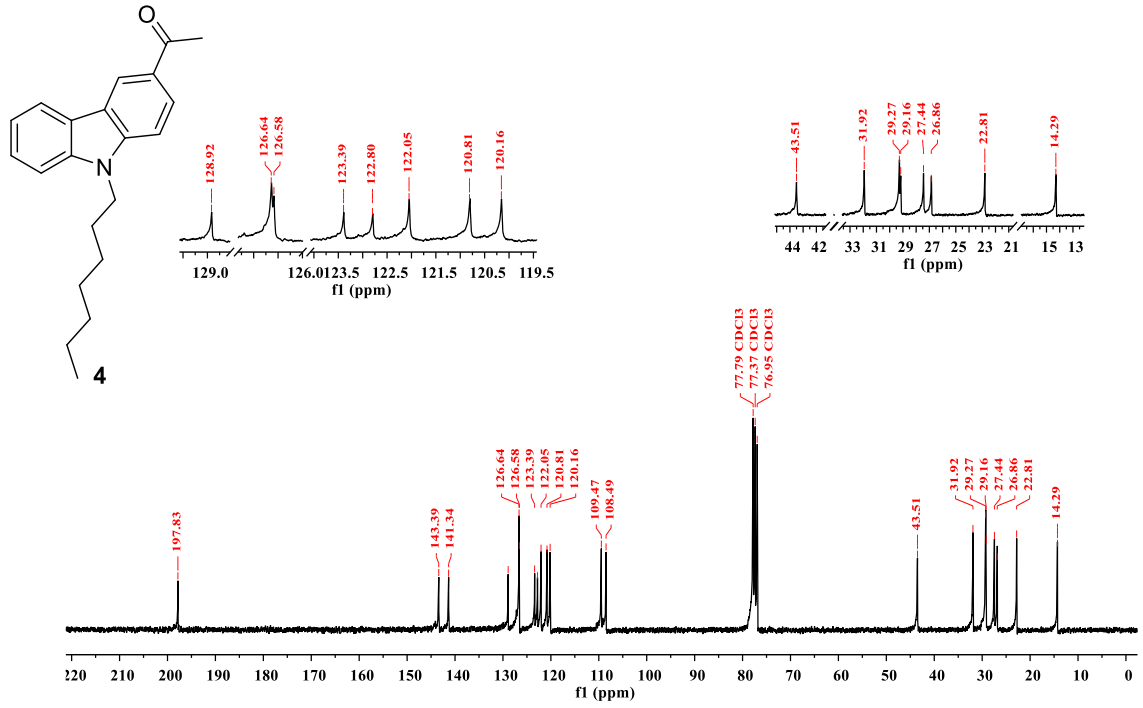
Şekil A.8. 3 nolu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃).



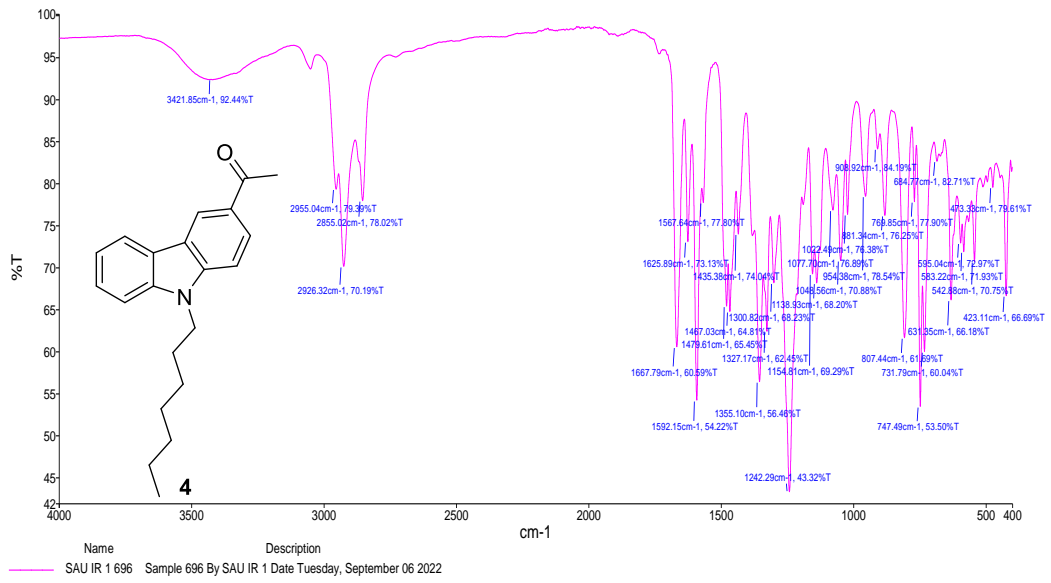
Şekil A.9. 3 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.



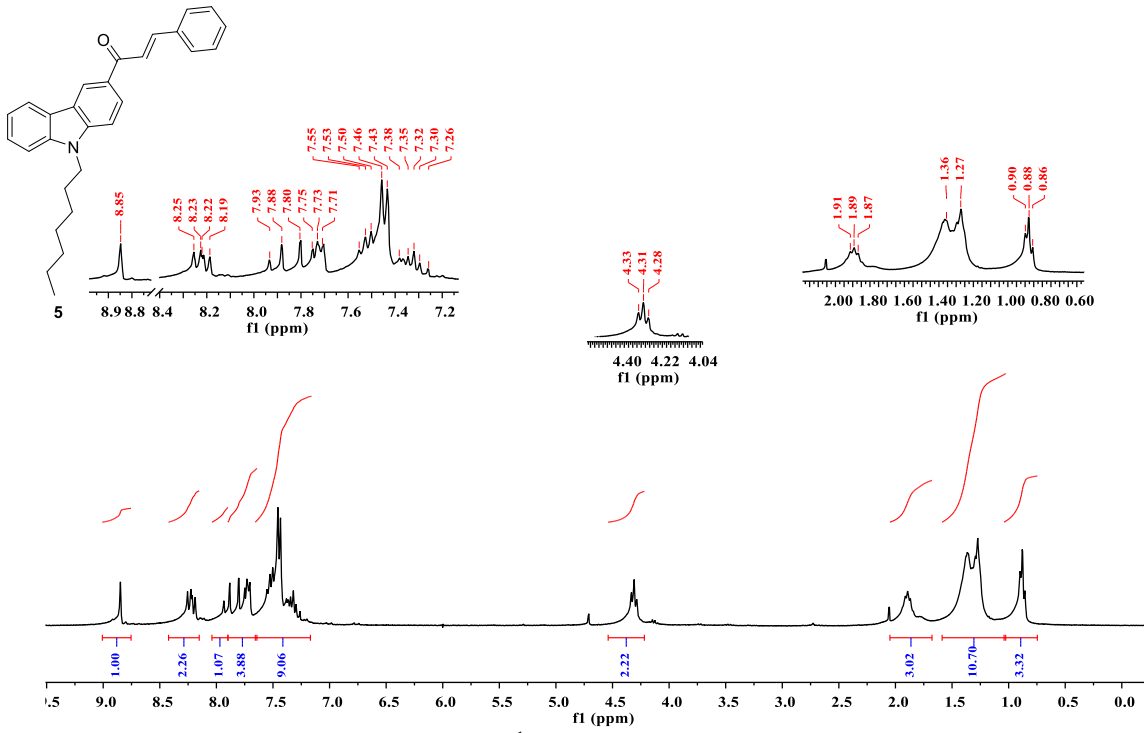
Şekil A.10. 4 nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



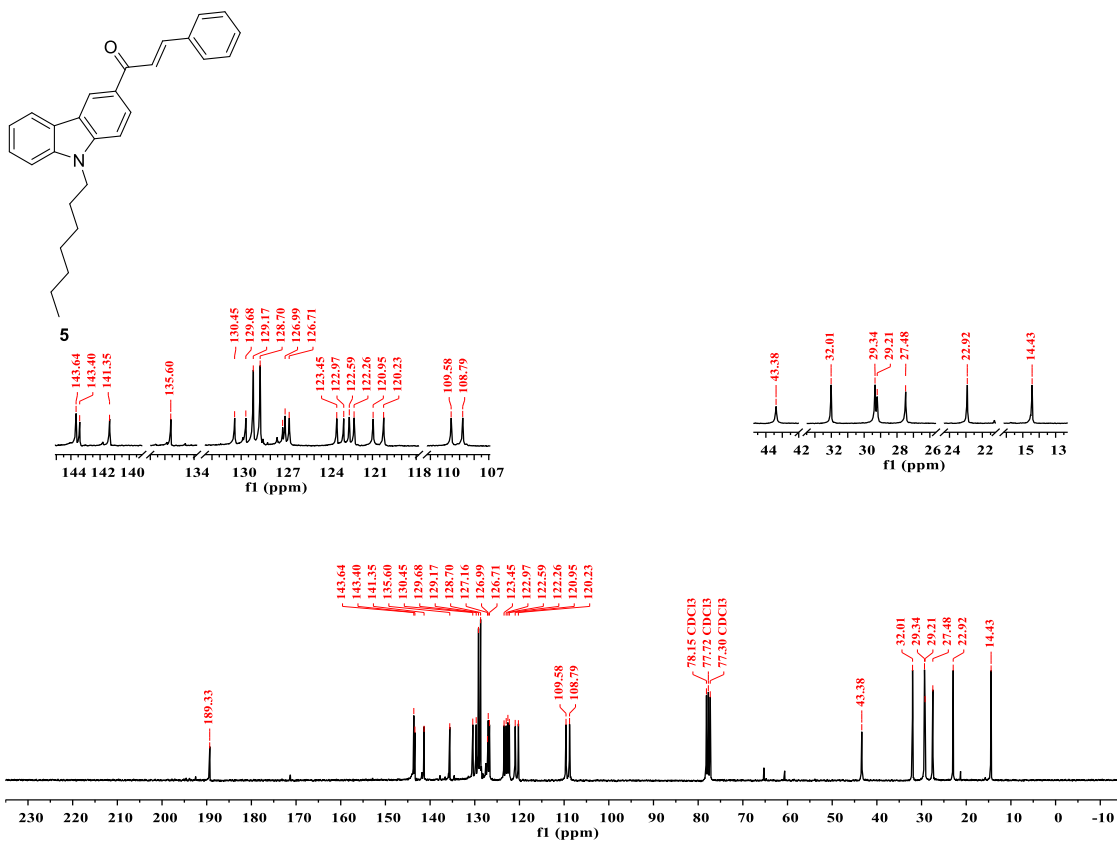
Şekil A.11. 4 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).



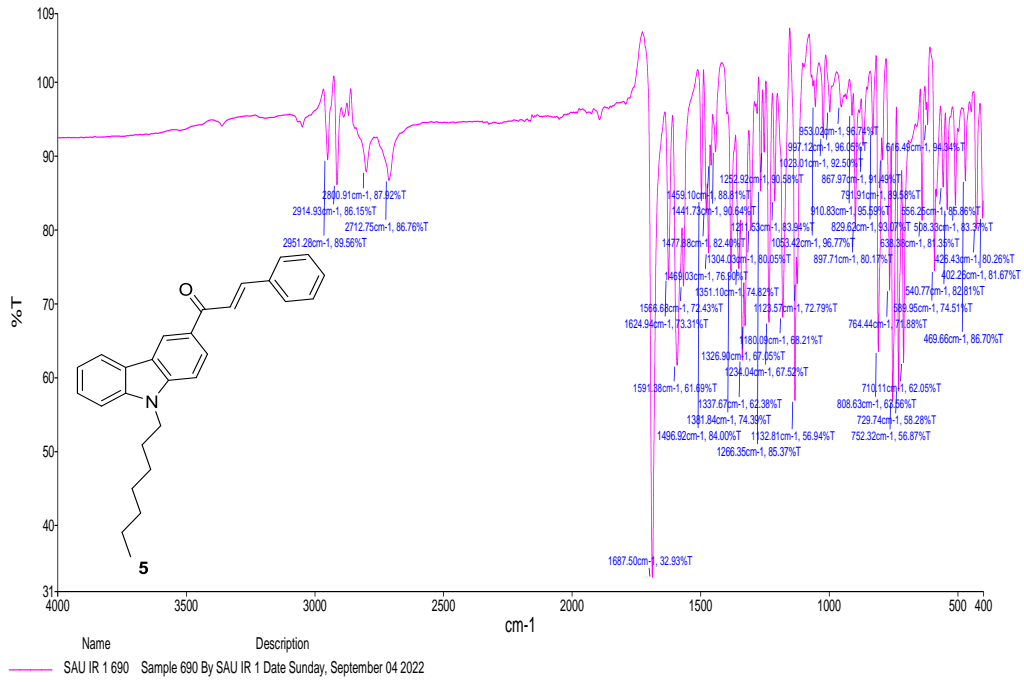
Şekil A.12. 4 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.



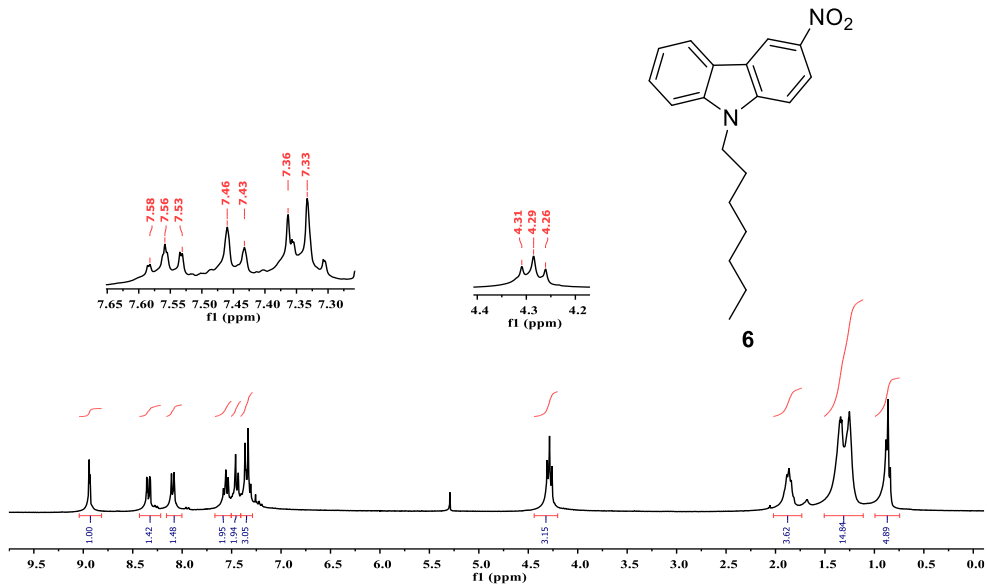
Şekil A.13. 5 nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



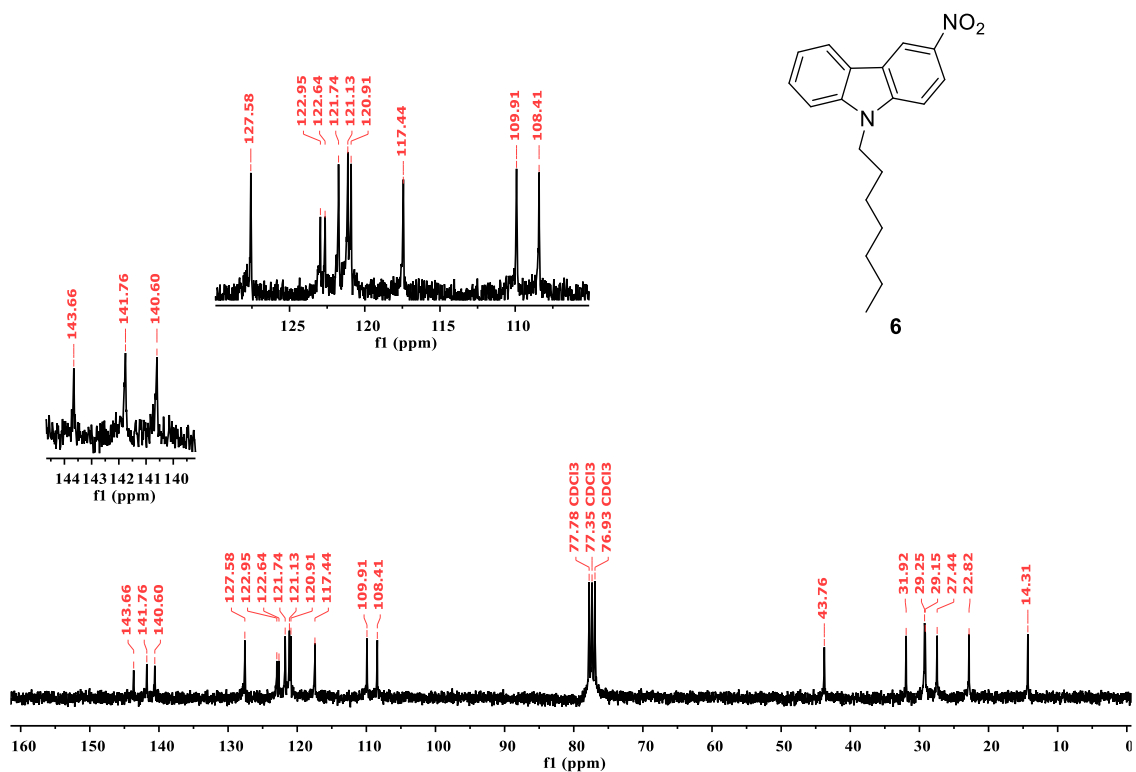
Şekil A.14. 5 nolu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃).



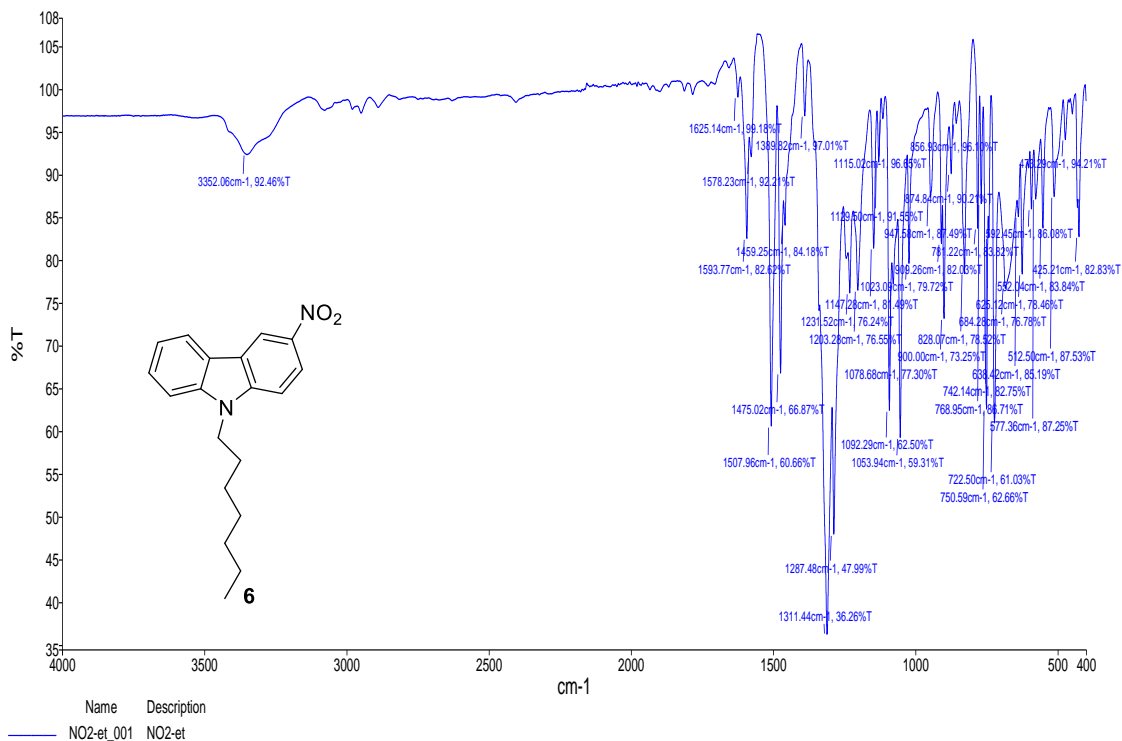
Şekil A.15. 5 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.



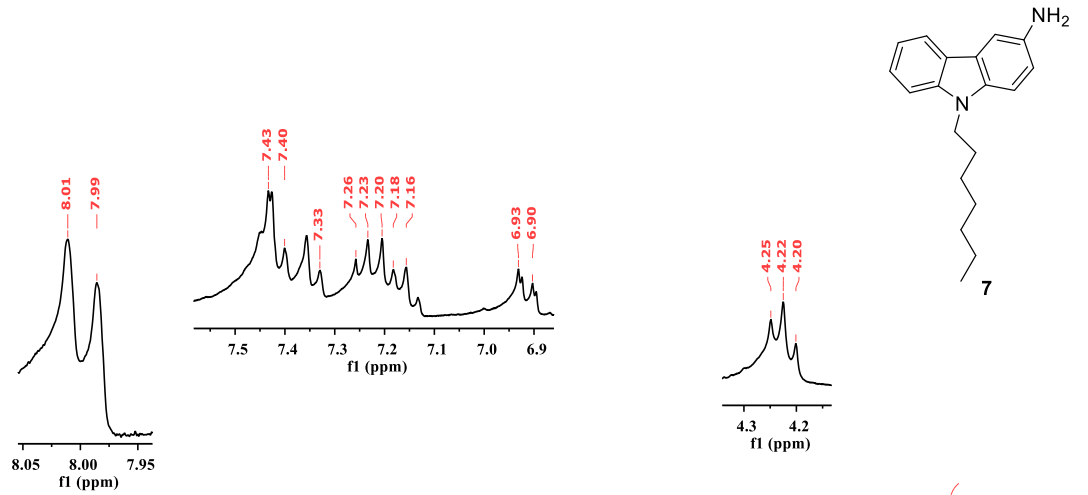
Şekil A.16. 6 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3).



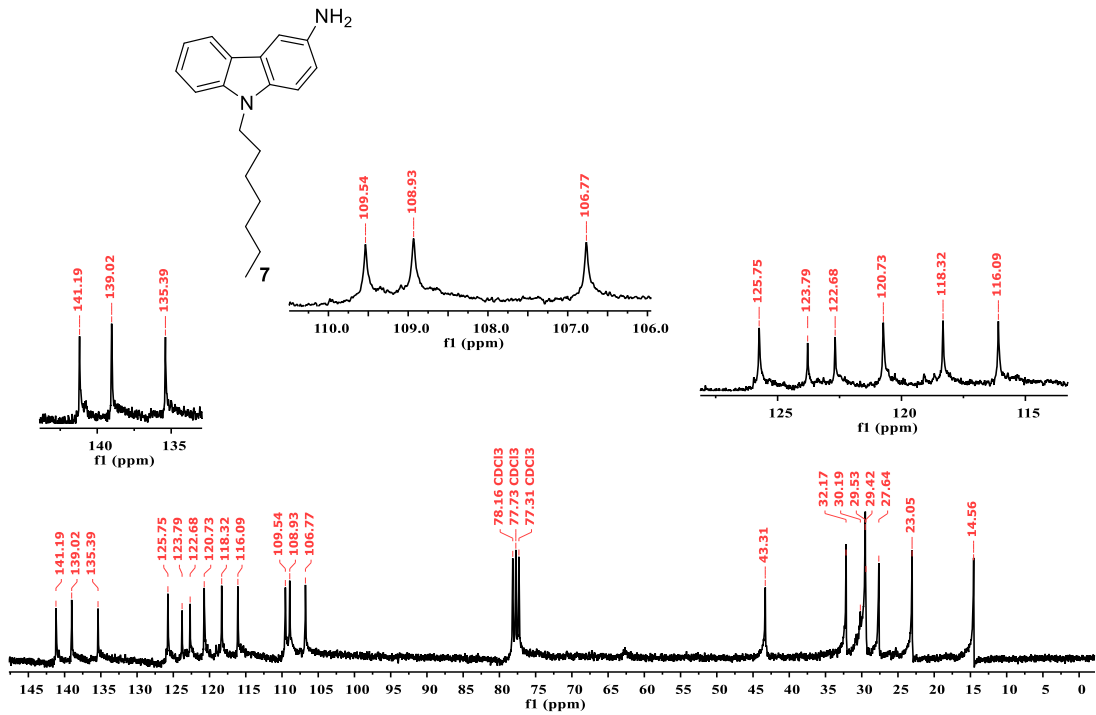
Şekil A.17. 6 nolu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃).



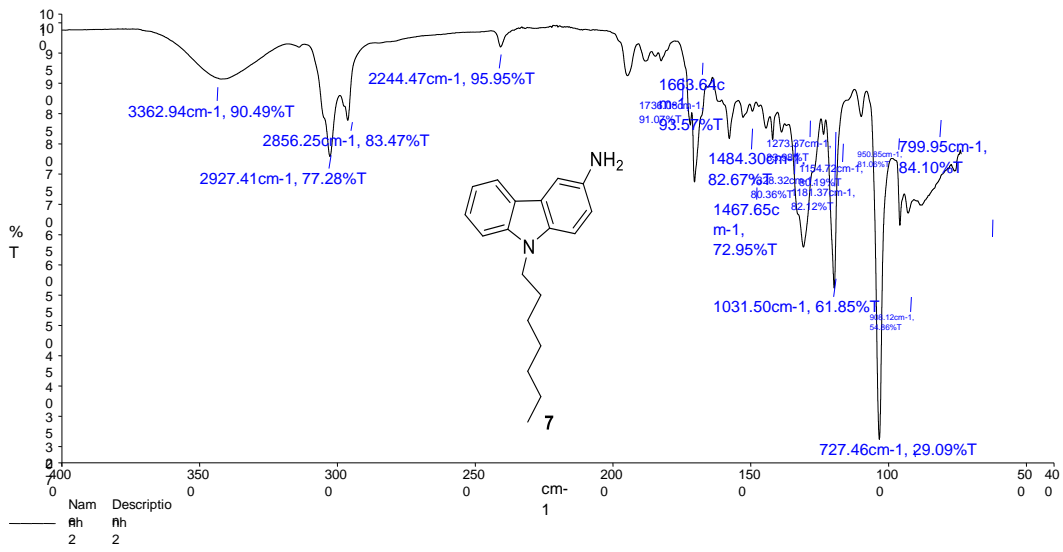
Şekil A.18. 6 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.



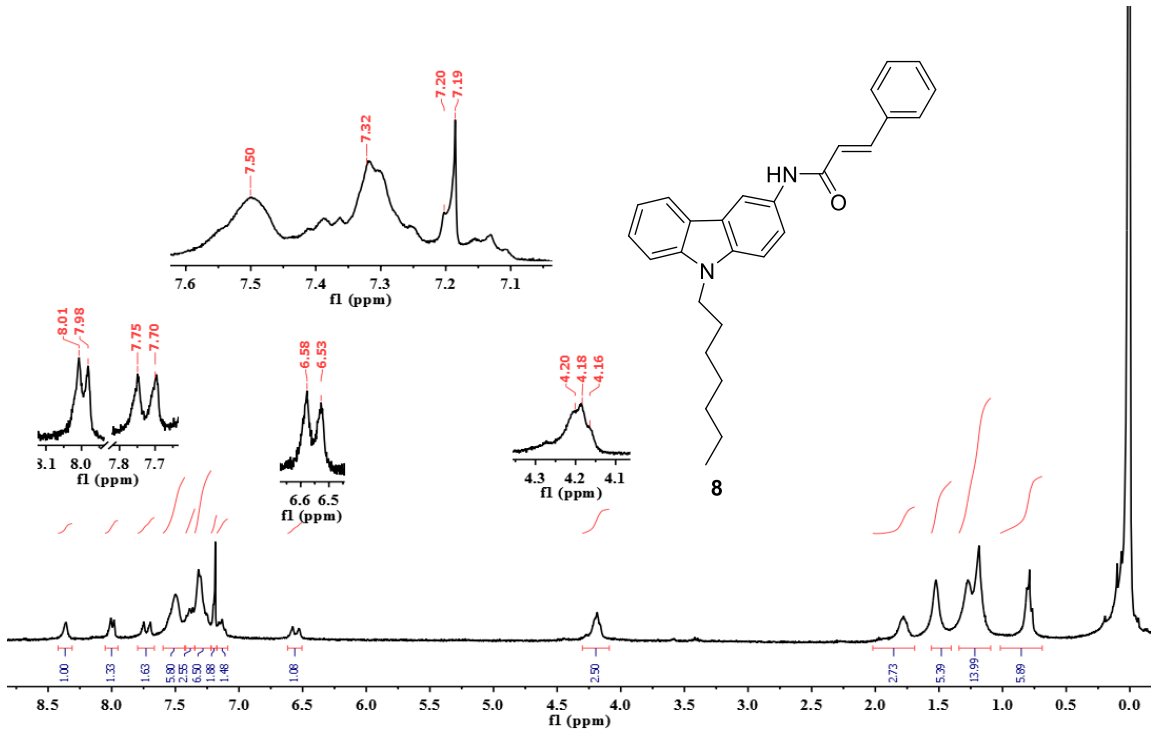
Şekil A.19. 7 nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



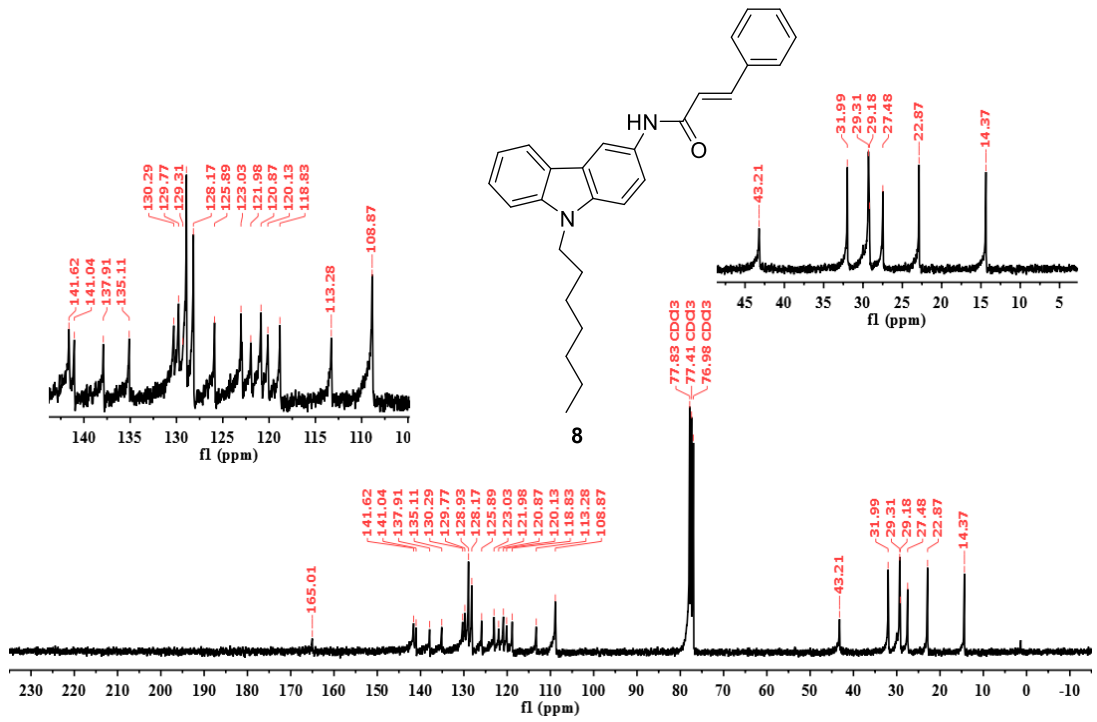
Şekil A.20. 7 nolu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃).



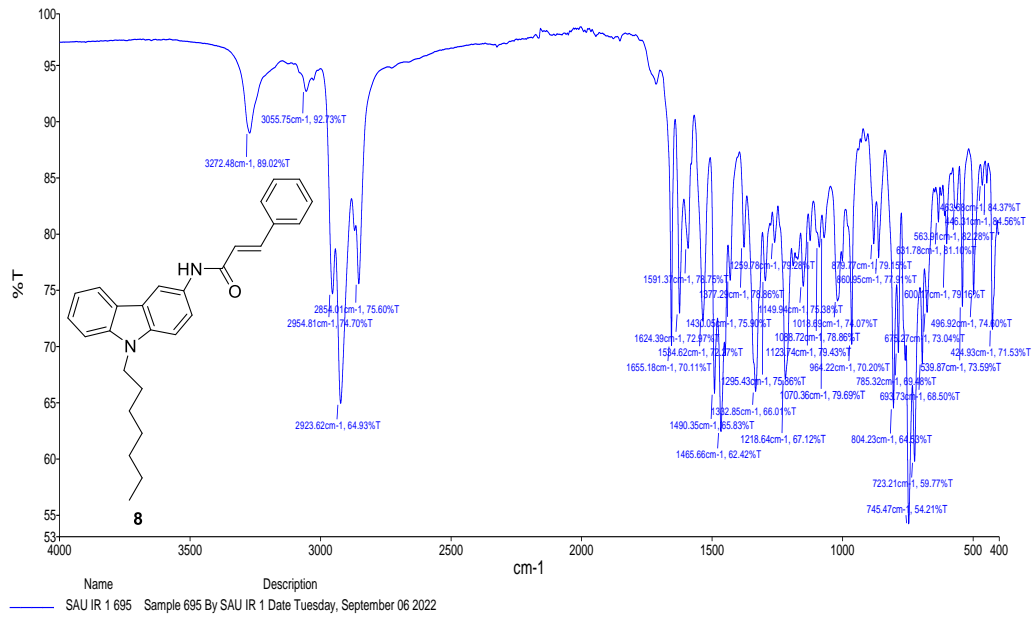
Şekil A.21. 7 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.



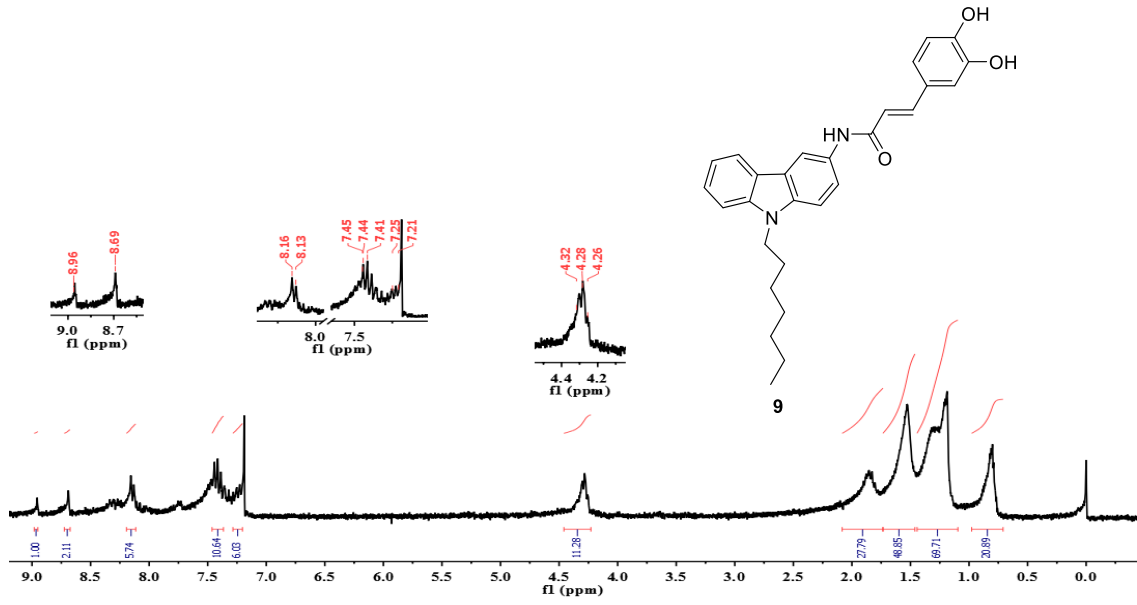
Şekil A.22. 8 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3).



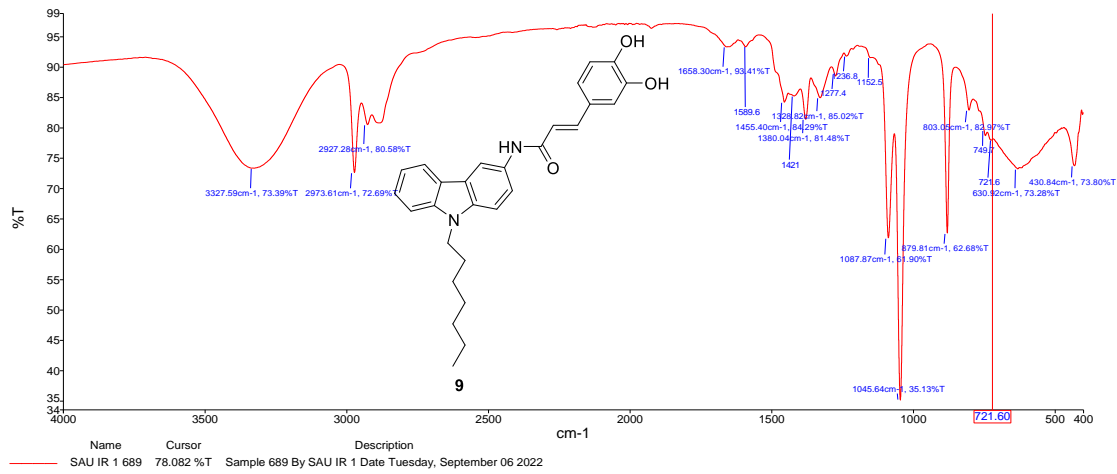
A.23. 8 nolu bileşğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).



Şekil A.24. 8 nolu bileşğin FT-IR spektrumu.



Şekil A.25. 9 nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



Şekil A.26. 9 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Rümeysa CAN

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2020, Sakarya Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü
- **Yüksek Lisans** : Devam ediyor, Sakarya Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, Kimya, Organik Kimya Bilim Dalı

MESLEKİ DENEYİM:

- 2018 (Mayıs-Haziran) yılında Sakarya Halk Sağlığı Laboratuvarında stajyer olarak çalıştı.

TEZDEN TÜRETİLEN ESERLER:

- Kurumsal (SAÜ BAP), Proje No: 2022-7-24-126, Şalkon İçeren Yeni Karbazol Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Yürütülen Kuruluş: Sakarya Üniversitesi, 07 Eylül 2022-(devam ediyor).
- Can,R., Karakılıç, E., Baran A. (2022, 3-5, Ağustos). Synthesis of New Carbazole Derivatives Containing Chalcone With Fluorescent Properties and Their Applications, Sözlü Sunum, *UBCAK 9. International Academic Studies Conference*, Bilecik, Turkey.

DİĞER ESERLER:

Kongreler

- Çol,S., Karakılıç, E., Can R. ve Baran A. (2021, 26-28, Şubat). Synthesis of New Haloconduritol Derivatives Biologically Active Against Glucosidase Enzymes, Sözlü Sunum, *USBİK 2021 Online International Congress on Natural Sciencess*, Kayseri, Turkey.

Projeler

- TÜBİTAK, 217Z043, Yeni Potansiyel İlaç Adayları Olarak Bazı C7N Tipi Yeni Kiral Aminokarbaşekerlerin Sentezi ve Onların Glikosidazlara ve alfa-Amilaz'a Karşı İnhibisyon/Aktivasyon Kinetik Parametrelerinin İncelenmesi, 1001 - Araştırma, Burslu, Sonuçlandı, ARDEB, KBAG - Kimya Biyoloji Araştırma Destek Grubu, Projeye Katılma/Ayrılma Tarihleri: 19.11.2019 - 01.05.2021, Proje Başlangıç/Bitiş Tarihleri: 01.05.2018 - 01.05.2021.
- Kapsamlı Bilimsel Destek Projeleri(KABDEP), 2022-6-23-61, Azido-Amino Yapılı Furanol ve Siklitollerin Sentezi, Amino Yapılı Yeni Kumarin Propları ve Bunların anti-diyabet, anti-tümör Aktivitele İnceleme ve Hücre Ortamlı Biyogörüntüleme Çalışmaları, Yürütülen Kuruluş: Sakarya Üniversitesi, 23 Eylül 2022-(devam ediyor).