

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ŞALKON ÜRE BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sedat SEVMEZLER

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU

Ocak 2011

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ŞALKON ÜRE BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sedat SEVMEZLER

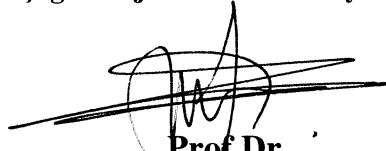
Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

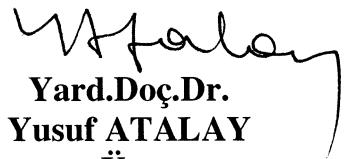
Bu tez 11 / 01 / 2011 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği ile kabul edilmiştir.



Doç.Dr.
Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU
Jüri Başkanı



Prof.Dr.
Salih Zeki YILDIZ
Üye



Yard.Doç.Dr.
Yusuf ATALAY
Üye

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmanın deneysel kısmı Fen-Edebiyat Fakóltesi Kimya Bölümü Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmayı büyük bir titizlikle yöneten, çalışma süresince yüksek bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU'na teőekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca bana sürekli destek olan Sayın Doç. Dr. Mustafa ARSLAN, Yard. Doç.Dr. Mustafa ZENGİN, teővik ve tavsiyelerini esirgemeyen tüm Kimya Bölümü öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Deneysel çalışmalarda bilgi ve tecrübesinden yararlandığım Arř. Gör. Fatih SÖNMEZ'e çok teşekkür ederim.

Laboratuvarda beraber çalıştığım ve yardımını esirgemeyen Arř. Gör. Hayriye GENÇ'e, yüksek lisans öğrencileri Tuna DEMİRCİ, Fatma ÇELİK'e teşekkür ederim.

Bu çalışmam başta olmak üzere yıllarca yanımda olan ve maddi, manevi bana destek veren aileme sevgi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
TABLO.....	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY.....	x
BÖLÜM 1. GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2. GENEL BİLGİ.....	2
2.1. Flavonoidler.....	2
2.1.2. Flavonoidlerin biyosentezi.....	4
2.1.3. Flavonoidlerin biyolojik önemi.....	6
2.2. Şalkonoidler.....	7
2.2.1. Şalkonoidlerin yapı çeşitliliği.....	7
2.3. Şalkonlar.....	9
2.3.1. Basit şalkonlar.....	11
2.3.2. Kinoşalkonlar.....	15
2.3.3. Alkillenmiş şalkonlar.....	15
2.3.4. β -Şalkonlar.....	16
2.3.5. β -Metoksişalkonlar.....	17
2.4. Şalkonların Sentezi.....	17
2.4.1. Sulu NaOH varlığında yapılan sentezler.....	22
2.4.2. Sulu KOH varlığında yapılan sentezler.....	23
2.4.3. Baz ve katalizör kullanımı ile yapılan sentezler.....	23

2.4.4. Friedel-Crafts açılması ile yapılan sentezler.....	25
2.5. Şalkonların Reaksiyonları	25
2.5.1. Şalkonların katılma reaksiyonları.....	26
2.5.2. Şalkonların indirgenme reaksiyonları	26
2.5.3. Şalkonların halka oluşturma reaksiyonları	27
2.6. Şalkonların Biyolojik Aktiviteleri	28
2.7. Üre ve Özellikleri	30
BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOD	34
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar	34
3.2. Deneysel Çalışmalar.....	34
3.2.1.Yöntem A: Şalkon türevlerinin sentezi	34
3.2.2.Yöntem B: Şalkon Türevlerinin İndirgenmesi	35
3.2.3.Yöntem C: Şalkon üre türevlerinin sentezi	36
BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR	37
4.1. Nitroşalkon türevlerinin sentezi	37
4.2. Aminoşalkon türevlerinin sentezi.....	39
4.3. Üre türevlerinin sentezi	40
BÖLÜM 5. SONUÇLAR.....	49
BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER	53
KAYNAKLAR.....	55
EKLER.....	59
ÖZGEÇMİŞ	115

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Ar-	: Aromatik
°C	: Santigrat derece
d	: dublet (ikili)
dd	: dubletin dubleti
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsulfoksit
g	: gram
Gly	: Glikozil
Hz	: Hertz
M	: multiplet (çoklu)
mg	: miligram
MHz	: Megahertz
mL	: mililitre
mmol	: milimol
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
PKC	: Protein Kinaz C-theta
ppm	: milyonda bir
s	: singlet (tekli)
THF	: Tetrahidrofuran
UV	: Ultra viole
δ	: kimyasal kayma

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Flavonoidlerin ana iskeletini oluşturan 1,3-Difenilpropan yapısı.....	2
Şekil 2.2.	Flavonoidlerin yapılarında substituentlerin en yaygın yerleşme pozisyonları.....	4
Şekil 2.3.	Flavonoidlerin biyosentezi.....	5
Şekil 2.4.	Biyolojik aktivite gösteren bazı flavonoidler.....	6
Şekil 2.5.	Şalkan ve Şalkon moleküllerinin yapısı.....	7
Şekil 2.6.	α -Şalkanol ve β '-Şalkanol molekül yapıları.....	8
Şekil 2.7.	α -Şalkanon ve β '-Şalkanon molekül yapısı.....	8
Şekil 2.8.	Şalkon yapısı.....	9
Şekil 2.9.	2',2'-dihidroksişalkon ve 4',4'-dihidroksişalkon molekül yapısı.....	12
Şekil 2.10.	2',4'-dihidroksişalkon da molekül içi hidrojen bağı oluşumu.....	12
Şekil 2.11.	İzoliquiritigenin yapısı.....	12
Şekil 2.12.	A halkası floroglusinol yapılı şalkon türevleri.....	14
Şekil 2.13.	Ocanin in yapısı.....	14
Şekil 2.14.	Pedisinin ve metilpedisinin molekül yapısı.....	15
Şekil 2.15.	O-metillenmiş şalkon türevi.....	16
Şekil 2.16.	Prenillenmiş ve geranillenmiş şalkonlar.....	16
Şekil 2.17.	β -şalkonlar.....	16
Şekil 2.18.	β -Metoksişalkonlar.....	17
Şekil 2.19.	Şalkonların sentez mekanizması.....	18
Şekil 2.20.	Şalkonların dibromo türevinin oluşumu ve yapısı.....	19
Şekil 2.21.	Şalkonların trimetoksi ve bromlu türevlerinin oluşumu ve yapısı.....	20
Şekil 2.22.	Bazı halojenli şalkon türevleri.....	20
Şekil 2.23.	Halojenli şalkonların sikilizasyon ürünlerinin oluşumu ve yapısı.....	21
Şekil 2.24.	Bazı şalkon türevleri.....	21
Şekil 2.25.	Şalkon sentez yöntemleri.....	22
Şekil 2.26.	Sulu NaOH lı ortamda şalkon türevlerinin sentezi.....	22

Şekil 2.27.	Sulu KOH lu ortamda şalkon türevlerinin sentezi.....	23
Şekil 2.28.	Katalizörlü şalkon sentezi.....	24
Şekil 2.29.	Tiyonil klorür(SOCl ₂) lü şalkon oluşumu.....	24
Şekil 2.30.	Çeşitli katalizörlerle şalkon sentezi.....	25
Şekil 2.31.	Friedel Crafts açılması yoluyla şalkon sentezi.....	25
Şekil 2.32.	Şalkonların reaksiyonları.....	26
Şekil 2.33.	Şalkonların katılma reaksiyonları.....	26
Şekil 2.34.	Şalkonların LiAlH ₄ kullanarak indirgenme reaksiyonu.....	27
Şekil 2.35.	Şalkonların InCl ₃ /NaBH ₄ -CH ₃ CN sistemi ile indirgenme reaksiyonu.....	27
Şekil 2.36.	Şalkonların t-BuOK varlığında halka oluşturma reaksiyonları.....	27
Şekil 2.37.	Şalkonların halka oluşturma reaksiyonları.....	28
Şekil 2.38.	5-fluoro-3,4-dihidroksi-2',4'-dimetoksisalkonun molekül yapısı.....	29
Şekil 2.39.	2',5' dihidroksisalkon türevlerinin molekül yapısı.....	30
Şekil 2.40.	Wöhler üre sentezi.....	30
Şekil 2.41.	İzosiyanattan sübstitüe üre sentezi.....	31
Şekil 2.42.	1,3-disübstitüe üre veya tioüre sentezi.....	32
Şekil 2.43.	Karbamatlardan üre sentezi.....	32
Şekil 2.44.	PdI ₂ katalizörü ile 1,3-disübstitüe üre sentezi.....	32
Şekil 2.45.	Şalkon türevlerinin sentez yöntemi.....	34
Şekil 2.46.	Şalkon türevlerinin indirgenme yöntemi.....	35
Şekil 2.47.	Üre türevlerinin sentez yöntemi.....	36
Şekil 2.48.	Sentezlenen üre bileşiklerinin genel yapısı.....	49

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1.	Flavonoidlerin hetero halkadaki –C3-yapısına göre sınıflandırılması..3
Tablo 2.2.	Şalkononaringene ve naringenin yapısı.....11
Tablo 2.3.	Son yıllardaki üre uygulamaları.....33
Tablo 5.1.	Sentezlenen üre bileşiklerinin yerleşim tablosu.....49

ÖZET

Anahtar kelimeler: Flavonoid, Şalkon sentezi, Üre

Şalkonoidler, molekül yapılarında C6-C3-C6 karbon iskeletine sahip, iki aromatik halkalı flavonoid grubuna ait bileşiklerdir. Şalkon türevlerinin yapısına izosiyanat gruplarının bağlanması halinde çeşitli biyolojik etkiler gösterme olasılığının yüksek olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada üre grubu içeren şalkon moleküllerinin farklı türevlerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir. İlk olarak asetofenon'la nitrobenzaldehit reaksiyona sokularak nitroşalkon bileşikleri sentezlenmiştir. Bu bileşikler $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ile reaksiyonu sonucu nitro grubu indirgenmiş ve böylece amino-şalkon oluşumu sağlanmıştır ve son olarak çeşitli izosiyanatlarla amino-şalkonlar reaksiyona sokulmuş ve böylece üre türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen ürünlerin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR'leri alınarak yapıları doğrulanmıştır.

THE SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF CHALCONE UREA COMPONENTS

SUMMARY

Key Words: Flavonoid, Chalcone sythesis, Urea

Chalcones containing C6-C3-C6 carbone skeleton in their moleculer structures are two aromatic ring compounds in flavonoid family. In the fact that chalcone derivations structures bound with isocyanate groups, it's considered that varieties of biological activity will be higher. In this work, it is aimed to synthesize different derivations of chalcone moleculers consisting of ureatic groups. Initially acetophenone with nitrobenzaldehyde reacts and nitro chalcone compounds are synthesized. After these compounds reacts with $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and reduced nitro group, aminochalcone is obtained. Consequently, varieties of isocyanate react with amino chalcone and by this way, ureatic compounds are synthesized. ^1H NMR, ^{13}C NMR and IR spektrums of all the final products have been elucidated.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Flavonoidler çoğu bitkinin tohum, yaprak, meyve ve çiçeklerinde yoğun olarak bulunan doğal bileşiklerdir. Flavonoidlerin hidroksil radikallerini, süperoksit anyonlarını ve lipit peroksi radikallerini yakaladığı, bu yüzden de çok iyi bir antioksidant olduğu çeşitli araştırmalar sonunda tespit edilmiştir [1].

Şalkonoidler, molekül yapılarında C6-C3-C6 karbon iskeletine sahip, iki aromatik halkalı bileşiklerdir. Bu bileşiklere, piran halkası açılmış flavonoidler olarak bakılabilir. Şalkonoidler her ne kadar flavonoid değilse de, biyogenetik ve kimyasal yönden flavonoidlere çok yakın olduklarından bu sınıfa dahil edilirler [1].

Şalkonoidler suni tatlandırıcı, ısı ve ışığa karşı koruyucu ve başka amaçlarla kullanılırlar.

Bitkilerde yaygın olarak bulunmakla birlikte, miktarlarının az oluşu ve önemli farmakolojik aktivitelere sahip olmaları araştırmacıları bu bileşiklerin sentezine yöneltmiştir.

Ayrıca doğal bileşik olan sübstitüe üreler potansiyel kemoterapötik [2], HIV proteaz inhibitörü [3], herbisit ve antifungal özellik gösterirler ve farklı total sentezlerde ara ürün olarak kullanılırlar. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda farklı üre türevlerinin dopamin hidroksilaz inhibitörü ve dopaminin norepineprine çevriminde anahtar enzim olduğu bulunmuştur [2].

Şalkon türevlerinin yapısına izosiyanat gruplarının bağlanması halinde çeşitli biyolojik etkiler gösterme olasılığının yüksek olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada üre grubu içeren şalkon moleküllerinin farklı türevlerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİ

2.1. Flavonoidler

Flavonoidler bitkilerden izole edilen bileşikler olup doğada yaygın olarak bulunurlar. Genellikle meyve, sebze, tohum, çiçek ve yapraklarda rastlanır. Geleneksel tıpta son yirmi yılda flavonoidlere karşı ilgi artmış ve yapılan araştırmalar sonucu flavonoidlerin çok yönlü biyokimyasal ve farmakolojik aktivitelere sahip oldukları belirlenmiştir.

Son yıllarda flavonoidlerin endüstrinin çeşitli alanlarında kullanılması için yürütülen araştırmaların sayısı artmaktadır. Bu bileşiklerin antioksidant özellikleri, çeşitli ürün ve malzemeleri boyama yetenekleri, metallere bileşik oluşturma ve tabaklama maddelerinin bileşenine katılmalarından dolayı, besin, tekstil, deri, metalurji, tıp, ziraat ve benzer alanlarda kullanılma olasılıkları artmaktadır [1].

2.1.1. Flavonoidlerin yapı özellikleri ve sınıflandırılması

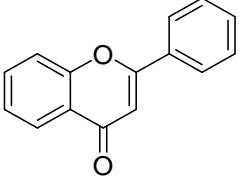
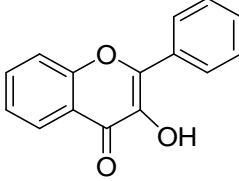
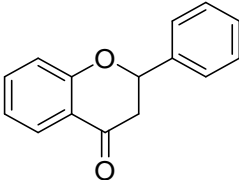
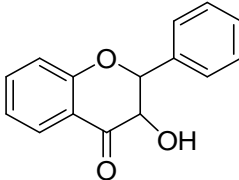
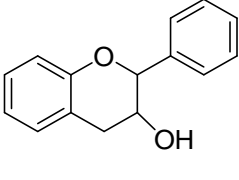
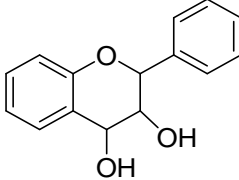
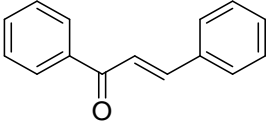
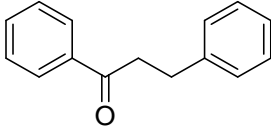
Günümüze kadar bitkilerden izole edilen 4000'den fazla flavonoid kökenli bileşik bilinmektedir [4]. Flavonoidlerin karbon iskeletini, iki fenil halkasının propan zinciri ile birleşmesinden oluşan ve 15 karbon atomu içeren, difenilpropan (C₆-C₃-C₆) yapısı oluşturur (Şekil 2.1).

Şekil 2.1 Flavonoidlerin ana iskeletini oluşturan 1,3 difenilpropan yapısı

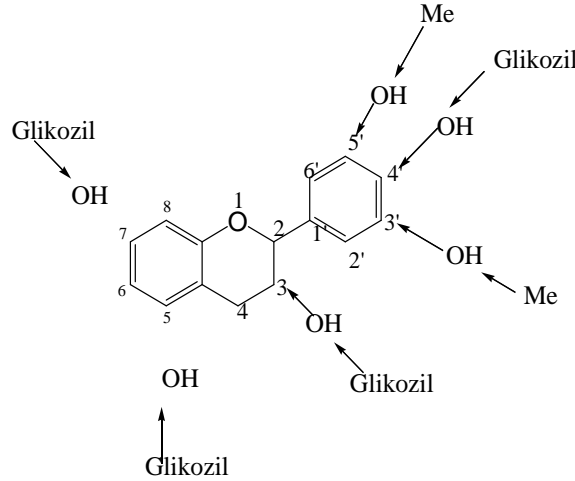
Difenil propan iskeleti içeren doğal bileşikler, fenil gruplarının propan zincirine bağlanma pozisyonlarına göre flavonoid, izoflavonoid ve neoflavonoidler olmak

üzere üç ana grupta toplanırlar. Bu grupların her biride çeşitli alt sınıflara ayrılırlar. Flavonoid yapılarında C3-sisteminin oluşturduğu heterosiklik halka değişik yükseltgenme derecelerinde bulunabilir. Buna bağlı olarak bilinen flavonoid sınıflarından bazıları Tablo 2.1’de verilmiştir [1].

Tablo 2.1 Flavonoidlerin hetero halkadaki –C3-yapısına göre sınıflandırılması

 <p>Flavonlar</p>	 <p>Flavonoller</p>
 <p>Flavanonlar</p>	 <p>Flavanonoller</p>
 <p>Flavon-3-oller</p>	 <p>Flavan-3,4-dioller</p>
 <p>Kalkonlar</p>	 <p>Dihidrochalkonlar</p>
<p>Antosiyanidinler</p>	<p>Auronlar</p>

Flavonoidlerin yapı çeşitliliği sadece difenilpropan iskeletinin farklı yapılarda düzenleme özelliği ile sınırlı değildir. Aynı zamanda aromatik halkalara bağlı sübstituentlerin sayısı, türü ve pozisyonları flavonoidlerin yapı çeşitliliğine neden olan faktörlerdendir. Genel olarak yerleşme pozisyonları Şekil 2.2 de verilmiştir [1].

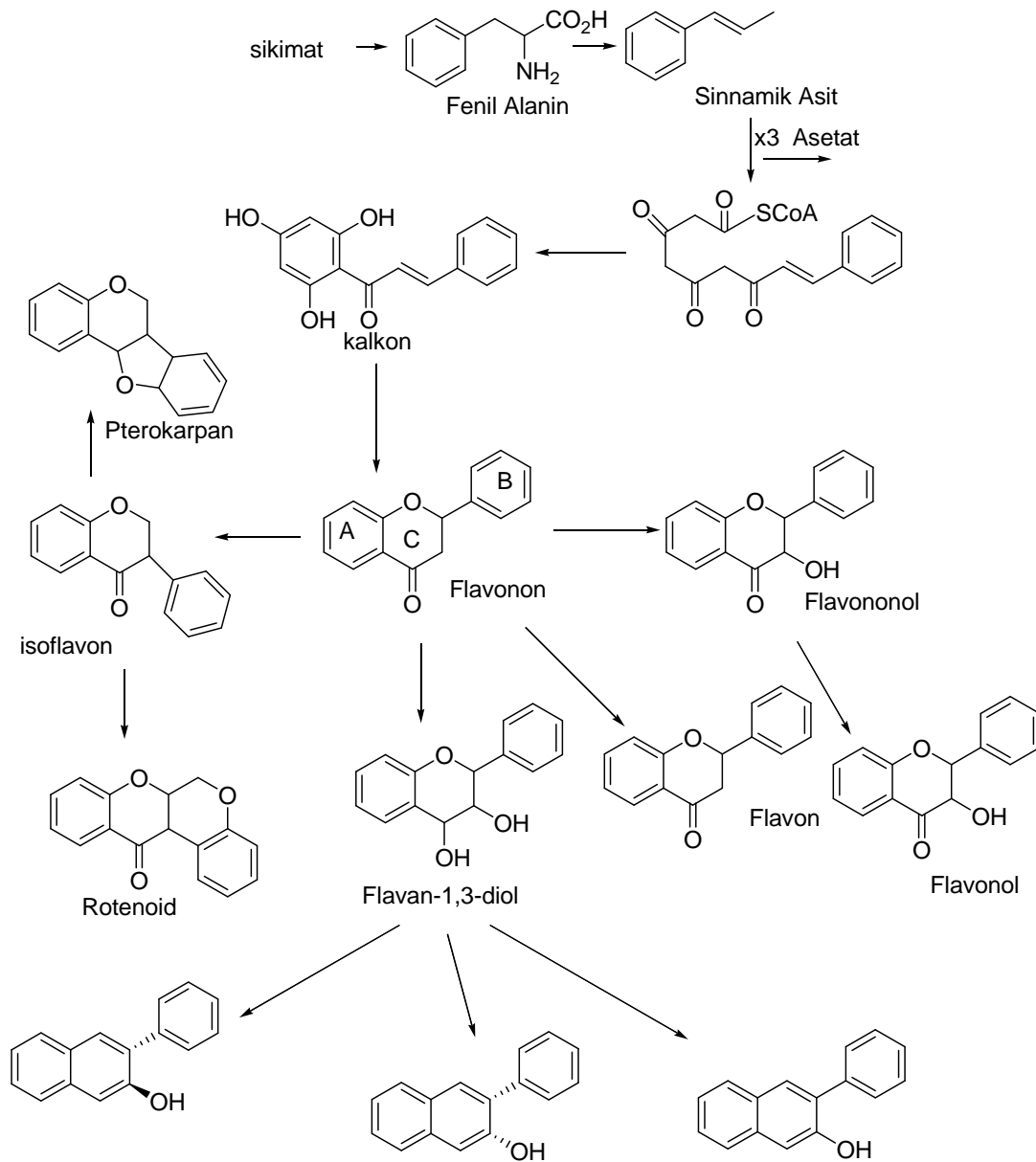


Şekil 2.2 Flavonoidlerin yapılarında substituentlerin en yaygın yerleşme pozisyonları

2.1.2. Flavonoidlerin biyosentezi

Flavonoidler bitkilerin fotosentezle oluşturdukları ve hayatsal gereksinimleri için kullandıkları karbonhidratlar, aminoasitler v.b gibi birincil metabolitlerden türeyen ikincil metabolitlerdir [5].

Biyosentez araştırmalarından elde edilen bilgilere göre flavonoidlerin A halkasının asetil koenzim-A moleküllerinden veya üç molekül malonil koenzim A dan, B ve C halkalarının ise şikimik asit üzerinden oluşan sinamik asit gibi fenil propanoid bileşiklerinden meydana geldiği saptanmıştır. A halkasını meydana getiren asetat üniteleri ile B ve C halkalarını meydana getiren fenil propanoid bileşiklerinin kondensasyonu ile şalkonlar oluşur [6]. Yükseltgenme, indirgenme, alkilasyon, açılasyon ve düzenlenme gibi esas iskelet üzerinde değişikliklerle oluşan flavonoidlerin biyosentezi Şekil 2.3’de verilmiştir [7,8,9].

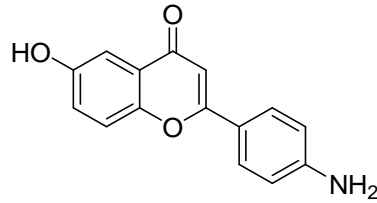


Şekil 2.3. Flavonoidlerin biyosentezi

2.1.3. Flavonoidlerin biyolojik önemi

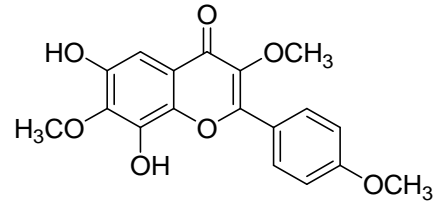
Flavonoidlerin bitkileri UV ışınlarından koruma ve renk verme gibi özellikleri olduğu tesbit edilmiştir. Bundan dolayı kozmetik ürünlerde özellikle koruyucu kremlerde katkı maddesi olarak kullanılmaktadırlar [10]. Enerjinin dönüşümüne ve büyüme hormonlarına etki ederler. Ayrıca solunumu ve fotosentezi düzenleme ve bulaşıcı hastalıklara karşı savunma fonksiyonlarına sahiptirler [11].

Flavonoidler serbest radikalleri tutma ve antioksidan özellikleri ile farmakolojik öneme sahip enzim ve reseptör sistemleri ile etkileşmektedir (Şekil2.4) [12]. Flavonoidlerin aromataz inhibitörü [13-14], oksidoredüktaz inhibitörü [15], protein trozin kinaz inhibitörü [16] olarak aktive gösterdiği tubulin polimerizasyonu inhibe ettiği görülmüştür. Flavonoidlerin en aktif alanını insanlara sağladığı katkılar oluşturmaktadır. Ayrıca flavonoidlerin antioksidan, antibakteriyel, antikanserojenik ve antiinflamatuvar etkiler gösterdiği tesbit edilmiştir [12].



4- Amino-6-hidroksiflavon

Seçici PTK inhibitör



Santin

PKC inhibitörü



Antiinflamatuvar

Şekil 2.4. Biyolojik aktivite gösteren bazı flavonoidler

2.2. Şalkonoidler

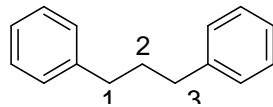
Şalkonoidler, molekül yapılarında C6-C3-C6 karbon iskeletine sahip, iki aromatik halkalı bileşiklerdir. Bu bileşiklere piran halkası açılmış flavonoidler olarak bakılabilir. Şalkonoidler her ne kadar flavonoid değilse de, biyogenetik ve kimyasal yönden flavonoidlere çok yakın olduklarından bu sınıfa dahil edilirler.

Şalkonoidlerin biyosentez sırasında farklı flavonoid gruplarının önceli oldukları düşünülür. Asit etkisiyle şalkonoidler kolayca uygun flavononlara dönüşürler [1].

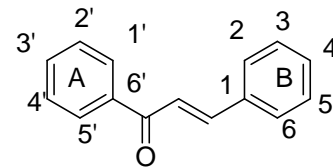
Şalkonoidlerin bazı üyeleri geniş spektruma sahip biyolojik aktivite gösterirler. Şalkonoidler suni tatlandırıcı, ısı ve ışığa karşı koruyucu ve başka amaçlarla kullanılırlar. Şalkonoid terimi, 1,3-difenilpropan ve buna olefinik bağ, keto ve/veya hidroksil grubu takılması ile değiştirilmiş karbon iskeleti içeren tüm bileşikler için kullanılır. 1,3-difenilpropan iskeletinin modifikasyonuna bağlı olarak şalkonoidler birkaç gruba ayrılırlar.

2.2.1. Şalkonoidlerin yapı çeşitliliği

Şalkonoidlerin en yaygın grubu, 1,3-difenilpropan iskeletinin propan zincirine çift bağ ve karbonil grubu takılmasından oluşan, 1,3-diarilprop-2-en-1-on karbon iskeleti içeren şalkonlardır (Şekil 2.5).



1,3 difenil propan (Şalkan)



1,3-Diarilprop-2-en-1-on (şalkon)

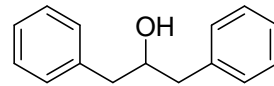
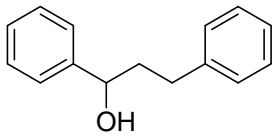
Şekil 2.5. Şalkan ve şalkon moleküllerinin yapısı

Şalkon yapısındaki C3-zincirinin merkezi karbon atomu C- α , aromatik halkalara bitişik karbon atomları ise C- β (B halkasına bitişik) ve C- β' (A halkasına bitişik) olarak gösterilir. Yapıdaki C- β' atomuna bağlı halka A, C- β atomuna bağlı olan halka

ise B olarak gösterilir. A halkasının karbon atomları üssü ('), B halkasınıninkiler ise asal rakamlarla numaralandırılırlar.

Şalkonoidlerin adlandırılması flavonoidlerinkine benzer. Şöyle ki, C3-zincirinde olefinik bağ ve keto grubu içermeyen, yani 1,3-diarilpropan iskeletine sahip şalkonoidler "şalkan" olarak isimlendirilirler.

Şalkanların 1,3-difenilpropan-1-ol ve 1,3-difenilpropan-2-ol karbon iskeleti içeren hidroksi türevleri "şalkanol" olarak adlandırılırlar. Şalkanollerin adlandırılmasında, yapıda bulunan hidroksil grubunun pozisyonunu göstermek için, α ve β' önekleri kullanılır. Şöyle ki, 1,3-diarilpropan-1-ol türevleri β' -şalkanol, 1,3-diarilpropan-2-ol türevleri ise α -şalkanol olarak isimlendirilir (Şekil 2.6).



1,3 diaril propan-1-ol (β' -salkanol)

1,3 diaril propan- 2-ol (α -salkanol)

Şekil 2.6. β' -Şalkanol ve α -şalkanol molekül yapıları

Şalkan yapısındaki C3-zincirinin her hangi bir karbon atomuna keto grubu bağlanmasından oluşan bileşiklere şalkanonlar denir. C3-zincirinde C-1 pozisyonu keto grubu içeren şalkanonlara 1,3-diarilpropan-1-on (β' -şalkanonlar) veya dihidroşalkonon, C-2 pozisyonunda keto grubu bulunan şalkanonlara ise 1,3-diarilpropan-2-on veya α -şalkanonlar denir (Şekil 2.7).

1,3 diaril propan-1-on

1,3 diaril propan-2-on

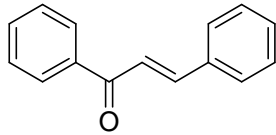
Şekil 2.7. β' -Şalkanon ve α -şalkanon molekül yapısı

2.3. Şalkonlar

Şalkonlar iki aromatik halkanın birbirine, üç karbonlu α,β -doymamış karbonil köprüsü ile bağlı olduğu bileşiklerdir.

Doğada Acanthaceae, Compositae, Leguminosae, Liliaceae, Oxalidaceae, Scrophulariaceae gibi birçok familya bitkisinde bulunur ve flavonoidlerin biyosentezinde önemli rol oynar.

Şalkonların ilk üyesi olan ve bu sınıfa adını veren şalkon 1,3-difenil-2-propen-1-on (Şekil 2.8) = benzilidenasetofenon yapısında, doğal olarak bulunmayan sentetik bir maddedir.



Şekil 2.8. Şalkon yapısı

Bu molekülün erime noktası 57-58 °C'dir ve eter, kloroform, karbon sülfür ve benzende çözünür, etanolde az çözünür, petrol eterinde çok az çözünür. Doğal ya da sentetik şalkonların normal koşullarda kararlı yapılarının genel olarak trans şekil olduğu literatürde bildirilmektedir [17].

Şalkon terimi 1,3-diarilprop-2-en-1-on iskeleti içeren tüm bileşikleri kapsar. Bu bileşiklerin karakteristik özellikleri, propan zincirinde olefinik bağ ve keto grubunun bulunmasıdır.

Hem doğal hem de sentetik olarak elde edilebilen şalkonlar flavonoid ailesine üye bileşikler olup geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahiptirler [18]. Bu yüzden, son yıllarda şalkon ve türevleri yoğun bir ilgi odağı olmuş ve özellikle biyolojik aktivite üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Şalkonlar, yenilebilir bitkilerde bol olan flavonoid ve izoflavonoidlerin öncüsü sayılırlar. Yapılan çalışmalar şalkonların, antibakteriyel, anti-sıtma, antihelminitik, amoebicidal, antiülser, antiviral, böcek

öldürücü, antiprotozoal, antikanser, antiinflamatuvar, sitotoksik, anti-HIV aktivitesi gösterdikleri ve immunosuppressive bakımından geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahip olduklarını göstermektedir [18]. Örneğin, (E)-1-(4'-hidroksifenil)but-1-en-3-on'un antitümör aktivite gösterdiği, 2'-oksijenlenmiş şalkon türevlerinin, MCF-7 insan meme kanseri hücrelerine ve tüberküloza karşı inhibe edici etkisinin olduğu belirlenmiştir.

Şalkonlar, tıbbi terapinin yanı sıra polimerlerde UV-absorpsiyon filtresi olarak, farklı tipteki optik materyallerde ve holografik kayıt teknolojisi gibi pek çok uygulama alanında da kullanılmaktadırlar [19].

Ayrıca, özellikle hidroksi grubu içeren şalkonlar, gıda endüstrisinde anti-oksidant, tatlandırıcı ilaç, kozmetikte güneşten koruyucu madde ve fotografik emülsiyon ajanı olarak da kullanılmaktadırlar.

Literatürlerden de görüleceği gibi endüstri sektöründe değişik uygulama alanlarına sahip olan ve gösterdikleri biyolojik aktivitelerle ön plana çıkan şalkonlar oldukça önemli bileşikler arasındadır. Bu nedenle şalkon türevlerinin sentezi, özelliklerinin belirlenmesi ve uygulama alanlarının genişletilmesi güncel ve önemli bir konudur.

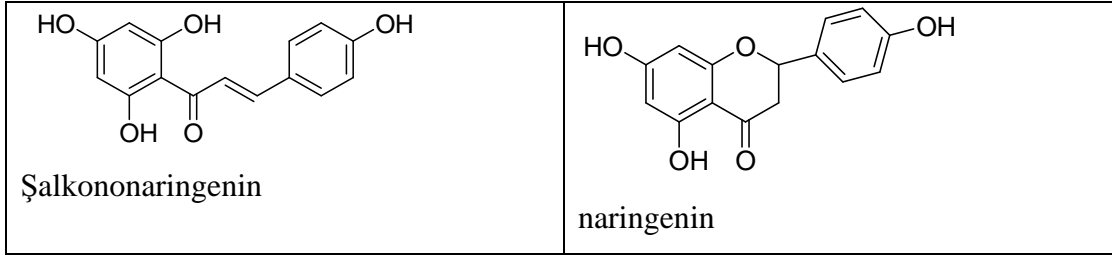
Ayrıca, şalkonların yapılarında α,β -doymamış sistem (birim) içermeleri onları kimyasal olarakta önemli kılmaktadır ve çok sayıda hetero halkalı bileşiğin sentezinde çıkış maddesi olarak kullanılmaktadırlar. Bu açıdan şalkonlar, karbonkarbon, karbosülfür ve karbon-azot bağı oluşturmak için ideal bileşiklerdir.

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

Şalkonlar ve dihidroşalkonlar (şalkanonlar), flavonoidlerin heterosiklik C halkasına sahip olmayan bir sınıfıdır. Şalkon yapısındaki A halkası biyosentetiksel olarak heterosiklik flavonoidlerin A halkasına, B halkası ise flavonoidlerin B halkasına

eşdeğerdir. Bu ilişki daha açık olarak 2',4',6',4-tetrahidroksi-şalkonun (şalkononaringenin) 5,7,4'- trihidroksiflavanona (naringenine) dönüşmesinde izlenilebilir.

Tablo 2.2. Şalkononaringene ve naringenin yapısı



Şalkonlar 1,3-diarilprop-2-en-1-on iskeletine farklı süstitüentlerin bağlanmasından dolayı birkaç gruba ayrılırlar.

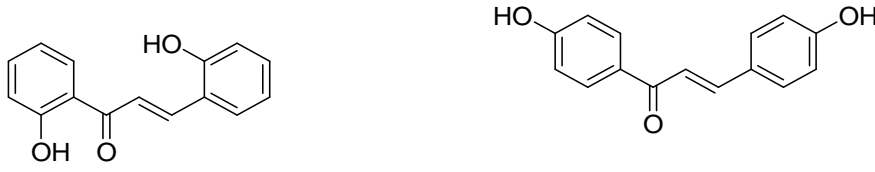
2.3.1. Basit şalkonlar

Basit şalkonlar, 1,3-diarilprop-2-en-1-on iskeleti içeren şalkon türevleridir ve bitki aleminde yaygındırlar. Basit şalkonların A veya B yada her iki halkada çeşitli süstitüent (-OH, -OCH₃) içeren çok sayıda türevleri bilinmektedir.

A halkasındaki *O*-süstitüentlerin (hidroksil ve/veya metoksil gruplarının) pozisyonuna bağlı olarak basit şalkonlar birkaç gruba ayrılırlar.

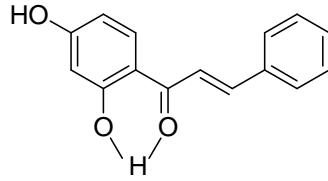
- A halkası mono-*O*-süstitüe şalkonlar;
- A halkası rezorsinol tipi *O*-süstitüe (2',4'-dioksi) şalkonlar;
- A halkası floroglusinol tipi *O*-süstitüe (2',4',6'-trioksi) şalkonlar.

A halkası mono- *O*-süstitüe şalkonlar doğada pek yaygın değildir. Bu tip bileşiklere *Primula denticulata* (Prim.) bitkisinin yaprak yüzeyinden elde edilen 2',2'-dihidroksişalkonu ve *Chamaecyparis obtusa* (Cupressaceae) bitkisinden izole edilen 4',4'-dihidroksişalkonu örnek gösterebiliriz (Şekil 2.9).



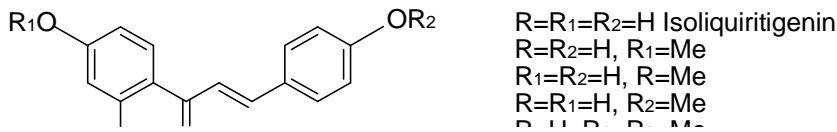
Şekil 2.9. 2',2'-Dihidroksisalkon ve 4',4'-dihidroksisalkon molekül yapısı

A halkası resorsinol tipi *O*-süstitüe şalkonların basit üyesi, 2',4'-dihidroksişalkon *Glycyrrhiza astragalina* (Fab.) ve *Ceratiola ericoides* (Empetraceae) bitkilerinden izole edilmiştir [20,21]. Bu bileşiğin X-ray kristallografik analizi yapıdaki karbonil grubunun trans-çift bağa göre cis durumunda bulunduğunu ve fenolik hidroksil grubuyla molekül içi hidrojen bağı oluşturduğunu göstermiştir (Şekil 2.10) [21].



Şekil 2.10. 2',4'-Dihidroksişalkon'da molekül içi hidrojen bağı oluşumu

Bu tür şalkonlardan, izoliquiritigenin (2',4',4'-trihidroksişalkon) (Şekil 2.11) ve bazı glikozitlerine çeşitli bitki türlerinde rastlanır. İzoliquiritigenin *Oxytropis pseudoglandulosa* *Amorpha fruticosa*, *Glycyrrhiza inflata*, *G. eurycarpa*, *G. glabra*, *Dalbergia sissooides*, *Sophora chrysophylla* ve başka türlerden elde edilmiştir.



Şekil 2.11. İzoliquiritigenin yapısı

İzoliquiritigenin 4'- *O*-metil eteri *Helionthus annuus* ve *Viguera* türlerinden izole edilmiştir. İzoliquiritigeninin başka *O*-metillenmiş türevlerinden, 2'-metil eteri *Caesalpinia cinsinin* değişik türlerinden ve *Bauhinia manca* bitkisinden elde edilmiştir. 4- *O*-metillenmiş izoliquiritigeninin *Bauhinia manca* türünden de izole edildiği bilinmektedir. İzoliquiritigeninin di- *O*-metillenmiş türevlerinden 4,4'-

dimethoxyisoliquiritigenin tarafından *Vigirea* türlerinden, *Bidens triparita* türünden izole edilmiştir.

Isoliquiritigeninin prenil ve geranil grupları ile *O*-alkil türevlerine de değişik bitkilerde rastlanmaktadır. Bu tür bileşiklerden isoliquiritigeninin 4'-geranil eteri *Milletia ferruginea* (Fab.) türünden izole edilmiştir.

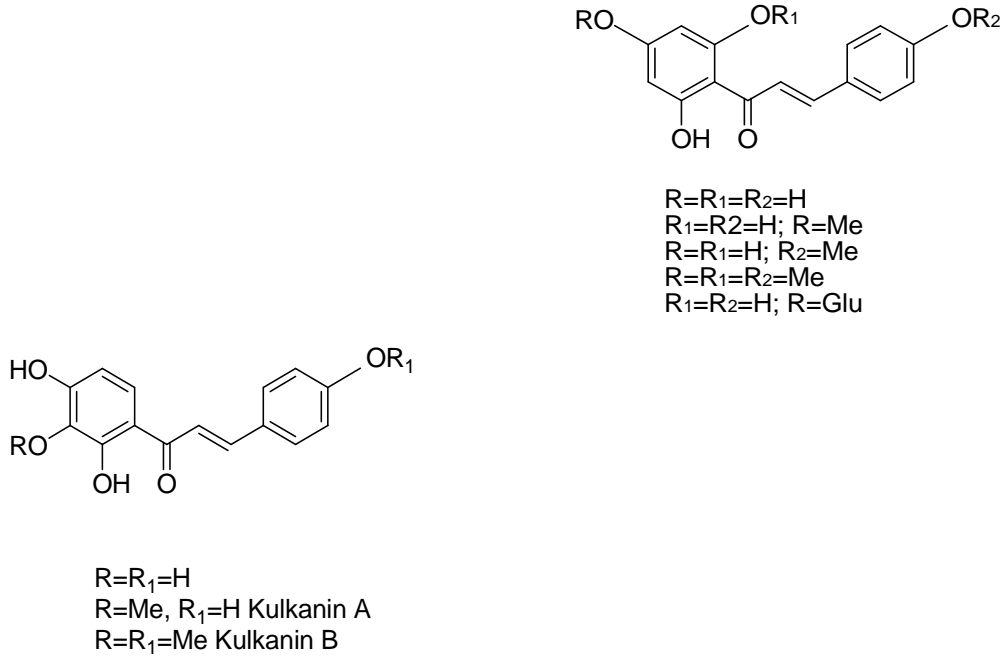
Isoliquiritigeninin *C*-alkillenmiş türevleri de bilinmektedir. Bunlardan 3',5'-diprenilisoliquiritigenin *Crotalaria medicaginea* (Fab.) türünden elde edilmiştir.

Basit şalkonların başka bir formu A-halkası floroglusinol tipi süstitüe bileşiklerdir. Bu bileşiklerin en basit üyesi 2',4',6'-trihidroksişalkondur. 2',4',6'-trihidroksişalkon ve bunun bazı türevleri bitki aleminde yaygındır. Ara sıra pinosembrin şalkon olarak da isimlendirilen bu bileşik *Populus* türlerinin *P. fremontii*, *P. maximowiczii*, *P. balsamiferah*, *P. candicans*, *P. deltoides*, *P. nigra* ve *P. Trichocarpa* goncalarının ekstraktlarından izole edilmiştir.

2',4',6'-Trihidroksişalkonun değişik mono- ve dimetil eterleri de çeşitli *Populus* türleri goncalarının öz suyunun bileşenleri olarak belirlenmiştir. Bitkilerde 2',4',6'-trihidroksişalkonun *O*-prenillenmiş türevlerine de rastlanır. *Helichrysum forskahlia* (Ast.) türünden iki *O*-prenillenmiş bileşik izole edilmiştir.

A halkası floroglusinol yapıları şalkonların başka bir üyesi 2',4',6',4'-tetrahidroksişalkona (isosalipurpol veya chalconaringenin) ve çeşitli türevlerine bazı bitki türlerinde rastlanır. Bunlardan isosalipurpolun 4'-metil eteri *Hyptis salzmanii* (Lam.), 4'-metil eteri *Populus* türlerinden, *Helichrysum odoratissimum* (Ast.) ve 4',6',4'-trimetil eteri ise *Boesenbergia pandurata* (Zingiberaceae) türünden elde edilmiştir.

Isosalipurpol ve metoksi türevlerinin değişik glikozitleri çeşitli bitki türlerinden izole edilmiştir. Isosalipurpol 4'-glukozit süpürge darısı bitkisinden 2'-hidroksi-4',6'-dimetoksişalkon 4-glukozit ve 2'-hidroksi-4',6'-dimetoksişalkon-4- *O*-apiozil-(1→2)-glukozit *Viscum album* (Viscaceae) türünden izole edilmiştir (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. A halkası floroglusinol yapılı şalkon türevleri

Basit şalkonların yukarıda sözü edilenlerden başka, diğer pozisyonlarda oksijenlenmiş türevlerine de bitki aleminde rastlanır.

Örneğin, 2',3',4',4-tetrahidroksişalkon *Mimisa tenifolia* (Fab.) türünden izole edilmiştir. 2',3',4',4-Tetrahidroksişalkonun 3'-metil ve 3',4-dimetil eteri bitkilerden izole edilmiş ve bu bileşikler kulkanin A ve kulkanin B olarak isimlendirilmiştir. 2',3',4',4-Tetrahidroksişalkon türevlerinin bitki âleminde az rastlanmasına rağmen, 2',3',4',3,4-pentahidroksişalkon (ocanın) (Şekil 2.13) ve türevleri bitki âleminde daha yaygındır. *Bidens plosa* (Ast.) türünden ocanın ve metil eteri, birkaç monoglikoziti, diglikoziti ve açillenmiş glikozitleri izole edilmiştir. Ocanınin asetik ve trans-p-kumarik asitle açillenmiş türevlerinden, ocanın 4'- *O*- β -D-(2'',4''-diasetil-6''-trans-p-kumaroil)- glukozit bitkilerden elde edilmiştir.

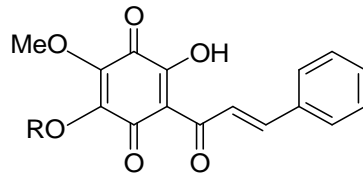
R=H Ocainin

Şekil 2.13. Ocainin'in yapısı

B halkasında dört oksijen fonksiyonu taşıyan şalkon türevleri son yıllara kadar doğada bulunamamıştır. Ancak son yıllarda bu tür şalkonların bazı üyeleri *Skutellaria indica* bitkisinin yer üstü kısımlarından izole edilmiştir.

2.3.2. Kinoşalkonlar

Kinoşalkonlar, temel şalkon iskeletinin A halkasında kinoid grubu içeren şalkonlardır. Bu tip bileşiklere örnek olarak pedisinin ve metilpedisinin gösterilebilir (Şekil 2.14). Kinoşalkonların A halkasında bulunan karbonil grupları (C-2' ve C-5') kinoid karboniller olarak adlandırılırlar.



R=H Pedisinin

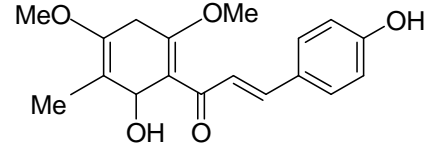
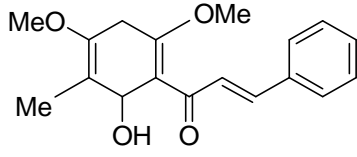
R=Me Metilpedisinin

Şekil 2.14. Pedisinin ve metilpedisinin molekül yapısı

Bu bileşiklerin ^{13}C NMR spektrum verilerine dayanarak, pedisinin kinoid karbonil gruplarının simetrik özelliğe sahip olduğunu ve bu karbonların 180 ppm bölgesinde rezonans olduklarını göstermiştir [22]. Metilpedisinin karbonil grupları ise 174.6 ve 177.2 ppm bölgesinde rezonans olurlar. Bu değerler C-2' karbonil grubunun şelatlanmamış, C-5' karbonilinin ise şelatlanmış halde bulduklarını göstermektedir.

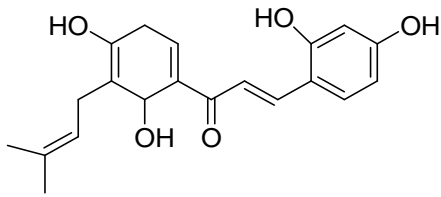
2.3.3. Alkillenmiş şalkonlar

Molekül yapısında aromatik halkalara çeşitli pozisyonlarda alkil gruplarının (metil, prenil, geranil, vb.) direkt olarak bağlanan şalkon türevleri bitkilerde çok az bulunur. *O*-metillenmiş şalkonların C-metil türevlerine örnek olarak 2'-hidroksi-4',6'-dimetoksi-3'-metilşalkon ve 4,2'-dihidroksi-4',6'-dimetoksi-3'-metilşalkon gösterilebilir (Şekil 2.15).

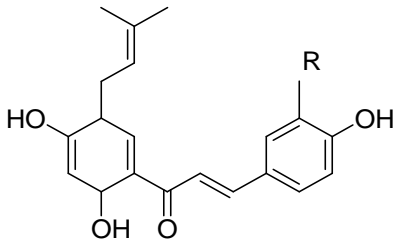


Şekil 2.15. *O*-metillenmiş şalkon türevi

Prenillenmiş veya geranillenmiş şalkonlara karakteristik örnekler aşağıda verilmiştir (Şekil 2.16).



Morakchalcone A



R=H; Brousschalcone B
 R=OH; Brousschalcone A
 R=Geranil; Hantoangelol
 2',4',4-trihidroksi-3'-geranilsalkon
 2',4',4-Trihidroksi-3',5'-diprenilsalkon

Şekil 2.16. Prenillenmiş ve geranillenmiş şalkonlar

2.3.4. β -Şalkonlar

β -Pozisyonunda hidroksil grubu içeren şalkonlara β -şalkonlar denir. Bunlara örnek olarak *Primulla pulverulenta* bitkisinden izole edilen β -2'-dihidroksişalkonu gösterebiliriz (Şekil 2.17).

Şekil 2.17. β -Şalkon yapısı

Yapıda bulunan C- β' keto ve C- β ise enolik karbon atomları olarak adlandırılırlar. β - β' şalkonlar şalkan- β,β' -dionun enolizasyonundan türemiş bileşiklerdir. Başka deyimle, şalkan $\beta-\beta'$ -diononlar (β -ketodihidroksişalkonlar) ve β' -hidroksişalkonlar birbirinin keto-enol tautomerleridir. β -şalkonollerin doğada keto ve enol formlarında bulunduğu bazı araştırmacılar tarafından ifade edilmiştir.

2.3.5. β -Metoksişalkonlar

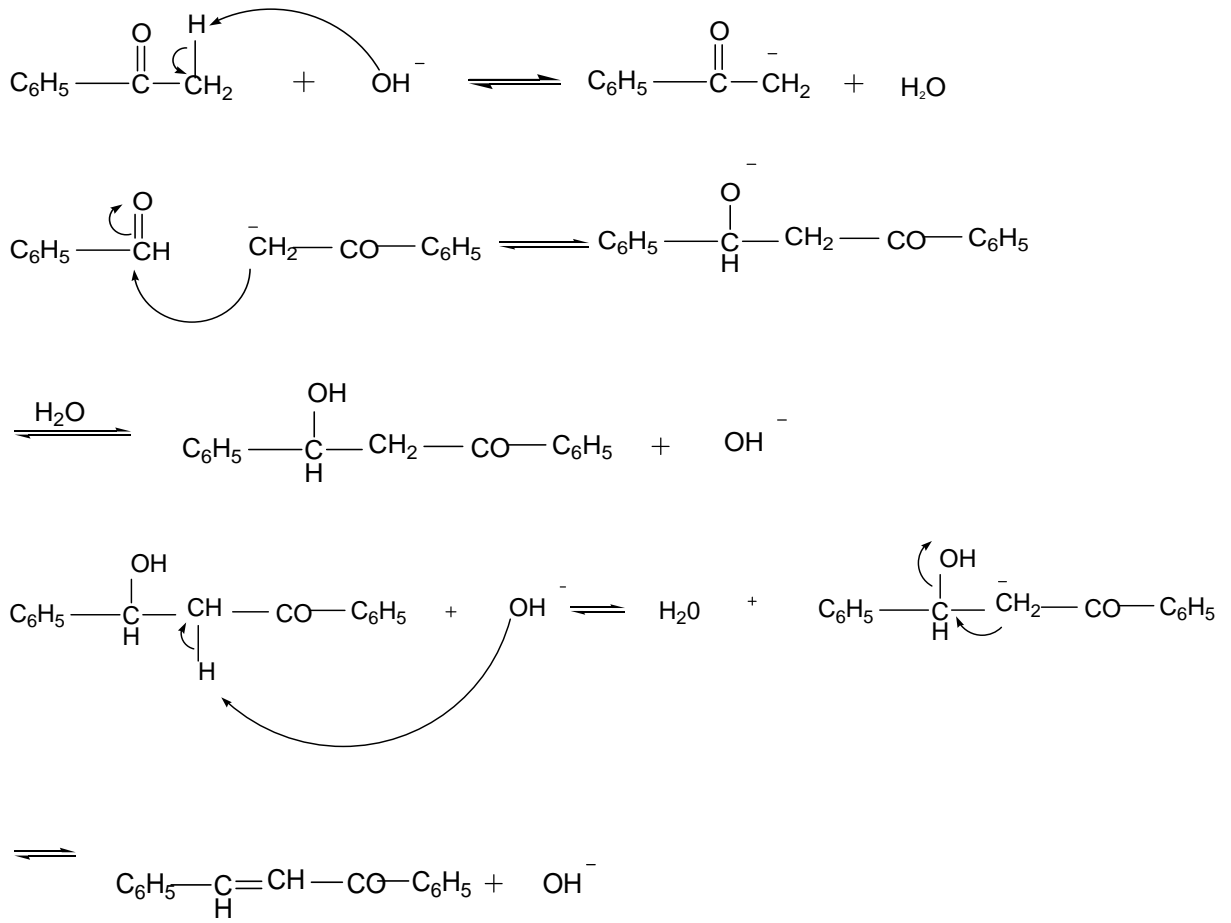
Bu bileşikler β -şalkonollerin metil eterleridir. Bunlar iki izomer formda, β -metoksişalkon (1,3-diaril-3-metoksiprop-2-en-1-on) ve β' -metoksi- β -şalkon (1,3-diaril-1-metoksiprop-1-en-1-on) bulunurlar (Şekil 2.18).



Şekil 2.18. β -Metoksişalkonlar

2.4. Şalkonların Sentezi

Şalkonların sentezi ilk kez 1881 yılında Claisen ve Claparede tarafından yapılmıştır. [23]. Bu araştırmacılar hidroklorik asitli ortamda benzaldehiti asetofenon ile reaksiyona sokarak ilk şalkonu yani benzilidenasetofenonu elde etmişlerdir. Aynı madde 1896 da Kostanecki ve Rossbach tarafından etanollü sodyum hidroksitli ortamda, benzaldehit asetofenon ile muamele edilerek kazanılmıştır [24]. Bu reaksiyonlar, aldol kondensasyonunun özel bir şekli olan ve bugün Claisen Schmidt kondensasyonu ismiyle bilinen reaksiyonun temelini oluşturup aşağıdaki mekanizma ile yürür (Şekil 2.19).

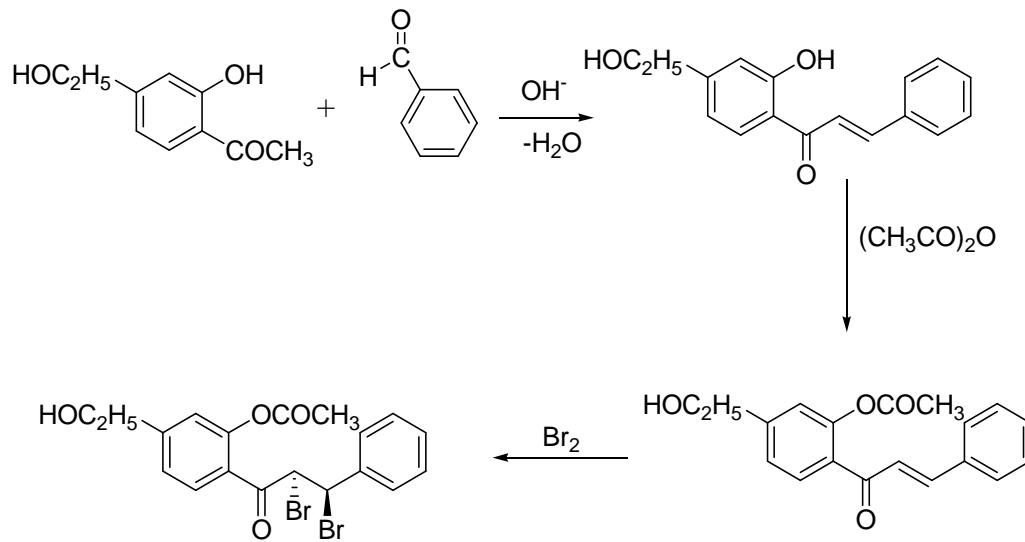


Benzilidenasetofenon

Şekil 2.19. Şalkonların sentez mekanizması

Kostanecki daha sonraki yıllarda, Boblich ile, asetofenonun 2-,3-,4-hidroksibenzaldehitlerle reaksiyonundan 2-,3-,4-hidroksişalkonları, Tambor ile, benzaldehitin, 3-,4-hidroksiasetofenonlarla reaksiyonundan 3'- ve 4'-hidroksişalkonları, Herstein ile 2-hidroksiasetofenonun anisaldehit ve etilsalisilaldehitlerle reaksiyonundan 2'-hidroksi-4-metoksi- ve 2'-hidroksi-2-etoksişalkonları, Zwayer ile salisilaldehitin p-metoksiasetofenon ve asetoveratronla reaksiyonundan 2-hidroksi-4'-metoksi- ve 2-hidroksi-3',4'-dimetoksisalkonları elde ederken etanollü sodyum hidroksitli ortamı kullanmıştır. Bu çalışmalarda elde edilen hidroksişalkonların asetik asit anhidridi ile asetil, brom ile dibroma türevleri oluşturulmuştur (Şekil 2.20) [25].

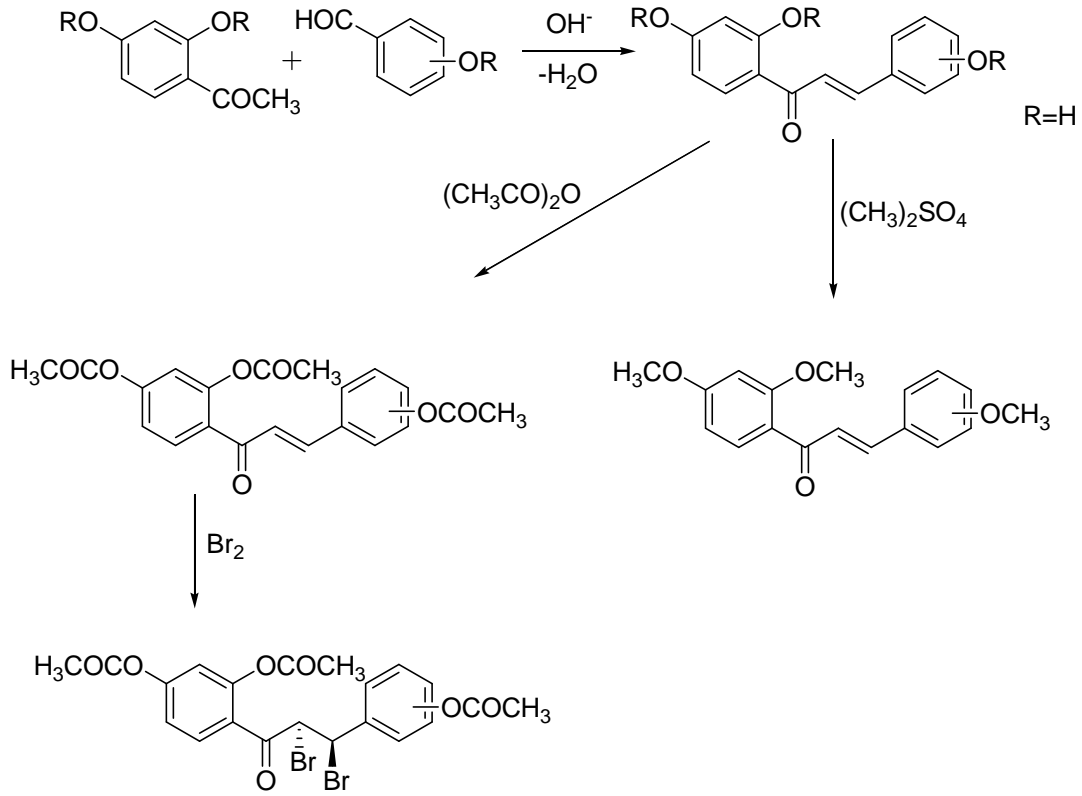
Emilewicz ve Kostanecki 1987 de resasetofenonmonoetileterini benzaldehitle etanolü sodyum hidroksitli ortamda, reaksiyona sokarak benzalresasetofenonmonometileteri elde etmişler, bunu asetilleyerek asetil türevini, ondan bromlama ile dibromo türevini kazanmışlardır.



Şekil 2.20. Şalkonların dibromo türevinin oluşumu ve yapısı

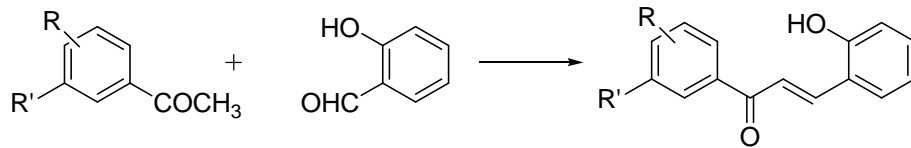
Göschke ve Tambor 1911 de resasetofenonu potasyum hidroksitli ortamda protokateikaldehitle ve piperonalle muamele ederek bunlara karşı gelen şalkonları elde etmiş, asetilleyerek ya da metilleyerek türevlerine geçmişlerdir. Aynı araştırmacılar 1912 de veratraldehidi resasetofenon ya da resasetofenon dimetil eteri ile, salisilaldehiti resasetofenon ile potasyum hidroksitli ortamda kondensasyona sokarak şalkon türevlerini elde etmişlerdir [25].

1916'da Tambor, alkollü potasyum hidroksitli ortamda resasetofenonu m- ve p hidroksibenzaldehitlerle reaksiyona sokarak, 2',4',3- ve 2',4',4-trihidroksişalkonları; resasetofenon dimetil eterini m-metoksibenzaldehitle muamele ederek 2',4',3-trimetoksişalkonu elde etmiş, 2',4',3-trihidroksişalkon ve 2',4',4-trihidroksişalkonu asetilleyerek triasetoksi- ve dimetilsülfatla metilleyerek trimetoksi- türevlerini elde etmiş, bazılarında bromlu türevlerine de geçmiştir (Şekil 2.21) [26].



Şekil 2.21. Şalkonların trimetoksi ve bromlu türevlerinin oluşumu ve yapısı

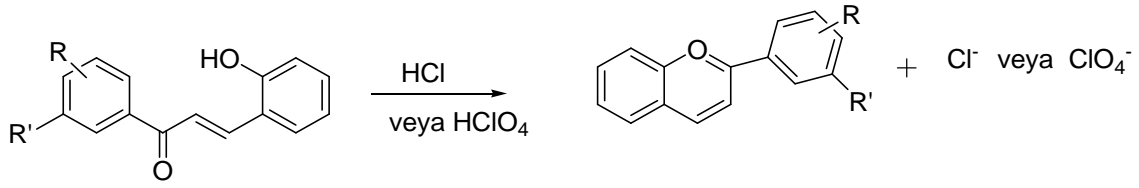
1932 de C.G.Le Fevre ve R.J.W.Le Fevre, bazı halojenli şalkon türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.22). Bu amaçla yine alkollü ve potasyum hidroksitli ortamda salisilaldehiti 4-, 5-kloro-4-, 5-bromo-, 3,5-dikloro-, 3,5-dibromoasetofenonla reaksiyona sokarak, sırasıyla 3-, 5-kloro-, 3-, 5-bromo-, 3,5-dikloro- ve 3,5-dibromosalisiliden asetofenonları oluşturmuşlardır [25].



R,R': Halojen

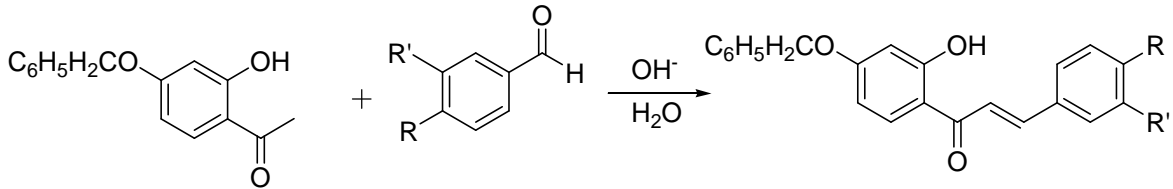
Şekil 2.22. Bazı halojenli şalkon türevleri

Elde ettikleri şalkonların asetik asitdeki çözeltisini HCl ya da perklorik asit ile muamele ederek bunların siklizasyon ürünlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.23).



Şekil 2.23. Halojenli şalkonların siklizasyon ürünlerinin oluşumu ve yapısı

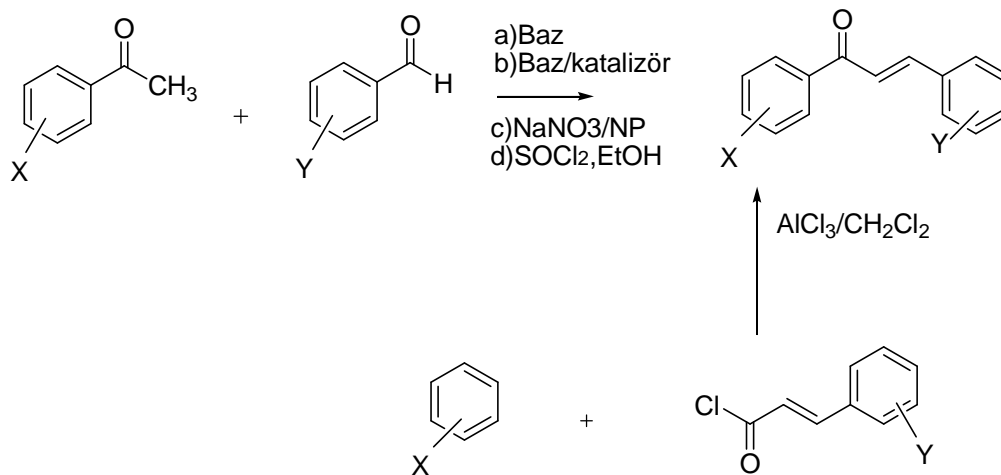
Mahal ve arkadaşları 1935 yılında, resastofenonun alkali ortamda benzaldehitle şalkon oluşturmadığı halde bunun 4-benzil eterinin, benzaldehit, anisaldehit, p-benziloksibenzaldehit ve 3,4-dibenziloksibenzaldehitte kolaylıkla şalkonlar verdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.24) [27].



<u>R</u>	<u>R'</u>
H	H
OCH ₃	H
OCH ₂ C ₆ H ₅	H
OCH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₂ C ₆ H ₅

Şekil.2.24. Bazı şalkon türevleri

Şalkonların sentezinde sıkça kullanılan yöntem, Claisen-Schmidt kondenzasyonudur. Bu yöntemin temeli bazik ortamda asetofenon ve benzaldehit türevlerinin etkileşmelerine dayanır. Şekil 2.25'da şalkon türevlerinin sentezinde en sık kullanılan yöntemler özetlenmiştir. Bu yöntemleri aşağıdaki gibi sınıflandırabiliriz.

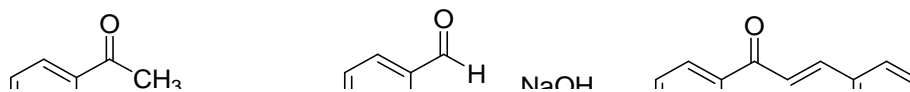


Şekil 2.25. şalkon sentez yöntemleri

- 1) Sulu NaOH varlığında yapılan sentezler
 - 2) Sulu KOH varlığında yapılan sentezler,
 - 3) Baz + Katalizör kullanımı ile yapılan sentezler,
- Bunların dışında şalkonlar
- 4) Friedel-Crafts açilasyonu ile de sentezlenebilirler.

2.4.1. Sulu NaOH varlığında yapılan sentezler

Lunardi ve ark., (2003), 1:1 oranındaki aril metil keton ile aril alditleri NaOH varlığında metanol içerisinde reaksiyona tabi tutarak %55-%98 verimlerle şalkon türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.26) [18].



X: H, 4-Cl, 3,4-Cl, 4-CH₃, 4-Br

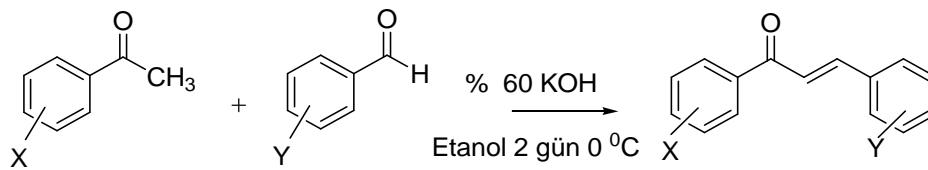
Y: H, 4-Cl, 4-N(CH₃)₂

Şekil 2.26. Sulu NaOH'lı ortamda şalkon türevlerinin sentezi

Satyanarayana ve ark., (2004), bazı şalkonların sentezini metanol içerisinde, asetofenon ve benzaldehit türevlerini % 50'lik NaOH ile oda sıcaklığında bir gece karıştırarak gerçekleştirmiştir.

2.4.2. Sulu KOH varlığında yapılan sentezler

Lin ve ark., (2002), ise kullandığı sentez yönteminde asetofenon ve benzaldehit türevlerini etanol içerisinde karıştırırken % 60'luk KOH çözeltisi damlatmışlar, reaksiyona 2 gün 0 °C'de devam etmişlerdir (Şekil 2.27). Daha sonra bu karışımı su ile seyrelterek asetik asitle asitlendirmişlerdir. Çöken şalkonu toplayarak etanol ile kristallendirerek saf şalkon türevlerini elde etmeyi başarmışlardır. Elde edilen şalkonlara anti tüberküloz aktivite testleri yapmışlar ve testler sonucu sentezlenen şalkon türevlerinin bir kısmının antitüberküloz aktivite gösterdiğini de rapor etmişlerdir [28].



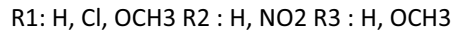
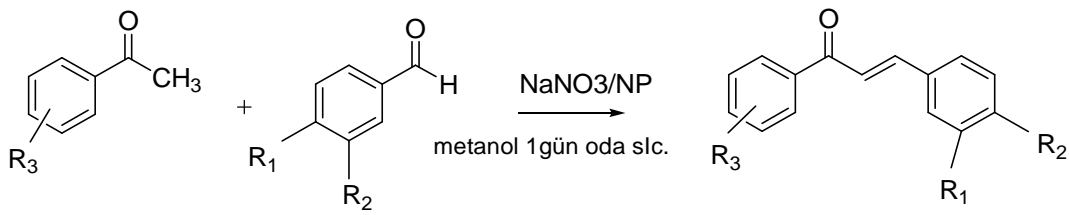
X: o, m, p-OH; o, m, p-F; o, m, p-OCH₃; o, m, p-NH₂; o, m, p-Br;

Y: o, m, p-OH; o, m, p-I; o, m, p-OCH₃; o, m, p-NH₂; o, m, p-Br;

Şekil 2.27. Sulu KOH'lu ortamda şalkon türevlerinin sentezi

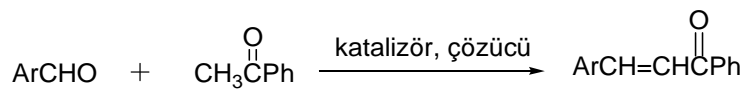
2.4.3. Baz ve katalizör kullanımı ile yapılan sentezler

Literatürde şalkonların sentezi için farklı katalizörler kullanılarak gerçekleştirilen benzer yöntemler bulunmaktadır. Sebti ve ark., (2001), asetofenon ve benzaldehit türevlerini metanol içerisinde ve katalitik miktarda doğal fosfat katkılı NaNO₃/NP ile 24 saat oda sıcaklığında etkileştirerek yeni bir yöntemle ve yüksek verimlerde şalkon türevleri sentezlemişlerdir (Şekil 2.28). NaNO₃/ NP oranlarını kütlece 1/2, 1/3, 1/5, 1/8 ve 1/15 oranlarında değiştirerek verim üzerine etkisini araştırmışlar ve en yüksek verime (%98) 1/2 oranında ulaşmışlardır [29].



Şekil 2.28. Katalizörlü şalkon sentezi

Li ve ark., (2002), şalkonların sentezinde katalizör olarak $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ karışımını kullanmışlardır. Elde edilen sonuçlar % 10' luk KOH katalizörlüğünde yapılan sentezler ile karşılaştırılarak $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ karışımını etkinliğini incelemişlerdir. Bu yöntemle aromatik aldehytlar, asetofenon ile etanol içerisinde toz KOH veya metanol içerisinde $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ karışımı varlığında, değişik sıcaklık ($20-46^\circ\text{C}$) ve zaman aralıklarında (4-240 dakika) ultrasonik banyoda reaksiyona tabi tutarak % 70-97 arasında değişen verimlerle şalkon türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Optimum koşulları saptayabilmek amacıyla yaptıkları bir seri çalışma sonucunda $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ oranının ürün verimini etkilediğini gözlemlemişlerdir.



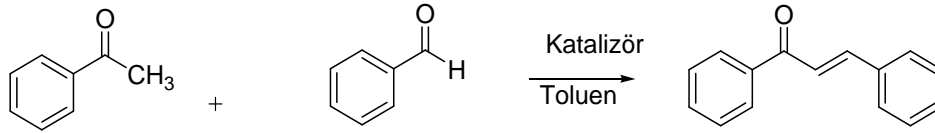
Ar : C_6H_5 , $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; $3,4\text{-(OCH}_2\text{O)C}_6\text{H}_3$; $3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$; $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$; $3\text{-ClC}_6\text{H}_4$; $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$; $2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$; $4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH=CH}$

Zhiguo ve ark., (2004) ise asetofenon ve benzaldehit türevlerini tiyonil klorür (SOCl_2) ile etanol içerisinde oda sıcaklığında 3-4 saat süreyle etkileştirerek % 65-95 arasında verimlerle şalkon türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.29).

X : H, p-NO₂, p-CH₃ Y : H p-(NCH₃)₂, o-NO₂, m-OCH₃, p-CH₃

Şekil 2.29. Tiyonil klorür (SOCl_2) lü şalkon oluşumu

Kantam ve ark., (2005), şalkon sentezlemede çeşitli katalizörler kullanarak 12 örnek üzerinde bu katalizörlerin verim ve süre bakımından karşılaştırmasını yapmışlardır (Şekil 2.30).

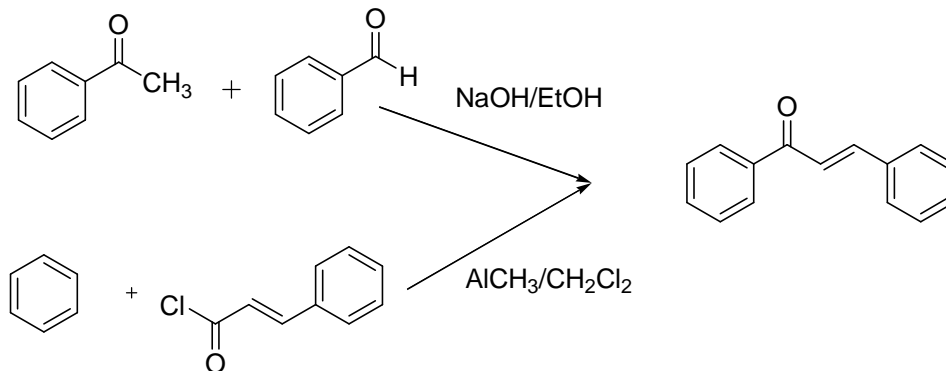


Katalizörler: HT-OtBu, KOtBu, Mg-Al-F hidrotalcit, Mg-Al-NO₃ hidrotalcit, Mg-Al-CO₃ hidrotalcit

Şekil 2.30. Çeşitli katalizörlerle şalkon sentezi

2.4.4. Friedel-Crafts açilasyonu ile yapılan sentezler

Batt ve ark., (1993), ise şalkonların sentezi için farklı yöntemler kullanmışlardır. Yaptıkları ilk çalışmada asetofenon ve benzaldehit türevlerini oda sıcaklığında NaOH ile muamele ederek şalkonları sentezlemişlerdir. Diğer bir çalışmalarında ise sübstitüe aromatik bileşiklerle, sübstitüe sinneroil klorürü AlCl₃ varlığında Friedel-Crafts açilasyonu yoluyla etkileştirerek şalkonları sentezlemişlerdir.

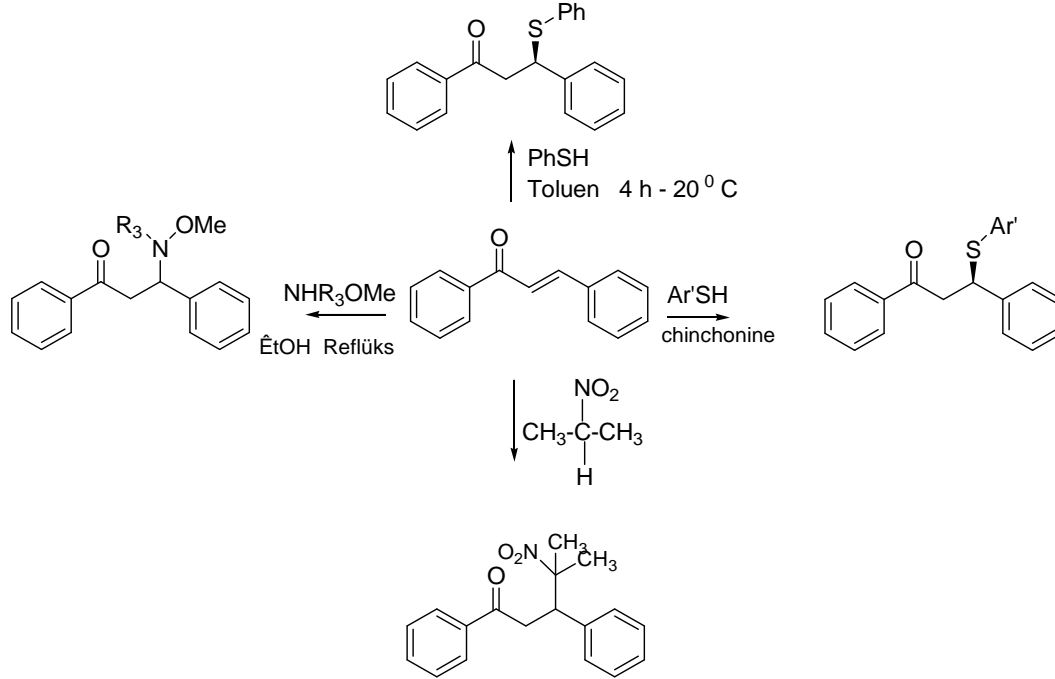


Şekil 2.31. Friedel Crafts açilasyonu yoluyla şalkon sentezi

2.5. Şalkonların Reaksiyonları

Şalkonlar hem sübstitüe aromatik halka hem de α,β -doymamış karbonil birimi içerdiğinden kimyasal olarak oldukça aktif bileşiklerdir. Literatürlerde şalkonların reaksiyonları incelendiğinde ilk göze çarpan şalkonların Michael katılma

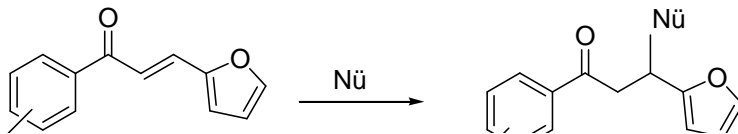
reaksiyonlarıdır. Özellikle asimetrik katılma reaksiyonları şalkonların önemli reaksiyonları arasında olup, geniş bir ilgi odağıdır (Şekil 2.32).



Şekil 2.32. Şalkonların reaksiyonları

2.5.1. Şalkonların katılma reaksiyonları

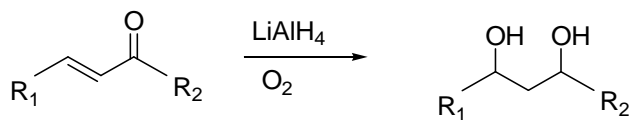
Şalkonların α,β -doymamış karbonil birimi, nükleofillerle kolayca 1,4-katılma (Michael Katılma) reaksiyonu verirler (Şekil 2.33).



Şekil 2.33. Şalkonların katılma reaksiyonları

2.5.2. Şalkonların indirgenme reaksiyonları

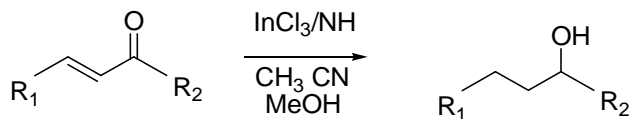
Csaky ve ark., (1999), çoğu bileşiğin sentezinde çıkış maddesi olarak kullanılan 1,3-dioller şalkonlardan tek basamakta LiAlH_4 kullanarak sentezlemiştir (Şekil 2.34).



R1 : Ph, 2-Furil, 2-Thienyl R2 : Ph, 2-Furil, CH3

Şekil 2.34. Şalkonların LiAlH₄ kullanarak indirgenme reaksiyonu

Brindanban ve ark., (2003), şalkonların indirgenme reaksiyonları üzerine yaptıkları çalışmalar sonucu InCl₃/NaBH₄-CH₃CN sisteminin kısa sürede olumlu indirgemeler yaptığını tespit etmişlerdir (Şekil 2.35).



R1 : Ph, p-ClC₆H₄, p-OMeC₆H₄, p-allilC₆H₄, m-OBnC₆H₄, PhCH=CH, 2-furil, 2-thienyl, 3-indol, ferrosen

R2 : Ph, p-MeC₆H₄, p-OBnC₆H₄

Şekil 2.35. Şalkonların InCl₃/NaBH₄-CH₃CN sistemi ile indirgenme reaksiyonu

2.5.3. Şalkonların halka oluşturma reaksiyonları

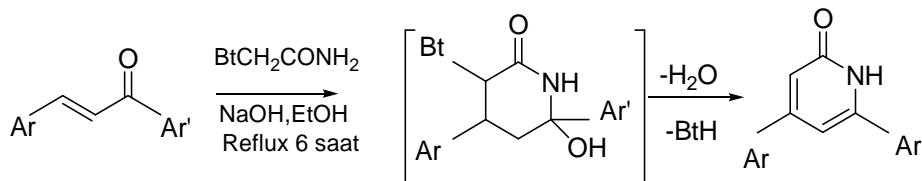
Shibata ve ark., (1990), piridin halkalı bileşikleri sentezlemek için çıkış bileşiği olarak şalkonları seçmişlerdir. Yaptıkları çalışmada 24 adet şalkon türevini çıkış bileşiği olarak kullanarak t-BuOK varlığında şalkonlara CH₃CN katıp daha sonra halkalaşma reaksiyonu sonucu piridin türevleri sentezlemişlerdir (Şekil 2.36).

R1: Ph, 4-ClPh, 4-OCH₃Ph, 2-Furil, 2-Piridil, 2-thienyl

R2: 2-Furil, 2-Piridin, 2-thienyl, 2-pirol

Şekil 2.36. Şalkonların t-BuOK varlığında halka oluşturma reaksiyonları

Wang ve ark., (2002), 3 konumunda sübstitüent olmayan 2-pyridone türevlerini sentezi için yaptıkları çalışmada çıkış bileşiği olarak farklı şalkon türevlerini kullanmışlardır. 2-asetamidoasetamid ile yaptıkları çalışmaların olumlu sonuç vermesi üzerine alternatif olarak 3 konumunda sübstitüent olmayan 2-pyridone türevlerinin sentezinde 2-(benzotriazol-1-il) bileşiğini kullanmışlar (Şekil 2.37) ve bu iki bileşik ile yapılan sentezlerin karşılaştırmalarını incelemişlerdir.



Ar: C₆H₅, 4-Cl C₆H₄, 4-OCH₃ C₆H₄, 4-CH₃ C₆H₄, 2-Furil, 2-Piridil, 2-thienyl

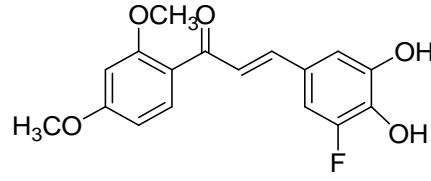
Ar': C₆H₅, 4-CH₃ C₆H₄

Şekil 2.37. Şalkonların halka oluşturma reaksiyonları

2.6. Şalkonların Biyolojik Aktiviteleri

Son yıllarda yapılan çalışmalarda şalkonlar üzerine ilginin arttığını göstermektedir. Bu ilgi artışı şalkonların göstermiş oldukları biyolojik aktiviteden kaynaklanmaktadır. Kayser ve ark., (2001), 19 adet şalkonun leishmania parazite karşı aktivitesini incelemişler ve bu ölümcül parazite karşı inceledikleri şalkonların bazılarının pozitif aktivite gösterdiğini belirlemişlerdir.

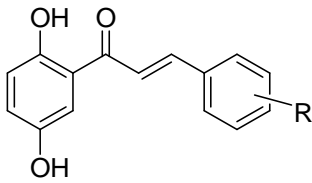
Nakamura ve ark., (2002), 8-floro-3,4-dihidroksişalkonların antitümör aktivitelerini incelemişlerdir. Bu şalkonların fare bazofilik lösemi-1 hücreleri (RBL-1) üzerinde 5-lipoksigenaz inhibisyonu ve fare karaciğer mikrozomlarında Fe³⁺-ADP indüklenmiş NADPH-bağımlı lipid peroksidasyon üzerinde inhibisyon etkisi gösterdikleri belirlenmiştir. Ayrıca 6-fluoro-3,4-dihidroksi-2',4'-dimetoksişalkonun (Şekil 2.38), kullanılan bir insan kanser hücre kültürü paneli (HCC paneli) üzerinde oldukça etkili olduğu görülmüştür [30].



Şekil 2.38. 5-Fluoro-3,4-dihidroksi-2',4'-dimetoksişalkonun molekül yapısı

Lin ve ark., (2002) 47 adet şalkon türevinin tüberküloz bakterisine karşı aktivitelerini incelemişlerdir. Yaptıkları çalışma sonunda iki şalkon türevinin (a ve b) tüberküloz bakterisine karşı % 90'ın üzerinde inhibisyon gösterdiğini tespit etmişlerdir [28]. Rao ve ark., (2004), 2'-oksijenlenmiş şalkon türevlerinin, laboratuvar şartlarında insan tümör hücrelerine (Jurkat, U937 gibi) ve normal hücrelere (PHA uyarılmış birincil çevresel tek çekirdekli kan hücreleri) karşı sitotoksik etkilerini araştırmışlardır. İncelenen şalkon türevleri Jurkat hücre kültürüne karşı ve U937 hücre kültürüne karşı etkili inhibitör aktivitesi gösterdiği bulunmuştur. Bu şalkon türevlerinin normal hücreler üzerinde de inhibisyon etkisi gösterdiği tespit edilmiş ancak tümör hücreleriyle IC50 (%50 inhibisyon konsantrasyonu) değerleri karşılaştırıldığında normal hücreler için bu değer daha yüksek olduğu ifade edilmiştir [31].

Şalkonların pek çok farmakolojik özellikleri arasında sitotoksik (hücreler için zehirli özellik gösterme) etkileri de yer almaktadır. Nam ve ark., bir dizi 2',5' dihidroksişalkon türevlerinin (Şekil 2.39) tümör hücre kültürlerine (B16 fare cilt tümörü, HCT 116 insan kalın bağırsak kanseri, A31 insan epitelyum tümörü) karşı ve insan göbeğine ait damarlı endotel hücrelerine (HUVEC) karşı sitotoksik etkilerini araştırmışlardır. İncelenen şalkon türevleri arasından birkaçının, düşük mikromolarda IC50 değerleri ile yalnızca tümör hücre kültürüne karşı değil endotel hücre kültürü HUVEC'e karşı da belirgin sitotoksik seçicilik gösterdiği rapor edilmiştir. Yeni kan damarlarının endotel hücrelerinden oluşumu (anjyogenez) katı tümör gelişmesinin bir ön koşuludur, anjyogenezin inhibisyonu gelişmeyi ve kanserli tümörleri çoğalmasını sınırlayacaktır. Bu sonuçlara dayanarak Nam ve ark., şalkonların potansiyel anjyogenez inhibitörü olabileceğini öne sürmüşlerdir.



R = -H, -F, -Cl, -Br, -NO₂, -OH, -OCH₃, -N(CH₃)₂, -fenil, -naftil, -piridin-3-yl, -indol-3-yl, kinolin-2-yl, -CH=CHPh

Şekil 2.39. 2',5' Dihidroksişalkon türevlerinin molekül yapısı

Farzana ve ark., (2005), değişik sübstientlere sahip toplam 120 adet şalkon türevinin, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Micrococcus leuteus*, *Staphylococcus Aureus* ATCC 6538, *Escherichia AATCC* 1522, *Enterobacter aerogenes* AATCC 13048, *Salmonella setubal* ATCC 19196 mikroorganizmalarına karşı biyolojik aktivitelerini disk difüzyon yöntemi ile incelemiştir. Bu çalışmada pozitif kontrol olarak Roxithromycin ve cefixin kullanmışlar ve şalkonların büyük bir çoğunluğunun bu mikroorganizmalara karşı orta ve yüksek derecede aktivite gösterdiklerini tespit etmişlerdir [32].

2.7. Üre ve Özellikleri

Amonyum karbonatın 150-200 °C'ye kadar ısıtılmasından üre elde edilir ki bu teknik bir metoddur. Wöhler sentezi olarak bilinen reaksiyonda ise; önce KCN ile PbO₂ karışımı ısıtılarak KCNO elde edilir. KCNO nun amonyum sülfat ile muamelesi sonucu hazırlanan amonyum siyanatın kızdırılmasıyla da üre elde edilir. (Şekil 2.40).



Şekil 2.40. Wöhler üre sentezi.

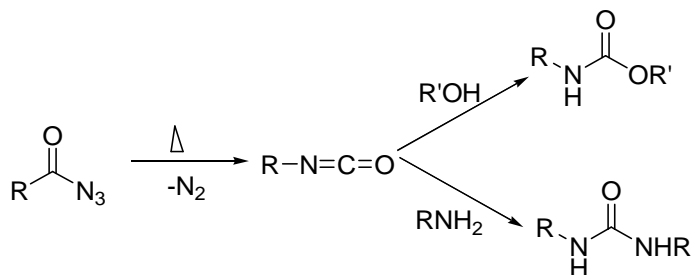
En çok gübre ve hayvan yemi olarak kullanılan üre'den ilaç ve plastik yapımında da faydalanılır. Üre asit ve tuzlarla bir takım katılma bileşikleri, bazı asitlerle de kondensasyon ürünleri veya üreidler verir. Naftalinin türevleriyle verdiği bileşikleri terapide kullanılır. Boya üretiminde de kullanılan üre aynı zamanda bitkiler için bir besin kaynağıdır [33].

Üre, fizyolojik önemi bulunan bir bileşiktir. Memelilerin vücudunda protein maddelerinin yakılması sonucu meydana gelen amonyak, karaciğerde karbondioksitle üreye dönüşür. Kana geçen üre, idrarla dışarıya atılır. Üre ayrıca az miktarda ter, süt ve gözyaşında da bulunur. Yetişkin bir insan günde 25-30 gram üreyi idrarla atar. Fakat vücut yaşlandıkça, böbreklerin üreyi vücuttan atma kabiliyeti de her geçen yıl bir parça daha azalacaktır [34].

Doğal bileşik olan süstitüe üreler potansiyel kemoterapötik [2], HIV proteaz enzim inhibitörü [3], herbisit ve antifungal özellik gösterirler ve farklı total sentezlerde ara ürün olarak kullanılırlar. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda farklı üre türevlerinin dopamin hidroksilaz inhibitörü ve dopaminin norepineprine çevriminde anahtar enzim olduğu bulunmuştur [2]

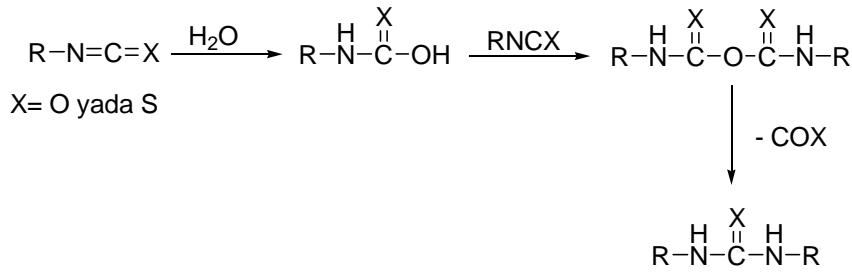
Üre türevlerinin doğal bileşik olması ve geniş bir biyolojik aktivite spektrumu çizmesi araştırmacıların bu bileşiklere olan ilgisini arttırmıştır [36].

Son yıllarda araştırmacılar bir çok farklı katalizör ile üre türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. İzosiyanatların amin türevleri ile kondenzasyonu sonucu süstitüe üreler elde edilir [37]. Bu metot üre sentezi için genel ve en basit yoldur (Şekil 2.41).



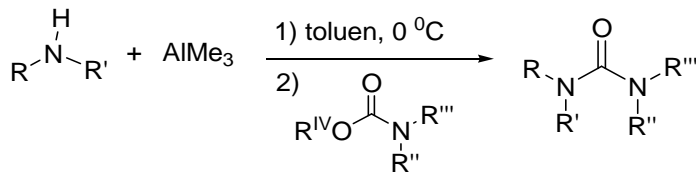
Şekil 2.41. İzosiyanattan süstitüe üre sentezi

2005 yılında Perveen ve grubu [37] bu metotla izosiyanatlardan simetrik 1,3-disüstitüe üre ve tioüre türevleri sentezlemişlerdir (Şekil 2.42).



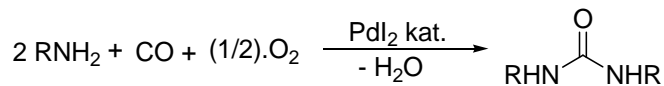
Şekil 2.42. 1,3-disüstitüe üre veya tioüre sentezi

Lee ve grubu [38] 2004 yılında primer veya sekonder aminlerle korunmuş karbamatların trimetilalüminyum katalizörlüğünde primer veya sekonder aminlerle reaksiyonu sonucu bi-, tri- ve tetra- süstitüe üreleri sentezlemişlerdir (Şekil 2.43).



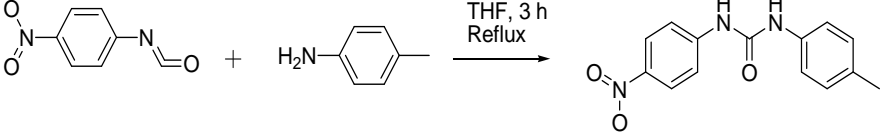
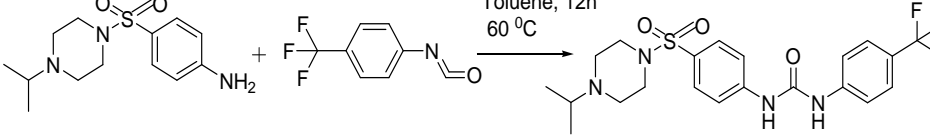
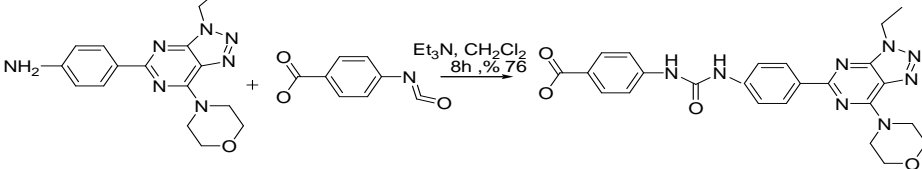
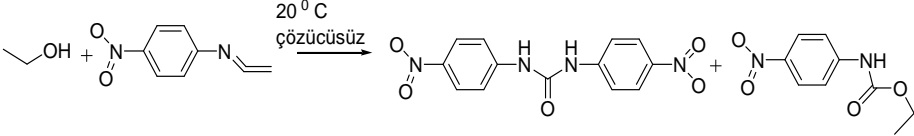
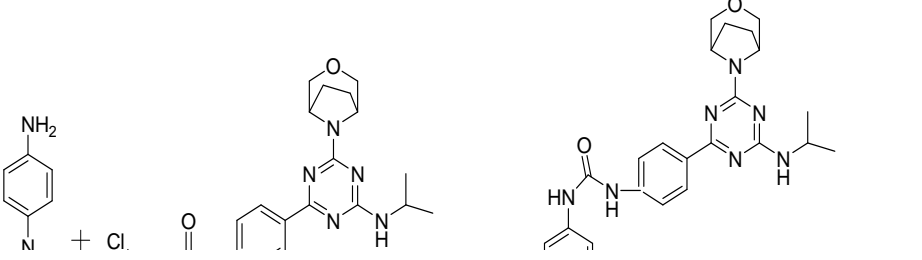
Şekil 2.43. Karbamatlardan üre sentezi

2004 yılında Gabriele ve grubu [39] aminlerden palladyum katalizörü ile üre türevleri sentezlemişlerdir (Şekil 2.44).



- | | |
|---|---|
| a R = Bu | a R = Bu (96%) |
| b R = Bn | b R = Bn (94%) |
| c R = <i>t</i> -Bu | c R = <i>t</i> -Bu (89%) |
| d R = Ph | d R = Ph (87%) |
| e R = 4-ClC ₆ H ₄ | e R = 4-ClC ₆ H ₄ (68%) |
| f R = 4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄ | f R = 4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄ (94%) |
| g R = 4-MeOC ₆ H ₄ | g R = 4-MeOC ₆ H ₄ (98%) |

Şekil 2.44. PdI₂ katalizörü ile 1,3-disüstitüe üre sentezi

Tablo 2.2. Son yıllardaki türe uygulamaları	KAYNAK
	40
	41
	42
	43
	44
	45

BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOD

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

Deneysel çalışmalarda ısı kaynağı olarak IKA Labortechnik marka ısıtıcı karıştırıcılar kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde BUCHI Rotavapor R-114 ve HEIDOLPH Labaroto 4000 marka döner buharlaştırıcı cihazları kullanıldı. Tartımlar OHAUS Analytical marka hassas terazide yapıldı.

Kurutma işlemleri VACUCELL marka vakum etüvünde yapıldı. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları VARIAN marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi.

Çalışmada kullanılan çözücü ve kimyasallar Fluka, Merck, Alfa Easer ve Sigma firmalarından temin edildi.

3.2. Deneysel Çalışmalar

3.2.1. Yöntem A: Şalkon türevlerinin sentezi

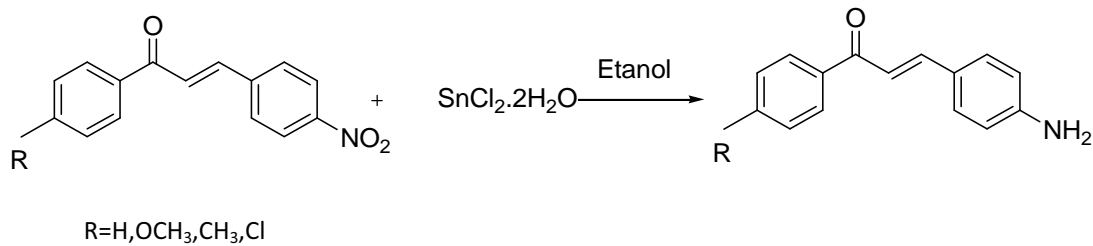


Şekil 2.45. Şalkon türevlerinin sentez yöntemi.

15 mmol 4-nitro benzaldehyit 250 ml lik bir balona alındı. Üzerine 60 ml etanol konuldu. Yaklaşık yarım saat oda sıcaklığında karışması sağlandı. Sonra üzerine 4-R

asetofenon'dan 15 mmol ilave edilerek oda sıcaklığında 15 dk daha karışması sağlandı. Daha sonra %10 luk 1M NaOH çözeltisinden 45 ml damla damla buz banyosunda ilave edildi. Daha sonra 1 gün oda sıcaklığında karışması sağlandı. 1 gün tamamlandıktan sonra %10 luk 1 M HCl çözeltisinden 30 ml damla damla ilave edilerek şalkonun çökmesi sağlandı. Çökelti cam krozedden süzüldü. 50 ml su ile yıkandı. Vakum etüvünde 1 gün kurutuldu.

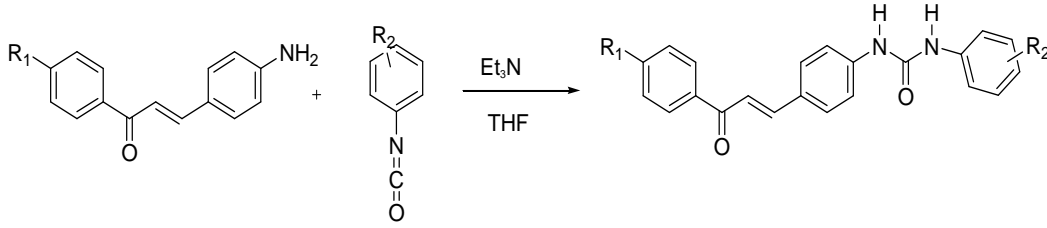
3.2.2.Yöntem B: Şalkon Türevlerinin İndirgenmesi



Şekil 2.46. Şalkon türevlerinin indirgenme yöntemi

2mmol 4-R Nitroşalkon türevi 100 ml bir balonda alındı, üzerine 10 mmol SnCl₂.2H₂O ve 50 ml etanol ilave edilerek 80 °C sıcaklıkta 2 saat reflux edilmesi sağlandı. Daha sonra oda sıcaklığında soğuması beklendi. Soğuyunca %10 luk 1M NaOH çözeltisinden PH=9 oluncaya kadar ilave edildi. Daha sonra 2x50 ml etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu. Kolon kromatografisinde silika jelden etilasetat (250 ml) ile geçirilerek saflaştırıldı. Daha sonra etilasetat evaporatörden uçurularak saf madde elde edildi.

3.2.3.Yöntem C: Şalkon üre türevlerinin sentezi



R₁= Cl, Me, MeO, H

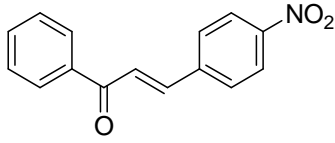
R₂= 3-F, 4-MeO, 4- H, 4-Me

Şekil 2.47. Üre türevlerinin sentez yöntemi

2 mmol R-aminoşalkon 15 ml THF de çözünerek 100 ml bir balona alındı. Üzerine 2 damla trietilamin(Et₃N) ilave edilip 15 dk oda sıcaklığında karışması sağlandı. Daha sonra 2 mmol izosiyanat buz banyosunda damla damla ilave edilerek karıştırıldı. Damlama bittikten sonra sıcaklık 80 °C getirilip 2 gün reflux edildi. 2 gün sonra oda sıcaklığında soğuması sağlandı. Çökelek oluşmuşsa cam krozedden süzülüp vakum etüvünde kurutuldu. Eğer çökelek oluşmamışsa çözücü uçuruldu sonra bir miktar kloroform (CHCl₃) ilave edilerek çökelti oluşması sağlandı. Daha sonra cam krozedden süzülerek katı çökelekler vakum etüvünde kurutuldu.

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

4.1.Nitroşalkon türevlerinin sentezi

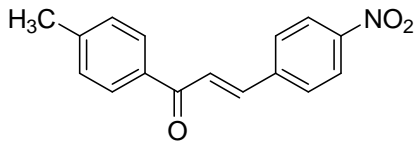


S1a

1-(fenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on; 2.28 g (15 mmol) 4-nitrobenzaldehit ve 1.81 g(15 mmol) asetofenon kullanılarak yöntem A'ya göre % 95 verimle 3.62 g (14.3 mmol) S1a elde edildi. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Şekil A.1 ve A.2'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=7.55 (2H, d , j= 8.18 Hz), 7.61-7.68 (2H, m), 7.78-7.85 (3H, m), 8.04 (2H, d , j=7.53 Hz), 8.29 (2H, d, j=8.77 Hz)

¹³C NMR (75 MHz,CDCl₃): δ=124.4, 125.9, 128.8, 129.0, 129.1, 133.6, 137.7, 141.2, 141.7, 148.7, 189.8

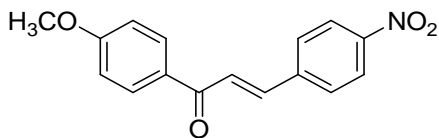


S1b

1-(4-metilfenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on; 2.26g(15 mmol) 4-nitrobenzaldehit ve 2.02 g (15 mmol) 4-metil asetofenon kullanılarak yöntem A'ya göre % 92 verimle 3.68 g (13.7 mmol) S1b elde edildi. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Şekil A.3 ve A.4'te verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=2.44(3H , s), 7.32(2H ,d, j=8.36 Hz), 7.64(1H ,d, j=15.7 Hz), 7.76-7.83(3H , m), 7.94(2H ,d, j=8.20 Hz), 8.26(2H, d, j=8.79 Hz)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 21.9, 124.4, 125.9, 128.9, 129.1, 129.7, 135.2, 141.3, 141.4, 144.6, 148.6, 189.3



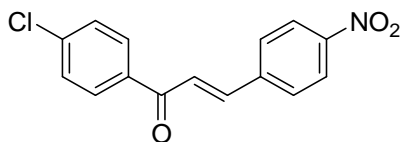
S1c

1-(4-metoksifenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on;

2.26 g (15 mmol) 4-nitrobenzaldehit ve 2.25 g (15 mmol) 4-metoksiasetofenon kullanılarak yöntem A'ya göre % 93 verimle 3.94 g (13.92 mmol) S1c elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil A.5 ve A.6 da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =3.90(3H,s), 7.01(2H, d, j =8.66 Hz), 7.65(1H, d, j =15.58 Hz), 7.77-7.83(3H, m), 8.06(2H, d, j =8.82 Hz), 8.28(2H, d, j =8.60 Hz)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 55.8, 114.2, 124.4, 125.8, 129.1, 130.6, 131.2, 140.9, 141.5, 148.6, 164.1, 188.0



S1d

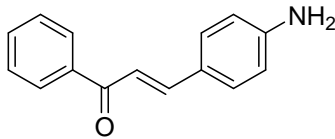
1-(4-klorofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on;

2.26 g (15 mmol) 4-nitrobenzaldehit ve 2.31 g (15 mmol) 4-kloroasetofenon kullanılarak yöntem A'ya göre % 91 verimle 3.92 g (13.65 mmol) S1d elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil A.7 ve A.8 de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =7.51(2H, d, j =8.64 Hz), 7.60(1H, d, j =15.70 Hz), 7.77-7.85(3H,m), 7.99(2H, d, j =8.64 Hz), 8.29(2H, d, j =8.79 Hz)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 124.4, 125.3, 129.2, 129.4, 130.2, 136.0, 140.1, 141.0, 142.2, 148.8, 188.5

4.2. Aminoşalkon türevlerinin sentezi



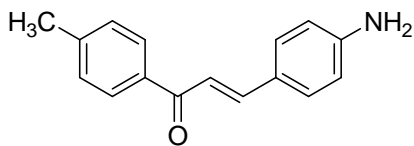
S2a

1-(fenil)-3-(4-aminofenil)prop-2-en-1-on;

0.5 g (2 mmol) S1a ve 2.25 g (10 mmol) kalayklorür ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) kullanılarak yöntem B' ye göre % 80 verimde 0.356 g (1.6 mmol) S2a elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil A.9 ve A.10'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =4.03(2H,s), 6.68(2H, d, j =8.5 Hz), 7.35(1H, d, j =15.58 Hz), 7.46-7.56(5H,m), 7.76(1H, d, j =15.6), 8.00(2H, d, j =8.40 Hz)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 115.1, 117.9, 125.0, 128.6, 128.8, 130.8, 132.6, 138.9, 146.0, 149.6, 191.1



S2b

1-(4-metilfenil)-3-(4-aminofenil)prop-2-en-1-on;

0.53 g (2 mmol) S1b ve 2.25 g (10 mmol) kalayklorür ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) kullanılarak yöntem B' ye göre % 84 verimde 0.39 g (1.68 mmol) S2b elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil A.13 ve A.14'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =6.63(2H, d, j =8.54), 7.26(2H, d, j =7.98 Hz), 7.35(1H, d, j =15.52 Hz), 7.43(2H, d, j =8.53 Hz), 7.76(1H, d, j =15.53 Hz), 7.92(2H, d, j =8.22 Hz)

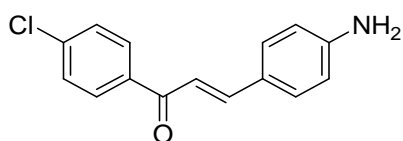
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 21.9, 115.0, 117.8, 125.0, 128.7, 129.5, 130.7, 136.4, 143.4, 145.5, 149.7, 190.5

1-(4-metoksifenil)-3-(4-aminofenil)prop-2-en-1-on;

0.56 g (2mmol) S1c ve 2.25 g (10 mmol) kalayklorür ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) kullanılarak yöntem B' ye göre % 84 verimde 0.42 g (1.68 mmol) S2c elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil A.15 ve A.16 da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta=3.87(3\text{H}, \text{s})$, $4.02(2\text{H}, \text{s})$, $6.66(2\text{H}, \text{d}, j=8.58 \text{ Hz})$, $6.96(2\text{H}, \text{d}, j=8.95 \text{ Hz})$, $7.36(1\text{H}, \text{d}, j=15.48 \text{ Hz})$, $7.46(2\text{H}, \text{d}, j=8.63 \text{ Hz})$, $7.75(1\text{H}, \text{d}, j=15.48 \text{ Hz})$, $8.02(2\text{H}, \text{d}, j=8.96 \text{ Hz})$

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta=55.7$, 113.9 , 115.0 , 117.8 , 125.4 , 130.6 , 130.8 , 131.8 , 144.8 , 149.2 , 163.3 , 189.1



S2d

1-(4-klorfenil)-3-(4-aminofenil)prop-2-en-1-on;

0.57 g (2 mmol) S1d ve 2.25 g (10 mmol) kalayklorür ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) kullanılarak yöntem B' ye göre % 79 verimde 0.41 g (1.58 mmol) S2d elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil A.11 ve A.12 de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta=3.98(2\text{H}, \text{s})$, $6.65(2\text{H}, \text{d}, j=8.52 \text{ Hz})$, $7.27(1\text{H}, \text{d}, j=15.49 \text{ Hz})$, $7.42-7.46(4\text{H}, \text{m})$, $7.74(1\text{H}, \text{d}, j=15.51 \text{ Hz})$, $7.93(2\text{H}, \text{d}, j=8.74 \text{ Hz})$

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta=115.0$, 117.3 , 124.9 , 129.0 , 130.0 , 130.9 , 137.3 , 138.8 , 146.3 , 149.7 , 189.5

4.3. Üre türevlerinin sentezi

S3a

(E)-1-(3-metoksifenil)-3-(4-(3-oxo-3-phenylprop-1-enyl)phenyl)urea

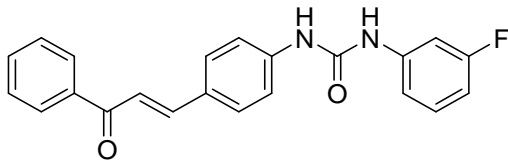
0.446 g (2 mmol) S2a ve 0.298 g (2 mmol) 3-metoksifenil izosiyanat kullanılarak yöntem C'ye göre % 70 verimde 0.52 g (1.4 mmol) S3a elde edildi. Erime noktası

212.6-212.8 $^{\circ}\text{C}$ dir. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.50, A.51 ve A.52'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, DMSO): $\delta=3.72(3\text{H}, \text{s}), 6.56(1\text{H}, \text{d}, j=8.2 \text{ Hz}), 6.95(1\text{H}, \text{d}, j=8.2 \text{ Hz}), 7.17(2\text{H}, \text{t}, j=6.7 \text{ Hz}), 7.52-7.67(5\text{H}, \text{m}), 7.72-7.83(4\text{H}, \text{m}), 8.12(2\text{H}, \text{d}, j=8.2 \text{ Hz}), 8.79(1\text{H}, \text{s}), 8.99(1\text{H}, \text{s})$

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): $\delta 55.6, 104.8, 108.1, 111.3, 118.6, 120.2, 128.8, 129.0, 129.4, 130.2, 130.7, 133.6, 138.5, 141.3, 142.9, 144.8, 152.8, 160.3, 189.7$

IR: 779.24, 1016.49, 1035.77, 1168.86, 1197.79, 1217.08, 1492.90, 1556.55, 1581.63, 1600.92, 1627.92, 1660.71, 3280.92



S3b

(E)-1-(3-fluorophenyl)-3-(4-(3-oxo-3-phenylprop-1-enyl)phenyl)urea

0.446 g (2 mmol) S2a ve 0.274 g (2 mmol) 3-florofenil izosiyanat kullanılarak yöntem C'ye göre % 75 verimde 0.54 g (1.5 mmol) S3b elde edildi. Erime noktası 350°C 'den yüksek olduğu tespit edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.53, A.54 ve A.55'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, DMSO): $\delta=7.12(2\text{H}, \text{t}, j=8.76 \text{ Hz}), 7.43-7.48(2\text{H}, \text{m}), 7.52-7.58(4\text{H}, \text{m}), 7.62-7.71(2\text{H}, \text{m}), 7.78-7.83(3\text{H}, \text{m}), 8.12(2\text{H}, \text{d}, j=8.11 \text{ Hz}), 8.81(1\text{H}, \text{s}), 8.99(1\text{H}, \text{s})$

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): $\delta 115.8, 116.1, 118.6, 120.1, 120.8, 120.9, 128.7, 129.1, 129.4, 129.4, 130.7, 133.6, 136.4, 138.5, 142.9, 144.8, 153.0, 189.6$

IR: 829.39, 1016.49, 1209.37, 1510.26, 1556.55, 1604.77, 1622.13, 1660.71, 3280.92

S3c

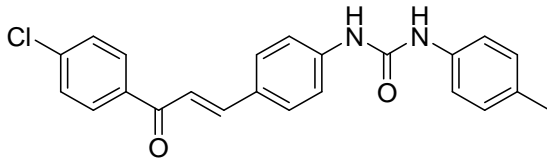
(E)-1-(4-(3-oxo-3-phenylprop-1-enyl)phenyl)-3-p-tolylurea

0.446 g (2 mmol) S2a ve 0.266 g (2 mmol) p-toly izosiyanat kullanılarak yöntem C'ye göre % 72 verimde 0.512 g (1.44 mmol) S3c elde edildi. Erime noktası 258.7-259.0 °C dir. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.32, A.33 ve A.34'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ=2.22(3H, s), 7.08(2H, d, j=8.2 Hz), 7.34(2H, d, j=8.5 Hz), 7.52-7.66(5H, m), 7.71-7.82(4H, m), 8.12(2H, d, j=7.9 Hz), 8.66(1H, s), 8.95(1H, s)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO): δ21.0, 118.5, 119.1, 120.0, 128.6, 129.0, 129.4, 129.9, 130.8, 131.6, 133.6, 137.4, 138.5, 143.0, 144.8, 152.9, 189.6

IR:773.46, 819.75, 987.55, 1014.56, 1172.72, 1213.23, 1512.19, 1556.55, 1591.27, 1633.71, 1654.92, 3296.35



S3d

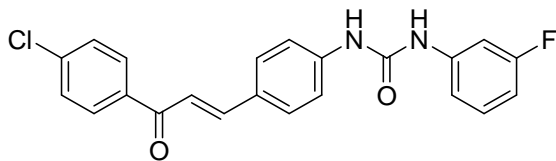
(E)-1-(4-(3-(4-chlorophenyl)-3-oxoprop-1-enyl)phenyl)-3-p-tolylurea

0.515 g (2 mmol) S2d ve 0.266 g (2 mmol) p-toly izosiyanat kullanılarak yöntem C'ye göre % 75 verimde 0.585 g (1.5 mmol) S3d elde edildi. Erime noktası 318.2-318.4 °C dir. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.20, A.21 ve A.22'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ=2.29(3H, s), 7.07(2H, d, j=8.32), 7.33(2H, d, j=8.30), 7.53(2H, d, j=8.57), 7.62(2H, d, j=8.52), 7.72-7.82(4H, m), 8.15(2H, d, j=8.53), 8.65(1H, s), 8.94(1H, s)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO): δ21.0, 118.5, 119.1, 119.7, 128.5, 129.5, 129.9, 130.9, 131.0, 131.6, 137.2, 137.4, 138.5, 143.2, 145.3, 152.9, 188.5

IR: 815.89, 1215.15, 1512.19, 1552.70, 1589.34, 1631.78, 1656.85, 3284.77



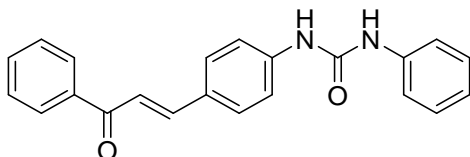
S3e

(E)-1-(4-(3-(4-chlorophenyl)-3-oxoprop-1-enyl)phenyl)-3-(3-fluorophenyl)urea
0.515 g (2 mmol) S2d ve 0.274 g (2 mmol) 3-florofenil izosiyanat kullanarak yöntem C'ye göre % 68 verimde 0.535 g (1.36 mmol) S3e elde edildi. Erime noktası 350 °C den yüksek olduğu tespit edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.17, A.18 ve A.19'da verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ=7.12(2H, t, j=6.90 Hz), 7.43-7.48(2H, m), 7.53(2H, d, j=6.90 Hz), 7.62(2H, d, j=6.54 Hz), 7.67-7.78(2H, m), 7.82(2H, d, j=7.01 Hz), 8.15(2H, d, j=6.60 Hz), 8.81(1H, s), 9.00(1H, s)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO): δ115.8, 116.1, 118.6, 119.8, 120.8, 120.9, 128.7, 129.5, 129.5, 130.9, 131.0, 136.3, 137.1, 138.5, 143.0, 145.2, 153.0, 188.5

IR: 819.75, 1010.70, 1151.50, 1209.37, 1508.33, 1556.55, 1585.49, 1604.77, 1624.06, 1658.78, 3273.20



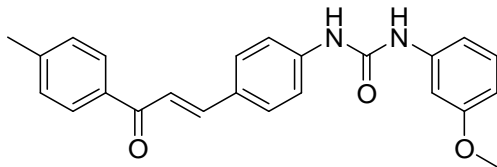
S3f

(E)-1-(4-(3-oxo-3-phenylprop-1-enyl)phenyl)-3-phenylurea
0.446 g (2 mmol) S2a ve 0.238 g (2 mmol) fenil izosiyanat kullanılarak yöntem C'ye göre % 60 verimde 0.410 g (1.2 mmol) S3f elde edildi. Erime noktası 228.1-228.3 °C'dir. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.35, A.36 ve A.37'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ=6.97(1H, t, j=7.32 Hz), 7.28(2H, t, j=7.42 Hz), 7.45(2H, t, j=7.48 Hz), 7.52-7.67(5H, m), 7.72-7.82(4H, m), 8.12(2H, d, j=7.09 Hz), 8.76(1H, s), 8.98(1H, s)

^{13}C NMR (75 MHz , DMSO): δ 118.6, 118.8, 119.0, 120.2, 122.5, 122.8, 128.7, 129.0, 129.4, 129.4, 129.5, 130.7, 133.6, 138.5, 140.0, 140.3, 142.9, 144.8, 152.9, 189.7

IR: 771.53, 1016.49, 1215.15, 1444.68, 1552.70, 1581.63, 1600.92, 1625.90, 1660.71, 3284.77



S3g

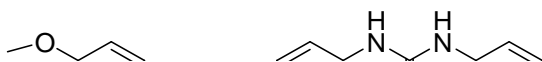
(E)-1-(3-methoxyphenyl)-3-(4-(3-oxo-3-p-tolylprop-1-enyl)phenyl)urea

0.474 g (2 mmol) S2b ve 0.298 g (2 mmol) 3-metoksifenil izosiyanat kullanılarak yöntem C'ye göre % 78 verimde 0.602 g (1.56 mmol) S3g elde edildi. Erime noktası 259.3-259.5 $^{\circ}\text{C}$ 'dir. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.47, A.48 ve A.49'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ =2.38(3H, s), 3.72(3H, s), 6.55(1H, d, j =8.27 Hz), 6.94(1H, d, j =8.15 Hz), 7.17(2H, t, j =8.20 Hz), 7.36(2H, d, j =8.02 Hz), 7.53(2H, d, j =8.58 Hz), 7.64-7.81(4H, m), 8.03(2H, d, j =8.13 Hz), 8.76(1H, s), 8.95(1H, s)

^{13}C NMR (75 MHz , DMSO): δ 21.8, 55.6, 104.8, 108.1, 111.3, 118.6, 120.2, 128.9, 129.2, 130.0, 130.2, 130.6, 136.0, 141.3, 142.7, 144.0, 144.3, 152.8, 160.3, 189.1

IR: 800.46, 1033.85, 1170.79, 1199.72, 1222.87, 1556.55, 1583.56, 1598.99, 1627.92, 1660.71, 3277.06



S3h

(E)-1-(4-(3-(4-methoxyphenyl)-3-oxoprop-1-enyl)phenyl)-3-p-tolylurea

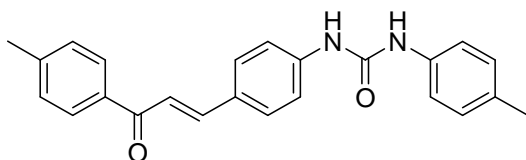
0.506 g (2 mmol) S2c ve 0.266 g (2 mmol) p-toly izosiyanat kullanılarak yöntem C'ye göre % 81 verimde 0.625 g (1.62 mmol) S3h elde edildi. Erime noktası 262.7-

262.9 $^{\circ}\text{C}$ 'dir. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.29, A.30 ve A.31'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ =2.22(3H, s), 3.84(3H, s), 7.05-7.09(4H, m), 7.34(2H, d, j =8.42 Hz), 7.53(2H, d, j =8.62 Hz), 7.62-7.83(4H, m), 8.14(2H, d, j =8.82 Hz), 8.64(1H, s), 8.92(1H, s)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): δ 21.0, 56.2, 114.6, 118.5, 119.1, 120.1, 128.8, 129.9, 130.6, 131.3, 131.4, 131.6, 137.5, 142.8, 143.9, 152.9, 163.7, 187.9

IR: 817.82, 1170.79, 1217.08, 1508.33, 1552.70, 1589.34, 1606.70, 1637.56, 3292.49



S31

(E)-1-(4-(3-oxo-3-p-tolylprop-1-enyl)phenyl)-3-p-tolylurea

0.474 g (2 mmol) S2b ve 0.266 g (2 mmol) p-toly izosiyanat kullanılarak yöntem C'ye göre % 80 verimde 0.592 g (1.6 mmol) S31 elde edildi. Erime noktası 271.8-272.0 $^{\circ}\text{C}$ 'dir. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.26, A.27 ve A.28'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ =2.23(3H, s), 2.38(3H,s), 7.08(2H, d, j =7.51 Hz), 7.34-7.36(4H, m), 7.54(2H, d, j =7.82 Hz), 7.64-7.82(4H, m), 8.04(2H, d, j =7.23 Hz), 8.65(1H, s), 8.93(1H, s)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): δ 21.0, 21.8, 118.5, 119.1, 120.1, 128.7, 129.2, 129.9, 130.0, 130.7, 131.6, 136.0, 137.5, 142.9, 144.0, 144.4, 152.9, 189.1

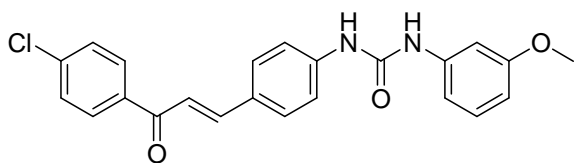
IR: 813.96, 1172.72, 1203.58, 1512.19, 1552.70, 1589.34, 1635.64, 1654.92, 3288.63

(E)-1-(3-fluorophenyl)-3-(4-(3-(4-methoxyphenyl)-3-oxoprop-1-enyl)phenyl)urea
 0.506 g (2 mmol) S2c ve 0.274 g (2 mmol) 3-florofenil izosiyanat kullanılarak
 yöntem C'ye göre % 70 verimde 0.546 g (1.4 mmol) S3i elde edildi. Erime noktası
 252.7-252.9 °C'dir. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.23, A.24
 ve A.25 te verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ=3.85(3H, s), 7.07(2H, d, j=8.9 Hz), 7.12(2H, t, j=8.8
 Hz), 7.44-7.49(3H, m), 7.53(2H, d, j=8.6 Hz), 7.62-7.83(3H, m), 8.13(2H, d, j=8.9
 Hz), 8.79(1H, s), 8.97(1H, s)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO): δ56.2, 114.6, 115.8, 116.1, 118.6, 120.1, 120.8, 120.9,
 128.9, 130.6, 131.3, 131.4, 136.4, 136.4, 142.7, 143.8, 153.0, 163.7, 187.9

IR: 823.60, 1172.72, 1209.37, 1504.48, 1556.55, 1585.49, 1600.92, 1624.06,
 1658.78, 3280.92



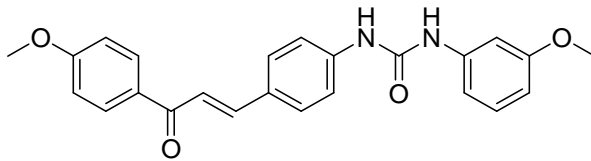
S3j

(E)-1-(4-(3-(4-chlorophenyl)-3-oxoprop-1-enyl)phenyl)-3-(3-methoxyphenyl)urea
 0.515 g (2 mmol) S2d ve 0.298 g (2 mmol) 3-motoksifenil izosiyanat kullanılarak
 yöntem C'ye göre % 80 verimde 0.650 g (1.60 mmol) S3j elde edildi. Erime noktası
 322.3-322.5 °C'dir. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.38, A.39
 ve A.40'da verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ=3.71(3H, s), 6.55(1H, dd, j=2.3, 5.9 Hz), 6.93(1H, d,
 j=6.1 Hz), 7.14-7.20(2H, m), 7.53(2H, d, j=8.5 Hz), 7.61(2H, d, j=4.9 Hz), 7.67-
 7.82(4H, m), 8.14(2H, d, j=8.5 Hz), 8.78(1H, s), 8.98(1H, s)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO): δ55.6, 104.8, 108.1, 111.3, 118.6, 119.8, 128.7, 129.5,
 130.3, 130.8, 131.0, 137.1, 138.5, 141.2, 143.0, 145.2, 152.8, 160.3, 188.5

IR: 825.53, 1010.70, 1031.92, 1093.64, 1168.86, 1197.79, 1217.08, 1492.90,
 1517.98, 1556.55, 1581.63, 1598.99, 1627.92, 1656.85, 3275.13



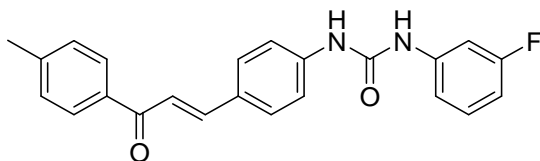
S3k

(E)-1-(3-methoxyphenyl)-3-(4-(3-(4-methoxyphenyl)oxoprop-1-enyl)phenyl)urea
0.506 g (2 mmol) S2c ve 0.298 g (2 mmol) 3-metoksifenil izosiyanat kullanılarak yöntem C'ye göre % 77 verimde 0.619 g (1.54 mmol) S3k elde edildi. Erime noktası 219.9-220.0 °C'dir. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.44, A.45 ve A.46'da verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ=3.72(3H, s), 3.85(3H, s), 6.55(1H, d, j=8.2 Hz), 6.93(1H, d, j=8.5 Hz), 7.06(2H, d, j=8.8 Hz), 7.17(2H, t, j=8.2 Hz), 7.53(2H, d, j=8.5 Hz), 7.6-7.8(4H, m), 8.13(2H, d, j=8.8 Hz), 8.78(1H, s), 8.96(1H, s)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO): δ55.6, 56.2, 79.8, 104.7, 108.1, 111.3, 114.6, 118.6, 120.1, 128.9, 130.3, 130.6, 131.3, 131.4, 131.6, 141.3, 142.6, 143.9, 152.8, 160.3, 163.7, 187.9

IR: 767.67, 1018.41, 1159.22, 1203.58, 1255.66, 1489.05, 1504.48, 1548.84, 1577.77, 1595.13, 1645.28, 1710.86, 3302.13, 3334.92



S3l

(E)-1-(3-fluorophenyl)-3-(4-(3-(4-methylphenyl)oxoprop-1-enyl)phenyl)urea
0.474 g (2 mmol) S2b ve 0.274 g (2 mmol) 3-florofenil izosiyanat kullanılarak yöntem C'ye göre % 69 verimde 0.516 g (1.38 mmol) S3l elde edildi. Erime noktası 251.7- 252.0 °C'dir. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.41, A.42 ve A.43'te verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ =2.37(3H, s), 7.11(2H, t, j =8.75 Hz), 7.34(2H, d, j =8.00 Hz), 7.43-7.47(2H, m), 7.53(2H, d, j =8.34 Hz), 7.63-7.80(4H, m), 8.02(2H, d, j =8.14 Hz), 8.78(1H, s), 8.97(1H, s)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): δ 21.8, 115.8, 116.1, 118.6, 120.2, 120.7, 120.8, 120.9, 128.8, 129.2, 130.0, 130.6, 135.9, 136.3, 142.8, 144.0, 144.4, 153.0, 156.6, 159.7, 189.1

IR: 812.03, 1207.44, 1508.33, 1556.55, 1585.49, 1600.92, 1624.06, 1660.71, 3278.99

BÖLÜM 5. SONUÇLAR

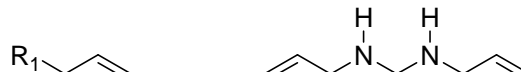
Yapılan bütün reaksiyonlardaki çözücüler saflaştırılarak kullanılmıştır. NMR spektrumları için kullanılan CDCl_3 çözücüsünün pikleri ^1H NMR spektrumunda 7.26 ppm'de, ^{13}C spektrumunda 77.04-77.89 ppm arasında görülmektedir. DMSO-d_6 çözücüsünün pikleri ^1H NMR spektrumunda 3.2-3.6 ppm arasında, ^{13}C NMR spektrumunda da 39.2-40.9 ppm arasında görülür.

Sentezlenen nitroşalkonların ^1H NMR spektrumlarında başlangıç maddesi olan nitrobenzaldehit molekülünün aldehit pikinin, asetofenon türevlerinin keton piklerinin görülmemesi ve nitroşalkon türevlerinin 7.01-8.29 ppm arasında moleküllerle uyumlu aromatik piklerin varlığı nitroşalkon türevlerinin sentezinin başarıyla gerçekleştiğini doğrulamaktadır.

Nitroşalkon türevlerinin $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ile indirgenmesi sonucu elde edilen aminoşalkon türevlerinin ^1H NMR spektrumunda 6.66 ppm civarında görülen aromatik halka piki ve 4.00 ppm civarında görülen yayvan NH_2 piki indirgenmenin başarıyla yapıldığını göstermektedir.

Tablo 5.1. Sentezlenen üre bileşiklerinin yerleşim tablosu

Molekül adı	R ₁	R ₂
3a	H	3-OCH ₃
3b	H	3-F
3c	H	4-CH ₃
3d	Cl	4-CH ₃
3e	Cl	3-F
3f	H	4-H
3g	CH ₃	3-OCH ₃
3h	OCH ₃	4-CH ₃
3ı	CH ₃	4-CH ₃
3i	OCH ₃	3-F
3j	Cl	3-OCH ₃
3k	OCH ₃	3-OCH ₃
3l	CH ₃	3-F



Şekil 2.48. Sentezlenen üre bileşiklerinin genel yapısı

S3a no'lu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda 8.79-8.99 ppm'lerde üre grubunun 2 adet NH2 piki, 3.72 ppm'de metoksi piki ve 6.56-8.12 ppm arasında aromatik protonların ve alfa-beta doymamış sistemin proton pikleri görülmektedir. Ayrıca ^{13}C NMR spektrumunda 189.7-152.8 ppm'de karbonil pikleri 55.6 ppm'de metoksi piki 104.8-160.3 ppm arasında da diğer karbonların pikleri bulunmaktadır.

S3b no'lu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda 8.81-8.99 ppm'lerde üre grubunun 2 adet NH2 piki ve 7.12-8.12 ppm arasında aromatik protonların ve alfa-beta doymamış sistemin proton pikleri görülmektedir. Ayrıca ^{13}C NMR spektrumunda 189.6-153.0 ppm'de karbonil pikleri, 115.8-144.8 ppm arasında da diğer karbonların pikleri bulunmaktadır.

S3c no'lu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda 8.66-8.95 ppm'lerde üre grubunun 2 adet NH2 piki, 2.22 ppm'de metil piki ve 7.08-8.12 ppm arasında aromatik protonların ve alfa-beta doymamış sistemin proton pikleri görülmektedir. Ayrıca ^{13}C NMR spektrumunda 189.7-152.9 ppm'de karbonil pikleri, 21.0 ppm'de metil piki, 118.5-144.8 ppm arasında da diğer karbonların pikleri bulunmaktadır.

S3d no'lu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda 8.65-8.94 ppm'lerde üre grubunun 2 adet NH2 piki, 2.29 ppm'de metil piki ve 7.07-8.15 ppm arasında aromatik protonların ve alfa-beta doymamış sistemin proton pikleri görülmektedir. Ayrıca ^{13}C NMR spektrumunda 188.5-152.9 ppm de karbonil pikleri 21.0 ppm'de metil piki, 118.5-145.3 ppm arasında da diğer karbonların pikleri bulunmaktadır.

S3e no'lu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda 8.81-9.00 ppm'lerde üre grubunun 2 adet NH2 piki ve 7.12-8.15 ppm arasında aromatik protonların ve alfa-beta doymamış sistemin proton pikleri görülmektedir. Ayrıca ^{13}C NMR spektrumunda 188.5-153.0 ppm'de karbonil pikleri ve 115.8-145.3 ppm arasında da diğer karbonların pikleri bulunmaktadır.

S3f no'lu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda 8.76-8.98 ppm'lerde üre grubunun 2 adet NH2 piki ve 6.97-8.12 ppm arasında aromatik protonların ve alfa-beta doymamış sistemin proton pikleri görülmektedir. Ayrıca ^{13}C NMR spektrumunda 189.7-152.9

ppm'de karbonil pikleri, 118.6-144.8 ppm arasında da diğer karbonların pikleri bulunmaktadır.

S3g no'lu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda 8.76-8.95 ppm'lerde üre grubunun 2 adet NH_2 piki, 3.72 ppm'de metoksi piki, 2.38 ppm de metil piki ve 6.55-8.03 ppm arasında aromatik protonların ve alfa-beta doymamış sistemin proton pikleri görülmektedir. Ayrıca ^{13}C NMR spektrumunda 189.1-152.8 ppm de karbonil pikleri 55.6 ppm'de metoksi piki, 21.8 ppm'de metil piki ve 104.8-160.3 ppm arasında da diğer karbonların pikleri bulunmaktadır.

S3h no'lu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda 8.64-8.92 ppm'lerde üre grubunun 2 adet NH_2 piki, 3.84 ppm'de metoksi piki, 2.22 de metil piki ve 7.05-8.14 ppm arasında aromatik protonların ve alfa-beta doymamış sistemin proton pikleri görülmektedir. Ayrıca ^{13}C NMR spektrumunda 187.9-152.9 ppm de karbonil pikleri, 56.2 ppm'de metoksi piki, 21.0 ppm'de metil piki ve 114.6-163.7 ppm arasında da diğer karbonların pikleri bulunmaktadır.

S3i no'lu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda 8.65-8.93 ppm'lerde üre grubunun 2 adet NH_2 piki, 2.23 ve 2.38 ppm'de metil pikleri ve 7.08-8.04 ppm arasında aromatik protonların ve alfa-beta doymamış sistemin proton pikleri görülmektedir. Ayrıca ^{13}C NMR spektrumunda 189.1-152.9 ppm'de karbonil pikleri, 21.0 ve 21.8 ppm'de metil pikleri, 118.5-144.4 ppm arasında da diğer karbonların pikleri bulunmaktadır.

S3j no'lu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda 8.79-8.97 ppm'lerde üre grubunun 2 adet NH_2 piki, 3.85 ppm'de metoksi piki ve 7.07-8.13 ppm arasında aromatik protonların ve alfa-beta doymamış sistemin proton pikleri görülmektedir. Ayrıca ^{13}C NMR spektrumunda 187.9-153.0 ppm'de karbonil pikleri, 56.2 ppm'de metoksi piki, 114.6-163.7 ppm arasında da diğer karbonların pikleri bulunmaktadır.

S3j no'lu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda 8.78-8.98 ppm'lerde üre grubunun 2 adet NH_2 piki, 3.71 ppm'de metoksi piki ve 6.55-8.14 ppm arasında aromatik protonların ve alfa-beta doymamış sistemin proton pikleri görülmektedir. Ayrıca ^{13}C NMR spektrumunda 188.5-152.8 ppm'de karbonil pikleri, 55.6 ppm'de metoksi piki, 104.8-160.3 ppm arasında da diğer karbonların pikleri bulunmaktadır.

S3k no'lu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda 8.78-8.96 ppm'lerde üre grubunun 2 adet NH_2 piki, 3.72 ve 3.85 ppm'de metoksi pikleri ve 6.55-8.13 ppm arasında aromatik protonların ve alfa-beta doymamış sistemin proton pikleri görülmektedir. Ayrıca ^{13}C NMR spektrumunda 187.9-152.8 ppm de karbonil pikleri, 55.6 ve 56.2 ppm de metoksi pikleri, 104.7-163.7 ppm arasında da diğer karbonların pikleri bulunmaktadır.

S3l no'lu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda 8.78-8.97 ppm'lerde üre grubunun 2 adet NH_2 piki, 2.37 ppm'de metil piki ve 7.11-8.02 ppm arasında aromatik protonların ve alfa-beta doymamış sistemin proton pikleri görülmektedir. Ayrıca ^{13}C NMR spektrumunda 189.1-153.0 ppm'de karbonil pikleri, 21.8 ppm'de metil piki, 115.9-159.7 ppm arasında da diğer karbonların pikleri bulunmaktadır.

Sentezlenen üre türevlerinin IR spektrumlarında $3270\text{-}3320\text{ cm}^{-1}$ frekanslarında NH piki, 1620 cm^{-1} frekanslarında amid karbonil piki, 1660 cm^{-1} frekanslarında alfa beta karbonil pikleri görülmektedir.

Bu sonuçlardan yola çıkarak sentezlenmesi hedeflenen üre grubu içeren şalkon türevlerinin sentezi başarıyla gerçekleştiği söylenebilir.

BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Şalkon üre bileşiklerinin sentezlendiği bu çalışmada nitrobenzaldehit ve asetofenon türevleri kullanılarak şalkon türevleri sentezlenmiş. Elde edilen bu şalkon bileşikleri indirgenerek çeşitli izosiyanatlarla reaksiyona sokulmuş ve böylece üre grubu içeren şalkon türevleri sentezlenmiştir.

Şalkon sentezi kaynak 18 e göre yapılmıştır. Bu kaynakta %55-%98 verimlerle elde edilen ürün çalışmamızda %90-%95 arasında gerçekleşmiştir.

Şalkon sentezinde diğer yöntemlerin kullanılmamasının sebebi daha uzun sürede gerçekleşmeleri, veriminin düşük olması, zor temin edilmesi ve daha fazla maliyet gerektiren maddelerin kullanılmasıdır.

Şalkon bileşiklerinin indirgenmesi basamağında 4-nitro benzaldehitten çıkıldığından nitro grubunun indirgenmesi amaçlanmıştır. Bunun için Pd/C, LiAlH₄, InCl₃/NaBH₄-CH₃CN gibi indirgeyiciler kullanmak yerine SnCl₂.2H₂O kullanılmıştır. Çünkü diğer maddeler kullanıldığında şalkon bileşiklerindeki çift bağda indirgeyerek istenmeyen yan ürün oluşum miktarı artmıştır.

Şalkonların indirgenmesinde kullanılan SnCl₂.2H₂O miktarına dikkat etmek gerekir. Fazla miktarda alınırsa Sn(OH)₂ süzülülerek ayrılması noktasına bir takım zorluklarla karşılaşılır. Eğer Sn(OH)₂ uzaklaştırılma işlemini ekstraksiyonla yapmayı hedefliyorsak ekstraksiyon sonunda maddemizi kısa bi kolonda silika jelden geçirerek temizlememiz gerekir.

İndirgeme basamağında yapılan denemeler sonucunda en iyi verimi ve en saf ürünü nitroşalkonun 1eq, SnCl₂.2H₂O ün 5 eq kullanılmasıyla elde edilmiştir.

Elde edilen amino şalkon bileşikerinin izosiyanat türevleriyle reaksiyonları 1,4 dioksan, DMF, THF gibi çözücülerde yapılmıştır. En iyi verim ve en kolay saflaştırma işlemi THF çözücüsü kullanıldığında gerçekleşmiştir. Yapılan sentezlerde bazı şalkon üre türevlerinin çöktüğü görülmüş ve direk süzülerek saf bir şekilde elde edilmiştir. Bu reaksiyonlarda herhangi bir baz kullanılmadığında üre türevlerinin sentezi ya gerçekleşmemiş ya da çok düşük verimde olmuştur. Baz olarak literatürde en çok kullanılan trietilamin bileşiği kullanılmıştır. Bunun sonucunda ürelerin yüksek verimlerle elde edildiğinden başka bir baz denemeye gerek görülmemiştir.

Bu çalışmada daha önce sentezi yapılmamış üre grubu içeren şalkon türevleri başarıyla sentezlenerek temel bilimlere katkıda bulunulmuştur. İleriki aşamalarda bu bileşiklerin farklı biyolojik aktiviteleri incelenerek uluslararası makale ve bildiriler hazırlanacaktır. Böylece üniversitemizin ve ülkemizin uluslararası bilimsel alanda yükselmesinde azda olsa bir katkısı olacaktır.

KAYNAKLAR

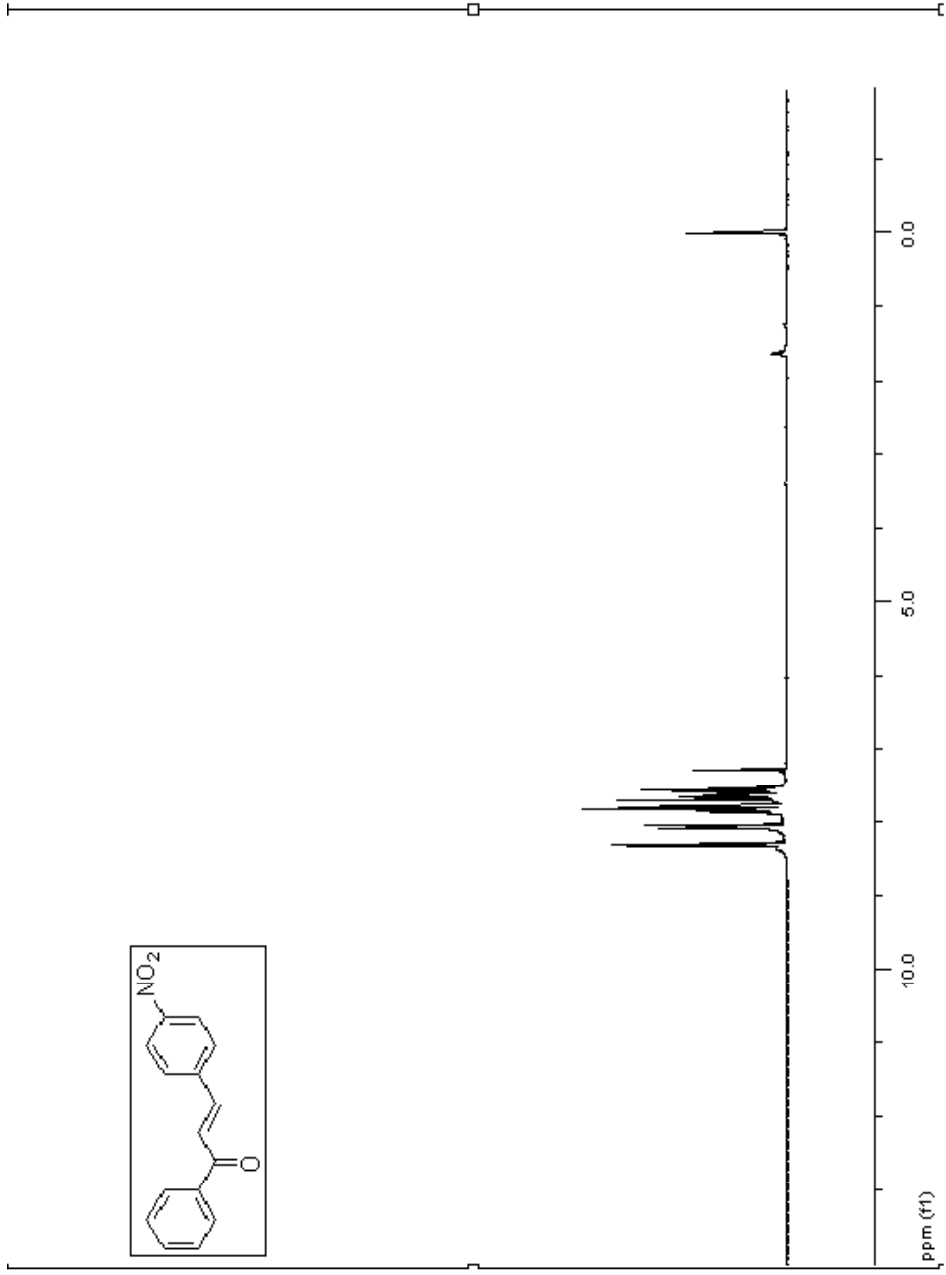
- [1] BİLALOĞLU, G. V., HARMANDAR, M., “Flavonoidler”, Aktif Yayınevi, İstanbul, 1997. Syf. 1-21, 107-127
- [2] AVALOS, M., BABIANO, R., CINTAS, P., CHAVERO, M.M., HIGES, F.J., JIMENEZ, J.L., PALACIOS, J.C. and SILVERO, G., ‘ Reactions of 2-Amino-2-thiazolines with Isocyanates and Isothiocyanates. Chemical and Computational Studies on the Regioselectivity, Adduct Rearrangement, and Mechanistic Pathways’, J. Org. Chem., 2000, 65, 8882-8892.
- [3] GABRIELE, B., SALERNO, G., MANCUSO, R. and COSTA, M., ‘ Efficient Synthesis of Ureas by Direct Palladium-Catalyzed Oxidative Carbonylation of Amines’, J. Org. Chem., 2004, 69, 4741-4750
- [4] HARBONE, J. B., “The Flavonoids: Advances in Research Since 1980”, Chapman and Hall, London, 1988, pg. 313
- [5] MATHLEY, J., BUSLIG, B., “Flavonoids in the Living System”, Plenum Press, New York, 1998
- [6] KÜÇÜKİSLAMOĞLU, M., “*Consolida armeniaca* (Stapf ex Huth) Schröd. Bitkisi Çiçeklerinin Flavonoidleri Yönünden Analizi”, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 1996, 1-30
- [7] BYRNE, P. F., MCMULLEN, M. E., SNOOK, M. E., MUSKET, T. A., THEURI, J. M., WIDSTROM, N. W., WISEMAN, B. R., COE, E. H., “Quantitative Trait Loci and Metabolic Pathways: Genetic Control of The Concentration of Maysin, A Corn Earworm Resistance Factor, in Maize Silks”, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, 8820-8825.
- [8] LI, F. X., JIN, Z. P., ZHAO, D. X., CHENG, L. Q., FU, C. X., MA, F., “Overexpression of The Saussurea Medusa Chalcone Isomerase Gene in *S. involucreta* Hairy Root Cultures Enhances Their Biosynthesis of apigenin”, Phytochemistry, 2006, 67, 553-560.
- [9] MARTENS, S., MITHÖFER, A., “Flavones and Flavone Synthases”, Phytochemistry, 2005, 66, 2399-2407.
- [10] SHIRLEY, B. W., “Flavonoid Biosynthesis: ‘New’ functions for an ‘Old’ Payhway”, Trends Plant Sci., 1996, 1, 377-382.

- [11] ZEBACK, R., DRESSLER, K., HESS, D., "Flavonoid Compounds from Polen and Stigma of *Petunia hybridia*: Inducers of the *vir* region of *Agrobacterium tumefaciens* Ti Plasmid", *Plant Sci.*, 1989, 62, 83-91.
- [12] HARBORNE, J. B., WILLIAMS, C. A., "Advances in Flavonoid Research Since 1992 –a Review", *Phytochemistry*, 2000, 55, 481-504
- [13] HODEK, P., TREFIL, P., STIBOROVA, M., "Flavonoids: Potent and Versatile biologically Active Compounds Interacting with Cytochromes P450", *Chemico-Biological Interactions*, 2002, 139, 1-21
- [14] LE BAIL, J.C., LAROCHE, T., MARRE-FOURNIER, F., HABRIOUX, G., "Aromatase and 17 β -hydroxysteroid Dehydrogenase Inhibition by Flavonoids", *Cancer Letters*, 1998, 133, 101-106
- [15] VALERIO, L. G., KEPKA, J. K., PICKWELL, G. V., QUATTROCHI, L. C., "Induction of Human NAD(P)H-Quinone Oxidoreductase (NQO1) Gene Expression By the Flavonol Quercetin", *Toxicology Letters*, 2001, 119, 49-57
- [16] GROSMAN, N., "Influence of probes for Calcium-Calmodulin and protein Kinase C Signalling on the Plasma Membrane Ca^{+2} -ATPase activity of Rat Synaptosomes and Leucocyte Membranes", *Immunopharmacology*, 1998, 40, 163-171
- [17] MIQUEL, J. F., "Isomere cis-trans des Styryl-cetones; Para et meta-hydroxychalcones", *Bull. Soc. Chim., France*, 1961, pg. 1369.
- [18] LUNARDI, F., GUZELA, M., RODRIGUES, A. T., CORREA, R., EGERMANGRICH, I., STEINDEL, M., GRISARD, E. C., ASSREUY, J., CALIXTO, J. B. ve SANTOS, A. R. S., "Tripanocidal and Leishmanicidal Properties of Substitution-Containing Chalcones", *Antimic. Age. Chem., London*, 2003, 47, 1449-1451.
- [19] FAYED, T. A. ve AWAD, M. K., "Dual Emission of Chalcone Analogue Dyes Emitting in the Red Region", *Chemical Physics, USA*, 2004, 303, 317-326.
- [20] TANRISEVER, N., FRONCZEK, F. R., FISCHER, N.H., WILLIAMSON, G. B., "Ceratiolin and Other Flavonoids from *Ceratiola Ericoides*", *Photochemistry, USA*, 1987, 26, 175
- [21] BOHM, B. A., HARBORNE, J. B., MABRY, T. J. and MABRY, H. in "The Flavonoids", Chapman and Hall, London, 1975, 280-310
- [22] DHAR, D. N., "The Chemistry of Chalkone and Related Compounds", Wiley-Interscience, New-York, 1981.
- [23] CLAISEN, L., CLAPARE'DE, A., "Condensationen von Ketonen mit Aldehyden", Berlin, 1881, 14, 2460.

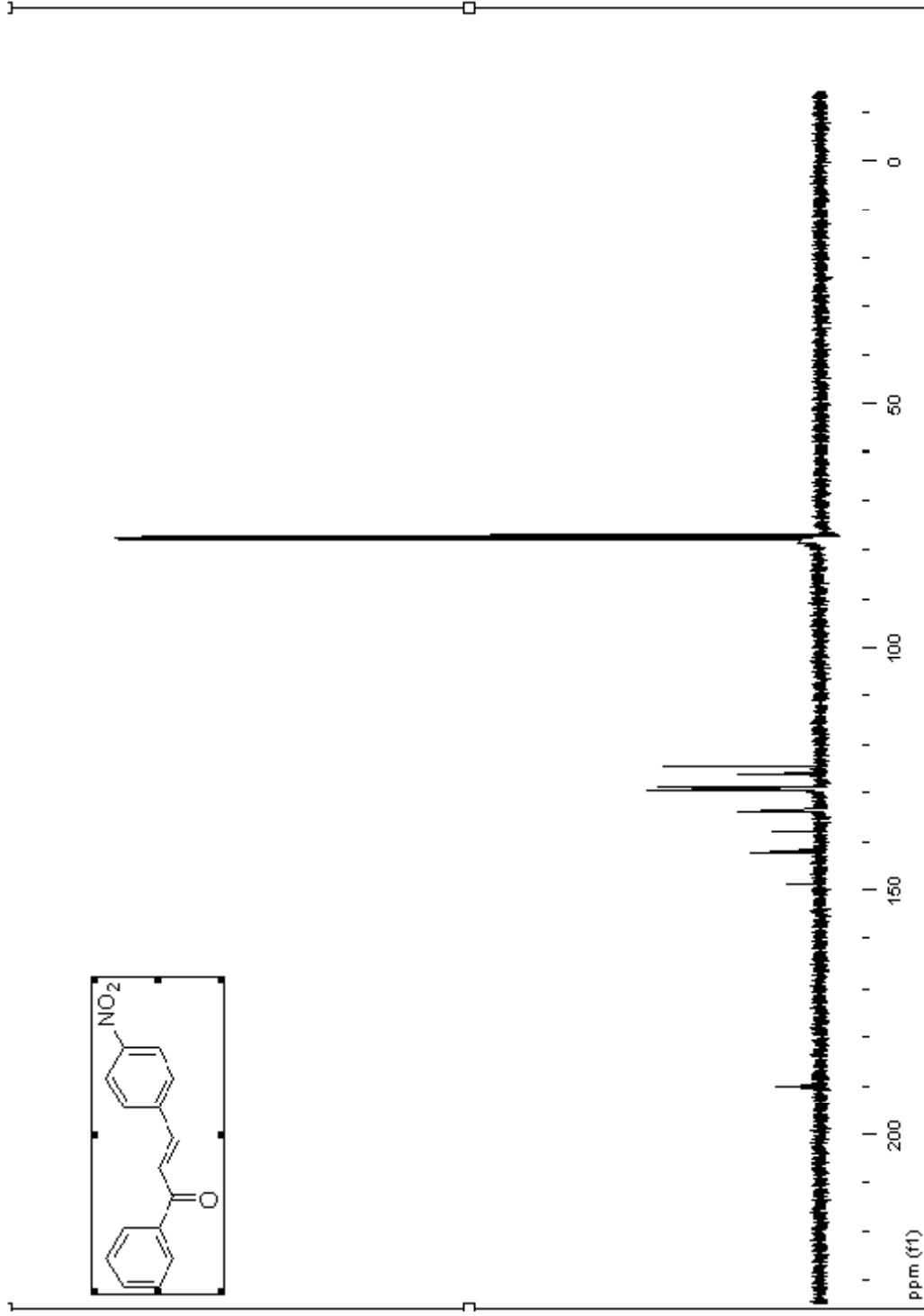
- [24] KONSTANECKI, St. V., ROSSBACH, G., "Ueber die Einwirkung von Benzaldehyd auf Acetophenon", Germany, 1896, 29, 1488.
- [25] KOCABALKANLI, A., "4-Sinnamoilantipirin Türevleri (Antipirin Türevi Salkon Analogları) Üzerinde Çalışmalar", Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 1990, syf. 5-35
- [26] TAMBOR, J., "Zur Kenntnis der Oxychalcone.", Berlin, 1916, 49, pg. 1704
- [27] MAHAL, H. S., RAI, H. S., VENKATARAMAN, K., "Synthetical Experiments in the Chromone Group. Part XVI. Chalkones and Flavanones and their Oxidation to Flavones by Means of Selenium Dioxide", London, 1935, pg. 866.
- [28] LIN, Y. M., ZHOU, Y., FLAVIN, M. T., ZHOU, L. M., NIE, W., CHEN, F. C., "Chalcones and Flavonoids as Anti-Tuberculosis Agents", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2002, 10, 2795-2802.
- [29] SEBTI, S., SOLHY, A., TAHIR, R., BOULAAJAJ, S., MAYORAL, J. A., FRAILE, J. M., KOSSIR, A. ve OUMIMOUN, H., "Calcined SodiumNitrate/Natural Phosphate: An Extremely Active Catalyst for The Easy Synthesis of Chalcones in Heterogeneous Media", *Tetrahedron Letters*, 2001, 42, 7953-7955.
- [30] NAKAMURA, C., KAWASAKI, N., MIYATAKA, H., JAYACHANDRAN, E., KIM, I. H., KIRK, K. L., TAGUCHI, T., TAKEUCHI, Y., HORI, H. SATOH, T., "Synthesis And Biological Activities of Fluorinated Chalcone Derivatives", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2002, 10, 699-706.
- [31] GÜRDERE, M. B., "Furfuraldan Elde Edilen Kalkonlara Tiyollerin 1,4-Katılması ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi", Doktora Tezi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tokat, 2008, syf. 5-30
- [32] FARZANA, L.A., SAMINA, N., HUMARIA, N. BUSHRA, M., "Combinatorial Synthesis and Antibacterial Evaluation of an Indexed Chalcone Library", *Chemistry & Biodiversity*, 2005, 2, 1656-1664.
- [33] MEESEN, J.H. and PETERSEN, H., "Urea in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry", Wiley-VCH, 2002, Weinheim
- [34] SAKAMI, W., HARRINGTON, H., "Amino Acid Metabolism", *Annual Review of Biochemistry*, 1963, 32, 355-98.
- [35] PERVEEN, S., ABDUL HAI, S.M. and KHAN, R.A., "Expeditious Method for Synthesis of Symmetrical 1,3-Disubstituted Ureas and Thioureas", *Synthetic Communications*, 2005, 35, 1663-1674.

- [36] LEE,S.H., MATSUSHITA, H., CLAPHAM, B., JANDA, K.D., “ The Direct Conversion of Carbamates to Ureas Using Aluminum Amides” Tetrahedron, 2004, 60, 3439-3443.
- [37] PERVEEN, S., ABDUL HAI, S.M. and KHAN, R.A., “Expeditious Method for Synthesis of Symmetrical 1,3-Disubstituted Ureas and Thioureas”, Synthetic Communications, 2005, 35, 1663-1674
- [38] LEE,S.H., MATSUSHITA, H., CLAPHAM, B., JANDA, K.D., “ The Direct Conversion of Carbamates to Ureas Using Aluminum Amides” Tetrahedron, 2004, 60, 3439-3443.
- [39] GABRIELE, B., SALERNO, G., MANCUSO, R. and COSTA, M., “ Efficient Synthesis of Ureas by Direct Palladium-Catalyzed Oxidative Carbonylation of Amines”, J. Org. Chem., 2004, 69, 4741-4750.
- [40] VASANTHA, B., HEMANTHA, H.P., SURESHBABU, V.V., Synthesis, 2010, 17, 2990 - 2996
- [41] ANADAN, S.K.; GLESS, R.D., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20, 2740 –2744
- [42] DEHNHARDT, C.M., VENKATESAN, A.M., DELOS SANTOS, E., CHEN, Z., SANTOS, O., AYRAL-KALOUSTIAN, S., MANSOUR, T.S., BROOIJMANS, N., MALLON, R., HOLLANDER, I., FELDBERG, L., LUCAS, J., YU, K., GIBBONS, J., ABRAHAM, R., CHAUDHARY, I., Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 53, 798 - 810
- [43] PERVEEN, S.; YASMIN, A.; KHAN, K.M., Natural Product Research; 2010, 24, 18 –23
- [44] VERHEIJEN, J.C., RICHARD, D.J., CURRAN, K., KAPLAN, J., ZASK, A.,YU, K., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters; 2010, 20, 2648 - 2653
- [45] LANDSBERG, D., KALESSE, M., Synlett, 2010, 7, 1104 – 1106

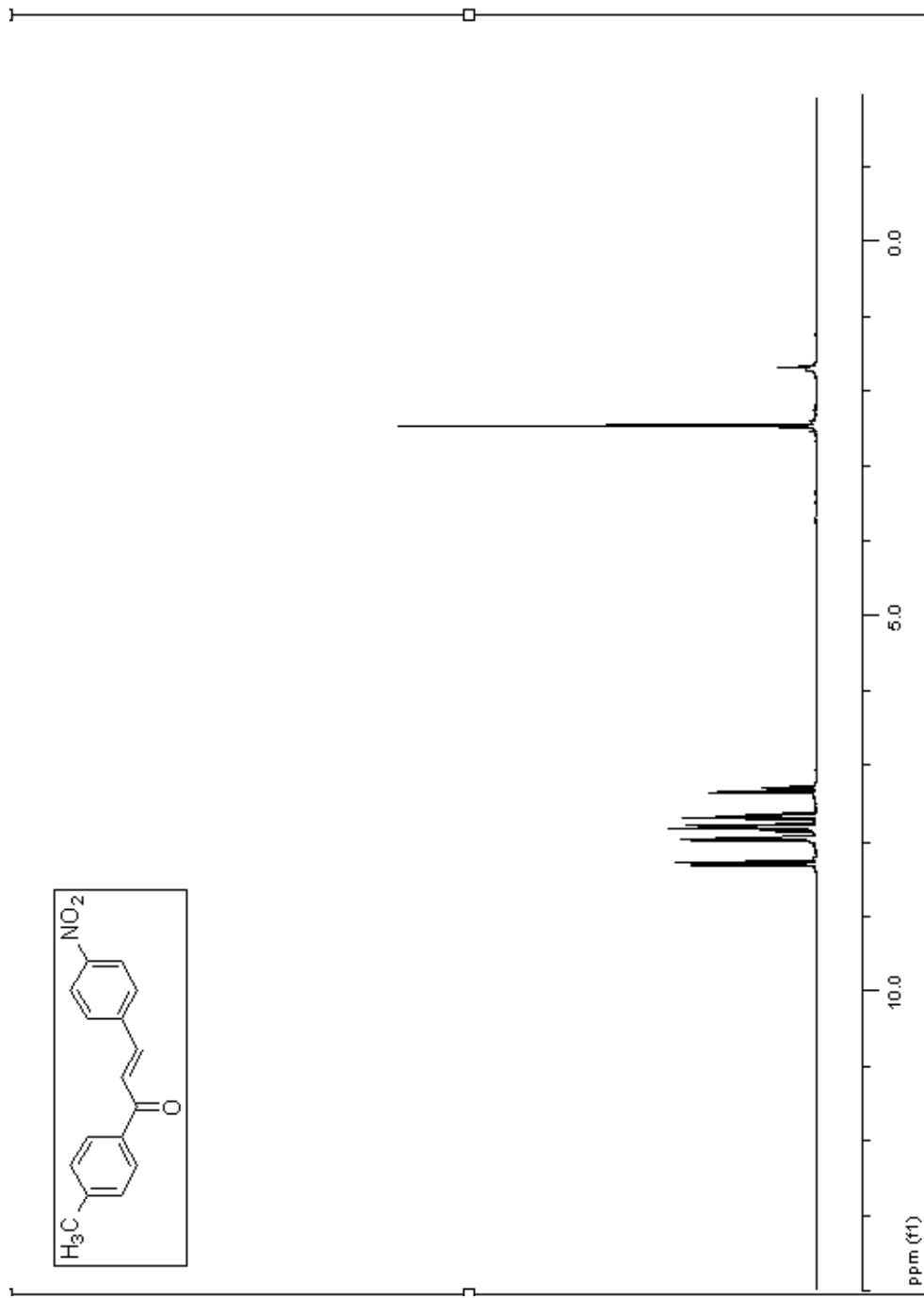
EKLER



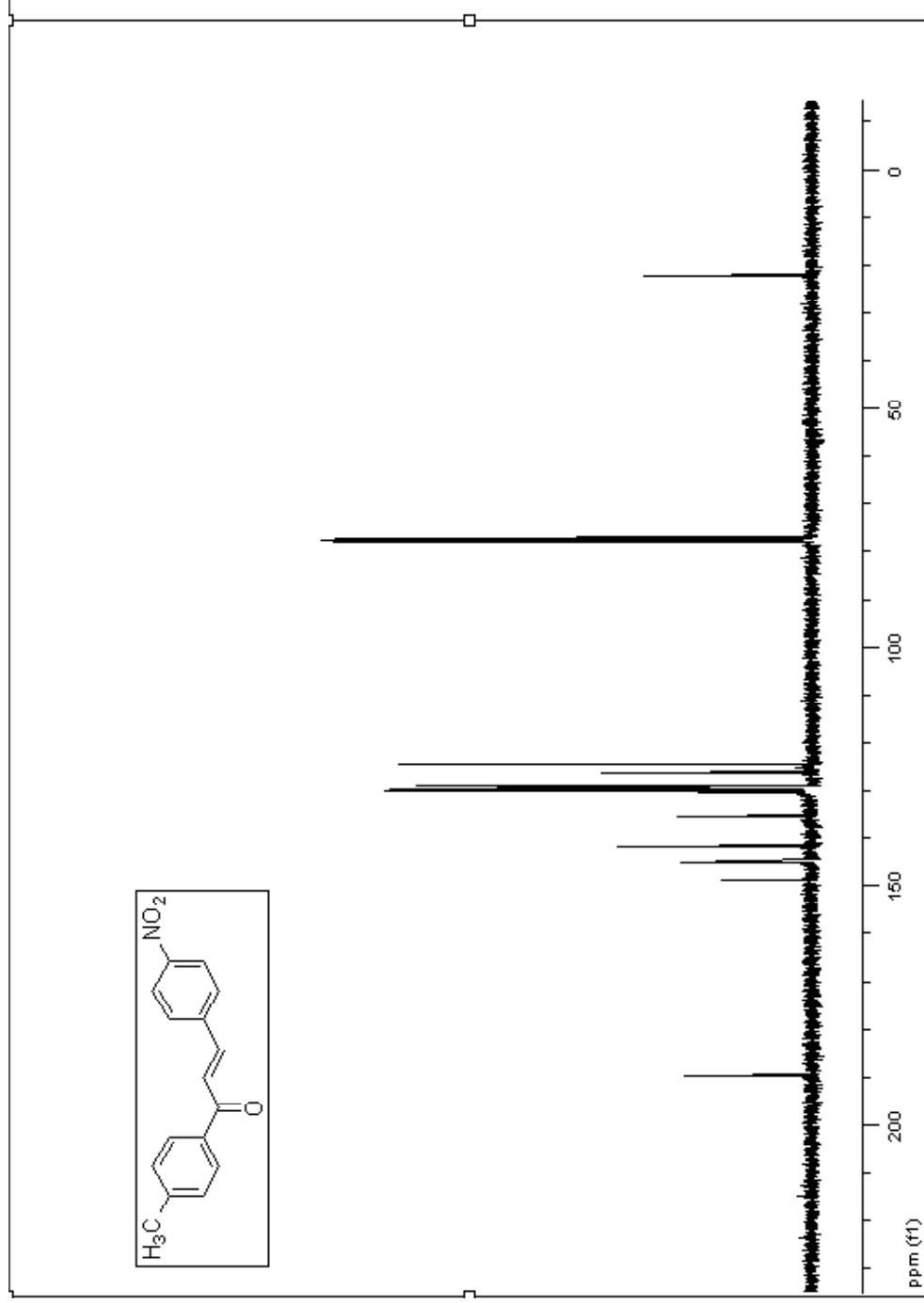
Şekil A.1. 1-(fenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on (S1a) ¹H NMR spektrumu(300 MHz, CDCl₃)



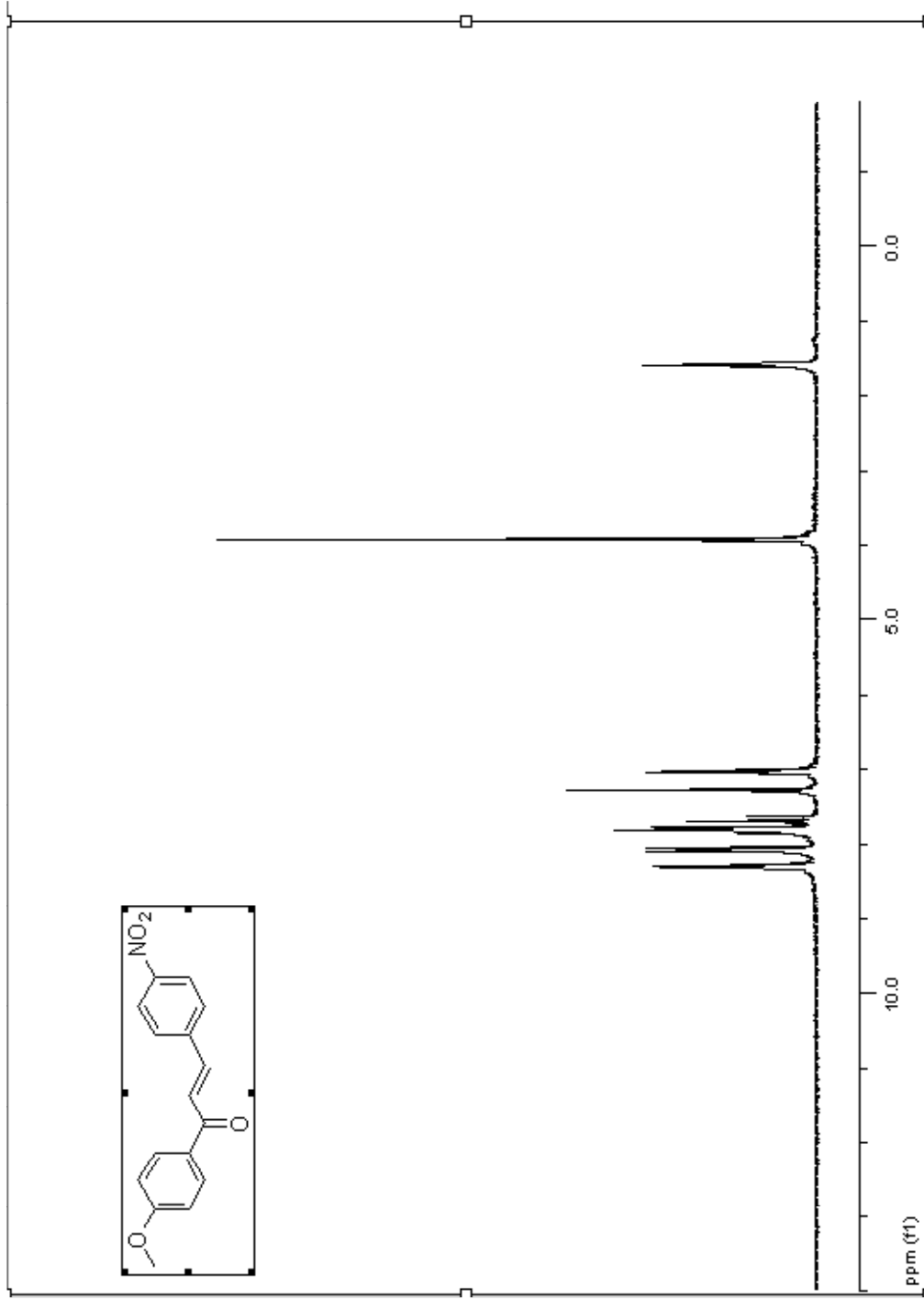
Şekil A.2. 1-(fenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on (S1a) ^{13}C NMR spektrumu (75MHz, CDCl_3)



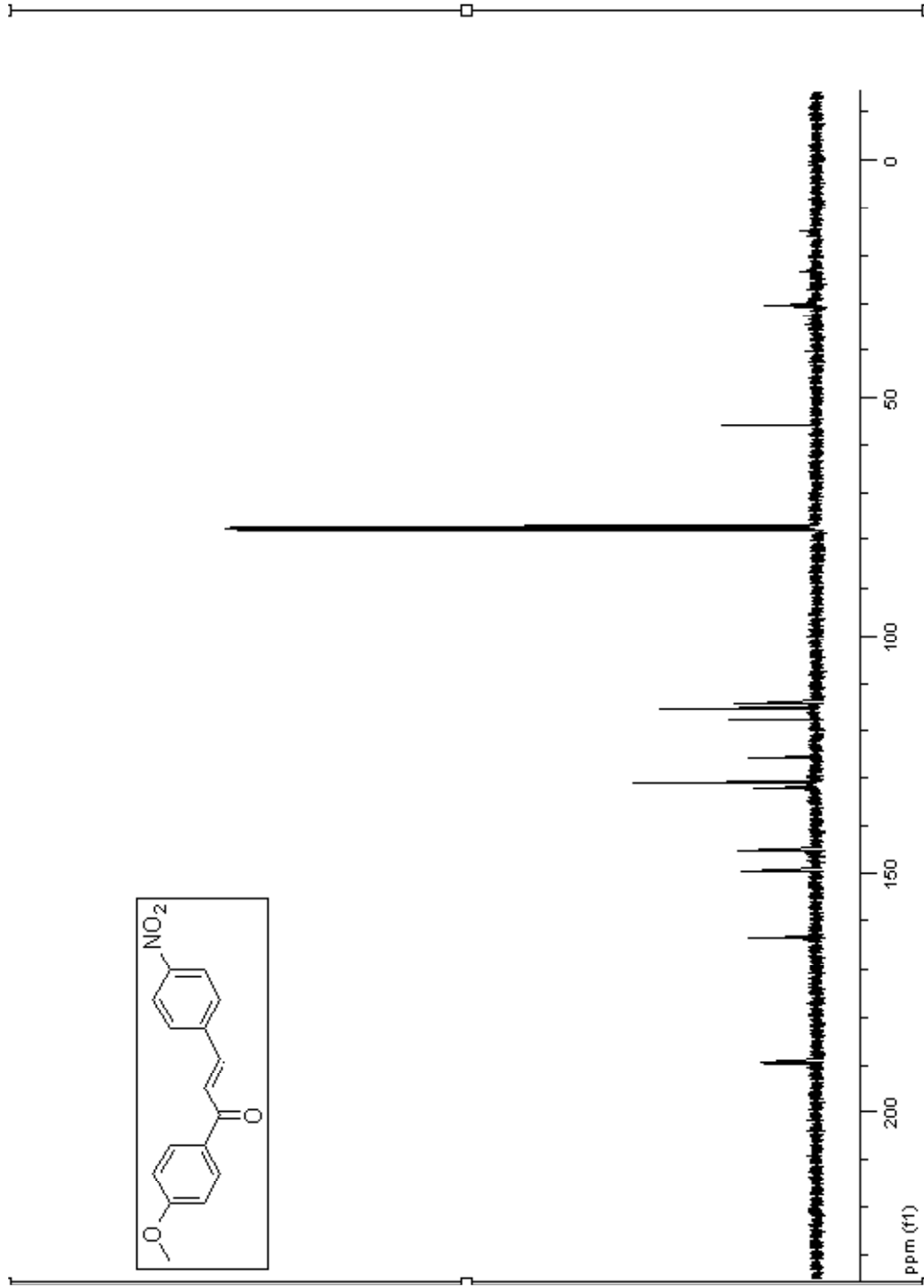
Şekil A.3. 1-(4-metilfenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on (S1b) ¹H NMR spektrumu(300 MHz, CDCl₃)



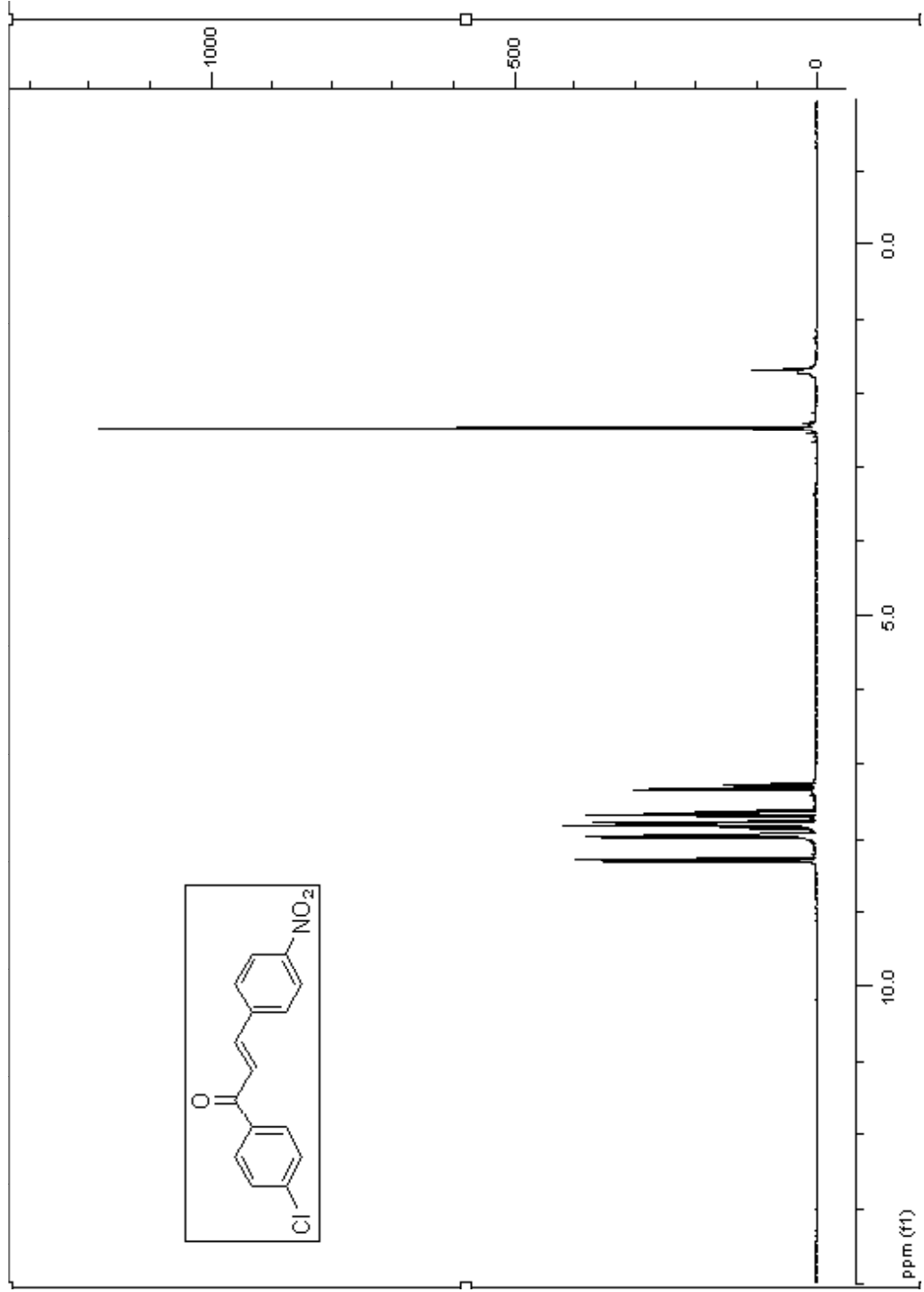
Şekil A.4. 1-(4-metilfenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on (S1b) ^{13}C NMR spektrumu (75MHz, CDCl_3)



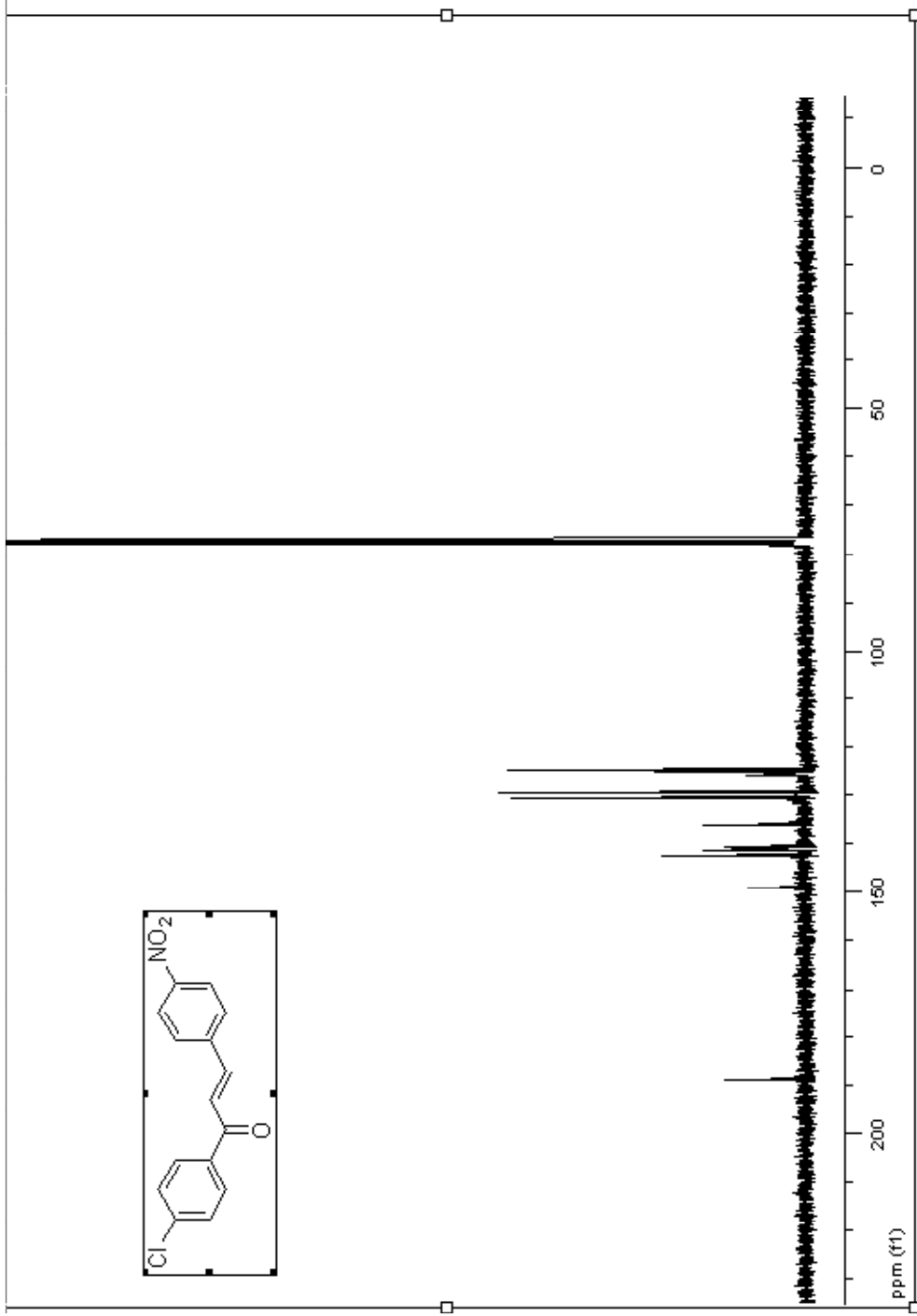
Şekil A.5. 1-(4-metoksifenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on (S1c) ¹H NMR spektrumu(300 MHz, CDCl₃)



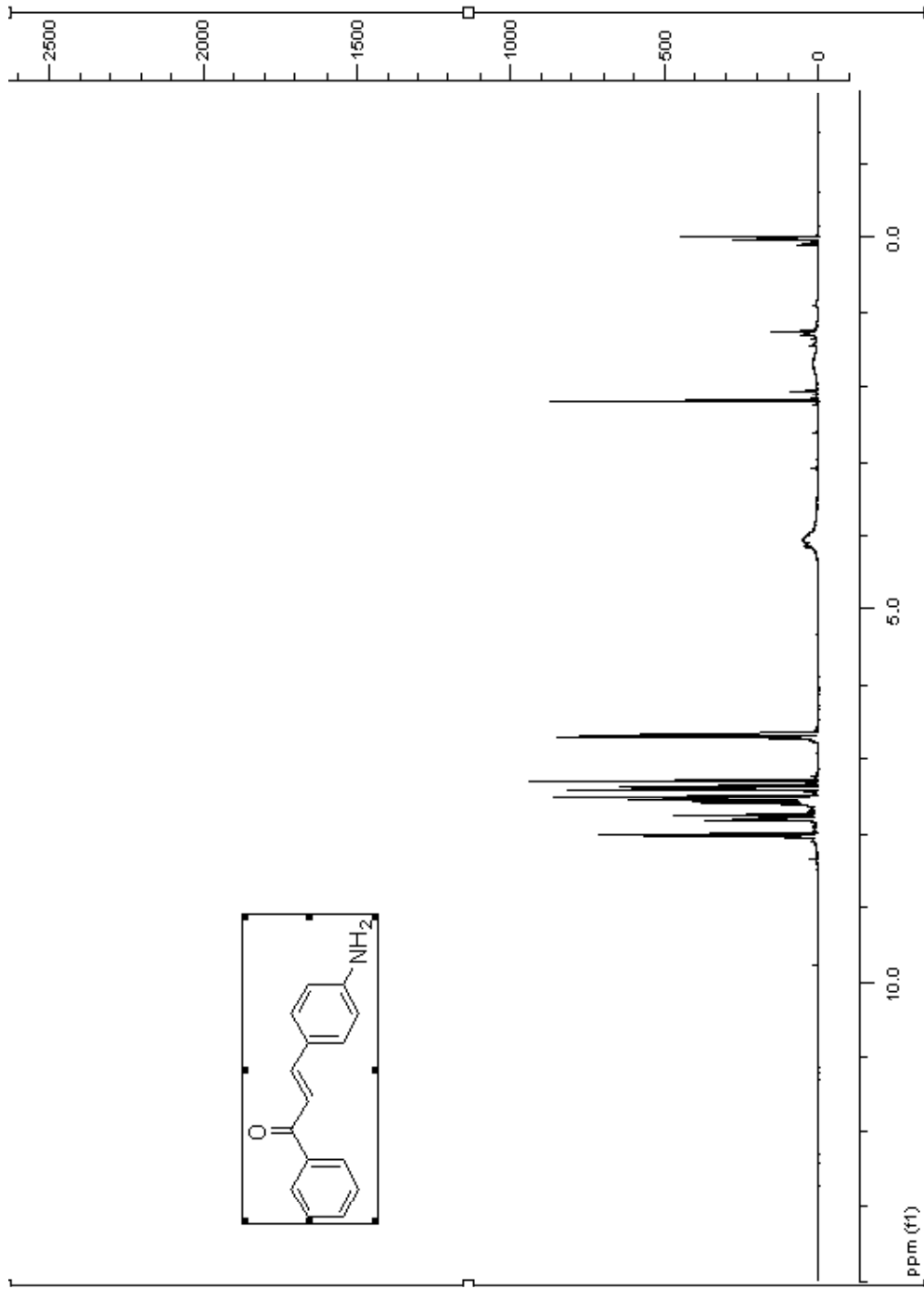
Şekil A.6. 1-(4-metoksifenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on (S1c) ^{13}C NMR spektrumu (75MHz, CDCl_3)



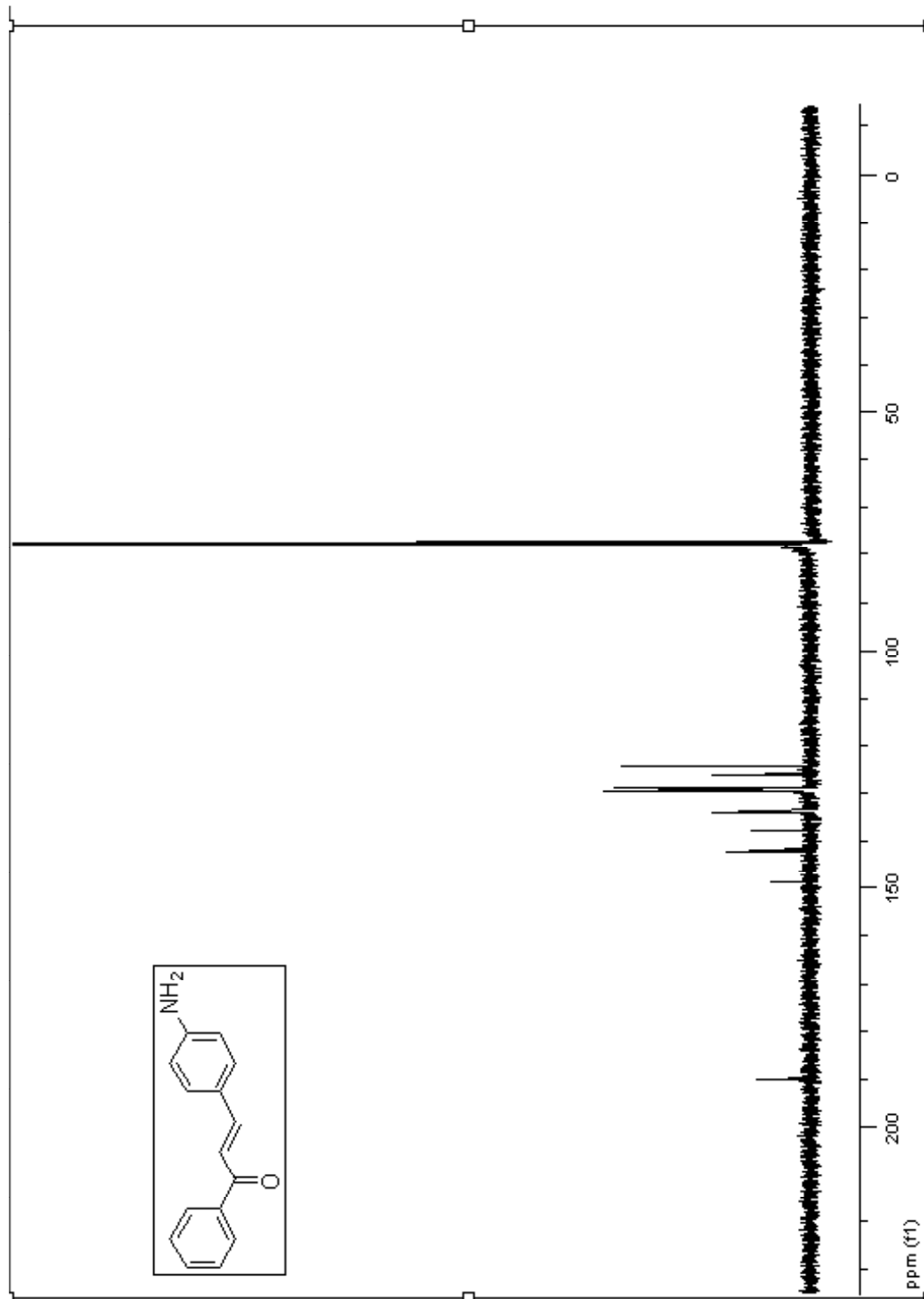
Şekil A.7. 1-(4-klorfenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on (S1d) ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



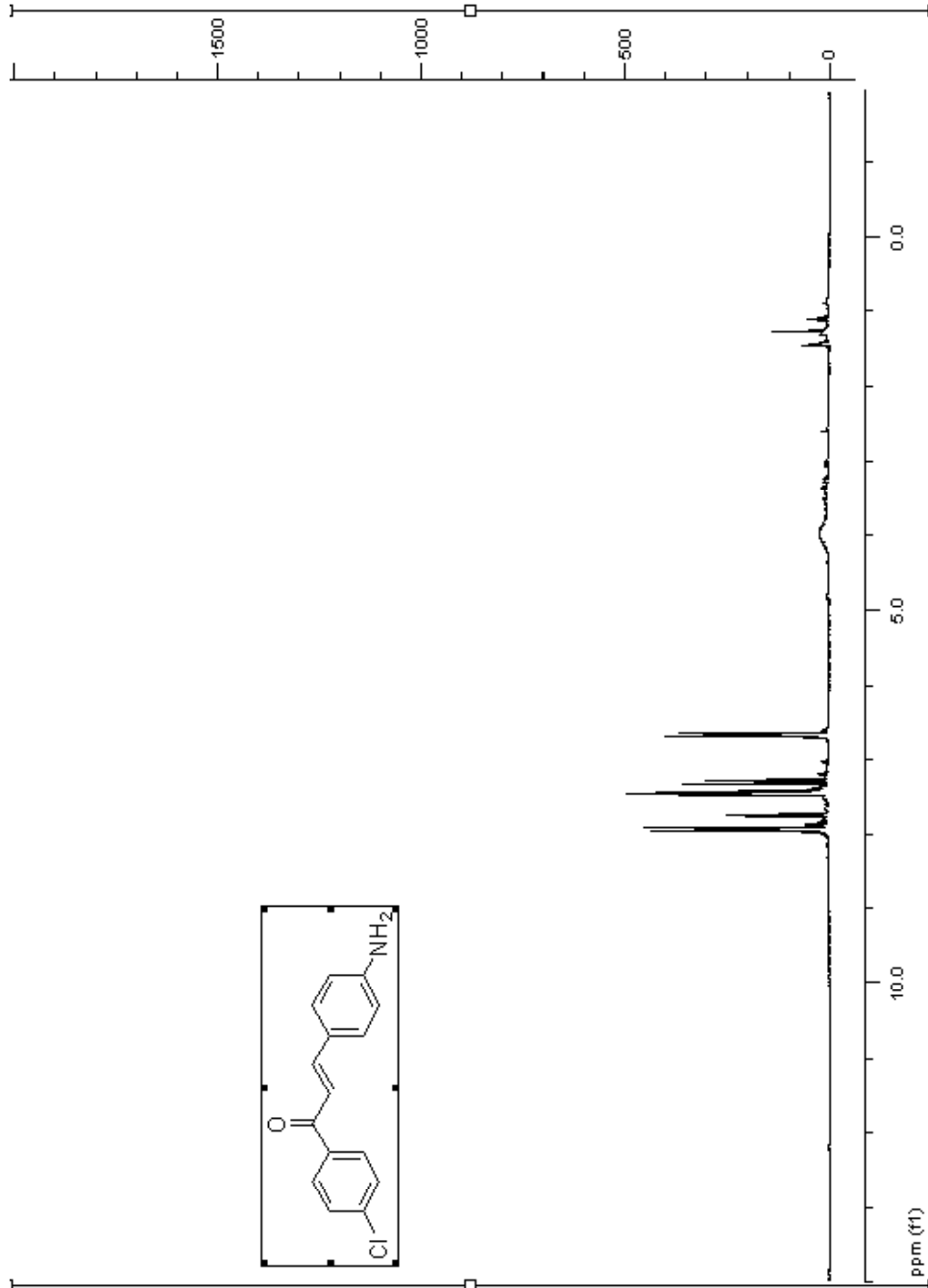
Şekil A.8. 1-(4-klorfenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on (S1d) ^{13}C NMR spektrumu (75MHz, CDCl_3)



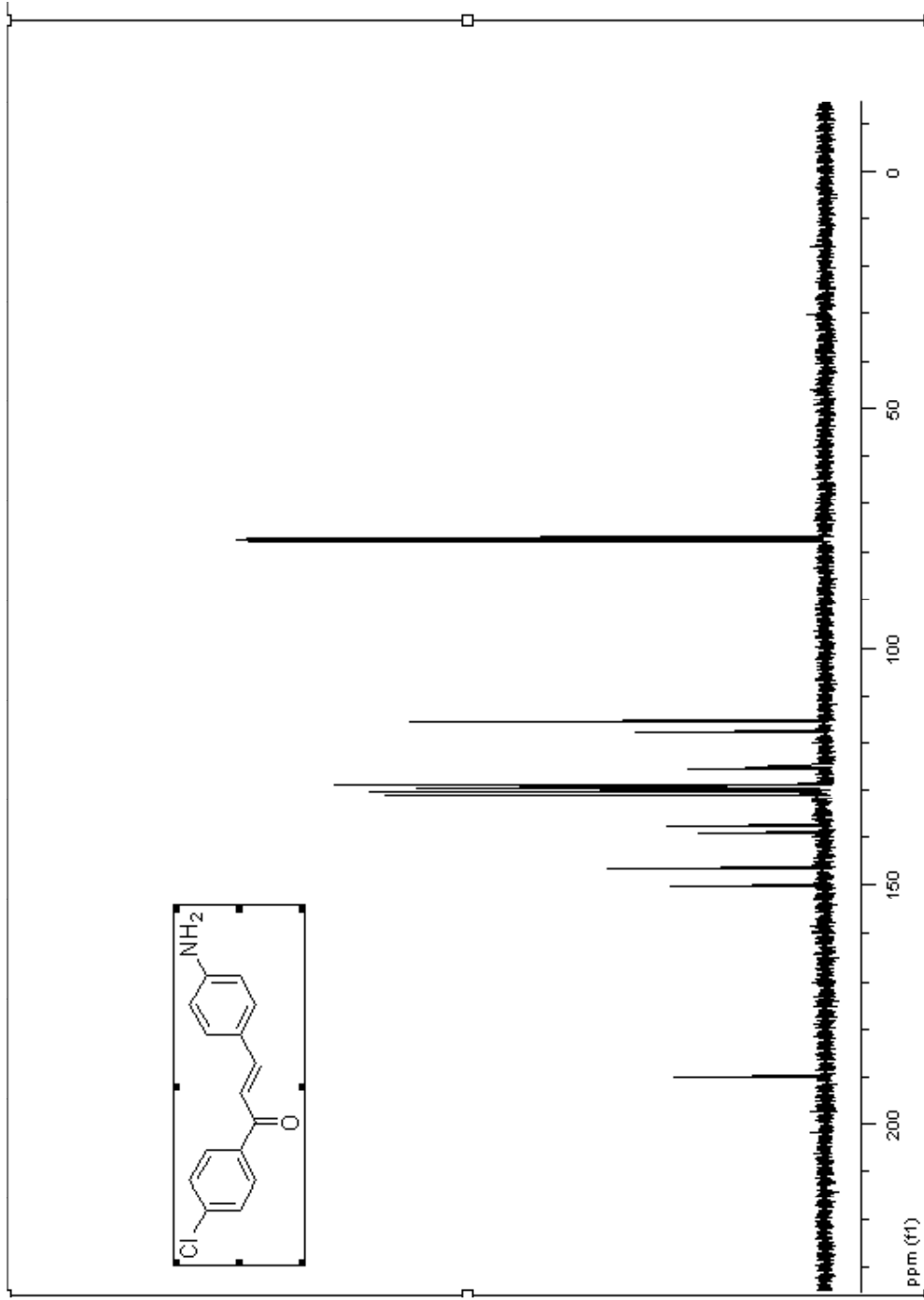
Şekil A.9. 1-(fenil)-3-(4-aminofenil)prop-2-en-1-on (S2a) ¹H NMR spektrumu(300 MHz, CDCl₃)



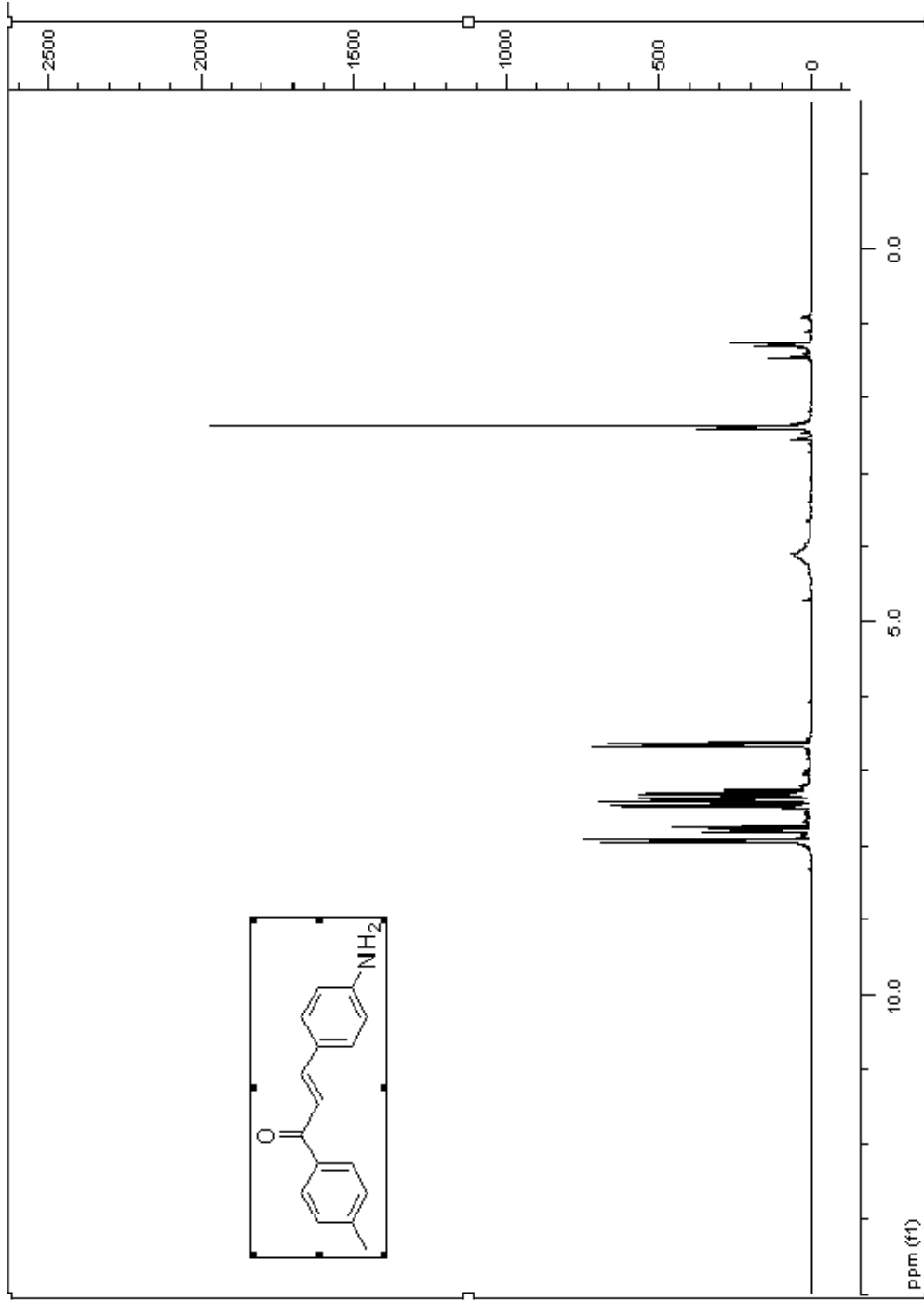
Şekil A.10. 1-(fenil)-3-(4-aminofenil)prop-2-en-1-on (S2a) ^{13}C NMR spektrumu (75MHz, CDCl_3)



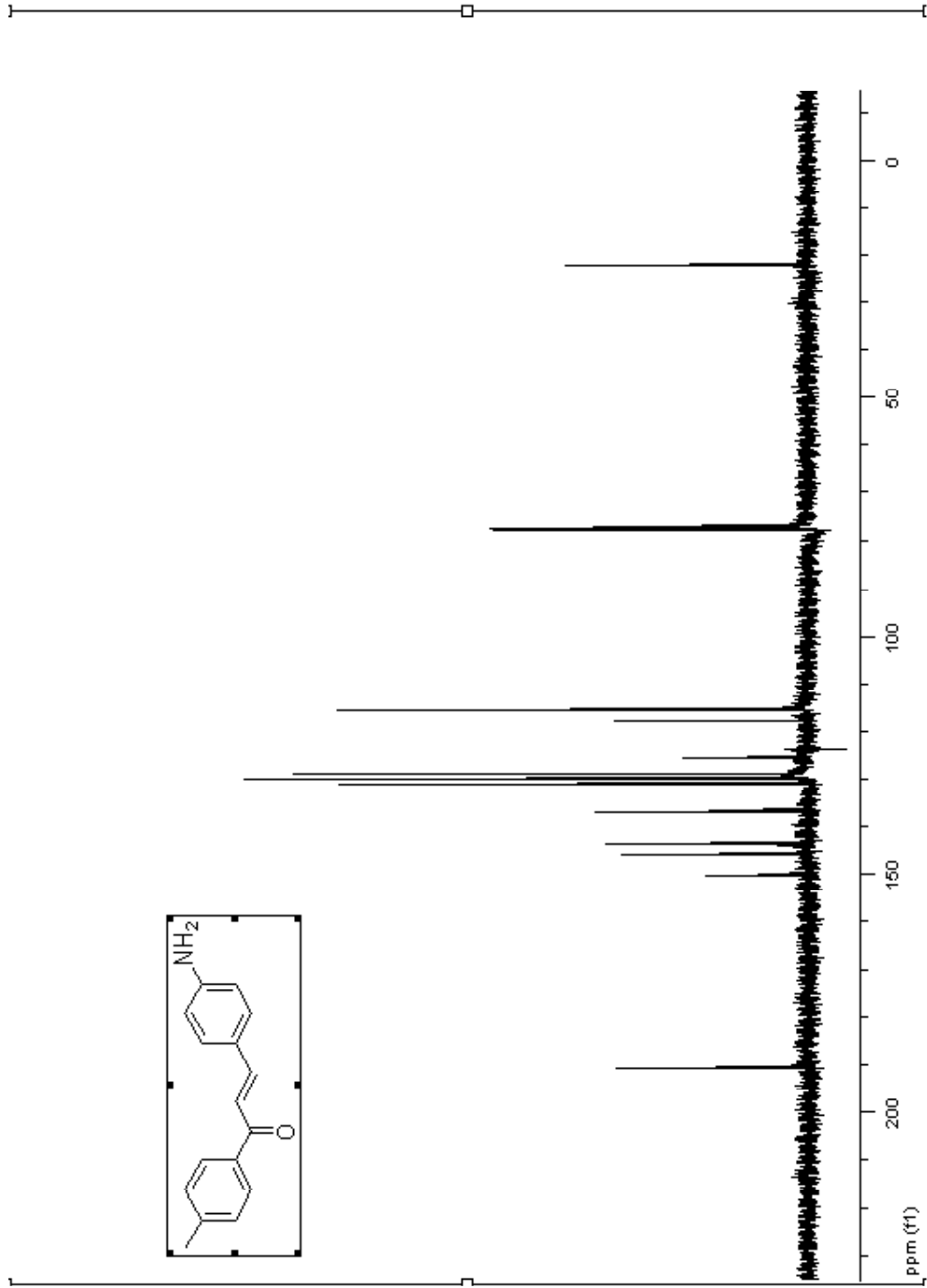
Şekil A.1.1.1-(4-klorfenil)-3-(4-aminofenil)prop-2-en-1-on (S2d) ¹H NMR spektrumu(300 MHz, CDCl₃)



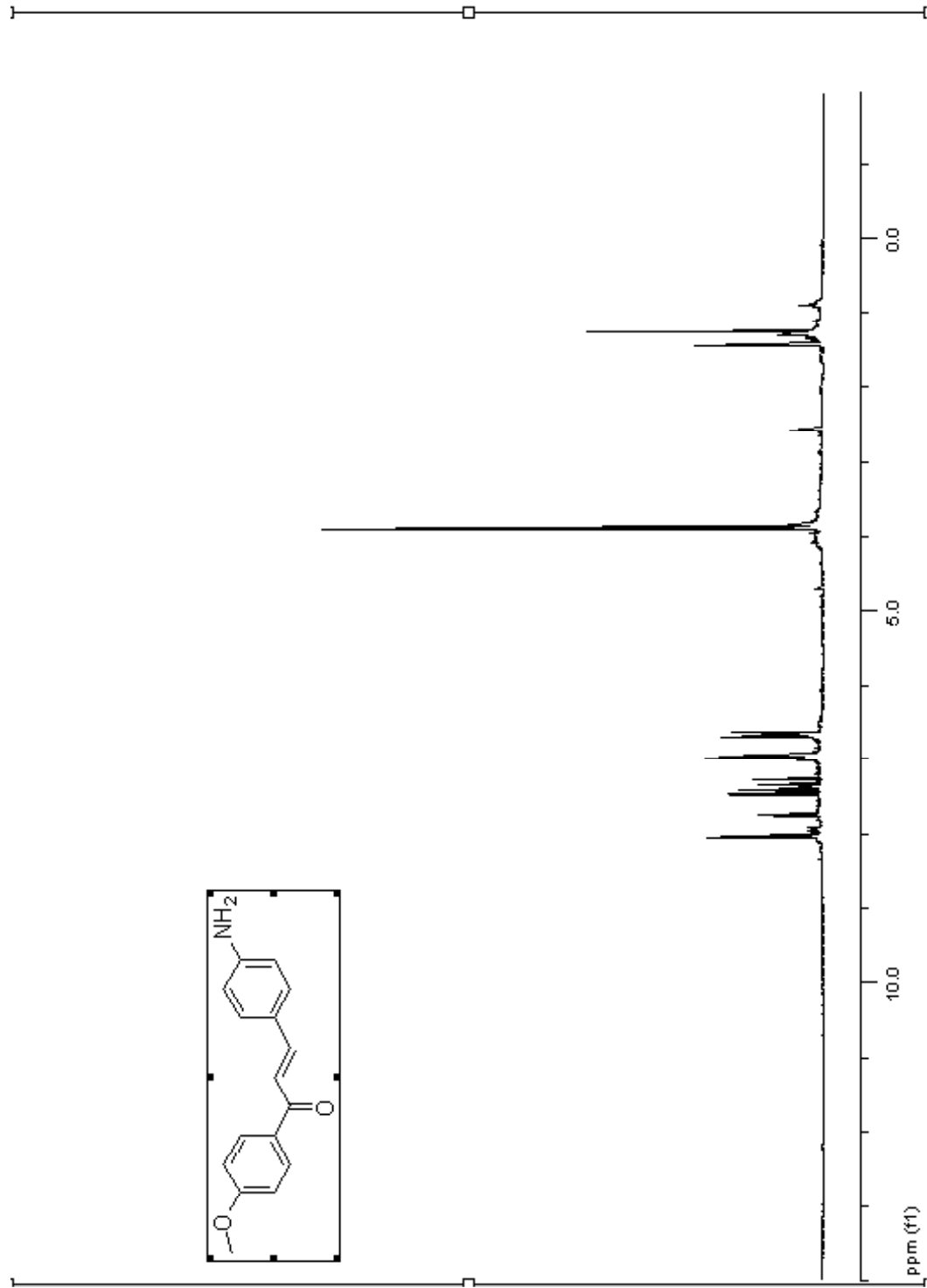
Şekil A.12.1-(4-klorfenil)-3-(4-aminofenil)prop-2-en-1-on (S2d) ^{13}C NMR spektrumu (75MHz, CDCl_3)



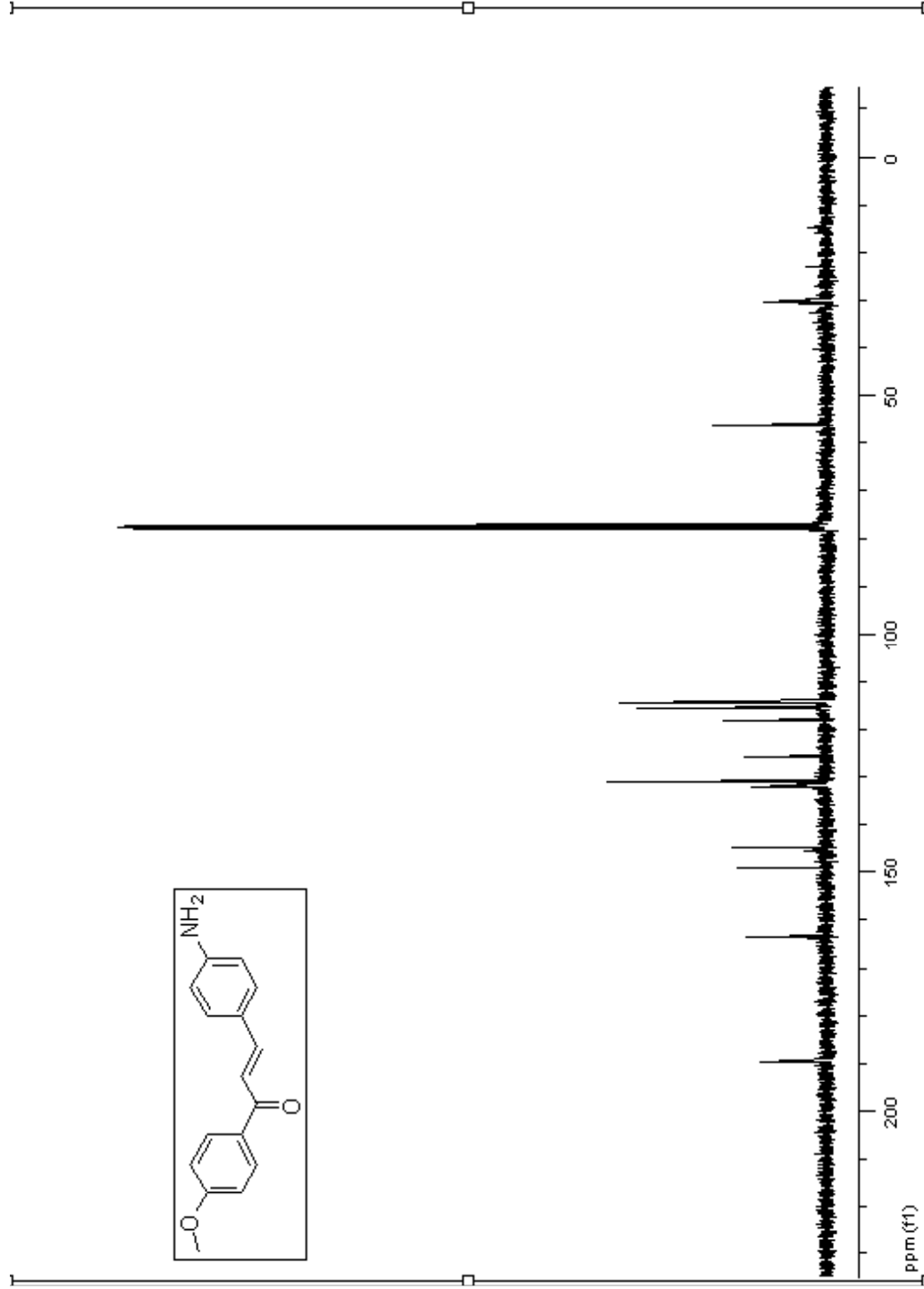
Şekil A.13. 1-(4-metilfenil)-3-(4-aminofenil)prop-2-en-1-on (S2b) ^1H NMR spektrumu(300 MHz, CDCl_3)



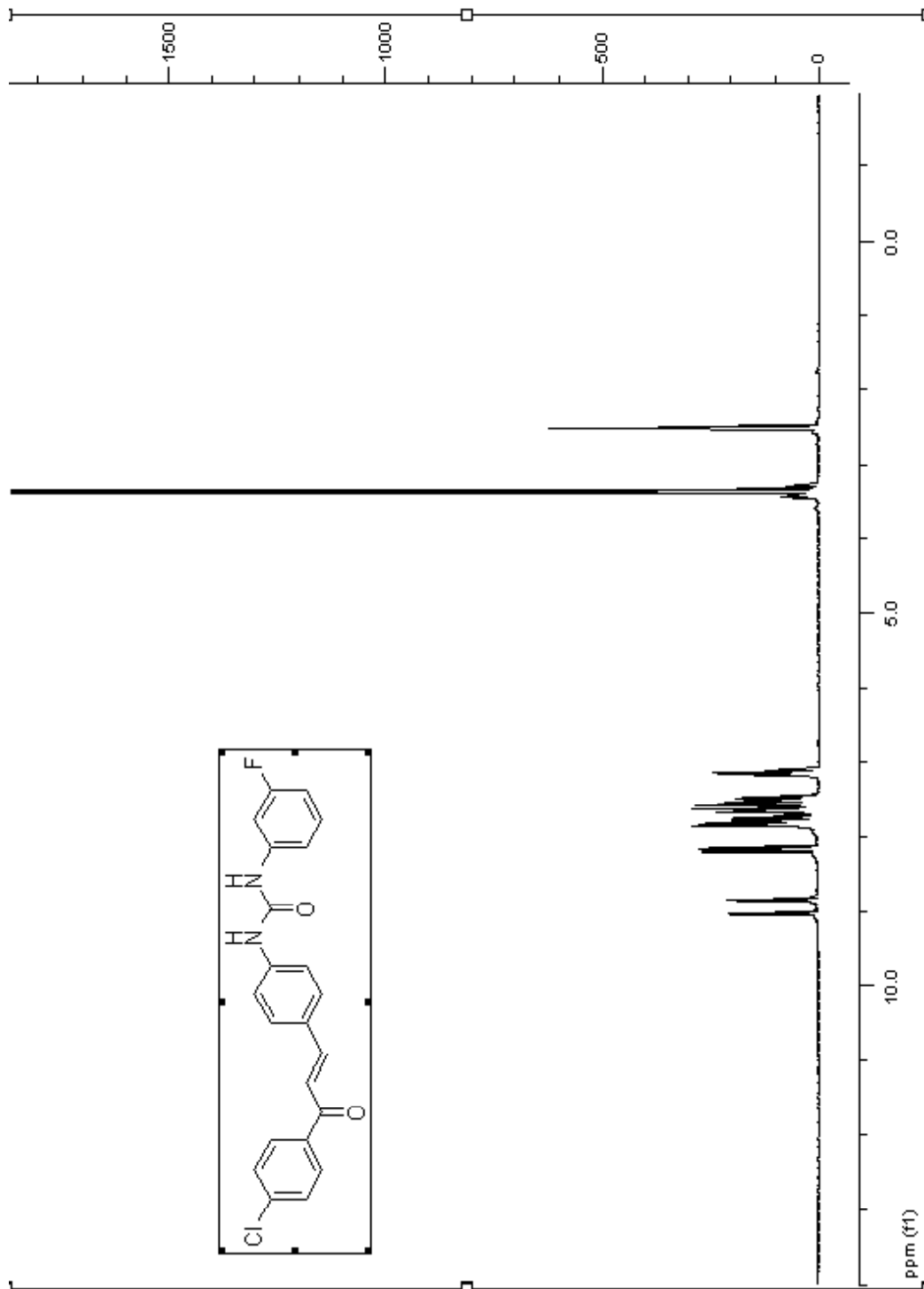
Şekil A.14. 1-(4-metilfenil)-3-(4-aminofenil)prop-2-en-1-on (S2b) ^{13}C NMR spektrumu (75MHz, CDCl_3)



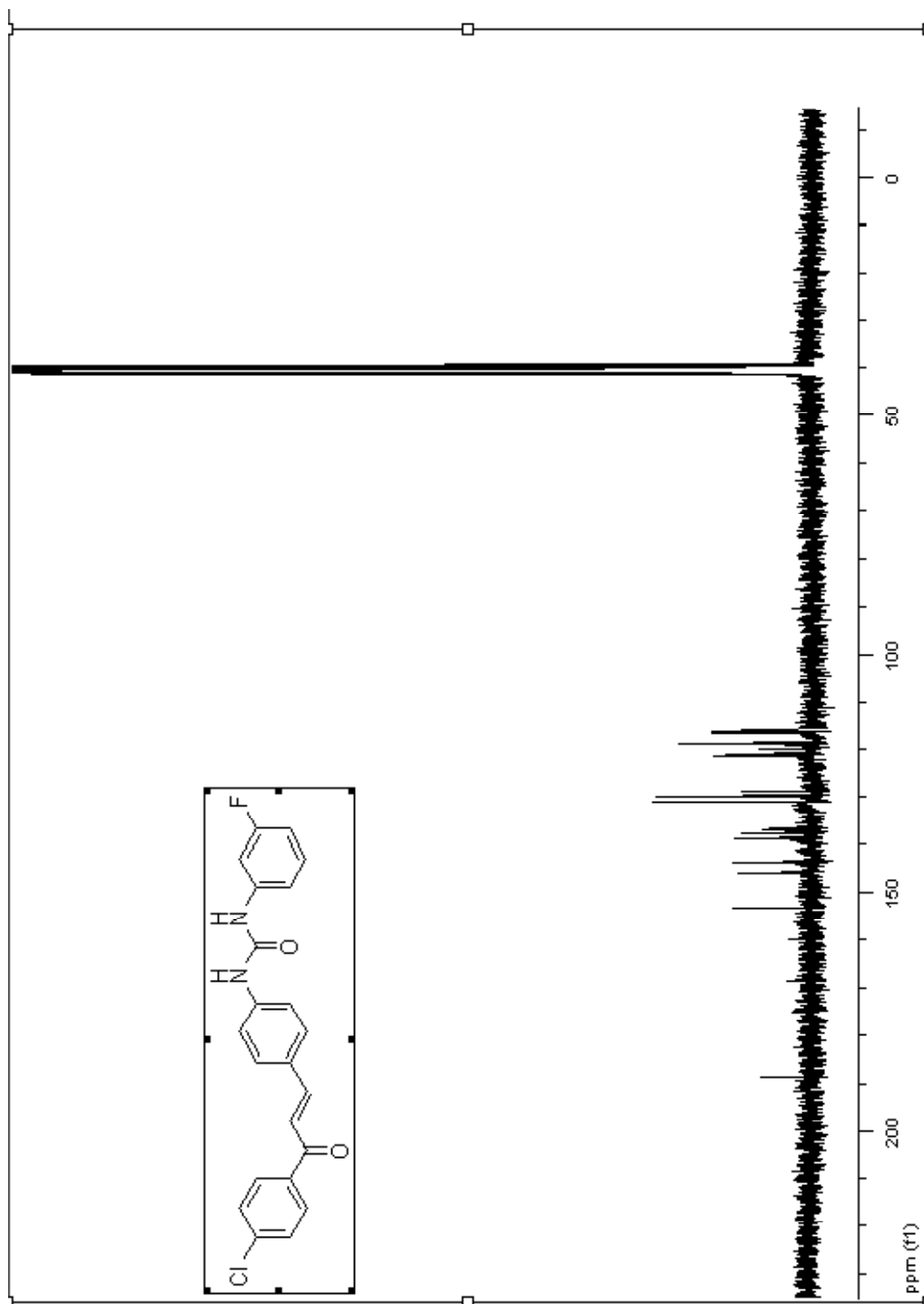
Şekil A.15.1-(4-metoksifenil)-3-(4-aminofenil)prop-2-en-1-on (S2c) ¹H NMR spektrumu(300 MHz, CDCl₃)



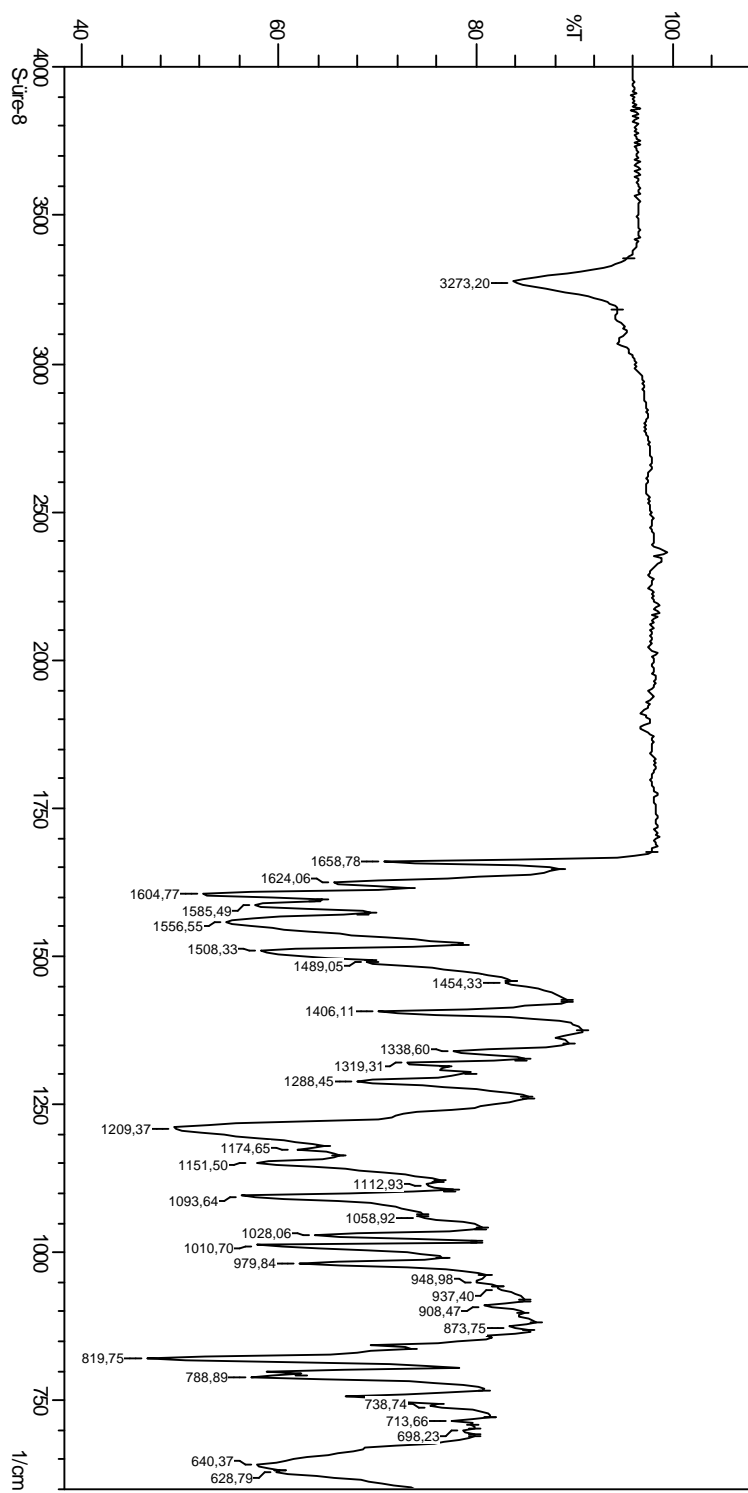
ŞekilA.16.1-(4-metoksifenil)-3-(4-aminofeni)prop-2-en-1-on (S2c) ^{13}C NMR spektrumu (75MHz, CDCl_3)

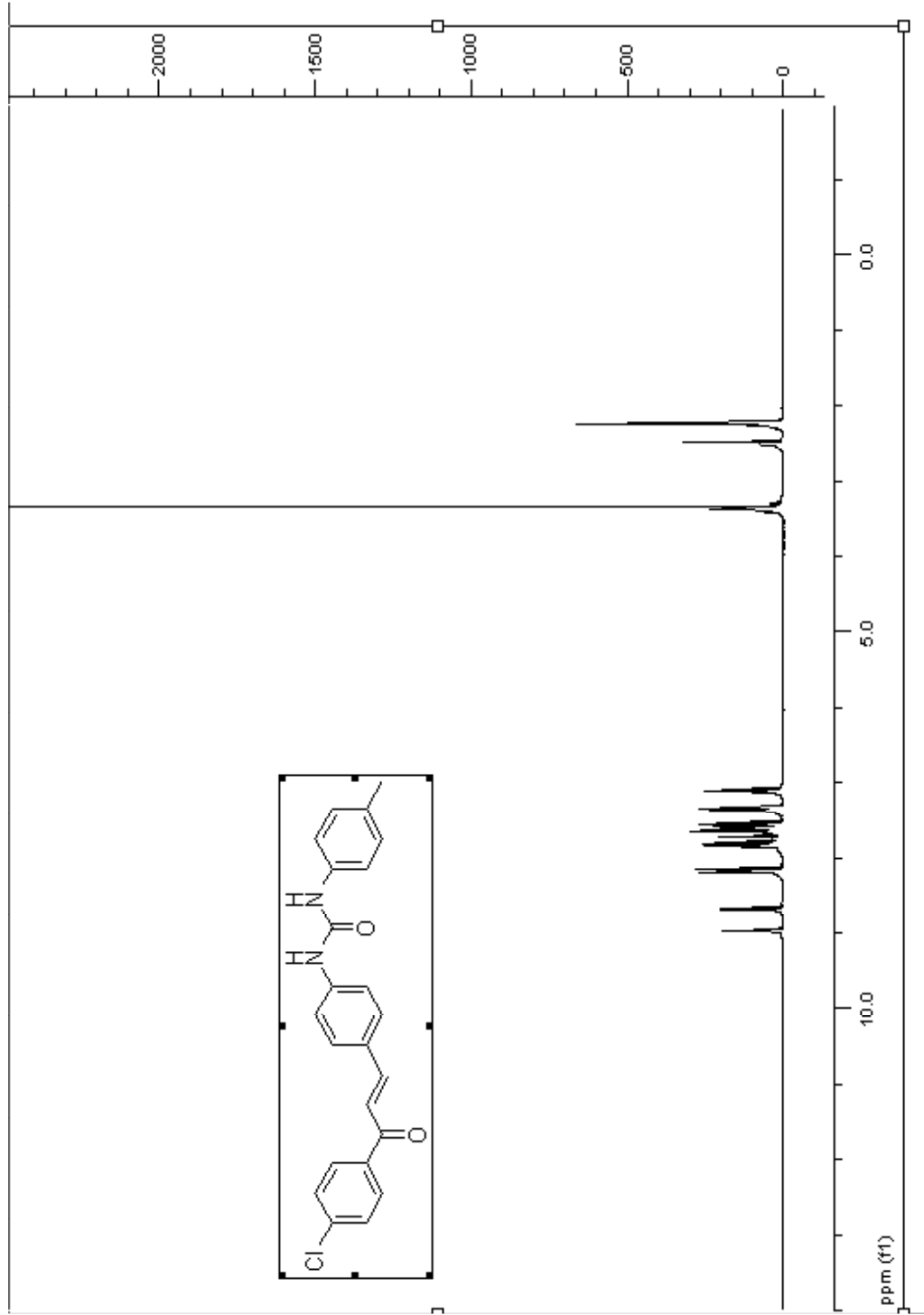


ŞekilA.17(E)-1-(4-(3-(4-chlorophenyl)-3-oxoprop-1-enyl)phenyl)-3-(3-fluorophenyl)urea (S3e) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO)

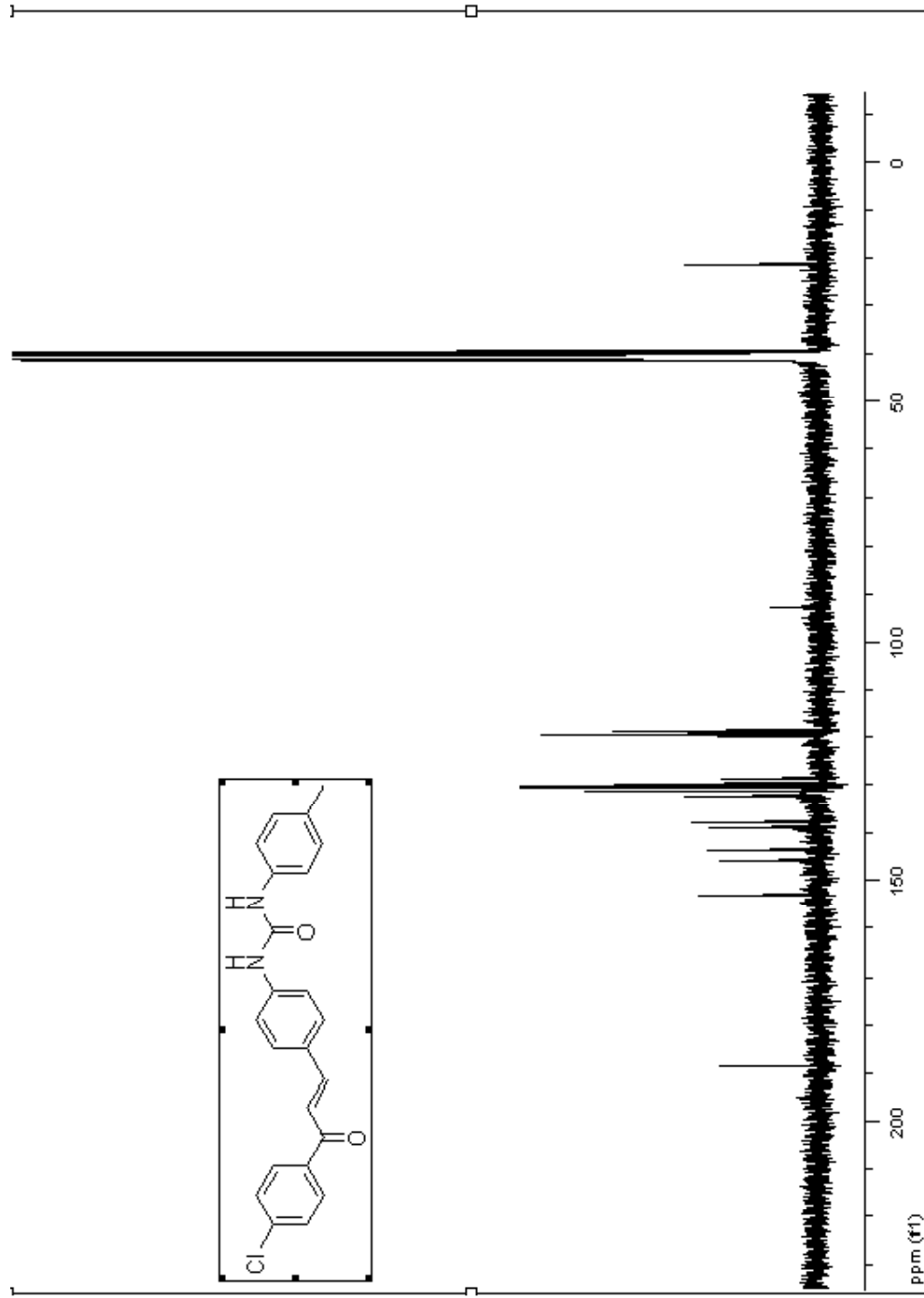


SekilA.19 (E)-1-(4-(3-(4-chlorophenyl)-3-oxoprop-1-enyl)phenyl)-3-(3-fluorophenyl)urea (S3e) IR spektrummu



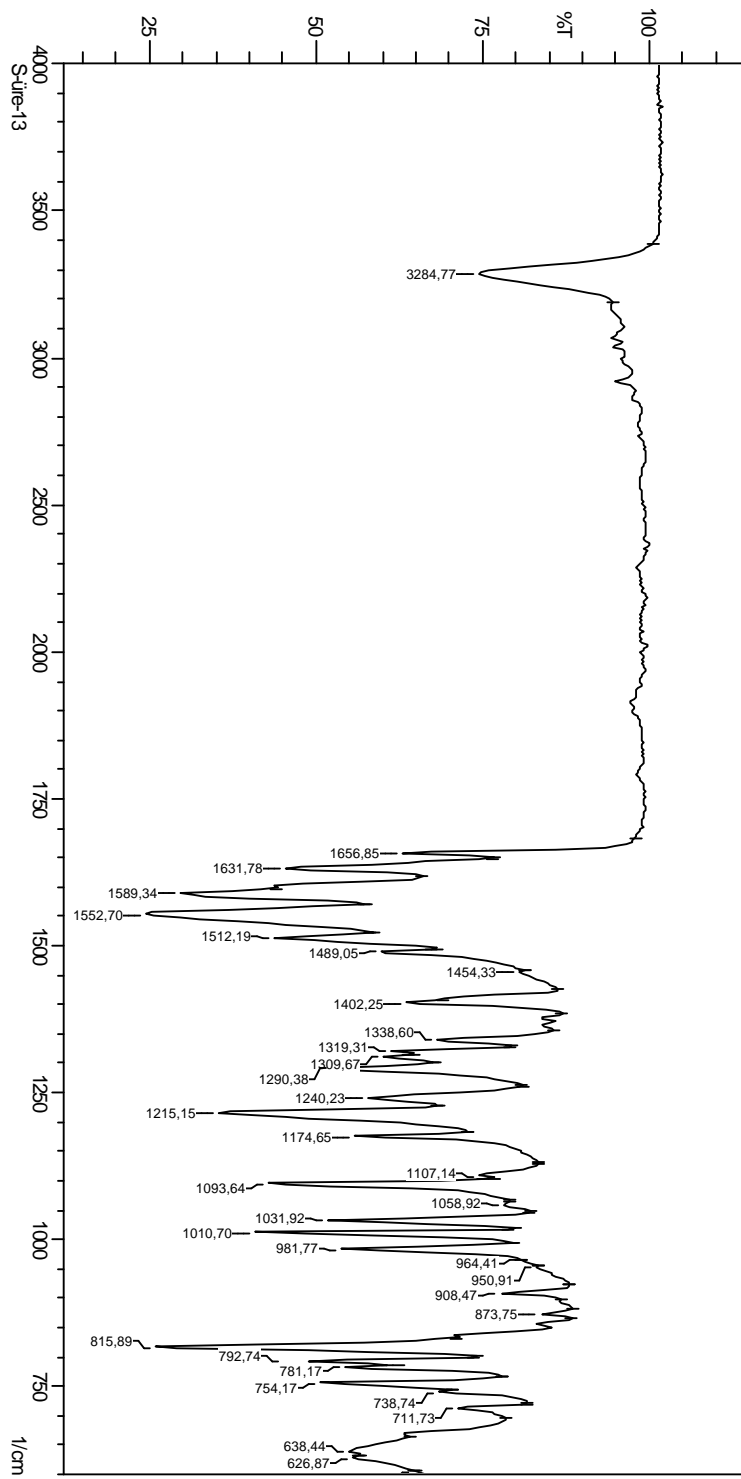


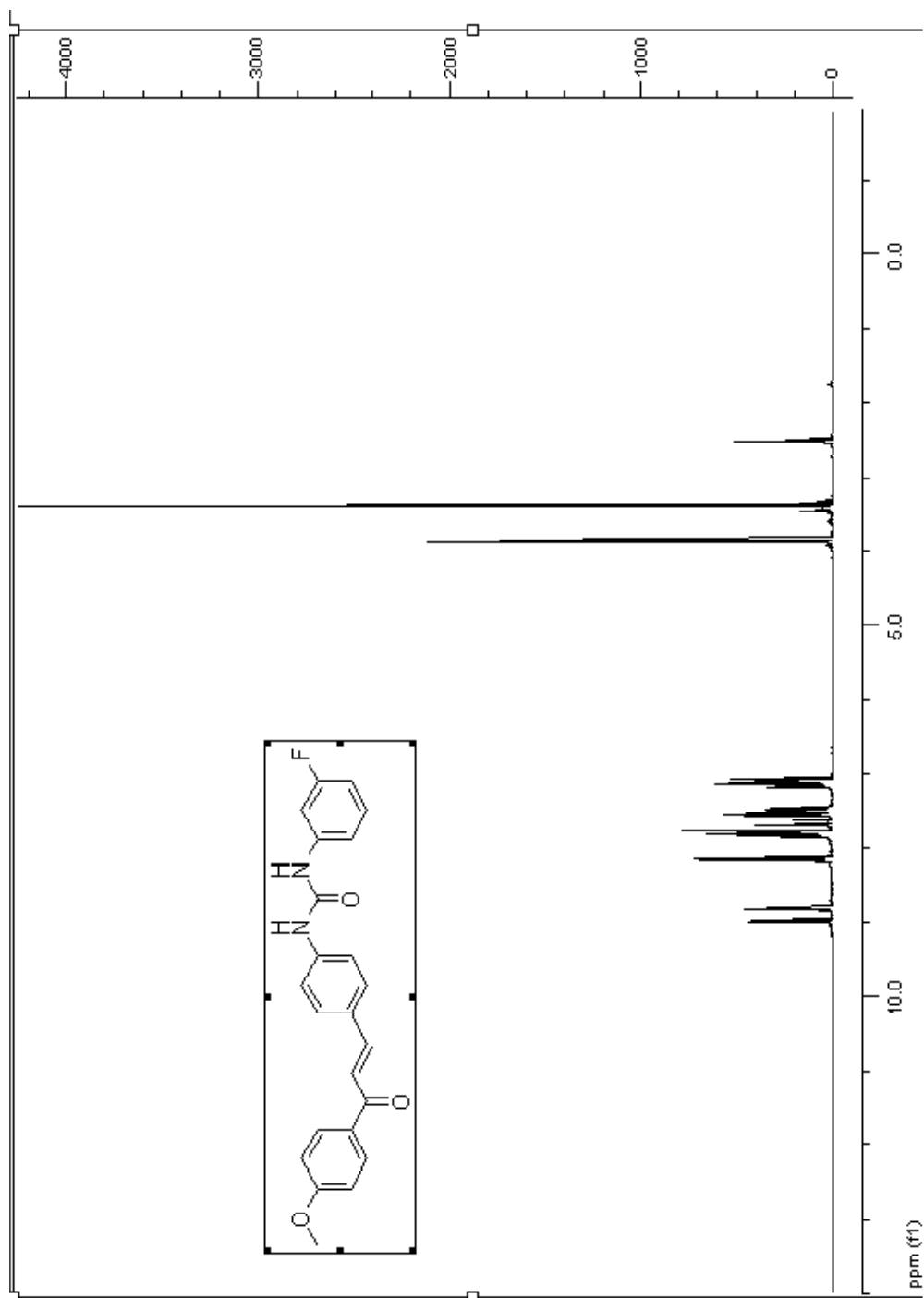
Şekil A.20 (E)-1-(4-(3-(4-chlorophenyl)-3-oxoprop-1-enyl)phenyl)-3-p-tolylurea (S3d) ¹H NMR spektrumu (300MHz, DMSO)



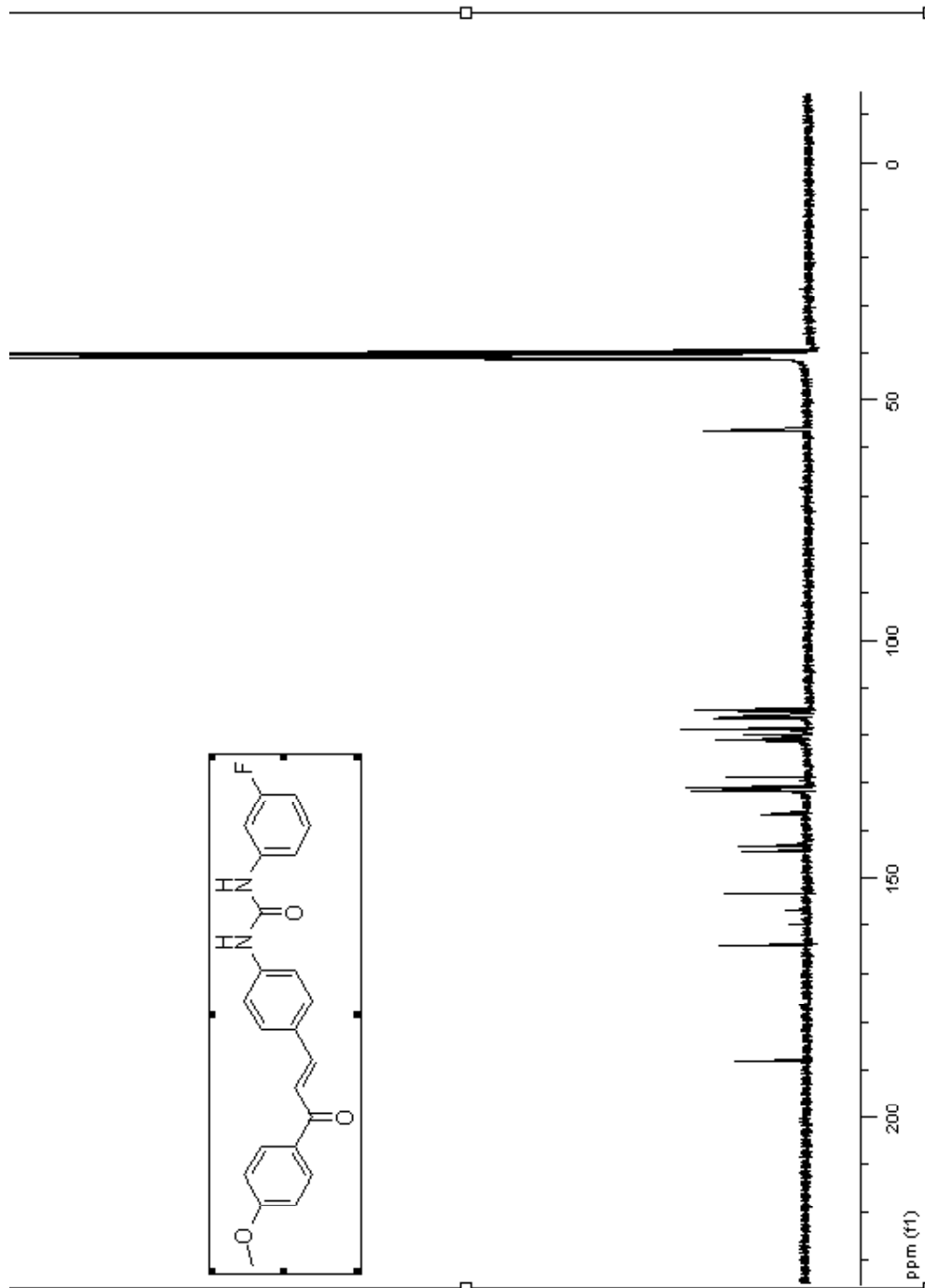
Şekil A.21 (E)-1-(4-(3-(4-chlorophenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-3-p-tolylurea (S3d) ¹³C NMR spektrumu (75MHz, DMSO)

Şekil A.22 (E)-1-(4-(3-(4-chlorophenyl)-3-oxoprop-1-enyl)phenyl)-3-p-tolylurea (S3d) IR spektrumu



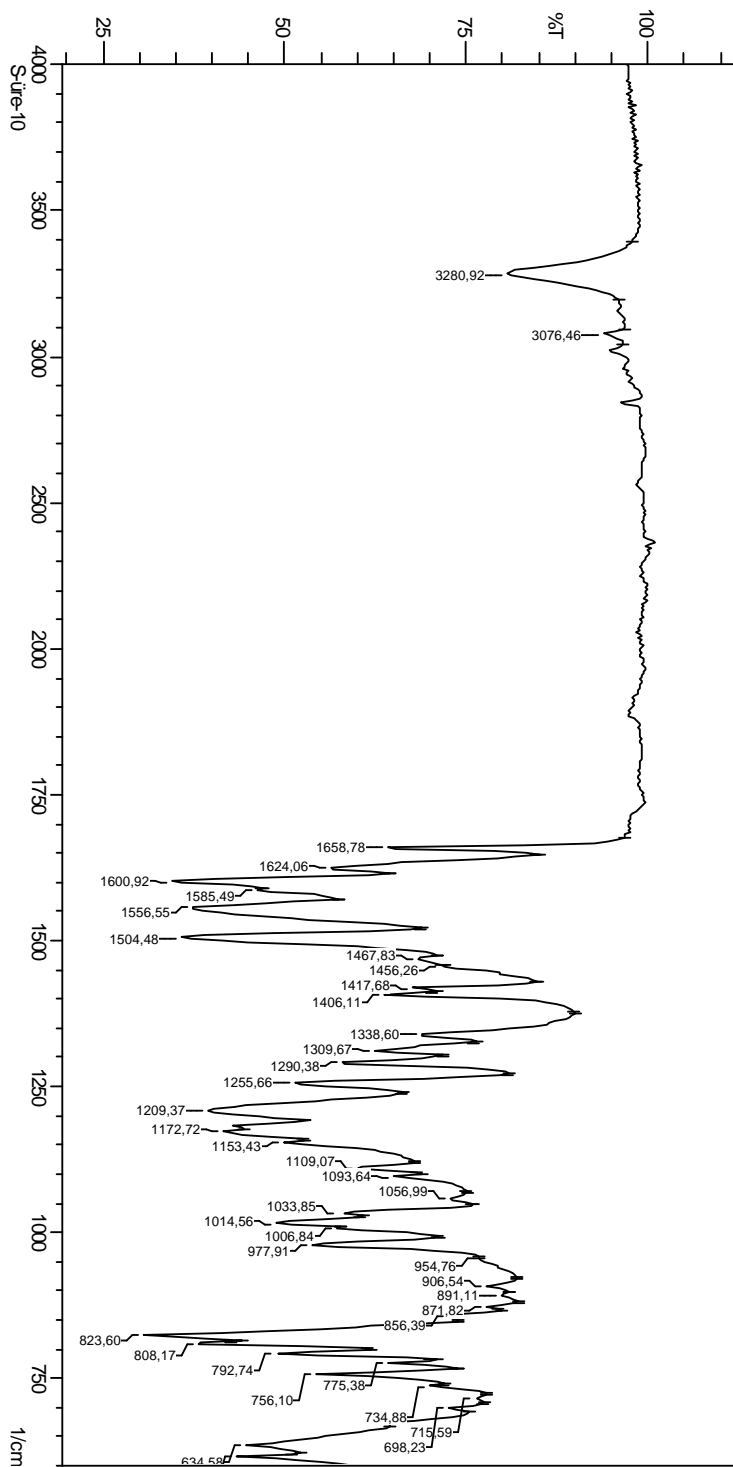


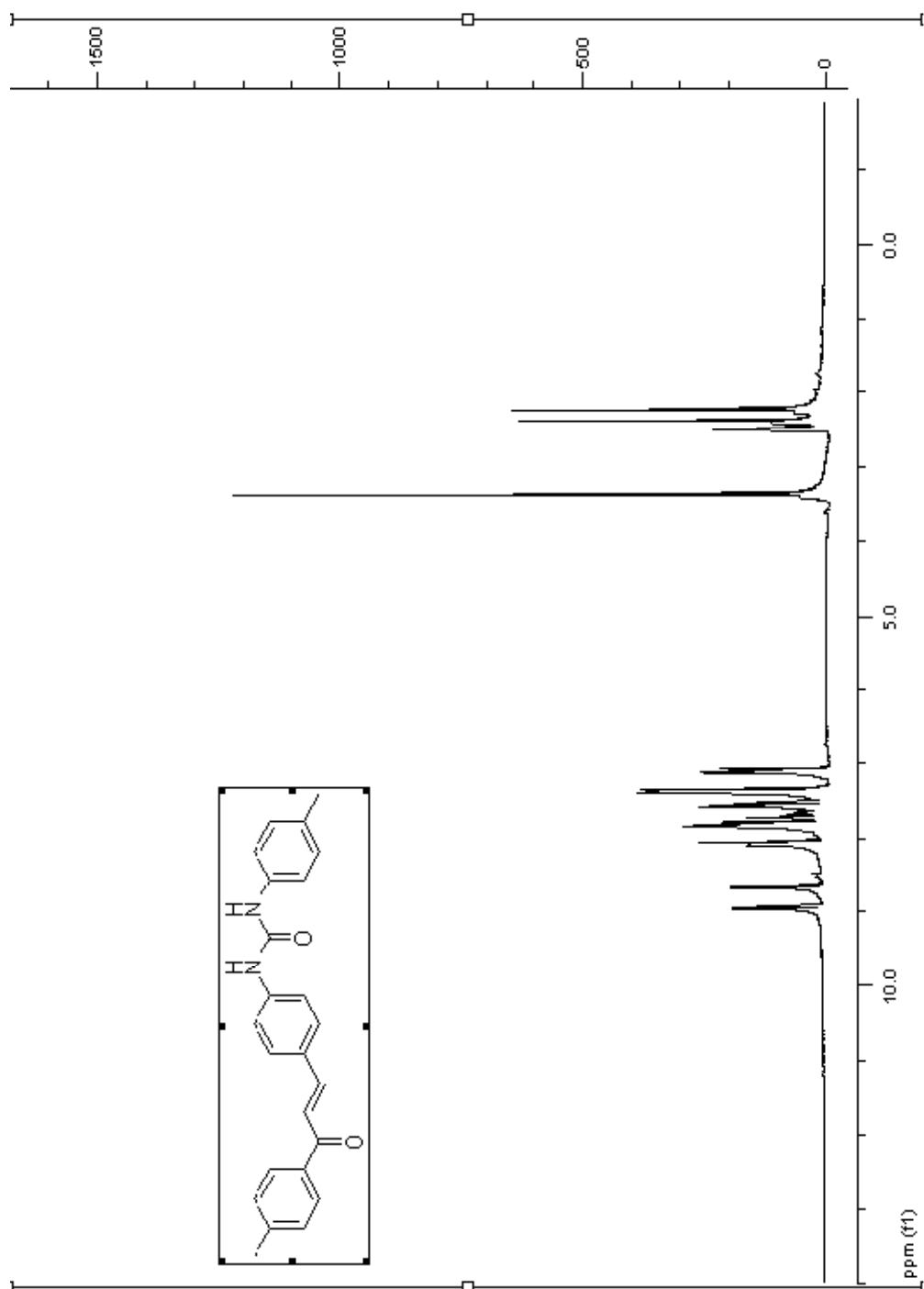
Şekil A.23. (E)-1-(3-fluorophenyl)-3-(4-(3-(4-methoxyphenyl)-3-oxoprop-1-enyl)phenyl)urea (S3i) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO)



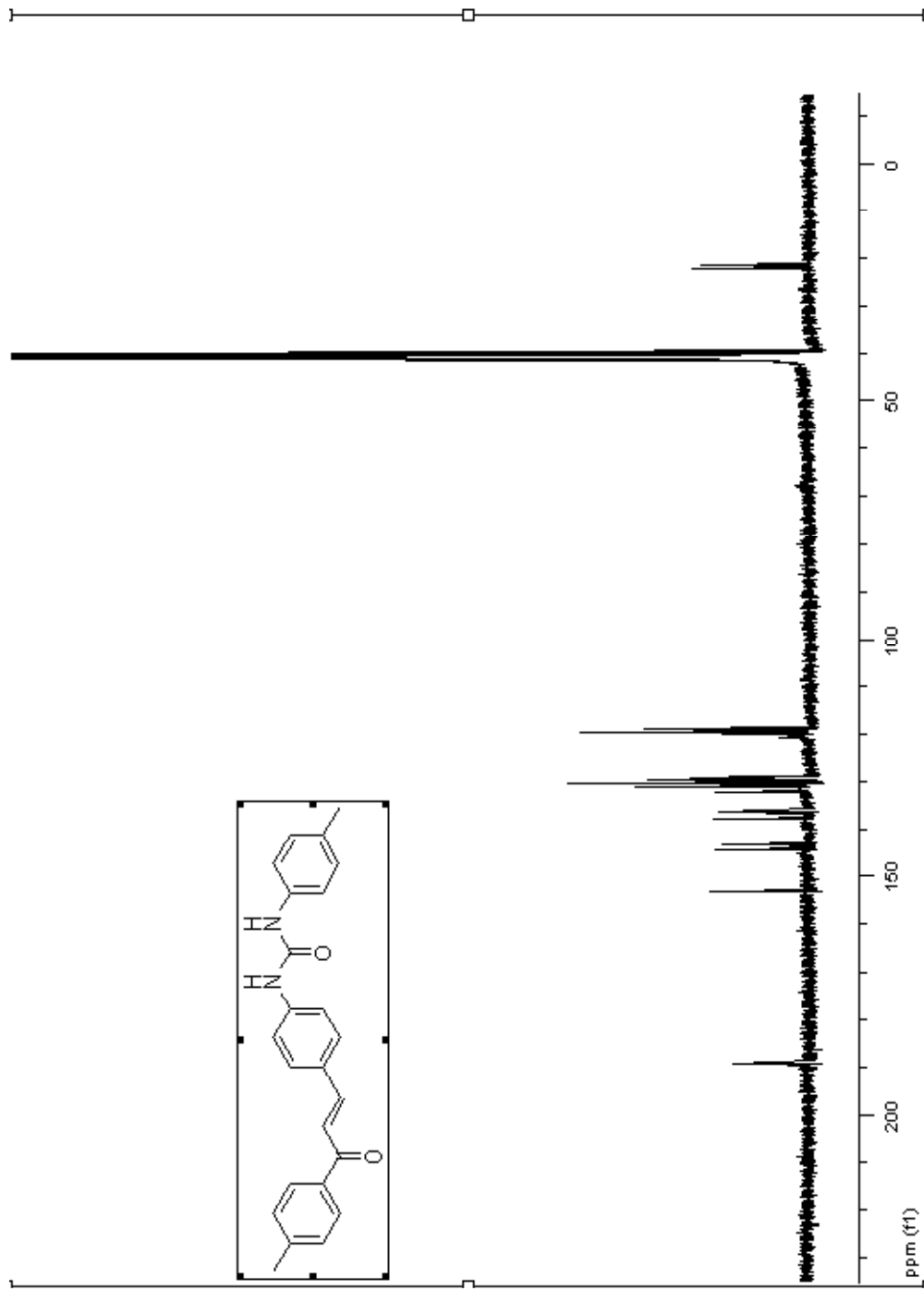
Şekil A.24.(E)-1-(3-(4-methoxyphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-3-(4-(3-fluorophenyl)urea)urea (S31) ¹³C NMR spektrumu (75MHz, DMSO)

Şekil A.25: (E)-1-(3-fluorophenyl)-3-(4-(3-(4-methoxyphenyl)-3-oxoprop-1-enyl)phenyl)urea (S31) IR spektrumu



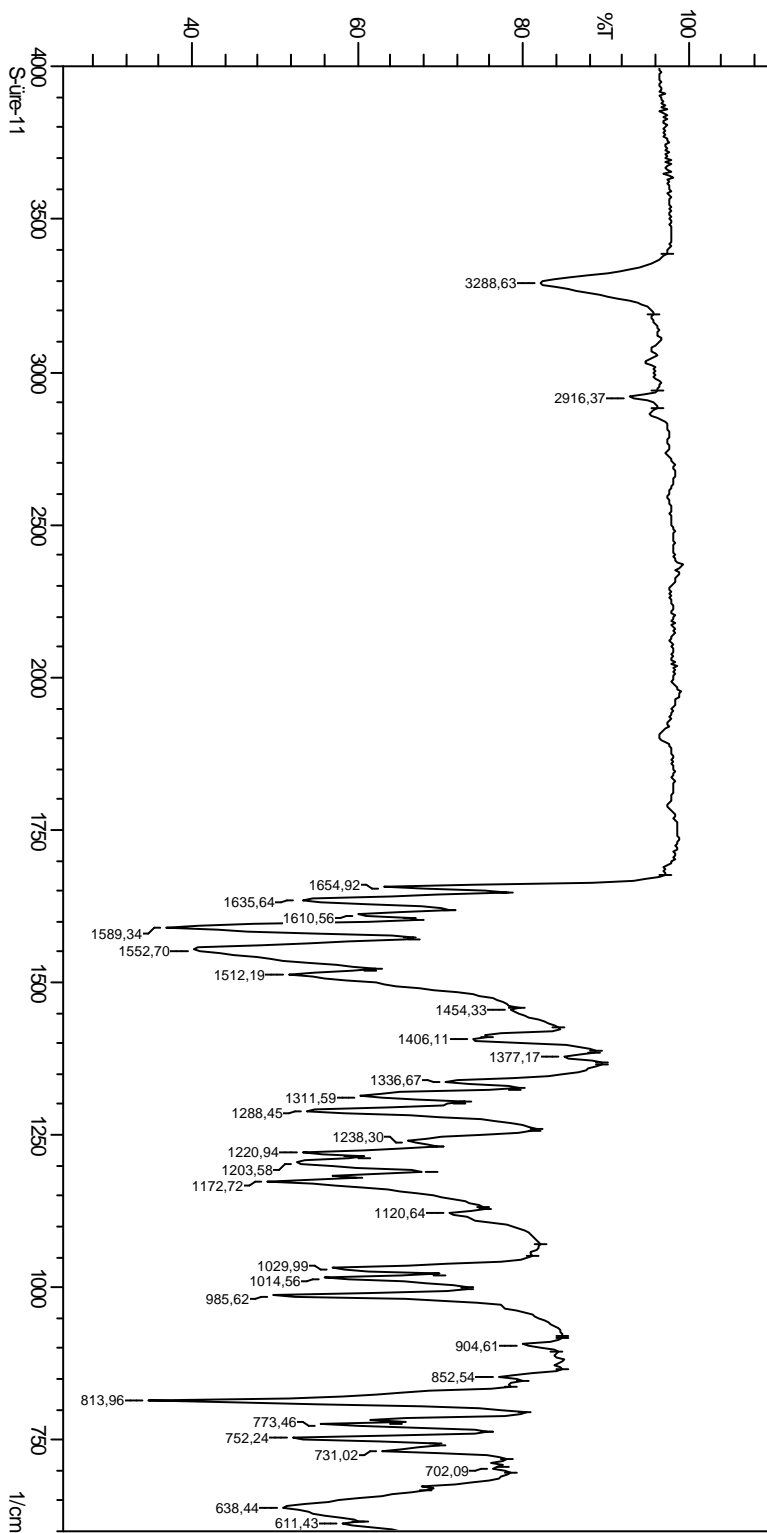


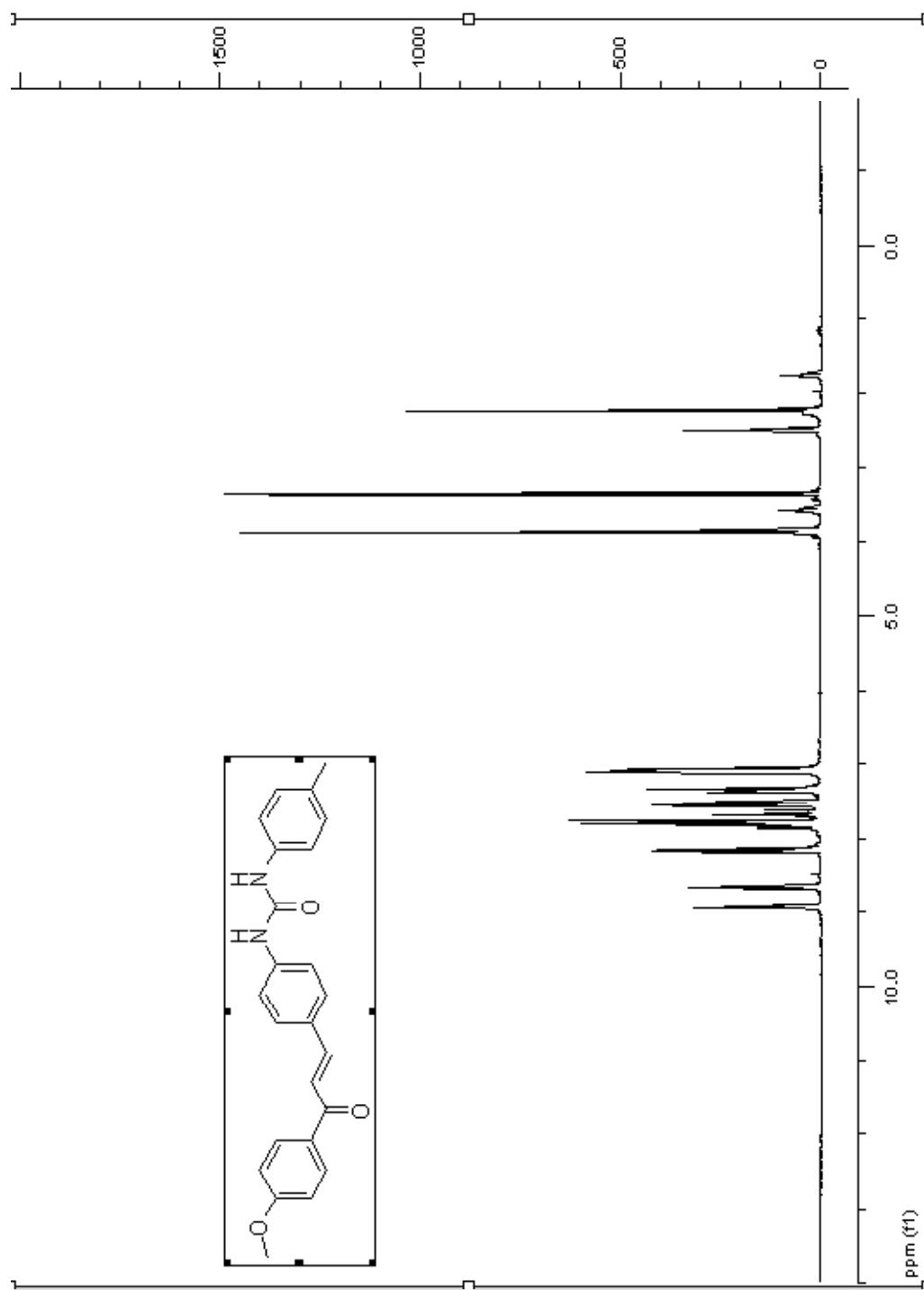
Şekil A.26. (E)-1-(4-(3-oxo-3-p-tolylprop-1-enyl)phenyl)-3-p-tolylurea (S3) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO)



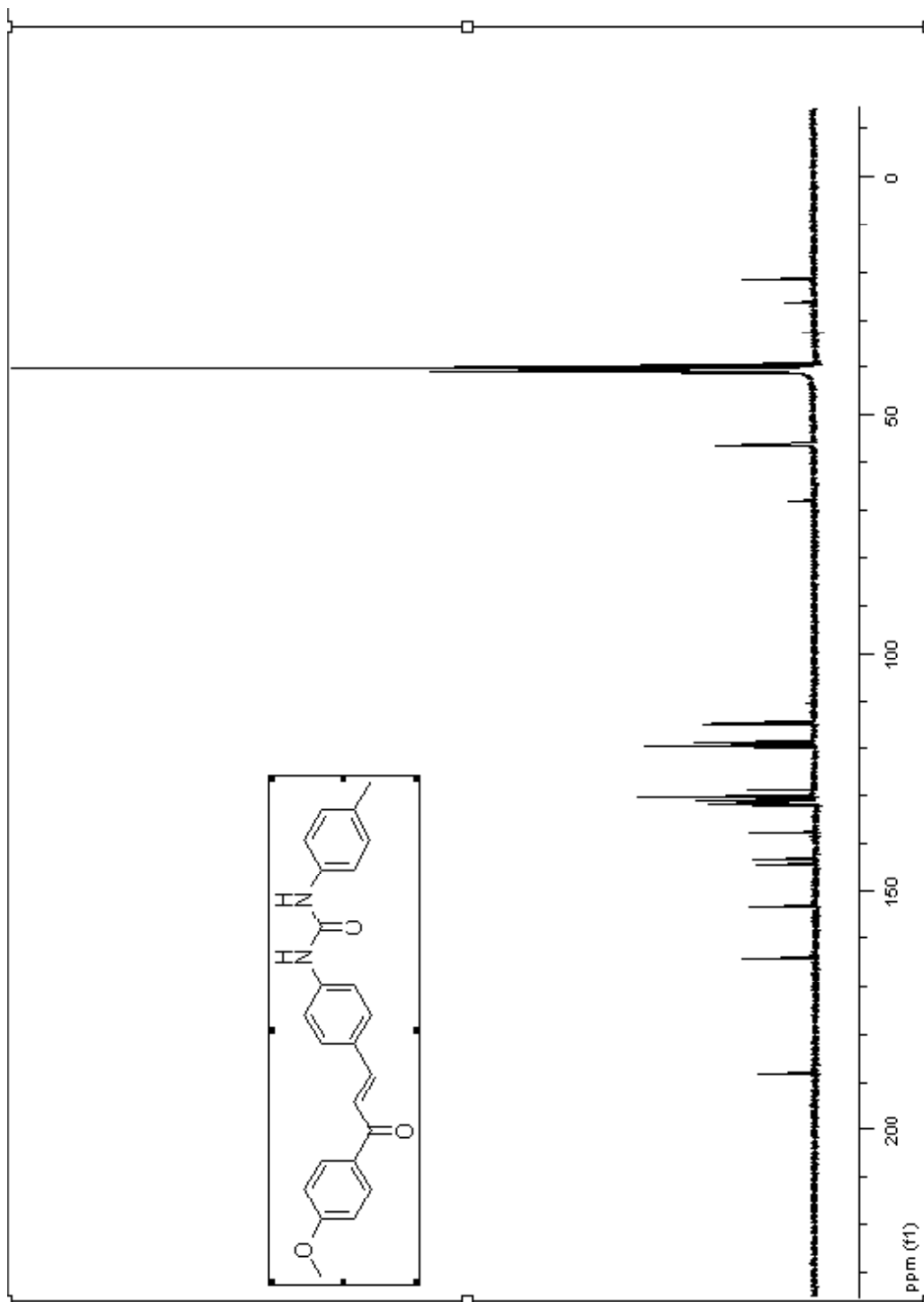
Şekil A.27.(E)-1-(4-(3-oxo-3-p-tolylprop-1-enyl)phenyl)-3-p-tolylurea (S31) ^{13}C NMR spektrumu (75MHz, DMSO)

Şekil A.28. (E)-1-(4-(3-oxo-3-p-tolylprop-1-enyl)phenyl)-3-p-tolyurea (S31) IR spektrumu



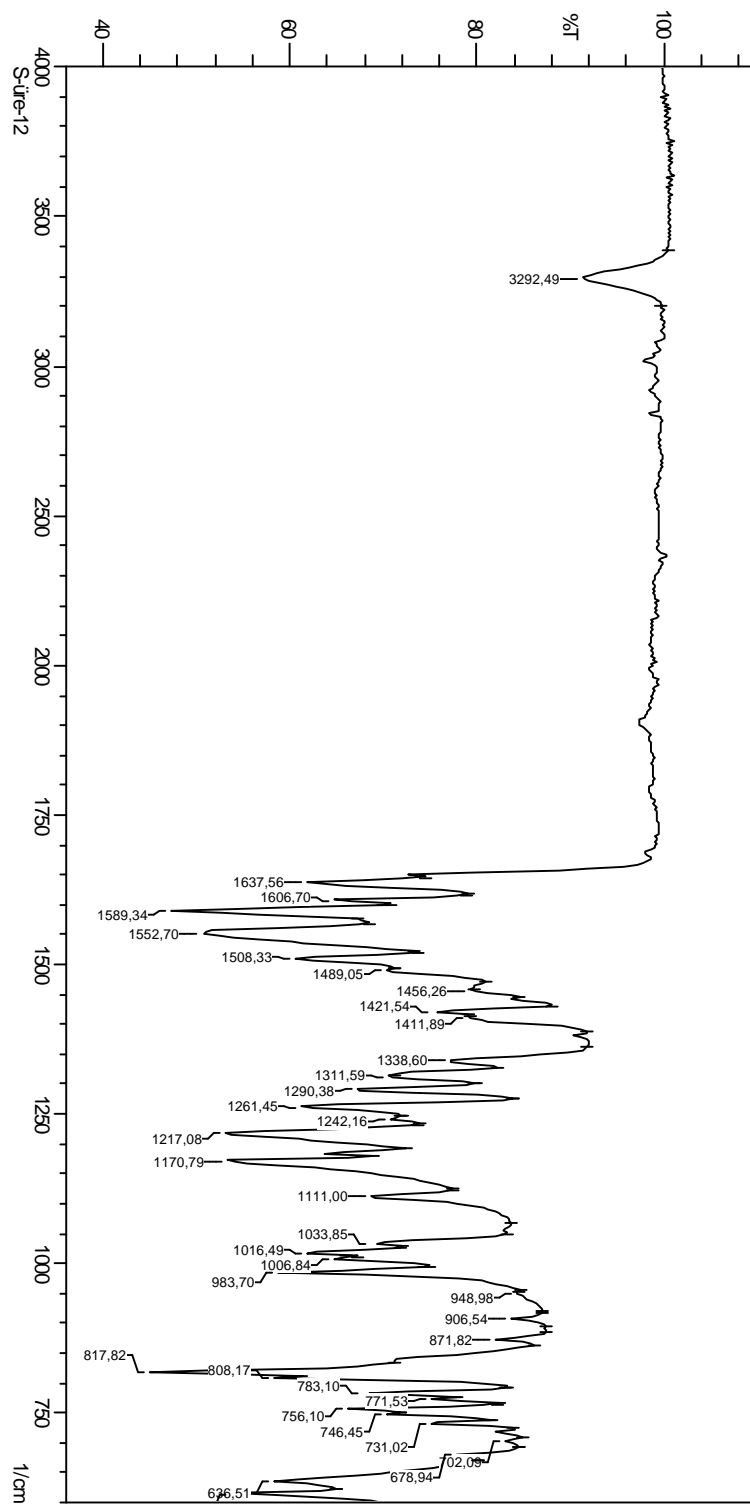


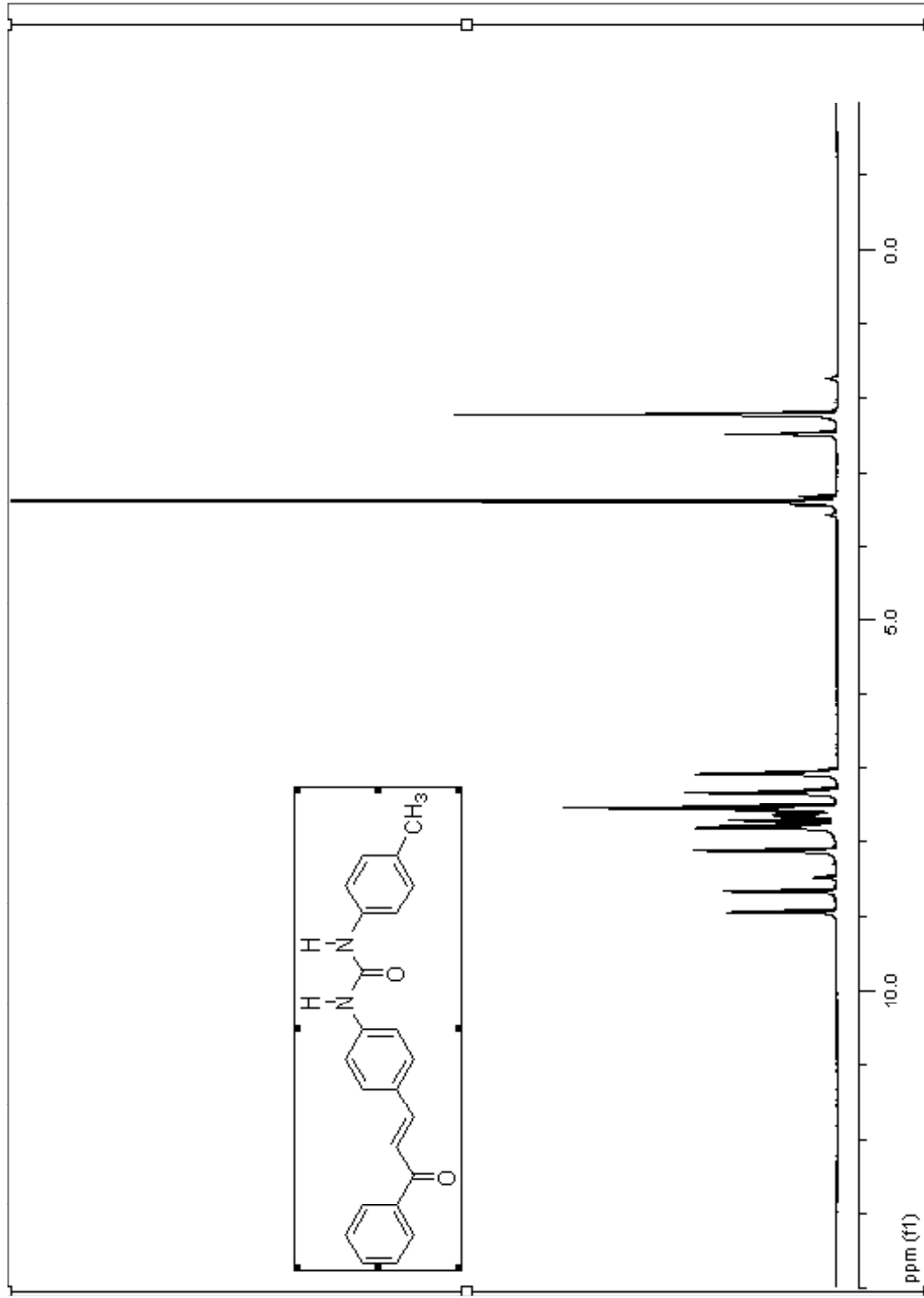
Şekil A.29. (E)-1-(4-(3-(4-methoxyphenyl)-3-oxoprop-1-enyl)phenyl)-3-p-tolylurea (S3h) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO)



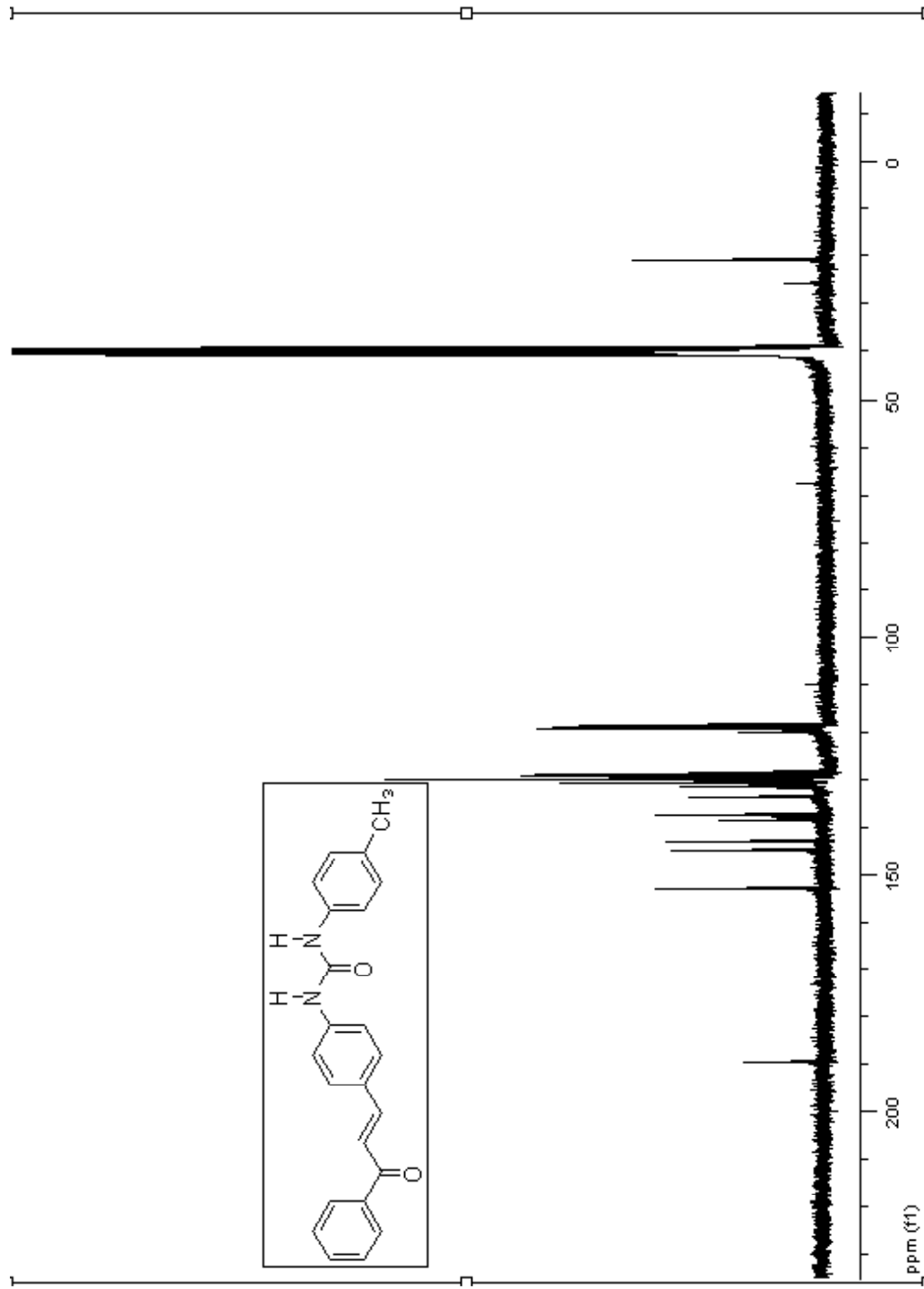
Şekil A.30.(E)-1-(4-(3-(4-methoxyphenyl)-3-oxoprop-1-enyl)phenyl)-3-p-tolylurea (S3h) ^{13}C NMR spektrumu (75MHz, DMSO)

Sekil A.31 (E)-1-(4-(3-(4-methoxyphenyl)-3-oxoprop-1-enyl)phenyl)-3-p-tolylurea (S3h) IR spektrumu



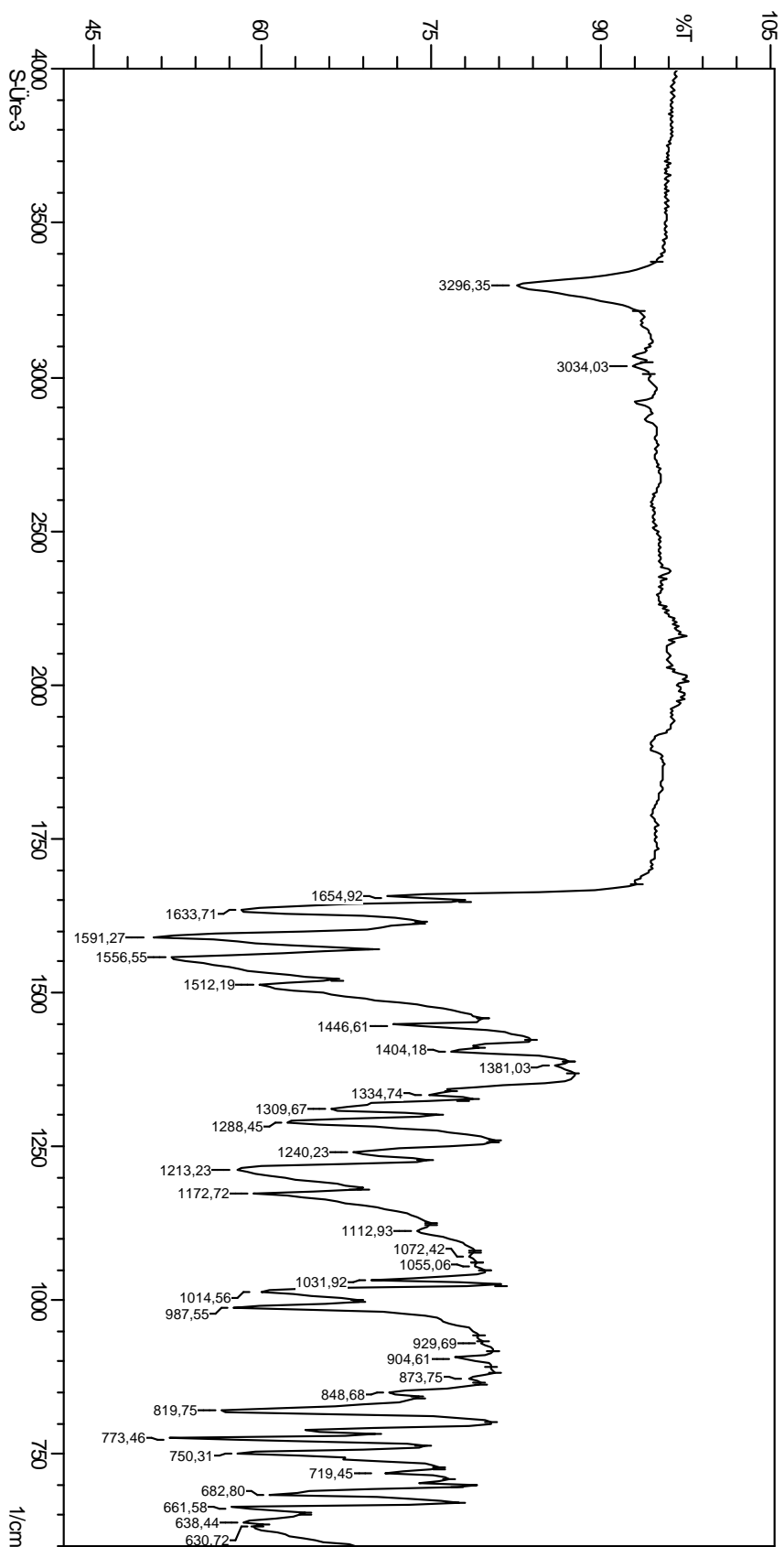


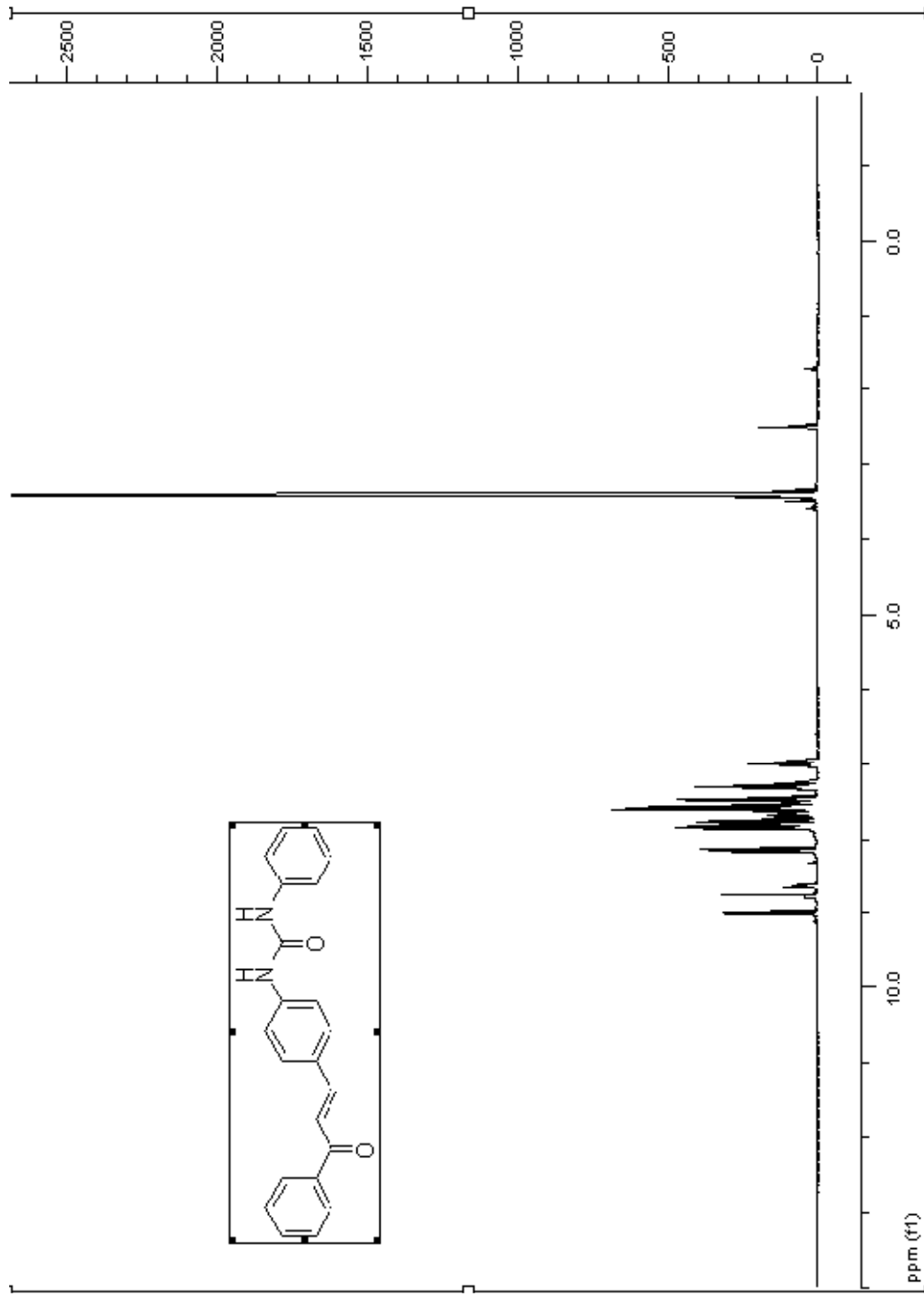
Şekil A.32. (E)-1-(4-(3-oxo-3-phenylprop-1-enyl)phenyl)-3-p-tolylurea (S3c) ¹HNMRspektrumu(300MHz, DMSO)



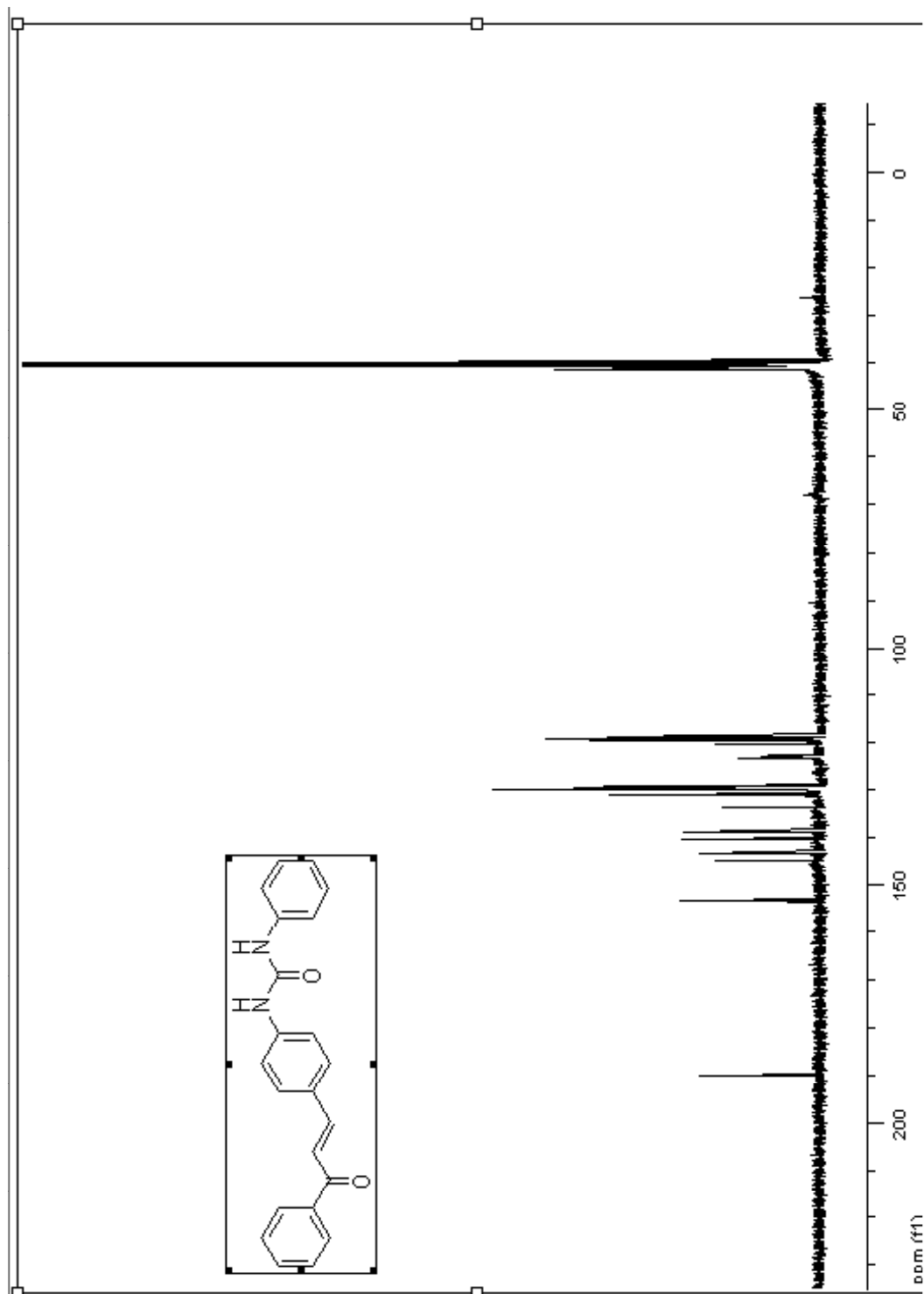
Şekil A.33. (E)-1-(4-(3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl)phenyl)phenyl)-3-p-tolylurea (S3c) ^{13}C NMR spektrumu (75MHz, DMSO)

Şekli A.34.(E)-1-(4-(3-oxo-3-phenylprop-1-enyl)phenyl)-3-p-tolylurea (S3c) IR spektrumu



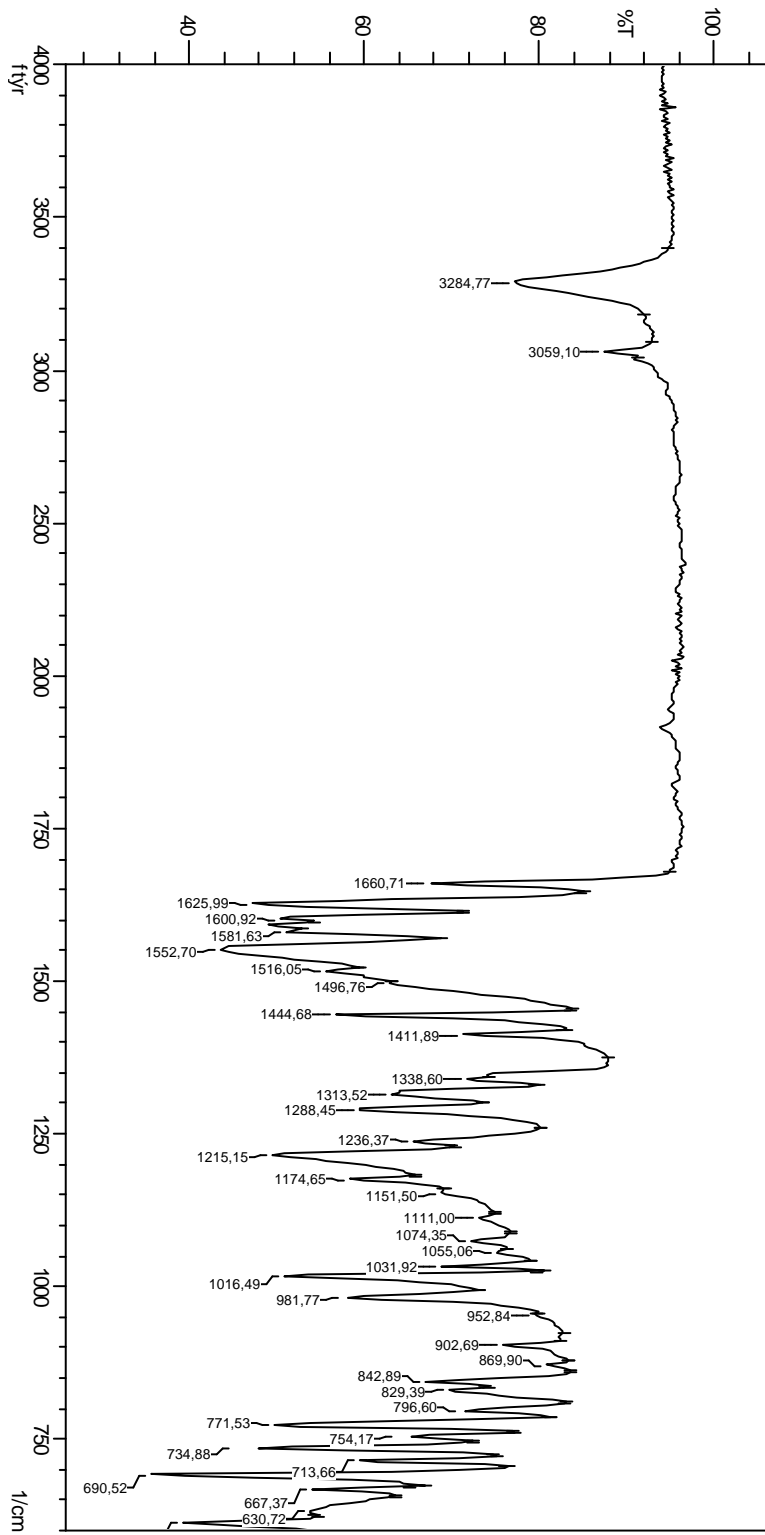


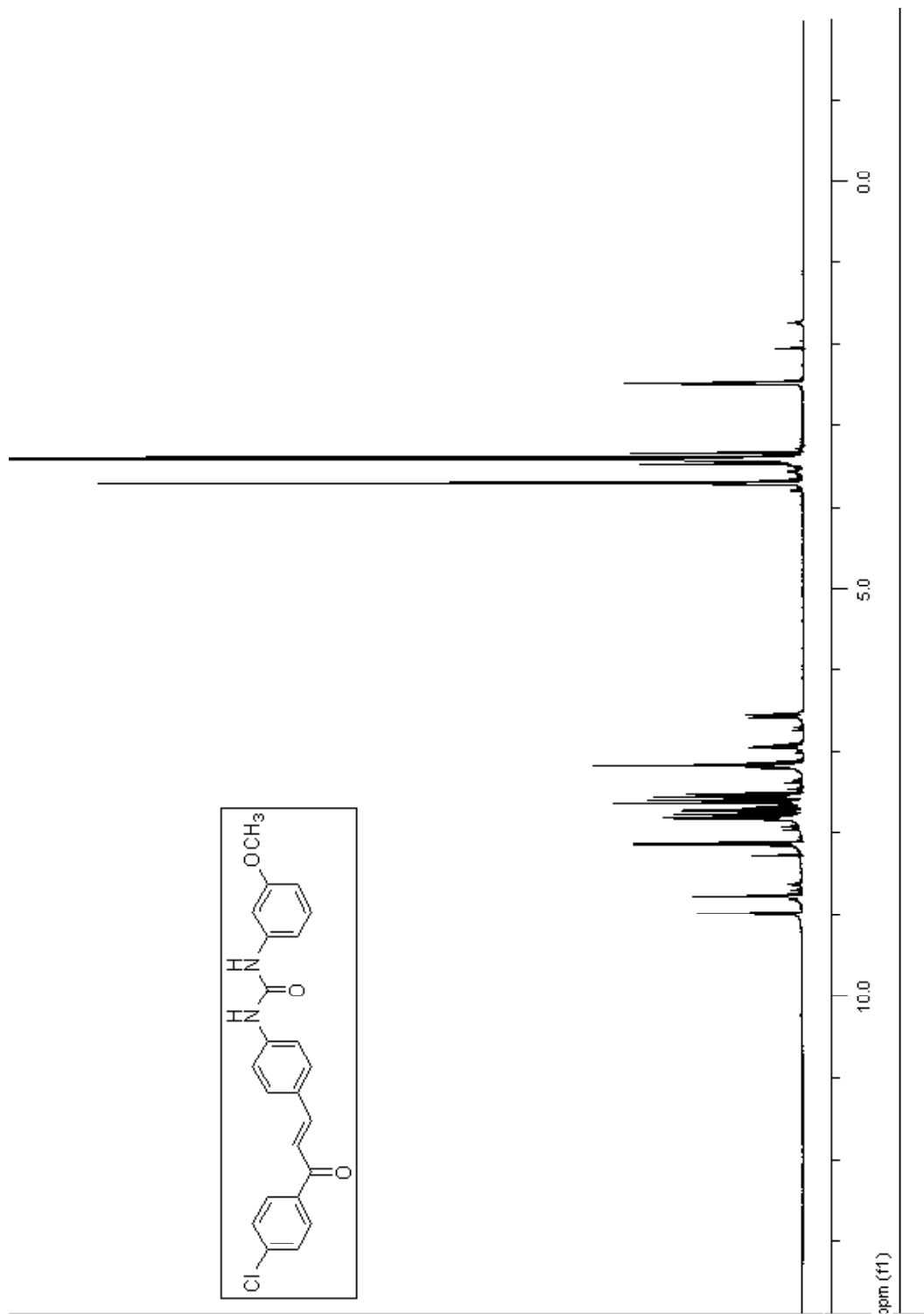
Şekil A.35. (E)-1-(4-(3-oxo-3-phenylprop-1-enyl)phenyl)-3-phenylurea (S3f) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO)



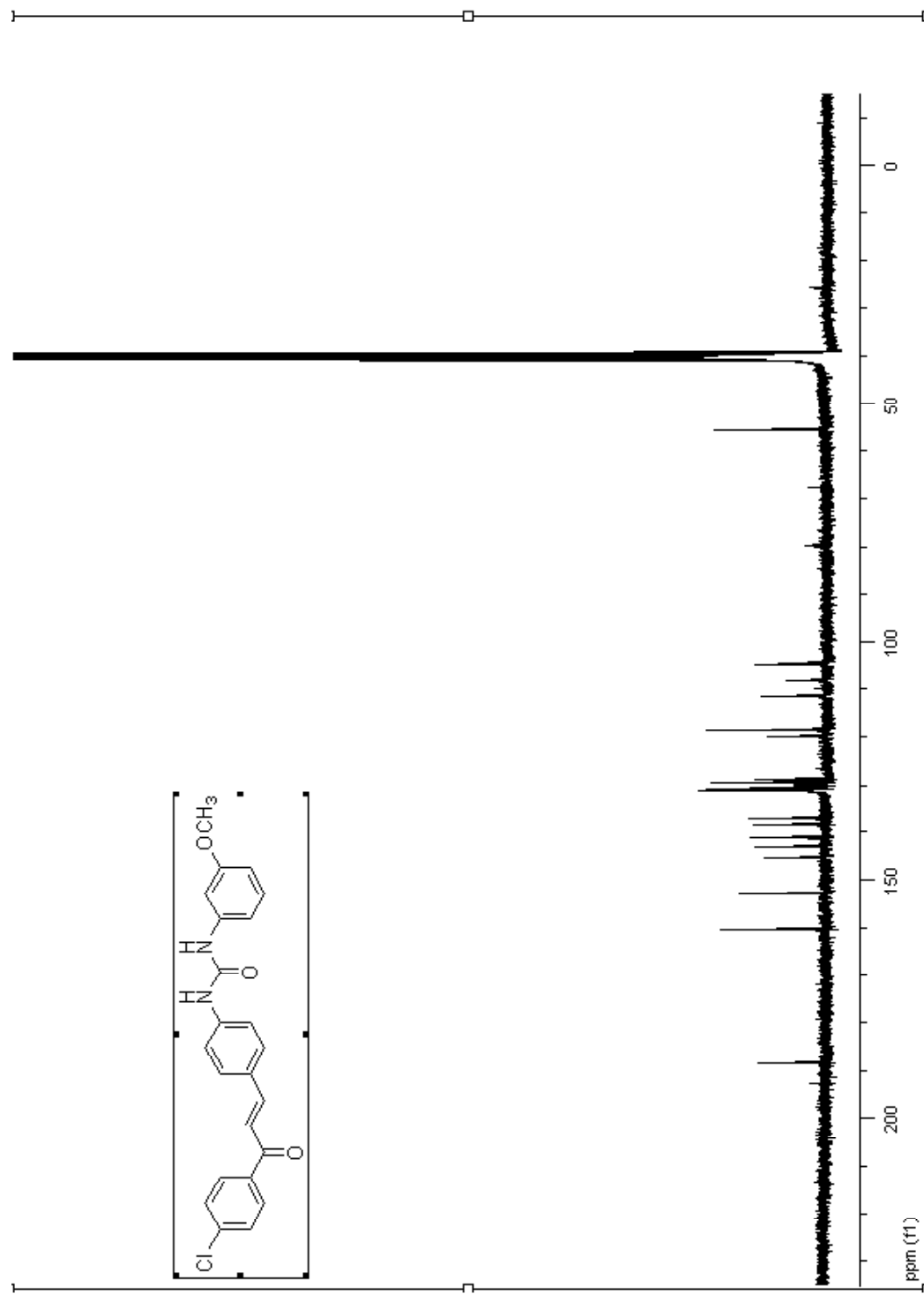
Şekil A.36. (E)-1-(4-(3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl)phenyl)-3-phenylurea (S3f) ^{13}C NMR spektrumu (75MHz,DMSO)

Şekil A.37. (E)-1-(4-(3-oxo-3-phenylprop-1-enyl)phenyl)-3-phenylurea (S3f) IR spektrumu



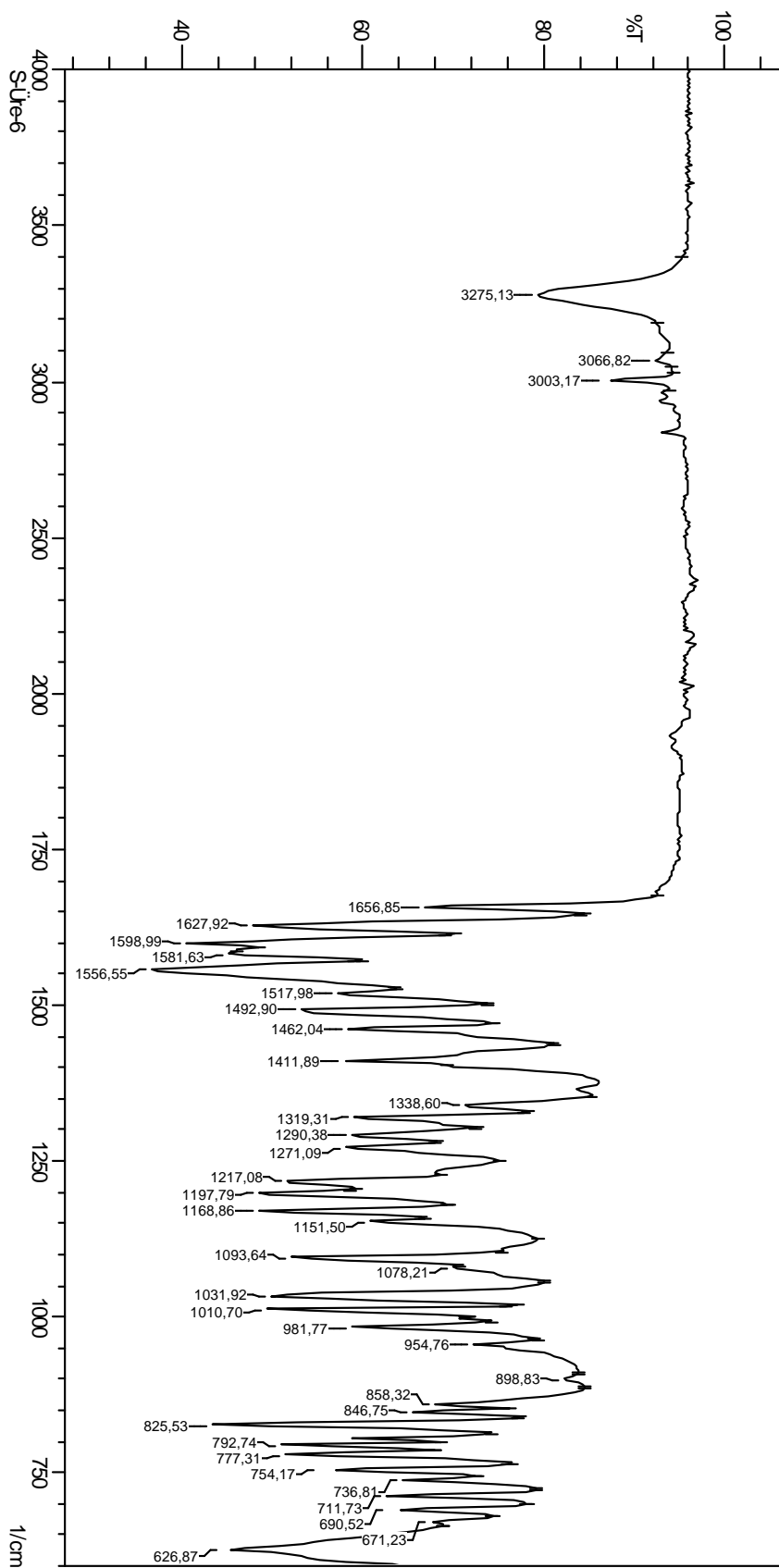


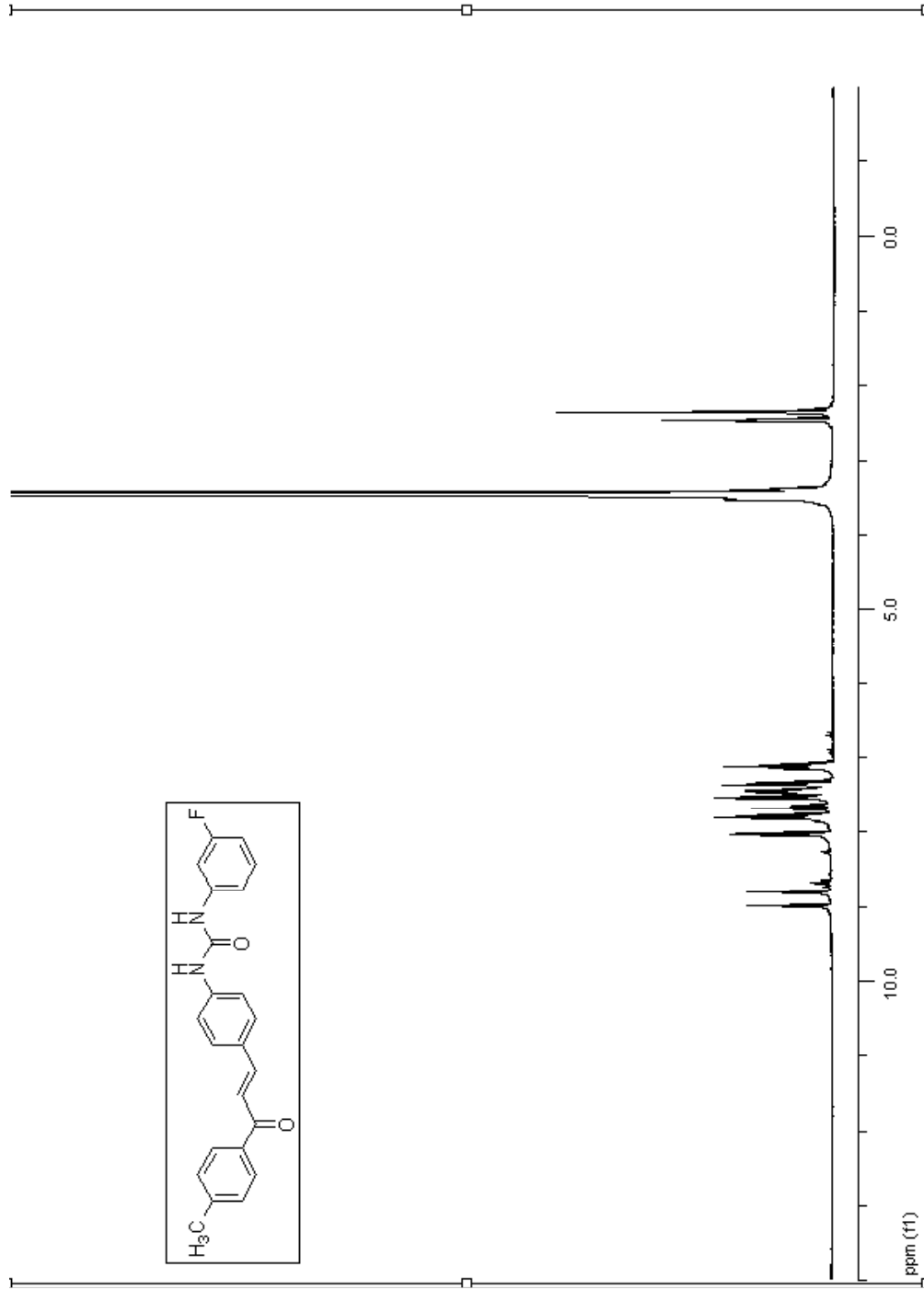
Şekil A.38 (E)-1-(4-(3-(4-chlorophenyl)-3-oxoprop-1-enyl)phenyl)-3-(3-methoxyphenyl)urea (S3): ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO)



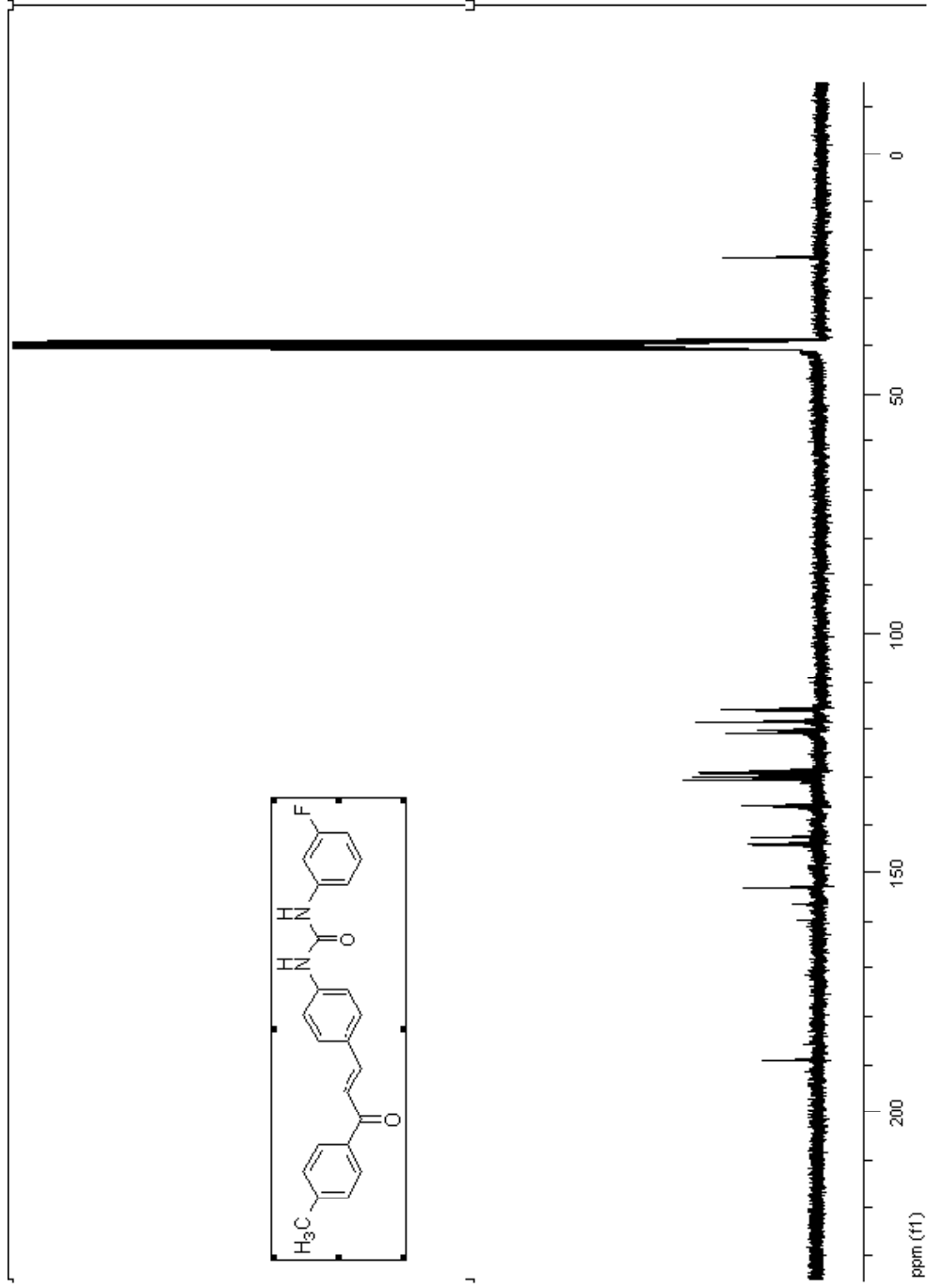
Şekil A.39. (E)-1-(4-(3-(4-chlorophenyl)-3-oxoprop-1-enyl)phenyl)-3-(3-methoxyphenyl)urea (S3j) ^{13}C NMR spektrumu (75MHz, DMSO)

Şekil A.40 (E)-1-(4-(3-(4-chlorophenyl)-3-oxoprop-1-enyl)phenyl)-3-(3-methoxyphenyl)urea (S3) IR spektrumu



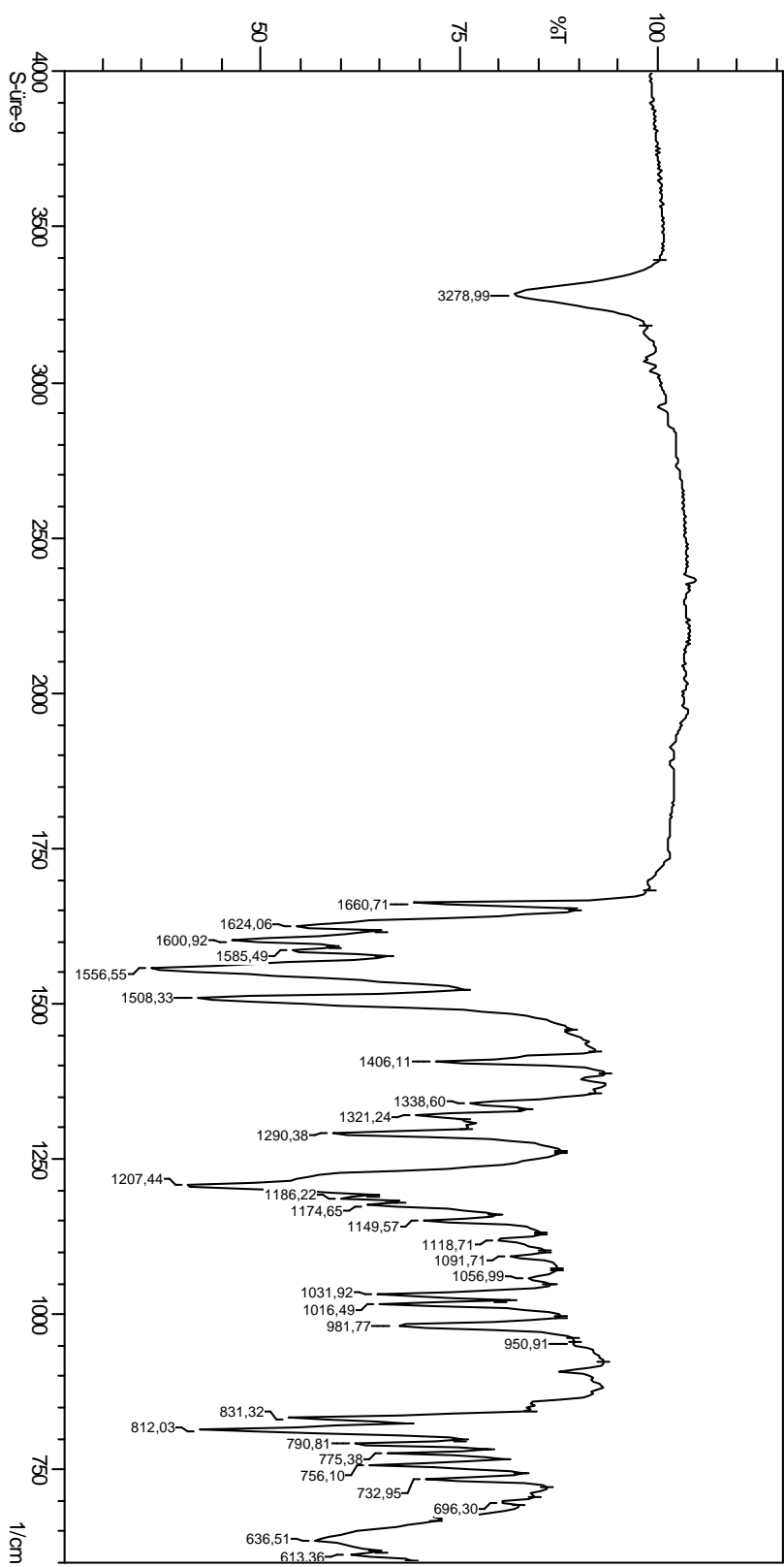


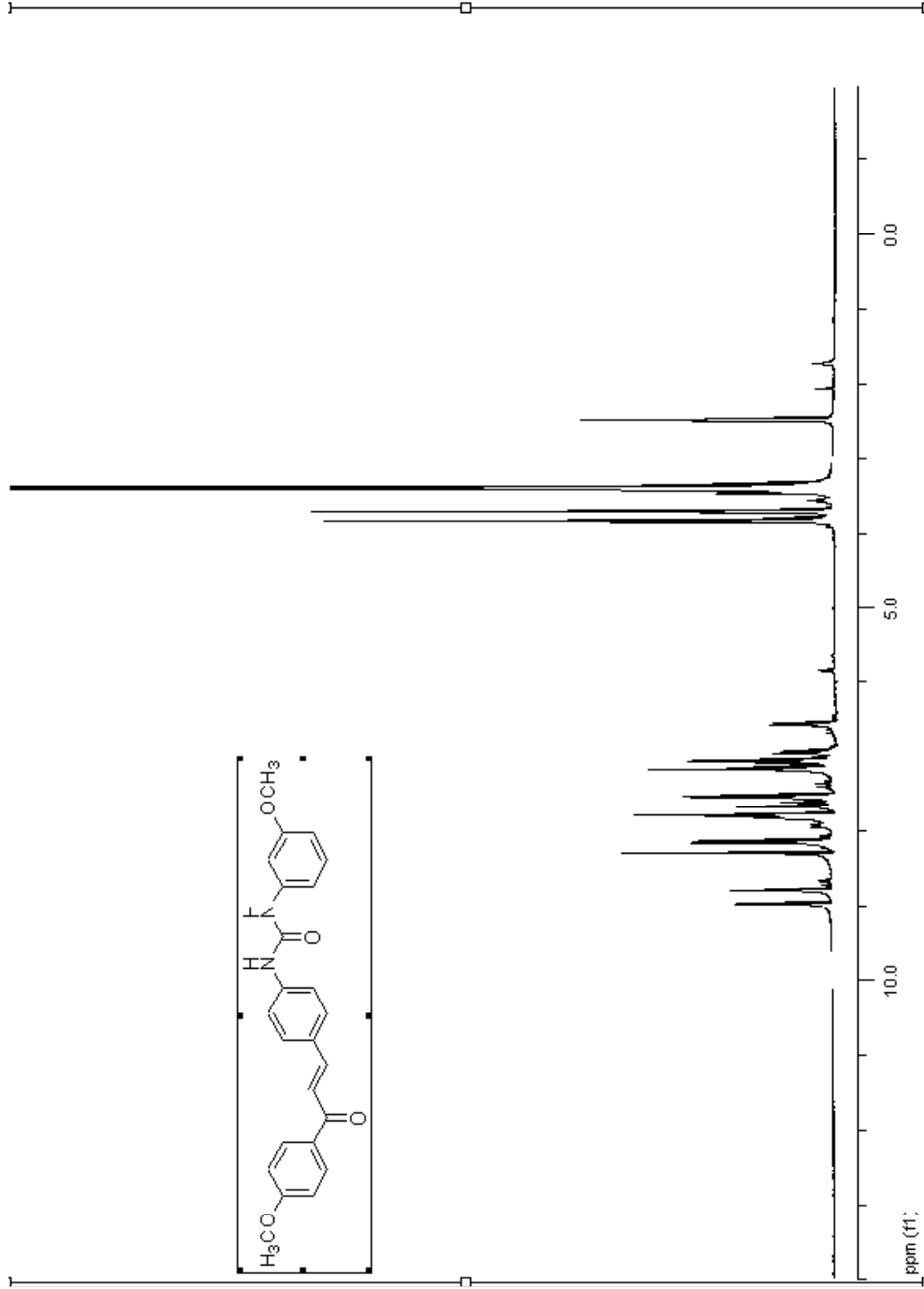
Şekil A.41. (E)-1-(3-fluorophenyl)-3-(4-(3-oxo-3-p-tolylprop-1-enyl)phenyl)urea (S31) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO)



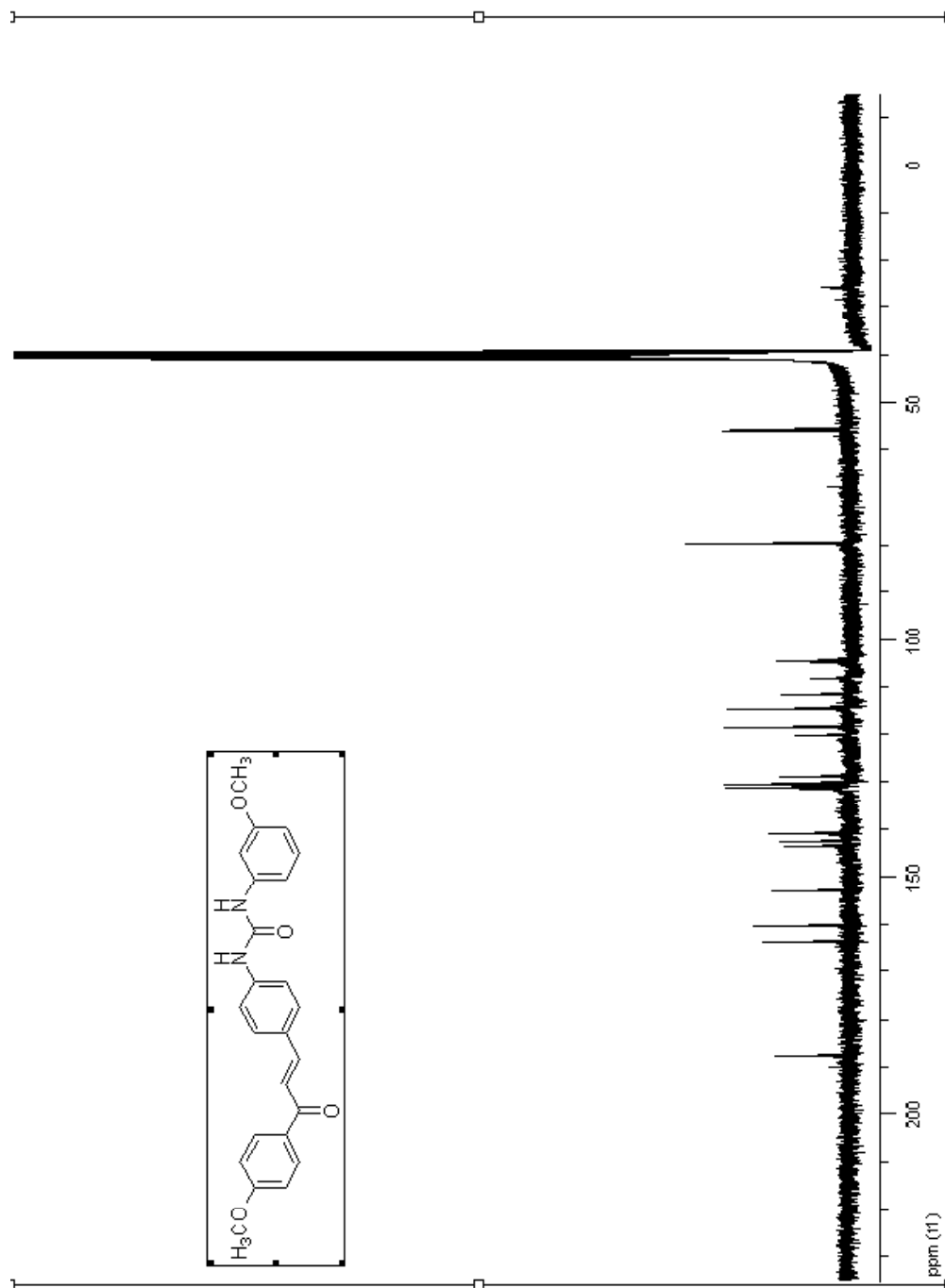
ŞekilA.42. (E)-1-(3-(3-fluorophenyl)-3-(4-(3-oxo-3-p-tolylprop-1-enyl)phenyl)urea (S31) ^{13}C NMR spektrumu (75MHz,DMSO)

Şekil A.43: (E)-1-(3-fluorophenyl)-3-(4-(3-oxo-3-p-tolylprop-1-enyl)phenyl)urea (S3) IR spektroskopisi



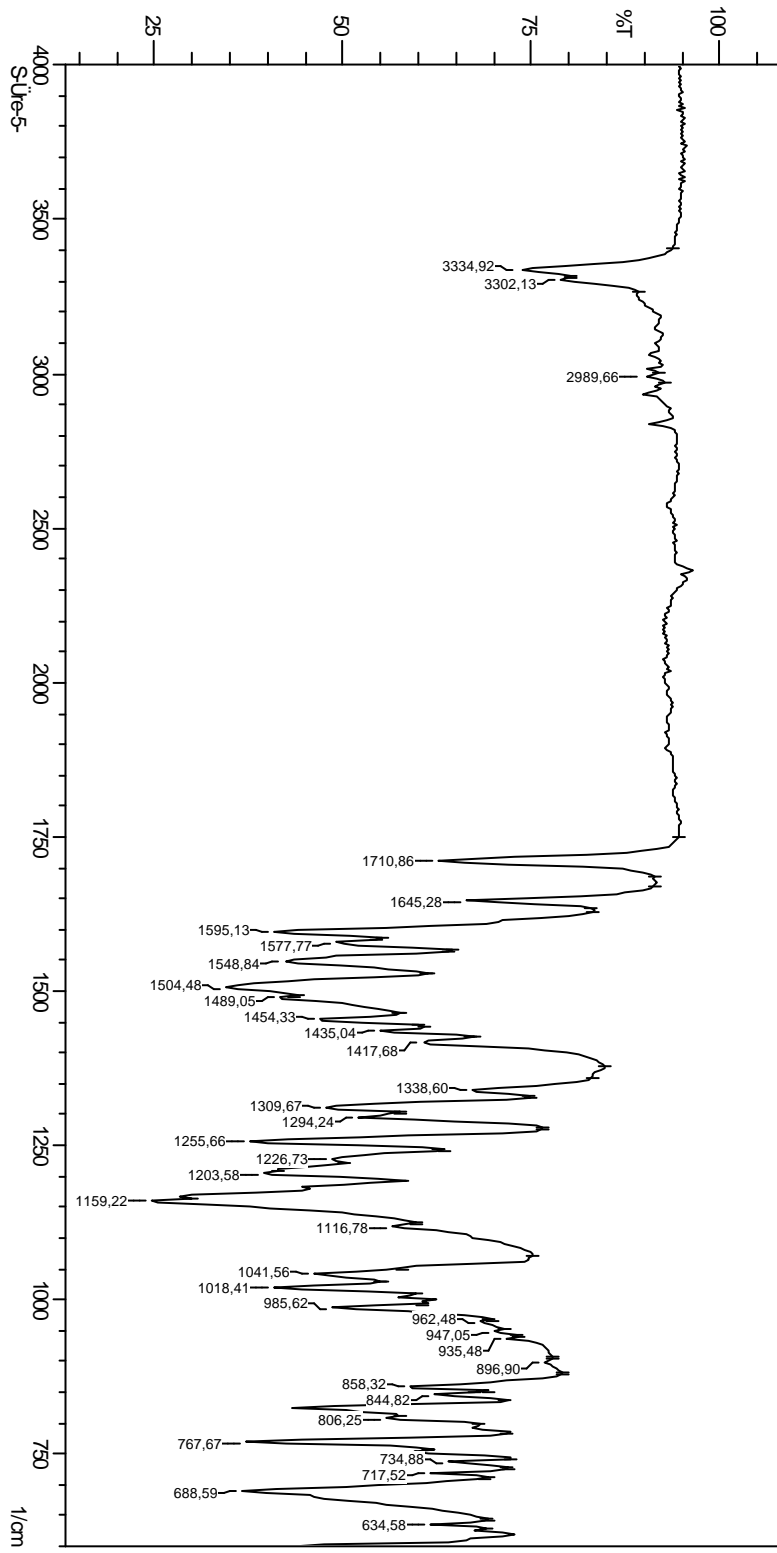


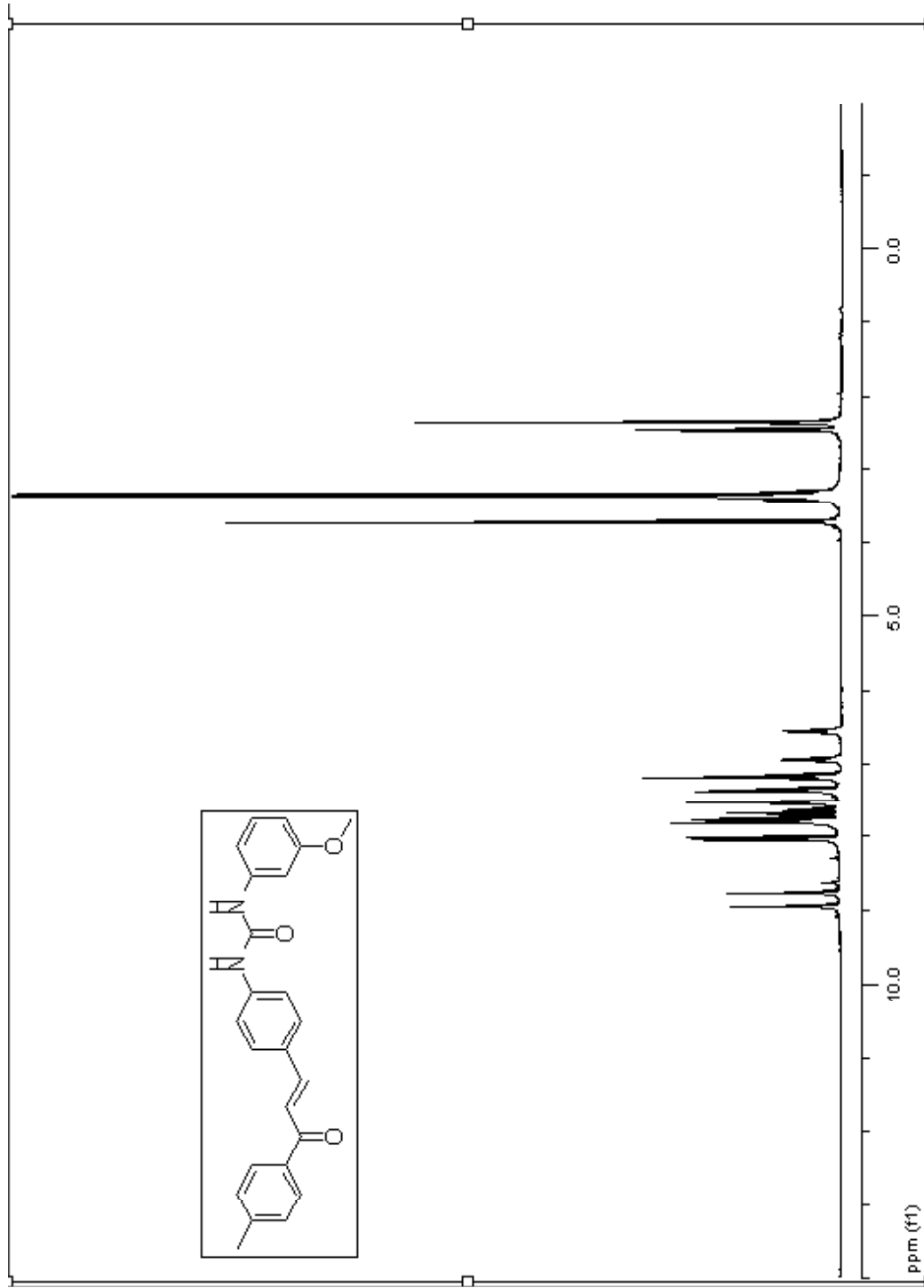
Şekil A.44. (E)-1-(3-methoxyphenyl)-3-(4-(3-(4-methoxyphenyl)-3-oxoprop-1-enyl)phenyl)urea (S3k) ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO)



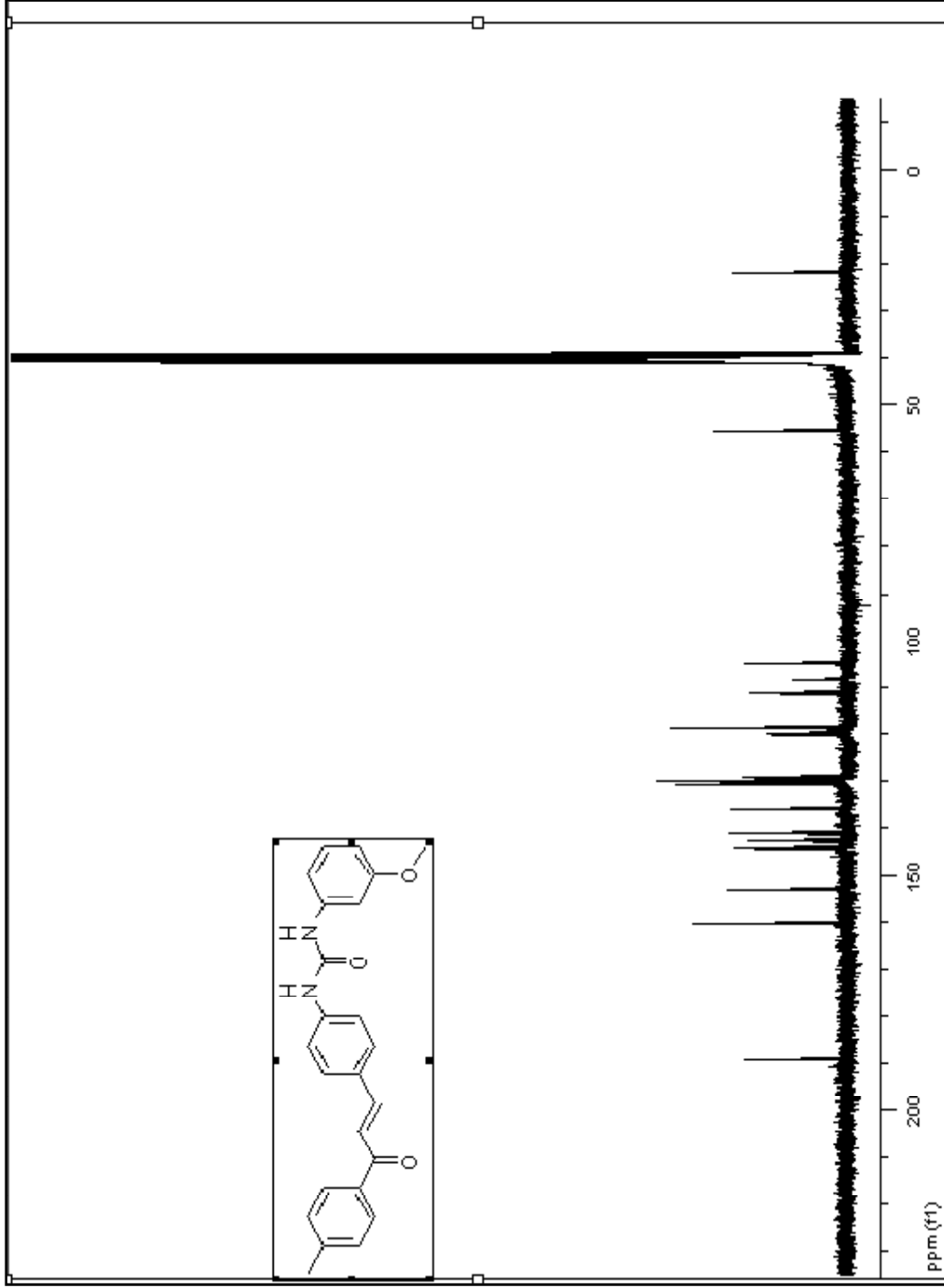
Şekil.A45. (E)-1 - (3-methoxyphenyl)-3-(4 - (3-(4-methoxyphenyl) phenyl) urea) ^{13}C NMR spektrumu (75MHz,DMSO)

Şekil A.46. (E)-1-(3-methoxyphenyl)-3-(4-(3-(4-methoxyphenyl)3-oxopropyl)phenyl)urea (S3k) IR spektrumu



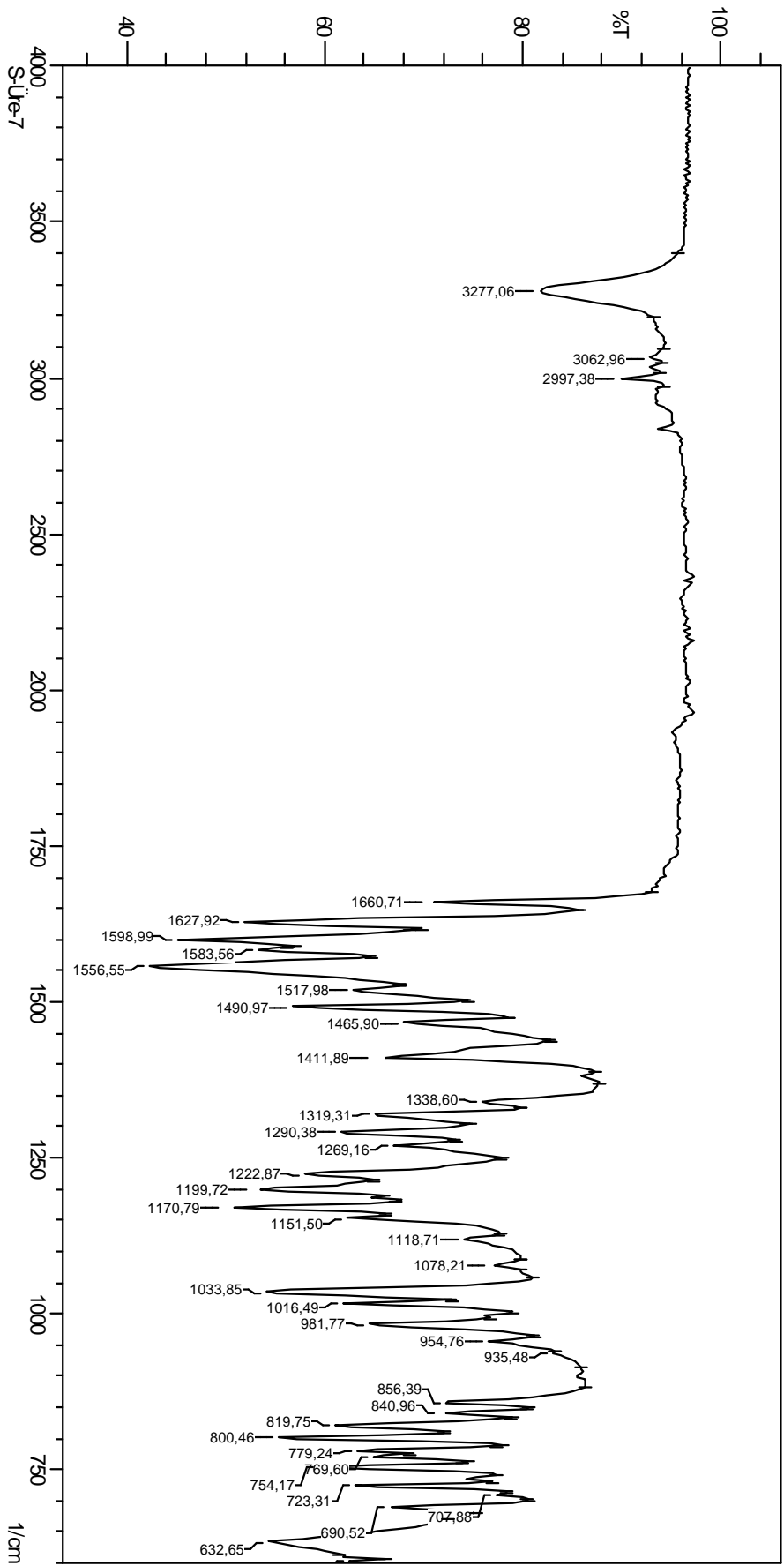


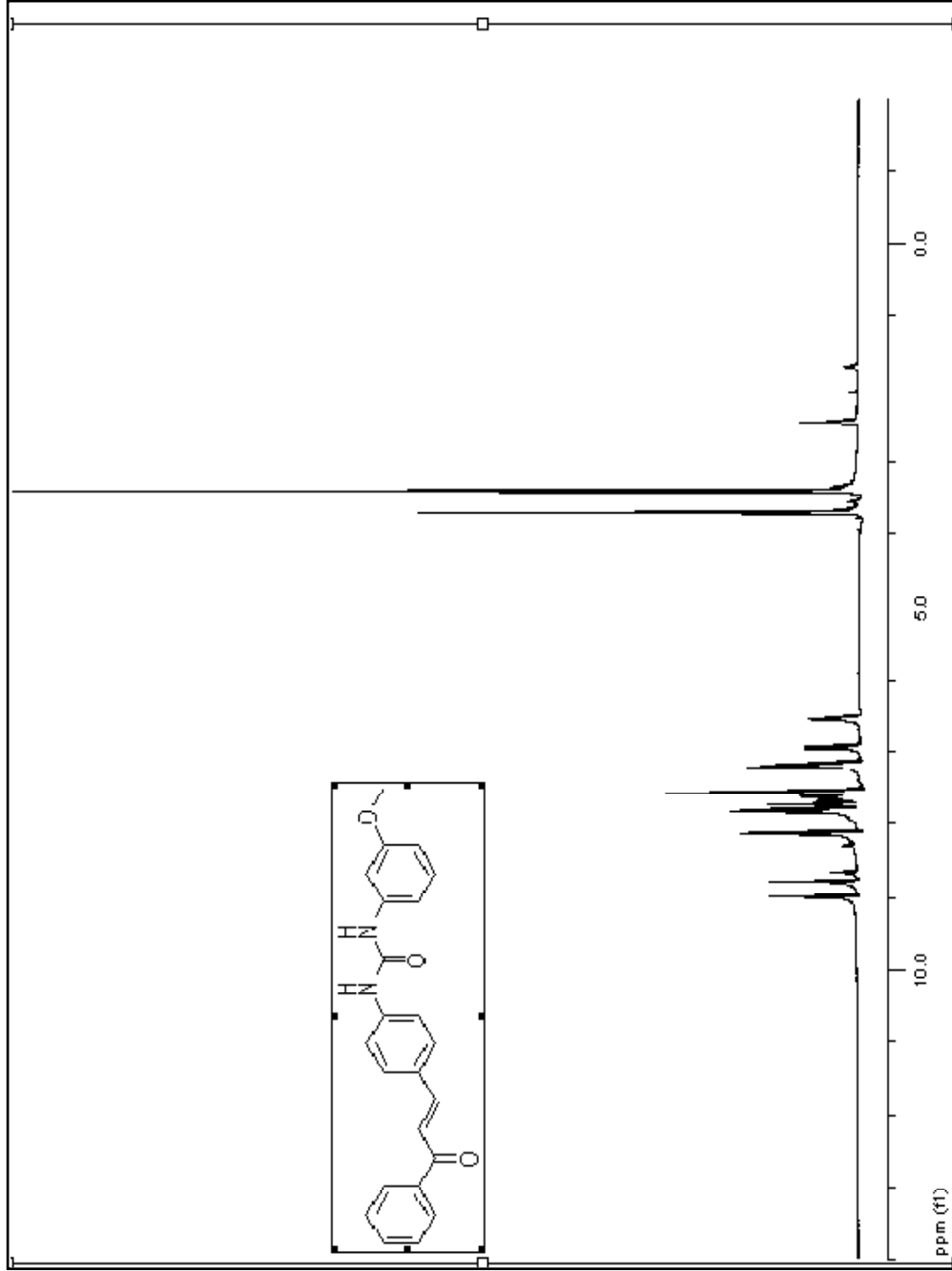
ŞekilA.47. (E)-1-(3-methoxyphenyl)-3-(4-(3-oxo-3-p-tolylprop-1-enyl)phenyl)urea (S3g) ¹HNMR-spektrumu(300MHz,DMSO)



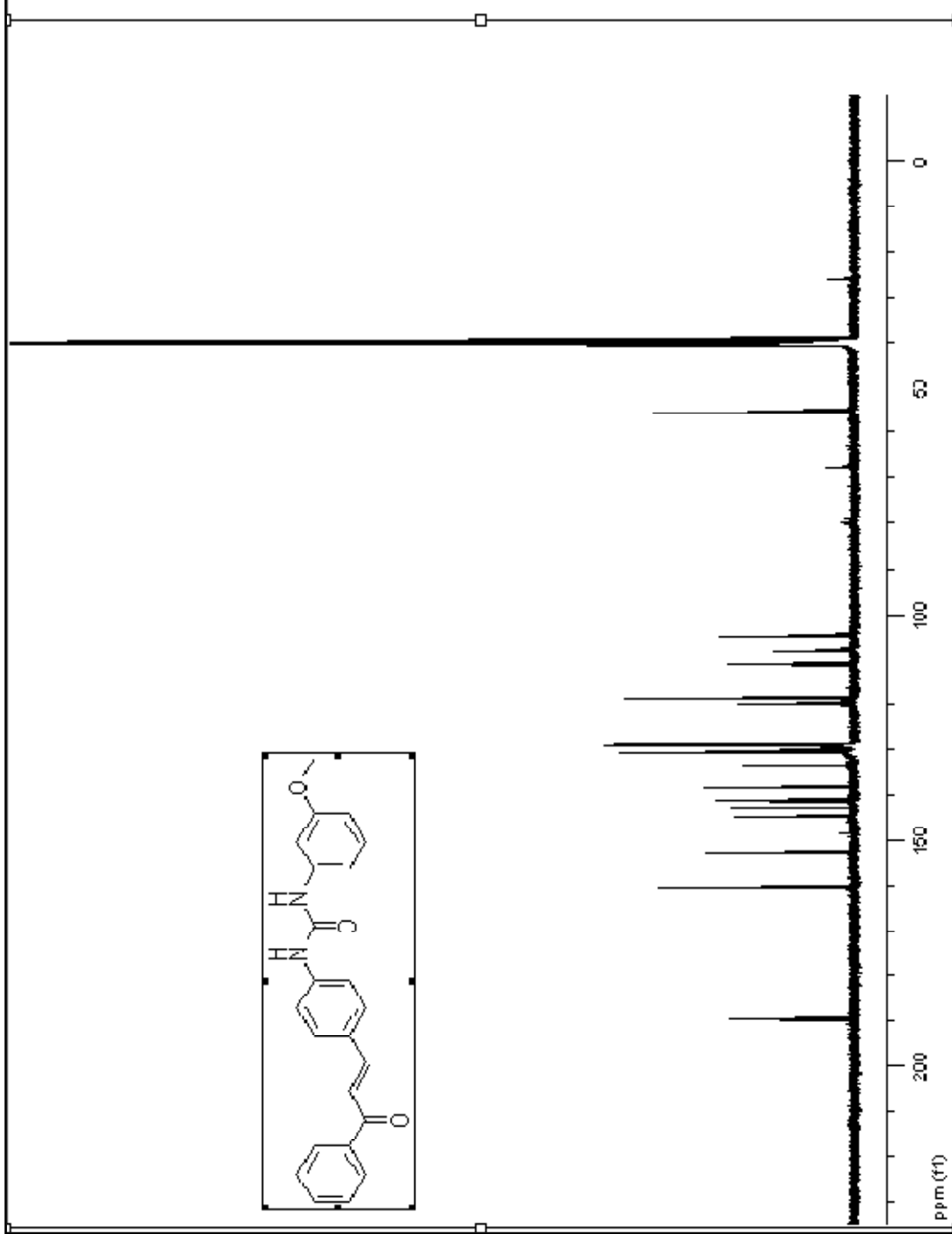
ŞekilA.48. (E)-1-(3-methoxyphenyl)-3-(4-(3-oxo-3-p-tolylprop-1-enyl)phenyl)urea (S3g) ^{13}C NMR spektrumu (75MHz, DMSO)

Şekil A.49. (E)-1-(3-methoxyphenyl)-3-(4-(3-oxo-3-p-tolyl)prop-1-enyl)phenyl)urea (S3g) IR spektrumu



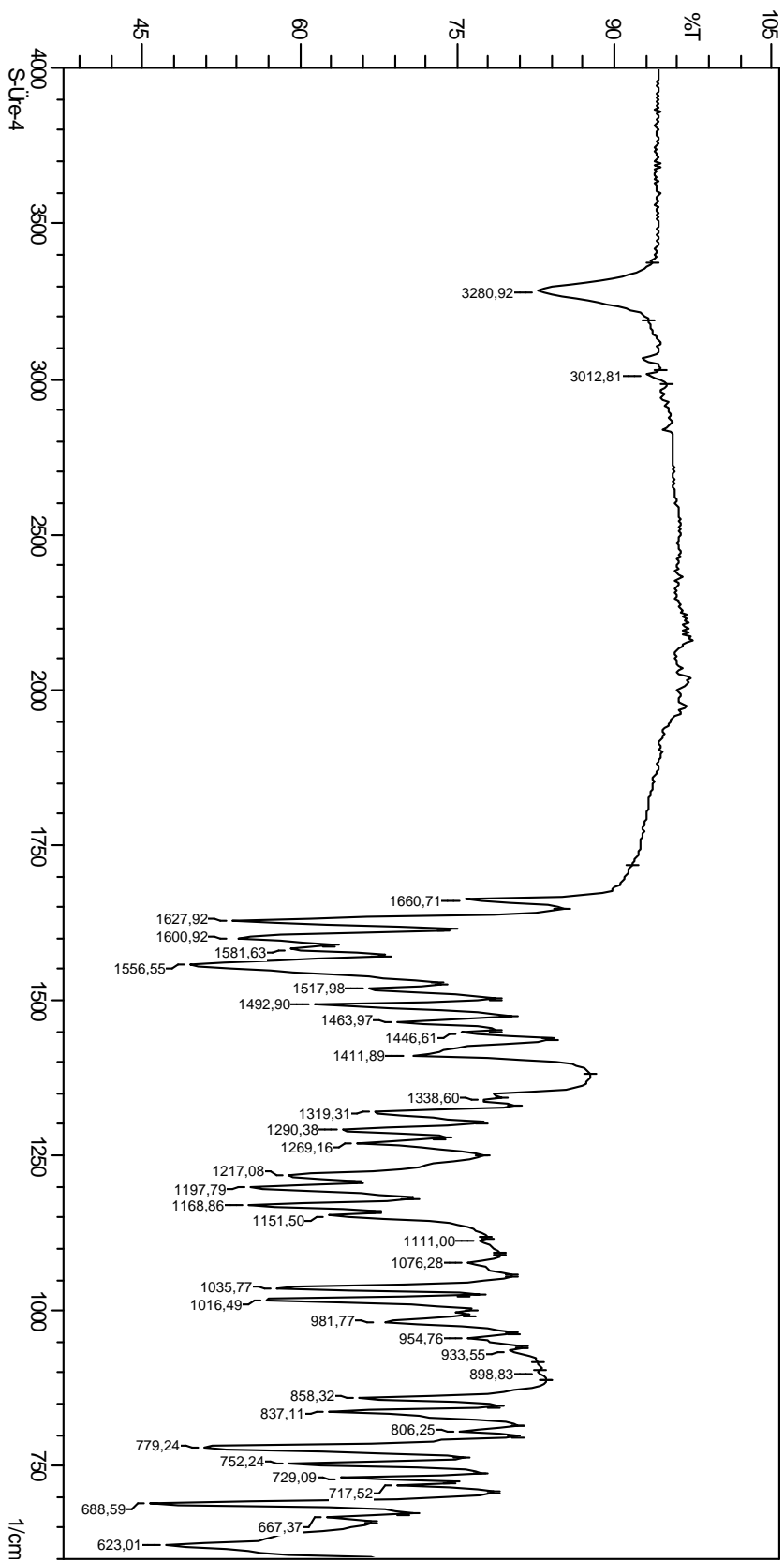


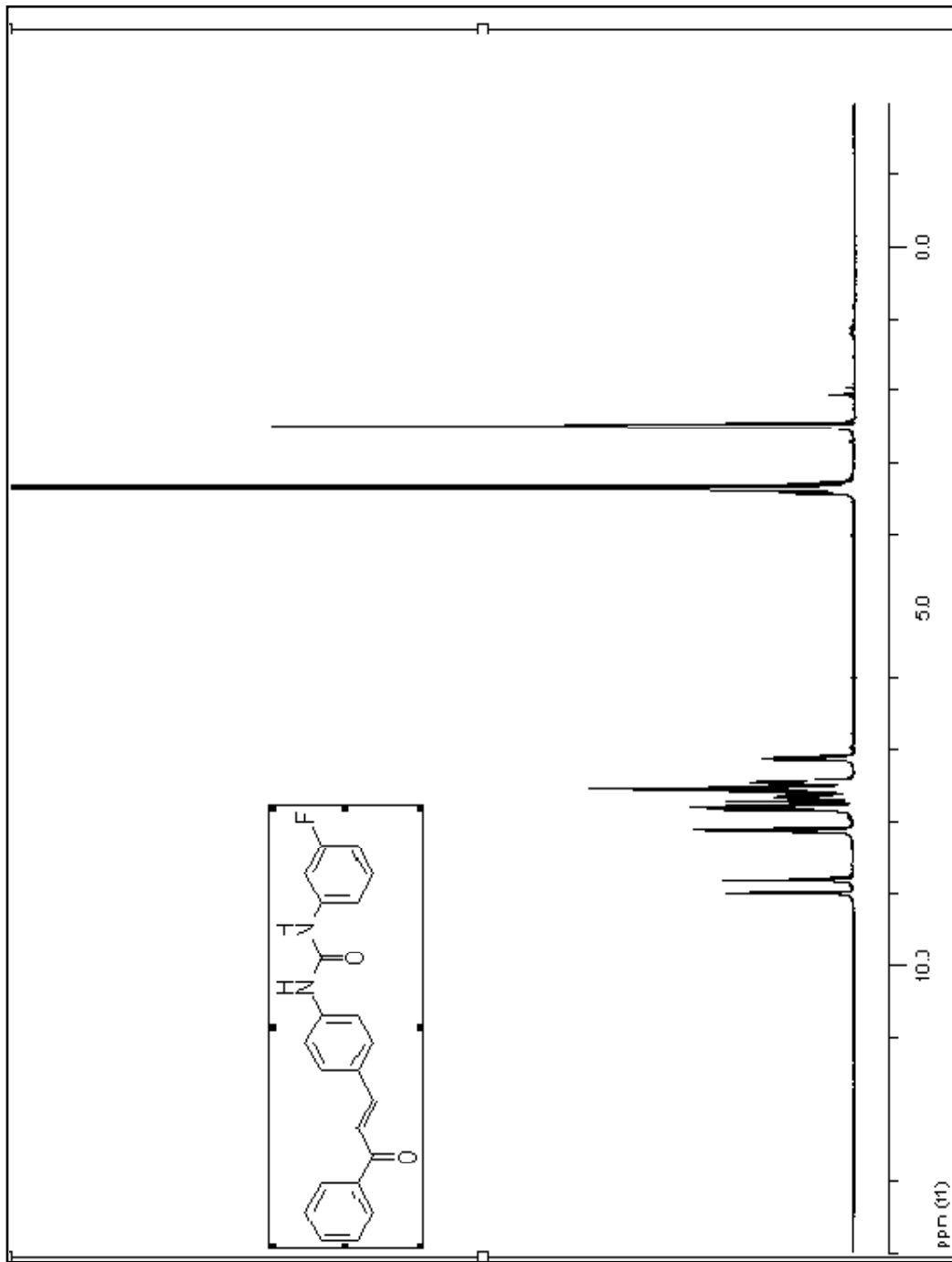
Şekil A.50. (E)-1-(3-methoxyphenyl)-3-(4-(3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl)phenyl)urea (S3a) ^1H NMRspektrumu(300MHz, DMSO)



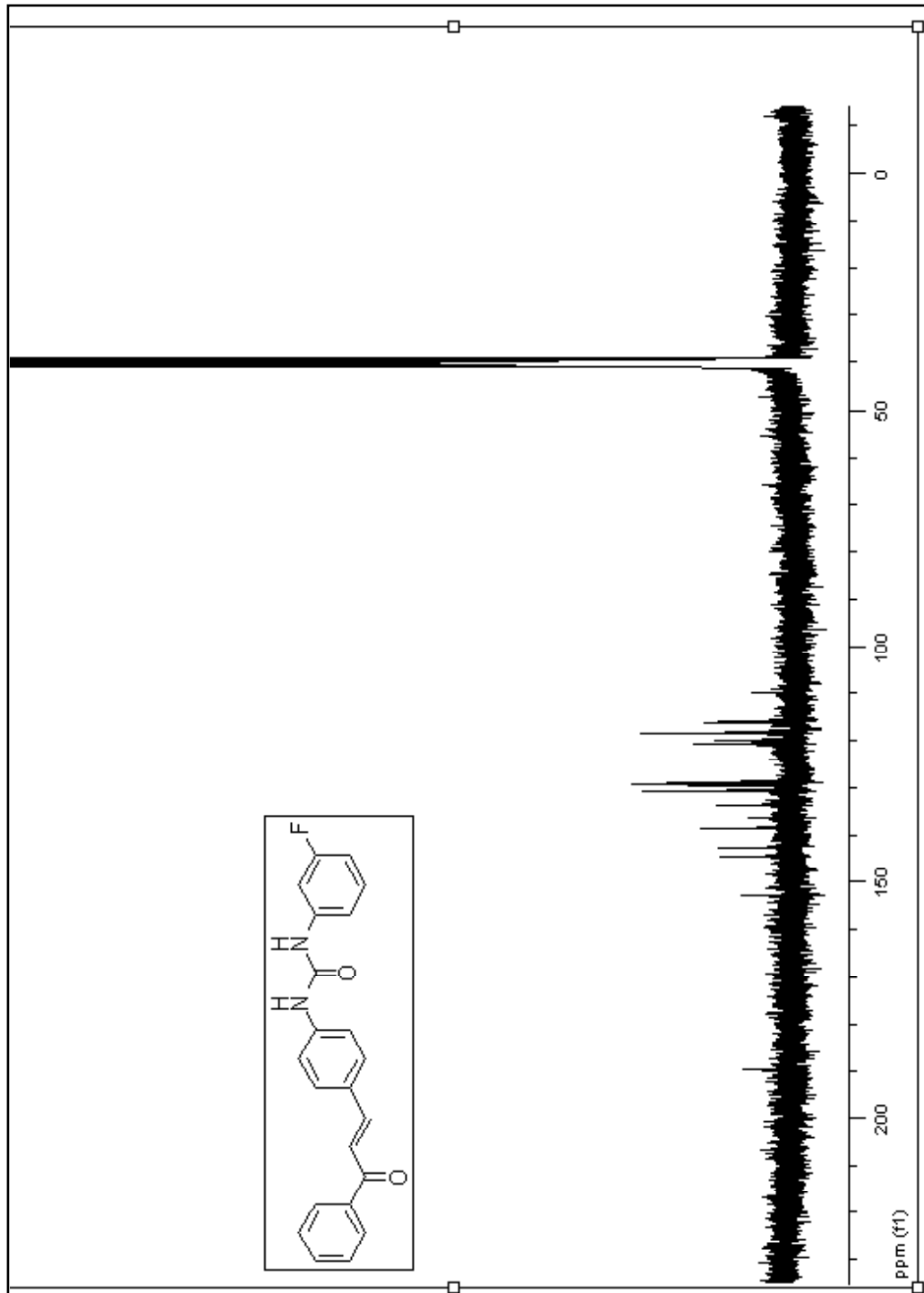
ŞekilA.51. (E)-1-(3-methoxyphenyl)-3-(4-(3-oxo-3-phenylprop-1-enyl)phenyl)urea (S3a) ^{13}C NMR spektrumu (75MHz, DMSO)

Sekcia 52. (E)-1-(3-methoxyphenyl)-3-(4-(3-oxo-3-phenylprop-1-enyl)phenyl)urea (S3a) IR spektrummu



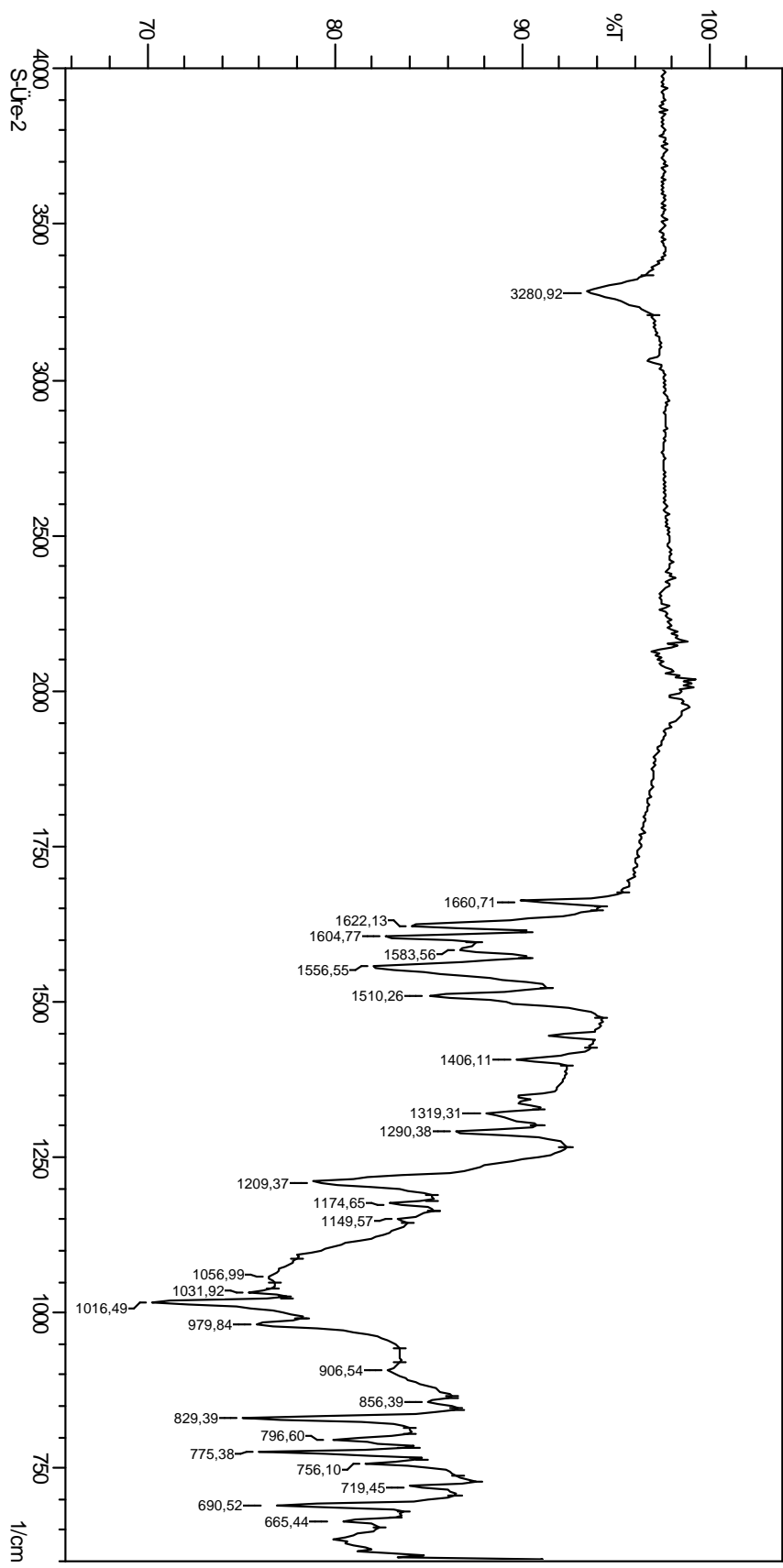


Şekil A53. (E)-1-(3-fluorophenyl)-3-(4-(3-oxo-3-phenylprop-1-enyl)phenyl)urea (S3b) ^1H NMRspektrumu(300MHz, DMSO)



Şekil A.54. (E)-1-(3-fluorophenyl)-3-(4-(3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl)phenyl)urea (S3b) ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, DMSO)

Şekil A.55. (E)-1-(3-(3-fluorophenyl)-3-(4-(3-oxo-3-phenylprop-1-enyl)phenyl)urea (S3b) IR spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

Sedat SEVMEZLER, 1987 yılında Şanlıurfa'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Mersin'de tamamladı. 2008 yılında Selçuk Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği Bölümü'nden mezun oldu. 2009 yılında Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladı. Hâlâ bu bölümde öğrenimine devam etmektedir.