

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

**4-AZAFLAVON/AZAFLAVANON BİLEŞİKLERİNİN MİKRODALGA
YÖNTEMİ İLE SENTEZİ, N-ALKİL TÜREVLERİ, KATALİTİK
HİDROJENASYON REAKSİYONLARI VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kadriye SİNEK

HAZİRAN 2012

TRABZON

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**4-AZAFLAVON/AZAFLAVANON BİLEŞİKLERİNİN MİKRODALGA YÖNTEMİ
İLE SENTEZİ, N-ALKİL TÜREVLERİ, KATALİTİK HİDROJENASYON
REAKSİYONLARI VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ**

Kadriye SİNEK

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde
"YÜKSEK LİSANS (KİMYA)"
Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 25.05.2012
Tezin Savunma Tarihi : 15.06.2012**

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Nurettin YAYLI

Trabzon 2012

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Ana Bilim Dalında

Kadriye SİNEK Tarafından Hazırlanan

4'-AZAFLAVON/AZAFLAVANON BİLEŞİKLERİNİN MİKRODALGA YÖNTEMİ
İLE SENTEZİ, N-ALKİL TÜREVLERİ, KATALİTİK HİDROJENASYON
REAKSİYONLARI VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

başlıklı bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulunun 29/ 05 / 2012 gün ve 1458 sayılı
kararıyla oluşturulan jüri tarafından yapılan sınavda

YÜKSEK LİSANS TEZİ

olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan : Prof. Dr. Nurettin YAYLI

Üye : Doç. Dr. Kemal SANCAK

Üye : Yrd. Doç. Dr. Sermet YILDIRMIŞ



Prof. Dr. Sadettin KORKMAZ

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, K.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Bitki Kimyası Yüksek Lisans Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiş olup; TÜBİTAK'ın 109T388 nolu projesi tarafından desteklenmiştir.

Yüksek lisans öğrenimim boyunca danışmanlığımı üstlenen, çalışmalarım esnasında sabırla bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve TÜBİTAK projesi hasebiyle bana maddi destek sağlayan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Nurettin YAYLI'ya sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmamın bir bölümü olan biyolojik aktivite özelliklerinin araştırılması konusundaki yardımları için Sayın Doç. Dr. Şengül ALPAY KARAOĞLU ve Doç. Dr. İsmail DEMİR'e, antioksidan özelliklerinin araştırılmasında yardımcı olan sayın Prof. Dr. Murat KÜÇÜK ve ekibine, öğrenimim süresince yardımlarını ve manevi desteklerini esirgemeyen hocalarım Sayın Prof. Dr. Halit KANTEKİN, Prof. Dr. Ümmühan OCAK, Doç. Dr. Miraç OCAK ve Prof. Dr. Sevgi KOLAYLI'ya, laboratuvar çalışmalarım boyunca değerli zamanlarını ayırarak bilgi ve tecrübeleriyle bana yardımcı olan çalışma grubumuzda bulunan değerli hocalarım Okt. Dr. Nuran KAHRİMAN, Yrd. Doç. Dr. Ahmet YAŞAR, Osman ÜÇÜNCÜ ve Canan ALBAY, Arş. Gör. Nagihan YILMAZ İSKENDER, Tayyibe B. CANSU, Tayfun ARSLAN'a, Murat YÜCEL ve Seda Fandaklı'ya sonsuz teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimimde kullanılmak üzere verdikleri burs ile bu tezin hazırlanmasına büyük katkı sağlamış olan TÜBİTAK'a ve tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca manevi desteğiyle hep yanımda olan Nilcan MERT'e ve benim bu günlere gelmemde büyük emeği olan, hayatımın yegane anlamı anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

Kadriye SİNEK

Trabzon 2012

TEZ BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum 4-Azaflavon/Azaflavanon Bileşiklerinin Mikrodalga Yöntemi ile Sentezi, *N*-Alkil Türevleri, Katalitik Hidrojenasyon Reaksiyonları ve Biyolojik Aktiviteleri” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Nurettin YAYLI ‘ın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri/örnekleri kendim topladığımı, deneyleri/analizleri ilgili laboratuvarlarda yaptığımı/yaptırdığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.
25/05/2012

Kadriye SİNEK

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	III
TEZ BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET.....	VII
SUMMARY.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	XVI
SEMBOLLER DİZİNİ.....	XVIII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Kalkonoidler.....	5
1.2.1. Azakalkonlar	6
1.3. Flavonoidler	7
1.3.1. Flavonoidlerin Biyolojik Özellikleri.....	10
1.3.2. Flavon ve Azaflavonlar.....	11
1.3.3. Flavanon ve Azaflavanonlar.....	17
1.4. Alkillendirme Reaksiyonları.....	19
1.5. Mikrodalga.....	20
1.5.1. Mikrodalga Isıtmanın Mekanizması.....	22
1.5.2. Mikrodalga Yönteminin Üstünlükleri ve Kullanılan Mikrodalga Cihazları.....	23
1.6. Katalitik Hidrojenasyon Reaksiyonları.....	25
1.6.1. Paladyum Katalizörü.....	25
1.6.2. Platin Katalizörü.....	26
1.6.3. Raney-Nikeli Katalizörü.....	26
1.7. Spektroskopi.....	28
1.8. Kromatografi.....	29
1.9. Antimikrobiyaller.....	29
1.10. Antioksidanlar.....	30

2.	YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	32
2.1	Enstrümantasyon.....	32
2.2.	Çözücüler ve Kimyasallar.....	33
2.3.	Bileşiklerin Sentezlenmesi.....	33
2.3.1.	1-2 Nolu Bileşiklerin Sentezlenmesi.....	33
2.3.2.	3-4 Nolu Bileşiklerin Sentezlenmesi.....	36
2.3.3.	5-26 Nolu Bileşiklerin Sentezlenmesi.....	38
2.3.4.	27-33 Nolu Bileşiklerin Sentezlenmesi.....	52
2.4.	Antimikrobiyal Aktivitelerin Belirlenmesi.....	59
2.5.	Antioksidan Aktivitelerin Belirlenmesi.....	59
2.5.1.	DPPH Temizleme Aktivitesi Tayini.....	60
2.5.2.	Demir (III) İndirgeme/ Antioksidan Güç (FRAP) Tayini.....	61
3.	BULGULAR.....	62
4.	TARTIŞMA.....	69
4.1.	1-2 Nolu Bileşiklerin Reaksiyon Mekanizması, Deneysel Verileri ve Yapılarının Aydınlatılması.....	69
4.2.	3-4 Nolu Bileşiklerin Reaksiyon Mekanizması, Deneysel Verileri ve Yapılarının Aydınlatılması.....	72
4.3.	5-15 Nolu Bileşiklerin Deneysel Verileri ve Yapılarının Aydınlatılması.....	76
4.4.	16-26 Nolu Bileşiklerin Deneysel Verileri ve Yapılarının Aydınlatılması.....	83
4.5.	27-33 Nolu Bileşiklerin Deneysel Verileri ve Yapılarının Aydınlatılması.....	90
4.6.	Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları.....	97
4.7.	Antioksidan Aktivite Sonuçları.....	100
4.7.1.	DPPH Radikali Temizleme Aktivitesi Tayini.....	101
4.7.2.	Demir (III) İndirgeme/ Antioksidan Güç (FRAP) Tayini.....	102
5.	SONUÇLAR.....	109
6.	ÖNERİLER.....	111
7.	KAYNAKLAR.....	112
8.	EKLER.....	120

ÖZGEÇMİŞ

Yüksek Lisans Tezi

ÖZET

4-AZAFLAVON/AZAFLAVANON BİLEŞİKLERİNİN MİKRODALGA YÖNTEMİ İLE SENTEZİ, N-ALKİL TÜREVLERİ, KATALİTİK HİDROJENASYON REAKSİYONLARI VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Kadriye SİNEK

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Nurettin YAYLI
2012, 118 Sayfa, 64 Sayfa Ek

Bu çalışmada, ilk olarak kalkon türü doğal bileşiklerin analogları olan hidroksi substitue azakalkon (1-2) sentezlendi. Akabinde bu bileşiklerden yola çıkılarak yine doğal flavon ve flavanon bileşiklerinin analogları olan 4-aza-flavon/flavanon (3-4) bileşiklerinin mikrodalga destekli sentezleri ve bunların *N*-alkil türevlerinin (5-26) sentezi gerçekleştirildi. Daha sonra sentezlenen aza-flavon/flavanon (3-4) bileşiklerinin farklı katalizör, basınç ve sıcaklıkla katalitik hidrojenasyon reaksiyonları ile 27-33(4) nolu bileşikler sentezlendi. Yapılan literatür araştırmasında; 1-3 ve 10 nolu bileşiklerin literatürde bilindiği tespit edilmiş olup, 4-9, 11-32 nolu bileşiklerle ilgili ise herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında NMR (¹H NMR, ¹³C NMR, APT, COSY), FT-IR, UV, LC-MS/MS teknikleri kullanıldı. Sentezlenen 1-32 nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite testleri MİK ölçümleri yapılarak belirlenmiştir. Test sonuçlarına göre 1-4 nolu bileşikler yüksek konsantrasyonlarda tüm mikroorganizmalara etkili iken, alkil türevi bileşiklerinin (5-26) elde edilen alkil türevlerinden 9-15 C'lu bileşiklerinin artan karbon sayısına göre G(+) bakterilere karşı son derece aktif oldukları tespit edilmiştir. Bileşiklerin belirlenen antioksidan aktivite sonuçları, 27-32 nolu indirgeme bileşiklerinin daha aktif olduğunu ve alkil türevlerinde genel olarak zincirin uzamasıyla aktivitede düşüş olduğunu göstermiştir. Zincirin uzamasıyla SC₅₀ değeri büyümektedir. DPPH temizleme aktivitesi testi ve FRAP testi sonuçları arasında uyum gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kalkon, Azaflavon, Azaflavanon, Katalitik Hidrojenasyon, Antimikrobiyal Aktivite, Antioksidan Aktivite

Master Thesis

SUMMARY

MICROWAVE ASSISTED SYNTHESIS OF 4-AZA-FLAVONE/FLAVANONE
COMPOUNDS, *N*-ALKYL DERIVATIVES, CATALYTIC HYDROGENATION
REACTIONS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES

Kadriye SİNEK

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Graduate Program
Supervisor: Prof. Nurettin YAYLI
2012, 118 Pages, 64 Pages Appendix

In this study first of all, hydroxy substituted azachalcones (1-2) which are analogs of the natural occurring chalcones were synthesized. At the second step, azaflavone/azaflavanone (3-4) which are analogs of natural flavone/flavanone were yielded from compounds 1-2 by microwave assisted method and their *N*-alkyl derivatives (5-26) were synthesized. Then, compounds 27-32 were obtained with the catalytic hydrogenation reactions of the synthesized aza-flavone/flavanone using different catalyst, temperature and pressure. According to the literature research, compounds 1-3 and 10 were found to be known but, it was seen that there was no study about compounds 4-9, 11-32. Identification of compounds was done by spectroscopic methods using NMR (¹H NMR, ¹³C NMR, APT, COSY), FT-IR, UV, LC-MS/MS techniques. Antimicrobial activity of compounds 1-32 were determined by measuring MIC values. According to antimicrobial results, compounds 1-4 were effective with all microorganisms in high concentrations. But alkyl compounds 4-25, especially with 9-15 carbon chained derivatives of compound 3 and 4 showed high antimicrobial activities against Gram-positive bacteria with the increasing length of the chain. The antioxidant activity results of identified compounds showed that compounds 27-32 had more active and the activity of alkyl derivatives decreased with the chain contraction generally. The SC₅₀ values increased with the chain contraction. It was seen that there was a concord between DPPH scavenging activity and FRAP test results.

Key Words: Chalcone, Azaflavone, Azaflavanone, Catalytic hydrogenation
Antimicrobial Activity, Antioxidant Activity

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.	1-26 Nolu bileşiklerin sentez şeması.....	3
Şekil 2.	27-33 Nolu bileşiklerin sentez şeması.....	4
Şekil 3.	Kalkonların genel formülü ve numaralandırılması.....	5
Şekil 4.	Flavonoidlerin genel iskelet yapısı ve en basit örneği.....	7
Şekil 5.	Flavonoidlerin numaralandırmaları ve substituentlerin yerleşme pozisyonları.....	9
Şekil 6.	Azaflavon yapıları.....	16
Şekil 7.	Flavanon ve Azaflavanon yapıları.....	17
Şekil 8.	Elektromanyetik spektrum.....	20
Şekil 9.	Bir elektromanyetik ısının bileşenleri.....	22
Şekil 10.	Bir elektriksel alanla aynı hizaya gelmeye çalışan dipolar moleküller.....	23
Şekil 11.	Klasik ısıtma ve mikrodalga ısıtmanın karşılaştırılması.....	24
Şekil 12.	1-2 Nolu bileşiklere ait genel reaksiyon denklem.....	33
Şekil 13.	3-4 Nolu bileşiklere ait genel reaksiyon denklemi.....	36
Şekil 14.	5-26 Nolu bileşiklere ait genel reaksiyon denklemi.....	38
Şekil 15.	27-33 Nolu bileşiklere ait genel reaksiyon denklemi.....	53
Şekil 16.	DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikalinin formülü.....	60
Şekil 17.	1-2 Nolu bileşiklerin genel reaksiyon mekanizması.....	69
Şekil 18.	3-4 Nolu bileşiklerin oluşum mekanizması.....	73
Şekil 19.	27-33 Nolu bileşiklerin genel sentez mekanizması.....	90
Şekil 20.	Sentezlenmiş 5-15 nolu bileşiklerin ve başlangıç maddelerinin (3) DPPH radikal temizleme aktivitesi yöntemiyle belirlenmiş SC ₅₀ (mg/mL) değerleri.....	103
Şekil 21.	Sentezlenmiş 16-26 nolu bileşiklerin ve başlangıç maddelerinin (4) DPPH radikal temizleme aktivitesi yöntemiyle belirlenmiş SC ₅₀ (mg/mL) değerleri.....	103
Şekil 22.	Sentez başlangıç maddeleri ve indirgenme ürünlerinin DPPH radikal temizleme aktivitesi yöntemiyle belirlenmiş SC ₅₀ (mg/mL) değerleri.....	104

Şekil 23.	Demir (III) indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle aktivitelerin μM TEAC olarak belirlenmesinde kullanılan kalibrasyon grafiği.....	105
Şekil 24.	Sentezlenmiş 5-15 nolu bileşiklerin ve başlangıç maddelerinin (3) demir (III) indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş μM TEAC değerleri.....	105
Şekil 25.	Sentezlenmiş 16-26 nolu bileşiklerin ve başlangıç maddelerinin (3) demir (III) indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş μM TEAC değerleri.....	106
Şekil 26.	Sentez başlangıç maddeleri ve indirgenme ürünlerinin demir (III) indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş μM TEAC değerleri.....	106
Şekil 27.	Sentezlenmiş 5-15 ve 16-26 nolu alkil türevlerinin DPPH radikal temizleme aktivitesi yöntemiyle belirlenmiş SC_{50} (mg/mL) değerlerinin karşılaştırılması.....	107
Şekil 28.	Sentezlenmiş 5-15 ve 16-26 nolu alkil türevlerinin demir (III) indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş μM TEAC değerlerinin karşılaştırılması.....	107
Şekil 29.	Sentezlenmiş bileşiklerin DPPH temizleme aktivitesi testinde göstermiş oldukları SC_{50} (mg/mL) değerleri ve demir (III) indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş μM TEAC değerlerinin uyum grafiği.....	108
Ek Şekil 1.	1 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, CDCl_3	120
Ek Şekil 2.	1 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl_3	120
Ek Şekil 3.	1 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl_3	120
Ek Şekil 4.	1 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	121
Ek Şekil 5.	1 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl_3	121
Ek Şekil 6.	2 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, CDCl_3	122
Ek Şekil 7.	2 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl_3	122
Ek Şekil 8.	2 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl_3	122
Ek Şekil 9.	2 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	123
Ek Şekil 10.	2 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl_3	123
Ek Şekil 11.	3 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, CDCl_3	124
Ek Şekil 12.	3 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl_3	124
Ek Şekil 13.	3 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl_3	124
Ek Şekil 14.	3 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	125
Ek Şekil 15.	3 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl_3	125
Ek Şekil 16.	4 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, CDCl_3	126

Ek Şekil 17.	4 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃	126
Ek Şekil 18.	4 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃	126
Ek Şekil 19.	4 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	127
Ek Şekil 20.	4 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	127
Ek Şekil 21.	5 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	128
Ek Şekil 22.	5 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	128
Ek Şekil 23.	5 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	128
Ek Şekil 24.	5 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	129
Ek Şekil 25.	5 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	129
Ek Şekil 26.	6 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	130
Ek Şekil 27.	6 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	130
Ek Şekil 28.	6 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	130
Ek Şekil 29.	6 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	131
Ek Şekil 30.	6 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	131
Ek Şekil 31.	7 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	132
Ek Şekil 32.	7 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	132
Ek Şekil 33.	7 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	132
Ek Şekil 34.	7 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	133
Ek Şekil 35.	7 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	133
Ek Şekil 36.	8 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	134
Ek Şekil 37.	8 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	134
Ek Şekil 38.	8 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	134
Ek Şekil 39.	8 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	135
Ek Şekil 40.	8 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	135
Ek Şekil 41.	9 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	136
Ek Şekil 42.	9 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	136
Ek Şekil 43.	9 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	136
Ek Şekil 44.	9 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	137
Ek Şekil 45.	9 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	137
Ek Şekil 46.	10 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	138
Ek Şekil 47.	10 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	138
Ek Şekil 48.	10 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	138
Ek Şekil 49.	10 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	139

Ek Şekil 50.	10 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	139
Ek Şekil 51.	11 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	140
Ek Şekil 52.	11 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	140
Ek Şekil 53.	11 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	140
Ek Şekil 54.	11 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	141
Ek Şekil 55.	11 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	141
Ek Şekil 56.	12 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1)....	142
Ek Şekil 57.	12 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	142
Ek Şekil 58.	12 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	142
Ek Şekil 59.	12 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	143
Ek Şekil 60.	12 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	143
Ek Şekil 61.	13 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	144
Ek Şekil 62.	13 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	144
Ek Şekil 63.	13 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	144
Ek Şekil 64.	13 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	145
Ek Şekil 65.	13 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	145
Ek Şekil 66.	14 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	146
Ek Şekil 67.	14 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	146
Ek Şekil 68.	14 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	146
Ek Şekil 69.	14 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	147
Ek Şekil 70.	14 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	147
Ek Şekil 71.	15 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	148
Ek Şekil 72.	15 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	148
Ek Şekil 73.	15 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	148
Ek Şekil 74.	15 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	149
Ek Şekil 75.	15 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	149
Ek Şekil 76.	16 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	150
Ek Şekil 77.	16 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	150
Ek Şekil 78.	16 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	150
Ek Şekil 79.	16 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	151
Ek Şekil 80.	16 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	151
Ek Şekil 81.	17 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1)....	152
Ek Şekil 82.	17 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	152

Ek Şekil 83.	17 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	152
Ek Şekil 84.	17 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	153
Ek Şekil 85.	17 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	153
Ek Şekil 86.	18 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	154
Ek Şekil 87.	18 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	154
Ek Şekil 88.	18 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	154
Ek Şekil 89.	18 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	155
Ek Şekil 90.	18 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	155
Ek Şekil 91.	19 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	156
Ek Şekil 92.	19 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	156
Ek Şekil 93.	19 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	156
Ek Şekil 94.	19 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	157
Ek Şekil 95.	19 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	157
Ek Şekil 96.	20 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	158
Ek Şekil 97.	20 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	158
Ek Şekil 98.	20 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	158
Ek Şekil 99.	20 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	159
Ek Şekil 100.	20 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	159
Ek Şekil 101.	21 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	160
Ek Şekil 102.	21 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	160
Ek Şekil 103.	21 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	160
Ek Şekil 104.	21 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	161
Ek Şekil 105.	21 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	161
Ek Şekil 106.	22 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	161
Ek Şekil 107.	22 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	162
Ek Şekil 108.	22 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	162
Ek Şekil 109.	22 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	163
Ek Şekil 110.	22 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	163
Ek Şekil 111.	23 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	163
Ek Şekil 112.	23 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	164
Ek Şekil 113.	23 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	164
Ek Şekil 114.	23 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	165
Ek Şekil 115.	23 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	165

Ek Şekil 116.	24 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	166
Ek Şekil 117.	24 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	166
Ek Şekil 118.	24 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	166
Ek Şekil 119.	24 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	167
Ek Şekil 120.	24 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	167
Ek Şekil 121.	25 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	168
Ek Şekil 122.	25 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	168
Ek Şekil 123.	25 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	168
Ek Şekil 124.	25 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	169
Ek Şekil 125.	25 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	169
Ek Şekil 126.	26 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	170
Ek Şekil 127.	26 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	170
Ek Şekil 128.	26 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	170
Ek Şekil 129.	26 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	171
Ek Şekil 130.	26 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	171
Ek Şekil 131.	27 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	172
Ek Şekil 132.	27 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	172
Ek Şekil 133.	27 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	172
Ek Şekil 134.	27 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	173
Ek Şekil 135.	27 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	173
Ek Şekil 136.	28 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	174
Ek Şekil 137.	28 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	174
Ek Şekil 138.	28 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	174
Ek Şekil 139.	28 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	175
Ek Şekil 140.	28 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	175
Ek Şekil 141.	29 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	176
Ek Şekil 142.	29 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	176
Ek Şekil 143.	29 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	176
Ek Şekil 144.	29 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	177
Ek Şekil 145.	29 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	177
Ek Şekil 146.	30 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	178
Ek Şekil 147.	30 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	178
Ek Şekil 148.	30 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	178

Ek Şekil 149.	30 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	179
Ek Şekil 150.	30 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	179
Ek Şekil 151.	31 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	180
Ek Şekil 152.	31 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	180
Ek Şekil 153.	31 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	180
Ek Şekil 154.	31 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	181
Ek Şekil 155.	31 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	181
Ek Şekil 156.	32 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	182
Ek Şekil 157.	32 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	182
Ek Şekil 158.	32 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	182
Ek Şekil 159.	32 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	183
Ek Şekil 160.	32 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	183

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Hetero halkadaki -C3- yapısına göre farklı iskelet yapısındaki flavonoid sınıfları	8
Tablo 2. Flavonların içerdikleri bileşikler ve gıda kaynakları	12
Tablo 3. Flavanonların içerdikleri bileşikler ve gıda kaynakları	17
Tablo 4. Organik sentezde klasik ısıtma ve mikrodalga ısıtmanın karşılaştırılması.....	24
Tablo 5. 1-2 Bileşiklerine ait temel deneysel veriler.....	70
Tablo 6. 1-2 Nolu bileşiklere ait ¹ H NMR (200 MHz) ve ¹³ C NMR (50 MHz) verileri, CDCl ₃	71
Tablo 7. 1-2 Nolu bileşiklere ait LC-MS/MS verileri ve FT-IR absorpsiyon bantları (cm ⁻¹), CHCl ₃	72
Tablo 8. 3-4 Nolu bileşiklere ait değişik enerji ve sıcaklık parametrelerindeki veriler.....	72
Tablo 9. 3-4 Bileşiklerine ait temel deneysel veriler	74
Tablo 10. 3-4 Nolu bileşiklere ait ¹ H NMR (200 MHz) ve ¹³ C NMR (50 MHz) verileri, CDCl ₃	75
Tablo 11. 3-4 Nolu bileşiklere ait LC-MS/MS verileri ve FT-IR absorpsiyon bantları (cm ⁻¹), CDCl ₃	75
Tablo 12. 5-15 Bileşiklerine ait temel deneysel veriler.....	76
Tablo 13. 5-15 Nolu bileşiklere ait ¹ H NMR (200 MHz) verileri, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	78
Tablo 14. 5-15 Nolu bileşiklere ait ¹³ C NMR (50 MHz) verileri, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	79
Tablo 15. 5-10 nolu bileşiklere ait LC-MS/MS verileri	81
Tablo 16. 11-15 nolu bileşiklere ait LC-MS/MS verileri.....	81
Tablo 17. 5-15 Nolu bileşiklere ait FT-IR absorpsiyon bantları (cm ⁻¹), CHCl ₃ ...	82
Tablo 18. 16-26 Bileşiklerine ait temel deneysel veriler	83
Tablo 19. 16-26 Nolu bileşiklere ait ¹ H NMR (200 MHz) verileri, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	85
Tablo 20. 16-26 Nolu bileşiklere ait ¹³ C NMR (50 MHz) verileri, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	86

Tablo 21.	16-21 Nolu bileşiklere ait LC-MS/MS verileri.....	88
Tablo 22.	22-26 Nolu bileşiklere ait LC-MS/MS verileri.....	88
Tablo 23.	16-26 Nolu bileşiklere ait FT-IR absorpsiyon bantları (cm ⁻¹), CHCl ₃	89
Tablo 24.	27-33 Bileşiklerine ait temel deneysel veriler	91
Tablo 25.	27-28 Nolu bileşiklere ait ¹ H NMR (200 MHz) ve ¹³ C NMR (50 MHz) verileri, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	92
Tablo 26.	29-30 Nolu bileşiklere ait ¹ H NMR (200 MHz) ve ¹³ C NMR (50 MHz) verileri, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	93
Tablo 27.	31-32 Nolu bileşiklere ait ¹ H NMR (200 MHz) ve ¹³ C NMR (50 MHz) verileri, CDCl ₃ -CD ₃ OD (10:1).....	94
Tablo 28.	33(4) Nolu bileşiğe ait ¹ H NMR (200 MHz) ve ¹³ C NMR (50 MHz) verileri, CDCl ₃	95
Tablo 29.	27-30 Nolu bileşiklere ait LC-MS/MS verileri.....	96
Tablo 30.	31-33 Nolu bileşiklere ait LC-MS/MS verileri.....	96
Tablo 31.	27-33 Nolu bileşiklere ait FT-IR absorpsiyon bantları (cm ⁻¹), CHCl ₃ .	97
Tablo 32.	1-32 Nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri.....	98
Tablo 33.	27-32 Nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri.....	99

SEMBOLLER DİZİNİ

AB2	: Kimyasal kayma değeri birbirine yakın iki protonun oluşturduğu ikili spin sistemi
ACD	: Advanced Chemistry Development
AIBN	: Azobisisobütironitril
APT	: Karbon türünü söyleyen spektrum APT
Ar	: Aromatik halka
B: ⁻	: Baz
Br	: Brom
bs	: Geniş singlet
C	: Karbon
c	: Işık hızı
¹³ C NMR	: Karbon sayısını veren spektrum
CDCl ₃	: Dötero kloroform
CD ₃ OD	: Dötero metanol
CH ₃ Cl	: Kloroform
CH ₃ CN	: Asetonitril
cm	: Santimetre
COSY	: Proton korelasyon spektrumu COSY
°C	: Santigrat derece
d	: Dublet
1D	: Bir boyutlu
2D	: İki boyutlu
DBU	: 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
dd	: Dubletin dubleti
dk	: Dakika
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DPPH	: 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
e.n.	: Erime noktası
EtOH	: Etanol
FT-IR	: Furier transfer-infrared spektrometresi

g	: Gram
GHz	: Gigahertz
GSAK	: Geri soğutucu altında kaynatma
H	: Hidrojen
H	: Manyetik alan
¹ H NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans spektrumu
Hz	: Hertz
ID	: İnhibisyon çapı
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
<i>J</i>	: Etkileşme sabiti
KK	: Kolon kromatografisi
LC-MS/MS	: Sıvı kromatografisi-kütle spektrumu LC-MS/MS
m	: Multiplet
mg	: Miligram
MHz	: Megahertz
MİK	: Minimum inhibisyon konsantrasyonu
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
MS	: Kütle Spektroskopisi
m/z	: Kütle/yük oranı
n	: Karbon atomlarının sayısı
nm	: Nanometre
NMR	: Nükleer magnetik rezonans
PİTK	: Preparatif ince tabaka kromatografisi
ppm	: Milyonda bir kısım
psi	: Basınç
R	: Alkil
RX	: Alkil halojenür
R _f	: Alıkonma faktörü
s	: singlet
t	: Triplet
TMS	: Tetrametilsilan
UV	: Ultra viyolete spektrometrisi UV

Vis	: Görünür bölge
W	: Watt
μg	: Mikrogram
μL	: Mikrolitre
ε	: Elektrik alan
λ	: Dalga boyu (nm)
δ	: Kimyasal kayma değeri

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Bütün bitki metabolizmalarında, sekonder metabolit olarak bulunan ve bitkilerin kendilerini, bazı zararlılara karşı korumada rolleri olduğu sanılan çok sayıda farklı nitelik ve miktarlarda çeşitli fenolik bileşikler bulunmaktadır [1]. Fenolik maddeler bitkisel kaynaklı besinlerin lezzetine özellikle ağızda buruk bir tat bırakma yönünde ve rengine etki eden, meyve ve sebzelerde genellikle çok az miktarlarda bulunmakla birlikte önemli olan bir madde grubudur. Flavonoidler, bu fenolik bileşikler arasında en yaygın grubu oluşturmaktadırlar. Bugüne kadar 9000'den fazla flavonoid çeşiti tespit edilmiştir [2].

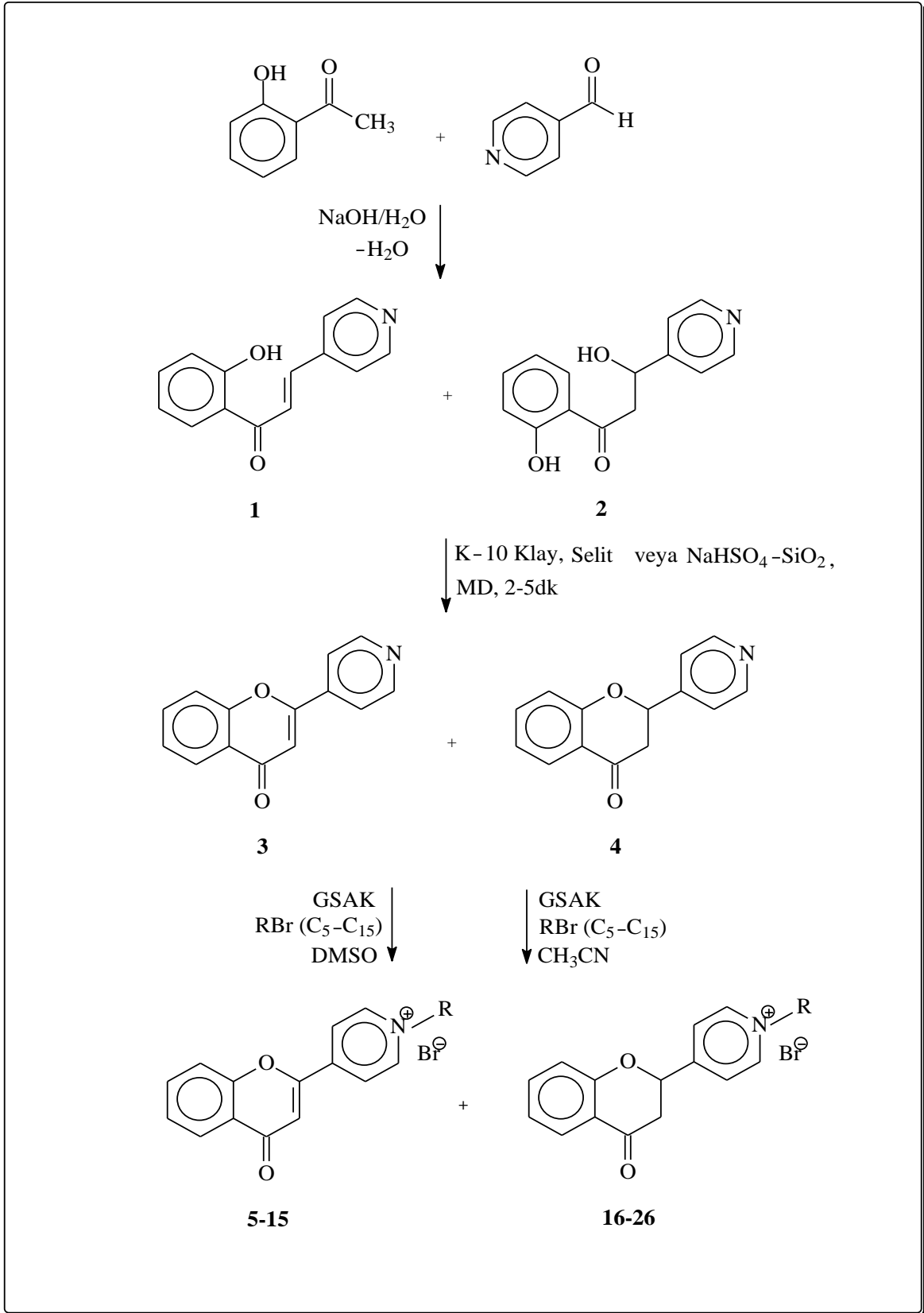
60 yıl öncesine kadar, flavonoidlerin çalışma mekanizmalarına dair bilgiler sınırlıydı. Ancak, bitkisel kökenli türevlerinin biyolojik aktivitesinin geniş bir yelpazeye sahip olduğu yüzyıllardır bilinmekteydi [3]. 1936 yılında ise limon kabuklarından elde edilen flavonoidli bir preparatın P-vitamin aktivitesi göstermesi ile birlikte flavonoidlere karşı ilgi 1940'lı yıllardan sonra artmaya başlamıştır [4].

Bitkilerin sentezledikleri bileşiklerin büyük kısmını oluşturan ve pek çok biyokimyasal ve farmakolojik aktiviteye sahip oldukları bilinen flavonoidlerin alt sınıfını oluşturan kalkon, flavon ve flavanon türü bileşiklerin, antioksidatif [5,6], antiinflamatuvar [7,8], antimikrobiyal [9], antiülserojen, antiviral, hepatoprotektif ve hipolidemik [10,11] etkiye sahip oldukları açıklanmıştır.

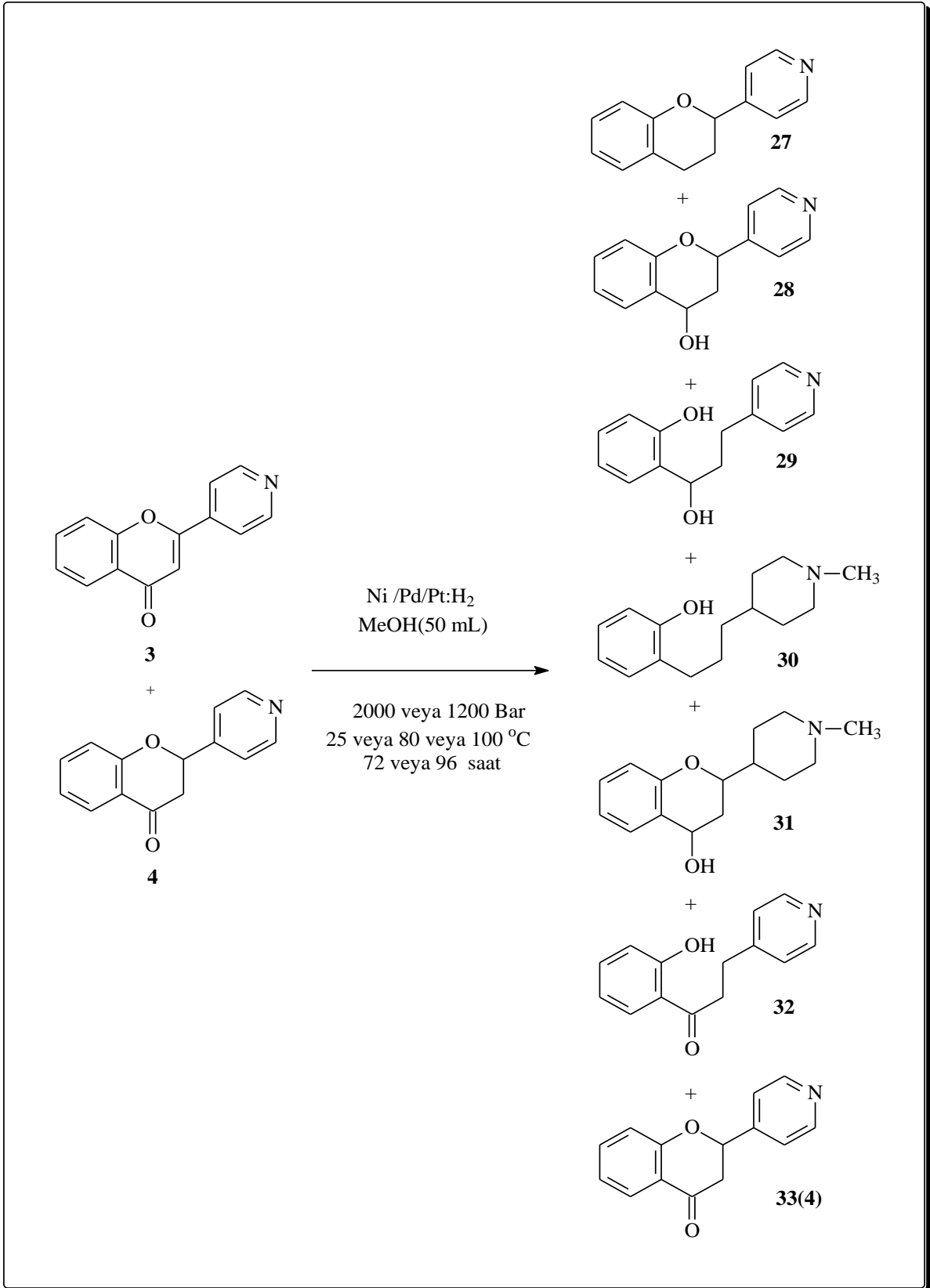
Flavonoidlerin antioksidan özellikleri, çeşitli ürün ve malzemeleri boyama yetenekleri, metallere tepkide bulunma ve tabaklama maddelerinin (tanenlerin) bileşenine katılmalarından dolayı, besin, tekstil, deri, metallurji, tıp, ziraat ve benzer alanlarda kullanılma olasılıkları giderek artmaktadır [12]. Bu nedenle biyolojik aktivite çeşitliliği ve önemli özelliklerinden dolayı bitkilerin doğal olarak sentezleyebildikleri kalkon, flavon ve flavanon türü bileşiklere alternatif olarak, azakalkon, azaflavon ve azaflavanon bileşikleri sentezlenmiştir. Azaflavon ve azaflavanon bileşikleri, flavon ve flavanon bileşiklerinin homoloğu olup, fenil halkalarından birinin yerine piridinil halkası bulunmaktadır.

Bu çalışmanın ilk aşamasında, 2-hidroksi asetofenon ve 4-piridin karboksialdehit bileşiklerinden başlayarak, Claisen-schmidt (aldol) reaksiyonlarına göre hetero halkalı kalkonoid türü 1 adet 2'-hidroksi-4''-azakalkon (1) 2'-hidroksi-dihidro-4''-azakalkon (2)

bileşigi sentezlenmiştir. Çalışmanın ikinci aşamasında 2'-hidroksi-4''-azakalkon bileşiginin çevre dostu bir yöntem olan mikrodalga ışıma ile moleköl içi Michael katılmasıyla halkalaşması sonucu 1 adet 4'-azaflavon (3) ve 1 adet 4'-azaflavanon (4) bileşiklerinin sentezi ve bu bileşiklerin B halkasındaki azot atomları üzerinden değişik karbon sayılı 22 adet alkil bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın üçüncü aşamasında ise sentezlenen bu (3) ve (4) nolu bileşiklerin Pt/Ni/Pd gibi katalizörler yardımıyla hidrojenasyon cihazı kullanılarak indirgeme reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın son kısmında ise elde edilen toplam 33 adet bileşigin antimikrobiyal aktiviteleri MİK (minimum inhibisyon konsantrasyonu) yöntemine göre, antioksidan aktiviteleri ise DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikal temizleme yöntemi ile FRAP yöntemine göre incelenmiş ve değerlendirilmiştir. Sentezlenen 1-33(4) nolu bileşiklerin sentez şeması Şekil 1-2'de görölmektedir. Bileşikler ile ilgili yapılmış olan literatür araştırması sonucunda 1, 2, 3, ve 10 nolu bileşiklerin bilindiği tespit edilmiş olup [13], 4(33)-9, 11-32 nolu bileşiklere literatürde rastlanmamıştır.



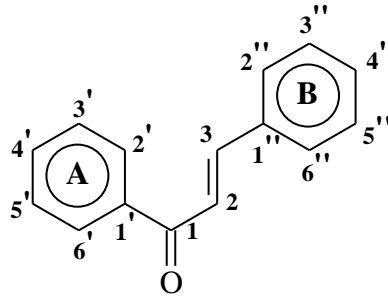
Şekil 1. 1-26 Nolu bileşiklerin sentez şeması



Şekil 2. 27-33 Nolu bileşiklerin sentez şeması

1.2. Kalkonoidler

Kalkonoidler, α,β -doymamış karbon zinciri içeren ve genel molekül yapılarında Aril-C₃-Aril karbon iskeleti bulunan, iki aromatik halkadan meydana gelen bileşiklerdir. Genel adlandırmaları 1,3-diaril-2-propen-1-on olan kalkonoidler, flavonoidlerin piran halkası açılmış şeklidirler. Kalkonoidlerin numaralandırmaları Şekil 3'te verilmiştir. A halkası genellikle sola yazılır ve ilk numara buradan verilir ve B halkası da sağa yazılır.



Şekil 3. Kalkonların genel formülü ve numaralandırılması

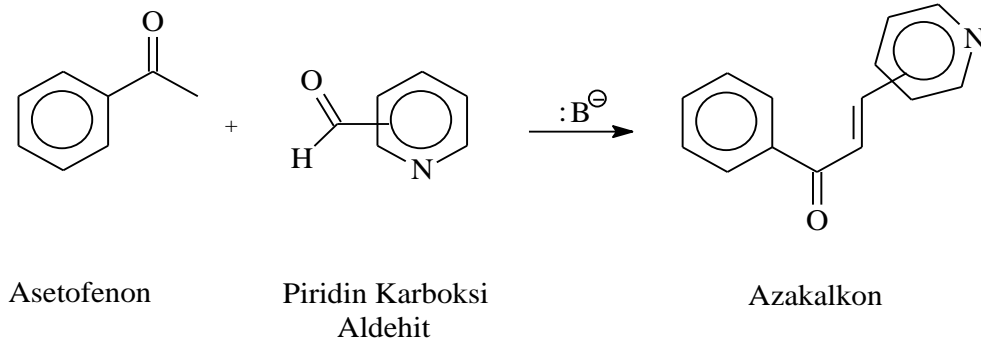
Kalkonoidler, flavonoid olmamalarına rağmen, biyogenetik ve kimyasal açıdan çok yakın benzerlikler bulunması nedeniyle flavonoid ailesinin üyesi olarak kabul edilirler. Kalkon ve flavonoidler aslında izomerik bileşiklerdir ve asit-baz varlığında birbirlerine dönüşebilmektedirler. Kalkonlar (özellikle aromatik halkada oksijenli grup taşıyanlar) tüm flavonoidlerin öncü maddeleri olarak kabul edilirler [14,15].

Pek çok bitki ve sebze de buldukları için insan beslenmesinin de bir parçası olan kalkonlar biyolojik olarak oldukça aktif moleküllerdir [15]. Doğal olarak bitkilerden izole edilen ve sentetik yolla elde edilen kalkon ve türevlerinin, antimikrobiyal (antibakteriyel ve antifungal) [16], antioksidan, antileishmaniyal, antimalaryal, antitümör [17], antiviral [18], anti-inflamatuar [19], antikanser [20], kardiyovasküler düzenleyici [21], antibiyotik [22], anti-HIV [23], ve antitüberkülostatik [24] gibi önemli etkilere sahip oldukları bilinmektedir.

Kalkon türevi bileşiklerin antikanser - antitümör etkilerinin oldukça fazla olması, kanser tedavisi için umut kaynağı olmakta dolayısı ile de bu bileşiklere olan ilgi giderek artmaktadır.

1.2.1. Azakalkonlar

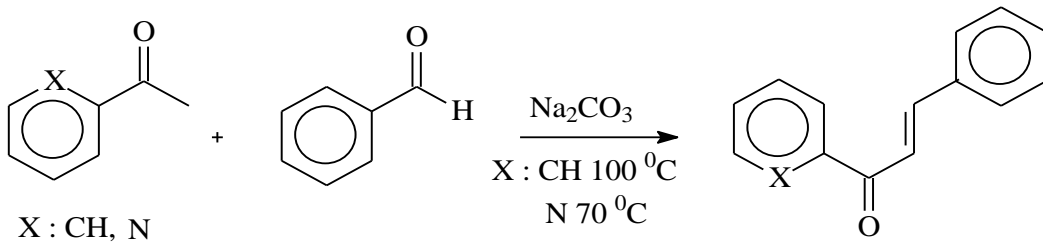
Azakalkonlar, kalkonlardaki aril halkasının birinin yerinde piridinil halkasının bulunduğu kalkon analoglarıdır. Azakalkonlar da çoğu kalkon bileşiği gibi genellikle bazik ortamda ve polar çözücüde Claisen–Schmidt reaksiyonu ile sentezlenirler. Azakalkonlar ve türevleri, asetofenon ile piridin karboksialdehitin (veya asetil piridin ile benzaldehitin başlangıç bileşiği olarak) kullanılması sonucu sentezlenebilir ve böylece azakalkon türevi bileşikler elde edilebilir (Denklem 1).



Denklem 1

Azakalkonlar ve türevleri özellikle son yirmi yıldan beri pek çok araştırmacı tarafından sentetik olarak sentezlenmektedir. Bu bileşikler gösterdikleri antimikrobiyal [25], antitüberkülozatik [26] ve antiinflammatuar [27] antikanser [28] antioksidan [29] etkileri nedeniyle oldukça ilgi çekmektedirler.

Ze Zhang ve grubu azot içeren keton ve farklı aldehitler kullanarak $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$ EtOH-NaOH çözeltilerinde azakalkon türü bileşikler % 61-98 verimle sentezlemiştir (Denklem 2) [30].



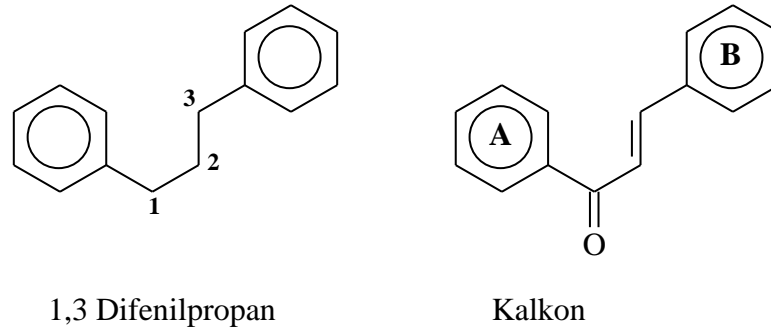
Denklem 2

1.3. Flavonoidler

Flavonoidler, sebzelerde, kuruyemişlerde, meyvelerde, çay, kahve ve kırmızı şarap gibi içeceklerde ve tıbbi bitkilerde bulunan fenolik bileşiklerdir. Günümüze kadar bitkilerden izole edilen 9000'den fazla flavonoid özellikli bileşik bilinmektedir. Flavonoidlerin karbon iskeletini, iki fenil halkasının propan zinciri ile birleşmesinden oluşan ve 15 karbon atomu içeren, difenilpropan ($C_6-C_3-C_6$) yapısı teşkil eder.

► Fenil halkalarının propan zincirine farklı pozisyonlarda bağlanması nedeniyle, Flavonoidler alt sınıflara ayrılırlar.

► Bu sınıflardan birisi, fenil gruplarının propan zincirine 1,3-pozisyonlarında bağlanmasından oluşan ve 1,3-difenilpropan iskeleti içeren kalkonoidlerdir. Bunların en basit üyesi kalkondur [12].

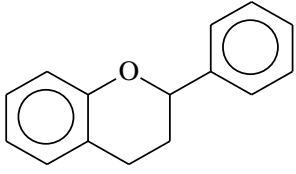
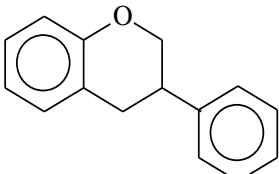
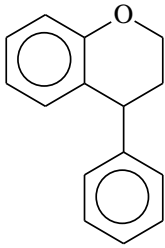
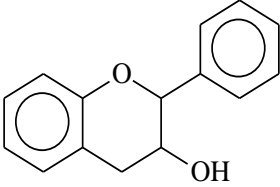
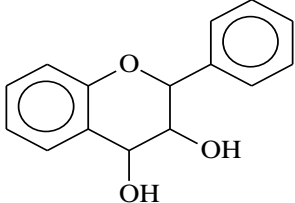
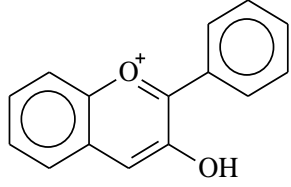
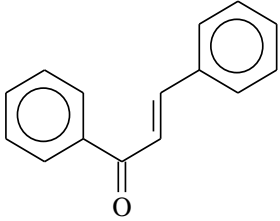
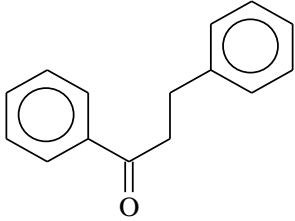
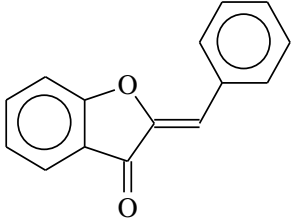
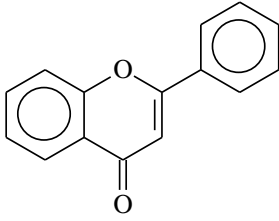
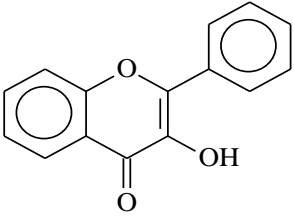
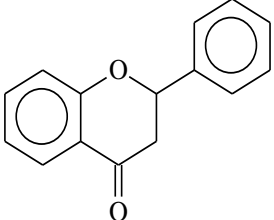
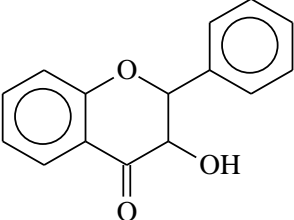


Şekil 4. Flavonoidlerin genel iskelet yapısı ve en basit örneği

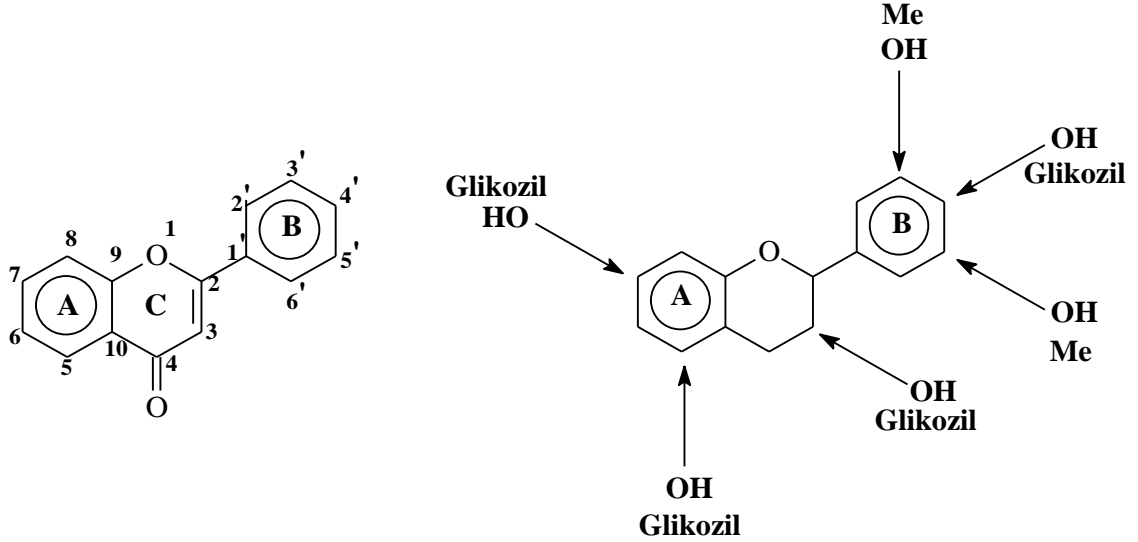
► Fenil gruplarının propan zincirine bağlanma pozisyonlarına göre flavonoid, izoflavonoid ve neoflavonoidler olmak üzere 3 ana grupta toplanırlar. Bu grupların her biri de çeşitli alt sınıflara ayrılırlar. 1,3-difenilpropan iskelet yapısı üzerindeki propan zinciri, oksijen atomu vasıtasıyla fenil halkalarından birisiyle birleşerek heterosiklik bir yapı oluşturabilir. Böylelikle trisiklik bir sistem meydana gelir [12].

► Flavonoid yapılarında C_3 sisteminin oluşturduğu heterosiklik halka, değişik yükseltgenme derecelerinde bulunabilir. Hetero halkanın yükseltgenme derecesi flavonoidlerin alt sınıflarını belirleyen bir göstergedir. Yükseltgenme derecelerine bağlı olarak, flavonoid sınıflarının bazı örnekleri aşağıdaki Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hetero halkadaki -C3- yapısına göre farklı iskelet yapısındaki flavonoid sınıfları

		
Flavan	İzoflavan	Neoflavan
		
Flavan-3-ol (Katekinler)	Flavan-3,4-diol (Lökoantosiyandinler)	Antosiyandinler
		
Kalkon	Dihidrochalkon	Auron
		
Flavon	Flavonol	
		
Flavanon	Flavanonol	

► Yukarıda oluşturduğu belirtilen trisiklik sistem yapılarındaki aromatik halkalar A ve B, hetero halka ise C ile gösterilir. Numaralandırma işlemi A ile C halkalarında bulunan oksijen atomu üzerinden başlayarak yapılır ve B halkasındaki atomlara ise, üssü (') numaralar verilir.



Şekil 5. Flavonoidlerin numaralandırmaları ve substituentlerin yerleşme pozisyonları

► Difenilpropan iskeletinin farklı yapılarda düzenlenme özelliğinin yanı sıra, flavonoid grupları arasındaki yapısal farklılıklar; fenolik hidroksil gruplarının sayısı ve dağılımındaki çeşitlilikler, bunların substitüsyonları ve C-halkasının kimyası ile açıklanmaktadır. Flavonoidlerin yapısında yaygın olarak bulunan hidroksil grupları reaktif özelliklerinden dolayı kolaylıkla alkillenir veya glikozillenir. Bu nedenle, doğada flavonoidlerin metoksi ve glikozid türevlerine sık rastlanır [31].

Azaflavonoid bileşikler de flavonoidlerin homoloğu olup; fenil halkalarından birinin yerine piridinil halkası bulunmaktadır. Flavonoidler 2-fenilbenzopiran, azaflavonoidler ise 2-piridinilbenzopiran iskelet yapısına sahiptirler [32].

1.3.1. Flavonoidlerin Biyolojik Özellikleri

Fitokimyasalların doğada en çok bulunan ve en geniş sınıfını oluşturan flavonoidler, çeşitli özellikleri sayesinde vücuda zarar veren ögeleri etkisiz hale getirip sağlık üzerinde olumlu etkide bulduklarından, birçok araştırmaya konu olmuş ve olmaya da devam etmektedir [33, 34]. Bitkilerden izole edilmiş, bitkinin bir takım gelişim aşamalarında ve savunmasında önemli rol oynayan yaprak, çiçek ve meyve gibi kısımlarında yaygın şekilde bulunan [35] ve renginden sorumlu olan 9000'den fazla flavonoid bulunduğu belirtilmektedir [2].

Flavonoidler bitkilerde antioksidan, enzim inhibitörü ve aynı zamanda ışından koruma gibi bir dizi önemli özelliklere sahiptir. Bunlardan başka flavonoidler, bitkilerde enerjinin dönüşümüne ve büyüme hormonlarına etki ederler. Ayrıca solunumu ve fotosentezi düzenleme ve bulaşıcı hastalıklara karşı savunma fonksiyonlarına sahiptirler. Son araştırmalar Flavonoidlerin bitkilerde azotun tutulmasını düzenleyen bakteriyel genlerin aktifleştirilmesinde yer aldıklarını da göstermiştir. Bu ise flavonoidlerle genler arasında belirgin bir ilişki olduğunu düşündürmektedir[36].

Flavonoidlerin ilk olarak belirlenen biyolojik özelliği kılcal damar duvarlarına olumlu etkileridir [37]. Bu bileşiklerin kılcal damar sistemine olumlu etkisi, genellikle kan sızdırmanın önlenmesinde, kırılabilirlik ve geçirgenliğin ortadan kalkmasında kendini göstermiştir [38]. Flavonoidlerin kan damarlarına etkilerinin yanı sıra, zayıf kardiyotonik (kalp kuvvetlendirici) maddeler olarak da kullanıldığı bilinmektedir. Bunların özelliği kalp ritmlerinin kısılmasını sınırlama ve amplitüdünü artırmasıdır. Başka araştırma sonuçlarına göre kuersetin, rutin ve bazı flavonoidlerin zayıf (hipodinamik) kalbi kuvvetlendirme, nabızı normalleştirme özelliğine de sahip oldukları açıklanmıştır [38].

Flavonoidlerin kanın bileşenleri üzerine etkisi de açıklanmıştır. Örneğin, *Hedusarum L.* türünün toplam flavonoidlerinin eritropoezi (eritrosit oluşumu) teşvik ettiği ve kanda lökositlerin (akyuvarlar) miktarını artırdığı açıklanmıştır [39].

Flavonoidlerin en önemli özelliklerinden biri de, karaciğer fonksiyonuna olumlu etkileridir. Flavonoidlerin safra salgılanmasını hızlandırdıkları, karaciğerin barbiturat [40] ve arsenik [41] gibi bileşiklere karşı detoksikasyonuna etki ettikleri açıklanmıştır.

Flavonoidlerin pratik kullanım amacı ile incelenmeleri son 40 yılda daha da hızlanmağa başlamıştır. Gerçekleştirilen geniş çaplı araştırmalar sonucu flavonoidlerin çok yönlü biyokimyasal ve farmakolojik aktivitelere sahip oldukları belirlenmiştir [12].

Örneğin, bu tür bileşiklerin antioksidan özelliğe [5], antimikrobiyal [9], antiülserojenik, antiviral, hepatoprotectiv, hipolidemik [10] ve iltihaba karşı etkiye [7] sahip oldukları açıklanmıştır. Bunlardan başka flavonoidlerin antimitojenik ve antikarsinojenik etkilere sahip oldukları *in vitro* ve *in vivo* şartlarda belirlenmiştir [42]. Ayrıca flavonoidlerin, antigenotoksik ve antioksidan etkilerinin rapor edildiği çok sayıda *in vitro* çalışma bulunmasına rağmen az sayıda *in vivo* çalışmaya rastlanılmıştır [31].

Aynı zamanda flavonoidler, doğal boyar maddelerdir ve sarı renk veren boya bitkilerinde bulunurlar. *Reseda luteola L.* (muhabbet çiçeği), *Ramnus petiolaris Boiss* (Cehri), *Anthemis* türleri (papatya), *Achillie millefolium* (civanperçemi), *Allium cepa* (soğan) çeşitli flavonoidleri içeren ve boyamacılıkta en yaygın olarak kullanılan bitkilerdir [43].

Son yıllarda, flavonoidlerin endüstrinin çeşitli alanlarında kullanılabilmesi amacıyla yürütülen araştırmaların sayısı artmaktadır. Bu bileşiklerin, antioksidan özellikleri, çeşitli ürün ve malzemeleri boyama yetenekleri, metallere tepkide bulunma ve tabaklama maddelerinin (tanenlerin) bileşenine katılmalarından dolayı, besin, deri, tekstil, metalürji, tıp, ziraat ve benzer alanlarda kullanım durumları giderek artmaktadır.

Bazı flavonoidler, UV ışınlarından koruma özelliklerine sahip olmaları sebebiyle kozmetik ürünlerde, özellikle kremlerde önemli katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Metal iyonları ile reaksiyon verme yeteneğine sahip olduklarından analitik amaçla, uranyum, zirkonyum, titan ve diğer metallerin tayininde kullanılabilirler.

1.3.2. Flavon ve Azaflavonlar

Flavonlar, flavonoidlerin bitki aleminde yaygın olarak rastlanan bir sınıftır. Bu bileşiklerin hetero halkasında C-2 ve C-3 atomları arasında çift bağın bulunması karakteristiktir. Flavonlar, flavanonların 2,3-dehidro türevleridir. Bitkilerde hem serbest (aglikon), hem de glikozitleri halinde bulunurlar. Günümüzde bitkilerden 300'ün üstünde flavon aglikon izole edilmiştir.

- ✓ Flavon adı, bu maddeyi içeren bitkilerin pek çoğunun sarı çiçekli olmalarından kaynaklanır (Latince flavus = sarı).
- ✓ Fitoterapi biliminde flavonlar genellikle, hastalıklara karşı önlem olarak, kronik hastalıkların tedavisinde ve hücre bazında enzimlerle ilgili işlevlerin dengelenmesinde kullanılır.

- ✓ Flavonlar, göze çarpan canlı ve etkileyici renklilikleriyle birlikte çok geniş biyolojik aktiviteye sahip, geniş tedavi alanları olan bitkilerden izole edilen, önemli doğal organik bileşiklerdir [44]. Günlük hayatta sıkça tükettiğimiz sebze ve meyvelerin birçoğunda bulunmaktadır. Literatürdeki bazı flavon bileşikleri buldukları gıda kaynakları ile birlikte Tablo 2' de verilmiştir [45].

Tablo 2. Flavonların içerdikleri bileşikler ve gıda kaynakları

Grup	Bileşik	Gıda Kaynağı
Flavonlar	Apigenin	Elma kabukları
	Chrysin	Etlı ve zarlı kab. Mey.
	Kaempferol	Brokoli
	Luteolin	Kereviz
	Mirisetin	Meyve kabukları
	Rutin	Yabanmersini
	Sibelin	Üzüm
	Kuersetin	Marul
	Fisetin	Zeytin
		Soğan
	Maydanoz	

- ✓ Flavonların çok değişik etkinliklerinden bazı örnekler verecek olursak, sedef otu kanın pıhtılaşmasını ve iltihaplanmayı önler. Ayrıca kılcal damarların sızıntı yapmamalarını sağlar. Mayıs papatyası ve meyan kökü ise kramp çözücüdürler.
- ✓ Flavonlar, bedende kısa bir süre kaldıktan sonra hızla dışkılandıkları için, özellikle uzun süreli tedavilerde kullanılmaya çok uygundurlar. Böylece etken maddeler organizmada birikmez ve olası zehirleyici etkiler oluşturmazlar. Bir şifalı bitkinin genel etkisinde flavonlar hep aktif rol oynarlar.

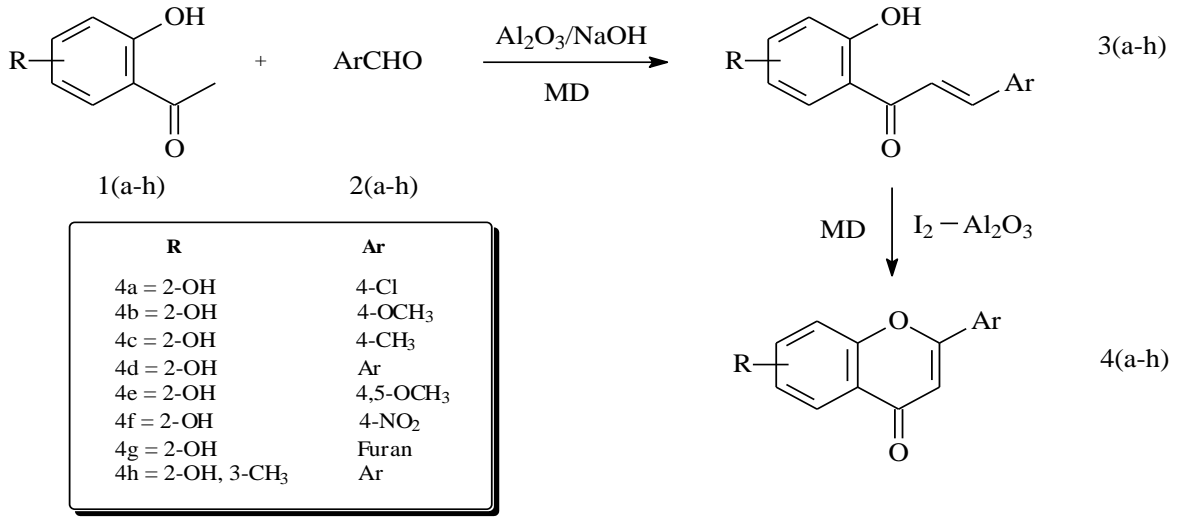
Organik kimyada birçok flavon sentez yöntemi mevcut olup bazı yöntemler aşağıdadır:

- Allan-Robinson reaksiyonu [46,47]
- Auvvers sentezi [48]
- Baker-Venkataraman tekrar düzenlenmesi [49]
- Algar-Flynn-Oyamada reaksiyonu [50]

Bunlara ek olarak mikrodalga ile yapılmış farklı başlangıç maddelerinden başlayan flavon sentezleri vardır [51].

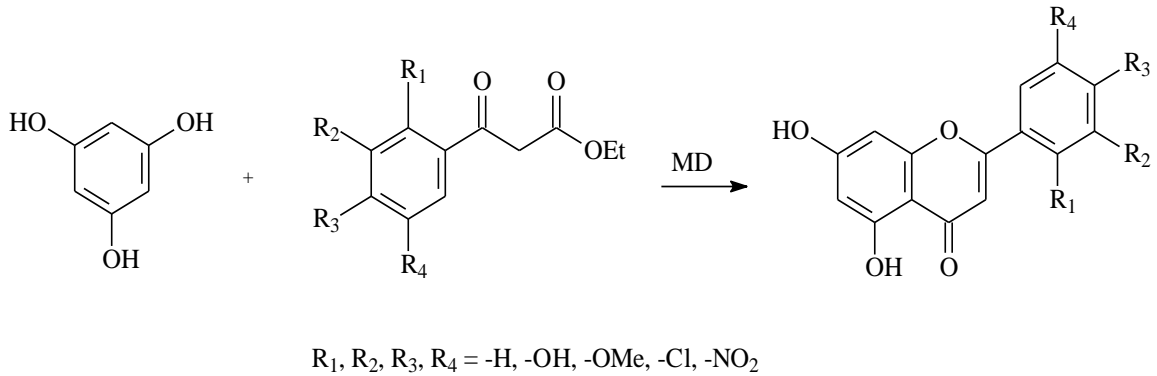
Mikrodalga ile flavon sentezi son yıllarda zaman açısından ve ürün veriminin fazla olmasından dolayı çok yaygınlaşan bir metod haline gelmiştir [52,53].

Sarda ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hem geri soğutucu altında hem de mikrodalga yöntemi ile 2-(4-klorofenil)-4*H*-kromen-4-on (4a) ve farklı fonksiyonel grup taşıyan birçok flavon sentezi gerçekleştirilmiş olup, mikrodalga yönteminin hem zaman, hem enerji anlamında çok daha avantajlı olduğunu belirtmişlerdir (Denklem 3) [54].



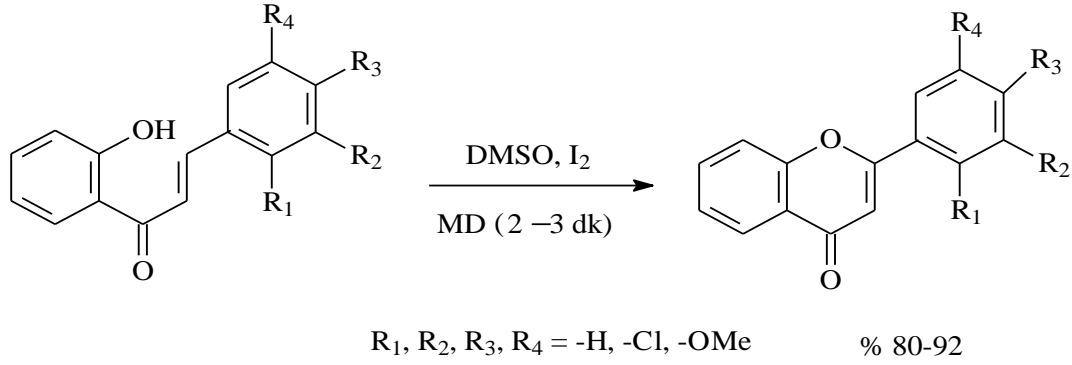
Denklem 3

Seijas ve arkadaşları, floroglusinol ile substitue β -ketoesterlerin mikrodalga ışıma etkisi ile halka kapanması sonucu değişik flavon bileşiklerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Mikrodalga ile % 66-96 lara varan verimlere 2-12 dakikada ulaşıldığını ve mikrodalga yöntemi ile klasik yöntemle göre daha etkili, pratik ve kısa zamanlı direkt sonuçlar elde edildiğini belirtmişlerdir (Denklem 4) [55].



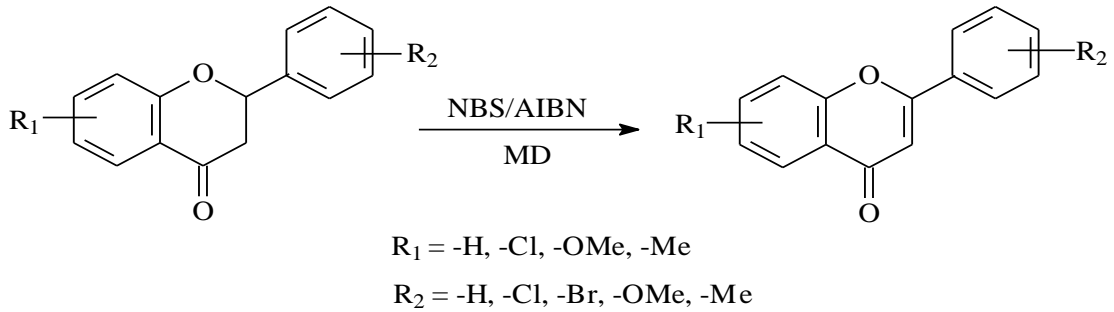
Denklem 4

Literatürde mevcut olan bir başka çalışmada Menezes ve arkadaşları, 2'-hidroksi asetofenon ve substitue benzaldehitten bazik ortamda sentezledikleri hidroksi kalkonlardan mikrodalga ışınma etkisi ile değişik flavon bileşiklerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Klasik yöntemle % 60-70 verim ile 20-40 dakikada oluşan flavon bileşikleri, mikrodalga ile % 80-92' lik bir verimle 2-3 dakikada meydana gelmiştir (Denklem 5) [56].



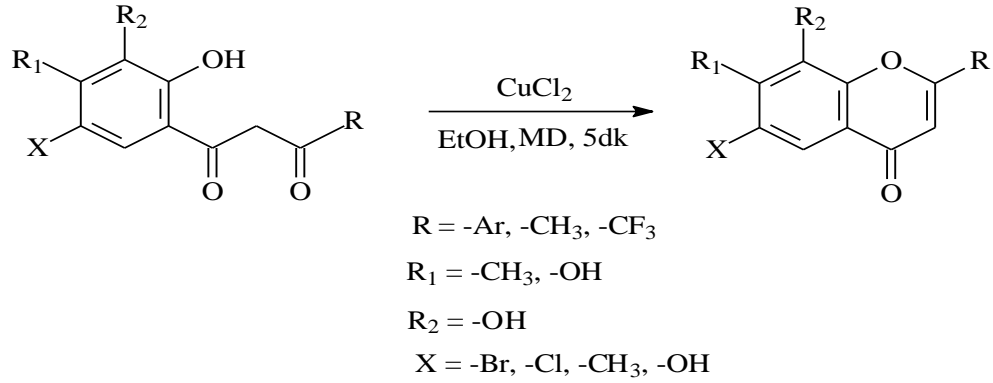
Denklem 5

Zhou ve arkadaşları ise yine mikrodalga yöntemi ile N-bromosüksinimid eşliğinde substitue flavanon bileşiklerinin dehidrojenasyonu sonucu substitue flavon bileşiklerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Klasik yöntemde saatleri bulan bu reaksiyonların mikrodalga yöntemi ile 10 dakika gibi kısa bir sürede gerçekleştiğini ve yüksek seçimli, çözücüsüz ve ucuz bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir (Denklem 6) [57].



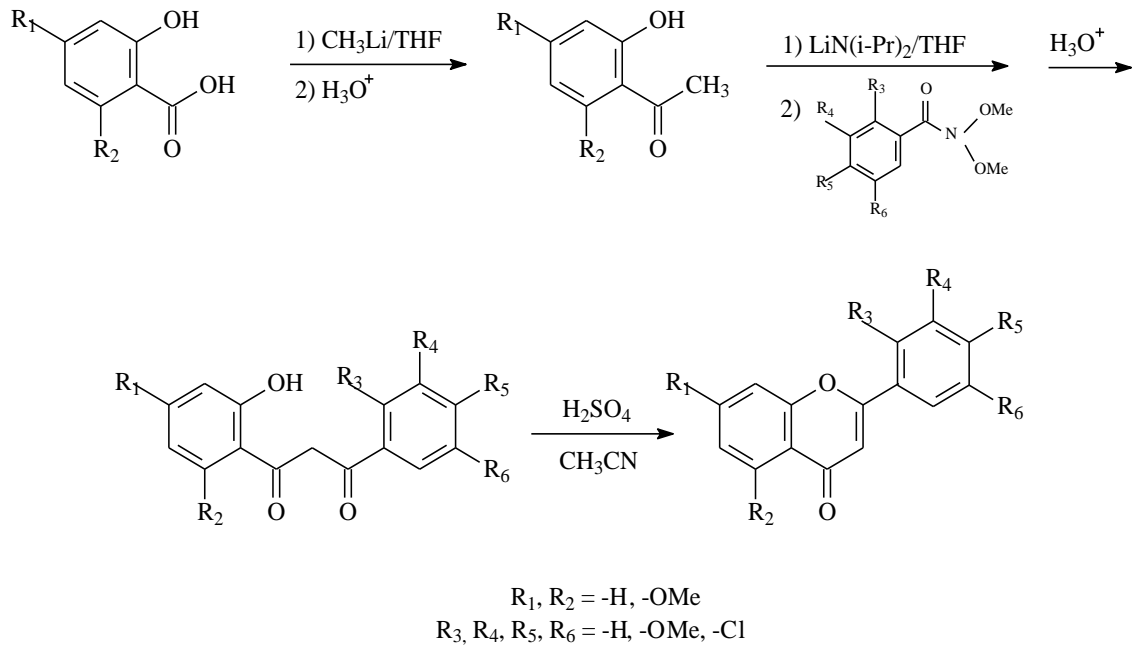
Denklem 6

Literatürde yapılmış olan başka bir çalışmada Kabalka ve Mereddy, mikrodalga yöntemi ile substitue 1,3-propandion bileşiklerini kullanarak çeşitli flavon sentezlerini gerçekleştirmişler (Denklem 7) [58].



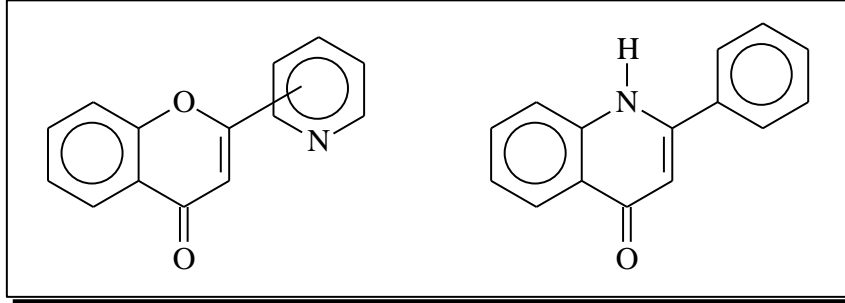
Denklem 7

Lee ve arkadaşları, 2-hidroksibenzoikasitten başlayarak, ara basamaklarda 2'-hidroksiasetofenon ve substitue 1,3-propandion bileşiklerini elde ederek, çeşitli flavon bileşiklerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Denklem 8) [59].



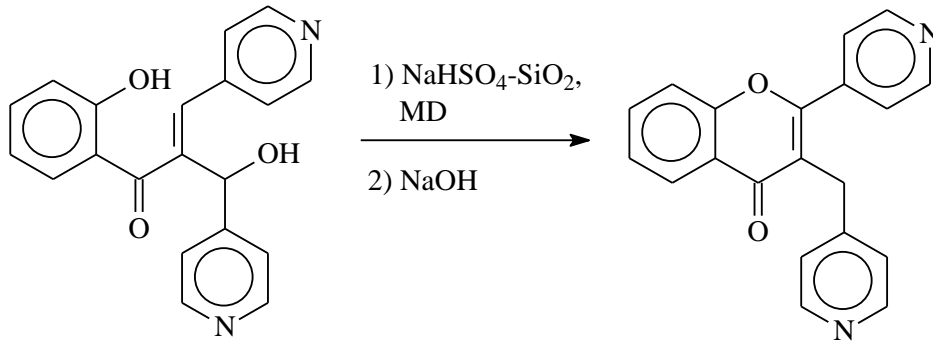
Denklem 8

Azaflavon bileşikleri, fenil halkası yerine piridinil halkası ya da hetero halkada 1 pozisyonunda azot atomu ihtiva eden flavonoidlerin homoloğu olan azaflavonoid ailesinin bir üyesidir. Azakalkonlar da bu bileşiklerin öncü maddeleridirler.



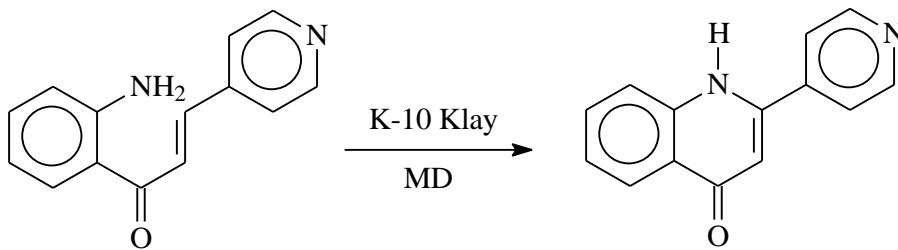
Şekil 6. Azaflavon yapıları

Literatürde mikrodalga ile yapılan çalışmalarda, 2'hidroksikalkon ve flavanonlardan yapılan sentezlerde flavon sentezleri başarılı olmuştur [54, 56, 57, 59]. Direkt mikrodalga yöntemi ile azaflavon sentezi ise Yaşar ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (Denklem 9) [13].



Denklem 9

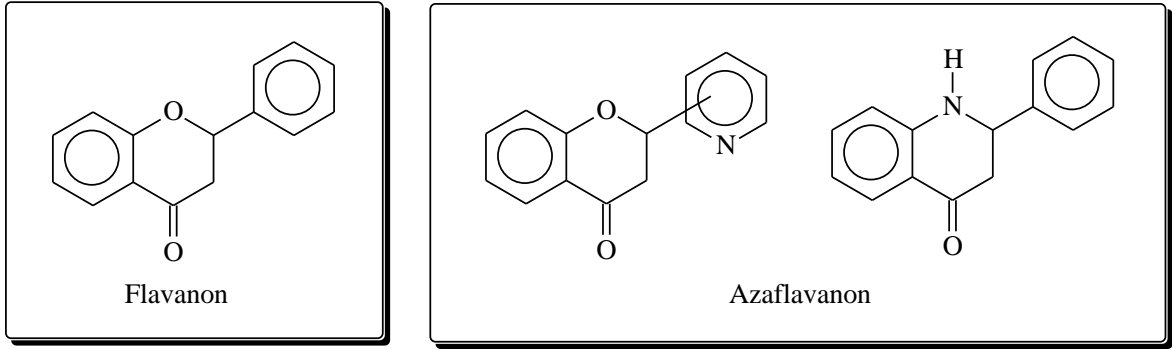
Literatürdeki bir başka çalışma da, Yaylı ve arkadaşları tarafından mikrodalga yöntemi kullanılarak diazokalkondan 1,4'diazaflavon sentezi gerçekleştirilmiştir (Denklem 10) [60].



Denklem 10

1.3.3. Flavanon ve Azaflavanonlar

Flavanonlar, dayanıksız dihidro- γ -piron halkasına sahip çekirdek yapısından meydana gelmektedir. Dolayısı ile baz veya asit etkisiyle kolayca parçalanarak uygun halkonlara dönüşürler. Bu güne kadar 50'den fazla flavanon bitkilerden izole edilerek teşhis edilmiştir. Flavanonların basit üyeleri, farklı pozisyonlarda oksijenlenmiş (hidroksillenmiş ve/veya metoksillenmiş) aromatik halkalara sahip bileşiklerden meydana gelmiştir [12]. Azaflavanon bileşikleri, fenil halkası yerine piridinil halkası ya da hetero halkada 1 pozisyonunda azot atomu ihtiva eden azaflavonoid ailesinin bir üyesidir.



Şekil 7. Flavanon ve Azaflavanon yapıları

Doğada geniş çaplı gruplara ayrılan flavanoid çeşidi olan flavanonlar bol miktarda biyolojik aktiviteye (düşük tansiyon, anti-fungal, anti-bakteriyel, antitümöral) sahip olmasından dolayı ilgi çekmektedirler [61]. Diğer flavanoidlerin büyük kısmı yiyeceklerde bulunurken, flavanonlar sadece turunçgil meyvelerinde ve nane gibi aromatik bitkilerin bazılarında bulunurlar.

Tablo 3. Flavanonların içerdikleri bileşikler ve gıda kaynakları

Grup	Bileşik	Gıda Kaynağı
Flavanonlar	Hesperetin	Turunçgiller
	Narigin	Turunçgiller
	Naringenin	kabuğu
	Taxifolin	nane
	(dihidrokuersetin)	
	Prunin	

O-hidroksi kalkonların ilgili siklik karbonik sisteme molekül içi konjuge katılması flavanonların sentezi için geleneksel bir metottur. Bu reaksiyon asit, silika jel, baz, ışık, katalizör, ısı veya elektronlar kullanılarak gerçekleştirilebilir.

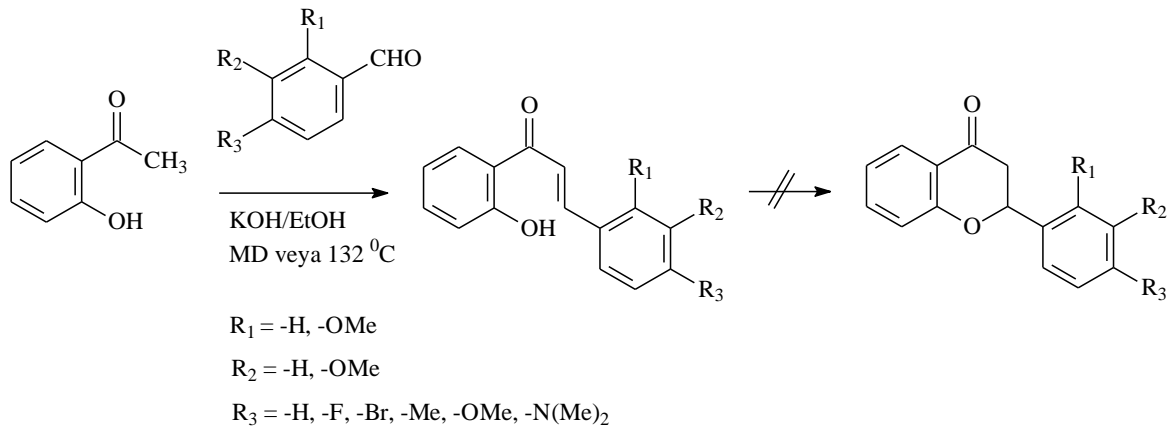
O-hidroksiasetofenon ve benzaldehitin aldol kondensasyonu ile elde edilen kalkonların flavanonlara dönüşümü zordur. Genelde reaksiyon yavaş ve orta dereceli verimlerde gerçekleşir.

Flavanonlar kalkonlardan farklı olarak;

- ✓ 3-kloro-2,3-dihidro-3-nitro-2-fenil-4H-1-benzopiran-4-on'un tributiltin hidrit ve 2'-azabisisobutironitril ile reaksiyonu sonucu,
- ✓ 3-bromo-1-fenilprop-2-il aril eterlerin Civa(II) trifloroasetat ile muamelesi sonucu,
- ✓ Flavan-4-ol'ün oksidasyonu ile,
- ✓ 1-(2-hidroksifenil)-3-fenil-propan-1,3-dion'un benzaldehit ile reaksiyonu sonucu elde edilebilir.

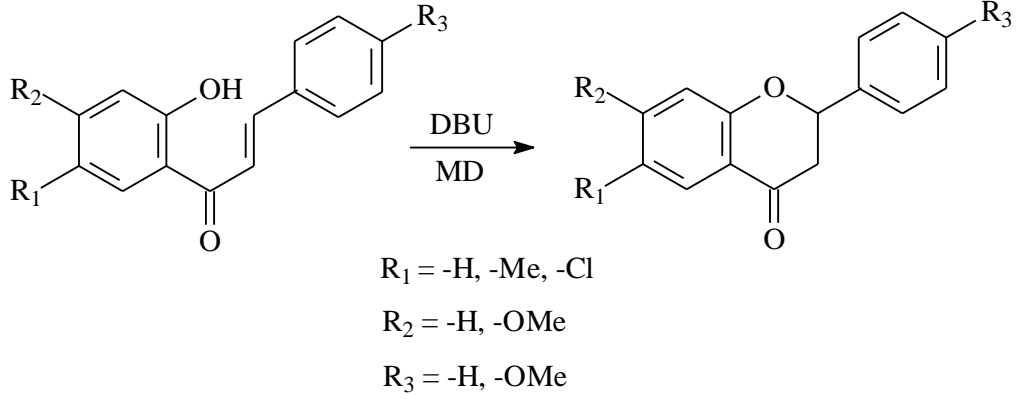
Ancak bu maddelerin kalkondan daha zor elde edilmesinden dolayı bu metotlar çok fazla ilgi çekmemiştir [61].

Stoyanov ve arkadaşları 2'-hidroksi asetofenon ve substitue benzaldehitten bazik ortamda mikrodalga ışına etkisi ile çeşitli hidroksi kalkon bileşiklerinin sentezini yüksek verimle gerçekleştirmiş fakat flavanon siklizasyonunun gözlenmediğini belirtmişlerdir. Flavanon sentezinde başarılı olamamışlardır (Denklem 11) [62].



Denklem 11

Patonay ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada, 2'-hidroksi kalkonlardan mikrodalga yöntemi ile değişik flavanon bileşiklerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Mikrodalga yönteminin, reaksiyon süresinin kısalığı ve çözücü sarfiyatının olmamasından dolayı klasik yöntemle göre daha avantajlı olduğunu belirtmişlerdir (Denklem 12) [63].



Denklem 12

1.4. Alkillendirme Reaksiyonları

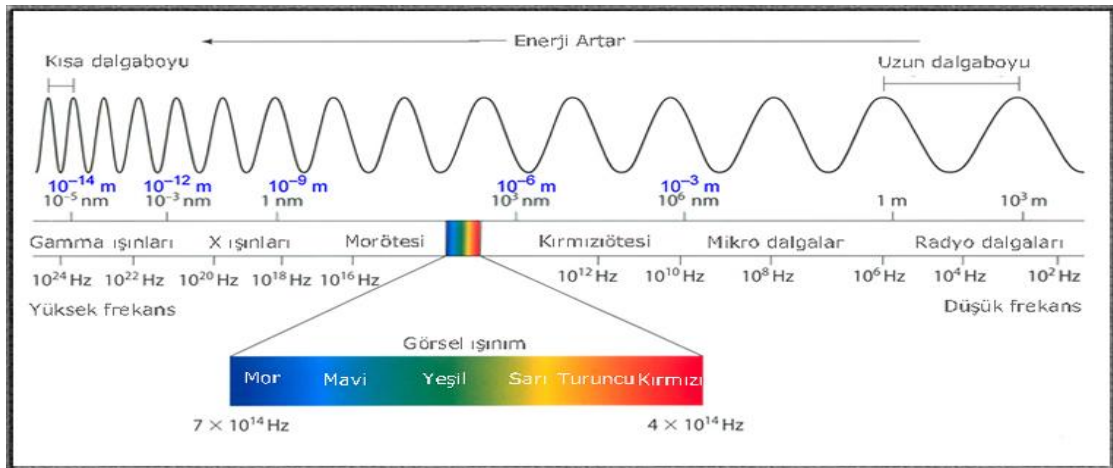
Aromatik halkalı bileşiklere farklı pozisyonlarda alkil halojenürlerin bağlandığına dair çalışmaların literatürde mevcut olduğu bilinmektedir [44]. Yapılan araştırmalar sonucunda, bitkilerde sadece sınırlı sayıda bu tür alkillenmiş aromatik bileşiklere rastlanılmıştır.

Azalkonların ve *N*- alkil türevi bileşiklerinin antibakteriyal, antitüberkülozik ve antikanser gibi birçok aktiviteye sahip olduğu yapılan çalışmalar [13, 64, 65] tarafından bilinmektedir. Yapılan bu çalışmalarda, alkil halojenür içeren bileşiklerin diğerlerine göre daha fazla aktiviteye sahip oldukları belirtilmiştir.

1.5. Mikrodalga

Mikrodalga yöntemi, kimyasal reaksiyonlar için kullanılan alışlagelmiş ısıtma yöntemlerinde bir uç noktadır ve kısa bir süre içinde en çok tercih edilen bir teknoloji olarak ortaya çıkacaktır. Özellikle ilaç ve biyoteknoloji şirketlerinin araştırmalarındaki kimyasal sentezlerin geliştirilmesinde, mikrodalga kullanımına ilişkin çalışmalar artan bir şekilde devam etmektedir. Ayrıca mikrodalga yöntemi, reaksiyon miktarını miligramdan kilograma çıkardığından beri, mikrodalga yönteminin endüstri ürünleri için kullanımı artacaktır.

Mikrodalga yöntemi, mikrodalga radyasyonunun kimyasal reaksiyonlara etki etmesini ve kimyasal analiz ve sentezlerle ilgili olarak kullanılmasını içerir. Mikrodalga, elektromanyetik spektrumunda infrared ile radyo dalgaları arasında yer alır. Dalga boyu 0,01-1 metre, frekans aralığı da 0.3 ile 300 GHz arasındadır. Endüstriyel mikrodalga uygulamalarında 915 MHz, 2,45 GHz, 5,8 GHz ve 24,124 GHz frekanslarından yararlanılmaktadır. Bununla birlikte laboratuvar reaksiyonlarında kullanılması için 2,45 GHz frekansı tercih edilmektedir. Bu frekans, ısıtma uygulamalarına ve laboratuvar reaksiyon koşullarına uygundur.



Şekil 8. Elektromanyetik spektrum

Bugün kimya laboratuvarlarında reaksiyonların gerçekleşmesi için kullandığımız cihazlar, evlerimizde ısıtma ve pişirme amaçlı görev yapan mikrodalga fırınlarıdır. Laboratuvarda kimyasal reaksiyonlar için gerekli olan enerji alevli ve elektrikli ısıtıcılar kullanarak sağlanır fakat bu durumda reaksiyonun tamamlanması için saatler hatta günler gerekebilir. Isıtma işlemi için mikrodalga kullanıldığında ise reaksiyonlar çok kısa sürede tamamlanmaktadır.

Mikrodalga teknolojisi ilk olarak 1946 yılında ortaya çıktı. Dr. Percy Le Baron Spencer magnetron olarak adlandırılan yeni bir vakum tüpü için laboratuvarda çalışmalarını yürüttüğü esnada, mikrodalga ışımaya maruz kalan cebindeki çikolatanın erimesi sonucu mikrodalga'nın etkisini keşfetti. Dr. Spencer çalışmalarını sürdürdü ve mikrodalga'nın ısıtma amaçlı bir metod olarak kullanılabileceğini tespit etti. Bu tarihten itibaren de mikrodalga'nın kullanımı zamanla arttı [66].

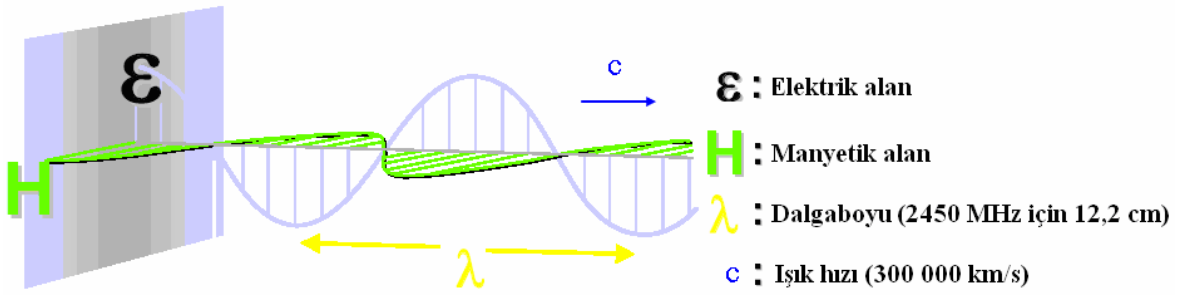
Endüstriyel kullanımda mikrodalga teknolojisinin uygulaması, 1978 yılında Micgael J.Collina tarafından ilk mikrodalga laboratuvar cihazının (nem/katı analizi) tasarlanması ve üretilmesi ile başladı. 1980'li yılların başlarında ise mikrodalga, organik maddeleri (tarımsal ürünler, yağlar vb.) kurutma ve ısıtma metodu olarak gelişti [66]. Sonraki on yıl içinde mikrodalga kimyasındaki gelişmeler kimyasal analizler ile sürdürüldü.

1986 yılında ilki Kanada Ontario'da bulunan Laurentian Üniversitesi'nden Robert Gedye ile grup arkadaşları, diğeri Georgia Üniversitesi'nden George Majetich ve Mercer Üniversitesi'nden Raymond Giguere olan iki grup tarafından kimyasal sentezde mikrodalga kullanmak için ilk girişim yapıldı. Mikrodalga ısıtmanın, geleneksel ısıtma kaynaklarının yerine kullanıldığında reaksiyonların daha hızlı gerçekleştiği tespit edildi ve bunun üzerine sentetik organik dönüşümler için mikrodalga ısıtmanın kullanımına dayalı bir makale yayınlandı [67]. Mikrodalga ısıtma altında gerçekleştirilen organik sentezlerin klasik ısıtma tekniklerine göre belirli avantajları olduğu tespit edildi.

Son yıllarda, sentetik ve analitik kimya ile ilgili mikrodalga ışımanın uygulamalarına ilişkin belirgin bir artış gözlenmektedir. Bu özellikle mikrodalga ile kimyasal sentez de belirginleşmiştir. Bu alanda çıkan yayınların sayısı 1997'de yaklaşık 500 iken 2004'de 2000'den fazladır. Bu yayınların çoğunda, ısıtma için mikrodalgalar kullanıldığında reaksiyon hızının ve veriminin daha iyi olduğu gözlenmektedir [66].

1.5.1. Mikrodalga Isıtmanın Mekanizması

Bütün elektromanyetik ısıtımalar gibi mikrodalga ısıtmanın da iki bileşeni vardır. Bunlar manyetik alan ve ona 90° dik olarak yer alan elektrik alan bileşenidir. Mikrodalga ışınlarla ısıtma işlemi için gereken enerji transferini elektrik alan sağlar. Burada manyetik alanla ilgili etkileşimler önemsizdir [68, 69].

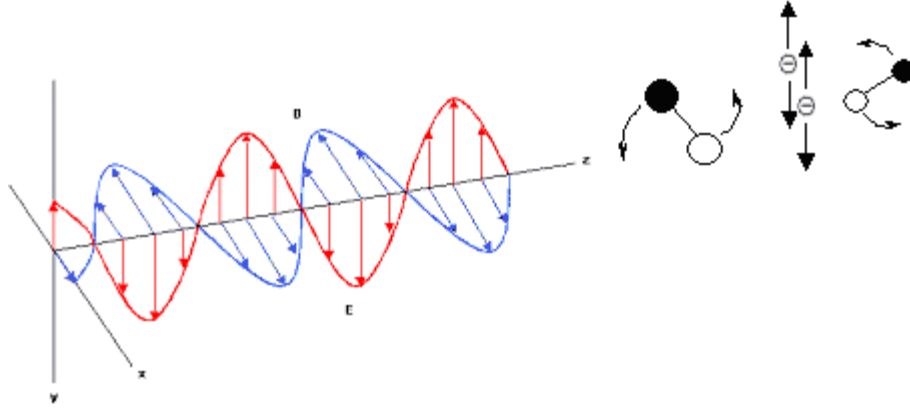


Şekil 9. Bir elektromanyetik ısının bileşenleri

Mikrodalga ısıtmanın temel mekanizması polar molekül ya da iyonların uyarılmasını içerir. Bu uyarılma bir elektrik ve manyetik alan etkisi altındaki uyarılmadır. Mikrodalga ile enerji transferi, klasik ısıtmada olduğu gibi iletim yoluyla gerçekleşmez. Maddenin dielektrik özelliklerine bağlı olarak değişir [68]. Dielektrik sabiti büyük olan maddeler mikrodalgaları daha iyi soğurarak (absorbe ederek) kolayca ısınırlar. Kısaca sadece mikrodalga ışımayı soğuran (absorbe eden) maddeler mikrodalga ısıtma ile ilgilidir. Bu maddeler dipolar polarizasyon ve iyonik iletim şeklinde iki ısıtma mekanizmasına göre ısınırlar [66, 68].

Dipolar polarizasyon, polar moleküllerde meydana gelen ısıtma mekanizmasıdır. Uygun frekanstaki elektromanyetik alanda, polar moleküller alanı takip etmeye ve kendilerini alanın etkisi ile bir faz içinde düzene sokmaya çalışırlar. Bununla birlikte, moleküller arası kuvvetler hasebiyle, polar moleküller tembellik gösterip alanı takip edemezler. Dolayısı ile parçacıkların bu düzensiz hareketi ve düzensiz etkileşimi ısının oluşmasını sağlar. Dipolar polarizasyon, aşağıda belirtilen mekanizmalardan biri ya da her ikisiyle birden ısınmayı sağlar.

- ❖ Çözücülerin polar moleküller arasındaki etkileşim. Örneğin; su, metanol ve etanol
- ❖ Çözünen polar moleküllerin arasındaki etkileşim. Örneğin; amonyak ve formik asit.



Şekil 10. Bir elektriksel alanla aynı hizaya gelmeye çalışan dipolar moleküller

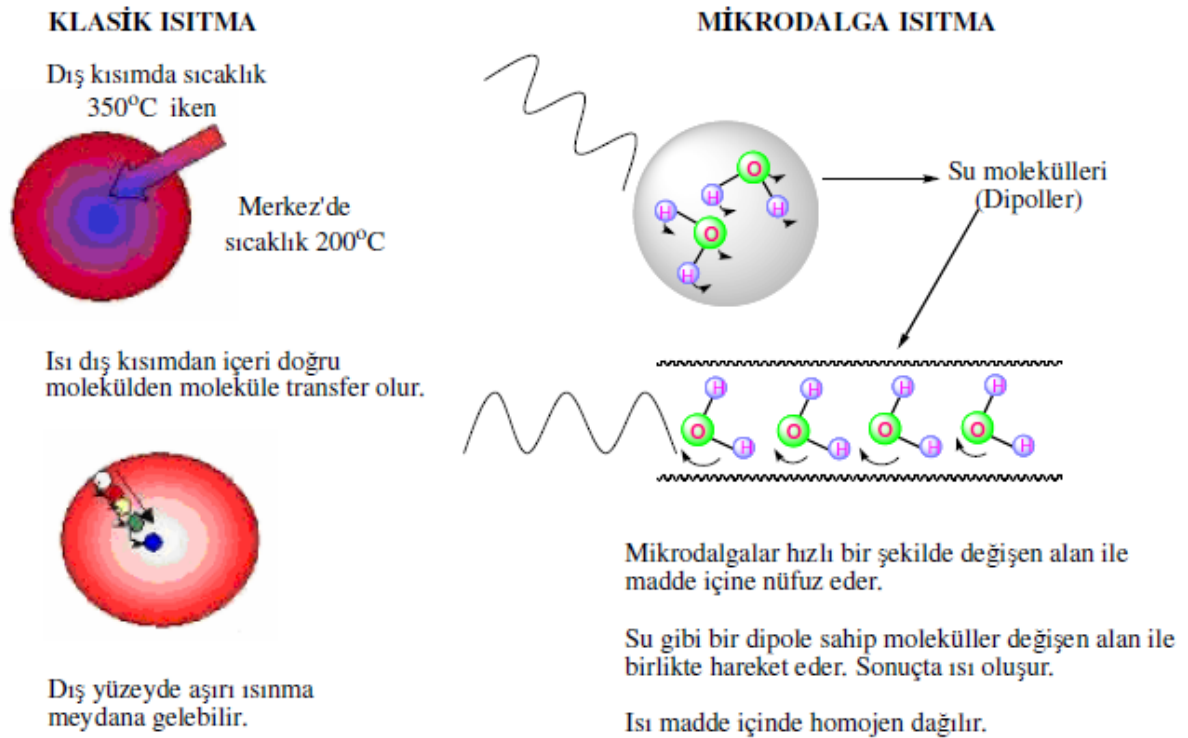
İletme mekanizması, elektrik akımına olan dirençten kaynaklanan ısıtmadır. Elektromanyetik alan bir iletkendeki ya da çözültideki iyon ve elektronların salınım yapmasına ve elektrik akımına neden olur. Bu akım iç direnç ile karşı karşıya kalır ve iletken ısınır. Isı oluşturma kapasiteleri karşılaştırıldığında iletme mekanizması, dipolar polarizasyon mekanizmasına göre çok daha kuvvetli etkileşime sahiptir.

1.5.2. Mikrodalga Yönteminin Üstünlükleri ve Kullanılan Mikrodalga Cihazları

Organik reaksiyonların büyük çoğunluğu ısı gerektiren reaksiyonlar olup, bunun içinde yağ banyosu, kum banyosu ve elektrikli ısıtıcılar gibi klasik yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler ısıtma işlemi için yavaştır ve reaksiyon esnasında reaksiyon kabı yüzeyindeki oluşan sıcaklık, reaktif ve ürünün bozulmasına neden olabilecek aşırı ısınmalara yol açabilir. Bunun aksine mikrodalga yöntemi kullanıldığında hem zamandan kazanılır, hem de mikrodalga ışımanın reaksiyon kabına uzaktan gönderilmesi nedeniyle madde ile direk teması önlenir ve maddenin bozulma riski ortadan kalkmış olur. Dolayısı ile de mikrodalga yönteminin kullanımına olan ilgi bu avantajları sayesinde giderek artmaktadır. Mikrodalga yöntemi ile klasik yöntem arasındaki farklar kısaca aşağıda özetlenmiştir Tablo 4.

Tablo 4. Organik sentezde klasik ısıtma ve mikrodalga ısıtmanın karşılaştırılması

Parametreler	Klasik Isıtma	Mikrodalga ile Isıtma
Isıtma hızı	Yavaştır	10-1000 kat daha hızlıdır
Isıtılacak maddenin	Termal iletkenliğine bağlıdır	Dielektrik sabitine bağlıdır
Isıtma şekli	Önce reaksiyon kabı sonra reaktifler ısınır	Önce reaktifler sonra kap ısınır
Sıcaklık	Yavaş yavaş artar	Reaksiyon kabının her yerinde birden artar
Çözücü	Bol miktarda bulunur	Az miktarda kullanılır
Saflaştırma	Bozunma ve yan ürün oluşumuna sık rastlanır. Zahmetlidir.	Bozunma ve yan ürün oluşumu azalmıştır ve kolaydır.
Verim	Her zaman çok yüksek olmaz	Genelde daha yüksektir



Şekil 11. Klasik ısıtma ve mikrodalga ısıtmanın karşılaştırılması

Organik sentezde ilk zamanlar mikrodalga denemeleri ev tipi mikrodalga fırınlarda yapılırken, şimdi sentez amaçlı tasarlanmış çeşitli cihazlar kullanılmaktadır. Bugün ticari olarak var olan mikrodalga cihazların çoğu magnetik karıştırıcı, fiber-optik kablolar ile

mikrodalga güç verimini düzenleyici ve sıcaklık/basınç kontrolünü sağlayan donanımlara sahiptir [69].

Şu anda mikrodalga cihaz tasarımı açısından iki farklı cihaz tipi vardır ve bunlar tek-mod ile çoklu-mod mikrodalga cihazlarıdır. Çoklu-mod olarak adlandırılan cihazlarda mikrodalgalar kaviteye girdiğinde ışınlar duvarlardan yansır ve tipik olarak geniş kaviteli sistemler bu özelliğe sahiptir. Bu sistemlerde bir karıştırıcı ile ışınlar yansıtılarak mümkün olduğunca homojen dağıtım sağlanır. Tek-mod sistemlerde ise elektromagnetik ışın, ışın kaynağından sabit uzaklıkta konulan reaksiyon kabına dalga klavuzu yoluyla direk olarak gönderilir [69].

1.6. Katalitik Hidrojenasyon Reaksiyonları

Bir bileşik, bulundurabileceği maksimum hidrojen atomu sayısından daha az sayıda hidrojen atomuna sahip ise, bu bileşiklere doymamış bileşikler denir. Doymamış yapıdaki bir bileşiğe hidrojen katılması işlemine indirgenme veya katalitik hidrojenasyon reaksiyonları denir.

İndirgenme reaksiyonları, yüksek aktifleşme enerjisine sahip reaksiyonlardır. Katalizörler; daha düşük serbest aktifleşme enerjili reaksiyonların oluşumunu sağlarlar. Dolayısı ile indirgenme reaksiyonları da, metal katalizörler varlığında daha ılımlı koşullarda ve daha hızlı bir şekilde gerçekleşirler.

Katalizörler, hidrojen moleküllerini yüzeylerinde tutarlar ve hidrojen atomları katalizör yüzeyinde bileşiğe transfer olurlar. Hidrojenlenme reaksiyonları için kullanılan çok yaygın katalizörlerin bazıları; platin, nikel, paladyum, rodyum ve rutenyumdur.

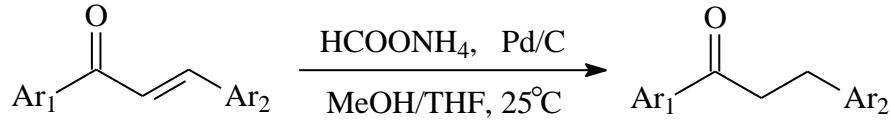
1.6.1. Paladyum Katalizörü

Organik kimyada yapılan indirgenme reaksiyonları, zayıf bir katalizör olan Paladyum ile birlikte daha kolay gerçekleşirler.

Paladyum; ilaç endüstrisinde, özel moleküllerin yapımını sağlayan son derece özgün kimyasal tepkimelerin gerçekleştirilmesini sağlar. Alaşımları, kuyumculuk alanında da kullanılır. Örneğin beyaz altın, altın elementinin paladyum ile oluşturduğu bir alaşımdır.

Diş hekimliğinde, kol saati yapımında, seramiklere metal katılması işlemlerinde, elektrik rölelerinde, ameliyat aletlerinin yapımında, hidrojen saflaştırmada ve yeraltı suyu arıtma işlemlerinde kullanılmaktadır. Ayrıca, yakıt pillerinin kullanımda çok önemli bir rol oynar [70].

Ahmed ve Lier tarafından yapılan bir çalışmada, Pd/C katalizörü ile sadece kalkon yapısındaki çifte bağ indirgenmiştir (Denklem 13) [71].



Denklem 13

1.6.2. Platin Katalizörü

Platin, organik ve anorganik kimyasal tepkimelerde katalizör olarak kullanılır. Sözelimi, nitrat asidi üretiminde, amonyağın yükseltgenmesini katalizler. Platinin, düşük sıcaklıkta yükseltgeme tepkimelerini başlatma özelliğinden dolayı, ilk kez bir tür çakmak yapımında kullanılmıştır.

Platin, hem yanmamış hidrokarbonların yükseltgenmesinde, hem de otomobil ve egzoz sistemlerinde, azot oksitlerinin indirgenmesinde katalizör olarak kullanılır.

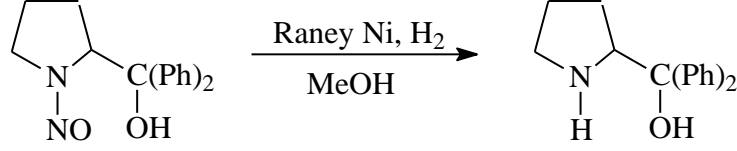
1.6.3. Raney-Nikeli Katalizörü

Raney-Nikeli katalizörü diğer Raney katalizörlerinden daha yüksek aktiviteye sahip olduğu için Raney katalizörleri arasında en popüler olanıdır.

Raney-Nikeli genellikle; etilen, asetilen ve benzen gibi doymamış hidrokarbonların sentezlenmesindeki hidrojenasyon işlemleri ile hidrokarbonların ve alkollerin dehidrojenasyon ve desülfürizasyon işlemlerinde kullanılır.

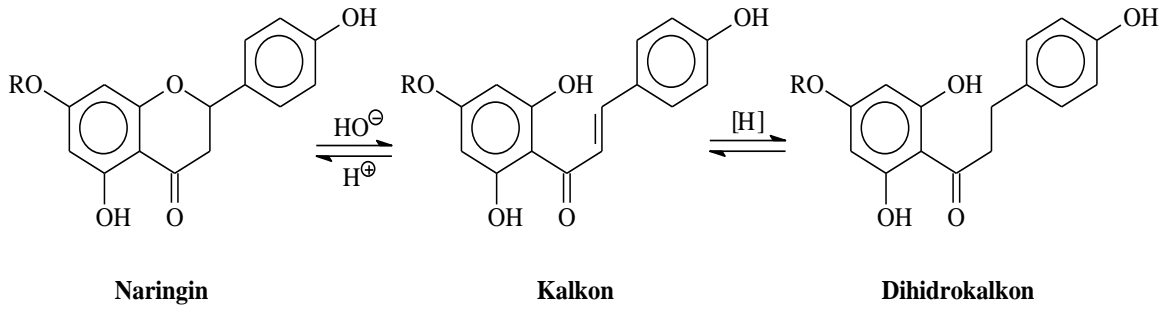
Saf olarak kullanılabilen nikel en fazla alaşım halinde kullanılır. Saf nikel genellikle, şarj edilebilir pillerde, metal para ve kaşık-çatal yapımında kullanılır.

Literatürde yapılan bir çalışmada Raney-Nikeli, nitro grupların, nitrosoaminlerin ve hidrazin gibi heteroatom bağlarının indirgenmesinde kullanılır (Denklem 14) [72].



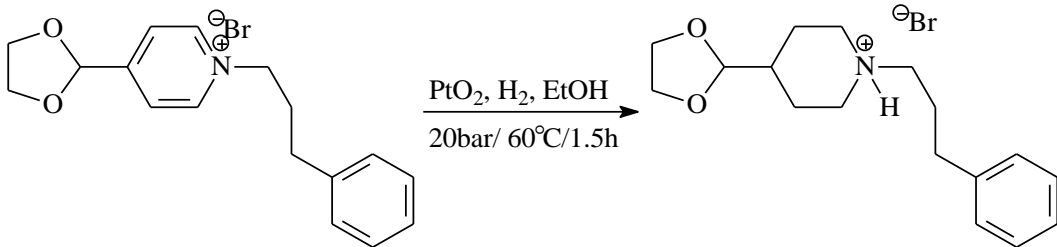
Denklem 14

Hidrojenasyon ile ilgili literatürdeki bir başka çalışmada Nazareno ve arkadaşları naringin türevli kalkonun farklı katalizörlerle elektrokatalitik hidrojenasyonunu gerçekleştirmişlerdir (Denklem 15) [73].



Denklem 15

Heler ve arkadaşları, mikrodalga yöntemini kullanarak farklı çözücü, katalizör ve şartlarda bazı bileşiklerin katalitik hidrojenasyon reaksiyonlarını gerçekleştirmişlerdir (Denklem 16) [74].



Denklem 16

1.7. Spektroskopi

Spektroskopi, madde ile ışın enerjisi arasındaki etkileşimlerin (enerjinin soğurulması ve geri yayılması) incelenmesidir. Işın enerjisininin soğurulduğu dalga boyları bileşiğin yapısına bağlı olduğundan, spektroskopi teknikleri bilinmeyen bileşiklerin yapılarının saptanmasında ve bilinen bileşiklerin bağlanma özelliklerinin incelenmesinde kullanılır. Spektroskopik ölçümler sonucu elde edilen spektrumların yorumlanması ile atomik ve moleküler enerji seviyeleri, bu seviyelerdeki davranışlar, geometri ve kimyasal bağlanma hakkında önemli bilgiler elde edilir. Yapı aydınlatılmasında en çok kullanılan spektroskopi çeşitleri IR (Infra Red / Kırmızı Ötesi), UV (Ultra Viyole / Mor Ötesi), MS (Mass spectroscopy / Kütle spektroskopisi) ve NMR (Nükleer Magnetik Rezonans) Spektroskopisi' dir [75, 76].

IR spektroskopisinde, bileşik üzerine gönderilen IR ışınları, bileşikteki atom ve atom gruplarının uyarılmasına ve bağlı oldukları kovalent bağlar etrafında artan genlikte titreşmelerine neden olur. Farklı bağ türleri infrared ışınını farklı dalga boylarında soğurduklarından, bileşikte bulunan fonksiyonel gruplara ve bu grupları oluşturan bağlara göre bu titreşimler farklılık gösterirler ve spektrumun farklı bölgelerinde pikler verirler. IR spektroskopisi ile bileşikteki bağ türleri, fonksiyonel gruplar ve bağlanmalar hakkında bilgi edinilebilir [75].

UV spektroskopisinde, bileşik üzerine gönderilen UV ışınları elektronik geçişlere neden olur. Uyarılan elektronlar düşük enerjili orbitallerden yüksek enerjili orbitallere geçerler. Bileşiklerin enerji düzeylerinin, dönme ve titreşim gibi alt düzeylere de ayrılmış olması, farklı dalga boylarında soğurmaları ve çok sayıda farklı enerji düzeyi geçişlerine olanak verir. Bu nedenle spektrumlar genişlemiş bantlar halinde elde edilir. Azakalkon bileşikleri ise genellikle 280–316 nm aralığında absorpsiyon bantları verirler [75, 77].

Kütle spektroskopisinde, gaz haline getirilmiş bileşik üzerine, yüksek enerjili elektron demetleri gönderilerek iyonlaşması sağlanır. Genellikle pozitif yüklü parçacıklar saptanarak, bu parçacıkların kütle/yük (m/e veya m/z) oranlarına karşılık bağlı bollukları gösterilecek şekilde spektrumlar elde edilir. Bu spektrumlardan bileşiğin kütlesi tespit edilebildiği gibi, bileşiğin iskeletine ve fonksiyonel gruplarına bağlı olarak oluşan parçacıkların kütlelerinden hareketle bileşiğin yapısı tahmin edilebilir [76].

NMR spektroskopisi bileşikteki karbon ve hidrojen atomlarının sayısı, türü, bağlanma şekilleri, birbirleri ile olan etkileşimleri, komşuluk durumları gibi geniş bir

alanda bilgi veren ve bileşiklerin yapısını net bir şekilde aydınlatmamızı sağlayan önemli bir spektroskopik yöntemdir. NMR spektrumları, bileşikteki belirli çekirdeklerin (özellikle ^1H ve ^{13}C) kuvvetli magnetik alan içinde, radyo dalgaları ile etkileşimleri sonucu, spinlerinde meydana gelen değişimlerin ölçümü ile elde edilir. NMR spektroskopisinin 1D (bir boyutlu) ve 2D (iki boyutlu) olmak üzere iki farklı tekniği vardır [75, 78].

1.8. Kromatografi

Kromatografi, bileşiklerin hareketli bir faz yardımıyla, sabit bir faz üzerinde, değişik hızlarla hareket etmeleri veya sürüklenmeleri esnasından faydalanılarak gerçekleştirilen bir ayırma ve saflaştırma tekniğidir. Diğer yöntemlerle ayrılmaları ve saflaştırmaları çok zor olan maddeler, kromatografik teknikler kullanılarak oldukça saf bir biçimde elde edilebilirler. En önemli kromatografi çeşitleri kolon, ince tabaka (İTK), preparatif ince tabaka (PİTK), kağıt ve gaz kromatografisidir. Kromatografide sabit fazlar ve çözücüler ayrımı yapılacak olan bileşiğin özelliğine uygun olarak seçilir. Sabit faz olarak, kalsiyum karbonat, silikajel, alüminyum oksit, selüloz gibi maddeler, hareketli faz olarak ise çeşitli çözücüler, çözücü karışımları ve azot, helyum gibi inert taşıyıcı gazlar kullanılır [76].

1.9. Antimikrobiyaller

Antimikrobiyaller, bakteri, mantar ve virüs gibi organizmalar üzerinde öldürücü veya gelişimini engelleyici bir biçimde etki göstererek, sebep oldukları zararlı etkileri yok etmek amacıyla kullanılan maddelerdir. Mikroorganizmalar antimikrobiyallere karşı çok değişik şekilde duyarlılık gösterirler. Her antimikrobiyal her mikroorganizmaya uygun değildir. Antimikrobiyallerin yapısına ve mikroorganizmaların türüne göre antimikrobiyallerin etkinliği değişebilir [79-80].

Antimikrobiyallerin tarihi, Pasteur ve Joubert' in bir bakterinin diğerinin gelişimini engellediğini buldukları araştırmalar ile başlar. Günümüze kadar gerek doğal olarak gerekse de sentetik yolla pek çok antimikrobiyal madde elde edilmiştir. Ancak, mikroorganizmaların antimikrobiyallere karşı hızlı bir biçimde direnç geliştirmesi, bu konuda yapılan araştırmaların derinleştirilmesini ve yeni bileşikler bulunmasını zorunlu

kılmaktadır. Daha önceki antimikrobiyal teknolojisi mikroorganizmaları tamamen öldürmeyen zehirlere ve ağır metallere dayalıydı ve mikroorganizmaların değişim geçirerek direnç kazanmasına neden olmaktaydı. Günümüzde ise mikroorganizmaların direnç kazanmalarını engellenmeye yönelik çalışmalar yapılmakta ve bu zehirler ve ağır metaller yerine nanoteknolojik olarak mikroorganizmaların değişimini ve adaptasyonunu engelleyen antimikrobiyallerin üretimi gerçekleştirilmektedir [79].

1.10. Antioksidanlar

Antioksidan, oksit giderici her türlü kimyasal maddeye verilen addır. Canlılarda, kimyasal süreçler, özellikle oksitlenme, serbest radikallerin oluşmasına neden olur. Yüksek derecede reaktif olan serbest radikaller farklı moleküller ile kolayca reaksiyona girebilir ve böylece hücrelere ve canlıya zarar verebilir. Antioksidanlar serbest radikallerle reaksiyona girerek bu radikallerin hücrelere zarar vermelerini önler. Bu özellikleriyle hücrelerin anomalileşme ve sonuç olarak tümör oluşturma risklerini azalttıkları gibi, hücre yıkımını da azalttıkları için, daha sağlıklı ve yaşlılık etkilerinin minimum olduğu bir yaşam şansı oluştururlar.

Antioksidan özelliği keşfedilen birçok farklı madde vardır. Bu maddelerin bir kısmını doğal yollarla (özellikle de bitkilerden) alırken, bir kısmını vücut kendisi, serbest radikallere karşı bir savunma sistemi olarak üretir. Vücudun serbest radikallere karşı savunma olarak ürettiği antioksidanlar; katalaz, glutatyon peroksidaz ve SOD (süperoksit dismutaz) gibi enzimlerdir.

Doğal olarak bitkilerden alınan antioksidanlar ise askorbik asit (C Vitamini), alfa tokoferol (E Vitamini), likopen, flavonoidler, beta-karoten gibi maddelerdir. Son yıllarda özellikle kanser üzerindeki etkinliği nedeniyle ilgi çeken koenzim Q ise hem vücut tarafından üretilen hem de doğal yollarla alınabilen bir antioksidandır.

Antioksidanlar sadece biyolojik sistemlerde kullanılmazlar. Kimyasal işlemlerde ve endüstride kullanılan birçok farklı antioksidan vardır. Birçok gıdada ürünü oluşturan bileşikler ile havanın oksijenleri arasında kendiliğinden ortaya çıkan ve otooksidasyon adı verilen tepkimeler oluşur ve gıdaların bozulmasına ve hatta toksik bileşiklerin oluşmasına neden olurlar. Gıda maddelerinin üretimi, depolanması, taşınması ve pazarlanması

sırasında meydana gelecek otoksidasyondan kaynaklanan zararları önlemede antioksidanlar katkı maddeleri olarak kullanılırlar [81].

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Enstrümantasyon

Sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumları Varian Mercury 200 MHz NMR cihazı, UV spektrumları Unicam UV2-100 spektrofotometre cihazı, IR spektrumları Perkin-Elmer 1600 FT-IR (4000-400 cm^{-1}) spektrofotometre cihazı, Kütle spektrumları Micromass Quattro LC-MS/MS spektrofotometre cihazı kullanılarak alındı. Reaksiyonlar multimod ev tipi ve Milestone marka laboratuvar tipi olmak üzere iki farklı mikrodalga fırınında gerçekleştirilmiştir. Erime noktaları mikroskoba bağlı Thermo-var cihazı kullanılarak tayin edildi.

^1H ve COSY NMR spektrumları TMS pikine göre, ^{13}C ve APT spektrumları ise CDCl_3 (δ 77.0 ppm) ve CD_3OD (δ 48.8 ppm) çözücü pikine göre ayarlandı. Kütle spektrumları elektron sprey (ES) yöntemi kullanılarak alındı.

Kolon kromatografisinde (KK) normal faz 230-400 mesh silikajel, preparatif ince tabaka kromatografisinde (PİTK) 20x20 cm'lik normal faz silikajel kaplı cam plakalar ve ince tabaka kromatografisinde (İTK) normal faz silikajel 60 F₂₅₄ kaplı alüminyum plakalar kullanıldı. İnce tabaka ve preparatif ince tabakalardaki ayrılmaların kontrolü için kabin içinde bulunan 254 nm' lik UV lamba kullanıldı.

UV spektrumları alınırken çözücü olarak kloroform ve metanol kullanıldı. Numuneler 10 mm' lik kuvarz hücrelere konularak, 200-600 nm bölgesinde ve 25 °C' de ölçümler yapıldı. FT-IR spektrumları alınırken çözücü olarak kloroform kullanıldı. Numuneler NaCl plakalar üzerine tatbik edilip çözücüleri uçurulduktan sonra, azot gazı (N_2) ile kurutuldu ve 400-4000 cm^{-1} bölgesinde ölçümler yapıldı. NMR spektrumları alınırken çözücü olarak CDCl_3 ve CDCl_3 - CD_3OD karışımı (10:1) kullanıldı. Numuneler kuvarz NMR tüplerine konularak ölçümler yapıldı.

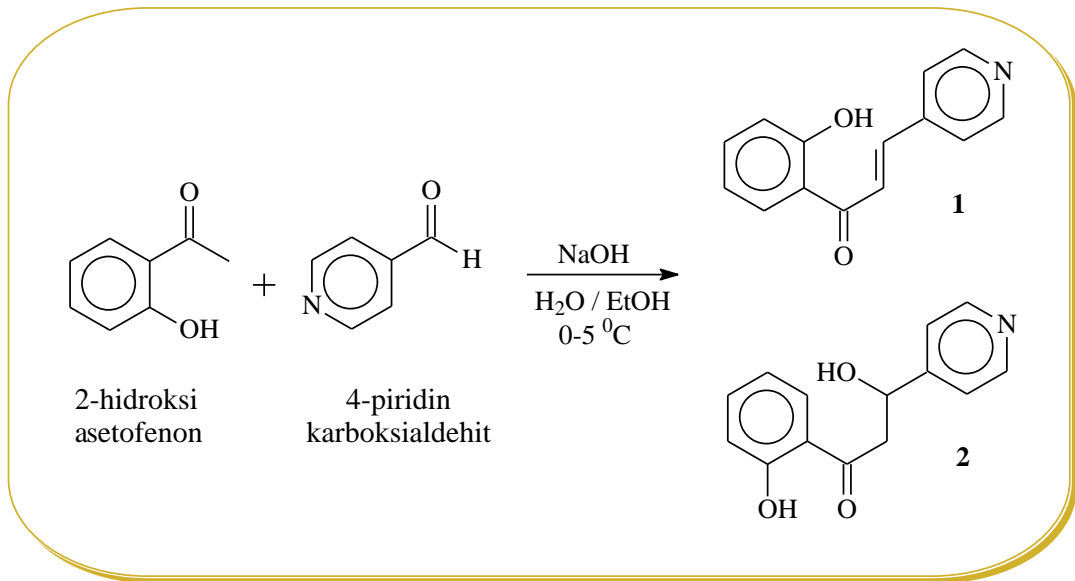
2.2. Çözücüler ve Kimyasallar

Bileşiklerin sentezlenmesinde kullanılan 2-hidroksi asetofenon, 4-piridin karboksialdehit, n-alkil bromürler (bromopentan, bromoheksan, bromoheptan, bromooktan, bromononan, bromodekan, bromoundekan, bromododekan, bromotetradekan, bromopentadekan) Merck, Fluka, Lancaster ve Sigma-Aldrich marka olup analitik saflıktadır. Sentezde, saflaştırmada ve enstrümental cihazlarda analiz yapılırken kullanılan etanol, metanol, kloroform, dietil eter, etil asetat, dimetilsülfoksit, asetonitril, n-heksan gibi çözücüler fraksiyonlu destilasyon ile saflaştırılmıştır. NMR alınırken kullanılan $CDCl_3$ CD_3OD Merck marka olup %99.8 saflıktadır.

2.3. Bileşiklerin Sentezi

2.3.1. 1-2 Nolu Bileşiklerin Sentezi

Claisen-Schmidt kondenzasyonu yöntemi kullanılarak elde edilen **1-2** nolu bileşiklerin sentezlenmesinde başlangıç bileşikleri olarak 2-hidroksi asetofenon ile 4-piridin karboksialdehit, baz olarak NaOH ve çözücü olarak etanol-su kullanılmıştır. Reaksiyonlar 0-5 °C civarında gerçekleştirilmiş olup reaksiyonlara ait genel reaksiyon denklemi Şekil 12' de verilmiştir.



Şekil 12. 1-2 Nolu bileşiklere ait genel reaksiyon denklemi

1 Nolu Bileşğin Sentezi:

50 ml'lik bir beher içerisine 1.2 g (30 mmol) NaOH ve 5-10 mL saf su ilave edilip, oda sıcaklığında magnetik karıştırıcı yardımıyla çözüldü. Üzerine 20 mL etanol ilave edilerek beher buz banyosu içerisine yerleştirildi ve karıştırma işlemine devam edildi. Karışmakta olan bu çözelti üzerine 1.36 g (10 mmol) 2-hidroksi asetofenonun 20 mL etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek 1 saat karıştırıldı. Bu çözelti karışımına 1.07 g (10 mmol) 4-piridin karboksialdehitin 20 mL etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyona 0-5 °C'de 2 saat daha devam edildi. İTK ile reaksiyon kontrol edilerek sonlandırıldı. Buzlukta bir gece bekletildikten sonra çöken kısım süzüldü. Soğuk saf su ile yıkanıp, kurutuldu. Ardından hekzan ile yıkandı. Kalan katı kalıntı etanolden kristallendirildi ve vakumda kurutuldu.

Miktar (g)	: 1.36
Verim (%)	: 56
R _f	: 0.89 (etil asetat)
Erime noktası (°C)	: 258-260
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 1
APT Spektrumu	: Ek şekil 2
COSY Spektrumu	: Ek şekil 3
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 4
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 5

2 Nolu Bileşğin Sentezi:

50 ml'lik bir beher içerisine 1.2 g (30 mmol) NaOH ve 50 mL saf su ilave edilip, oda sıcaklığında magnetik karıştırıcı yardımıyla çözüldü. Üzerine 20 mL etanol ilave edilerek beher buz banyosu içerisine yerleştirildi ve karıştırma işlemine devam edildi. Karışmakta olan bu çözelti üzerine 1.36 g (10 mmol) 2-hidroksi asetofenonun 20 mL etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek 1 saat karıştırıldı. Bu çözelti karışımına 1.07 g (10 mmol) 4-piridin karboksialdehitin 20 mL etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyona oda sıcaklığında 2 saat daha devam edildi. Ardından İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. 2 M'lık HCl ile nötrleştirildi ve çözelti düşük basınç altında buharlaştırıldı. Kalıntı suda çözülüp, ekstrakte edildi. Ekstrakt 2-3 mL kalıncaya kadar düşük basınç altında buharlaştırıldı. Kolon kromatografisi ile asidik silika (70-230 meş) üzerinden saflaştırıldı (hegzan: 50 mL, hegzan-eter: 50 mL(4:1), 50 mL(3:2), 40 mL(1:1),

50 mL(2:3), 40 mL(1:3), eter: 40 mL, eter-etilasetat: 40 mL(1:3)) . Kolon kromatografisi sonucu fraksiyonlar İTK ile kontrol edildi ve 2 farklı bileşimin elde edildiği tespit edildi. Alınan NMR spektrumları sonucunda; 12-15 nolu fraksiyonların **1** nolu bileşik, 16-22 nolu fraksiyonların ise **2** nolu bileşik olduğu belirlendi.

1 Nolu Bileşik

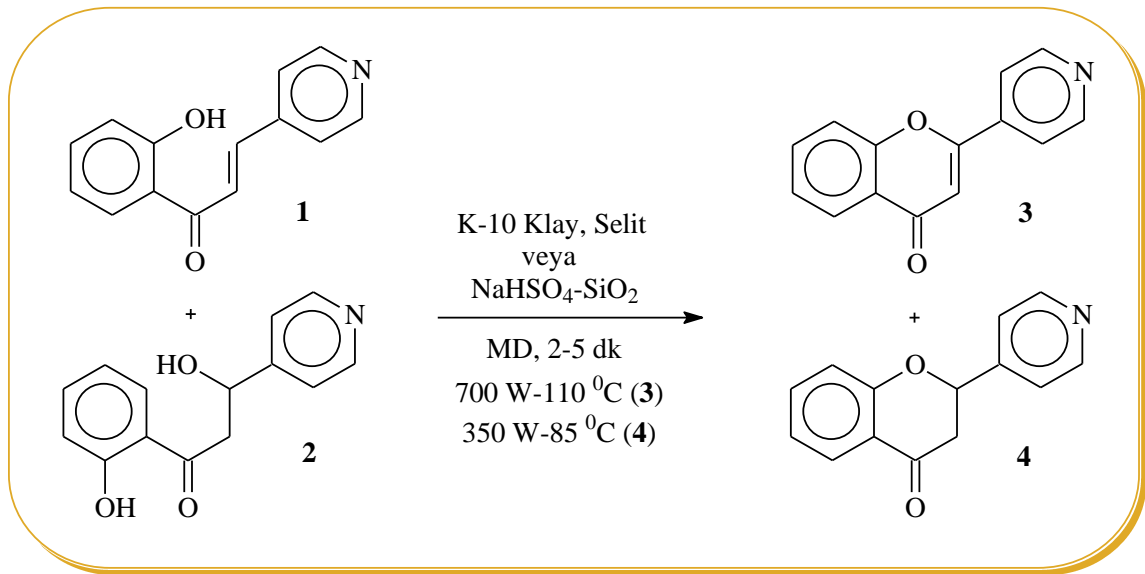
Miktar (g)	: 0.37
Verim (%)	: 15
R _f	: 0.89 (etil asetat)
Erime noktası (°C)	: 258-260
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 1
APT Spektrumu	: Ek şekil 2
COSY Spektrumu	: Ek şekil 3
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 4
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 5

2 Nolu Bileşik

Miktar (g)	: 1.72
Verim (%)	: 71
R _f	: 0.86 (etil asetat)
Erime noktası (°C)	: 121-124
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 6
APT Spektrumu	: Ek şekil 7
COSY Spektrumu	: Ek şekil 8
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 9
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 10

2.3.2. 3-4 Nolu Bileşiklerin Sentezi

3-4 Nolu bileşiklerin sentezlenmesinde başlangıç bileşikleri olarak **1-2** nolu bileşikler kullanılmıştır. Bu bileşikler katı mineral destekli mikrodalga sentez yöntemi kullanılarak, molekül içi halkalaşması sonucu sentezlenmiştir. Her iki bileşiğin sentezinde K-10 Klay, Selit ve $\text{NaHSO}_4\text{-SiO}_2$ katı mineral destekleri kullanılmıştır ve **3-4** nolu bileşikler karışım halinde elde edilmiştir. Reaksiyonlara ait genel reaksiyon denklemi Şekil 13' te verilmiştir.



Şekil 13. **3-4** Nolu bileşiklere ait genel reaksiyon denklemi

3-4 Nolu Bileşiğin Sentezi:

Yuvarlak dipli bir reaksiyon balonu (reaktör) içerisine 1 g (0.004 mol) (2E)-1-(2-hidroksifenil)-3-piridin-4-ilprop-2-en-1-on (**1**) ve 1 g (0.004 mol) 3-hidroksi-1-(2-hidroksifenil)-3-piridin-4-ilpropan-1-on (**2**) bileşiklerinden ayrı ayrı konuldu ve kloroformda çözülerek katı destek maddesi 10 g K-10 Klay ile karıştırıldı. Çözücüsü tamamen uzaklaşmaya kadar evaporatörde uçuruldu. Kuru karışım 3 cm çapında, 30 mL yüksekliğindeki teflon tüpe boşaltıldı ve laboratuvar tipi Milestone marka mikrodalga cihazında 20 dk boyunca 110 °C'de 700 W'lık enerjiye maruz bırakıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildi ve çözelti süzülerek, düşük basınç altında buharlaştırıldı. Karışım asidik silika (70-230 meş) üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (hegzan: 40 mL,

hegzan-eter: 50 mL(3:2), 40 mL(2:3), eter: 40 mL, eter-etilasetat: 50 mL(4:1), 50 mL(2:3), 40 mL(1:1), 40 mL(1:3), etilasetat: 40 mL, etilasetat-metanol: 50 mL(4:1), 40 mL(3:2)). KK sonucunda fraksiyonlar İTK ile kontrol edildi ve 2 farklı bileşiğin saflaştırıldığı tespit edildi. 8-10 nolu fraksiyonlar ile 12-18 fraksiyonlar birleştirildi ve NMR spektrumları alındı. NMR spektrum sonuçlarına göre 8-10 nolu fraksiyonların **4** nolu bileşik, 12-18 fraksiyonların ise **3** nolu bileşik olduğu belirlendi.

Bu reaksiyon şartlarında **3** nolu bileşik % 82 verimle, **4** nolu bileşik ise % 10'luk bir verimle elde edildi.

Katalizör olarak Selit kullanıldığında ve reaksiyon şartları 80 °C, 350 W olarak değiştirildiğinde ise; **4** nolu bileşik % 84 verimle, **3** nolu bileşik ise % 12'lik bir verimle elde edildi.

Bir başka katalizör olarak NaHSO₄-SiO₂ kullanıldığında, 110 °C, 700 W reaksiyon şartlarında **3** nolu bileşik % 76'luk bir verimle, **4** nolu bileşik % 14 verimle ve reaksiyon şartları 80 °C, 350 W olarak değiştirildiğinde ise, **4** nolu bileşik % 68'luk bir verimle, **3** nolu bileşik % 22'lik bir verimle elde edildi.

3 Nolu Bileşik

Miktar (g)	: 1,64
Verim (%)	: 82
R _f	: 0.67 (etilasetat-metanol, 3:0.5)
Erime noktası (°C)	: 120-123
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 11
APT Spektrumu	: Ek şekil 12
COSY Spektrumu	: Ek şekil 13
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 14
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 15

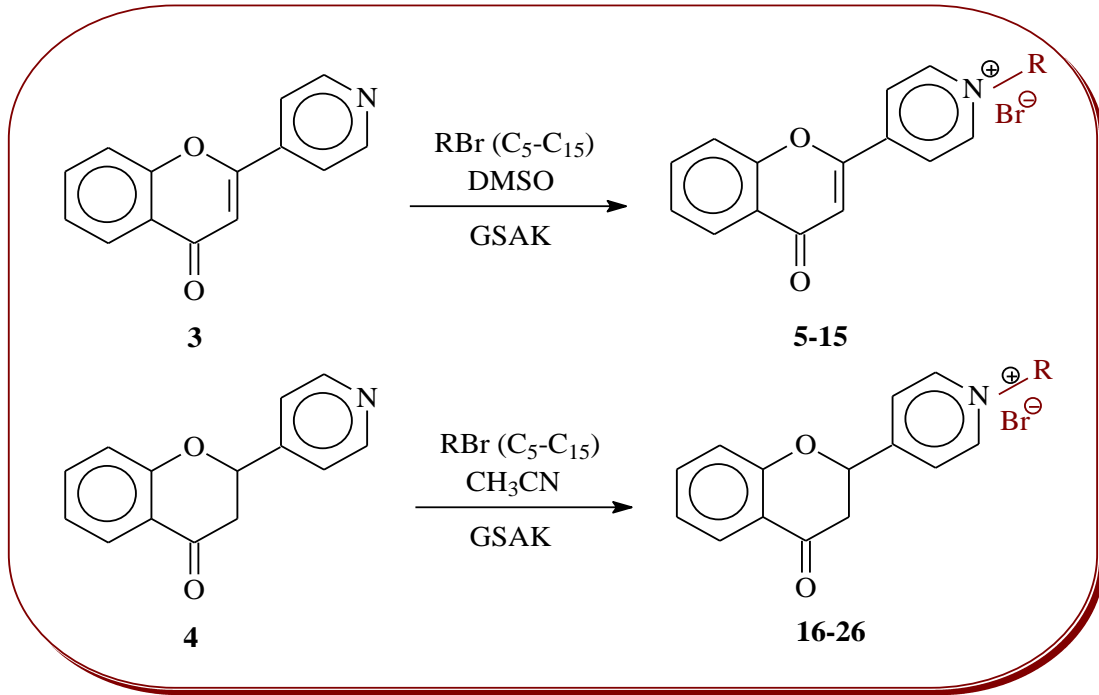
4 Nolu Bileşik

Miktar (g)	: 1.68
Verim (%)	: 84
R _f	: 0.50 (etilasetat-metanol, 3:0.1)
Erime noktası (°C)	: 143-146
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 16

APT Spektrumu	: Ek şekil 17
COSY Spektrumu	: Ek şekil 18
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 19
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 20

2.3.3. 5-26 Nolu Bileşiklerin Sentezi

5-26 Nolu bileşiklerin sentezlenmesinde **3-4** nolu bileşikler başlangıç bileşikleri olarak kullanılmıştır. Bu bileşikler tek tek n-alkil bromürler (bromopentan, bromoheksan, bromoheptan, bromooktan, bromononan, bromodekan, bromoundekan, bromododekan, bromotridekan, bromotetradekan, bromopentadekan) ile reaksiyona sokularak azot atomları üzerinden alkilasyon reaksiyonları gerçekleştirilmeye çalışılmıştır. Reaksiyonlara ait genel reaksiyon denklemi Şekil 14' te verilmiştir.



Şekil 14. **5-26** Nolu bileşiklere ait genel reaksiyon denklemi

5 Nolu Bileşğin Sentezi:

Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine 0.2 g (0.9 mmol) 2-piridin-4-il-4*H*-kromen-4-on bileşiği ile 0,136 g (0.9 mmol) 1-Bromopentan ilave edildi ve 30 mL dimetil sülfoksitte çözüldü. Reaksiyon 60 °C sıcaklıkta ve 3 saat süreyle geri soğutucu altında ısıtılarak gerçekleştirildi. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti düşük basınç altında buharlaştırıldı ve kalan karışım KK ile bazik silika üzerinden saflaştırıldı. KK' da çözücü sistemi olarak sırası ile hegzan: 30 mL, hegzan-eter: 40 mL(3:2), 40 mL(2:3), eter: 30 mL, eter-etilasetat: 50 mL(4:1), 50 mL(2:3), 40 mL(1:1), 40 mL(1:3), etilasetat: 40 mL, etilasetat-metanol: 40 mL(4:1), 40 mL(3:2) kullanıldı. İTK ile kontrol edilerek 14-22. fraksiyonlar alındı.

Miktar (mg)	:106
Verim (%)	: 53
R _f	: 0.60 (metanol-su, 3:1)
Erime noktası (°C)	: 159-162
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 21
APT Spektrumu	: Ek şekil 22
COSY Spektrumu	: Ek şekil 23
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 24
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 25

6 Nolu Bileşğin Sentezi:

Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine 0.2 g (0.9 mmol) 2-piridin-4-il-4*H*-kromen-4-on bileşiği ile 0,149 g (0.9 mmol) 1-Bromoheksan ilave edildi ve 30 mL dimetil sülfoksitte çözüldü. Reaksiyon 60 °C sıcaklıkta ve 3 saat süreyle geri soğutucu altında ısıtılarak gerçekleştirildi. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti düşük basınç altında buharlaştırıldı ve kalan karışım KK ile bazik silika üzerinden saflaştırıldı. KK' da çözücü sistemi olarak sırası ile hegzan: 30 mL, hegzan-eter: 40 mL(3:2), 40 mL(2:3), eter: 30 mL, eter-etilasetat: 50 mL(4:1), 50 mL(2:3), 40 mL(1:1), 40 mL(1:3), etilasetat: 40 mL, etilasetat-metanol: 40 mL(4:1), 40 mL(3:2) kullanıldı. İTK ile kontrol edilerek 14-22. fraksiyonlar alındı.

Miktar (mg)	: 100
Verim (%)	: 50
R _f	: 0.74 (metanol-su, 3:0.5)

Erime noktası ($^{\circ}$ C)	: 90-93
1 H NMR Spektrumu	: Ek şekil 26
APT Spektrumu	: Ek şekil 27
COSY Spektrumu	: Ek şekil 28
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 29
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 30

7 Nolu Bileşiğin Sentezi:

Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine 0.2 g (0.9 mmol) 2-piridin-4-il-4*H*-kromen-4-on bileşiği ile 0,161 g (0.9 mmol) 1-Bromoheptan ilave edildi ve 30 mL dimetil sülfoksitte çözüldü. Reaksiyon 60 $^{\circ}$ C sıcaklıkta ve 3 saat süreyle geri soğutucu altında ısıtılarak gerçekleştirildi. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti düşük basınç altında buharlaştırıldı ve kalan karışım KK ile bazik silika üzerinden saflaştırıldı. KK' da çözücü sistemi olarak sırası ile hegzan: 30 mL, hegzan-eter: 40 mL(3:2), 40 mL(2:3), eter: 30 mL, eter-etilasetat: 50 mL(4:1), 50 mL(2:3), 40 mL(1:1), 40 mL(1:3), etilasetat: 40 mL, etilasetat-metanol: 40 mL(4:1), 40 mL(3:2) kullanıldı. İTK ile kontrol edilerek 14-22. fraksiyonlar alındı.

Miktar (mg)	: 148
Verim (%)	: 74
R _f	: 0.65 (metanol-su, 3:0.5)
Erime noktası ($^{\circ}$ C)	: 184-187
1 H NMR Spektrumu	: Ek şekil 31
APT Spektrumu	: Ek şekil 32
COSY Spektrumu	: Ek şekil 33
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 34
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 35

8 Nolu Bileşiğin Sentezi:

Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine 0.2 g (0.9 mmol) 2-piridin-4-il-4*H*-kromen-4-on bileşiği ile 0,174 g (0.9 mmol) 1-Bromooktan ilave edildi ve 30 mL dimetil sülfoksitte çözüldü. Reaksiyon 60 $^{\circ}$ C sıcaklıkta ve 3 saat süreyle geri soğutucu altında ısıtılarak gerçekleştirildi. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti düşük basınç altında buharlaştırıldı ve kalan karışım KK ile bazik silika üzerinden saflaştırıldı.

KK' da çözücü sistemi olarak sırası ile hegzan: 30 mL, hegzan-eter: 40 mL(3:2), 40 mL(2:3), eter: 30 mL, eter-etilasetat: 50 mL(4:1), 50 mL(2:3), 40 mL(1:1), 40 mL(1:3), etilasetat: 40 mL, etilasetat-metanol: 40 mL(4:1), 40 mL(3:2) kullanıldı. İTK ile kontrol edilerek 14-22. fraksiyonlar alındı.

Miktar (mg)	: 110
Verim (%)	: 55
R _f	: 0.68 (metanol-su, 3:0.5)
Erime noktası (°C)	: 104-107
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 36
APT Spektrumu	: Ek şekil 37
COSY Spektrumu	: Ek şekil 38
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 39
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 40

9 Nolu Bileşiğin Sentezi:

Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine 0.2 g (0.9 mmol) 2-piridin-4-il-4*H*-kromen-4-on bileşiği ile 0,186 g (0.9 mmol) 1-Bromononan ilave edildi ve 30 mL dimetil sülfoksitte çözüldü. Reaksiyon 60 °C sıcaklıkta ve 3 saat süreyle geri soğutucu altında ısıtılarak gerçekleştirildi. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti düşük basınç altında buharlaştırıldı ve kalan karışım KK ile bazik silika üzerinden saflaştırıldı. KK' da çözücü sistemi olarak sırası ile hegzan: 30 mL, hegzan-eter: 40 mL(3:2), 40 mL(2:3), eter: 30 mL, eter-etilasetat: 50 mL(4:1), 50 mL(2:3), 40 mL(1:1), 40 mL(1:3), etilasetat: 40 mL, etilasetat-metanol: 40 mL(4:1), 40 mL(3:2) kullanıldı. İTK ile kontrol edilerek 14-22. fraksiyonlar alındı.

Miktar (mg)	: 160
Verim (%)	: 80
R _f	: 0.66 (metanol-su, 3:0.5)
Erime noktası (°C)	: 166-169
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 41
APT Spektrumu	: Ek şekil 42
COSY Spektrumu	: Ek şekil 43
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 44
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 45

10 Nolu Bileşimin Sentezi:

Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine 0.2 g (0.9 mmol) 2-piridin-4-il-4*H*-kromen-4-on bileşiği ile 0,199 g (0.9 mmol) 1-Bromodekan ilave edildi ve 30 mL dimetil sülfoksitte çözüldü. Reaksiyon 60 °C sıcaklıkta ve 3 saat süreyle geri soğutucu altında ısıtılarak gerçekleştirildi. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti düşük basınç altında buharlaştırıldı ve kalan karışım KK ile bazik silika üzerinden saflaştırıldı. KK' da çözücü sistemi olarak sırası ile hegzan: 30 mL, hegzan-eter: 40 mL(3:2), 40 mL(2:3), eter: 30 mL, eter-etilasetat: 50 mL(4:1), 50 mL(2:3), 40 mL(1:1), 40 mL(1:3), etilasetat: 40 mL, etilasetat-metanol: 40 mL(4:1), 40 mL(3:2) kullanıldı. İTK ile kontrol edilerek 14-22. fraksiyonlar alındı.

Miktar (mg)	: 86
Verim (%)	: 43
R _f	: 0.70 (metanol-su, 3:1)
Erime noktası (°C)	: 179-182
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 46
APT Spektrumu	: Ek şekil 47
COSY Spektrumu	: Ek şekil 48
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 49
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 50

11 Nolu Bileşimin Sentezi:

Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine 0.2 g (0.9 mmol) 2-piridin-4-il-4*H*-kromen-4-on bileşiği ile 0,212 g (0.9 mmol) 1-Bromoundekan ilave edildi ve 30 mL dimetil sülfoksitte çözüldü. Reaksiyon 60 °C sıcaklıkta ve 3 saat süreyle geri soğutucu altında ısıtılarak gerçekleştirildi. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti düşük basınç altında buharlaştırıldı ve kalan karışım KK ile bazik silika üzerinden saflaştırıldı. KK' da çözücü sistemi olarak sırası ile hegzan: 30 mL, hegzan-eter: 40 mL(3:2), 40 mL(2:3), eter: 30 mL, eter-etilasetat: 50 mL(4:1), 50 mL(2:3), 40 mL(1:1), 40 mL(1:3), etilasetat: 40 mL, etilasetat-metanol: 40 mL(4:1), 40 mL(3:2) kullanıldı. İTK ile kontrol edilerek 14-22. fraksiyonlar alındı.

Miktar (mg)	: 150
Verim (%)	: 75

R _f	: 0.66 (metanol-su, 3:0.5)
Erime noktası (°C)	: 186-189
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 51
APT Spektrumu	: Ek şekil 52
COSY Spektrumu	: Ek şekil 53
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 54
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 55

12 Nolu Bileşiğin Sentezi:

Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine 0.2 g (0.9 mmol) 2-piridin-4-il-4*H*-kromen-4-on bileşiği ile 0,224 g (0.9 mmol) 1-Bromododekan ilave edildi ve 30 mL dimetil sülfoksitte çözüldü. Reaksiyon 60 °C sıcaklıkta ve 3 saat süreyle geri soğutucu altında ısıtılarak gerçekleştirildi. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti düşük basınç altında buharlaştırıldı ve kalan karışım KK ile bazik silika üzerinden saflaştırıldı. KK' da çözücü sistemi olarak sırası ile hegzan: 30 mL, hegzan-eter: 40 mL(3:2), 40 mL(2:3), eter: 30 mL, eter-etilasetat: 50 mL(4:1), 50 mL(2:3), 40 mL(1:1), 40 mL(1:3), etilasetat: 40 mL, etilasetat-metanol: 40 mL(4:1), 40 mL(3:2) kullanıldı. İTK ile kontrol edilerek 14-22. fraksiyonlar alındı.

Miktar (mg)	: 190
Verim (%)	: 95
R _f	: 0.58 (metanol-su, 3:0.5)
Erime noktası (°C)	: 140-143
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 56
APT Spektrumu	: Ek şekil 57
COSY Spektrumu	: Ek şekil 58
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 59
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 60

13 Nolu Bileşiğin Sentezi:

Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine 0.2 g (0.9 mmol) 2-piridin-4-il-4*H*-kromen-4-on bileşiği ile 0,237 g (0.9 mmol) 1-Bromotridekan ilave edildi ve 30 mL dimetil sülfoksitte çözüldü. Reaksiyon 60 °C sıcaklıkta ve 3 saat süreyle geri soğutucu altında ısıtılarak gerçekleştirildi. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti düşük

basınç altında buharlaştırıldı ve kalan karışım KK ile bazik silika üzerinden saflaştırıldı. KK' da çözücü sistemi olarak sırası ile hegzan: 30 mL, hegzan-eter: 40 mL(3:2), 40 mL(2:3), eter: 30 mL, eter-etilasetat: 50 mL(4:1), 50 mL(2:3), 40 mL(1:1), 40 mL(1:3), etilasetat: 40 mL, etilasetat-metanol: 40 mL(4:1), 40 mL(3:2) kullanıldı. İTK ile kontrol edilerek 14-22. fraksiyonlar alındı.

Miktar (mg)	: 152
Verim (%)	: 76
R _f	: 0.63 (metanol-su, 3:0.5)
Erime noktası (°C)	: Yağimsı
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 61
APT Spektrumu	: Ek şekil 62
COSY Spektrumu	: Ek şekil 63
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 64
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 65

14 Nolu Bileşiğin Sentezi:

Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine 0.2 g (0.9 mmol) 2-piridin-4-il-4*H*-kromen-4-on bileşiği ile 0,249 g (0.9 mmol) 1-Bromotetradekan ilave edildi ve 30 mL dimetil sülfoksitte çözüldü. Reaksiyon 60 °C sıcaklıkta ve 3 saat süreyle geri soğutucu altında ısıtılarak gerçekleştirildi. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti düşük basınç altında buharlaştırıldı ve kalan karışım KK ile bazik silika üzerinden saflaştırıldı. KK' da çözücü sistemi olarak sırası ile hegzan: 30 mL, hegzan-eter: 40 mL(3:2), 40 mL(2:3), eter: 30 mL, eter-etilasetat: 50 mL(4:1), 50 mL(2:3), 40 mL(1:1), 40 mL(1:3), etilasetat: 40 mL, etilasetat-metanol: 40 mL(4:1), 40 mL(3:2) kullanıldı. İTK ile kontrol edilerek 14-22. fraksiyonlar alındı.

Miktar (mg)	: 84
Verim (%)	: 42
R _f	: 0.63 (metanol-su, 3:0.5)
Erime noktası (°C)	: 197-200
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 66
APT Spektrumu	: Ek şekil 67
COSY Spektrumu	: Ek şekil 68
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 69

FT-IR Spektrumu : Ek şekil 70

15 Nolu Bileşiğin Sentezi:

Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine 0.2 g (0.9 mmol) 2-piridin-4-il-4*H*-kromen-4-on bileşiği ile 0,262 g (0.9 mmol) 1-Bromopentadekan ilave edildi ve 30 mL dimetil sülfoksitte çözüldü. Reaksiyon 60 °C sıcaklıkta ve 3 saat süreyle geri soğutucu altında ısıtılarak gerçekleştirildi. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti düşük basınç altında buharlaştırıldı ve kalan karışım KK ile bazik silika üzerinden saflaştırıldı. KK' da çözücü sistemi olarak sırası ile hegzan: 30 mL, hegzan-eter: 40 mL(3:2), 40 mL(2:3), eter: 30 mL, eter-etilasetat: 50 mL(4:1), 50 mL(2:3), 40 mL(1:1), 40 mL(1:3), etilasetat: 40 mL, etilasetat-metanol: 40 mL(4:1), 40 mL(3:2) kullanıldı. İTK ile kontrol edilerek 14-22. fraksiyonlar alındı.

Miktar (mg)	: 126
Verim (%)	: 63
R _f	: 0.63 (metanol-su, 3:0.5)
Erime noktası (°C)	: 178-181
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 71
APT Spektrumu	: Ek şekil 72
COSY Spektrumu	: Ek şekil 73
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 74
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 75

16 Nolu Bileşiğin Sentezi:

Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine 0.2 g (0.9 mmol) 2-piridin-4-il-2,3-dihidro-4*H*-kromen-4-on bileşiği ile 0,136 g (0.9 mmol) 1-Bromopentan ilave edildi ve 30 mL asetonitrilde çözüldü. Reaksiyon 60 °C sıcaklıkta ve 10 saat süreyle geri soğutucu altında ısıtılarak gerçekleştirildi. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti düşük basınç altında buharlaştırıldı ve kalan karışım KK ile asidik silika üzerinden saflaştırıldı. KK' da çözücü sistemi olarak sırası ile hegzan: 30 mL, hegzan-kloroform: 40 mL(3:2), 40 mL(1:1), 40 mL(2:3), kloroform: 30 mL, kloroform-aseton: 50 mL(4:1), 50 mL(2:3), 40 mL(1:1), 40 mL(1:3), aseton: 30 mL) kullanıldı. İTK ile kontrol edilerek 15-20. fraksiyonlar alındı.

Miktar (mg)	: 130
Verim (%)	: 65
R _f	: 0.65 (metanol-su, 3:1)
Erime noktası (°C)	: Yağimsı
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 76
APT Spektrumu	: Ek şekil 77
COSY Spektrumu	: Ek şekil 78
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 79
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 80

17 Nolu Bileşiğin Sentezi:

Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine 0.2 g (0.9 mmol) 2-piridin-4-il-2,3-dihidro-4H-kromen-4-on bileşiği ile 0,149 g (0.9 mmol) 1-Bromoheksan ilave edildi ve 30 mL asetonitrilde çözüldü. Reaksiyon 60 °C sıcaklıkta ve 10 saat süreyle geri soğutucu altında ısıtılarak gerçekleştirildi. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti düşük basınç altında buharlaştırıldı ve kalan karışım KK ile asidik silika üzerinden saflaştırıldı. KK' da çözücü sistemi olarak sırası ile hegzan: 30 mL, hegzan-kloroform: 40 mL(3:2), 40 mL(1:1), 40 mL(2:3), kloroform: 30 mL, kloroform-aseton: 50 mL(4:1), 50 mL(2:3), 40 mL(1:1), 40 mL(1:3), aseton: 30 mL) kullanıldı. İTK ile kontrol edilerek 15-20. fraksiyonlar alındı.

Miktar (mg)	: 164
Verim (%)	: 82
R _f	: 0.72 (metanol-su, 3:1)
Erime noktası (°C)	: Yağimsı
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 81
APT Spektrumu	: Ek şekil 82
COSY Spektrumu	: Ek şekil 83
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 84
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 85

18 Nolu Bileşiğin Sentezi:

Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine 0.2 g (0.9 mmol) 2-piridin-4-il-2,3-dihidro-4H-kromen-4-on bileşiği ile 0,161 g (0.9 mmol) 1-Bromoheptan ilave edildi ve 30 mL

asetonitrilde çözüldü. Reaksiyon 60 °C sıcaklıkta ve 10 saat süreyle geri soğutucu altında ısıtılarak gerçekleştirildi. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti düşük basınç altında buharlaştırıldı ve kalan karışım KK ile asidik silika üzerinden saflaştırıldı. KK' da çözücü sistemi olarak sırası ile hegzan: 30 mL, hegzan-kloroform: 40 mL(3:2), 40 mL(1:1), 40 mL(2:3), kloroform: 30 mL, kloroform-aseton: 50 mL(4:1), 50 mL(2:3), 40 mL(1:1), 40 mL(1:3), aseton: 30 mL) kullanıldı. İTK ile kontrol edilerek 15-20. fraksiyonlar alındı.

Miktar (mg)	: 170
Verim (%)	: 85
R _f	: 0.87 (metanol-su, 3:1)
Erime noktası (°C)	: Yağimsı
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 86
APT Spektrumu	: Ek şekil 87
COSY Spektrumu	: Ek şekil 88
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 89
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 90

19 Nolu Bileşiğin Sentezi:

Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine 0.2 g (0.9 mmol) 2-piridin-4-il-2,3-dihidro-4H-kromen-4-on bileşiği ile 0,174 g (0.9 mmol) 1-Bromooktan ilave edildi ve 30 mL asetonitrilde çözüldü. Reaksiyon 60 °C sıcaklıkta ve 10 saat süreyle geri soğutucu altında ısıtılarak gerçekleştirildi. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti düşük basınç altında buharlaştırıldı ve kalan karışım KK ile asidik silika üzerinden saflaştırıldı. KK' da çözücü sistemi olarak sırası ile hegzan: 30 mL, hegzan-kloroform: 40 mL(3:2), 40 mL(1:1), 40 mL(2:3), kloroform: 30 mL, kloroform-aseton: 50 mL(4:1), 50 mL(2:3), 40 mL(1:1), 40 mL(1:3), aseton: 30 mL) kullanıldı. İTK ile kontrol edilerek 15-20. fraksiyonlar alındı.

Miktar (mg)	: 140
Verim (%)	: 70
R _f	: 0.78 (metanol-su, 3:1)
Erime noktası (°C)	: Yağimsı
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 91

APT Spektrumu	: Ek şekil 92
COSY Spektrumu	: Ek şekil 93
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 94
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 95

20 Nolu Bileşiğin Sentezi:

Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine 0.2 g (0.9 mmol) 2-piridin-4-il-2,3-dihidro-4*H*-kromen-4-on bileşiği ile 0,186 g (0.9 mmol) 1-Bromononan ilave edildi ve 30 mL asetonitrilde çözüldü. Reaksiyon 60 °C sıcaklıkta ve 10 saat süreyle geri soğutucu altında ısıtılarak gerçekleştirildi. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti düşük basınç altında buharlaştırıldı ve kalan karışım KK ile asidik silika üzerinden saflaştırıldı. KK' da çözücü sistemi olarak sırası ile hegzan: 30 mL, hegzan-kloroform: 40 mL(3:2), 40 mL(1:1), 40 mL(2:3), kloroform: 30 mL, kloroform-aseton: 50 mL(4:1), 50 mL(2:3), 40 mL(1:1), 40 mL(1:3), aseton: 30 mL) kullanıldı. İTK ile kontrol edilerek 15-20. fraksiyonlar alındı.

Miktar (mg)	:130
Verim (%)	: 65
R _f	: 0.78 (metanol-su, 3:1)
Erime noktası (°C)	: Yağimsı
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 96
APT Spektrumu	: Ek şekil 97
COSY Spektrumu	: Ek şekil 98
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 99
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 100

21 Nolu Bileşiğin Sentezi:

Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine 0.2 g (0.9 mmol) 2-piridin-4-il-2,3-dihidro-4*H*-kromen-4-on bileşiği ile 0,199 g (0.9 mmol) 1-Bromodekan ilave edildi ve 30 mL asetonitrilde çözüldü. Reaksiyon 60 °C sıcaklıkta ve 10 saat süreyle geri soğutucu altında ısıtılarak gerçekleştirildi. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti düşük basınç altında buharlaştırıldı ve kalan karışım KK ile asidik silika üzerinden saflaştırıldı. KK' da çözücü sistemi olarak sırası ile hegzan: 30 mL, hegzan-kloroform: 40 mL(3:2), 40 mL(1:1), 40 mL(2:3), kloroform: 30 mL, kloroform-aseton: 50 mL(4:1), 50 mL(2:3), 40

mL(1:1), 40 mL(1:3), aseton: 30 mL) kullanıldı. İTK ile kontrol edilerek 15-20. fraksiyonlar alındı.

Miktar (mg)	: 120
Verim (%)	: 60
R _f	: 0.80(metanol-su, 3:1)
Erime noktası (°C)	: Yağimsı
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 101
APT Spektrumu	: Ek şekil 102
COSY Spektrumu	: Ek şekil 103
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 104
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 105

22 Nolu Bileşiğin Sentezi:

Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine 0.2 g (0.9 mmol) 2-piridin-4-il-2,3-dihidro-4H-kromen-4-on bileşiği ile 0,212 g (0.9 mmol) 1-Bromoundekan ilave edildi ve 30 mL asetonitrilde çözüldü. Reaksiyon 60 °C sıcaklıkta ve 10 saat süreyle geri soğutucu altında ısıtılarak gerçekleştirildi. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti düşük basınç altında buharlaştırıldı ve kalan karışım KK ile asidik silika üzerinden saflaştırıldı. KK' da çözücü sistemi olarak sırası ile hegzan: 30 mL, hegzan-kloroform: 40 mL(3:2), 40 mL(1:1), 40 mL(2:3), kloroform: 30 mL, kloroform-aseton: 50 mL(4:1), 50 mL(2:3), 40 mL(1:1), 40 mL(1:3), aseton: 30 mL) kullanıldı. İTK ile kontrol edilerek 15-20. fraksiyonlar alındı.

Miktar (mg)	: 144
Verim (%)	: 72
R _f	: 0.83 (metanol-su, 3:1)
Erime noktası (°C)	: Yağimsı
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 106
APT Spektrumu	: Ek şekil 107
COSY Spektrumu	: Ek şekil 108
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 109
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 110

23 Nolu Bileşğin Sentezi:

Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine 0.2 g (0.9 mmol) 2-piridin-4-il-2,3-dihidro-4H-kromen-4-on bileşiği ile 0,224 g (0.9 mmol) 1-Bromododekan ilave edildi ve 30 mL asetonitrilde çözüldü. Reaksiyon 60 °C sıcaklıkta ve 10 saat süreyle geri soğutucu altında ısıtılarak gerçekleştirildi. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti düşük basınç altında buharlaştırıldı ve kalan karışım KK ile asidik silika üzerinden saflaştırıldı. KK' da çözücü sistemi olarak sırası ile hegzan: 30 mL, hegzan-kloroform: 40 mL(3:2), 40 mL(1:1), 40 mL(2:3), kloroform: 30 mL, kloroform-aseton: 50 mL(4:1), 50 mL(2:3), 40 mL(1:1), 40 mL(1:3), aseton: 30 mL) kullanıldı. İTK ile kontrol edilerek 15-20. fraksiyonlar alındı.

Miktar (mg)	:130
Verim (%)	: 65
R _f	: 0.83(metanol-su, 3:1)
Erime noktası (°C)	: Yağimsı
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 111
APT Spektrumu	: Ek şekil 112
COSY Spektrumu	: Ek şekil 113
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 114
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 115

24 Nolu Bileşğin Sentezi:

Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine 0.2 g (0.9 mmol) 2-piridin-4-il-2,3-dihidro-4H-kromen-4-on bileşiği ile 0,237 g (0.9 mmol) 1-Bromotridekan ilave edildi ve 30 mL asetonitrilde çözüldü. Reaksiyon 60 °C sıcaklıkta ve 10 saat süreyle geri soğutucu altında ısıtılarak gerçekleştirildi. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti düşük basınç altında buharlaştırıldı ve kalan karışım KK ile asidik silika üzerinden saflaştırıldı. KK' da çözücü sistemi olarak sırası ile hegzan: 30 mL, hegzan-kloroform: 40 mL(3:2), 40 mL(1:1), 40 mL(2:3), kloroform: 30 mL, kloroform-aseton: 50 mL(4:1), 50 mL(2:3), 40 mL(1:1), 40 mL(1:3), aseton: 30 mL) kullanıldı. İTK ile kontrol edilerek 15-20. fraksiyonlar alındı.

Miktar (mg)	: 138
Verim (%)	: 69

R _f	: 0.83 (metanol-su, 3:1)
Erime noktası (°C)	: Yağimsı
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 116
APT Spektrumu	: Ek şekil 117
COSY Spektrumu	: Ek şekil 118
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 119
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 120

25 Nolu Bileşiğin Sentezi:

Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine 0.2 g (0.9 mmol) 2-piridin-4-il-2,3-dihidro-4*H*-kromen-4-on bileşiği ile 0,249 g (0.9 mmol) 1-Bromotetradekan ilave edildi ve 30 mL asetonitrilde çözüldü. Reaksiyon 60 °C sıcaklıkta ve 10 saat süreyle geri soğutucu altında ısıtılarak gerçekleştirildi. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti düşük basınç altında buharlaştırıldı ve kalan karışım KK ile asidik silika üzerinden saflaştırıldı. KK' da çözücü sistemi olarak sırası ile hegzan: 30 mL, hegzan-kloroform: 40 mL(3:2), 40 mL(1:1), 40 mL(2:3), kloroform: 30 mL, kloroform-aseton: 50 mL(4:1), 50 mL(2:3), 40 mL(1:1), 40 mL(1:3), aseton: 30 mL) kullanıldı. İTK ile kontrol edilerek 15-20. fraksiyonlar alındı.

Miktar (mg)	: 164
Verim (%)	: 82
R _f	: 0.74 (metanol-su, 3:1)
Erime noktası (°C)	: Yağimsı
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 121
APT Spektrumu	: Ek şekil 122
COSY Spektrumu	: Ek şekil 123
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 124
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 125

26 Nolu Bileşiğin Sentezi:

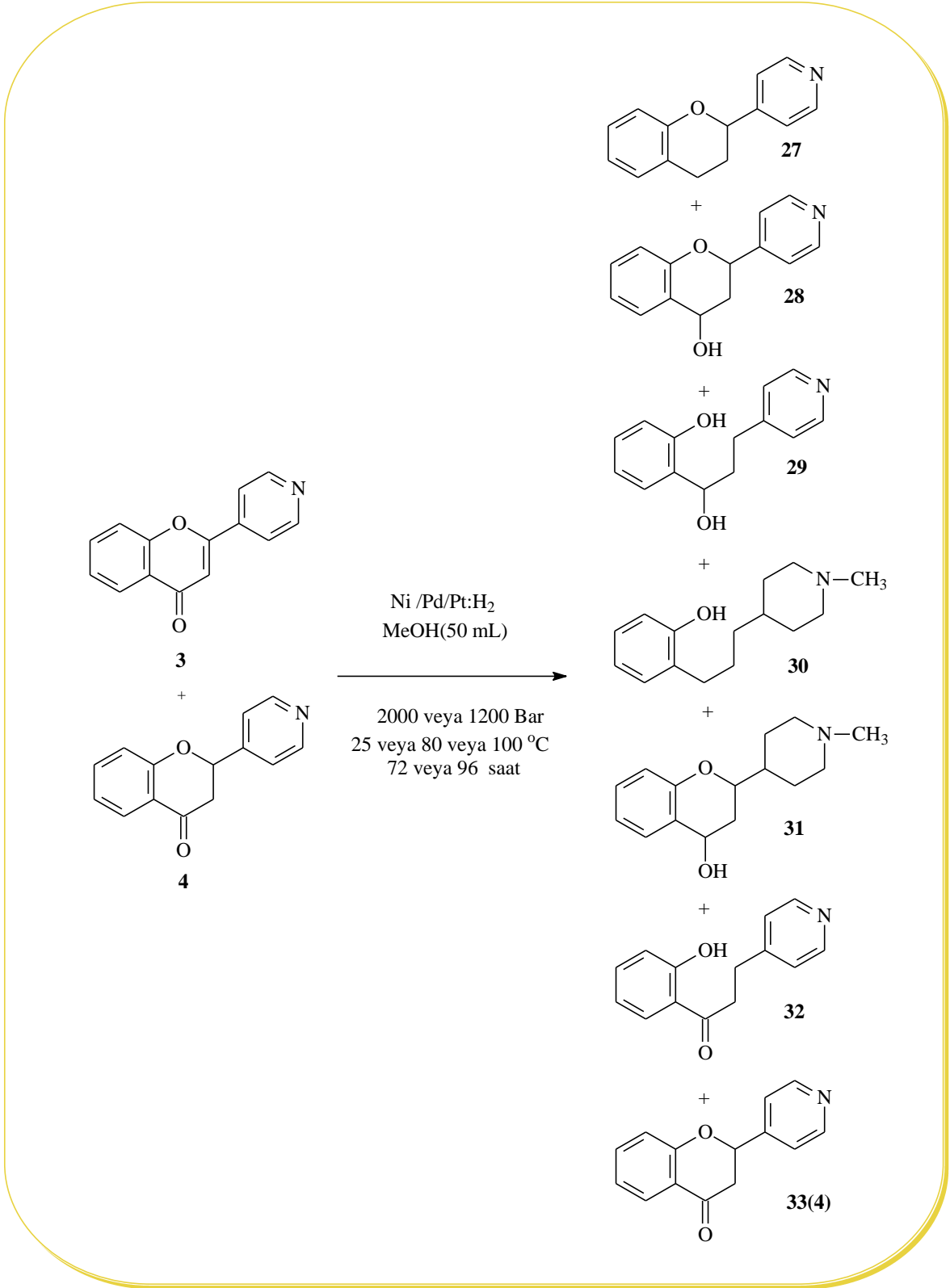
Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine 0.2 g (0.9 mmol) 2-piridin-4-il-2,3-dihidro-4*H*-kromen-4-on bileşiği ile 0,262 g (0.9 mmol) 1-Bromopentadekan ilave edildi ve 30 mL asetonitrilde çözüldü. Reaksiyon 60 °C sıcaklıkta ve 10 saat süreyle geri soğutucu altında ısıtılarak gerçekleştirildi. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti düşük

basınç altında buharlaştırıldı ve kalan karışım KK ile asidik silika üzerinden saflaştırıldı. KK' da çözücü sistemi olarak sırası ile hegzan: 30 mL, hegzan-kloroform: 40 mL(3:2), 40 mL(1:1), 40 mL(2:3), kloroform: 30 mL, kloroform-aseton: 50 mL(4:1), 50 mL(2:3), 40 mL(1:1), 40 mL(1:3), aseton: 30 mL) kullanıldı. İTK ile kontrol edilerek 15-20. fraksiyonlar alındı.

Miktar (mg)	: 150
Verim (%)	: 75
R _f	: 0.78 (metanol-su, 3:1)
Erime noktası (°C)	: Yağimsı
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 126
APT Spektrumu	: Ek şekil 127
COSY Spektrumu	: Ek şekil 128
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 129
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 130

2.3.4. 27-33 Nolu Bileşiklerin Sentezlenmesi

27-33 Nolu bileşiklerin sentezlenmesinde başlangıç bileşikleri olarak **3-4** nolu bileşikler kullanılmıştır. Sentezlenen azaflavon ve azaflavanon (**3-4** nolu) bileşiklerinin yüksek basınç ve sıcaklıkta farklı katalizörler (Pt/C:H₂, Pd/C:H₂, Ni/C:H₂) ve çözücülerle katalitik hidrojenasyon reaksiyonu sonucu indirgeme ürünlerinin sentezi gerçekleştirildi. Yapılan çalışmalar sonucunda; bazı reaksiyonlarda herhangi bir ürün elde edilememiş olup, başlangıç maddesi değişmeden kalmıştır. Bazı reaksiyonlarda ise aynı ürün elde edilmiştir. Sonuç olarak 7 adet indirgenme ürünü elde edilmiş olup, bunların saflaştırılmasında kolon kromatografisi ve preparatif ince tabaka kromatografisi teknikleri kullanılmıştır. Reaksiyonlara ait genel reaksiyon denklemi Şekil 15' te verilmiştir.



Şekil 15. 27-33 Nolu bileşiklere ait genel reaksiyon denklemi

27 Nolu Bileşimin Sentezi:

3 nolu bileşik (2 mmol) 50 mL metanol içerisinde çözüldükten sonra 100 bar basınç altında ve 80 °C’ de Ni katalizörlüğünde yüksek basınçlı parr hidrojenasyon cihazında 72 saat süreyle hidrojenasyona tabi tutuldu. Reaksiyon ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilip, reaksiyon sonlandırıldı. Katalizörü, süzülerek uzaklaştırılan karışımın çözücüsü düşük basınç altında buharlaştırıldıktan sonra, karışım 2-3 mL kloroformda çözümlenip bazik preparatif ince tabaka kromatografisi ile saflaştırıldı.

Miktar (mg)	: 320
Verim (%)	: 64
R _f	: 0.33 (metanol-su, 3:1)
Erime noktası (°C)	: Yağimsı
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 131
APT Spektrumu	: Ek şekil 132
COSY Spektrumu	: Ek şekil 133
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 134
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 135

28 Nolu Bileşimin Sentezi:

3 nolu bileşik (2 mmol) 50 mL metanol içerisinde çözüldükten sonra 100 bar basınç altında ve 80 °C’ de Ni katalizörlüğünde yüksek basınçlı parr hidrojenasyon cihazında 72 saat süreyle hidrojenasyona tabi tutuldu. Reaksiyon ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilip, reaksiyon sonlandırıldı. Katalizörü, süzülerek uzaklaştırılan karışımın çözücüsü düşük basınç altında buharlaştırıldıktan sonra, karışım 2-3 mL kloroformda çözümlenip bazik preparatif ince tabaka kromatografisi ile saflaştırıldı.

Miktar (mg)	: 80
Verim (%)	: 16
R _f	: 0.76 (etilasetat)
Erime noktası (°C)	: Yağimsı
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 136
APT Spektrumu	: Ek şekil 137
COSY Spektrumu	: Ek şekil 138
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 139

FT-IR Spektrumu : Ek şekil 140

29 Nolu Bileşiğin Sentezi:

3 nolu bileşik (2 mmol) 50 mL metanol içerisinde çözüldükten sonra 100 bar basınç altında ve 80 °C' de Ni katalizörlüğünde yüksek basınçlı parr hidrojenasyon cihazında 72 saat süreyle hidrojenasyona tabi tutuldu. Reaksiyon ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilip, reaksiyon sonlandırıldı. Katalizörü, süzülerek uzaklaştırılan karışımın çözücüsü düşük basınç altında buharlaştırıldıktan sonra, 2-3 mL kloroformda çözümlü bazik preparatif ince tabaka kromatografisi ile saflaştırıldı.

Miktar (mg)	: 125
Verim (%)	: 25
R _f	: 0.62 (etilasetat)
Erime noktası (° C)	: Yağimsı
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 141
APT Spektrumu	: Ek şekil 142
COSY Spektrumu	: Ek şekil 143
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 144
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 145

30 Nolu Bileşiğin Sentezi:

3 nolu bileşik (2 mmol) 50 mL metanol içerisinde çözüldükten sonra 100 bar basınç altında ve 80 °C' de Ni katalizörlüğünde yüksek basınçlı parr hidrojenasyon cihazında 72 saat süreyle hidrojenasyona tabi tutuldu. Reaksiyon ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilip, reaksiyon sonlandırıldı. Katalizörü, süzülerek uzaklaştırılan karışımın çözücüsü düşük basınç altında buharlaştırıldıktan sonra, 2-3 mL kloroformda çözümlü bazik preparatif ince tabaka kromatografisi ile saflaştırıldı.

Miktar (mg)	: 105
Verim (%)	: 21
R _f	: 0.67 (etilasetat)
Erime noktası (° C)	: Yağimsı
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 146
APT Spektrumu	: Ek şekil 147

COSY Spektrumu	: Ek şekil 148
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 149
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 150

31 Nolu Bileşiğin Sentezi:

3 nolu bileşik (2 mmol) 50 mL metanol içerisinde çözüldükten sonra 100 bar basınç altında ve 80 °C' de Pd katalizörlüğünde yüksek basınçlı parr hidrojenasyon cihazında 96 saat süreyle hidrojenasyona tabi tutuldu. Reaksiyon ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilip, reaksiyon sonlandırıldı. Katalizörü, süzülerek uzaklaştırılan karışımın çözücüsü düşük basınç altında buharlaştırıldıktan sonra, 2-3 mL kloroformda çözülüp bazik preparatif ince tabaka kromatografisi ile saflaştırıldı.

Miktar (mg)	: 90
Verim (%)	: 18
R _f	: 0.30 (metanol-su, 3:1)
Erime noktası (°C)	: Yağimsı
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 151
APT Spektrumu	: Ek şekil 152
COSY Spektrumu	: Ek şekil 153
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 154
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 155

32 Nolu Bileşiğin Sentezi:

3 nolu bileşik (2 mmol) 50 mL metanol içerisinde çözüldükten sonra 100 bar basınç altında ve 100 °C' de Pt katalizörlüğünde yüksek basınçlı parr hidrojenasyon cihazında 72 saat süreyle hidrojenasyona tabi tutuldu. Reaksiyon ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilip, reaksiyon sonlandırıldı. Katalizörü, süzülerek uzaklaştırılan karışımın çözücüsü düşük basınç altında buharlaştırıldıktan sonra, 2-3 mL kloroformda çözülüp KK ile asidik silika üzerinden saflaştırıldı. KK' da çözücü sistemi olarak sırası ile hegzan: 30 mL, hegzan-dietiler: 40 mL(3:2), 40 mL(2:3), dietiler: 30 mL, dietiler-etilasetat: 50 mL(4:1), 50 mL(2:3), 40 mL(1:1), 40 mL(1:3), etilasetat: 30 mL) kullanıldı. İTK ile kontrol edilerek 12-16. fraksiyonlar alındı.

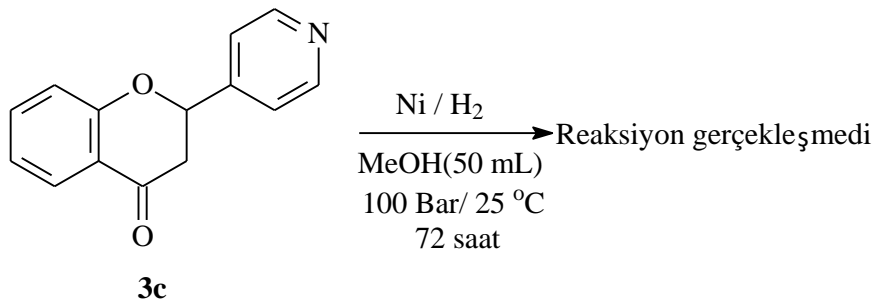
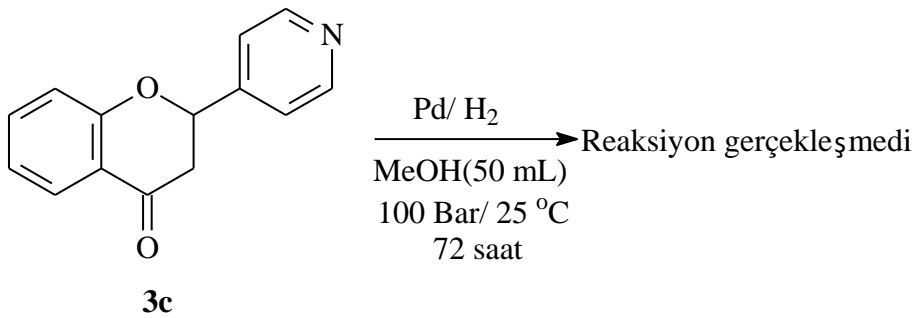
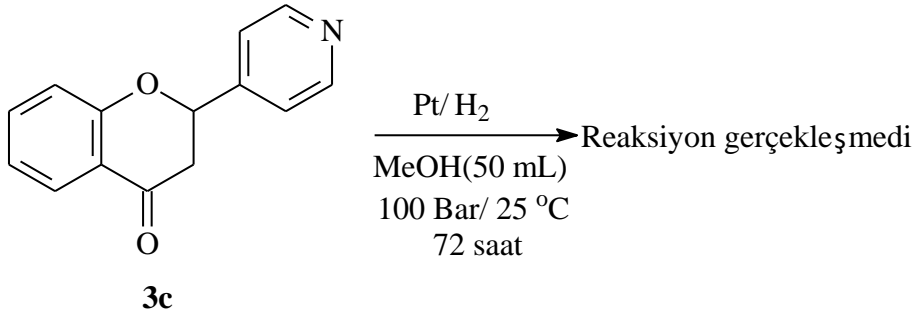
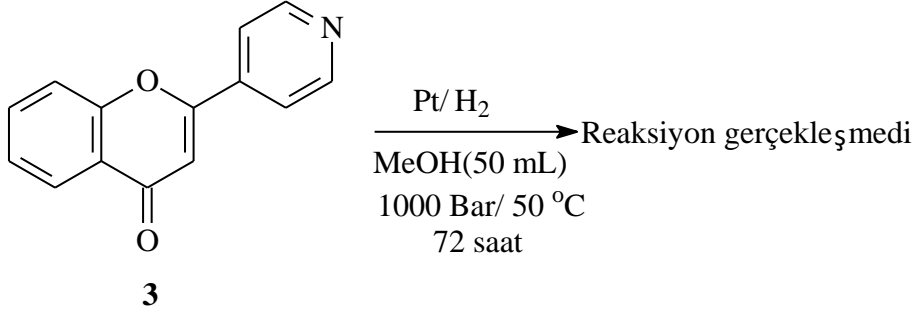
Miktar (mg)	: 360
Verim (%)	: 72
R _f	: 0.80 (etilasetat)
Erime noktası (°C)	: Yağimsı
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 156
APT Spektrumu	: Ek şekil 157
COSY Spektrumu	: Ek şekil 158
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 159
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 160

33 (4) Nolu Bileşiğin Sentezi:

27 nolu bileşik (2 mmol) 50 mL metanol içerisinde çözüldükten sonra 40 bar basınç altında ve 25 °C' de Pd katalizörlüğünde yüksek basınçlı parr hidrojenasyon cihazında 48 saat süreyle hidrojenasyona tabi tutuldu. Reaksiyon ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilip, reaksiyon sonlandırıldı. Katalizörü, süzülerek uzaklaştırılan karışımın çözücüsü düşük basınç altında buharlaştırıldıktan sonra, 2-3 mL kloroformda çözümlenip kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Miktar (mg)	: 380
Verim (%)	: 76
R _f	: 0.50 (etilasetat-metanol, 3:0.1)
Erime noktası (°C)	: 143-146
¹ H NMR Spektrumu	: Ek şekil 16
APT Spektrumu	: Ek şekil 17
COSY Spektrumu	: Ek şekil 18
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek şekil 19
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 20

3 ve **4** nolu bileşiklerin 25-50 °C sıcaklıkta değişik katalizörler kullanılmasına rağmen reaksiyon vermediği tespit edildi. Gerçekleşmeyen bu reaksiyonların başlangıç maddeleri ve şartları aşağıda verilmiştir.



2.4. Antimikrobiyal Aktivitelerin Belirlenmesi

Bu çalışmada sentezlene 32 adet bileşiğe ait antimikrobiyal aktivite tayini MİK (minimum inhibisyon konsantrasyonu) yöntemi kullanılarak, dokuz adet mikroorganizmaya karşı tespit edilmeye çalışılmıştır. Çalışmada kullanılan mikroorganizmalar Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü (Ankara)' dan temin edilmiştir. Bu mikroorganizmalar; *Escherichia coli* (Ec) ATCC 35218, *Yersinia pseudotuberculosis* (Yp) ATCC 911, *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) ATCC 43288, *Enterococcus faecalis* (Ef) ATCC 29212, *Staphylococcus aureus* (Sa) ATCC 25923, *Bacillus cereus* (Bc) 709 Roma, *Mycobacterium smegmatis* (Ms) ATCC 607, *Candida albicans* (Ca) ATCC 60193 ve *Saccharomyces cerevisiae* (Sc) RSKK 251'dir. Standart antibakteriyel ve antifungal ilaçlar olarak sırasıyla Ampicillin (Amp.), Streptomycin (Strep.) ve Fluconazole (Flu.) kullanılmıştır. Stok çözeltilerin hazırlanmasında çözücü olarak DMSO (dimetil sülfoksit) kullanılmış ve çözücü kontrolleri de aynı çözücü kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bileşiklerin antimikrobiyal özellikleri kantitatif olarak Mueller Hinton besiyeri ortamında mikro-seyreltme yöntemi ile test edilmiştir. Bileşiklerin MİK değerlerinin saptanmasında ayrıca çift seyreltme metodu kullanılmıştır [81,82]. Antibakteriyel ve antifungal aktivite tayinlerinde besiyerleri olarak sırasıyla, pH 7.3 olan Mueller-Hinton (MH) (Difco, Detroit, MI) ve pH 7.0 olan tamponlanmış Yeast Nitrogen Base (Difco, Detroit, MI) kullanılmıştır. Testlerin gerçekleştirildiği plakalar 35 ° C' de 48-72 saat inkübe edilerek mikroorganizmaların gelişimleri incelenmiştir. Mikroorganizmaların gelişme göstermedikleri en küçük konsantrasyon değerleri MİK değerleri olarak kabul edilmiştir.

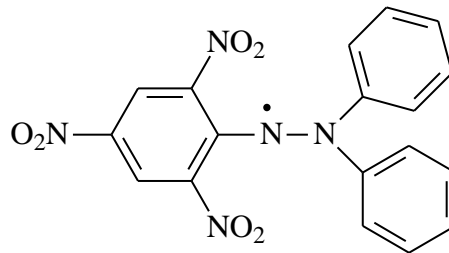
2.5. Antioksidan Aktivitelerin Belirlenmesi

Bu çalışmada literatürde yaygın kullanılan antioksidan tayin yöntemlerinden ikisi seçilmiştir. Bu yapılırken aynı zamanda sentetik numunelerimize uygulanabilir olmasına da dikkat edilmiştir. Bu amaçla literatürde de en fazla çalışmada kullanıldığı tespit edilen DPPH temizleme aktivitesinin uygulanması nisbeten kolay olmuştur [83]. Ancak DPPH testi gibi yağın kullanıma sahip demir indirgeme /antioksidan güç (FRAP) testinin [84,85] çok polar olmayan maddelerimize uygulanırken çıkabilecek çözünürlük sorunlarının önlenmesi için FRAP reaktifindeki polar ortam (normalde sulu) değiştirilerek metanol – su

(3:2) karışımı kullanılmıştır. İki testin sonuçları karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Farklı antioksidan testlerin kullanılma sebebi araştırmalarda kullanılmakta olan değişik antioksidan test yöntemlerindeki reaksiyonların mekanizma ve kinetiklerinin, çözücü ortamlarının, numune bileşik yapısı ve boyutundan etkilenmelerinin ve sıcaklık, pH ve matriks bileşenlerinden etkilenmelerinin aynı olmayışıdır.

2.5.1. DPPH Temizleme Aktivitesi Tayini

DPPH• radikali (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) kararlı bir radikal olup denemelerimizde satın alınan bu radikalın 100 µM'lık metanolik çözeltisi kullanıldı. Denemelerde Cuendet vd. (1997) yöntemi kullanıldı. Sentezlenmiş olan bileşikler ve standartlar (BHT, Troloks, C vitamini) beş değişik konsantrasyonda hazırlandı. Çalışma konsantrasyonları belirlenirken ön deneme yapılarak her bileşik için lineer absorbans – konsantrasyon elde edilebilecek ve IC50 değerinin doğru tespit edilmesini sağlayacak en yüksek konsantrasyon belirlendi ve 1/2 seyreltme oranıyla dört seyreltme yapıldı. Eşit hacimde (750 µL) DPPH• çözeltisi, numune çözeltileri üzerine eklenerek vortekslendi ve oda sıcaklığında 50 dakika inkübasyona bırakıldı. Her bir numune ve standart konsantrasyonu için iki paralel çalışıldı. Ayrıca numune/standartın her bir konsantrasyonu için birer kör (numune/standart + DPPH çözücüsü [metanol]) ve her bir numune çözücüsü için de (kontrol tüpleri [DPPH + numune/standart çözücüsü]) üç paralel çalışıldı. İnkübasyon süresi sonunda DPPH•'ın maksimum absorbans verdiği 517 nm'de absorbanslar okundu. Bulunan absorbanslara karşılık gelen konsantrasyonlar grafiğe geçirilerek SC₅₀ değerleri mg/mL cinsinden hesaplandı. SC₅₀ radikal miktarını yarıya indiren numune konsantrasyonudur. SC₅₀ değerinin bulunması için absorbanslar konsantrasyona karşı grafiğe geçirildi. Maksimum absorbansın yarısına karşılık gelen yani DPPH konsantrasyonunu yarıya düşüren numune konsantrasyonu SC₅₀ değerini vermektedir.



Şekil 16. DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikalinin formülü

2.5.2. Demir (III) İndirgeme / Antioksidan Güç (FRAP) Tayini

Oyaizu (1986) tarafından geliştirilen yöntemle göre indirgeme kuvveti, numunelerin dolaylı olarak toplam indirgeme potansiyelini göstermekte olup $Fe^{+3} \rightarrow Fe^{+2}$ indirgenmesi ile meydana gelen Fe^{+2} , 595 nm'de absorbans veren TPTZ renkli kompleksini oluşturur.

Bu testte önce 1 mg/mL konsantrasyonlardaki numune çözeltileri hazırlandı. Sonra Trolox seri seyreltme yoluyla seyreltilerek 5 farklı konsantrasyon (1000 - 500- 250 - 125- 62,5 μ M) elde edildi.

FRAP reaktifi taze hazırlandı. Numune ve standart çözeltileri için hazırlanan deney tüplerine önce 3'er mL FRAP reaktifi aktarıldı. Numune körü tüplerine FRAP reaktifi yerine çözücüsü olan metanol:su karışımı (3:2) aktarıldı (3 mL); reaktif körü tüplerine ise numune yerine 100'er μ L numune çözücüsü aktarıldı. Numune körü tüpleri dışındaki tüm tüplere tek tek 3.0 mL FRAP reaktifi eklendi. Standart ve numune körü tüplerine 100'er μ L lik çözeltileri pipetlendi ve vorteksledi. Oda sıcaklığında 20 dakika bekletildi. Bu sürenin sonunda ilk pipetlenen tüpten başlanarak 20. dakikası dolan tüp alınıp, plastik küvete aktarıldı ve absorbans 595 nm'de okundu (hepsinin absorbansı saf suya karşı okundu)

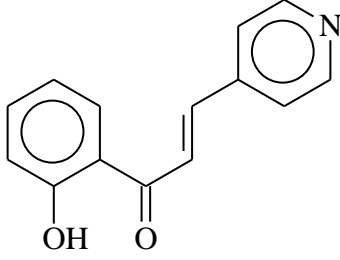
Sonuçlar, indirgeme potansiyeli yüksek ve aynı zamanda standart bir antioksidan madde olan Trolox ile karşılaştırılarak yorumlandı. Konsantrasyona karşı absorbans grafiği çizildi. Bu yöntemde, artan absorbans değeri artan indirgeme kuvvetini gösterir.

FRAP değeri = Numune absorbansının karşılık geldiği Trolox (μ M TEAC)

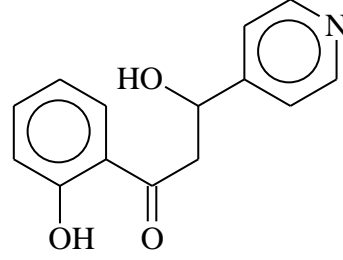
TEAC: Trolox eşdeğeri antioksidan kapasite

3. BULGULAR

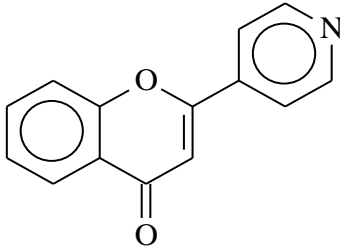
Çalışmanın birinci bölümünde, kalkon bileşiklerine alternatif olarak 2 adet 2'-hidroksi substitue azakalkon benzeri bileşik (1-2) Claisen –Schmidt kondenzasyonu yöntemi ile sentezlenmiştir. Çalışmanın ikinci aşamasında, (1-2) nolu bileşikler kullanılarak, flavonoidlerin homologu olan 2 adet azaflavon ve azaflavanon bileşiklerinin (3-4) mikrodalga yöntemi ile sentezi ve bu bileşiklerden yola çıkılarak da 22 adet olmak üzere *N*-alkil bromür türevi bileşiklerin (5-26) sentezi gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın üçüncü aşamasında ise, sentezlenen (3-4) nolu bileşiklerin Pt/Ni/Pd gibi katalizörler yardımıyla hidrojenasyon cihazı kullanılarak indirgeme reaksiyonları gerçekleştirilmiş olup, 7 adet indirgeme ürünü bileşik (27-33(4)) sentezlenmiştir. Bileşiklere ait formüller ve adlandırmaları aşağıda verilmiştir.



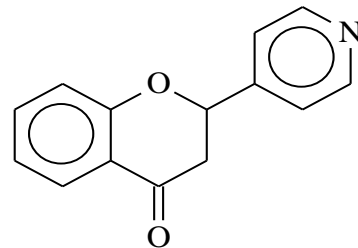
(2E)-1-(2-hidroksifenil)-3-piridin-4-il-prop-2-en-1-on
(1)



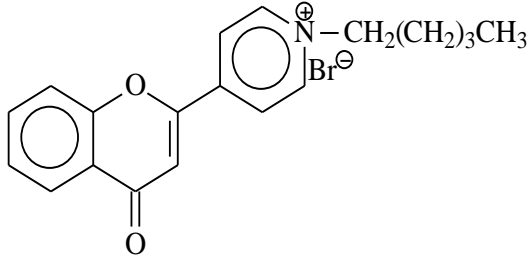
3-Hidroksi 1-(2-hidroksifenil)-3-piridin-4-il-propan-1-on
(2)



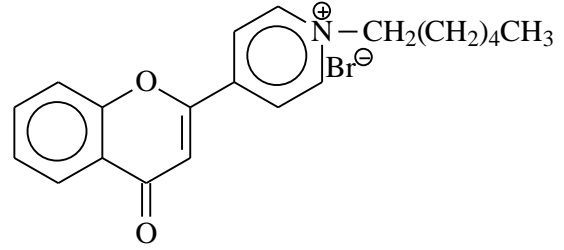
2-piridin-4-il-4H-kromen-4-on
(3)



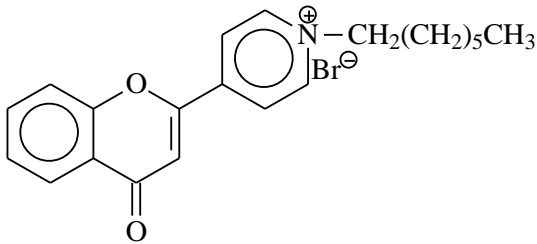
2-piridin-4-il-2,3-dihidro-4H-kromen-4-on
(4)



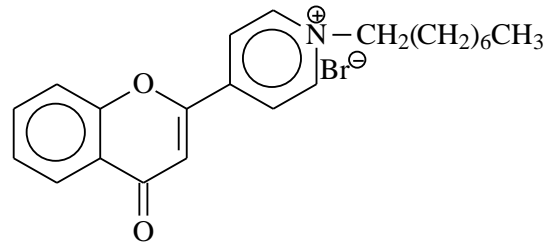
1-pentil-4-(4-okso-4*H*-kromen-2-il)
piridinyum bromür
(5)



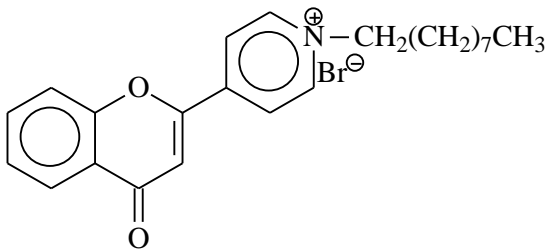
1-hekzil-4-(4-okso-4*H*-kromen-2-il)
piridinyum bromür
(6)



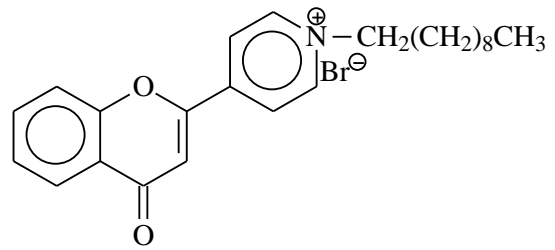
1-heptil-4-(4-okso-4*H*-kromen-2-il)
piridinyum bromür
(7)



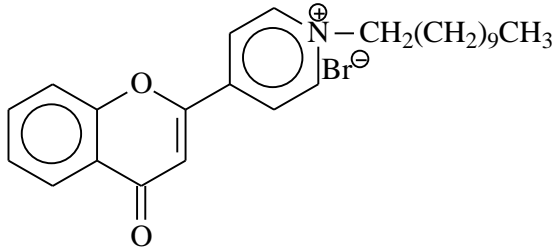
1-oktil-4-(4-okso-4*H*-kromen-2-il)
piridinyum bromür
(8)



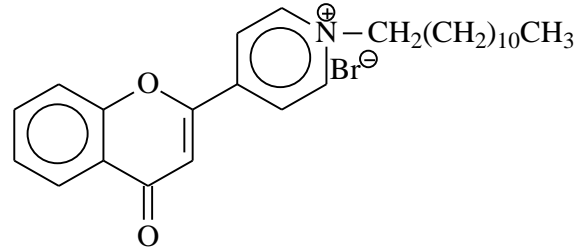
1-nonil-4-(4-okso-4*H*-kromen-2-il)
piridinyum bromür
(9)



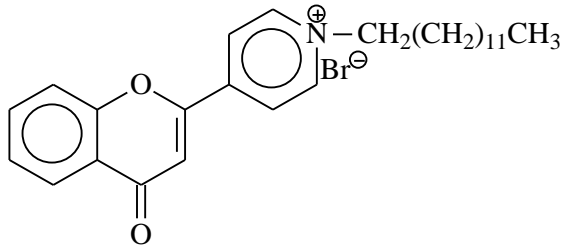
1-dekil-4-(4-okso-4*H*-kromen-2-il)
piridinyum bromür
(10)



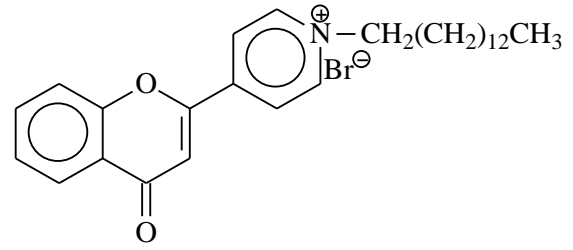
1-undekil-4-(4-okso-4*H*-kromen-2-il)
piridinyum bromür
(11)



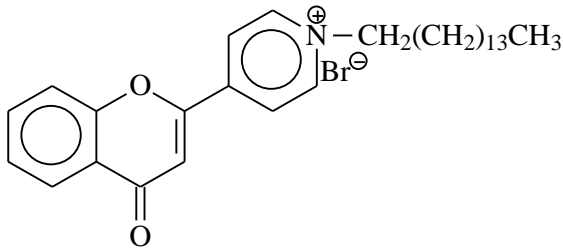
1-dodekil-4-(4-okso-4*H*-kromen-2-il)
piridinyum bromür
(12)



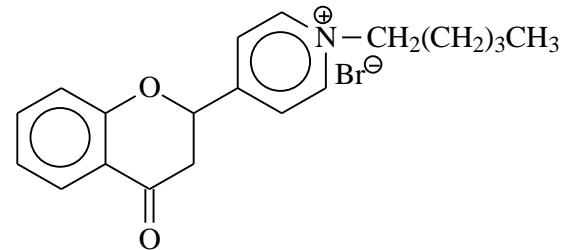
1-tridekil-4-(4-okso-4*H*-kromen-2-il)
piridinyum bromür
(13)



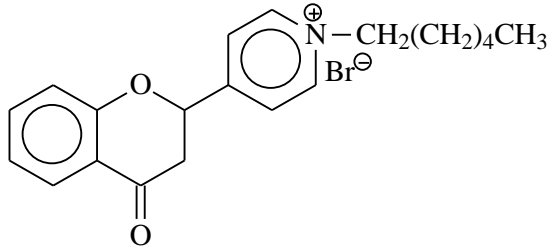
1-tetradekil-4-(4-okso-4*H*-kromen-2-il)
piridinyum bromür
(14)



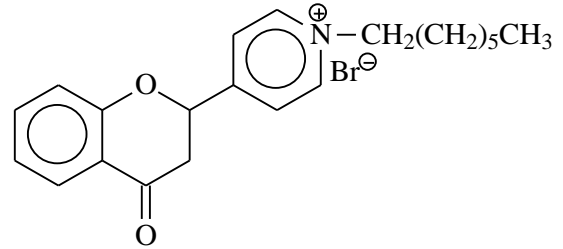
1-pentadekil-4-(4-okso-4*H*-kromen-2-il)
piridinyum bromür
(15)



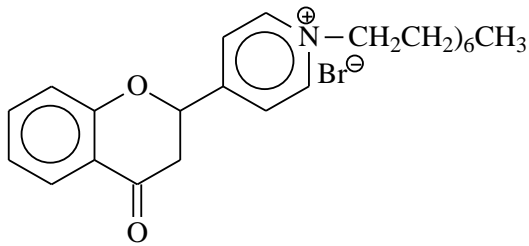
1-pentil-4-(4-okso-3,4-dihidro-2*H*-
kromen-2-il)piridinyum bromür
(16)



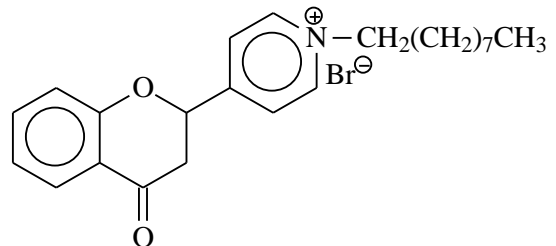
1-hekzil-4-(4-okso-3,4-dihidro-2H-
kromen-2-il)piridinyum bromür
(17)



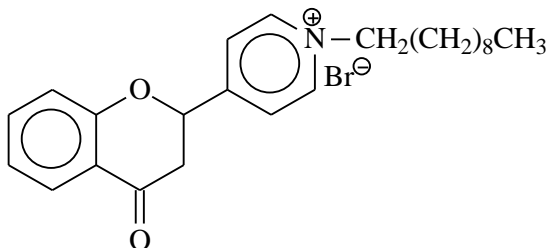
1-heptil-4-(4-okso-3,4-dihidro-2H-
kromen-2-il)piridinyum bromür
(18)



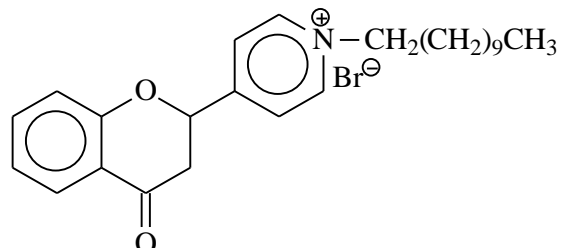
1-oktil-4-(4-okso-3,4-dihidro-2H-
kromen-2-il)piridinyum bromür
(19)



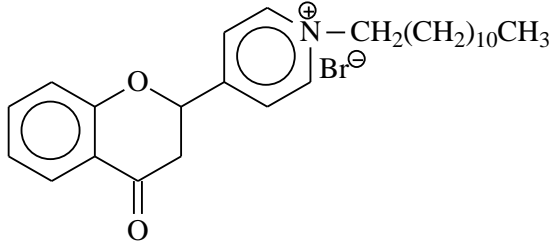
1-nonil-4-(4-okso-3,4-dihidro-2H-
kromen-2-il)piridinyum bromür
(20)



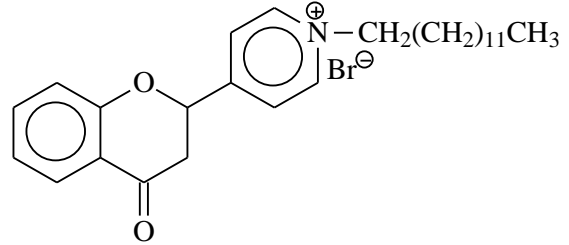
1-dekil-4-(4-okso-3,4-dihidro-2H-
kromen-2-il)piridinyum bromür
(21)



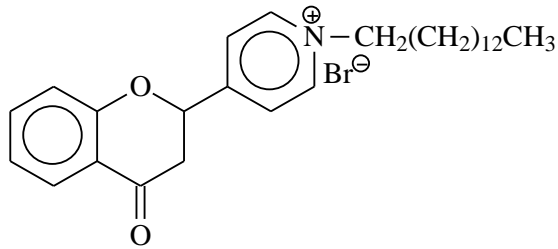
1-undekil-4-(4-okso-3,4-dihidro-2H-
kromen-2-il)piridinyum bromür
(22)



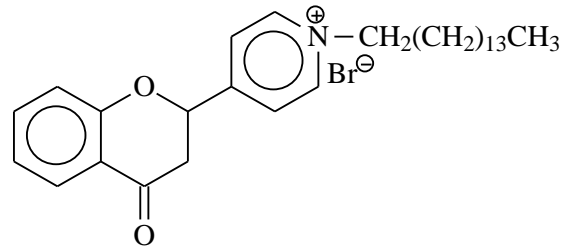
1-dodekil-4-(4-okso-3,4-dihidro-2H-
kromen-2-il)piridinyum bromür
(23)



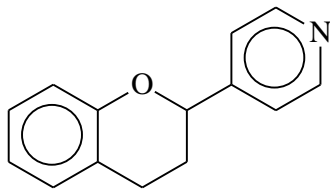
1-tridekil-4-(4-okso-3,4-dihidro-2H-
kromen-2-il)piridinyum bromür
(24)



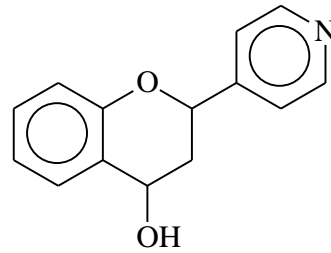
1-tetradekil-4-(4-okso-3,4-dihidro-2H-
kromen-2-il)piridinyum bromür
(25)



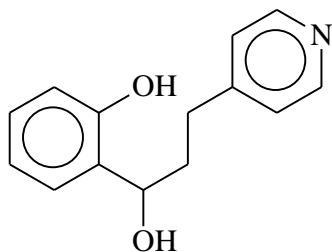
1-pentadekil-4-(4-okso-3,4-dihidro-2H-
kromen-2-il)piridinyum bromür
(26)



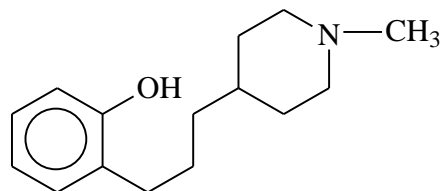
4-(3,4-dihidro-2H-kromen-2-il)piridin
(27)



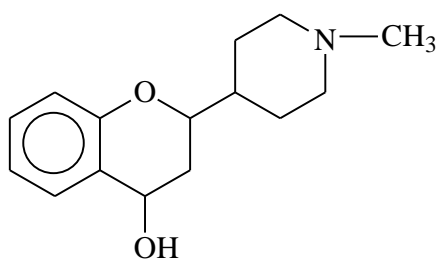
2-piridin-4-ilkroman-4-ol
(28)



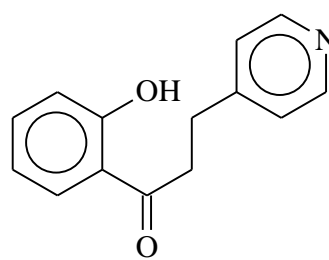
2-(1-hidroksi-3-piridin-4-ilpropil)fenol
(29)



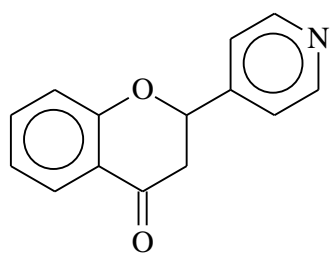
2-[3-(1-metilpiperidin-4-il)propil]fenol
(30)



2-(1-metilpiperidin-4-il)kroman-4-ol
(31)



1-(2-hidroksifenil)-3-piridin-4-il-
propan-1-on
(32)



2-piridin-4-il-2,3-dihidro-4H-kromen-4-on
(33(4))

Çalışmada sentezlenen otuz iki adet bileşik ile ilgili yapılan literatür araştırması sonucunda **1-4, 9** nolu bileşiklerin bilinen olduğu, fakat **4** nolu bileşiğin yöntem olarak mikrodalga ile sentezinin ilk kez gerçekleştirildiği tespit edilmiştir. **5-8, 10-32** nolu bileşiklere ise literatürde rastlanmamıştır [13].

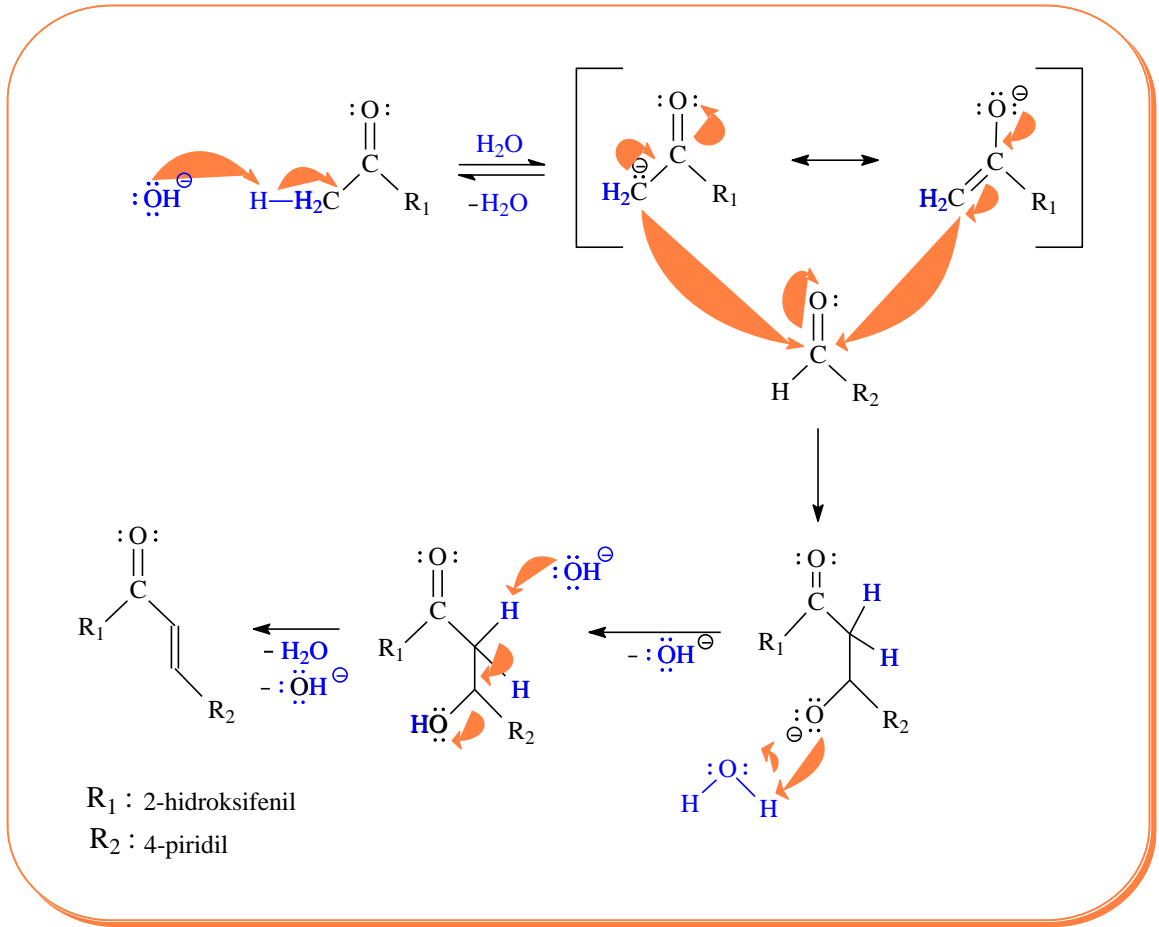
Sentezlenen bileşikler üzerinde yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmalarında MİK (minimum inhibitasyon konsantrasyonu) yöntemi kullanılmış olup sonuçlar tartışma kısmında bir tablo halinde (Tablo 32-33) sunulmuş ve değerlendirilmiştir.

Sentezlenen **1-32** nolu bileşikler antioksidan aktiviteleri bakımından da incelenmiş ve literatürde yaygın bir şekilde kullanılan DPPH radikal temizleme ve FRAP yöntemleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar ise yine tartışma kısmında şekil 20-29' da sunulmuştur.

4. TARTIŞMA

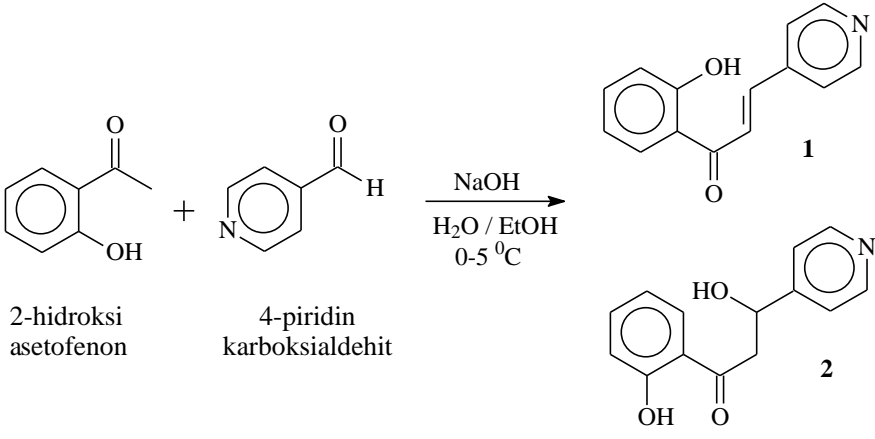
4.1. 1-2 Nolu Bileşiklerin Reaksiyon Mekanizması, Deneysel Verileri ve Yapılarının Aydınlatılması

Claisen-Schmidt kondenzasyonu yöntemi kullanılarak elde edilen **1-2** nolu bileşiklerinin reaksiyonu, ortamda bulunan baz molekülünün (hidroksit iyonu), 2-hidroksi asetofenon bileşiğindeki α -karbonundan bir proton koparması ile başlar. Oluşan enolat anyonunun ortama eklenen piridin karboksi aldehit bileşiğindeki karbonil karbonuna saldırması ile bir alkoksit iyonu oluşur. Oluşan iyon ortamda bulunan su molekülünden bir proton kopararak nispeten daha kararlı bir ara ürün oluşturur. Daha sonra oluşan ara üründen bir su molekülünün ayrılması ile azakalkon bileşiği elde edilir (Şekil 17). Sentezlenen **1-2** nolu bileşiklerin temel deneysel verileri ve oluşum reaksiyonu Tablo 5' te özetlenmiştir.



Şekil 17. 1-2 Nolu bileşiklerin genel reaksiyon mekanizması

Tablo 5. **1-2** Bileşiklerine ait temel deneysel veriler

Reaksiyon						
						
2-hidroksi asetofenon		4-piridin karboksialdehit				
Kapalı Formül						
C ₁₄ H ₁₁ NO ₂ - C ₁₄ H ₁₃ NO ₃						
Bileşik	Substituent	Verim (%)	E. n. (°C)	R _f	UV ^a	
					λ _{nm} (log ε)	
1	2-OH, 4-piridil	56	258-260	0.89 ^b	281 (4.5)	324 (4.2)
2	2-OH-dihidro, 4-piridil	71	121-124	0.86 ^b	260 (4.2)	335 (3.7)

^a Spektrumlar alınırken çözücü olarak kloroform kullanıldı.

^b Yürütme çözücüsü olarak etil asetat kullanıldı.

Sentezlenen **1** nolu hidroksi substitue azakalkon bileşiği, reaksiyon ortamında katı bir çökelek halinde ve oldukça saf bir şekilde elde edildi ve çok az miktardaki safsızlıkların giderilmesi için etanolde kristallendirildi. **2** nolu bileşik ise reaksiyon ortamında saf olmadığı belirlenen yağimsı bir faz halinde oluştu ve kloroform ekstraksiyonunun ardından kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sentezlenen **1-2** nolu bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında NMR (¹H NMR, APT, COSY), LC-MS/MS, UV ve FT-IR spektroskopik verileri kullanılmıştır. Ayrıca, NMR spektroskopisine ait veriler ACD NMR programı [86] kullanılarak desteklenmiştir. Bileşiklere ait Spektrumlar Ek Şekil 1-10' da verilmiştir.

Sentezlenmiş olan **1-2** nolu bileşiklere ait NMR, IR ve Kütle spektrum verileri literatürde mevcut olan azakalkon bileşiklerinin verileri ile uyum içerisinde olup bileşiklerin yapılarını desteklemektedir. **1** nolu bileşikdeki α,β-doymamış karbonil grubuna ait çifte bağ yapısının *trans* olduğu, çifte bağ protonlarının etkileşme sabitinin 15.8 Hz olarak ölçülmesi ile belirlenmiştir. **1-2** nolu bileşiklere ait ¹H NMR ve ¹³C NMR verileri Tablo 6' da, temel

LC-MS/MS ve FT-IR verileri Tablo 7’ de verilmiştir. Sentezlenmiş olan **1-2** bileşiklerine ait bu veriler, literatürdeki benzer kalkon ve azakalkon bileşiklerinin verileri ile uyumludur [13, 29, 60, 64, 65,].

Tablo 6. **1-2** Nolu bileşiklere ait ^1H NMR (200 MHz) ve ^{13}C NMR (50 MHz) verileri, CDCl_3

No	Bileşikler (δ_{H} (ppm), J (Hz) ve δ_{C} (ppm)) ^{a,b}			
	1		2	
	δ_{H} , J (Hz)	δ_{C}	δ_{H} , J (Hz)	δ_{C}
1	-	193.2	-	203.5
2	7.78, s	124.4	5.26, dd, 3.6/4	46.5
3	7.78, s	142.1	3.4, ABX	67.8
1'	-	119.6	-	119.2
2'	-	163.6	-	161.8
3'	7.06, d, 8.2	118.7	6.85, d, 8.2	119.0
4'	6.96, t, 7	136.9	6.79, t, 7.8	136.6
5'	7.53, t, 7.4	119.1	7.37, t, 7	118.1
6'	7.9, d, 7.8	129.7	7.62, d, 8.2	129.9
1''	-	141.7	-	153.5
2''	7.49, d, 4	122.1	7.33, d, 6	120.9
3''	8.7, d, 4.8	150.6	8.40, d, 6.2	148.8
4''	-	-	-	-
5''	8.7, d, 4.8	150.6	8.40, d, 6.2	148.8
6''	7.49, d, 4	122.1	7.33, d, 6	120.9
-OH	12.57, s	-	4.0, s	-

^a Kimyasal kayma değerleri TMS'ye göredir.

^b Yorumlamada ^1H , ^1H - ^1H COSY spektrumları ve ACD NMR programı kullanılmıştır.

Tablo 7. 1-2 Nolu bileşiklere ait LC-MS/MS verileri ve FT-IR absorpsiyon bantları (cm⁻¹), CHCl₃

Bileşik No	LC-MS/MS (%) ^a			FT-IR ^b			
	[M+H] ⁺	[M+Na+H] ⁺	[M-H ₂ O+Na+H] ⁺	=CH	-CH	C=O	-OH
1 225 g/mol	226 (13)	249 (100)	-	3045	2927	1589	3438
2 243 g/mol	244 (4)	-	249 (100)	3089	2917 2849	1636	3437

^a Sonuçlar % Bağıl Bolluk olarak verilmiştir.

^b Spektrumlar NaCl disk üzerinde çözücülerin uçurulmasından sonra alınmıştır.

4.2. 3-4 Nolu Bileşiklerin Reaksiyon Mekanizması, Deneysel Verileri ve Yapılarının Aydınlatılması

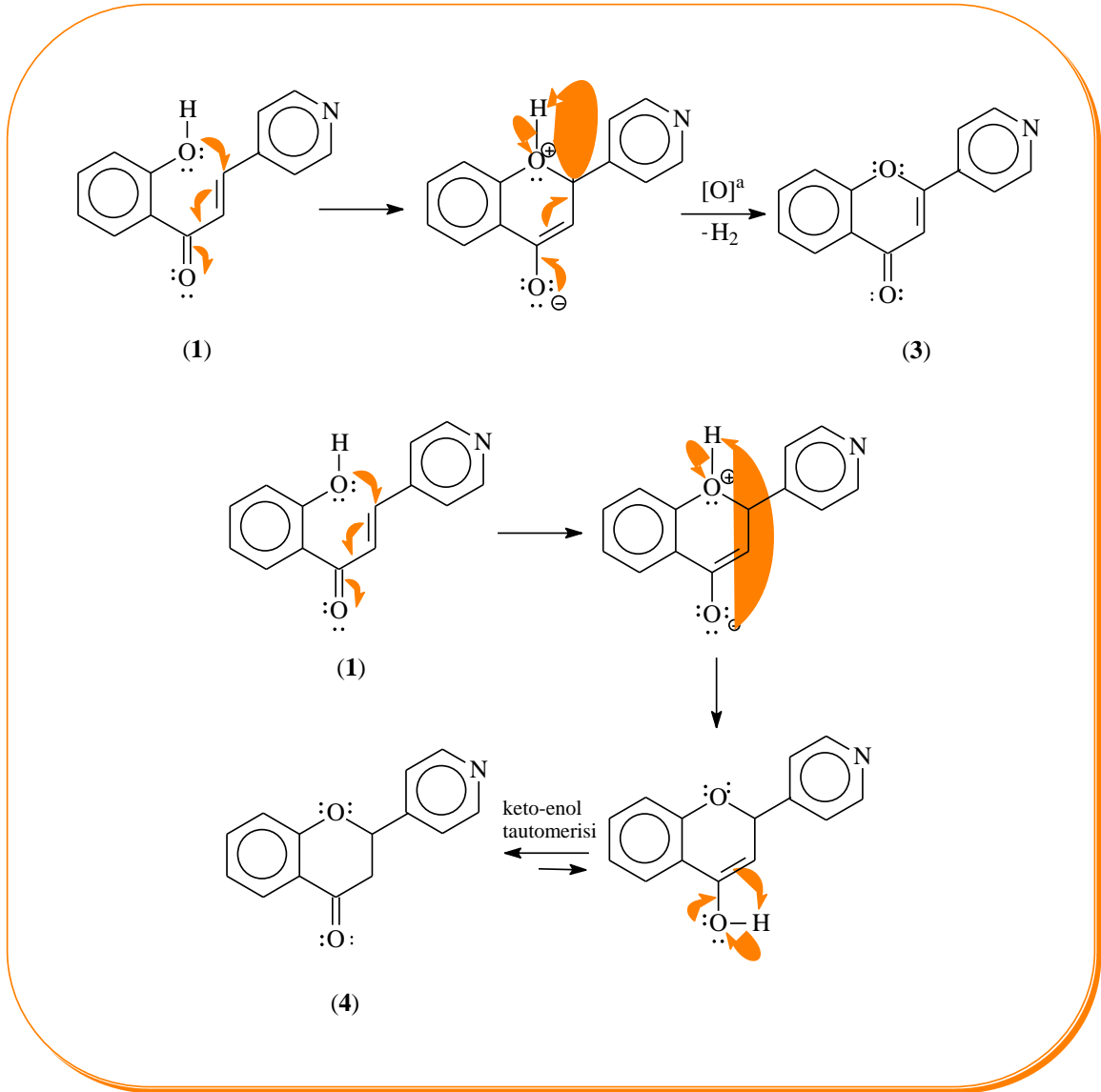
Çalışmanın ikinci aşamasında, elde edilen 2'-hidroksi-4''-azakalkon (**1-2**) bileşiklerinin katalizör yardımıyla (K-10 Klay-Selit-NaHSO₄-SiO₂) katı faz ortamında mikrodalga ışıma yöntemi ile molekül içi Michael katılması sonucu 1 adet 4'-azaflavon ve 1 adet de 4'-azaflavanon (**3-4**) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin sentezi için değişik sıcaklık ve enerji parametreleri kullanılarak ideal şartlar belirlenmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. 3-4 Nolu bileşiklere ait değişik enerji ve sıcaklık parametrelerindeki veriler

Bileşik	Katalizör	Sıcaklık (°C)	Enerji (watt)	Reaksiyon süresi (dk)	Verim(%)
3	K-10 Klay	110	700	20	82
3	NaHSO ₄ -SiO ₂	110	700	5	76
3	Selit	110	700	20	12
4	K-10 Klay	85	350	20	10
4	NaHSO ₄ -SiO ₂	85	350	3-5	68
4	Selit	85	350	20	84

Elde edilen bu bileşiklerin saflaştırılmasında kolon kromatografisi yöntemi kullanılmış olup, **3-4** nolu bileşiklerin oluşum mekanizmaları Şekil 18’ de, temel deneysel verileri ve oluşum reaksiyonu Tablo 9’da verilmiştir.

Yapılan literatür araştırmasında **3** nolu bileşiğin daha önce mikrodalga yöntemi ile sentezlenmiş olduğu tespit edilmiştir [13]. **4** nolu bileşiğin ise mikrodalga yöntemi ile ilk kez sentezlendiği belirlenmiştir.



^a Hava yükseltgenmesi

Şekil 18. **3-4** Nolu bileşiklerin oluşum mekanizması

Tablo 9. 3-4 Bileşiklerine ait temel deneysel veriler

Bileşik		Substituent	Verim (%)	E. n. (°C)	R _f	UV ^a λ _{nm} (log ε)	
3		4-piridil	82	120-123	0.67 ^b	254(4.83)	287(4.63) 311(4.43)
4		4-piridil	84	143-146	0.50 ^c	258(4.41)	330(3.88) -

^a Spektrumlar alınırken çözücü olarak kloroform kullanıldı.

^b Etil asetat-metanol (3:0.5)

^c Etil asetat-metanol (3:0.1) Yürütme çözücüsü olarak kullanıldı.

Sentezlenen 3-4 nolu bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında NMR (¹H NMR, ¹³C NMR, APT, COSY), LC-MS/MS, UV ve FT-IR spektroskopik verileri kullanılmıştır. Ayrıca, NMR spektroskopisine ait veriler ACD NMR programı [86] kullanılarak desteklenmiştir. Bileşiklere ait spektrumlar Ek Şekil 11-20' de verilmiştir.

Sentezlenmiş olan 3-4 nolu bileşiklere ait NMR, IR ve Kütle spektrum verileri literatürde mevcut olan flavon ve flavanon bileşiklerinin verileri ile uyum içerisinde olup bileşiklerin yapılarını da desteklemektedir [13, 29, 60, 64, 65]. 3 nolu bileşikteki 3 nolu H-atomuna ait olan singlet pik spesifik olup, 6.0-7.0 ppm civarında çıkmaktadır. Yine ¹H NMR spektrumlarından 1 nolu bileşikteki 12.0-13.0 ppm civarında çıkan –OH protonlarının kaybolmuş olması halka kapanmalarının gerçekleştiğini göstermektedir.

4 nolu bileşikte ise 3 nolu bileşikten farklı olarak 2 nolu protona ait pikin 5 ppm civarında, 3 nolu protonlara ait AB2 etkileşimlerinin 3ppm civarında görülmesi flavanon oluşumunun gerçekleştiğinin göstergesidir. 3-4 nolu bileşiklere ait ¹H NMR ve ¹³C NMR verileri Tablo 10' da, temel LC-MS/MS ve FT-IR verileri Tablo 11' de verilmiştir.

Tablo 10. 3-4 Nolu bileşiklere ait ^1H NMR (200 MHz) ve ^{13}C NMR (50 MHz) verileri, CDCl_3

No	Bileşikler (δ_{H} (ppm), J (Hz) ve δ_{C} (ppm)) ^{a,b}			
	3		4	
	δ_{H}, J (Hz)	δ_{C}	δ_{H}, J (Hz)	δ_{C}
2	-	160.2	5.26, dd, 8.4/3.4	67.7
3	6.93, s	109.2	3.46-3.08, AB ₂ ,	46.5
4	-	178.0	-	203.5
5	8.24, dd, 8.2/1.6	125.7	7.61, d, 8.2	129.9
6	7.48, dt, 8.2/1.0	125.6	6.75, t, 8.0	120.9
7	7.74, dt, 8.2/1.2	134.3	7.34, t, 7.4	136.5
8	7.59, dd, 8.2/1.0	118.1	6.82, d, 8.0	117.9
9	-	156.0	-	161.8
10	-	123.9	-	119.1
1'	-	139.0	-	153.6
2'-6'	7.79, dd, 6.4/3.2	119.7	7.31, d, 5.4	118.9
3'-5'	8.83, dd, 6.4/3.2	150.8	8.34, d, 5.0	148.7

^a Kimyasal kayma değerleri TMS'ye göre dir.^b Yorumlamada ^1H , ^1H - ^1H COSY spektrumları ve ACD NMR programı kullanılmıştır.Tablo 11. 3-4 Nolu bileşiklere ait LC-MS/MS verileri ve FT-IR absorpsiyon bantları (cm^{-1}), CHCl_3

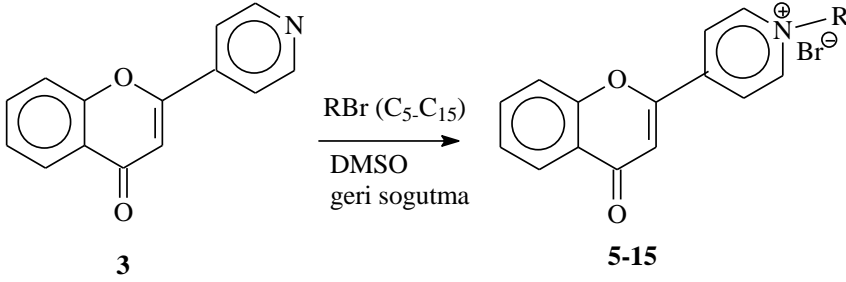
Bileşik No	LC-MS/MS (%) ^a			FT-IR ^b			
	$[\text{M}+\text{H}]^+$	$[\text{M}]^+$	$[\text{M}+\text{Na}+\text{H}]^+$	=CH	-CH	C=O	OH
3 223 g/mol	224 (30)	-	246(30)	3072	3027	1648	-
4 225 g/mol	-	225(100)	-	3087	2857 1934	1637	-

^a Sonuçlar % Bağıl Bolluk olarak verilmiştir.^b Spektrumlar NaCl disk üzerinde çözücülerin uçurulmasından sonra alınmıştır.

4.3. 5-15 Nolu Bileşiklerin Deneysel Verileri ve Yapılarının Aydınlatılması

Çalışmanın ikinci aşamasında sentezlenen **3** nolu 4'-azaflavon bileşiğinin, n-alkil bromürler (1-bromopentan, 1-bromoheksan, 1-bromoheptan, 1-bromooktan, 1-bromononan, 1-bromodekan, 1-bromoundekan, 1-bromododekan, 1-bromotridekan, 1-bromotetradekan, 1-bromopentadekan) ile dimetilsülfoksitli ortamda gerçekleştirilen reaksiyonu sonucunda; piridil azot atomu üzerinden **5-15** nolu *N*-alkil (C₅-C₁₅)- 4'-azaflavonyum bromür bileşikleri elde edilmiştir. Bileşiklerin saflaştırılmasında kolon kromatografisi yöntemi kullanılmış olup, elde edilen **5-15** nolu bileşiklerin temel deneysel verileri ve oluşum reaksiyonu Tablo 12' de özetlenmiştir.

Tablo 12. **5-15** Bileşiklerine ait temel deneysel veriler

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: right; margin-right: 10px;">Reaksiyon</div> <div style="text-align: center;">  <p style="text-align: center;">3 5-15</p> </div> </div>							
Bileşik	Kapalı Formül	Verim (%)	E. n. (°C)	R _f	UV ^a		
					λ _{nm} (log ε)		
5	C ₁₉ H ₂₀ NO ₂ Br	53	159-162	0.60 ^b	272(4.20)	302(4.02)	346(3.60)
6	C ₂₀ H ₂₂ NO ₂ Br	50	90-93	0.74 ^c	260(3.78)	304(3.40)	382(3.19)
7	C ₂₁ H ₂₄ NO ₂ Br	74	184-187	0.65 ^c	272(4.13)	302(3.94)	344(3.53)
8	C ₂₂ H ₂₆ NO ₂ Br	55	104-107	0.68 ^c	272(4.18)	302(3.98)	340(3.61)
9	C ₂₃ H ₂₈ NO ₂ Br	80	166-169	0.66 ^c	272(4.25)	302(4.06)	340(3.67)
10	C ₂₄ H ₃₀ NO ₂ Br	43	179-182	0.70 ^b	272(4.19)	300(4.00)	342(3.62)
11	C ₂₅ H ₃₂ NO ₂ Br	75	186-189	0.66 ^c	272(4.30)	300(4.11)	336(3.73)
12	C ₂₆ H ₃₄ NO ₂ Br	95	140-143	0.58 ^c	272(4.28)	300(4.09)	340(3.70)
13	C ₂₇ H ₃₆ NO ₂ Br	76	Yağimsı	0.63 ^c	272(4.10)	300(3.95)	342(3.53)
14	C ₂₈ H ₃₈ NO ₂ Br	42	197-200	0.63 ^c	270(4.26)	302(4.09)	344(3.66)
15	C ₂₉ H ₄₀ NO ₂ Br	63	178-181	0.63 ^c	272(4.24)	300(4.06)	344(3.63)

^a Spektrumlar alınırken çözücü olarak kloroform kullanıldı.

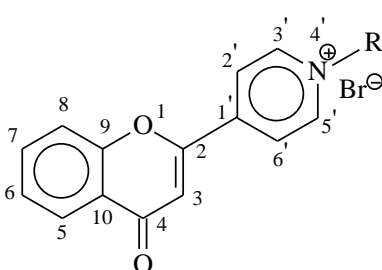
^b Metanol-su (3:1) ^c Metanol-su (3:0.5) Yürütme çözücüsü olarak kullanıldı.

Sentezlenen **5-15** nolu bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında NMR (^1H NMR, ^{13}C NMR, APT, COSY), LC-MS/MS, UV ve FT-IR spektroskopik verileri kullanılmıştır. Ayrıca, NMR spektroskopisine ait veriler ACD NMR programı [86] kullanılarak desteklenmiştir. Bileşiklere ait spektrumlar Ek Şekil 21-75’ de verilmiştir.

Sentezlenmiş olan **5-15** nolu bileşiklere ait NMR, IR ve Kütle spektrum verileri literatürde mevcut olan alkil türevi azaflavon bileşiklerinin verileri ile uyum içerisinde olup bileşiklerin yapılarını da desteklemektedir [13, 29, 60, 64, 65].

^1H NMR spektrumlarında sırasıyla 4.6, 5.0, 4.6, 4.7, 4.6, 4.7, 4.7, 4.7, 4.5, 4.7, 4.7 ppm’ de birer triplet halinde ve ^{13}C NMR spektrumlarında sırasıyla 61.8, 61.8, 61.8, 62.0, 61.9, 61.9, 61.9, 61.8, 62.1, 62.0 ppm’ de gözlenmiş olan *N*-CH₂ pikleri, piridin azotu üzerinden alkillemenin gerçekleştiğini ortaya koymaktadır. **5-15** nolu bileşiklere ait ^1H NMR verileri Tablo 13’ te, ^{13}C NMR verileri Tablo 14’ te, temel LC-MS/MS verileri Tablo 15-16’ da, temel FT-IR verileri Tablo 17’ de verilmiştir.

Tablo 13. **5-15** Nolu bileşiklere ait ¹H NMR (200 MHz) verileri, CDCl₃-CD₃OD (10:1)

											
			5: R : -C ₅ H ₁₁				9: R : -C ₉ H ₁₉				13: R : -C ₁₃ H ₂₇
			6: R : -C ₆ H ₁₃				10: R : -C ₁₀ H ₂₁				14: R : -C ₁₄ H ₂₉
			7: R : -C ₇ H ₁₅				11: R : -C ₁₁ H ₂₃				15: R : -C ₁₅ H ₃₁
			8: R : -C ₈ H ₁₇				12: R : -C ₁₂ H ₂₅				
5-15											
H	Bileşikler (δ _H (ppm), J (Hz)) ^{a,b}										
	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
3	7.2, s	7.4, s	7.2, s	7.2, s	7.2, s	7.2, s	7.3, s	7.3, s	7.2, s	7.3, s	7.3, s
5	8.0, d, 8.2	8.1, d, 8.2	8.0, d, 8.2	8.0, d, 8.2	8.0, d, 7.8	8.0, d, 8.2	8.0, d, 8.2	8.0, d, 7.8	8.0, d, 7.8	8.1, d, 7.8	8.1, d, 7.8
6	7.3, dd, 7.8/7.0	7.4, t, 7.0	7.3, t, 7.2	7.4, dd, 7.0/7.8	7.4, t, 7.2	7.4, t, 7.2	7.3, t, 7.2	7.4, t, 7.2	7.3, t, 7.6	7.4, dd, 6.6/8.2	7.4, dd, 7.2/8.2
7	7.7, dd, 8.2/7.0	7.7, t, 7.0	7.7, dd, 7.0/7.8	7.7, dd, 7.0/8.6	7.7, dd, 7.2/8.2	7.7, dd, 7.0/7.8	7.7, dd, 7.8/7.0	7.7, dd, 7.4/7.8	7.6, dd, 7.2/8.2	7.7, dd, 7.2/8.6	7.7, dd, 7.0/8.6
8	7.6, d, 8.2	7.6, d, 8.6	7.6, d, 7.8	7.6, d, 8.2	7.6, d, 7.8	7.6, d, 8.6	7.6, d, 8.6	7.6, d, 8.2	7.5, d, 8.6	7.6, d, 8.0	8.6, d, 8.6
2'-6'	8.6, d, 6.0	8.9, d, 5.8	8.6, d, 6.2	8.6, d, 5.8	8.6, d, 6.4	8.6, d, 5.4	8.7, d, 5.4	8.6, d, 5.0	8.5, d, 5.8	8.7, d, 6.4	8.6, d, 6.2
3'-5'	9.2, d, 5.4	9.9, d, 6.0	9.3, d, 6.2	9.3, d, 5.8	9.3, d, 6.6	9.3, d, 5.4	9.4, d, 5.4	9.3, d, 6.2	9.1, d, 5.8	9.3, d, 6.6	9.3, d, 6.2
N-CH₂-	4.6, t, 7.4	5.0, t, 7.4	4.7, t, 7.4	4.7, t, 7.4	4.7, t, 7.4	4.7, t, 7.0	4.8, t, 7.0	4.7, t, 7.0	4.6, t, 7.0	4.8, t, 7.0	4.7, t, 7.0

Tablo 13'ün devamı

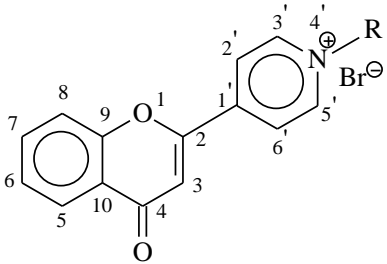
-(CH₂)_n-	1.9, m, 2H	2.1, m, 2H	1.9, m, 2H	1.9, m, 2H	1.9, m, 4H	1.9, m, 2H	2.0, m, 2H	1.9, m, 2H	1.9, m, 2H	2.0, m, 2H	2.0, m, 2H
	1.2, m, 4H	1.2, m, 6H	1.2, m, 4H	1.2, m, 4H	1.2, m, 4H	1.2, m, 6H	1.2, m, 6H	1.2, m, 6H	1.2, m, 6H	1.3, m, 6H	1.3, m, 6H
			1.1, bs, 4H	1.1, bs, 6H	1.1, m, 6H	1.1, m, 8H	1.1, m, 10H	1.1, m, 12H	1.0, m, 14H	1.0, m, 16H	1.0, m, 18H
-CH₃	0.7, t, 7.0	0.8, t, 7.0	0.7, t, 6.6	0.7, t, 6.6	0.7, t, 6.8	0.7, t, 7.0	0.7, t, 7.0	0.7, t, 6.8	0.6, t, 6.6	0.8, t, 6.6	0.7, t, 6.6

^a Kimyasal kayma değerleri TMS' ye göre dir.

^b Yorumlamada ¹H NMR spektrumları ve ACD NMR programı kullanılmıştır.

n: 3-13

Tablo 14. **5-15** Nolu bileşiklere ait ¹³C NMR (50 MHz) verileri, CDCl₃-CD₃OD (10:1)

											
			5: R : -C ₅ H ₁₁			9: R : -C ₉ H ₁₉			13: R : -C ₁₃ H ₂₇		
			6: R : -C ₆ H ₁₃			10: R : -C ₁₀ H ₂₁			14: R : -C ₁₄ H ₂₉		
			7: R : -C ₇ H ₁₅			11: R : -C ₁₁ H ₂₃			15: R : -C ₁₅ H ₃₁		
			8: R : -C ₈ H ₁₇			12: R : -C ₁₂ H ₂₅					
C	Bileşikler (δ_C: ppm) ^{a,b}										
	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
2	155.9	155.7	155.8	155.9	155.9	155.9	155.8	155.9	155.9	155.9	155.9
3	112.3	112.9	112.3	112.4	112.4	112.4	112.4	112.4	112.2	112.5	112.5

Tablo 14'ün devamı

4	177.7	177.3	177.7	177.8	177.8	177.8	177.6	177.8	177.7	177.8	177.8
5	125.2	125.5	125.1	125.3	125.2	125.3	125.2	125.2	125.1	125.4	125.4
6	124.4	124.6	124.4	124.5	124.4	124.5	124.5	124.5	124.3	124.5	124.5
7	135.1	135.0	135.1	135.2	135.2	135.2	135.0	135.1	135.1	135.2	135.2
8	126.2	126.2	126.2	126.3	126.2	126.3	126.1	126.2	126.1	126.3	126.3
9	155.6	155.6	155.6	155.7	155.7	155.7	155.6	155.6	155.6	155.8	155.7
10	123.3	123.6	123.3	123.4	123.3	123.4	123.3	123.3	123.2	123.5	123.4
1'	146.7	146.6	146.6	146.8	146.7	146.8	146.6	146.6	146.6	146.8	146.8
2'-6'	118.2	118.3	118.2	118.3	118.3	118.3	118.2	118.3	118.1	118.3	118.3
3'-5'	145.3	146.0	145.4	145.5	145.4	145.5	145.5	145.4	145.3	145.5	145.5
N-CH₂-	61.8	61.8	61.8	62.0	61.9	61.9	61.9	61.9	61.8	62.1	62.0
-(CH₂)_n-	31.0, 27.7, 21.6	31.8, 30.9, 22.2, 25.6	31.3, 31.0, 28.2, 25.6, 22.0	31.4, 31.3, 28.7, 28.6, 25.8, 22.2	31.4, 28.9, 28.7, 28.6, 25.8, 22.2, 22.2	31.5, 29.1, 29.0, 28.8, 28.7, 28.6, 25.8, 22.3	31.5, 29.1, 29.0, 28.9, 28.7, 25.8, 25.8, 22.2, 22.2	31.5, 31.4, 29.2, 29.1, 29.0, 28.9, 28.7, 25.8, 22.3, 22.2	31.4, 31.2, 29.1, 29.0, 28.9, 28.8, 28.6, 25.7, 22.3, 22.2, 22.2	31.6, 31.5, 29.3, 29.3, 29.2, 29.1, 28.8, 28.6, 25.9, 22.4, 22.2	31.6, 31.5, 29.3, 29.3, 29.2, 29.0, 28.8, 28.7, 28.6, 25.9 22.4, 22.2
-CH₃	13.2	13.8	13.4	13.6	13.6	13.7	13.7	13.7	13.2	13.8	13.7

^a Kimyasal kayma değerleri TMS'ye göredir.

^b Yorumlamada ¹³C, APT spektrumları ve ACD NMR programı kullanılmıştır.

n: 3-13

Tablo 15. 5-10 Nolu bileşiklere ait LC-MS/MS verileri

LC-MS/MS (%) ^a	Bileşik No					
	5 374 g/mol	6 388 g/mol	7 402 g/mol	8 416 g/mol	9 430 g/mol	10 444 g/mol
[M+Na] ⁺		410(5)				
[M- ⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br] ⁺	294(100)	308(5)	322(100)	336(100)	350(100)	364(100)
[M- ⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br+1] ⁺	295(23)		323(24)	337(24)	351(45)	365(29)
[M- ⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br+2] ⁺				338(4)	352(9)	366(5)
[M- ⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br-R] ⁺			223(45)	223(72)	223(36)	223(23)
[M- ⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br-R+1] ⁺	224(100)		224(7)	224(18)	224(6)	
[M- ⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br-R+2] ⁺	225(18)					
[M- ⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br-R+Na] ⁺						246(12)

^a Sonuçlar % Bağıl Bolluk olarak verilmiştir.

Tablo 16. 11-15 Nolu bileşiklere ait LC-MS/MS verileri

LC-MS/MS (%) ^a	Bileşik No				
	11 458 g/mol	12 472 g/mol	13 486 g/mol	14 500 g/mol	15 514 g/mol
[M(⁸¹ Br)+2] ⁺		475(5)			
[M- ⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br] ⁺	378(100)	392(100)	406(100)	420(100)	434(100)
[M- ⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br+1] ⁺	379(46)	393(54)	407(32)	421(47)	435(42)
[M- ⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br+2] ⁺	380(6)	394(11)	408(6)	422(9)	436(8)
[M- ⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br-R+1] ⁺	224(50)	224(47)	224(57)	224(47)	224(48)
[M- ⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br-R+2] ⁺	225(8)	225(10)	225(9)	225(8)	225(7)

^a Sonuçlar % Bağıl Bolluk olarak verilmiştir.

Tablo 17. **5-15** Nolu bileşiklere ait FT-IR absorpsiyon bantları (cm^{-1}), CHCl_3

Bileşikler ^a	Temel Fonksiyonel Gruplar			
	=CH	-CH	C=O	Piridil
5	3022	2925-2855	1635	1466-1384 1223-1045
6	3021	-	1640	1465-1366 1216-1053
7	3021	-	1637	1465-1384 1218-1048
8	3038	2855-2925	1638	1465-1383 1218-1048
9	3021	2924-2854	1636	1467-1385 1223-1048
10	3021	2924-2853	1640	1463-1378 1227-1020
11	3022	2924-2853	1636	1467-1385 1225-1049
12	3021	2923-2852	1638	1465-1384 1256-1042
13	3049	2923-2852	1636	1465-1383 1256-1041
14	3021	2922-2852	1635	1466-1385 1171-1045
15	3021	2922-2852	1636	1466-1385 1229-1049

^a Spektrumlar NaCl disk üzerinde çözücülerin uçurulmasından sonra alınmıştır.

4.4. 16-26 Nolu Bileşiklerin Deneysel Verileri ve Yapılarının Aydınlatılması

Çalışmanın ikinci aşamasında sentezlenen **4** nolu 4'-azaflavanon bileşiğinin, n-alkil bromürler (1-bromopentan, 1-bromoheksan, 1-bromoheptan, 1-bromooktan, 1-bromononan, 1-bromodekan, 1-bromoundekan, 1-bromododekan, 1-bromotridekan, 1-bromotetradekan, 1-bromopentadekan) ile asetonitrilli ortamda gerçekleştirilen reaksiyonu sonucunda; piridil azot atomu üzerinden **16-26** nolu *N*-alkil (C₅-C₁₅)- 4'-azaflavanonyum bromür bileşikleri elde edilmiştir. Bileşiklerin saflaştırılmasında kolon kromatografisi yöntemi kullanılmış olup, elde edilen **16-26** nolu bileşiklerin temel deneysel verileri ve oluşum reaksiyonu Tablo 18' de özetlenmiştir.

Tablo 18. **16-26** Bileşiklerine ait temel deneysel veriler

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-right: 20px;">Reaksiyon</div> <div style="text-align: center;"> <p style="text-align: center;"> <chem>RBr (C5-C15)</chem> $\xrightarrow[\text{geri sogutma}]{\text{CH}_3\text{CN}}$ </p> </div> </div>							
Bileşik	Kapalı Formül	Verim (%)	E. n. (°C)	R _f	UV ^a		
					λ _{nm} (log ε)		
16	C ₁₉ H ₂₂ NO ₂ Br	65	Yağimsı	0.65 ^b	258(4.23)	320(3.63)	364(2.74)
17	C ₂₀ H ₂₄ NO ₂ Br	82	Yağimsı	0.72 ^b	258(4.41)	330(3.88)	360(2.78)
18	C ₂₁ H ₂₆ NO ₂ Br	85	Yağimsı	0.87 ^b	258(4.38)	322(3.83)	368(2.72)
19	C ₂₂ H ₂₈ NO ₂ Br	70	Yağimsı	0.78 ^b	258(4.21)	328(3.80)	370(2.74)
20	C ₂₃ H ₃₀ NO ₂ Br	65	Yağimsı	0.78 ^b	258(4.43)	323(3.67)	362(2.82)
21	C ₂₄ H ₃₂ NO ₂ Br	60	Yağimsı	0.80 ^b	258(4.24)	327(3.79)	364(2.74)
22	C ₂₅ H ₃₄ NO ₂ Br	72	Yağimsı	0.83 ^b	258(4.30)	321(3.76)	370(2.74)
23	C ₂₆ H ₃₆ NO ₂ Br	65	Yağimsı	0.83 ^b	258(4.26)	322(3.68)	360(2.78)
24	C ₂₇ H ₃₈ NO ₂ Br	69	Yağimsı	0.83 ^b	258(4.28)	324(3.69)	362(2.82)
25	C ₂₈ H ₄₀ NO ₂ Br	82	Yağimsı	0.74 ^b	258(4.32)	326(3.82)	368(2.72)
26	C ₂₉ H ₄₂ NO ₂ Br	75	Yağimsı	0.78 ^b	258(4.26)	326(3.83)	364(2.74)

^a Spetrumlar alınırken çözücü olarak kloroform kullanıldı.

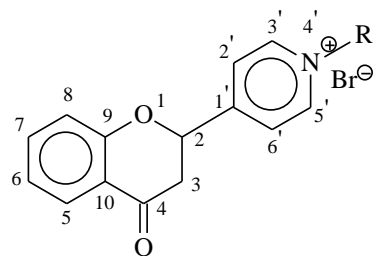
^b Etil asetat-metanol (3:0.5) Yürütme çözücüsü olarak kullanıldı.

Sentezlenen **16-26** nolu bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında NMR (^1H NMR, ^{13}C NMR, APT, COSY), LC-MS/MS, UV ve FT-IR spektroskopik verileri kullanılmıştır. Ayrıca, NMR spektroskopisine ait veriler ACD NMR programı [86] kullanılarak desteklenmiştir. Bileşiklere ait spektrumlar Ek Şekil 76-130' da verilmiştir.

Sentezlenmiş olan **16-26** nolu bileşiklere ait NMR, IR ve Kütle spektrum verileri literatürde mevcut olan alkil türevi azaflavanon bileşiklerinin verileri ile uyum içerisinde olup bileşiklerin yapılarını da desteklemektedir [13, 29, 60, 64, 65]. ^1H NMR spektrumlarında sırasıyla 4.7, 4.7, 4.7, 4.7, 4.7, 4.7, 4.8, 4.7, 4.8, 4.7, 5.0 ppm' de birer triplet halinde ve ^{13}C NMR spektrumlarında sırasıyla 60.9, 60.9, 60.6, 60.6, 60.6, 60.6, 61.5, 61.1, 61.4, 61.7, 61.7 ppm' de gözlenmiş olan $N\text{-CH}_2$ pikleri, piridin azotu üzerinden alkillemenin gerçekleştiğini ortaya koymaktadır.

16-26 nolu bileşiklere ait ^1H NMR verileri Tablo 19' da, ^{13}C NMR verileri Tablo 20' de, temel LC-MS/MS verileri Tablo 21-22' de, temel FT-IR verileri Tablo 23' te verilmiştir.

Tablo 19. **16-26** Nolu bileşiklere ait ¹H NMR (200 MHz) verileri, CDCl₃-CD₃OD (10:1)



16-26

16: R : -C₅H₁₁

17: R : -C₆H₁₃

18: R : -C₇H₁₅

19: R : -C₈H₁₇

20: R : -C₉H₁₉

21: R : -C₁₀H₂₁

22: R : -C₁₁H₂₃

23: R : -C₁₂H₂₅

24: R : -C₁₃H₂₇

25: R : -C₁₄H₂₉

26: R : -C₁₅H₃₁

H	Bileşikler (δ_H (ppm), <i>J</i> (Hz)) ^{a,b}										
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
2	6.0, dd, 12.7/3.4	6.1, dd, 12.8/3.4	6.0, dd, 12.6/3.4	6.0, dd, 12.6/3.4	6.0, dd, 12.4/3.4	6.0, dd, 12.4/3.4	6.0, dd, 12.8/3.2	6.0, dd, 12.8/3.2	6.0, dd, 12.0/3.4	5.9, dd, 12.0/3.2	6.0, dd, 11.8/3.2
3	3.3-3.0, AB ₂	3.3-3.0, AB ₂	3.4-3.0, AB ₂	3.3-3.0, AB ₂	3.3-3.0, AB ₂	3.3-3.0, AB ₂	3.3-2.9, AB ₂	3.3-3.0, AB ₂	3.3-2.9, AB ₂	3.3-2.9, AB ₂	3.3-3.0, AB ₂
5	7.9, d, 7.4	7.9, d, 7.8	7.9, d, 7.8	7.9, d, 7.8	7.9, d, 7.8	7.9, d, 7.8	7.9, d, 7.8	7.9, d, 7.0	7.9, d, 7.8	7.9, d, 7.8	8.2, d, 6.0
6	7.2, m, H	7.2, m, H	7.1, m, H	7.1, m, H	7.1, m, H	7.1, m, H	7.2, m, H	7.2, m, H	7.2, m, H	7.2, m, H	7.2, m, H
7	7.6, t, 7.2	7.6, dd, 8.2/7.4	7.6, dd, 8.2/7.0	7.6, dd, 8.0/7.0	7.6, dd, 8.2/7.0	7.6, dd, 8.2/7.0	7.6, dd, 8.2/7.0	7.6, dd, 8.2/6.8	7.6, dd, 8.2/7.4	7.6, dd, 8.2/7.4	7.9, dd, 8.2/7.8
8	7.1, m, H	7.1, m, H	7.2, m, H	7.2, m, H	7.2, m, H	7.2, m, H	7.1, m, H	7.1, m, H	7.1, m, H	7.2, m, H	7.1, m, H
2'-6'	8.4, d, 6.2	8.4, d, 6.2	8.4, d, 5.8	8.4, d, 5.8	8.4, d, 5.8	8.4, d, 5.8	8.4, d, 6.8	8.4, d, 5.8	8.4, d, 6.0	8.3, d, 6.4	8.4, d, 6.2
3'-5'	9.2, d, 6.8	9.2, d, 6.8	9.3, d, 5.4	9.3, d, 5.4	9.3, d, 5.4	9.3, d, 5.4	9.3, d, 6.6	9.2, d, 5.8	9.3, d, 5.8	9.2, d, 5.8	9.6, d, 6.4

Tablo 19'un devamı

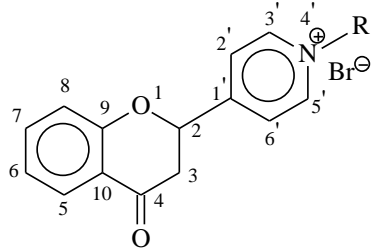
N-CH₂-	4.8, t, 7.4	4.8, t, 7.4	4.8, t, 7.4	4.8, t, 7.4	4.8, t, 7.6	4.8, t, 7.6	4.8, t, 7.4	4.8, t, 7.6	4.8, t, 7.0	4.8, t, 7.2	5.0 t, 7.0
-(CH₂)_n-	2.1, m, 2H	2.1, m, 2H	2.1, m, 2H	2.1, m, 2H	2.1, m, 4H	2.1, m, 2H	2.1, m, 2H	2.1, m, 2H	2.1, m, 2H	2.1, m, 2H	2.1, m, 2H
	1.4, m, 4H	1.4, m, 6H	1.4, m, 4H	1.4, m, 4H	1.4, m, 4H	1.4, m, 6H	1.4, m, 6H	1.4, m, 6H	1.4, m, 6H	1.4, m, 6H	1.4, m, 6H
			1.3, m, 4H	1.3, m, 6H	1.3, m, 6H	1.3, m, 8H	1.3, m, 10H	1.3, m, 12H	1.3, m, 14H	1.3, m, 16H	1.3, m, 18H
-CH₃	1.0, t, 5.8	1.0, t, 6.0	0.9, t, 6.0	0.9, t, 5.8	0.9, t, 5.8	0.9, t, 5.8	0.9, t, 6.6	0.9, t, 6.8	0.9, t, 6.6	0.9, t, 6.2	0.9, t, 6.6

^a Kimyasal kayma değerleri TMS' ye göredir.

^b Yorumlamada ¹H NMR spektrumları ve ACD NMR programı kullanılmıştır.

n: 3-13

Tablo 20. **16-26** Nolu bileşiklere ait ¹³C NMR (50 MHz) verileri, CDCl₃-CD₃OD (10:1)

											
16: R : -C₅H₁₁			20: R : -C₉H₁₉			24: R : -C₁₃H₂₇					
17: R : -C₆H₁₃			21: R : -C₁₀H₂₁			25: R : -C₁₄H₂₉					
18: R : -C₇H₁₅			22: R : -C₁₁H₂₃			26: R : -C₁₅H₃₁					
19: R : -C₈H₁₇			23: R : -C₁₂H₂₅								
C	Bileşikler (δ_C: ppm) ^{a,b}										
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
2	75.8	75.8	75.9	75.9	75.9	75.9	76.1	75.9	76.1	76.2	76.2
3	42.3	42.4	42.6	42.6	42.6	42.6	42.9	42.5	42.8	43.0	43.0
4	189.5	189.6	189.4	189.5	189.5	189.6	189.4	189.4	189.4	189.5	189.5

Tablo 20'nin devamı

5	126.1	126.1	126.4	126.4	126.3	126.3	126.7	126.3	126.6	126.6	126.9
6	121.9	121.9	122.1	122.1	122.1	122.1	122.4	122.1	122.3	122.6	122.6
7	136.2	136.2	136.3	136.5	136.5	136.5	136.6	136.3	136.5	136.7	136.7
8	117.3	117.3	117.5	117.5	117.5	117.5	117.7	117.4	117.7	117.8	117.8
9	157.5	157.5	157.5	157.5	157.5	157.5	157.6	157.6	157.5	157.8	157.8
10	120.0	119.9	120.1	120.1	120.1	120.1	120.3	120.1	120.3	120.5	120.5
1'	159.5	159.5	159.6	159.6	159.5	159.5	159.7	159.6	159.6	159.8	159.8
2'-6'	124.5	124.5	124.7	124.7	124.7	124.7	125.0	124.6	124.9	125.0	125.0
3'-5'	144.3	144.3	144.4	144.4	144.4	144.4	144.7	144.4	144.7	144.8	144.8
N-CH₂-	60.9	60.9	60.7	60.7	60.6	60.6	61.5	61.2	61.4	61.8	61.8
-(CH₂)_n-	30.5,27.3, 25.4,21.3	30.5,27.3, 21.3	31.0, 30.8, 28.6, 28.0, 21.8	31.0, 30.8, 28.6, 28.0, 25.2, 21.8	31.0, 30.8, 28.6, 28.5, 28.0, 25.2, 21.8	31.0, 30.8, 30.0, 28.6, 28.5, 28.0, 25.2, 21.8	31.4, 29.1, 29.0, 28.9, 28.7, 25.7, 25.7, 22.2, 22.2	31.2, 31.0, 29.1, 28.9, 28.8, 28.7, 28.6, 25.4, 21.9, 21.9	31.4, 31.3, 29.1, 29.1, 28.9, 28.9, 28.6, 25.7, 22.2, 22.2, 22.2	31.6, 31.4, 29.3, 29.2, 29.1, 28.7, 25.9, 22.3, 22.3, 22.2, 22.2	31.6, 31.4, 29.3, 29.3, 29.3, 29.2, 29.1, 28.8, 25.9, 25.9 22.2, 22.2
-CH₃	12.7	13.0	13.1	13.3	13.3	13.1	13.6	13.2	13.6	13.8	13.8

^a Kimyasal kayma değerleri TMS'ye göredir.

^b Yorumlamada ¹³C, APT spektrumları ve ACD NMR programı kullanılmıştır.

n: 3-13

Tablo 21. **16-21** Nolu bileşiklere ait LC-MS/MS verileri

LC-MS/MS (%) ^a	Bileşik No					
	16	17	18	19	20	21
	376 g/mol	390 g/mol	404 g/mol	418 g/mol	432 g/mol	446 g/mol
[M- ⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br] ⁺	296(30)	310(100)	324(8)	338(100)	352(50)	366(100)
[M- ⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br+2] ⁺		312(98)		340 (5)	354(100)	368(55)
[M- ⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br-R] ⁺	225(14)					
[M- ⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br-R+1] ⁺		226(22)	226(50)	226(50)		226(18)

^a Sonuçlar % Bağıl Bolluk olarak verilmiştir.

Tablo 22. **22-26** Nolu bileşiklere ait LC-MS/MS verileri

LC-MS/MS (%) ^a	Bileşik No				
	22	23	24	25	26
	460 g/mol	474 g/mol	488 g/mol	502 g/mol	516 g/mol
[M- ⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br] ⁺		394(100)	408(100)	422(100)	436(100)
[M- ⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br+2] ⁺		396 (75)	410(80)	424(70)	438(65)
[M-R] ⁺		304(8)			
[M- ⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br-R+1] ⁺	226 (40)		226(32)		226(22)

^a Sonuçlar % Bağıl Bolluk olarak verilmiştir.

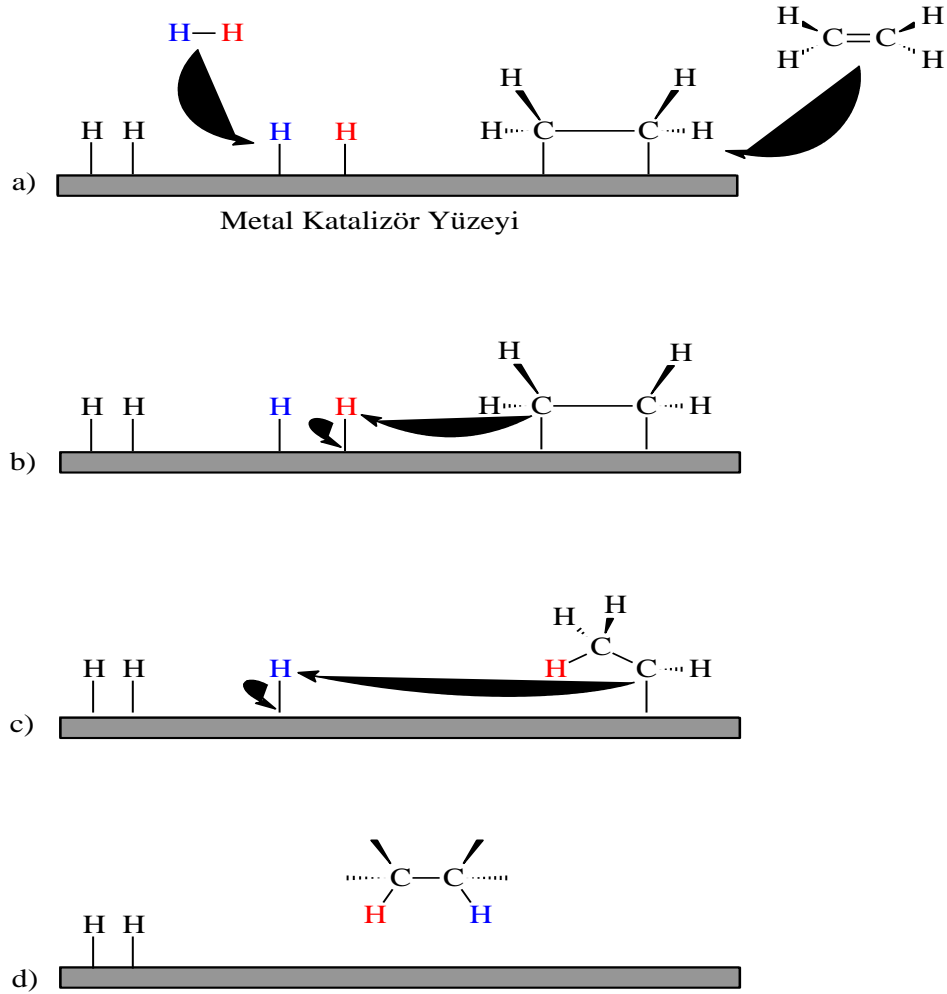
Tablo 23. **16-26** Nolu bileşiklere ait FT-IR absorpsiyon bantları (cm^{-1}), CHCl_3

Bileşikler ^a	Temel Fonksiyonel Gruplar			
	=CH	-CH	C=O	Piridil
16	3005	2934-2860	1640	1464-1304 1223-1049
17	3021	2931-2859	1690	1463-1304 1223-1073
18	3010	2929-2857	1642	1463-1302 1225-1073
19	3015	2927-2856	1691	1463-1304 1223-1073
20	3036	2926-2855	1690	1463-1342 1223-1073
21	3005	2927-2855	1642	1464-1302 1225-1073
22	3010	2925-2854	1642	1464-1302 1225-1072
23	3005	2925-2854	1643	1463-1302 1226-1072
24	3000	2923-2854	1644	1463-1300 1225-1073
25	3016	2929-2855	1644	1463-1300 1226-1073
26	3005	2926-2854	1643	1464-1302 1225-1072

^a Spektrumlar NaCl disk üzerinde çözücülerin uçurulmasından sonra alınmıştır.

4.5. 27-33 Nolu Bileşiklerin Deneysel Verileri ve Yapılarının Aydınlatılması

Çalışmanın üçüncü aşamasında ise, sentezlenen azaflavon ve azaflavanon (3-4 nolu) bileşiklerinin yüksek basınç ve sıcaklıkta farklı katalizörler (Pt/C:H₂, Pd/C:H₂, Ni/C:H₂) ve çözücülerle katalitik hidrojenasyon reaksiyonu sonucu indirgeme ürünlerinin sentezi gerçekleştirildi. Yapılan çalışmalar sonucunda; bazı reaksiyonlarda herhangi bir ürün elde edilememiş olup, başlangıç maddesi değişmeden kalmıştır. Bazı reaksiyonlarda ise aynı ürün elde edilmiştir. Sonuç olarak 7 adet indirgenme ürünü elde edilmiş olup, bunların saflaştırılmasında kolon kromatografisi ve preparatif ince tabaka kromatografisi teknikleri kullanılmıştır. Elde edilen 27-33 nolu bileşiklerin temel deneysel verileri ve oluşum reaksiyonu Tablo 24' te özetlenmiştir.



Şekil 19. 27-33 Nolu bileşiklerin genel sentez mekanizması

Hidrojenasyon reaksiyonlarının, reaksiyon mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Fakat bu reaksiyonlar ile ilgili bazı mekanizmalar önerilmiştir. Bu çalışmada yapılan tüm hidrojenasyon reaksiyonları için Şekil 19' daki genel reaksiyon mekanizması örnek olarak verilebilir. "a" adımında; çifte bağ, karbonil grubu, aromatik halka, hidroksil, nitro gibi indirgenebilecek fonksiyonel gruplara sahip bileşikler ve hidrojen molekülleri metal katalizör yüzeyine bağlanır. "b" adımında; hidrojen atomlarından biri doymamış karbonun birine transfer olur ve bileşiğin bir ucu metal katalizör yüzeyinden ayrılır. "c" adımında; diğer hidrojen atomu da diğer karbon atomuna transfer olur. Molekülün diğer ucu da katalizör yüzeyinden ayrılarak serbest hale geçer. Hidrojen atomlarının doymamış yapıdaki moleküle katılmasıyla doymuş yapılu molekül oluşur.

Tablo 24. 27-33 Bileşiklerine ait temel deneysel veriler

Bileşik	Kapalı Formül	Verim (%)	E. n. (°C)	R _f	UV ^a		
					λ _{nm} (log ε)		
27	C ₁₄ H ₁₃ NO	64	Yağimsı	0.33 ^b	226(3.67)	256(3.41)	276(3.39)
28	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂	16	Yağimsı	0.76 ^c	226(3.69)	256(3.52)	284(3.18)
29	C ₁₄ H ₁₅ NO ₂	25	Yağimsı	0.62 ^c	228(3.62)	256(3.37)	280(3.24)
30	C ₁₅ H ₂₃ NO	21	Yağimsı	0.67 ^c	226(3.73)	266(3.30)	296(3.24)
31	C ₁₅ H ₂₁ NO ₂	18	Yağimsı	0.30 ^b	228(3.41)	-	278(3.12)
32	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂	72	Yağimsı	0.80 ^c	230(3.58)	252(3.99)	282(3.12)
33	C ₁₄ H ₁₁ NO ₂	76	143-146	0.50 ^d	-	258(4.41)	330(3.88)

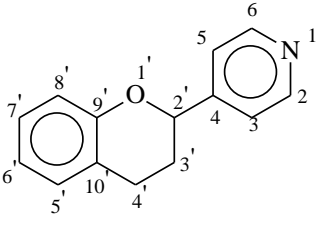
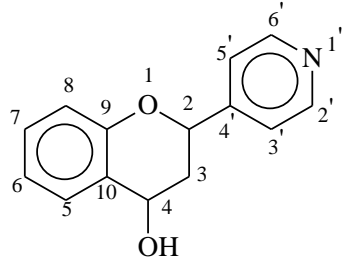
^a Spektrumlar alınırken çözücü olarak kloroform kullanıldı.

^b Metanol-su (3:1), ^c Etilasetat, ^d Etilasetat -Metanol (3:0.1) Yürütme çözücüsü olarak kullanıldı.

Sentezlenen **27-33** nolu bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında NMR (^1H NMR, ^{13}C NMR, APT, COSY), LC-MS/MS, UV ve FT-IR spektroskopik verileri kullanılmıştır. Ayrıca, NMR spektroskopisine ait veriler ACD NMR programı [86] kullanılarak desteklenmiştir. Bileşiklere ait spektrumlar Ek Şekil 135-160' da verilmiştir.

27-33 nolu bileşiklere ait ^1H NMR verileri ve ^{13}C NMR verileri Tablo 25-28' de, temel LC-MS/MS verileri Tablo 29-30' da, temel FT-IR verileri Tablo 31' de verilmiştir.

Tablo 25. **27-28** Nolu bileşiklere ait ^1H NMR (200 MHz) ve ^{13}C NMR (50 MHz) verileri, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ (10:1)

					
					
Bileşikler (δ_{H} (ppm), J (Hz) ve δ_{C} (ppm)) ^{a,b}					
27			28		
No	δ_{H} , J (Hz)	δ_{C}	No	δ_{H} , J (Hz)	δ_{C}
2-6	8.5, bs	149.2	2	5.2, m	75.1
4	-	151.1	3	2.5-2.2, AB, 6.2/6.4	39.6
3-5	7.3, s	124.1	4	5.2, m	65.1
2'	2.2, t, 7.4	84.1	5	7.6, d, 7.4	127.1
3'	2.1, m	36.2	6	7.0, t, 7.4	120.7
4'	2.7, m	31.3	7	7.2, d, 7.4	129.2
5'	7.1, d, 7.6	129.3	8	6.9, d, 8.4	116.5
6'	6.8, m	119.9	9	-	153.7
7'	7.2, bs	128.2	10	-	125.8
8'	6.9, m	115.2	2'-6'	8.6, d, 4.8	149.4
9'	-	155.3	4'	-	149.8
10'	-	120.1	3'-5'	7.4, d, 4.4	121.3
			-OH	1.3, s	

^a Kimyasal kayma değerleri TMS'ye göredir.

^b Yorumlamada ^1H , ^{13}C - ^1H COSY spektrumları ve ACD NMR programı kullanılmıştır.

Tablo 26. **29-30** Nolu bileşiklere ait ^1H NMR (200 MHz) ve ^{13}C NMR (50 MHz) verileri, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ (10:1)

No	Bileşikler (δ_{H} (ppm), J (Hz) ve δ_{C} (ppm)) ^{a,b}			
	29		30	
	δ_{H} , J (Hz)	δ_{C}	δ_{H} , J (Hz)	δ_{C}
1	-	155.7	-	155.4
2	-	128.8	-	125.6
3	7.4, d, 7.8	127.0	7.6, d, 7.0	133.6
4	6.8, t, 7.4	119.6	7.4, d, 9.0	117.8
5	7.3, d, 7.8	127.8	8.2, d, 7.4	125.0
6	6.9, d, 8.6	117.0	7.3, s	108.3
1'	4.8, d, 7.4	74.0	2.5, m, 2H	22.7
2'	2.2, m, 2H	37.4	1.2, m, 2H	29.4
3'	2.8, m, 2H	31.3	1.2, m, 2H	40.3
2''-6''	8.1, d, 5.8	149.0	3.0, d, 10.2	55.2
4''	-	151.6	1.9, m, H	31.9
3''-5''	7.2, bs	124.2	2.1, d, 14.8	29.7
-OH	3.4, s	-	6.2, s	-
-CH₃	-	-	2.4, s, 3H	46.2

^a Kimyasal kayma değerleri TMS'ye göredir.

^b Yorumlamada ^1H , ^{13}C - ^1H COSY spektrumları ve ACD NMR programı kullanılmıştır.

Tablo 27. **31-32** Nolu bileşiklere ait ^1H NMR (200 MHz) ve ^{13}C NMR (50 MHz) verileri, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ (10:1)

Bileşikler (δ_{H} (ppm), J (Hz) ve δ_{C} (ppm)) ^{a,b}					
31			32		
No	δ_{H} , J (Hz)	δ_{C}	No	δ_{H} , J (Hz)	δ_{C}
2	3.9, m, 2H	76.4	1	-	204.1
3	1.7, m, 2H	39.6	2	3.4, t, 7.4	38.3
4	4.9, t, 7.6	65.2	3	3.1, t, 7.0	28.8
5	7.5, d, 7.8	129.1	1'	-	149.4
6	6.9, dd, 7.2/8.2	120.3	2'	-	162.3
7	7.1, dd, 7.4/7.8	128.6	3'	6.7, d, 8.2	118.3
8	6.8, d, 8.2	116.2	4'	7.5, t, 7.8	136.7
9	-	154.4	5'	7.0, t, 7.4	118.3
10	-	126.4	6'	7.7, d, 7.8	129.5
2'-6'	2.9-2.6, m, 4H	55.8-55.5	2''-6''	8.5, d, 7.8	149.7
4'	1.2, m, H	34.8	4''	-	149.8
3'-5'	2.2-1.9, m, 4H	28.5-27.9	3''-5''	7.2, d, 7.4	123.8
-CH ₃	2.3, s, 3H	46.2	-	-	-
-OH	3.1, s	-	-	12.1, s	-

^a Kimyasal kayma değerleri TMS'ye göredir.

^b Yorumlamada ^1H , ^{13}C - ^1H COSY spektrumları ve ACD NMR programı kullanılmıştır.

Tablo 28. **33(4)** Nolu bileşiğe ait ^1H NMR (200 MHz) ve ^{13}C NMR (50 MHz) verileri, CDCl_3

No	Bileşikler (δ_{H} (ppm), J (Hz) ve δ_{C} (ppm)) ^{a,b}	
	33(4)	
	δ_{H} , J (Hz)	δ_{C}
2	5.5, dd, 5.8/6.2	77.6
3	3.0, m, 2H	44.1
4	-	190.7
5	8.0, d, 7.8	127.0
6	7.1, d, 8.2	120.4
7	7.6, dd, 7.4/8.2	136.4
8	7.1, d, 7.4	118.0
9	-	160.8
10	-	120.7
2'-6'	8.7, d, 5.4	150.2
4'	-	147.4
3'-5'	7.4, d, 5.4	122.0

^a Kimyasal kayma değerleri TMS'ye göredir.

^b Yorumlamada ^1H , ^{13}C - ^1H COSY spektrumları ve ACD NMR programı kullanılmıştır.

Tablo 29. **27-30** Nolu bileşiklere ait LC-MS/MS verileri

LC-MS/MS (%) ^a	Bileşik No			
	27 211 g/mol	28 227 g/mol	29 229 g/mol	30 233 g/mol
[M+H] ⁺	212(100)		230(72)	234(10)
[M+Na] ⁺	234(17)	250(13)		
[M+K] ⁺	250(4)			
[M+CH ₃] ⁺			244(6)	
[M] ⁺		227(4)		
[M-H] ⁺			228(17)	232(49)
[M-OH] ⁺		210(13)	212(100)	
[M-CH ₃] ⁺				218(18)
[M-CH ₃ -OH] ⁺				201(6)

^a Sonuçlar % Bağıl Bolluk olarak verilmiştir.

Tablo 30. **31-33** Nolu bileşiklere ait LC-MS/MS verileri

LC-MS/MS (%) ^a	Bileşik No		
	31 247 g/mol	32 227 g/mol	33(4) 243 g/mol
[M+H] ⁺	248 (16)	228(100)	
[M] ⁺			225(100)
[M-H] ⁺	246(20)		
[M-OH] ⁺	230(18)	210 (23)	
[M-OH+H] ⁺		211(4)	

^a Sonuçlar % Bağıl Bolluk olarak verilmiştir.

Tablo 31. **27-33** Nolu bileşiklere ait FT-IR absorpsiyon bantları (cm⁻¹), CHCl₃

Bileşikler ^a	Temel Fonksiyonel Gruplar					
	=CH	-CH	C=O	N-CH	-OH	Piridil
27	3069	2926-2849	-	-	-	1456-1237 1100-755
28	-	2915-2846	-	-	3338	1456-1230 1069-754
29	-	2926-2848	-	-	3183	1455-1235 1067-755
30	-	2924-2850	-	3778	3408	1465-1379 1219-1028
31	-	2930-2855	-	3784	3342	1456-1273 1233-1038
32	-	2927	1641	-	3030	1448-1284 1200-1157
33	3087	2857	1637	-	-	1444-1197 1155-765

^a Spektrumlar NaCl disk üzerinde çözücülerin uçurulmasından sonra alınmıştır.

4.6. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

Çalışmada sentezlenmiş olan **1-26** nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri 7 bakteri, bir mantar ve bir maya üzerinde, **27-32** nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri ise 11 bakteri üzerinde disk difüzyon metoduyla inhibisyon çaplarının, ardından mikroseyreltme testi ile minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) yöntemi kullanılarak ölçülmüş ve sonuçlar Tablo 32-33' te verilmiştir.

Tablo 32. 1-32 Nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri

Bileşik No	Stok Çözelti (µg/disk)	Antimikrobiyal Aktivite Değerleri								
		Minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK: µg/mL)								
		Sa (G+)	Ef (G+)	Bc (G+)	Ec (G-)	Yp (G-)	Pa (G-)	Ms (G-)	Sc (maya)	Ca (mantar)
1	10800	67.5	67.5	67.5	135.0	135.0	540.0	67.5	4.2	<4.2
2	1400	180	90	505	505	505	505	90	39.7	11.2
3	10200	127.5	127.5	127.5	510	510	-	63.8	31.9	15.9
4 (33)	9000	112.5	112.5	112.5	260	260	-	63.1	31.3	14.0
5	13000	81.3	81.3	81.3	81.3	81.3	162.5	2.6	81.3	81.3
6	10200	<4.0	<4.0	<4.0	8.0	63.8	63.8	2.0	8.0	4.0
7	10300	16.1	32.2	32.2	64.4	64.4	2567.5	2.0	128.7	64.4
8	10700	33.4	33.4	33.4	33.4	66.9	66.9	2.1	33.4	16.7
9	10800	1.96	1.96	2.06	15.6	31.3	31.3	1.0	15.6	7.8
10	9600	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	30.0	30.0	7.5	3.8
11	10600	<4.2	<4.2	<4.2	4.2	4.2	16.6	2.1	<4.2	<4.2
12	10300	<4.0	<4.0	<4.0	4.0	4.0	32.2	2.1	<4.0	<4.0
13	10100	3.9	3.9	3.9	7.9	7.9	31.6	1.9	3.9	<3.9
14	10100	<3.9	<3.9	<3.9	3.9	3.9	31.6	1.9	3.9	<3.9
15	10500	4.1	4.1	4.1	16.4	16.4	131.3	4.1	4.1	>4.1
16	10400	520	520	260	-	-	-	2.2	260	130
17	10600	66.3	66.3	66.3	132.5	265	265	2.1	132.5	66.3
18	10100	7.9	15.8	15.8	63.1	63.1	126.3	1.9	63.1	31.6
19	9800	7.8	8.0	8.0	66.9	66.9	33.4	2.0	66.9	32.2
20	11500	<4.5	<4.5	<4.5	<4.5	<4.5	71.9	2.2	35.9	<4.5
21	9000	7.0	7.0	14.0	28.1	10	112.5	1.8	56.2	14.0
22	11700	<4.5	<4.5	<4.5	4.5	4.5	36.6	1.1	9.1	4.5
23	10200	<4.0	<4.0	<4.0	4.0	4.0	15.9	2.0	8.0	4.0

Tablo 32'nin devamı

24	10700	<4.2	<4.2	<4.2	4.2	4.2	33.4	1.0	8.4	4.2
25	10400	<4.6	<4.6	<4.6	4.6	4.6	32.5	2.3	4.0	<4.0
26	10300	<4.2	<4.2	<4.2	4.2	4.2	32.2	2.2	4.2	<4.2
Ampicillin	10000	2	2	<1	2	32	>128			
Streptomycin	10000	-	-	-	-	-	-	4	-	-
Fluconazole	2000		-	-	-	-	-	-	<8	<8

Sa: *S. aureus* ATCC 25923, Ef: *E. faecalis* ATCC 29212, Bc: *B. cereus* 709 Roma, Ec: *E. coli* ATCC 35218, Yp: *Y. pseudotuberculosis* ATCC 911, Pa: *P. aeruginosa* ATCC 10145, Ms: *M. smegmatis* ATCC607, Sc: *S. cerevisiae* RSKK 251, Ca: *C. albicans* ATCC 60193, Amp.: Ampicillin, Strep.: Streptomycin, Flu.: Fluconazole

Tablo 33. 27-32 Nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri

Bileşik No	Stok Çözelti (µg/disk)	Antimikrobiyal Aktivite Değerleri										
		Minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK: µg/mL)										
		Bs (G+)	Se (G+)	Sa (G+)	Ef (G+)	Ec (G-)	Kp (G-)	Pa (G-)	Pv (G-)	St (G-)	Yp (G-)	Ecl (G-)
27	10	50	-	-	-	-	-	-	50	-	-	-
28	10	-	-	-	25	100	25	-	25	50	-	-
29	10	-	-	-	-	-	100	-	50	-	-	-
30	10	-	-	25	25	100	100	-	25	100	100	100
31	10	25	-	-	25	-	-	-	-	-	-	-
32	10	100	25	25	-	100	100	-	25	-	-	-
Kanamycine	10	0.19	0.39	0.78	6.25	1.56	0.39	-	0.19	1.56	0.78	1.96

Bs: *B. subtilis* ATCC 6633, Se: *S. epidermidis* ATCC 12228, Sa: *S. aureus* ATCC 25923, Ef: *E. faecalis* ATCC 29212, Ec: *E. coli* ATCC 25922, Kp: *K. pneumonia* ATCC 13883, Pa: *P. aeruginosa* ATCC 27853, Pv: *P. vulgaris* ATCC 13315, St: *S. typhimurium* ATCC 14028, Yp: *Y. pseudotuberculosis* ATCC 911, Ecl: *E. cloaceae* ATCC 13047

*İnhibisyon çapı (ID) ≥6 mm için MİK değerleri hesaplanmıştır

Elde edilen sonuçlara göre, bileşiklerin kullanılan test mikroorganizmalarından genel olarak G(+) bakterilere karşı daha aktif olduğu belirlenmiştir. Öncü maddeleri olan **1-3** ve **4** nolu bileşikler yüksek konsantrasyonlarda tüm mikroorganizmalara etkili iken **3-4** nolu bileşiklerin test edilen miktarlarının antipsödomonal (*P. aeruginosa*) etkinliğinin olmadığı gözlenmektedir.

3 nolu bileşiğin alkilleme ürünü olan **5-15** nolu bileşikler kullanılan mikroorganizmalara karşı 1-2567.5 µg/mL arasında aktivite gösterdikleri, genelde ise *M. smegmatis* suşuna en etkili oldukları belirlendi. Hem G(+) hem de G(-) bakterilere karşı 9-15 C'lu **9-15** bileşikleri iyi derece de aktivite göstermektedirler. **4** nolu bileşikten yola çıkılarak sentezlenen **16-26** nolu bileşikler test edildikleri mikroorganizmalardan hem G(+) hem de G(-) bakterilere karşı aktiftirler. Bu serideki bileşiklerin aktiviteleri 1.0-520 µg/mL aralığında değişmekte olup, özellikle Pa ve Yp bakterilerine karşı aktiviteleri yüksektir. 9-15 C'lu bileşikler bu seride de aktivite bakımından yüksektirler.

Elde edilen bulgular sonucunda, 4'-azaflavon (**3**) bileşiğinin alkil bileşiklerinin (**5-15**) 4'-azaflavanon (**4**) bileşiğinin alkil bileşiklerine (**16-26**) göre test mikroorganizmalarına karşı daha aktif olduğu gözlenmektedir.

Katalitik hidrojenasyon sonucu elde edilen indirgenme ürünlerinin (**27-32**) antimikrobiyal aktivitelerine bakıldığında ise genel olarak G(+) ve G(-) bakteriler arasında bir dağılım görülmekte olup, G(+) bakterilere karşı aktivite daha yüksektir.

4.7. Antioksidan Aktivite Sonuçları

Çalışmada antioksidan test olarak literatürde en fazla tercih edilen yöntemler kullanılmıştır. DPPH radikali temizleme aktivitesi ortamdaki DPPH radikalinin test edilen madde tarafından radikal olmayan forma dönüştürülmesi esasına dayanmaktadır. Bu yöntemde test maddesinin üç boyutlu yapısı ve boyutu önemlidir. Bazı bileşikler, aktif olmalarına rağmen, DPPH'ın radikal bölgesine sterik engellemeden dolayı ulaşamayabilmektedirler ve test sonucunda inaktif olarak bildirilmektedir. Aynı maddelerin başka antioksidan tayin yöntemleriyle yapılan çalışmalarda yüksek aktiviteli olabildiği görülmektedir. Çalışmada kullanılan ikinci yöntemde ise test ortamında bulunan demir (III) iyonu antioksidan madde tarafından demir (II) iyonuna indirgenmekte ve de çözeltideki

TPTZ'nin demir (II) ile verdiği kompleksin absorbanası ölçülmektedir. Yöntem farklı türden çalışmalarda en çok kullanılan antioksidan tayin yöntemlerindedir.

Çalışmada uygulanan iki antioksidan aktivite tayin yönteminin sonuçları karşılaştırıldığında genel olarak bir uyum gözükse de farklılıklar da mevcuttur. İki yöntemin sonuçları yöntemler arası uyumu belirlemek amacıyla Şekil 29'da grafiğe geçirilerek değerlendirilmiştir. Elde edilen grafik noktaların dağılımına bakıldığında iki yöntemin belli ölçüde uyum gösterdiğini ortaya koymaktadır. TEAC değerinin yüksek, SC₅₀ değerinin düşük olması yüksek antioksidan aktivite anlamına gelmektedir. Maddelere ait TEAC değerlerinin artmasıyla SC₅₀ değerlerinin azaldığı Şekil 29'da görülmektedir. DPPH temizleme aktivitesinin SC₅₀ değerleri olarak verildiği Şekil 20 ve 21 ve FRAP değerlerinin verildiği Şekil 24 ve 25 birlikte incelendiğinde çalışmadaki iki serinin üyelerinin bazılarında uyumsuzluklar olduğu görülmektedir. Bu anlamda özellikle belirgin olan durum alkil zinciri kısaltıkça aktivitede artış gözlenmesidir. Ancak iki yöntem sonuçları arasında uyumsuzluklar olabilmektedir. Bu gibi farklılıkların temelinde muhtemelen iki yöntemdeki reaksiyon mekanizmalarının farklılığı ve DPPH radikali temizleme testinde sterik engellenmenin olabilmesi yatmaktadır.

Çalışmada sentezlenmiş olan tüm bileşikler içinde daha yüksek aktiviteler her iki yöntemde de **16-26** nolu bileşiklerde görülmüştür.

Çalışmada üretilmiş olan başlangıç maddelerinin aktivite sırası yüksekten düşüğe **4 – 3 – 1** şeklinde sıralanmaktadır.

Bu çalışmada ve laboratuvarımızda yapılmış benzer çalışmalarda görülen genel karakteristik özellik, alkil zincir uzunluğunun artmasıyla antioksidan aktivitenin azalmasıdır. Ayrıca indirgenme ürünü olan türevlerin de genel olarak her iki testte de daha yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

4.7.1. DPPH Radikali Temizleme Aktivitesi Tayini

DPPH radikali temizleme aktivitesi tayininde belirlenen SC₅₀ değerleri **5-15** nolu serisinde 0,277 – 2,43 mg/mL ve **16-26** nolu serisinde 0,022 – 0,681 mg/mL konsantrasyon aralığındadır. Aynı testlerde sentezlenmiş bileşiklerle paralel olarak standart antioksidanlar butillenmiş hidroksi toluen (BHT), C vitamini ve Trolox DPPH temizleme aktivitesi açısından değerlendirilmiş ve IC₅₀ değerleri sırasıyla 0,021, 0,036 ve 0,0013 mg/mL olarak belirlenmiştir.

DPPH radikali temizleme aktivitesi tayin sonuçlarına göre sentezlenmiş olan iki seri, başlangıç maddeleriyle birlikte genel olarak karşılaştırmalı incelendiğinde **16-26** nolu serisinin daha yüksek aktivite gösterdiği ortaya çıkmaktadır. Başlangıç maddelerinden **3** ($SC_{50}= 0,539$ mg/mL) ve **4** ($SC_{50}= 0,512$ mg/mL) yüksek aktiviteli, **1** ($SC_{50}= 1,1$ mg/mL) ise düşük aktiviteli olarak belirlenmiştir.

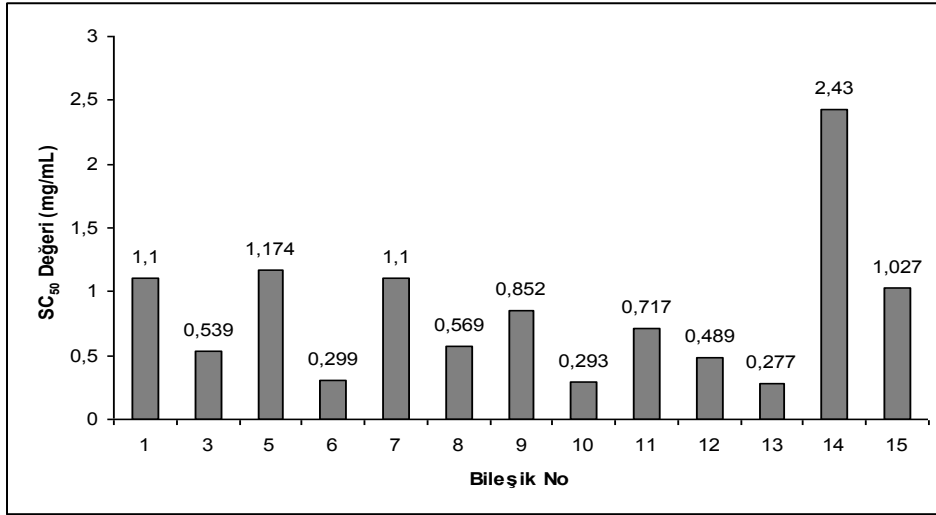
5-15 nolu serisinde DPPH radikali temizleme aktivitesi başlangıç maddeleri ve alkil türevleri arasında benzerlik göstermektedir. Başlangıç maddeleri 1 ve 2 birbirine yakın aktivite göstermektedir ve aktivitelerinin alkil türevlerinininkine göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

16-26 nolu serisinde genel olarak DPPH temizleme aktivitesinin **5-15** nolu serisine göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Ancak bu anlamdaki düzensizlikler mevcuttur. Çalışmada sentezlenmiş **18-25** nolu bileşikler BHT ($SC_{50}= 0,021$ mg/mL) ve C vitaminine ($SC_{50}= 0,036$ mg/mL) yakın DPPH radikal temizleme aktivitesi göstermiştir.

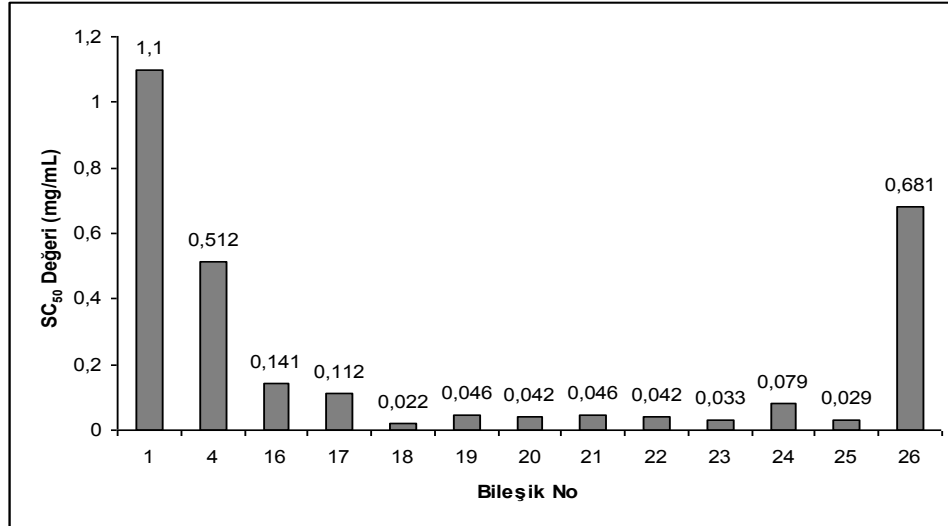
4.7.2. Demir (III) İndirgeme / Antioksidan Güç (FRAP) Tayini

Bu çalışmada kullandığımız FRAP tayini sonuçları genel olarak DPPH temizleme testiyle benzerlikler arz etmektedir. FRAP aktivitesi tayininde **5-15** nolu serisindeki bileşiklerin çoğu çalışılan numune konsantrasyonunda inaktif olarak belirlenmiştir ve bu nedenle de aktivite grafiklerinde gösterilmemiştir. **16-26** nolu serisinde de aynı durum söz konusudur, ancak daha fazla bileşiğin aktivite gösterdiği görülmüştür. Başlangıç maddelerinden **1** inaktifken, **3** düşük aktivite ($2 \mu\text{M TEAC}$) ve **4** belirgin aktivite ($47 \mu\text{M TEAC}$) göstermişlerdir. Yine bu testte de çalışmada kullanılan iki seri karşılaştırıldığında daha yüksek aktiviteler **16-26** nolu serisinde görülmüştür. FRAP testinde indirgenme ürünleri de başlangıç maddelerine kıyasla yüksek aktivitelidir. FRAP aktivitesi sonuçları, genel olarak serilerde alkil zincirinin uzamasıyla düzenli bir değişim göstermemiştir.

Çalışmamızda başlangıç maddeleri ve indirgenme türevleri de dahil alkil türevlerini içeren toplam 31 bileşik antioksidan aktiviteler açısından değerlendirilmiş, bu amaçla literatürde en yaygın kullanılan iki yöntem uygulanmıştır. DPPH radikali temizleme aktivitesi sonuçları DPPH'nin miktarını (517 nm 'deki absorbansı) yarıya düşüren numune miktarları yani SC_{50} (mg/mL) değerleri olarak ifade edilmiş olup, flavon (**3**) ve flavanon (**4**) *N*-alkil serilerine (**5-26**) ait sonuçlar Şekil 20 ve 21'de verilmiştir.

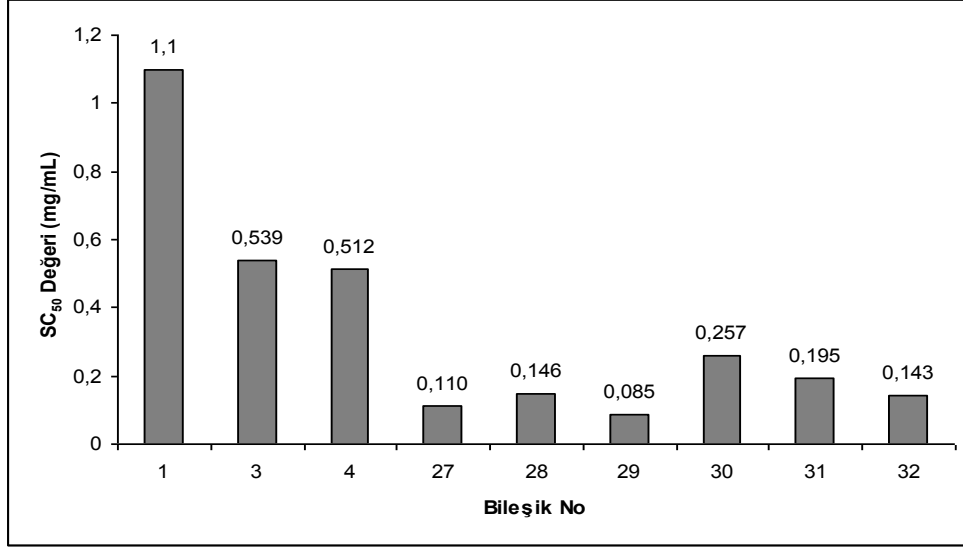


Şekil 20. Sentezlenmiş **5-15** nolu bileşiklerin ve başlangıç maddelerinin (3) DPPH radikal temizleme aktivitesi yöntemiyle belirlenmiş SC₅₀ (mg/mL) değerleri. Standart antioksidanlar butillenmiş hidroksi tolüen (BHT), C vitamini ve Trolox'un SC₅₀ değerleri sırasıyla 0,021, 0,036 ve 0,0013 mg/mL olarak belirlenmiştir. SC₅₀ değeri test ortamında bulunan DPPH konsantrasyonunu yarıya düşüren numune konsantrasyonudur.



Şekil 21. Sentezlenmiş **16-26** nolu bileşiklerin ve başlangıç maddelerinin (4) DPPH radikal temizleme aktivitesi yöntemiyle belirlenmiş SC₅₀ (mg/mL) değerleri. Standart antioksidanlar butillenmiş hidroksi tolüen (BHT), C vitamini ve Trolox'un SC₅₀ değerleri sırasıyla 0,021, 0,036 ve 0,0013 mg/mL olarak belirlenmiştir. SC₅₀ değeri test ortamında bulunan DPPH konsantrasyonunu yarıya düşüren numune konsantrasyonudur.

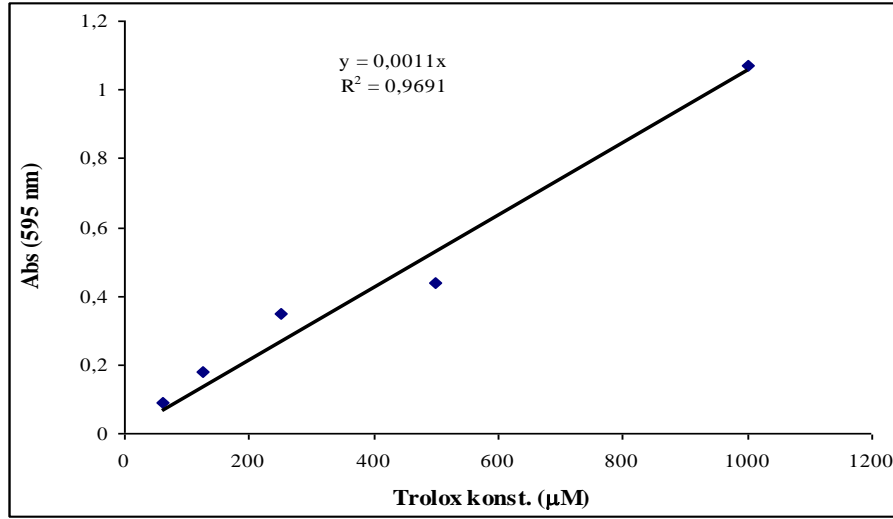
Başlangıç maddelerinden indirgenme reaksiyonlarıyla elde edilen **27-32** nolu maddeler de DPPH temizleme aktivitesi tayin yöntemiyle test edilmiştir ve sonuçlar başlangıç maddeleriyle (**1, 3, 4**) karşılaştırmalı olarak Şekil 22’de görülmektedir.



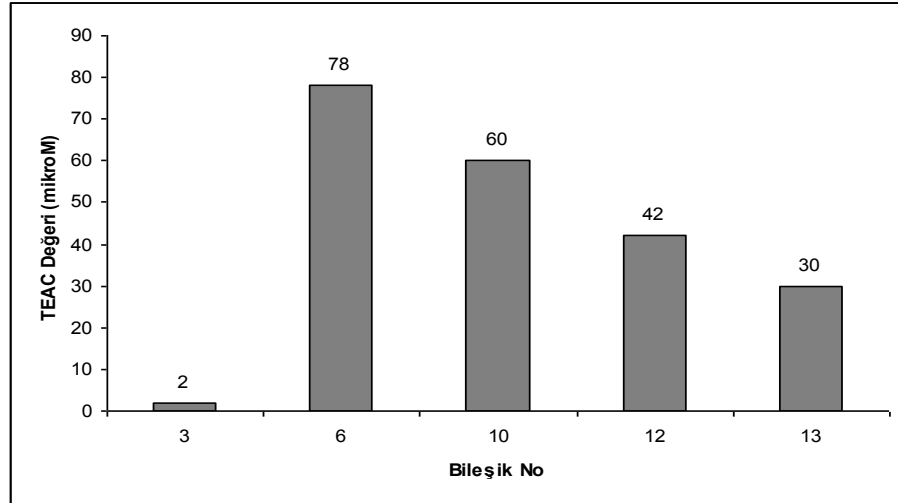
Şekil 22. Sentez başlangıç maddeleri ve indirgenme ürünlerinin DPPH radikal temizleme aktivitesi yöntemiyle belirlenmiş SC₅₀ (mg/mL) değerleri. Standart antioksidanlar butillenmiş hidroksi toluen (BHT), C vitamini ve Trolox’un SC₅₀ değerleri sırasıyla 0,021, 0,036 ve 0,0013 mg/mL olarak belirlenmiştir. SC₅₀ değeri test ortamında bulunan DPPH konsantrasyonunu yarıya düşüren numune konsantrasyonudur.

Kullanılan ikinci yöntem numunelerin ortamdaki demir (III) iyonlarını indirgeyebilmesine dayalı olup antioksidan aktivite demir (II) iyonlarının TPTZ bileşiğiyle oluşturduğu kompleksin 595 nm’deki absorbansının ölçülmesi yoluyla belirlenmektedir.

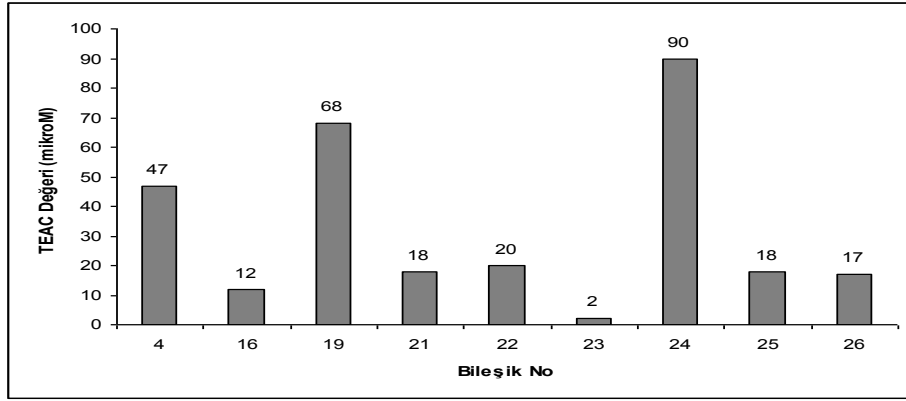
Ölçülen absorbanlar Trolox ile hazırlanmış kalibrasyon grafiği (Şekil 23) üzerinde değerlendirilip absorbansa karşılık gelen Trolox’un konsantrasyonu (μM) olarak Trolox eşdeğeri antioksidan kapasite (TEAC) şeklinde ifade edilmiştir. **5-15** ve **16-26** nolu bileşiklere ait sonuçlar Şekil 24 ve 25’te görülmektedir.



Şekil 23. Demir (III) indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle aktivite belirlenmesinde kullanılan kalibrasyon grafiği. Numunelerin TEAC değerleri, bu grafikte numune absorbansına karşılık gelen Trolox konsantrasyonunun “Trolox eşdeğeri antioksidan kapasite” (µM TEAC) olarak ifade edilmesiyile belirlenmiştir.

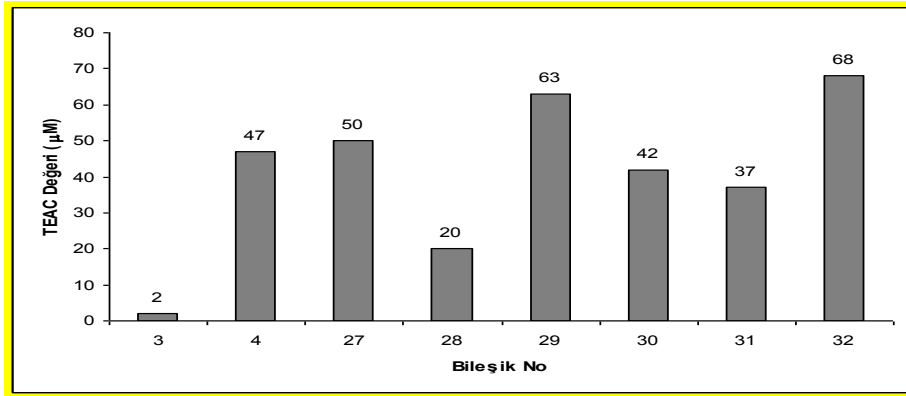


Şekil 24. Sentezlenmiş 5-15 nolu bileşiklerin ve başlangıç maddelerinin (3) demir (III) indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş µM TEAC değerleri. TEAC değerleri Trolox’un beş farklı (62,5 – 1000 µM) konsantrasyonu ile elde edilen absorbans – konsantrasyon grafiğinde numune absorbansına karşılık gelen Trolox konsantrasyonunun “Trolox eşdeğeri antioksidan kapasite” (µM TEAC) olarak ifade edilmesiyile belirlenmiştir.



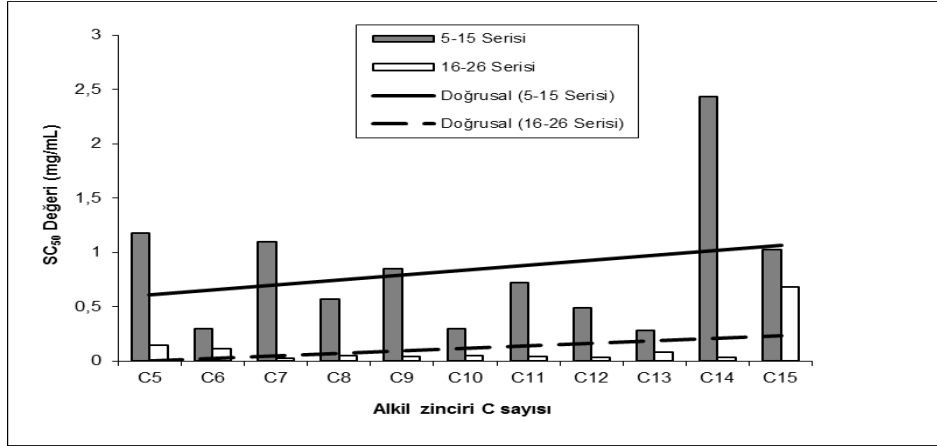
Şekil 25. Sentezlenmiş **16-26** nolu bileşiklerin ve başlangıç maddelerinin (**3**) demir (III) indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş μM TEAC değerleri. TEAC değerleri Trolox'un beş farklı (62,5 – 1000 μM) konsantrasyonu ile elde edilen absorbans – konsantrasyon grafiğinde numune absorbansına karşılık gelen Trolox konsantrasyonunun “Trolox eşdeğeri antioksidan kapasite” (μM TEAC) olarak ifade edilmesiyle belirlenmiştir.

Başlangıç maddelerinden indirgenme reaksiyonlarıyla elde edilen **27-32** nolu maddeler de FRAP antioksidan tayin yöntemiyle test edilmiştir ve sonuçlar başlangıç maddeleriyle (**3, 4**) karşılaştırmalı olarak Şekil 26'da görülmektedir.

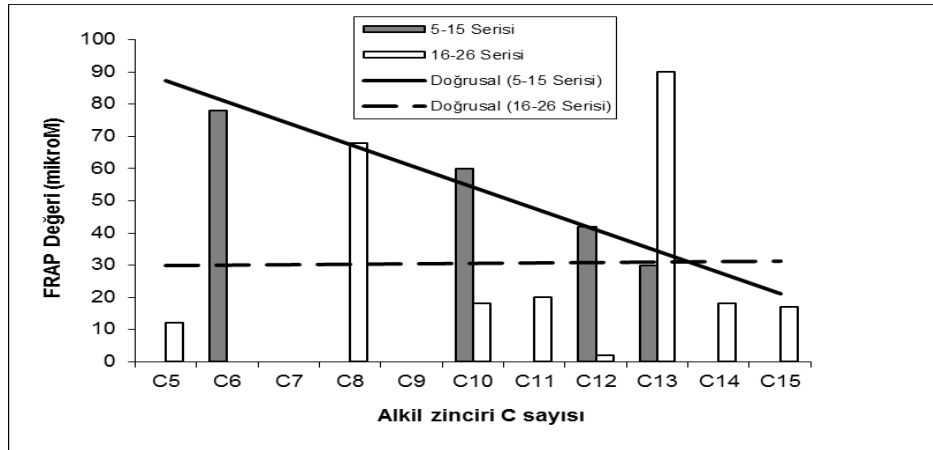


Şekil 26. Sentez başlangıç maddeleri ve indirgenme ürünlerinin demir (III) indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş μM TEAC değerleri. TEAC değerleri Trolox'un beş farklı (62,5 – 1000 μM) konsantrasyonu ile elde edilen absorbans – konsantrasyon grafiğinde numune absorbansına karşılık gelen Trolox konsantrasyonunun “Trolox eşdeğeri antioksidan kapasite” (μM TEAC) olarak ifade edilmesiyle belirlenmiştir. **3** nolu başlangıç maddesi çalışılan konsantrasyonda aktivite göstermemiştir.

Sentezlenmiş **5-15** ve **16-26** nolu bileşiklerin antioksidan kapasitelerinin belirlenmesinde kullanılan iki yöntemle elde edilen sonuçların seriler arası karşılaştırılması DPPH testi (SC_{50} değerleri) için Şekil 27’de, FRAP testi (TEAC değerleri) için Şekil 28’de gösterilmiştir.

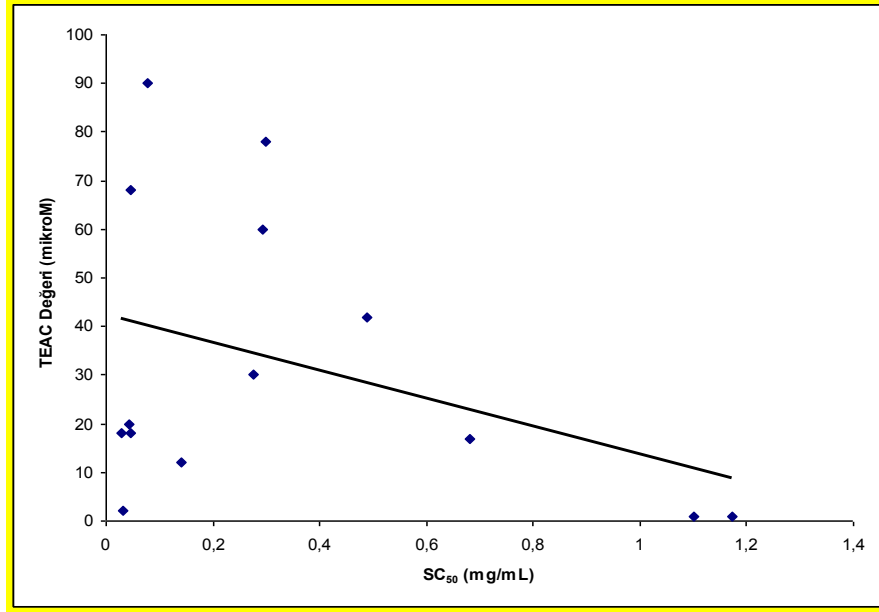


Şekil 27. Sentezlenmiş **5-15** ve **16-26** nolu alkil türevlerinin DPPH radikal temizleme aktivitesi yöntemiyle belirlenmiş SC_{50} (mg/mL) değerlerinin karşılaştırılması. Standart antioksidanlar butillenmiş hidroksi toluen (BHT), C vitamini ve Trolox’un SC_{50} değerleri sırasıyla 0,021, 0,036 ve 0,0013 mg/mL olarak belirlenmiştir. SC_{50} değeri test ortamında bulunan DPPH konsantrasyonunu yarıya düşüren numune konsantrasyonudur.



Şekil 28. Sentezlenmiş **5-15** ve **16-26** nolu alkil türevlerinin demir (III) indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş μ M TEAC değerlerinin karşılaştırılması. TEAC değerleri Trolox’un beş farklı (62,5 – 1000 μ M) konsantrasyonuyla elde edilen absorbans – konsantrasyon grafiğinde numune absorbansına karşılık gelen Trolox konsantrasyonunun “Trolox eşdeğeri antioksidan kapasite” (μ M TEAC) olarak ifade edilmesiyile belirlenmiştir.

Sentezlenmiş bileşiklerin antioksidan kapasitelerinin belirlenmesinde kullanılan iki yöntemle elde edilen sonuçların birbirleriyle uyumlu olup olmadığı Şekil 29’da çizilmiş olan DPPH temizleme aktivitesi testinde göstermiş oldukları SC_{50} (mg/mL) değerleri ve demir (III) indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş μ M TEAC değerlerinin karşılıklı grafiğinden anlaşılabilir.



Şekil 29. Sentezlenmiş bileşiklerin DPPH temizleme aktivitesi testinde göstermiş oldukları SC_{50} (mg/mL) değerleri ve demir (III) indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş μ M TEAC değerlerinin uyum grafiği.

5. SONUÇLAR

Bu çalışmanın ilk aşamasında, doğal kalkon bileşiklerinin analogu olan iki adet hidroksi substitue azakalkon bileşiğinin (1-2) Claisen-Schmidt kondenzasyonu yöntemi kullanılarak sentezi gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın ikinci aşamasında, 1-2 nolu bileşiklerinin mikrodalga ışına etkisi ile molekül içi Michael katılması sonucu yine doğal flavon ve flavanon analogu olan azaflavon ve azaflavanon bileşiklerinin (3-4) sentezi gerçekleştirildi. Buna ilaveten 3-4 nolu bileşiklerin piridin azotu üzerinden, n-alkil bromürler (C₅-C₁₅) kullanılarak alkilleme reaksiyonu gerçekleştirilmiş ve yirmiiki adet N-alkil türevi azaflavon ve azaflavanon bileşiği (5-26) elde edilmiştir. Çalışmanın üçüncü aşamasında, sentezlenen (3-4) nolu bileşiklerin Pt/Ni/Pd gibi katalizörler yardımıyla hidrojenasyon cihazı kullanılarak indirgeme reaksiyonları gerçekleştirilmiş olup, 7 adet indirgeme ürünü bileşik (27-33(4)) elde edilmiştir. Çalışmanın son aşamasında ise, sentezlenmiş olan 33 adet bileşiğin antimikrobiyal ve antioksidan aktivite olmak üzere biyolojik özellikleri incelenmiştir.

Çalışmada sentezlenmiş olan Çalışmada sentezlenen otuz iki adet bileşik ile ilgili yapılan literatür araştırması sonucunda 1-4, 9 nolu bileşiklerin bilinen olduğu, fakat 4 nolu bileşiğin yöntem olarak mikrodalga ile sentezinin ilk kez gerçekleştirildiği tespit edilmiştir. 5-8, 10-32 nolu bileşiklere ise literatürde rastlanmamıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında NMR (¹H NMR, ¹³C NMR, APT, COSY), LC-MS/MS, UV ve FT-IR spektroskopik verileri kullanılmıştır. Ayrıca, NMR spektroskopisine ait veriler ACD NMR programı kullanılarak desteklenmiştir. Çalışmada sentezlenen bileşikler;

- (2E)-1-(2-hidroksifenil)-3-piridin-4-il-prop-2-en-1-on (1),
- 3-Hidroksi1-(2-hidroksifenil)-3-piridin-4-il-propan-1-on (2),
- 2-Piridin-4-il-4H-kromen-4-on (3),
- 2-Piridin-4-il-2,3-dihidro-4H-kromen-4-on (4),
- 1-Pentil-4-(4-okso-4H-kromen-2-il) piridinyum bromür (5),
- 1-Hekzil-4-(4-okso-4H-kromen-2-il) piridinyum bromür (6),
- 1-Heptil-4-(4-okso-4H-kromen-2-il) piridinyum bromür (7),
- 1-Oktil-4-(4-okso-4H-kromen-2-il) piridinyum bromür (8),
- 1-Nonil-4-(4-okso-4H-kromen-2-il) piridinyum bromür (9),
- 1-Dekil-4-(4-okso-4H-kromen-2-il) piridinyum bromür (10),

- 1-Undekil-4-(4-okso-4*H*-kromen-2-il) piridinyum bromür (**11**),
 1-Dodekil-4-(4-okso-4*H*-kromen-2-il) piridinyum bromür (**12**),
 1-Tridekil-4-(4-okso-4*H*-kromen-2-il) piridinyum bromür (**13**),
 1-Tetradekil-4-(4-okso-4*H*-kromen-2-il) piridinyum bromür (**14**),
 1-Pentadekil-4-(4-okso-4*H*-kromen-2-il) piridinyum bromür (**15**),
 1-Pentil-4-(4-okso-3,4-dihidro-2*H*-kromen-2-il)piridinyum bromür (**16**),
 1-Hekzil-4-(4-okso-3,4-dihidro-2*H*-kromen-2-il)piridinyum bromür (**17**),
 1-Heptil-4-(4-okso-3,4-dihidro-2*H*-kromen-2-il)piridinyum bromür (**18**),
 1-Oktil-4-(4-okso-3,4-dihidro-2*H*-kromen-2-il)piridinyum bromür (**19**),
 1-Nonil-4-(4-okso-3,4-dihidro-2*H*-kromen-2-il)piridinyum bromür (**20**),
 1-Dekil-4-(4-okso-3,4-dihidro-2*H*-kromen-2-il)piridinyum bromür (**21**),
 1-Undekil-4-(4-okso-3,4-dihidro-2*H*-kromen-2-il)piridinyum bromür (**22**),
 1-Dodekil-4-(4-okso-3,4-dihidro-2*H*-kromen-2-il)piridinyum bromür (**23**),
 1-Tridekil-4-(4-okso-3,4-dihidro-2*H*-kromen-2-il)piridinyum bromür (**24**),
 1Tetradekil-4-(4-okso-3,4-dihidro-2*H*-kromen-2-il)piridinyum bromür (**25**),
 1-Pentadekil-4-(4-okso-3,4-dihidro-2*H*-kromen-2-il)piridinyum bromür (**26**),
 4-(3,4-dihidro-2*H*-kromen-2-il)piridin (**27**),
 2-Piridin-4-ilkroman-4-ol (**28**),
 2-(1-hidroksi-3-piridin-4-ilpropil)fenol (**29**),
 2-[3-(1-metilpiperidin-4-il)propil]fenol (**30**),
 2-(1-metilpiperidin-4-il)kroman-4-ol (**31**),
 1-(2-hidroksifenil)-3-piridin-4-il-propan-1-on (**32**), şeklinde adlandırıldı.

Sentezlenen **1-32** nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri MİK yöntemi kullanılarak incelendi ve özellikle alkil türevi bileşiklerin çok iyi derecede antimikrobiyal etki gösterdiği ve bu etkinliğin alkil zincirinin uzamasıyla arttığı belirlendi. **1-32** nolu bileşikler üzerinde yapılan antioksidan aktivite tayininde ise sentezlenmiş olan tüm bileşikler içinde, başlangıç maddelerinin aktivite sırası yüksekten düşüğe **4 – 3 – 1** şeklinde sıralanmakta olup, **16-26** nolu bileşiklerin daha yüksek aktivitelere sahip olduğu görülmüştür. Çalışmanın özellikle belirgin olan durumu alkil zinciri kısaltıkça aktivitede artış gözlenmesidir.

6. ÖNERİLER

Bu çalışmada bitkilerin doğal olarak sentezleyebildikleri kalkon, flavon ve flavanon türü bileşiklere alternatif olarak, 2 adet azakalkon, 1 adet azaflavon ve 1 adet azaflavanon bileşikleri sentezlenmiş olup, bu bileşiklerin alkilleme ve indirgeme reaksiyonları incelenerek bazı biyolojik aktiviteleri incelenmeye çalışılmıştır.

Bitkilerin sentezledikleri bileşiklerin büyük kısmını oluşturan ve pek çok biyokimyasal ve farmakolojik aktiviteye sahip olan flavanoidlerin alt sınıfını oluşturan kalkon, flavon ve flavanon türü bileşiklerin, antioksidatif, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antiülserojen, antikanserojen, antiviral, hepatoprotektif ve hipolidemik gibi daha birçok etkiye sahip oldukları bilinmektedir. Bu nedenle de flavonoid türü bileşiklerin bu kadar çok biyolojik ve farmakolojik özelliği barındırması, sentetik yollarla flavonoid türevi ürünler üretilmesine yönelik olan ilgiyi gün geçtikçe artırmaktadır.

Bu çalışmada sentezlenen N-alkil türevi bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin çok iyi çıktığı gözlenmiştir. Bu bileşiklerin diğer alkil halojenürler ile reaksiyonları gerçekleştirilebilir ve biyolojik aktiviteleri farklı mikroorganizmalara karşı araştırılarak karşılaştırılabilir. Farklı substituentler içeren azaflavon ve azaflavanonların sentezi hatta bunların kenetlenme reaksiyonları da gerçekleştirilerek oluşan kompleks yapının biyolojik aktiviteleri incelenebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Saldamlı, İ., Gıda Kimyası, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 2007, 463-492.
2. De Groot H. ve Raven U., Tissue Injury by Reactive Oxygen Species and The Protective Effects of Flavonoids, Fundam Clin Pharma Col, 12 (1998) 249-255.
3. Robak J., ve Gryglewski R.J., Bioactivity of Flavonoids, Pol J Pharmacol 48 (1996) 555-564.
4. Ranaud S. ve De Lorgeril M., Wine, Alcohol, Platelets, and The French Paradox for Coronary Heart Disease, The Lancet, 1992, 339(8808):1523-1526.
5. Bors, W. ve Saran, M., Radical Scavenging by Flavonoid Antioxidants, Free Radical Research Communications, 2 (1987) 289-294.
6. Larson, R.A., Phytochemistry, 27 (1988), 969.
7. Moroney, M.A., Alcanaz, M.J., Forder, R.A. ve Carey, F., Hoult, J.R.S., J.Pharm. Pharmacol., 40 (1988) 787.
8. Vlaskovska, M., Drenska, D. ve Ovcharov, R., Probl. Vutr. Med., 18 (1990) 3.
9. Pratt, D. E. ve Hudson, B. J. F, Natural Antioxidants Not Exploited Commercially, In Food, Antioxidants, Editor: Hudson, B.J.F., Chapter 5, 171-192, Elsevier, New York, 1990.
10. Wagner, H., Planta Med., (1989), 55, 235.
11. Hikino, H. ve Kiso, Y., in: "Economic and Medicinal Plant Research," Ed. By Wagner, H., Hikino, H., and Farnsworth N.R., Academic Press, London, 2 (1988) 39, 698.
12. Bilaloğlu, G.V. ve Harmandar, M., Flavonoidler, Aktif Yayınevi, İstanbul, 1999.
13. Yaşar, A., Hidroksi Azakalkonların Sentezi, Reaksiyonları, Teorik hesaplamaları ve Biyolojik Aktiviteleri, Doktora Tezi, K.T.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2009.
14. Forkmann G. ve Heller W., Biosynthesis of flavonoids, In Comprehensive Natural Products Chemistry, Edited by Sankawa U., Elsevier; Amsterdam, 1999, 713-748.
15. Eddarir S., Cotelle N., Bakkour Y. ve Rolando C., An Efficient Synthesis of Chalcones Based on the Suzuki Reaction, Tetrahedron Letters, 44 (2003) 5359-5363.

16. Lahtchev, K. L., Batovska, D. I., Parushev, St. P., Ubiyvovk, V. M. ve Sibirny, A. A., Antifungal Activity of Chalcones: A Mechanistic Study Using Various Yeast Strains, European Journal of Medicinal Chemistry, 43 (2008) 2220-2228.
17. Satyanarayana, M., Tiwari, P., Tripathi, B.K. Srivastava, A.K. ve Pratap, R., Synthesis and Antihyperglycemic Activity of Chalcone Based Aryloxypropanolamines, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 12 (2004) 883-889.
18. Nowakowska, Z., A Review of Anti-infective and Anti-inflammatory Chalcones, European Journal of Medicinal Chemistry, 42 (2007) 125-137.
19. Ahmad, S., Israf, D. A., Lajis, N. H., Shaari, K., Mohamed, H., Wahab, A. A., Arifin, K. T., Hoo, W. Y., Aziz, N. A., Kadir, A. A., Sulaiman, M. R. ve Somchit, M. N., Cardamonin, Inhibits Pro-Inflammatory Mediators in Activated RAW 264.7 Cells and Whole Blood, European Journal of Pharmacology, 538 (2006) 188–194.
20. Kong, Y., Wang, Kan., Edler, M. C., Hamel, Ernest., Mooberry, S. L., Paige, M. A. ve Brown, M. L., A Boronic Acid Chalcone Analog of Combretastatin A-4 as a Potent Anti-proliferation Agent, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 18 (2010) 971–977.
21. Furman, C., Lebeau, J., Fruchart, J. C., Bernier, J. L., Duriez, P., Cotelle, N. ve Teissier, E., Di-tert-butylhydroxylated Flavonoids Protect Endothelial Cells Against Oxidized LDL-Induced Cytotoxicity, J. Biochem. Mol. Toxicol., 15 (2001) 270-278.
22. Kidwai, M. ve Misra, P., Ring Closure Reactions of Chalcones Using Microwave Technology, Synthetic Communications, 29 (1999) 3237-3250.
23. Artico, M., Di Santo, R., Costi, R., Novellino, E., Greco, G., Massa, S., Tramontano, E., Marongiu, M. E., De Montis, A., La Colla, P., Geometrically and Conformationally Restrained Cinnamoyl-Compounds as Inhibitors of HIV-1 Integrase: Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modeling, J. Med. Chem. 41 (1998) 3948-3960.
24. Lin, Y. M., Zhou, Y., Flavin, M. T., Zhou, L. M., Nie, W. ve Chen, F. C., Chalcones and Flavonoids as Anti-Tuberculosis Agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 10 (2002) 2795–2802.
25. Prasad, Y. R., Kumar, P. P., Kumar, P. R. ve Rao, A. S., Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Chalcones of 2-Acetyl Pyridine, E-Journal of Chemistry, 5 (2008) 144-148.
26. Kozmik, V., Lhotak, P., Odlerova, Z. ve Palecek, J., Azabischalcones a New Class of Potential Antitubercular Agents, Ceská a Slovenská Farmacie, 47 (1998) 87-90.
27. Edwards, M. L., Stemerick, D. M. ve Sunkara, P. S., Chalcones: A New Class of Antimitotic Agents, J. Med. Chem., 33 (1990) 1948-1954.

28. Liu, X. L., Tee, H. W. ve Go, M. L., Functionalized Chalcones as Selective Inhibitors of P-Glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 16 (2008) 171–180.
29. Yaylı, N., Üçüncü, O., Yasar, A., Yaylı, N., Burnaz, N. A., Karaoglu, S. A. ve Küçük, M., Photochemistry of Nitro Substituted (E)-2-azachalcones with Theoretical Calculations and Biological Activities, Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, 203 (2009) 85–91.
30. Zhang, Z., Dong, Y.W. ve Wang, G.W., Efficient and Clean Aldol Condensation Catalyzed by Sodium Carbonate in Water, Chemistry Letters, 32, 10 (2003) 966-967.
31. Doğan, E. E., Bazı Flavonoidlerin *Drosophila Melanogaster*'de Antigenotoksik Aktivitesi ve Antioksidan Etkilerinin Araştırılması, Doktora Tezi, İ.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya, 2008.
32. Mabry, T. J., Markham, K. R. ve Thomas, M. B., The Systematic Identification of Flavonoids, Springer-Verlag, New York, 1970.
33. Meskin, M. S., Bidlack, W. R. ve Randolph, R. K., Phytochemicals, CRC pres, 2006.
34. Hougeea, S., Sanders, A., Faber, J., Graus, Y.M.F., Van Den Berg, W.B., Garssen, J., Smit, H.F. ve Hoijer, M.A., Decreased Pro-Inflammatory Cytokine Production by LPS-Stimulated PBMC Upon in Vitro Incubation with The Flavonoids Apigenin, Luteolin or Chrysin, due to Selective Elimination of Monocytes Macrophages, Biochemical Pharmacology, 69 (2005) 241–248.
35. Di Carlo, G., Mascolo, N., Lzzo, A. A. ve Capasso, F., Flavonoids: Old and New Aspects of a Class of Natural Therapeutic Drugs, Life Sciences, 65,4 (1999) 337-353.
36. Elik M., Bazı Antioksidanların Yapısal Özelliklerinin ve Etkinliklerinin Moleküler Orbital Yöntemleriyle İncelenmesi, Doktora Tezi, C.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Sivas, 2006.
37. Ruzsnyak, S. ve Szent-Gyorgy, A., VitaminP: Flavonols as Vitamins, Nature, 27 (1936) 138.
38. Jeney, E. ve Uri, J., Die Pharmazie, 9 (1954) 553.
39. Demirkıran, Ö., *Hypericum monbretti* Spach. Bitkisindeki Fenolik Bileşiklerin İzolasyonu ve Tanımlanması, Doktora Tezi, Trakya Üniversitesi., Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne, 2005.
40. Xadjay, YA.I., Farmakol. İ toksikol, 7 (1972) 46.
41. Davidovic, P.M. ve Klosterman, G.F., Arch. Dermatol. und Syphilis, 199 (1954) 10.

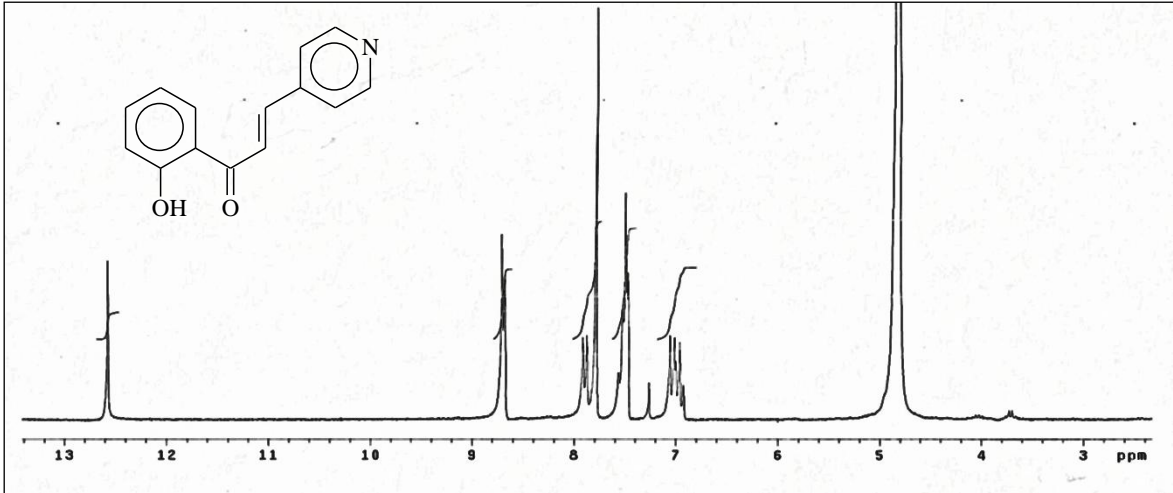
42. Kato, R., Nakadate, T., Yamamoto, S. ve Sugimura, T. Carcinogenesis 4, 1301, 1983.
43. Schweppe H. Handbuch der Naturfarbstoffe: Vorkommen, Verwendung, Nachweis, ecomed, Landsberg/ Lech, (1993) 320, 346, 705.
44. Harborne, J. B., The Flavonoids, Advances in Research, Chapman & Hall, London, 1988.
45. Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga ve G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. Free Radic BiolMed 20 (1996) 933–56.
46. Allan, J. ve Robinson, R., Accessible Derivative of Chromonol, Journal of Chemical Society, Transactions, 125 (1924) 2192-2195.
47. Dyke, S.F., Ollis, W.D. ve Sainsbury, M., J. Org. Chem., 26 (1961) 2453.
48. Wheller, T.S. “Flavone”. Organic Syntheses, 32,72 (1952).
49. Hassner, A. ve Stumer, C., Organic Synthesis Based on Name Reactions: 2.nd. Ed. Tetrahedron Organic Chemistry Series, 22 Pergamon, Oxford ISBN 0-08-043260-3.
50. Jain, P.K., et al. “A Facile Baker-Venkataraman Synthesis of Flavones Using Phase Transfer Catalysis”. Synthesis, (1982) 221-222.
51. Algar, J. ve Flynn, J. P., Proc. Roy. Irish Acad., (1934) 42B.
52. Bois F., Boumendjel A., Mariotte A.M., Conseil G. and Di Petro A., Synthesis and Biological Activity of 4-Alkoxy Chalcones: Potential Hydrophobic Modulators of P-Glycoprotein-Mediated Multidrug Resistance, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 7 (1999) 2691-2695.
53. Nishida J. and Kawabata J., DPPH Radical Scavenging Reaction of Hydroxy- and Methoxychalcones, Biosci, Biotechnol, Biochem. 70 (2006) 193-202.
54. Sarda, S. R., Jadhav, W. N., ve Pawar, R. P., I₂-Al₂O₃: A Suitable Heterogeneous Catalyst for The Synthesis of Flavones Under Microwave Irradiation, ChemTech, 3 (2009) 539-543.
55. Seijas, J. A., Va'zquez-Tato, M. P. ve Carballido-Reboredo, R., Solvent-Free Synthesis of Functionalized Flavones under Microwave Irradiation, J. Org. Chem. 70 (2005) 2855-2858.
56. Menezes, M. J., Manjrekar, S., Pai, V., Patre, R. E. ve Tilve, S. G., A Facile Microwave Assisted Synthesis of Flavones, Indian Journal of Chemistry, 48B (2009) 1311-1314.

57. Zhou, Z., Zhao, P., Huang, W. ve Yang, G., A Selective Transformation of Flavanones to 3-Bromoflavones and Flavones Under Microwave Irradiation, Adv. Synth. Catal., 348 (2006) 63-67.
58. Kabalka, G. W. ve Mereddy, A. R., Microwave-Assisted Synthesis of Functionalized Flavones and Chromones, Tetrahedron Letters, 46 (2005) 6315-6317.
59. Lee, J. I., Son, H. S. ve Park, H., An Efficient Synthesis of Flavones from 2-Hydroxybenzoic Acids, Bull. Korean Chem. Soc., 25,12 (2004) 1945.
60. Yaylı, N., Üçüncü, O., Yaylı, N., Demir, E. ve Demirbağ, Z., Microwave-Assisted Synthesis of 1,4'-Diazaflavone and N-Alkyl Derivative Pigments with Anti-Microbial Activity, Turk J. Chem., 32 (2008) 785-795.
61. Sagrera, G. J. ve Gustavo, A. Seoane, Microwave Accelerated Solvent-Free Synthesis of Flavanones, J. Braz. Chem. Soc., 16,4 2005.
62. Stoyanov, E. V., Champavier, Y., Simon, A. ve Basly, J-P., Efficient Liquid-Phase Synthesis of 2'-Hydroxychalcones, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 12 (2002) 2685-2687.
63. Patonay, T., Varma, R. S., Vass, A., Levai, A. ve Dudas, J., Highly Diastereoselective Michael Reaction Under Solvent-Free Conditions Using Microwave: Conjugate Addition of Flavanone to its Chalcone Precursor, Tetrahedron Letters, 42 (2001) 1403-1406.
64. Kahrman N., Mikrodalga Yöntemi ile Diaza-Flavon/Flavanon Bileşiklerinin Sentezi, N-Alkil Türevleri ve Biyolojik Aktiviteleri, Doktora Tezi, K.T.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2011.
65. Yaylı, N., Gök, Y., Üçüncü, O., Yasar, A., Atasoy, Ç., Şahinbaş, E. ve Küçük, M., Journal of Chemical Research-S, 3 (2005) 155-159.
66. Taylor, M., Atri, B., S. ve Minhas, S., Developments in Microwave Chemistry, Evalueserve, 2005.
67. Gedye, R. N., Smith, F., Westaway, K., Ali, H., Baldisera, L., Labarge, L. ve Rousell, J., The use of Microwave Ovens for Rapid Organic Synthesis, Tetrahedron Letters, 27 (1986) 279-282.
68. Strauss, C. R. ve Trainor, R. W., Developments in Microwave-assisted Organic Chemistry, Review Aust., J. Chem., 48 (1995) 1665-1692.
69. Kappe, C. O., 2002. High-Speed Combinatorial Synthesis Utilizing Microwave Irradiation.
70. <http://en.wikipedia.org/wiki/Palladium>, 12 Şubat 2012

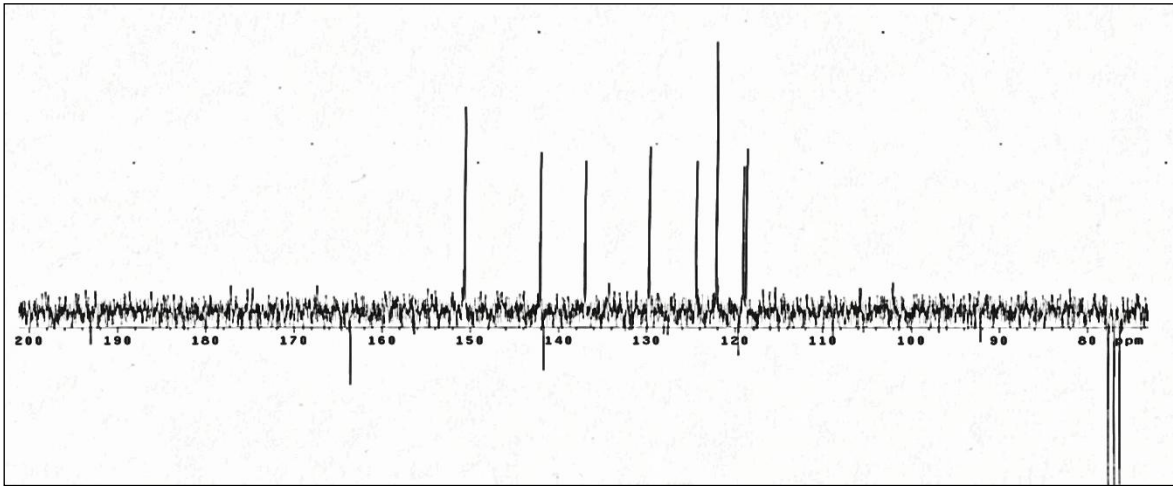
71. Ahmed, N. ve van Lier J. E., Pd-C/Ammonium Formate: A Selective Catalyst for the Hydrogenation of Chalcones to Dihydrochalcones., J. Chem. Res., 9 (2006) 584-585.
72. Alexakis, A., Lensen, N. ve Mangeney, P., Ultrasound-Assisted Cleavage of N-N Bonds in Hydrazines by Raney Nickel, Synlett., 9 (1991) 625-626.
73. Nazareno, M. A., Giannuzzo, A. N., Mishima, H. T. ve López de Mishima, B. A., Catalytic Hydrogenation Reaction of Naringin-Chalcone. Study of the Electrochemical Reaction, Molecules, 5 (2000) 589-590.
74. Heler E., Lautenschla, W. ve Holzgrabe, U., Microwave-enhanced hydrogenations at medium pressure using a newly constructed reactor, Tetrahedron Letters, 46 (2005) 1247-1249.
75. Fessenden, R. J., Fessenden, j. S. ve Logue, M. W., Organik Kimya, Editör: Uyar, T., 6. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2001.
76. Gündüz, T., İnrümentel Analiz, Gazi Kitabevi, Ankara, 1999.
77. Coleman, L. E., The Ultraviyoleet Absorption Spectra of the Pyridine Analogs of Chalcone, Journal of Organic Chemistry, 21 (1956) 1193-1194.
78. Balcı, M., Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi, Birinci Baskı, Metu Press, Ankara, 2000.
79. <http://en.wikipedia.org/wiki/Antimicrobial>, 20 Şubat 2012.
80. <http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel>, Temel Mikrobiyoloji / Çoğalma ve etkili Faktörler/Mikrobiyel üremenin kontrolü; dezenfeksiyon, antibiyotik/Antimikrobiyal Aktivite Düzeyinin Belirlenmesi, 20 Şubat 2012.
81. <http://tr.wikipedia.org/wiki/Antioksidan>, 20 Şubat 2012.
82. Willanova, P. A., Methods for Determining Bactericidal Activity of Antimicrobial Agents, Approved Guideline M26-A, 19 (18), National Committee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS), USA, 1999.
83. Willanova, P. A. *NCCLS Document M7-A313 (25)*, National Committee for Clinical Laboratory Standard, USA, 1993.
84. Durinda, J., Szücs, L., Krasnec, L., Heger, J., Springer, V., Kolena, J. ve Keleti, J., Chemistry and Biological Properties of Azachalcones, Acta Fac. Pharm. Univ. Comenianae, 12 (1966) 89-129.
85. Durinda, J., Szücs, L., Struharova, L., Kolena, J. ve Heger, J., Suprarenal Gland Inhibitors of the Ampenone Type II. Azachalcone Derivatives and Analogs, Cesk. Farm., 21 (1972) 276-282.

86. ACD/Labs Software, Educatures Pack, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Canada, 2001.

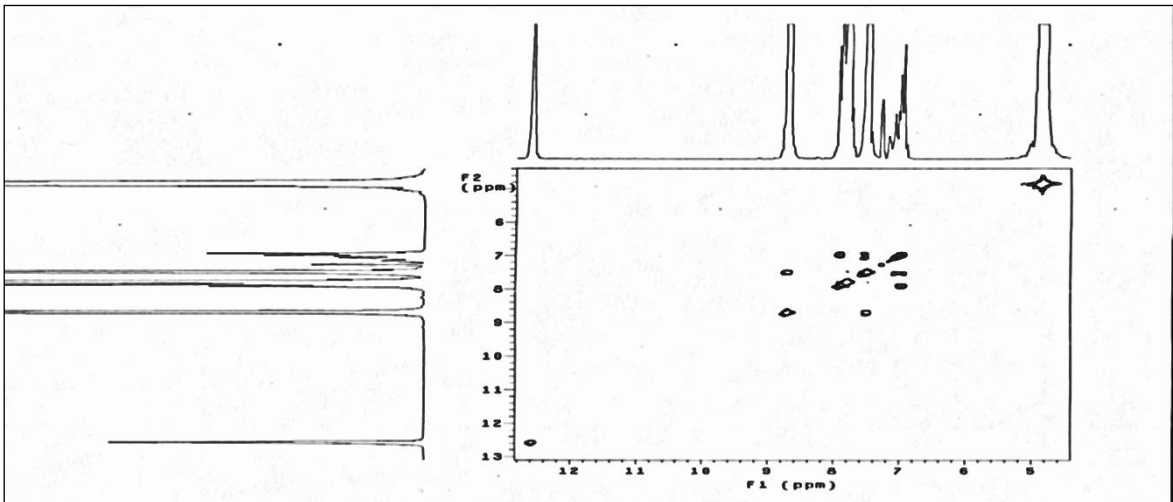
8. EKLER



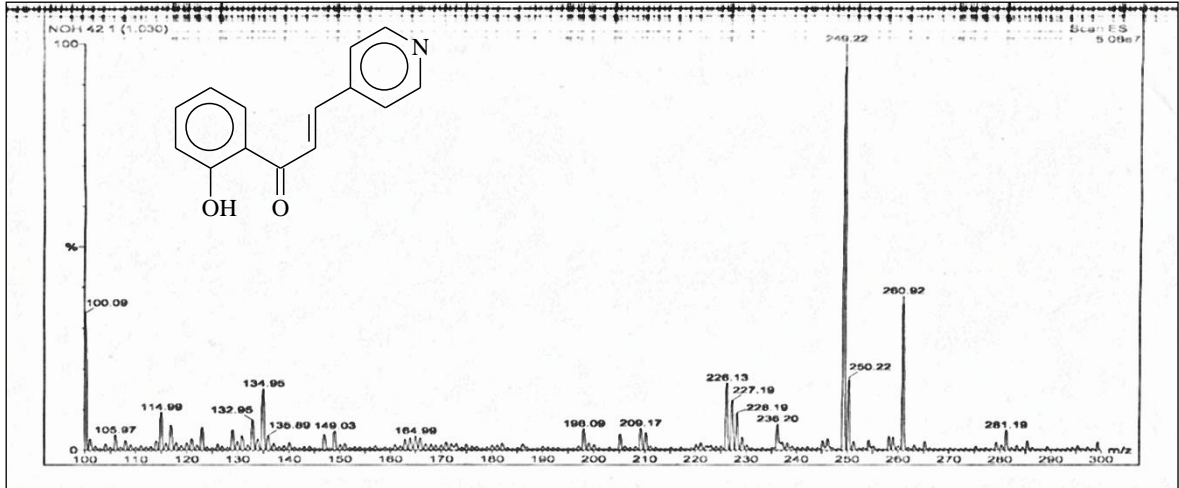
Ek Şekil 1. 1 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, CDCl_3



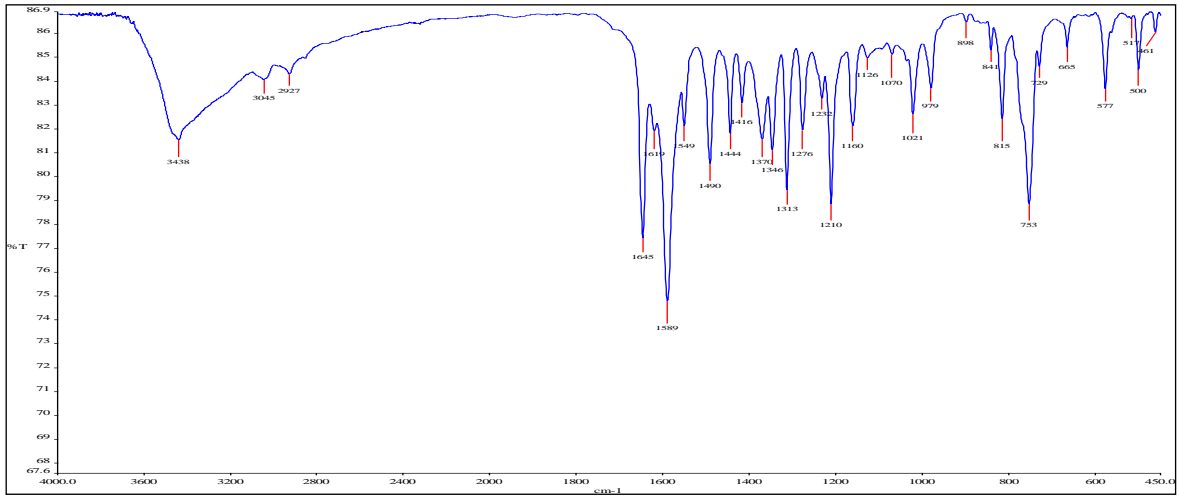
Ek Şekil 2. 1 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl_3



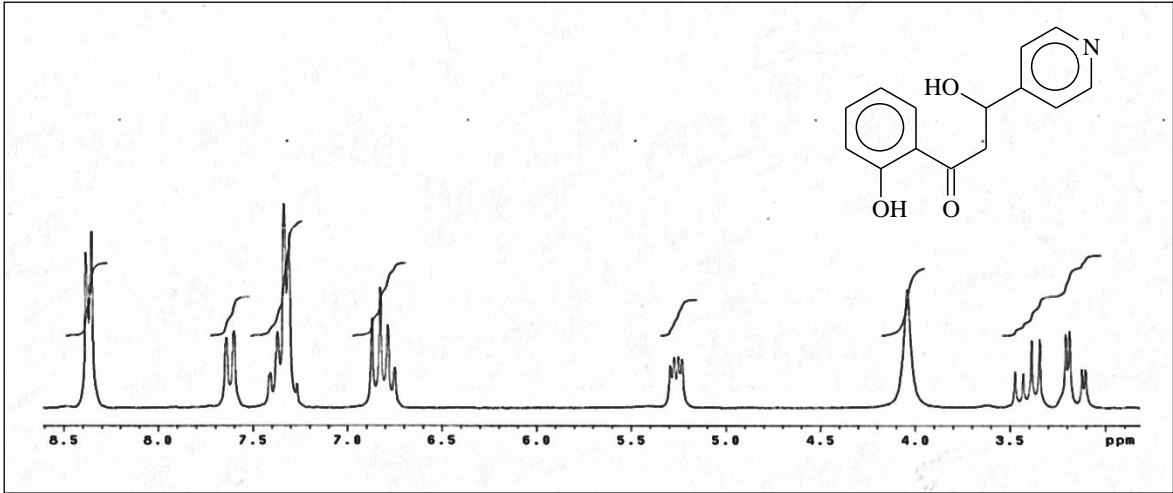
Ek Şekil 3. 1 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl_3



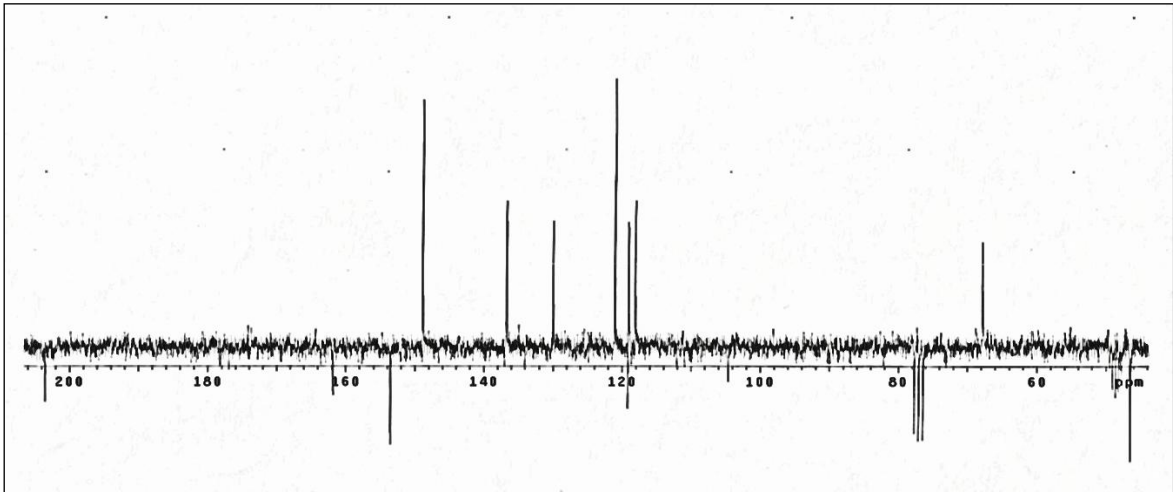
Ek Şekil 4. 1 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



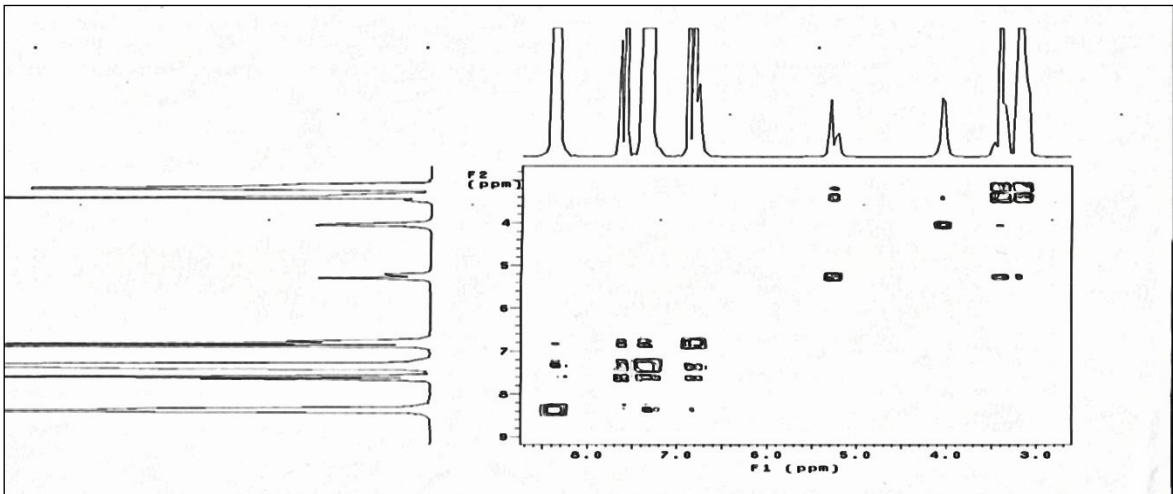
Ek Şekil 5. 1 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



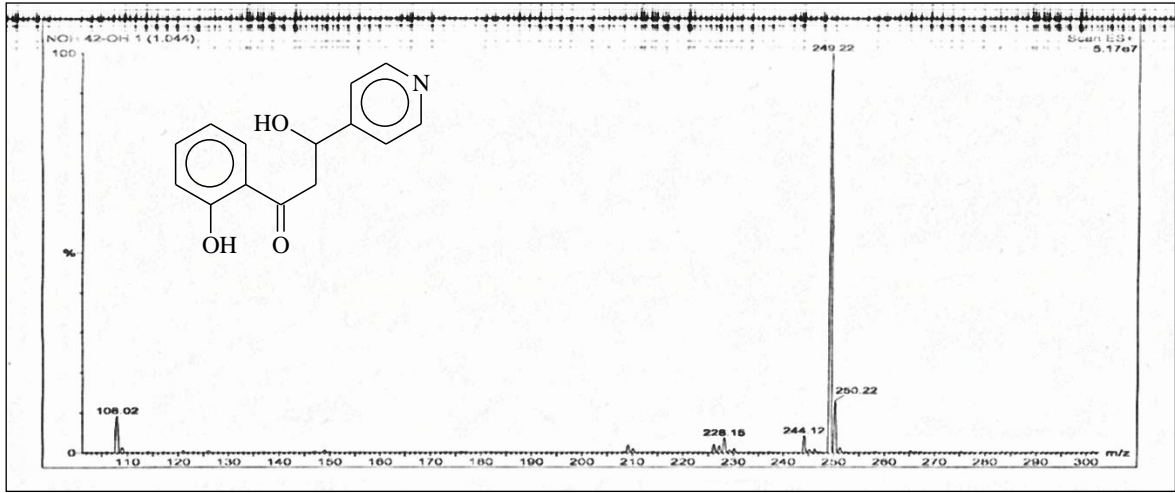
Ek Şekil 6. 2 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, CDCl_3



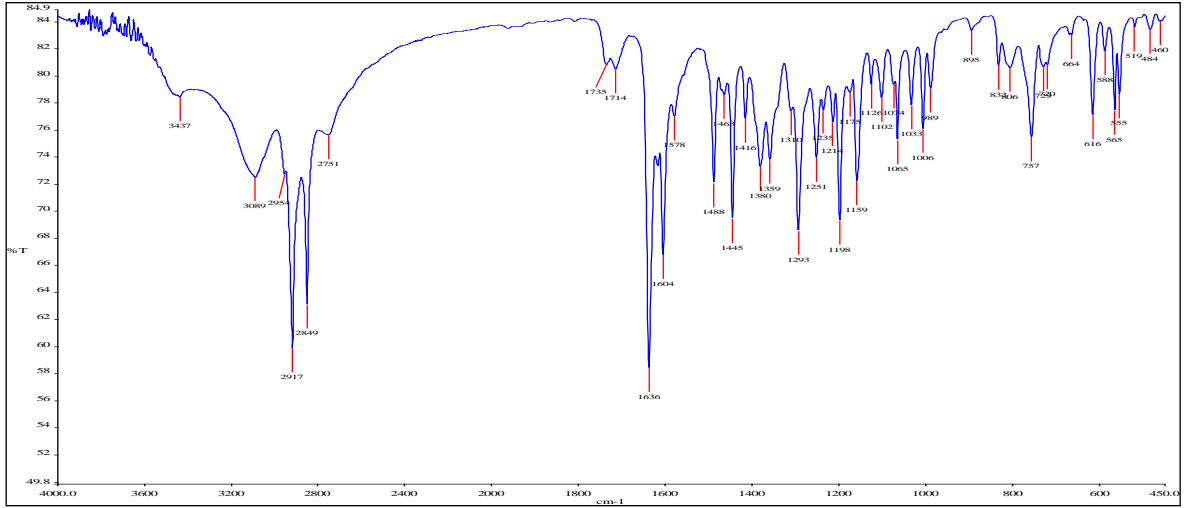
Ek Şekil 7. 2 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl_3



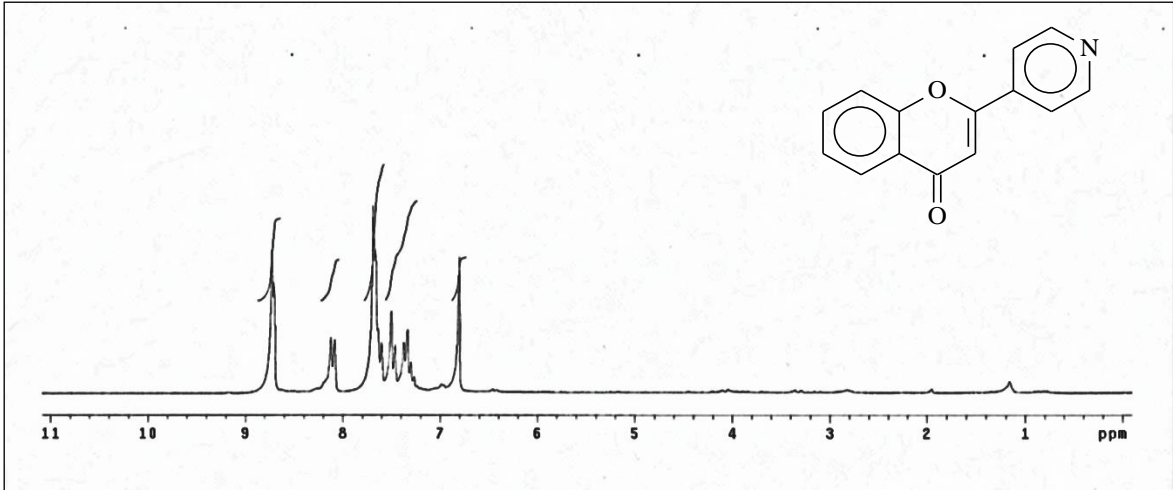
Ek Şekil 8. 2 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl_3



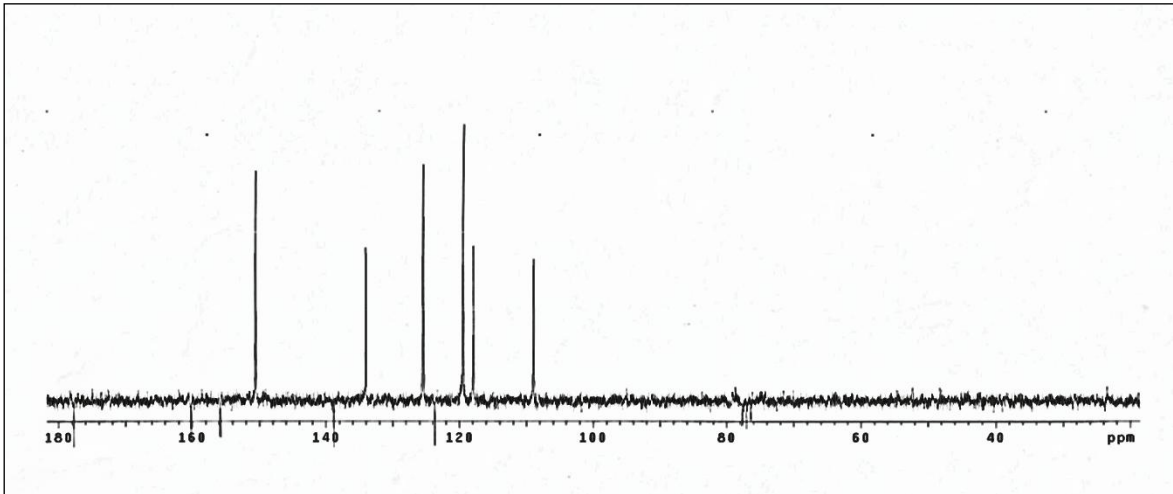
Ek Şekil 9. 2 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



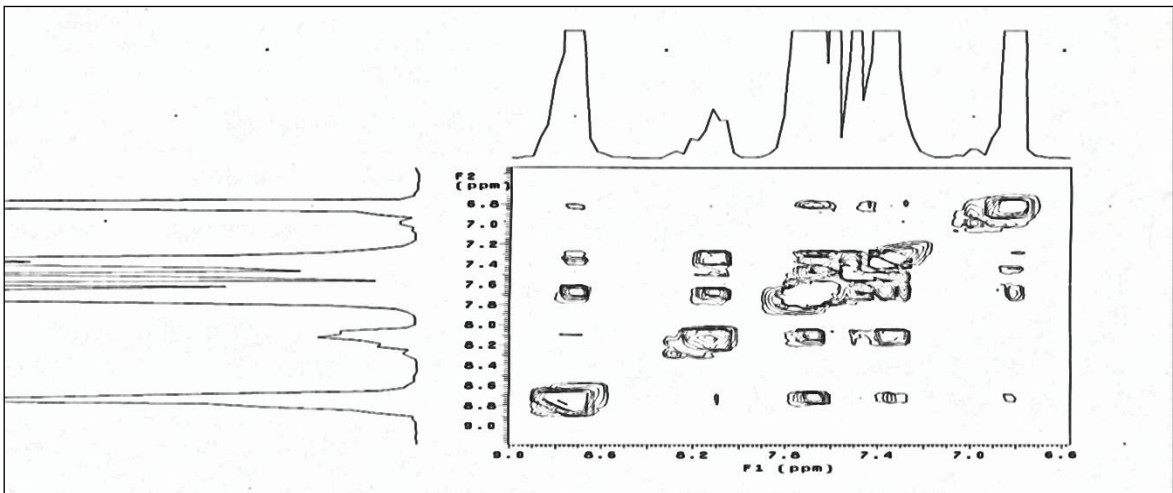
Ek Şekil 10. 2 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



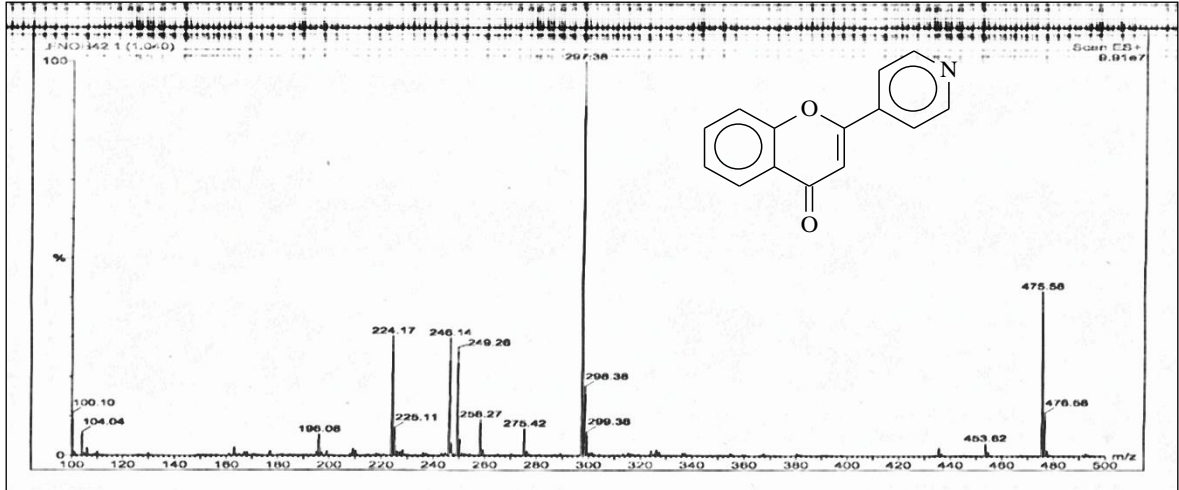
Ek Şekil 11. 3 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, CDCl_3



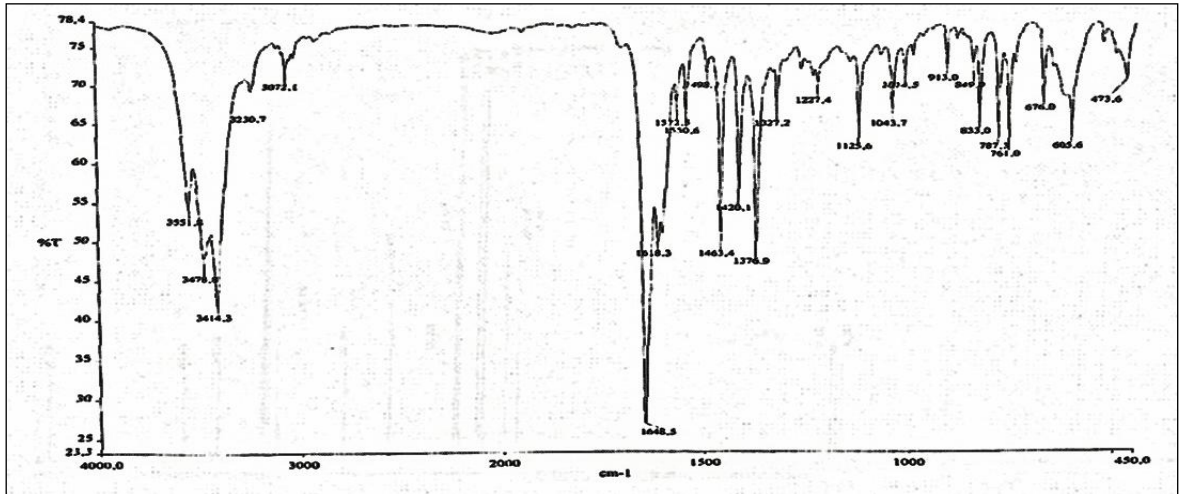
Ek Şekil 12. 3 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl_3



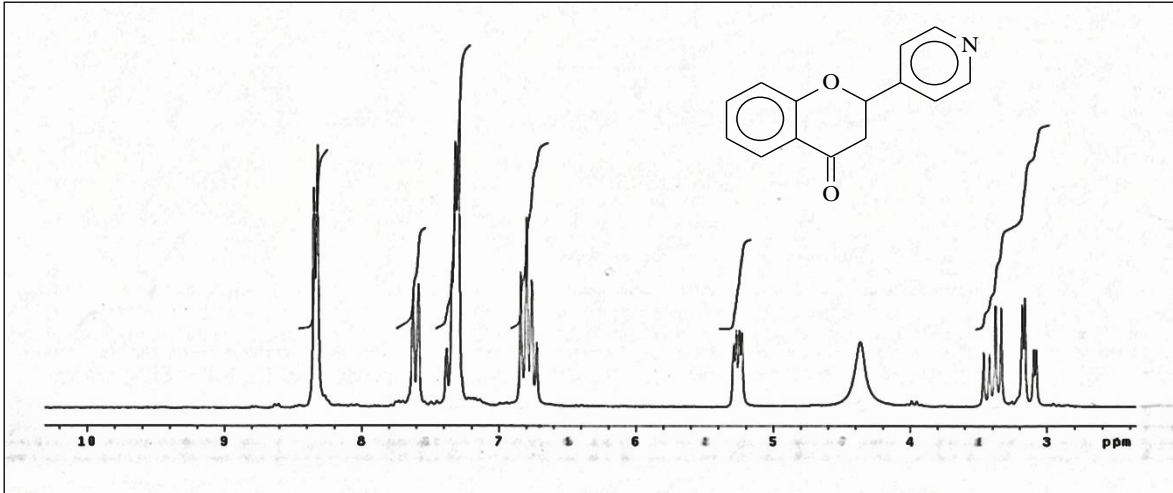
Ek Şekil 13. 3 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl_3



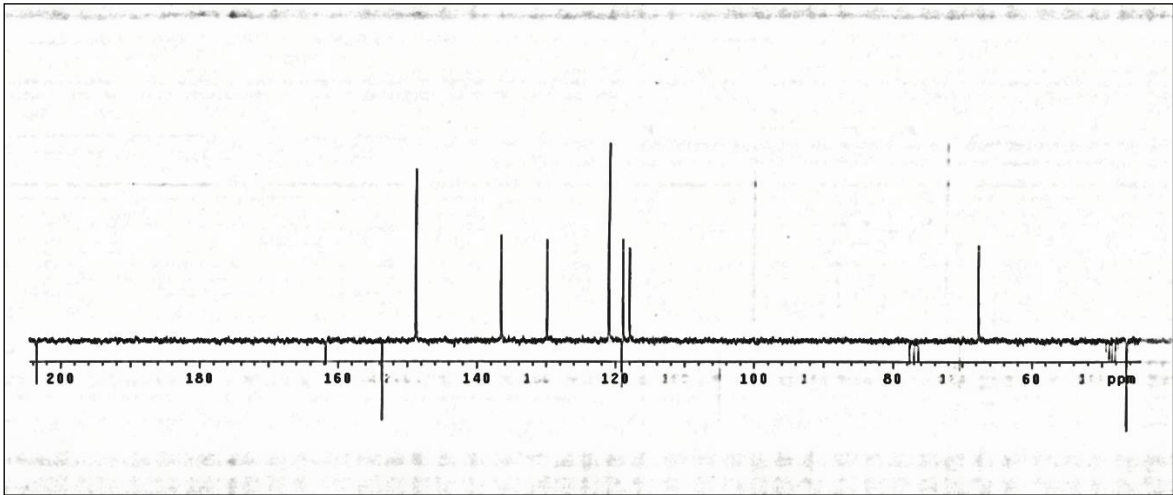
Ek Şekil 14. 3 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



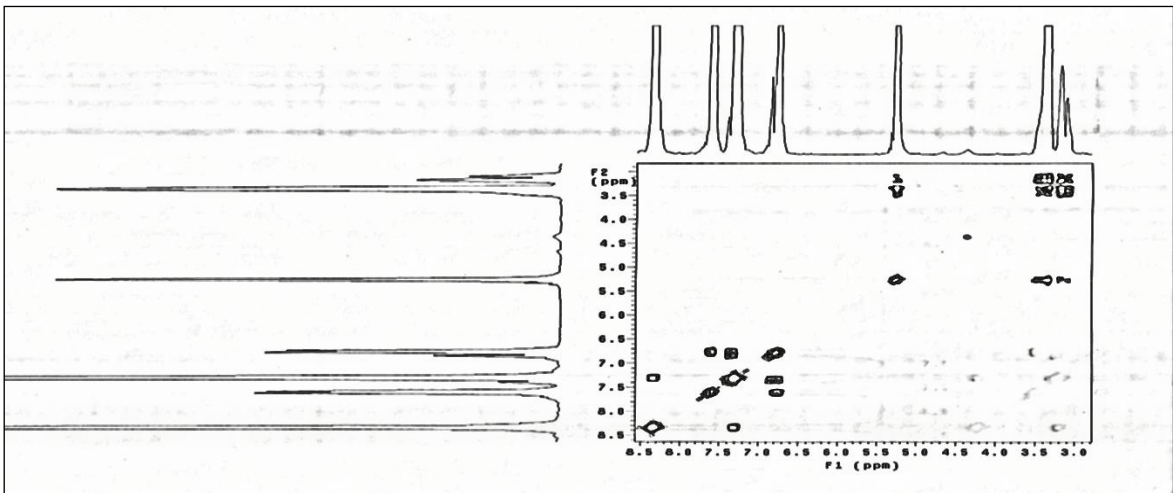
Ek Şekil 15. 3 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



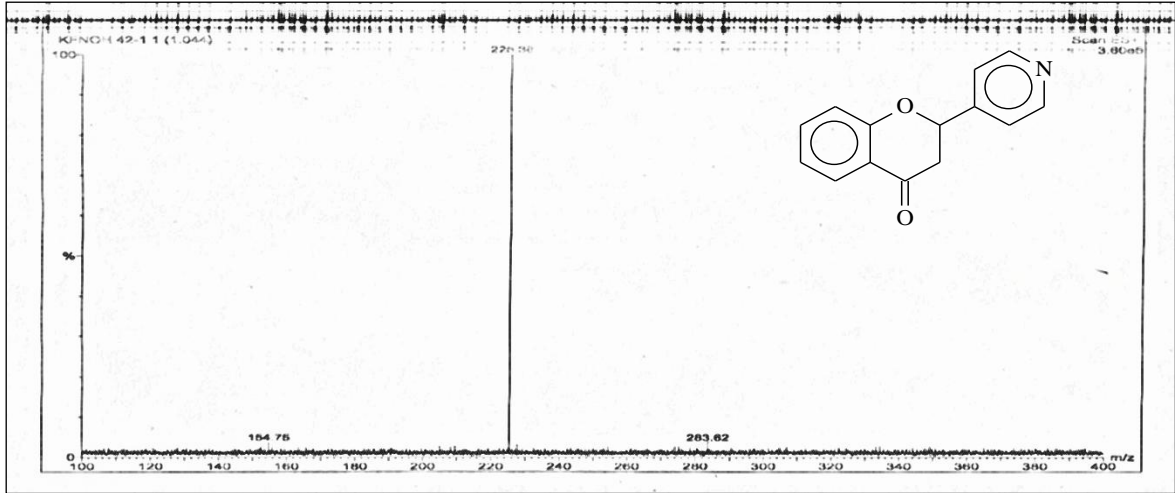
Ek Şekil 16. 4 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, CDCl_3



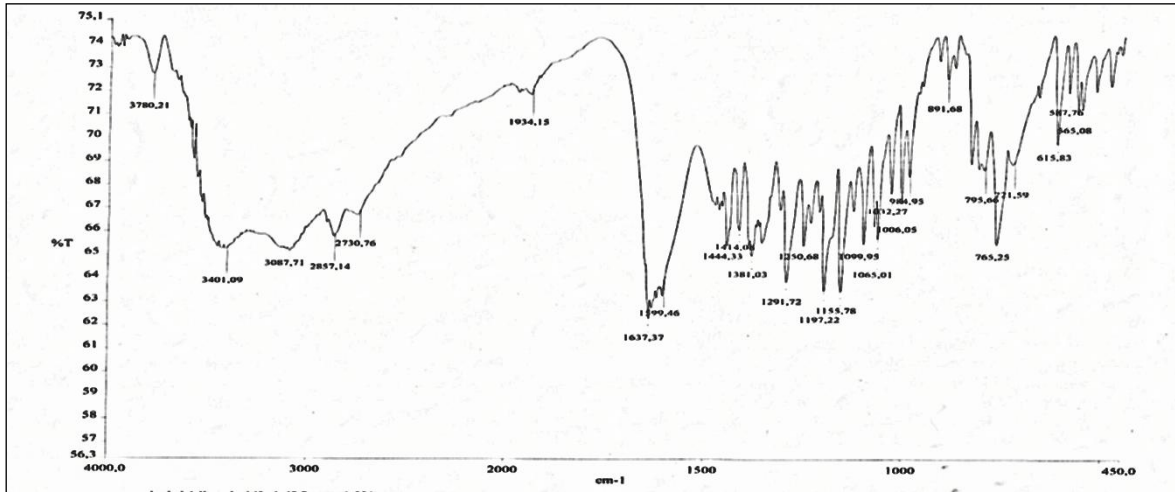
Ek Şekil 17. 4 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl_3



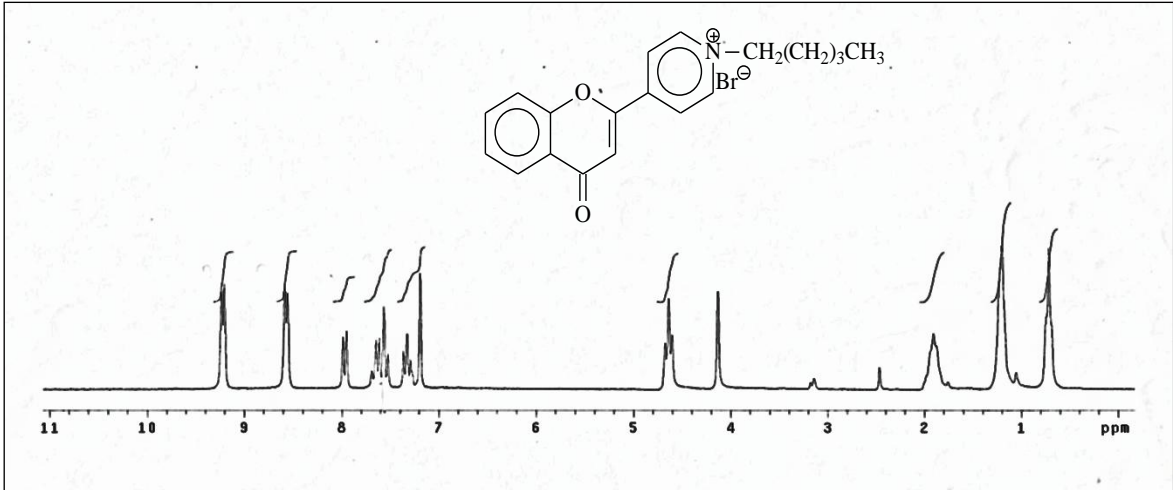
Ek Şekil 18. 4 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl_3



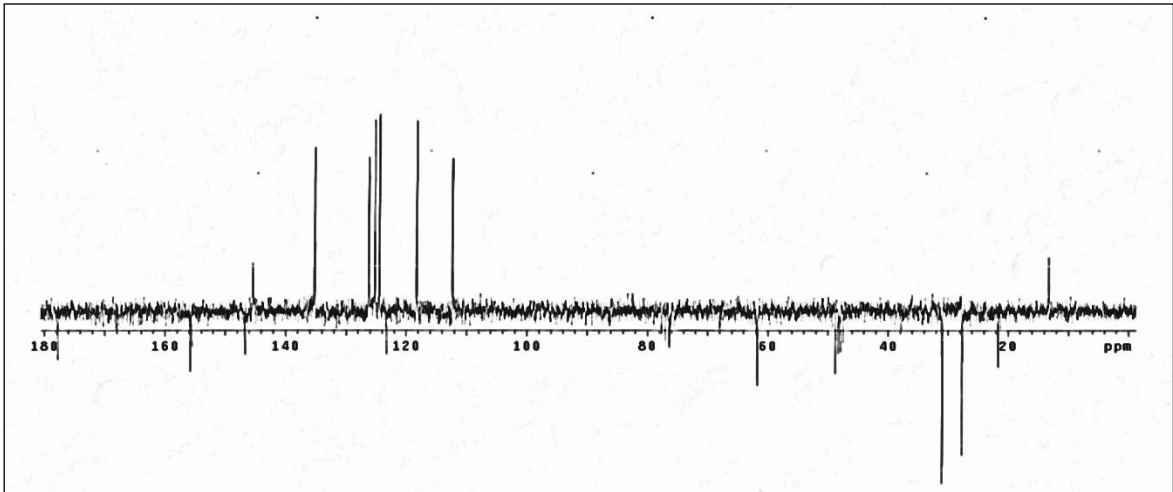
Ek Şekil 19. 4 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



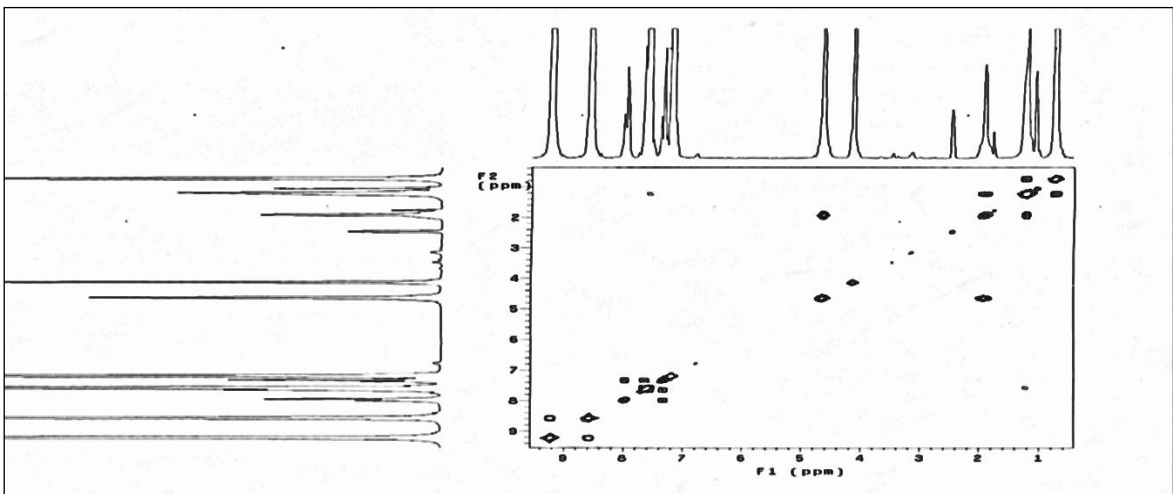
Ek Şekil 20. 4 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



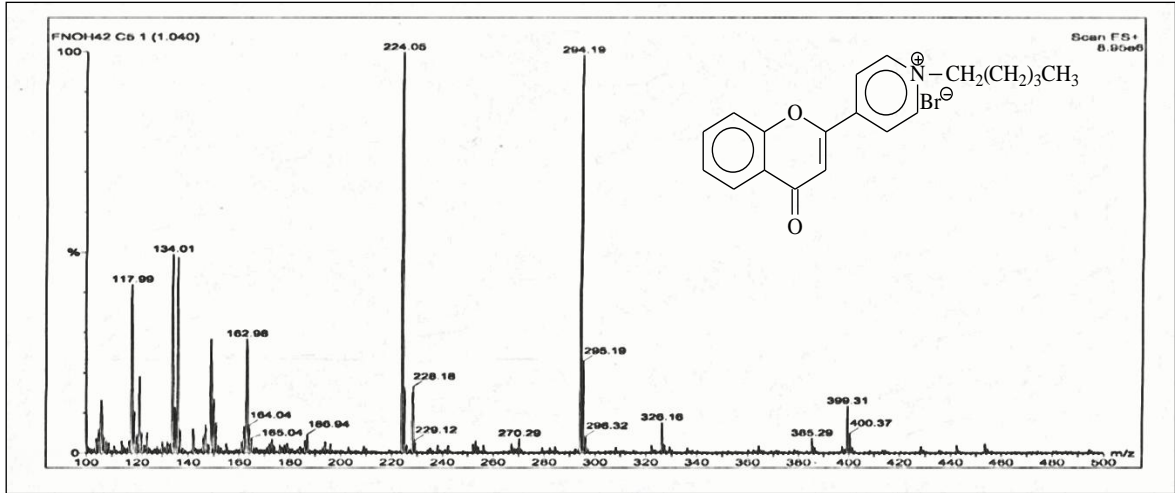
Ek Şekil 21. 5 Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu, CDCl₃



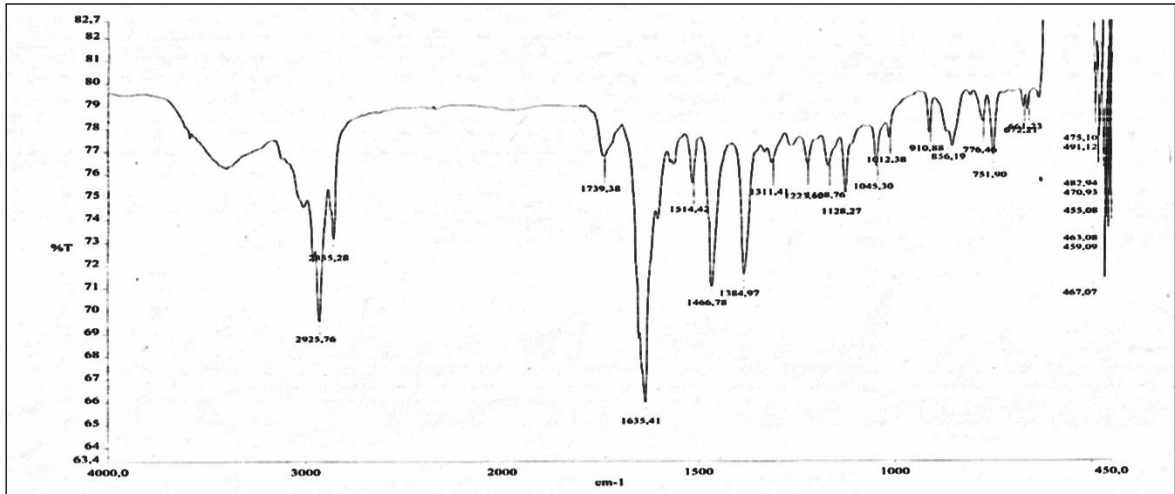
Ek Şekil 22. 5 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl₃



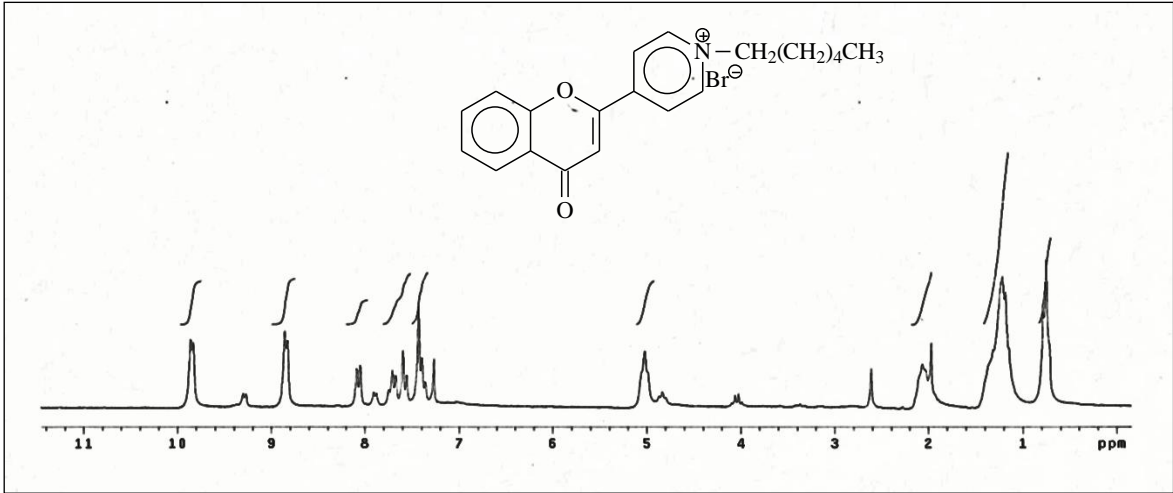
Ek Şekil 23. 5 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl₃



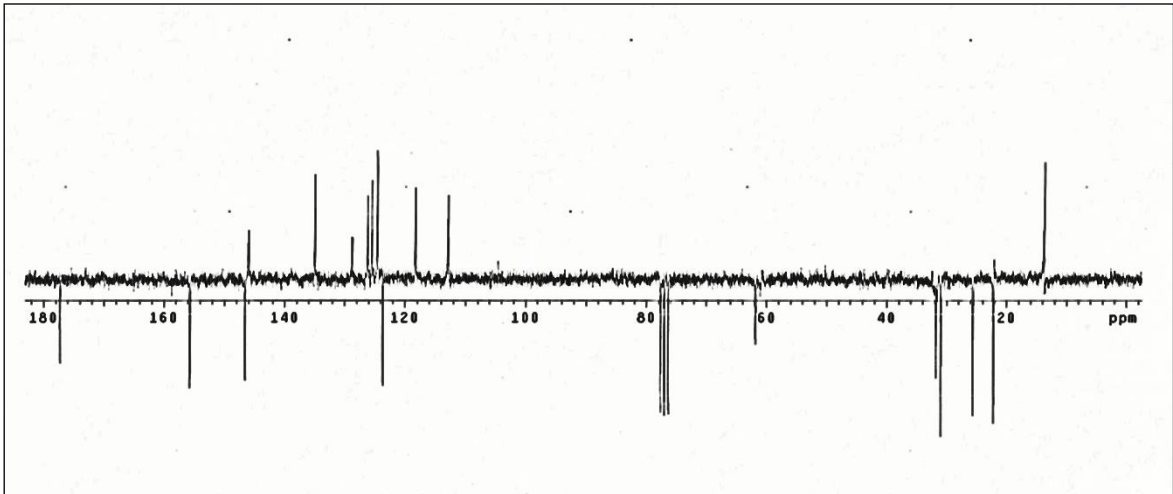
Ek Şekil 24. 5 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



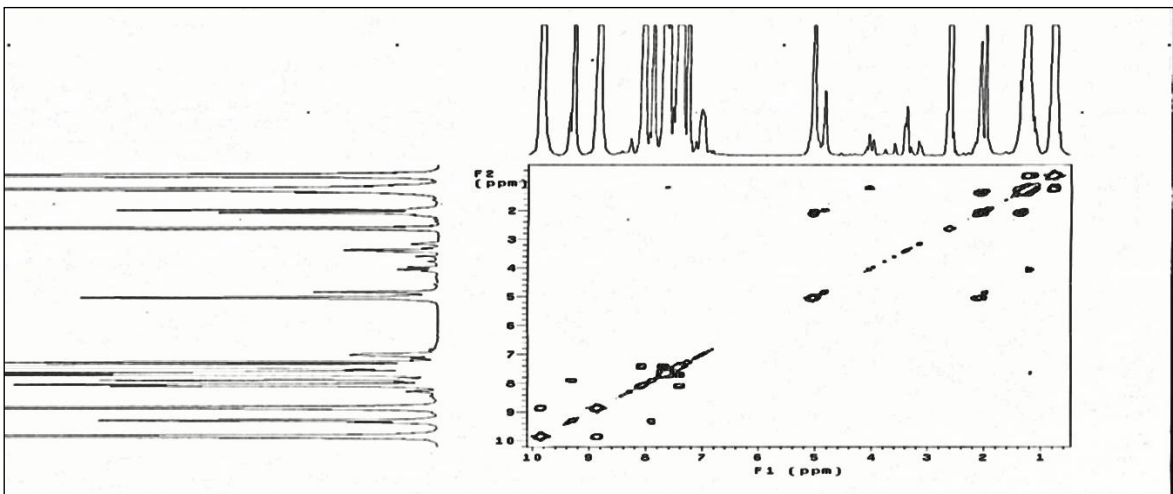
Ek Şekil 25. 5 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



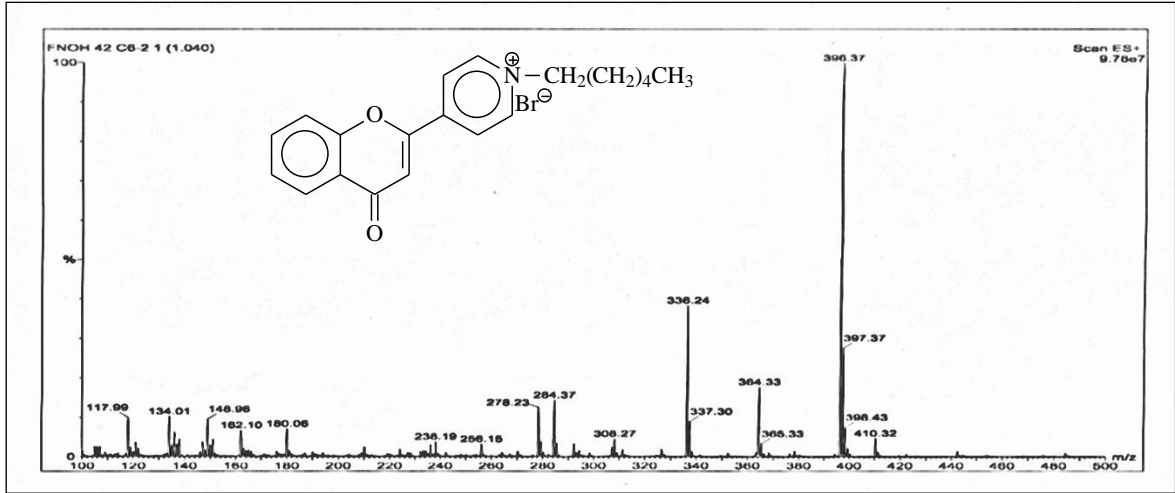
Ek Şekil 26. 6 Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu, CDCl₃



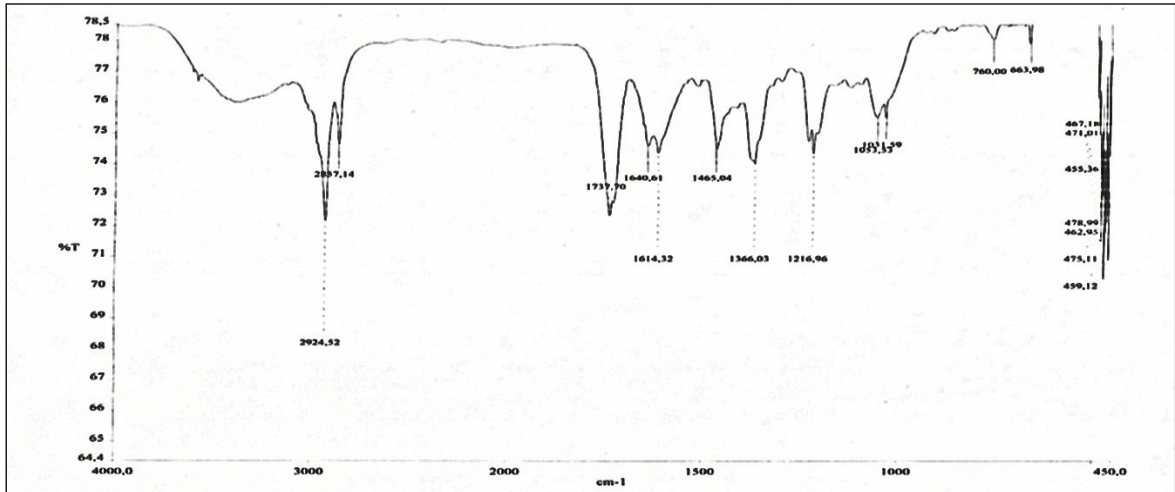
Ek Şekil 27. 6 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl₃

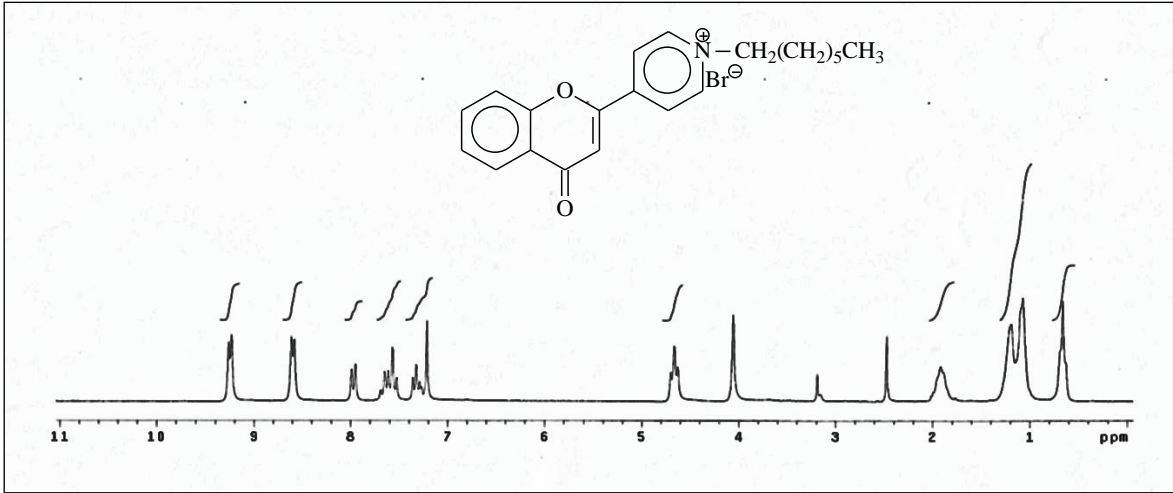


Ek Şekil 28. 6 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl₃

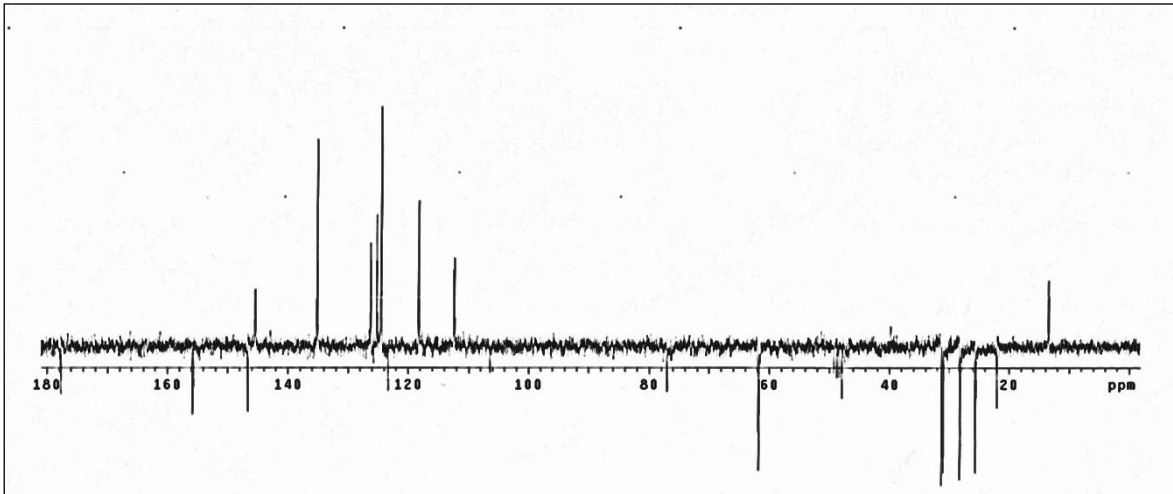


Ek Şekil 29. 6 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu

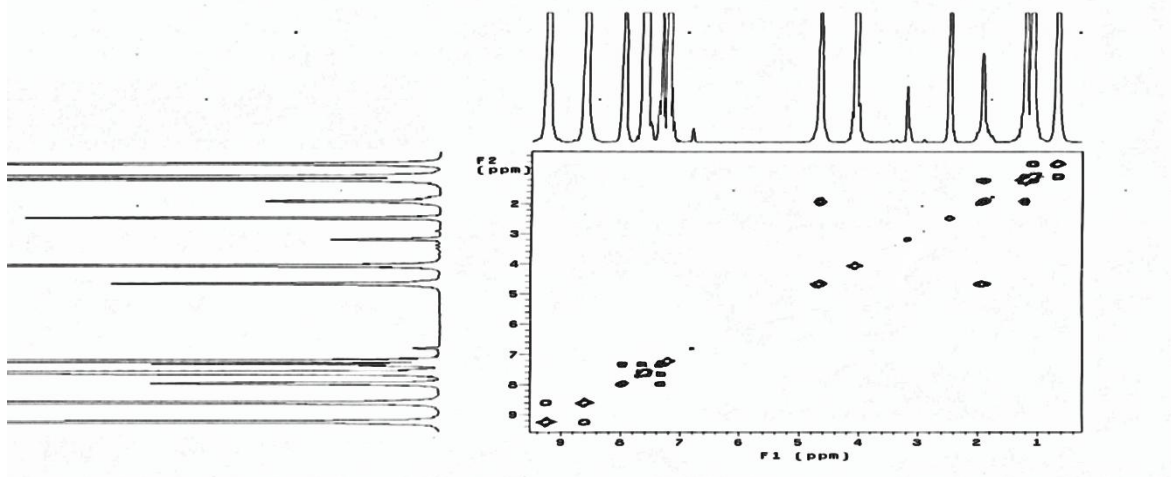
Ek Şekil 30. 6 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



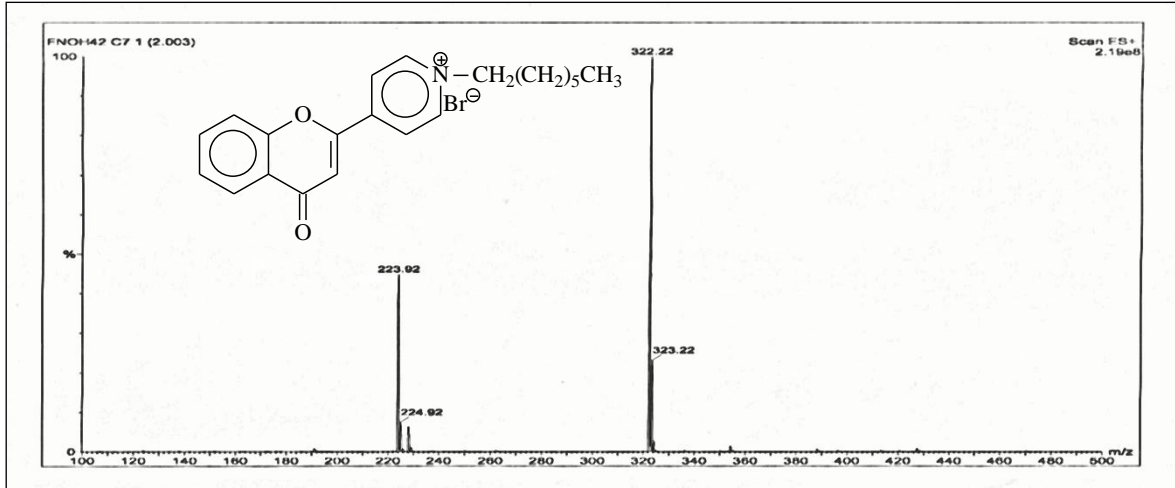
Ek Şekil 31. 7 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, CDCl₃



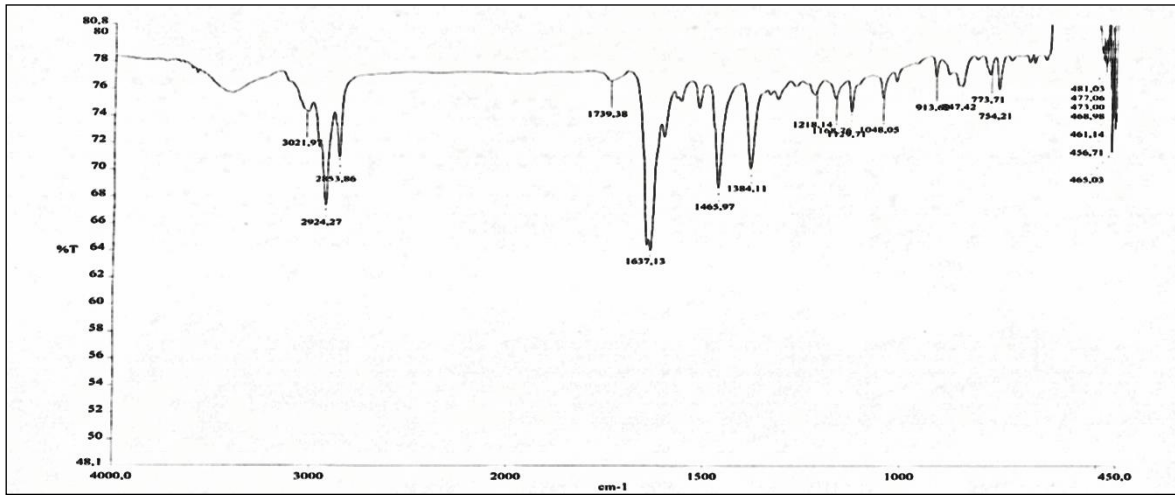
Ek Şekil 32. 7 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl₃

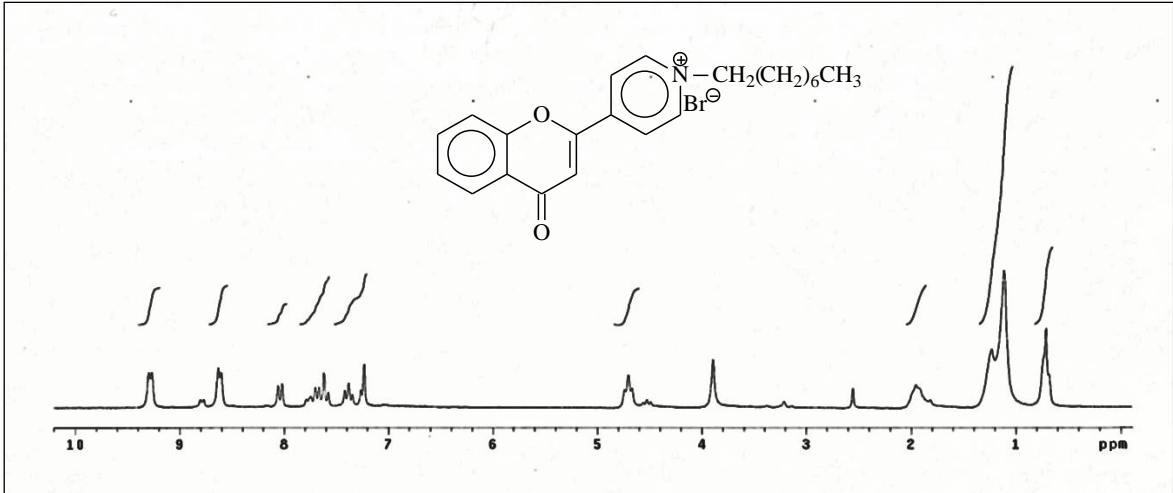


Ek Şekil 33. 7 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl₃

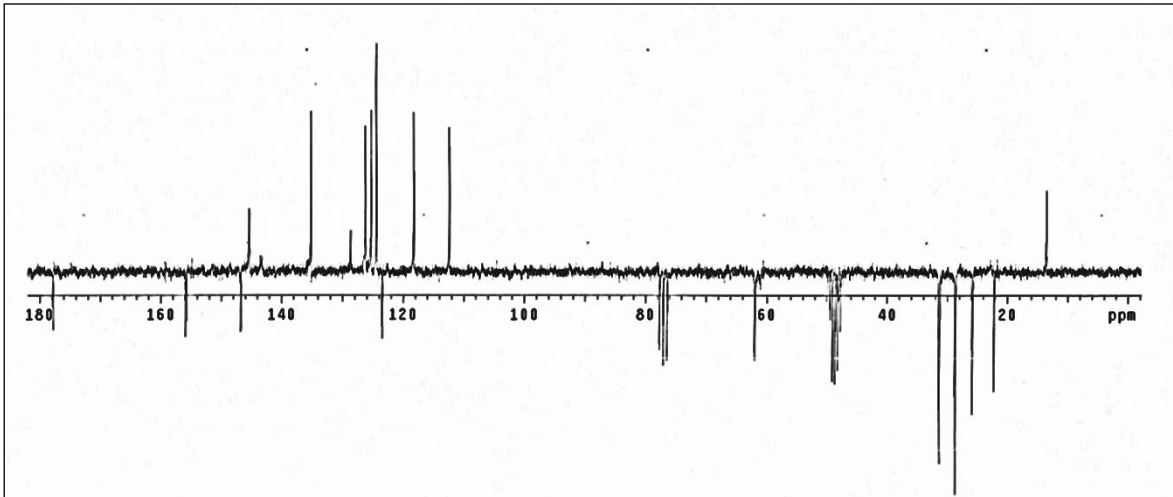


Ek Şekil 34. 7 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu

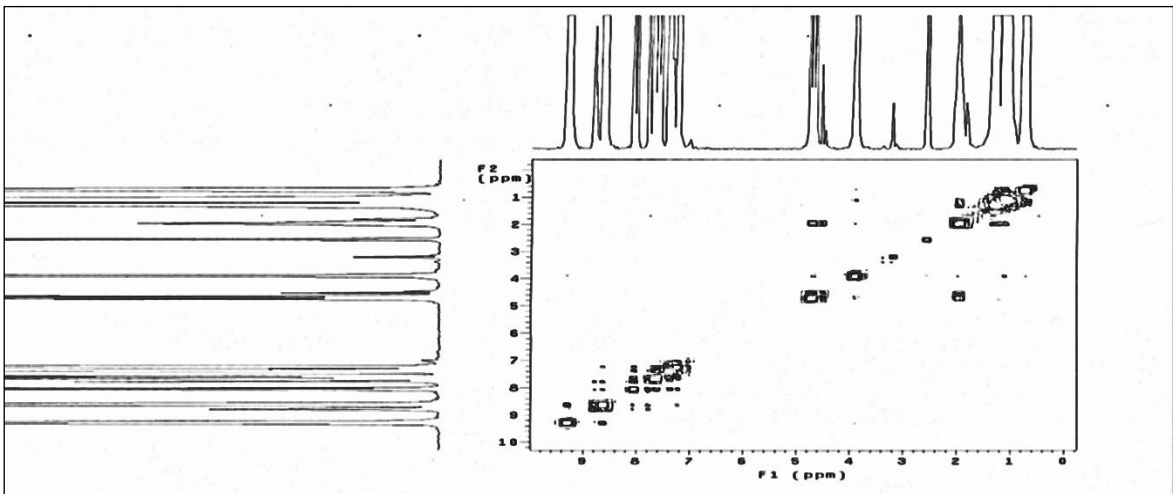
Ek Şekil 35. 7 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl_3



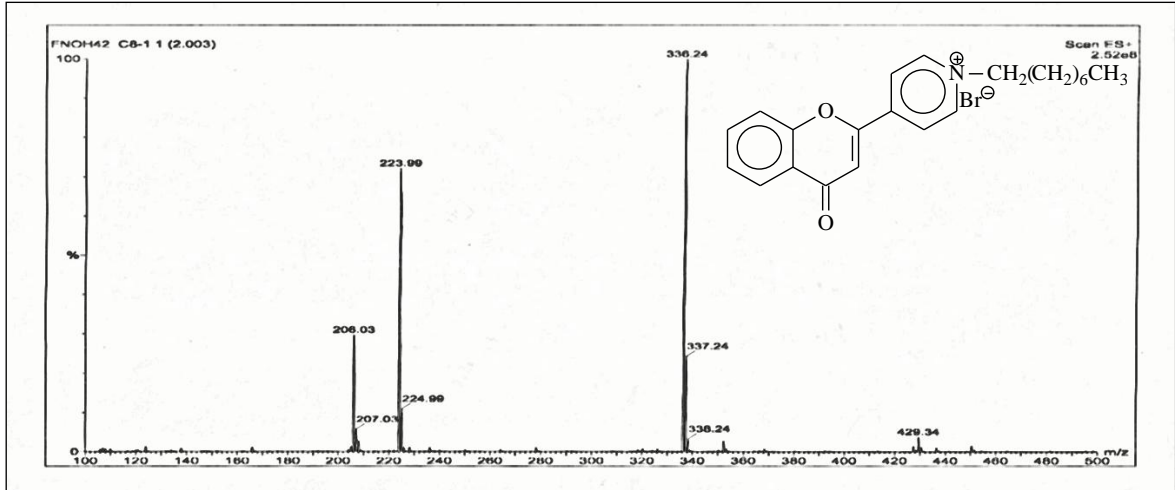
Ek Şekil 36. 8 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, CDCl_3



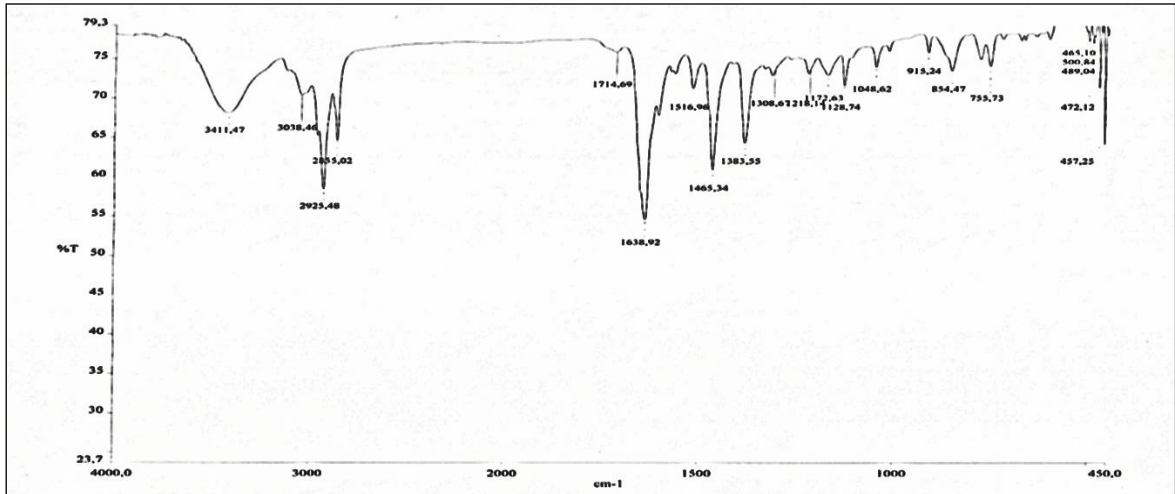
Ek Şekil 37. 8 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl_3



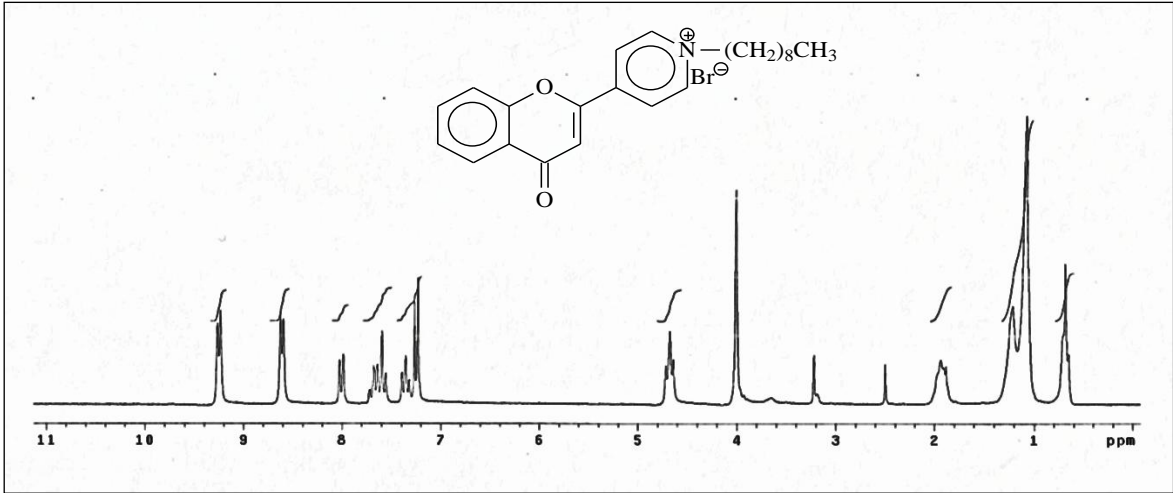
Ek Şekil 38. 8 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl_3



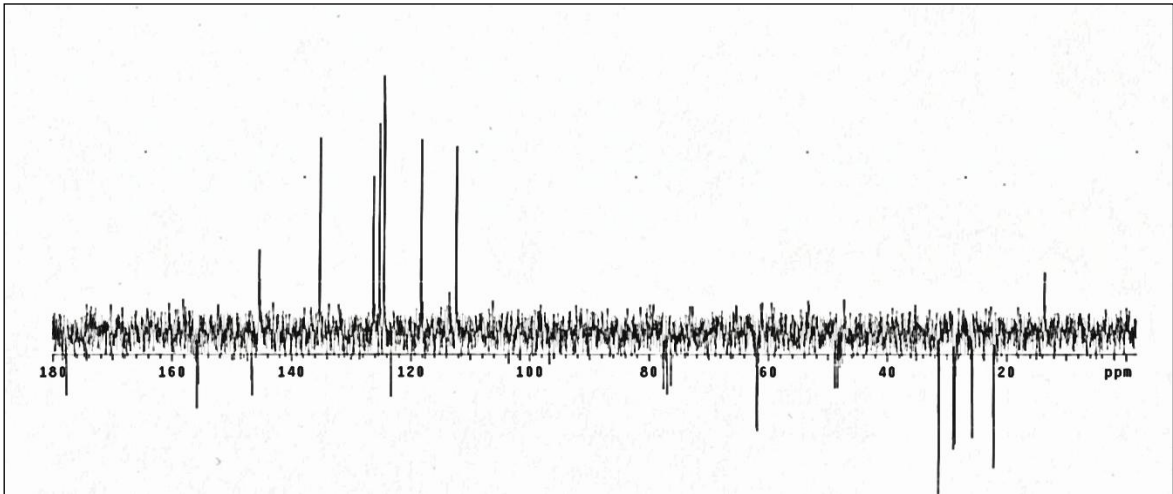
Ek Şekil 39. 8 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



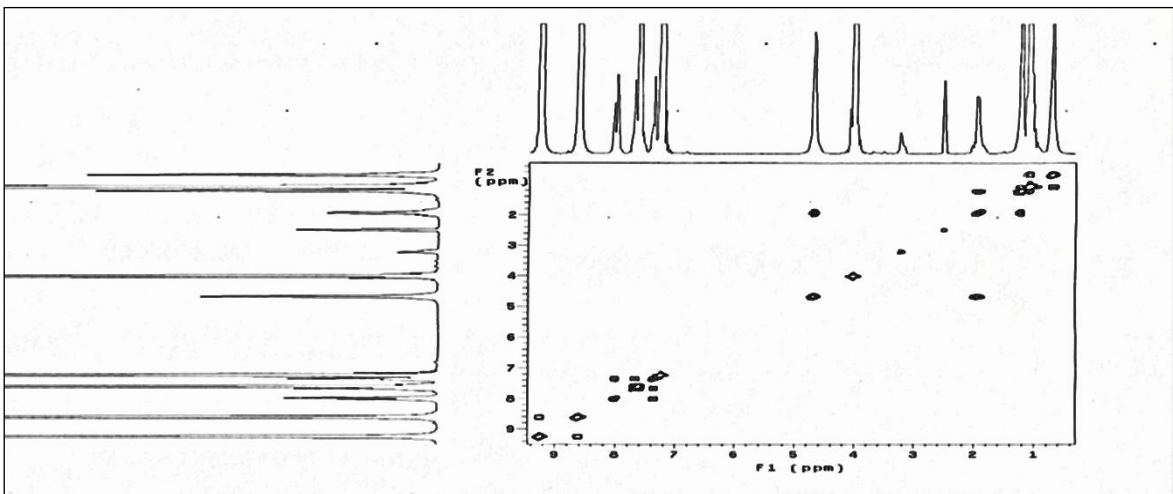
Ek Şekil 40. 8 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



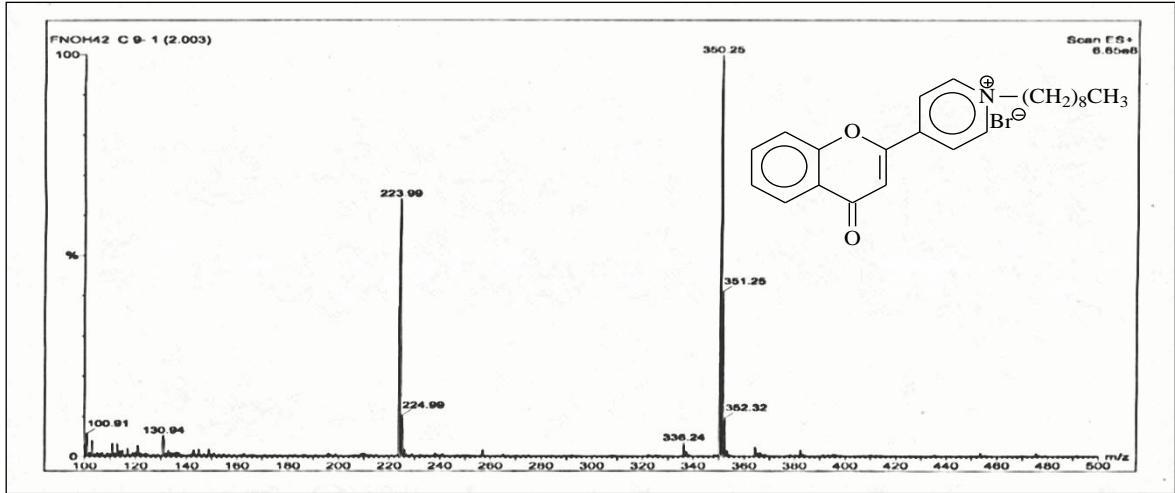
Ek Şekil 41. 9 Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu, CDCl₃



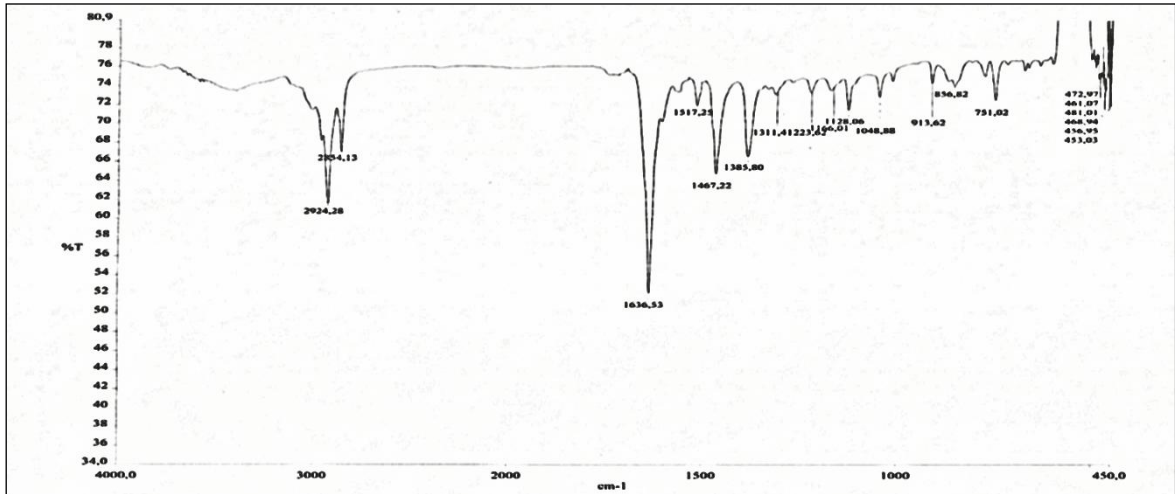
Ek Şekil 42. 9 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl₃



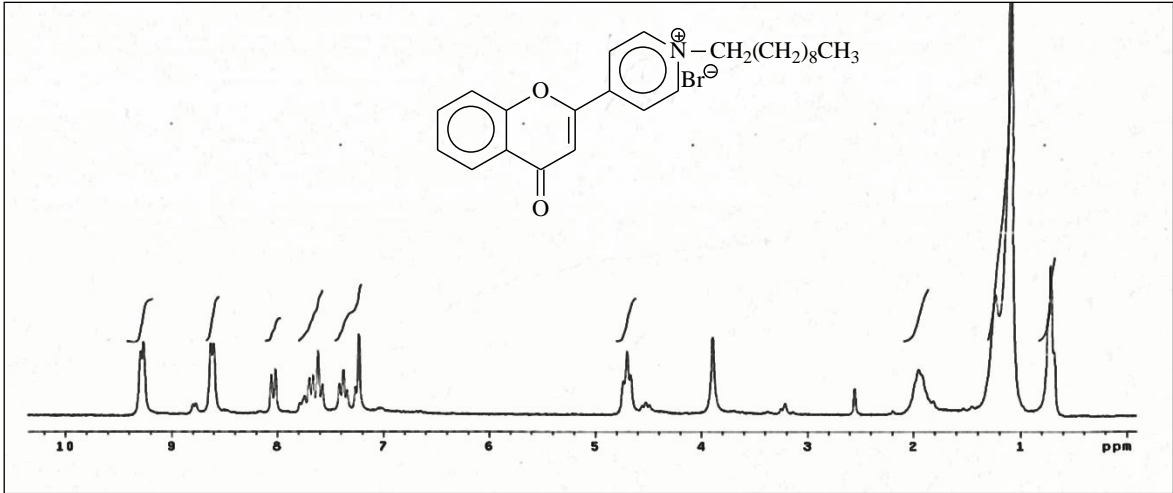
Ek Şekil 43. 9 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl₃



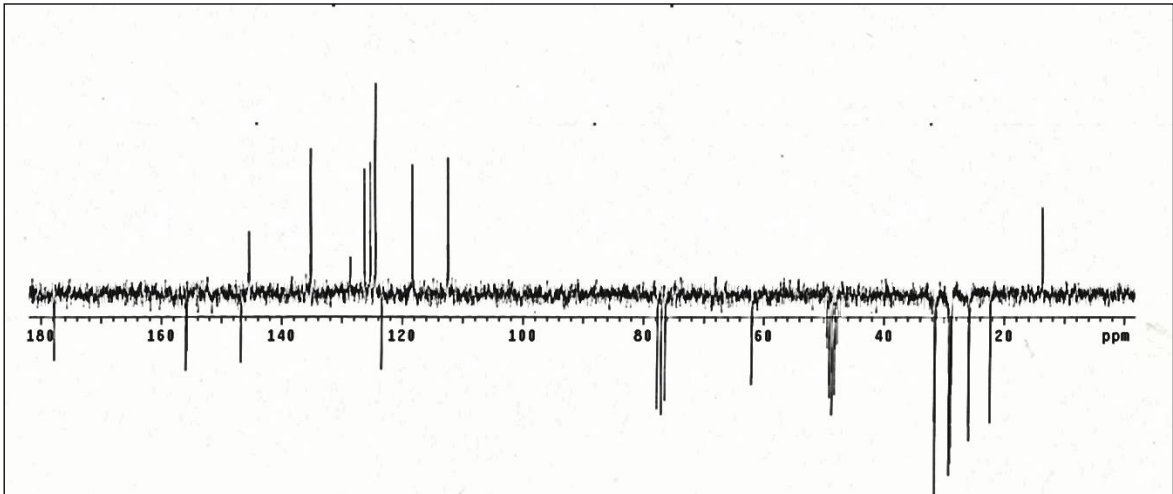
Ek Şekil 44. 9 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



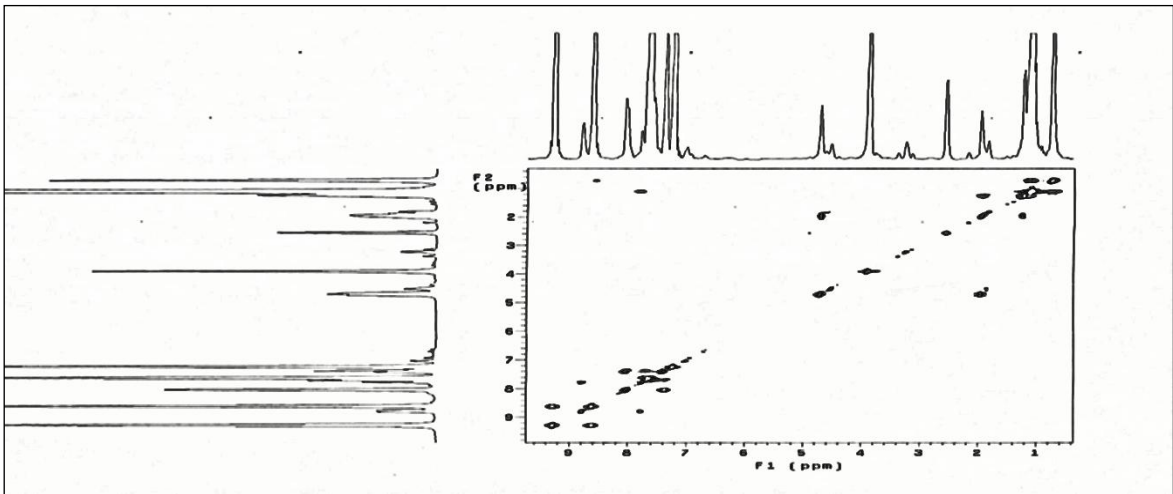
Ek Şekil 45. 9 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



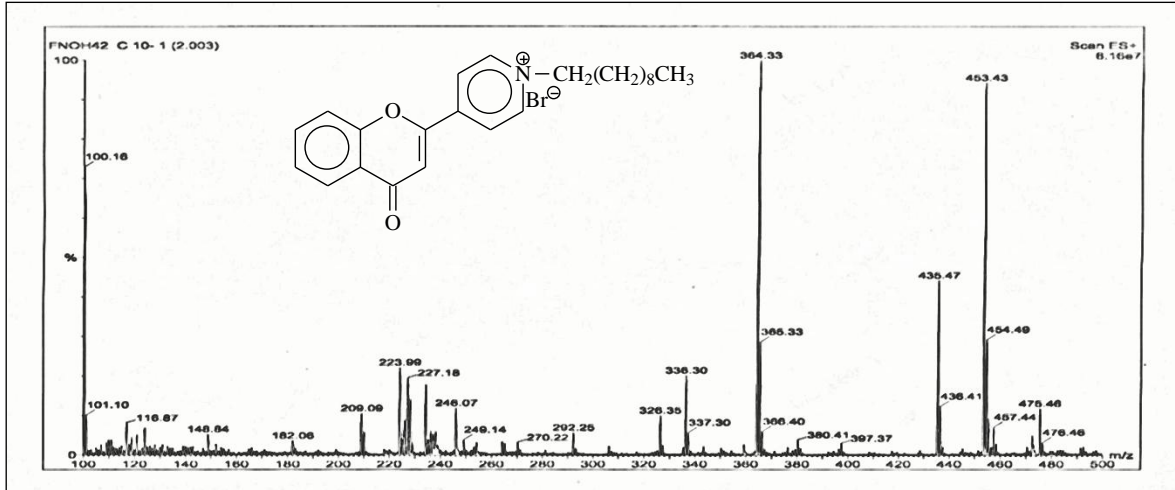
Ek Şekil 46. 10 Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu, CDCl₃



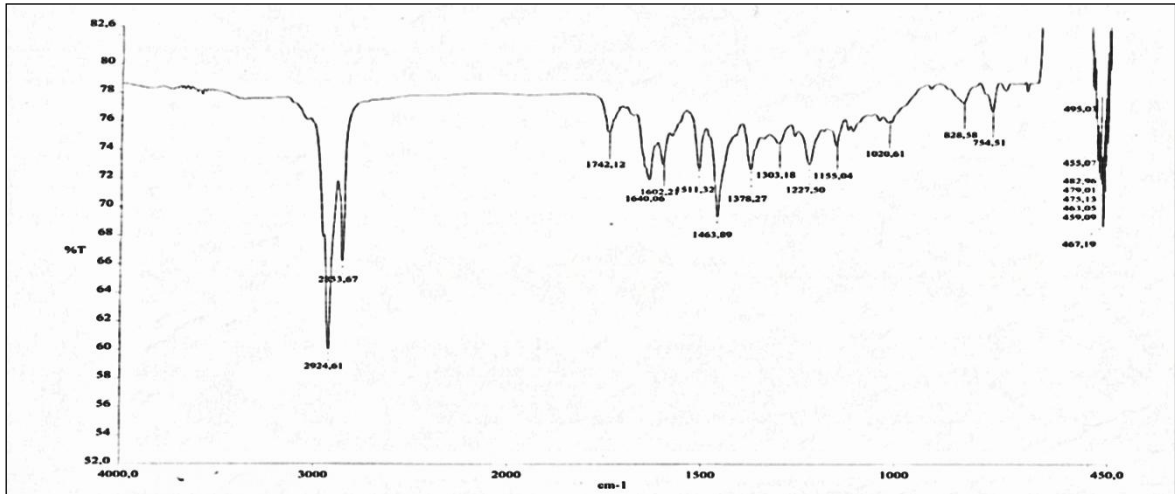
Ek Şekil 47. 10 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl₃



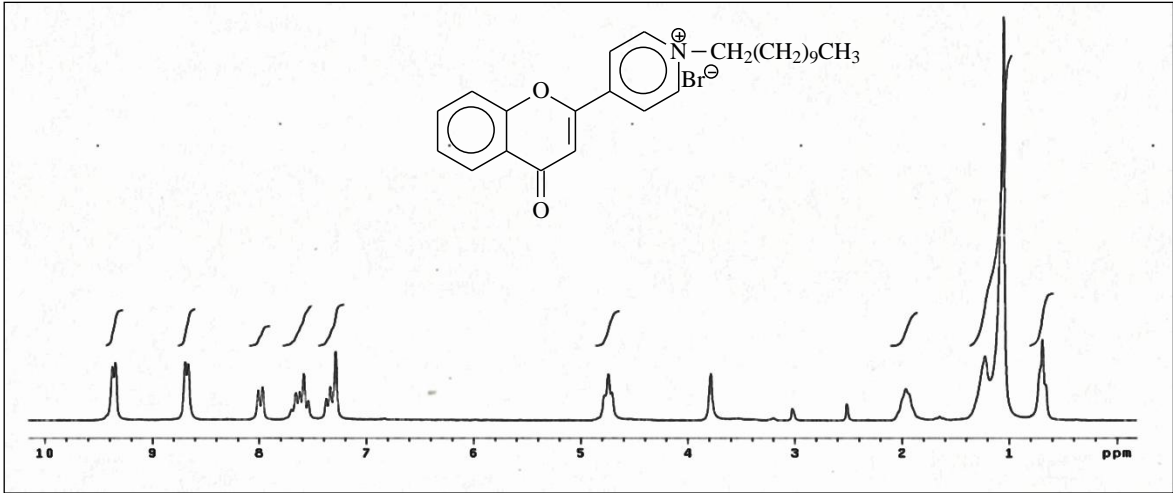
Ek Şekil 48. 10 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl₃



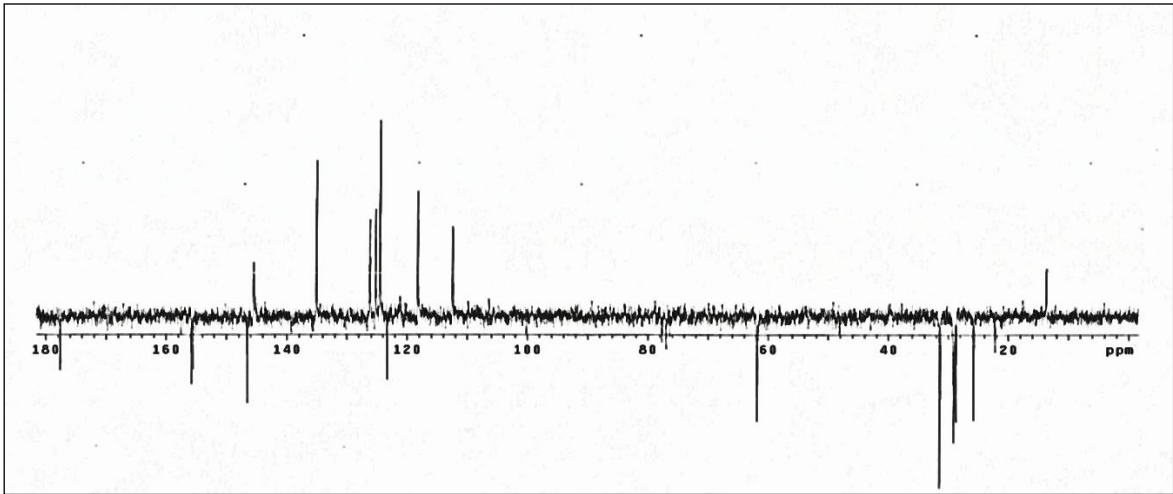
Ek Şekil 49. 10 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



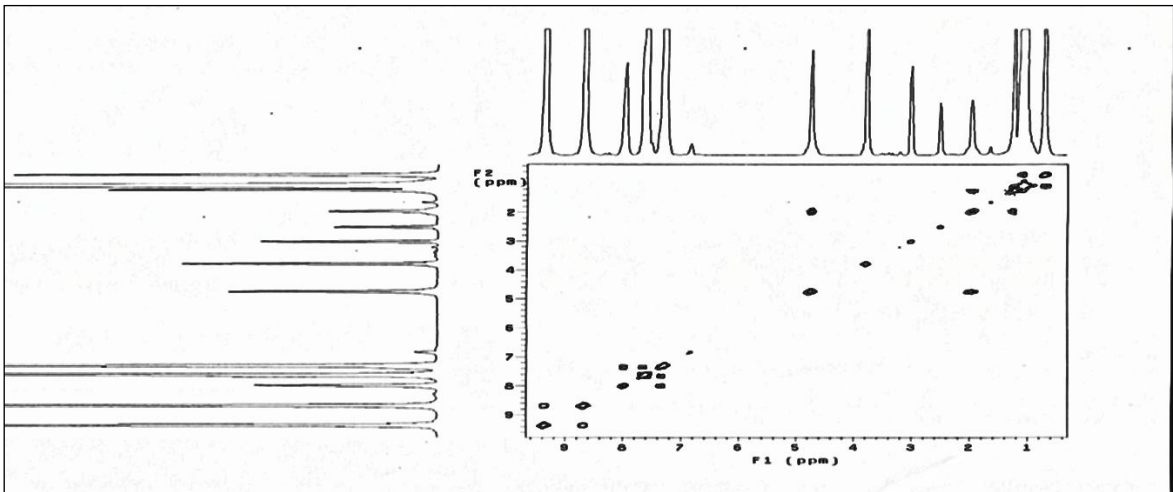
Ek Şekil 50. 10 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



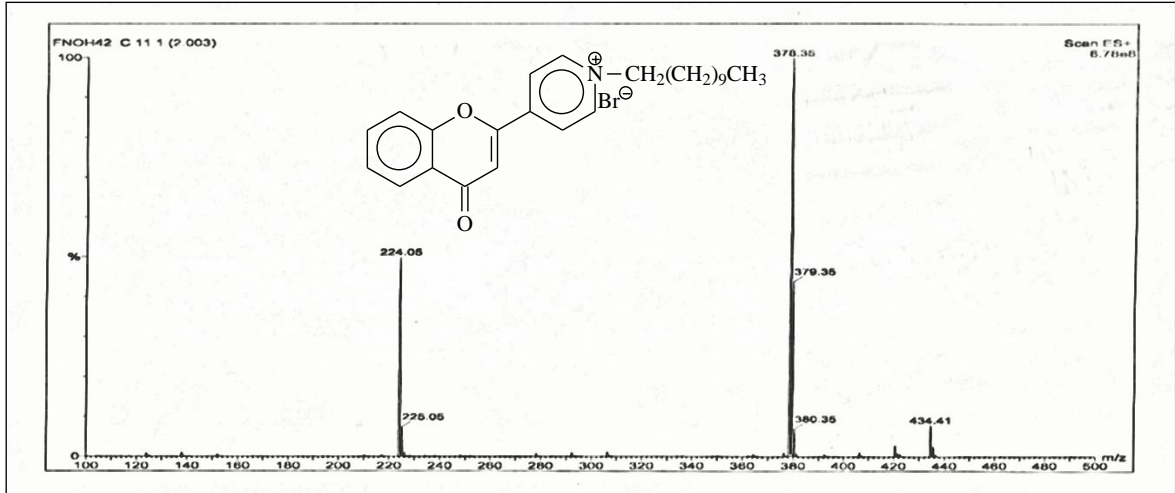
Ek Şekil 51. 11 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, CDCl_3



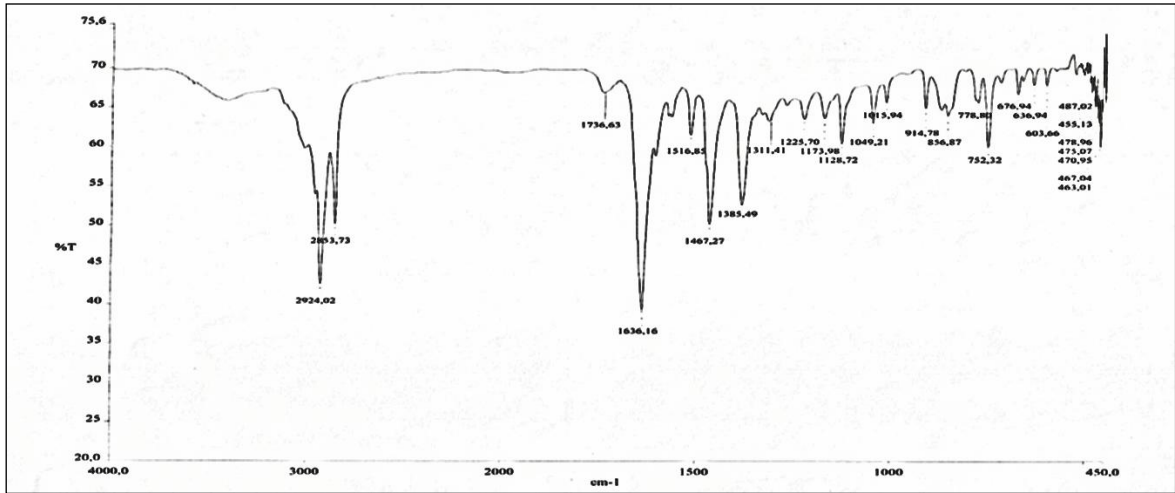
Ek Şekil 52. 11 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl_3



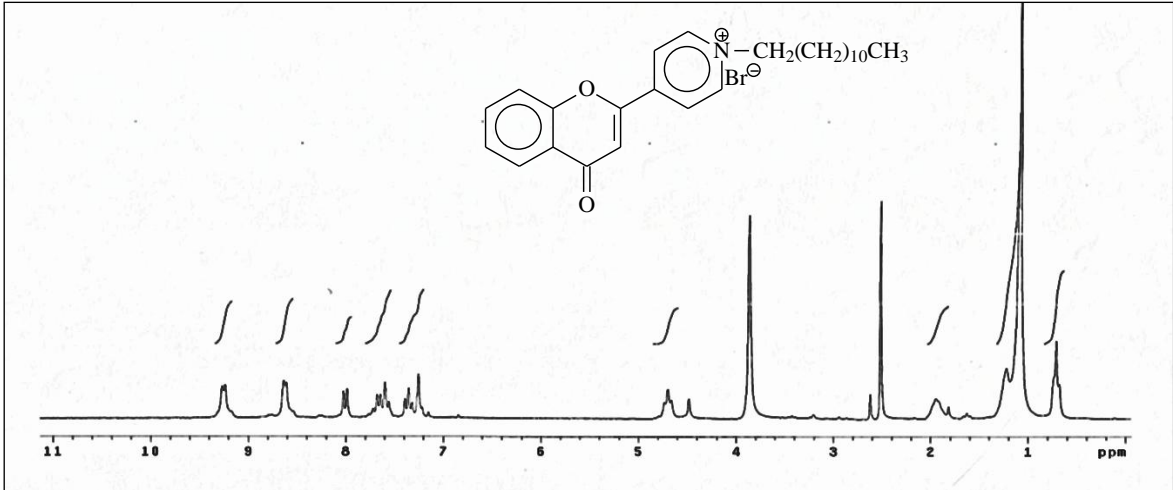
Ek Şekil 53. 11 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl_3



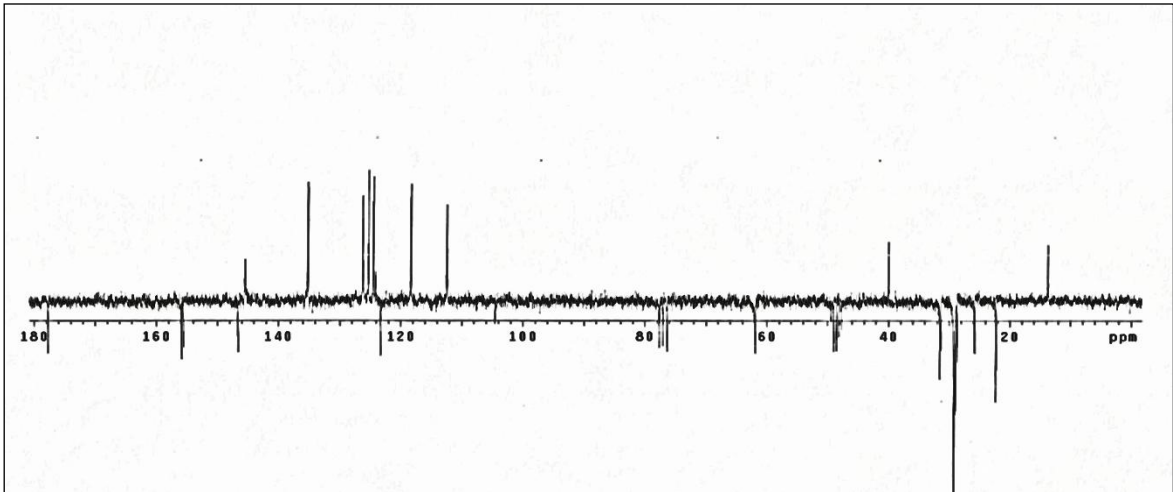
Ek Şekil 54. 11 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



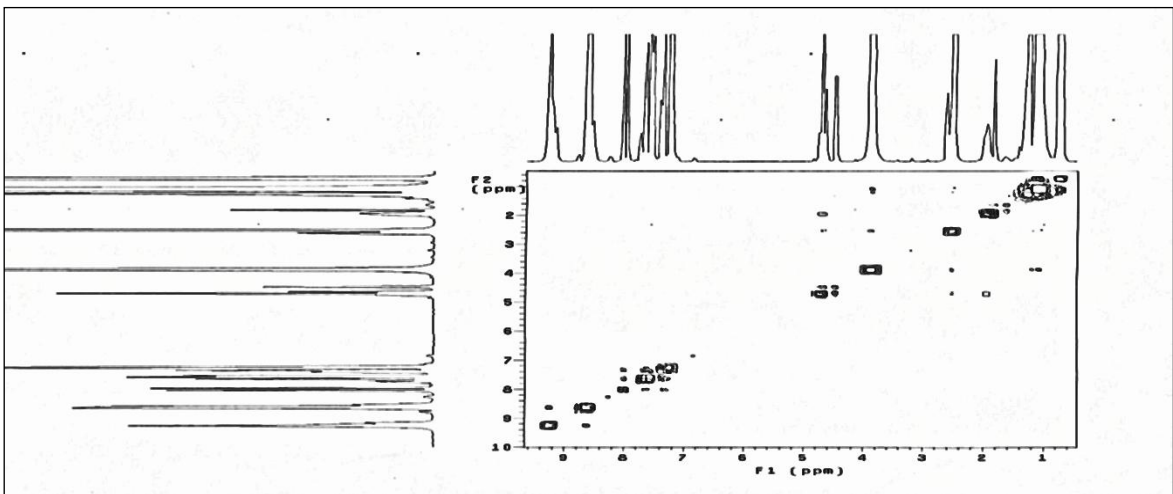
Ek Şekil 55. 11 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl_3



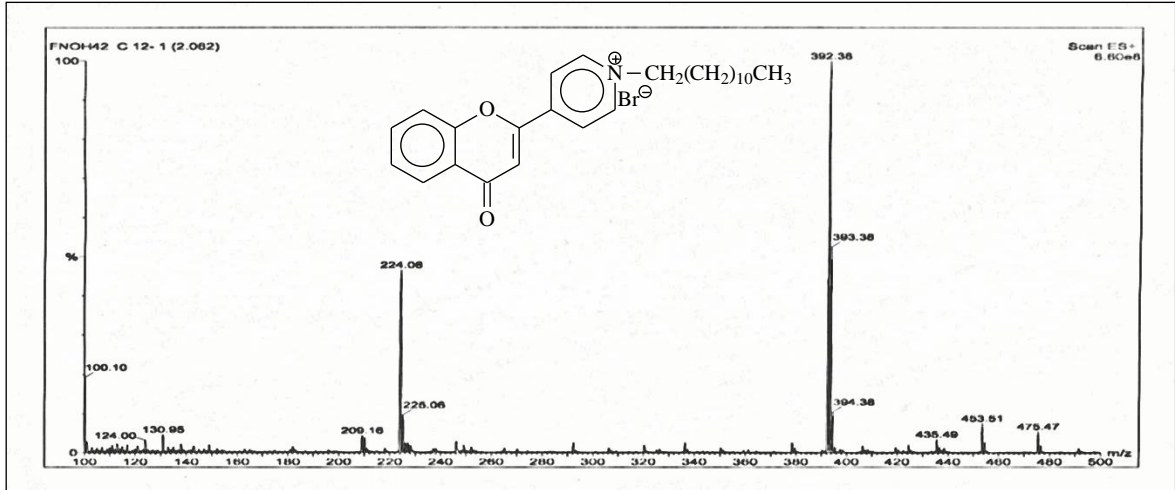
Ek Şekil 56. 12 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, CDCl_3



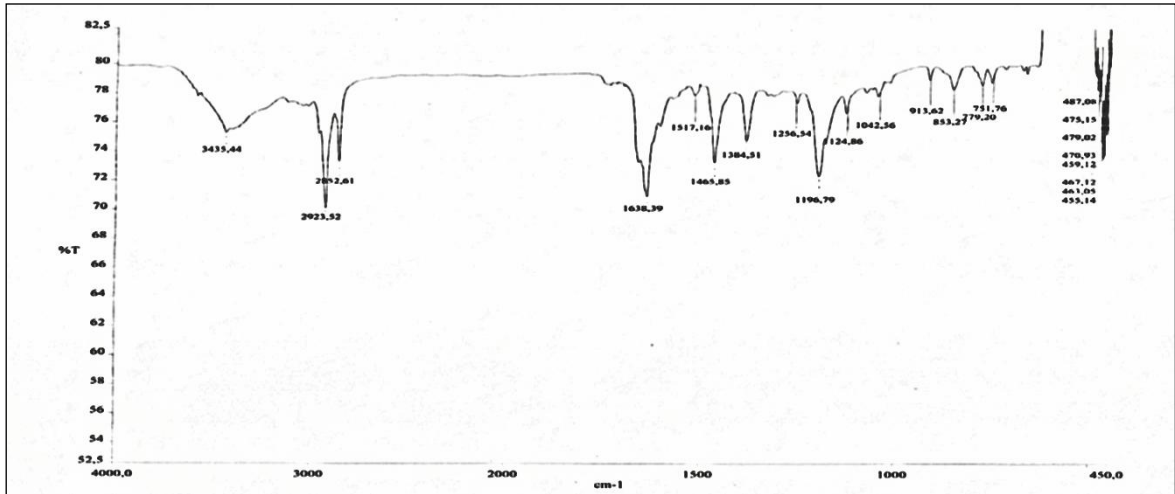
Ek Şekil 57. 12 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl_3



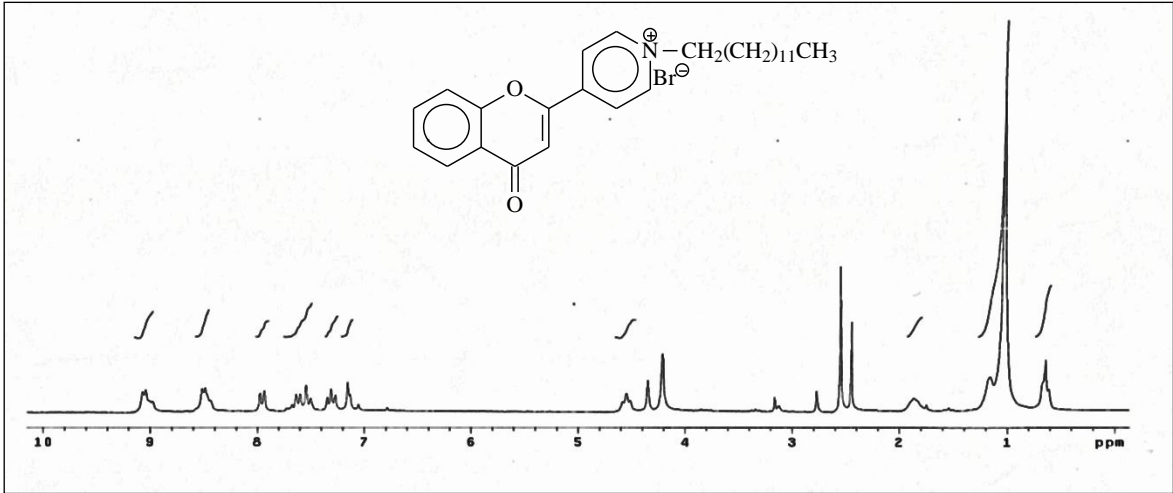
Ek Şekil 58. 12 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl_3



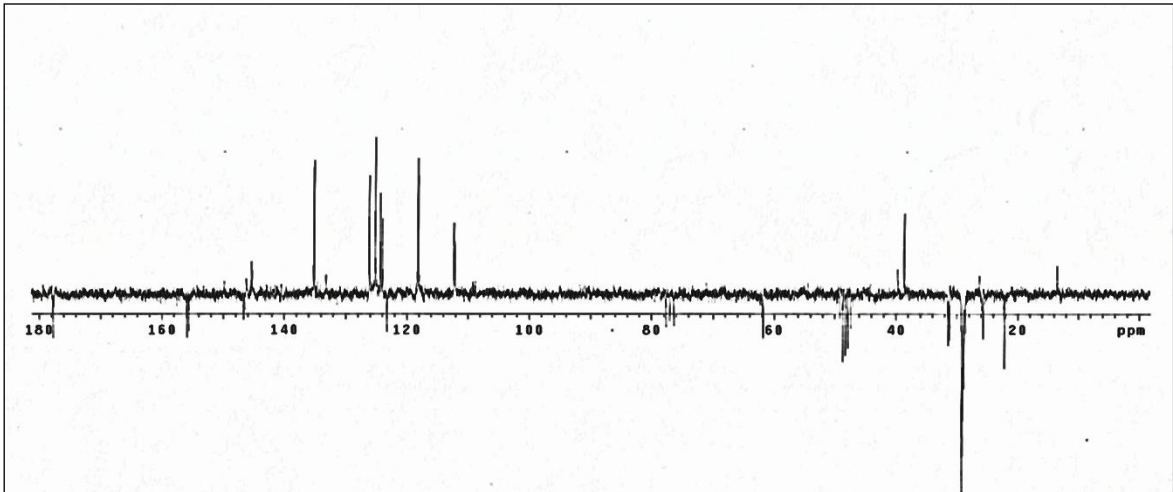
Ek Şekil 59. 12 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



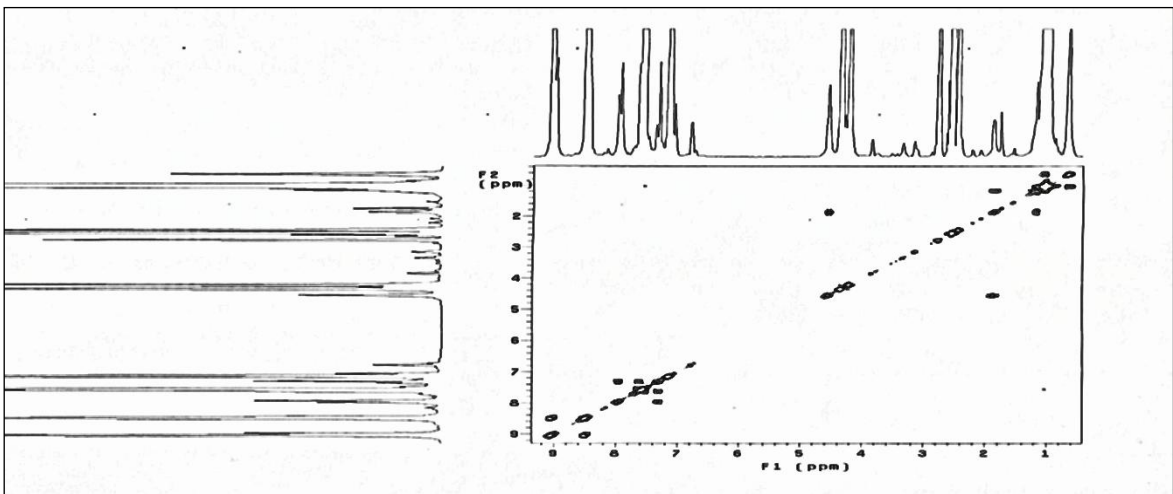
Ek Şekil 60. 12 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



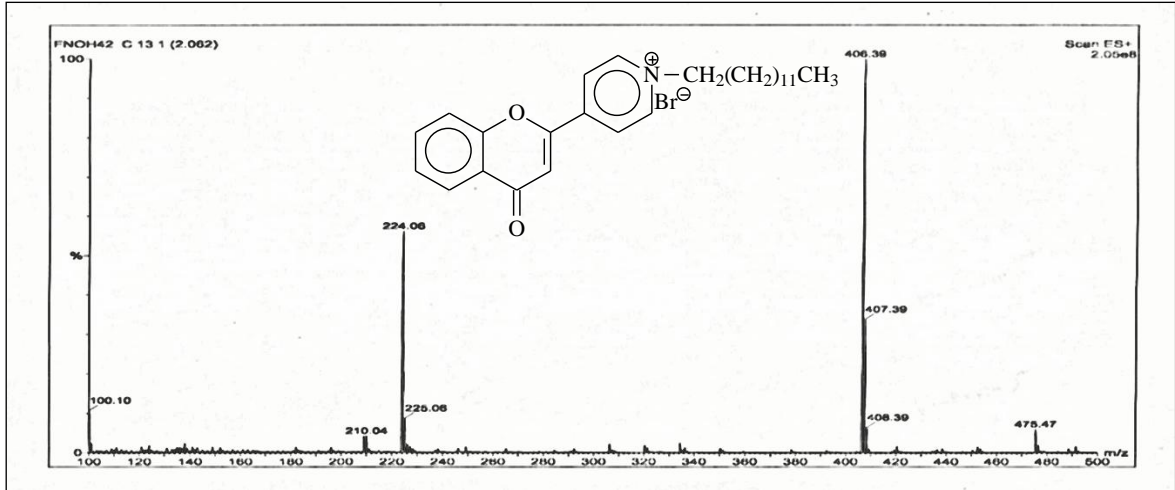
Ek Şekil 61. 13 Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu, CDCl₃



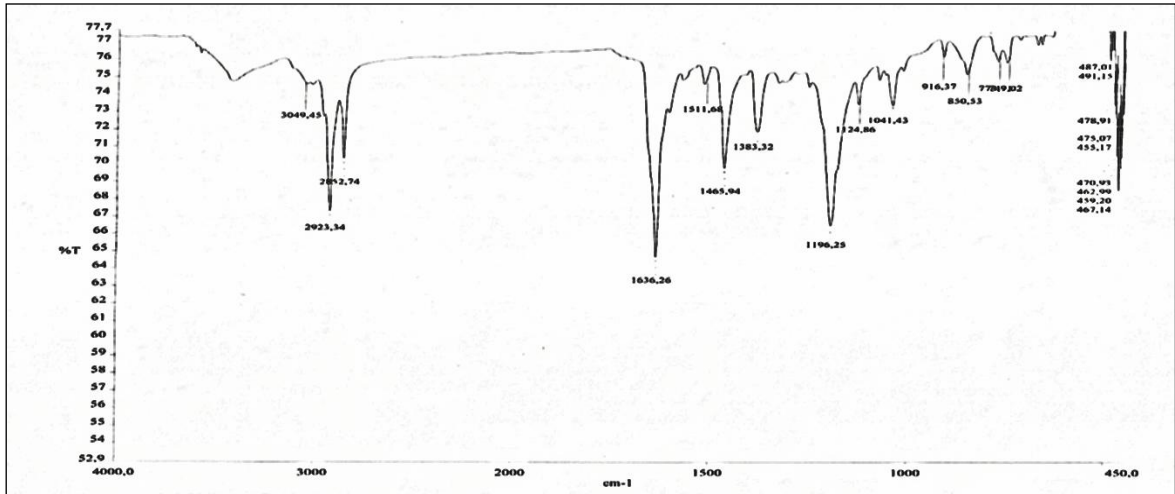
Ek Şekil 62. 13 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl₃



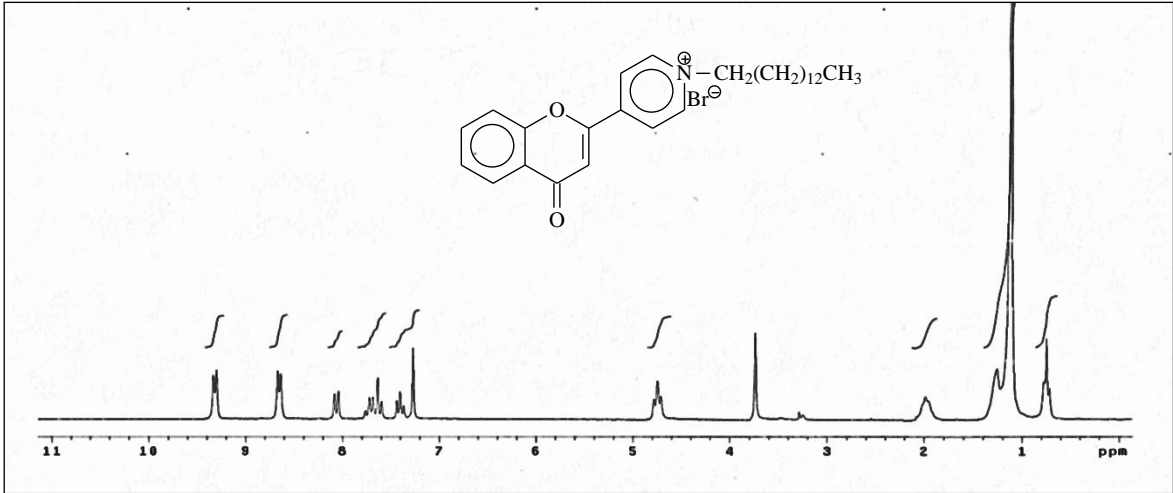
Ek Şekil 63. 13 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl₃



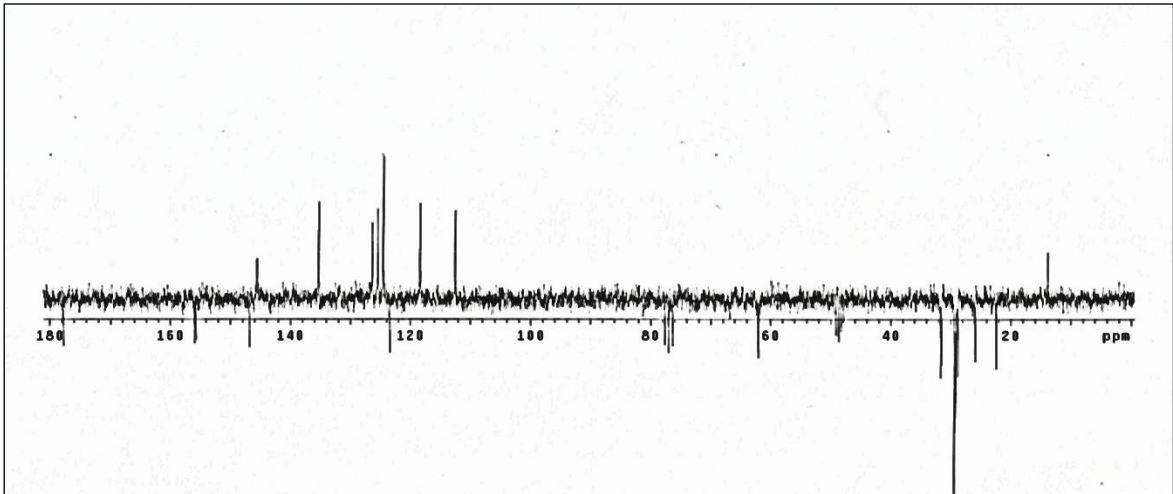
Ek Şekil 64. 13 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



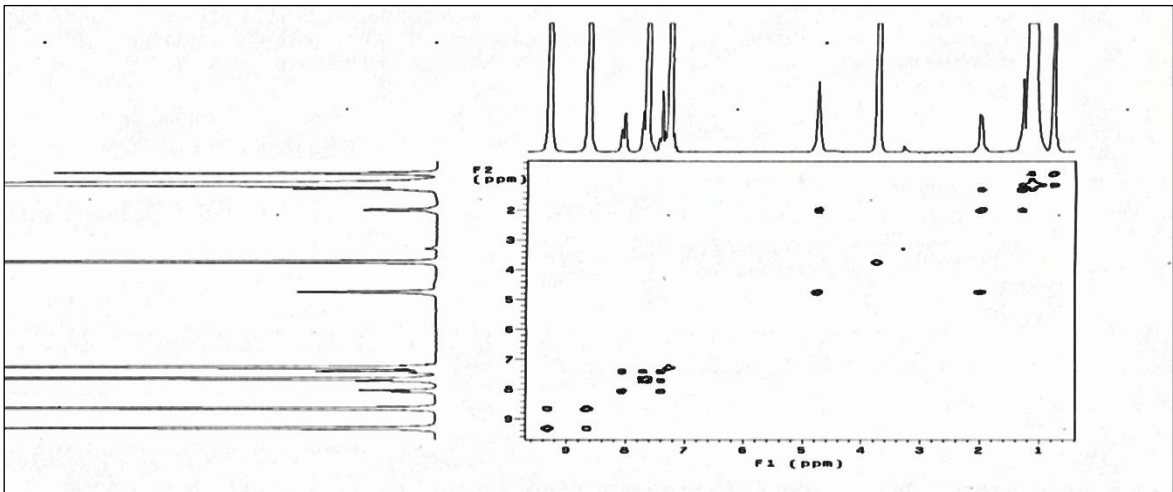
Ek Şekil 65. 13 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



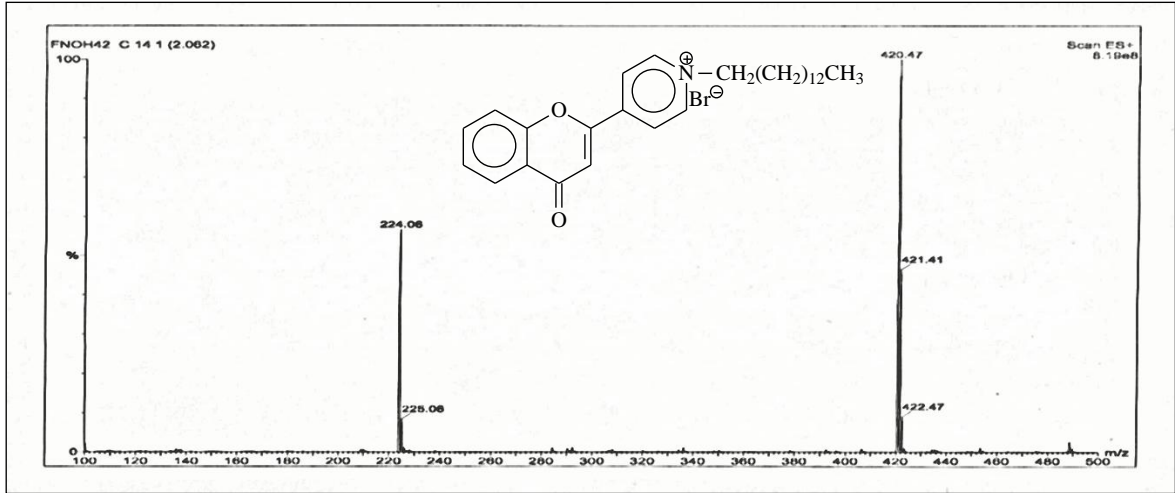
Ek Şekil 66. 14 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, CDCl_3



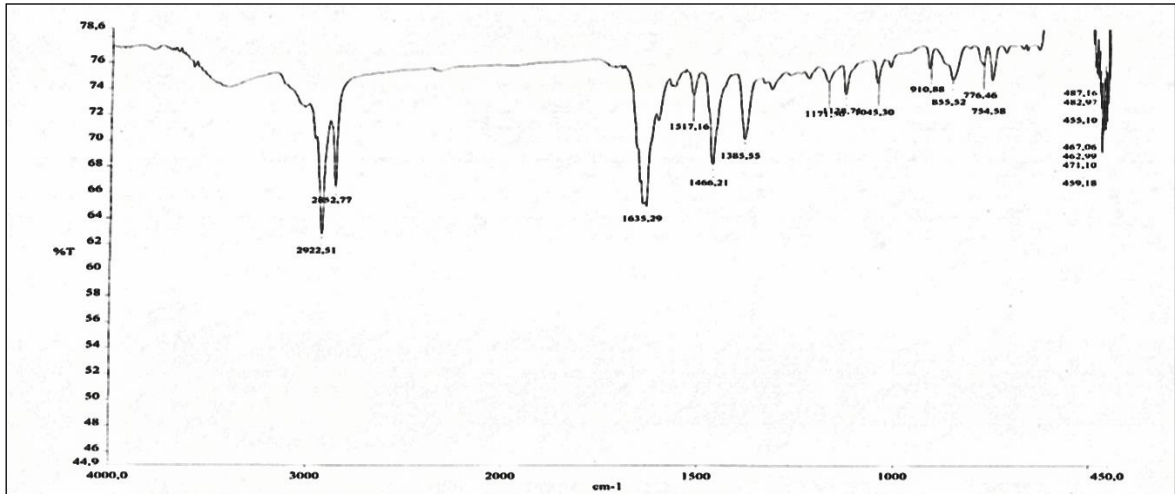
Ek Şekil 67. 14 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl_3



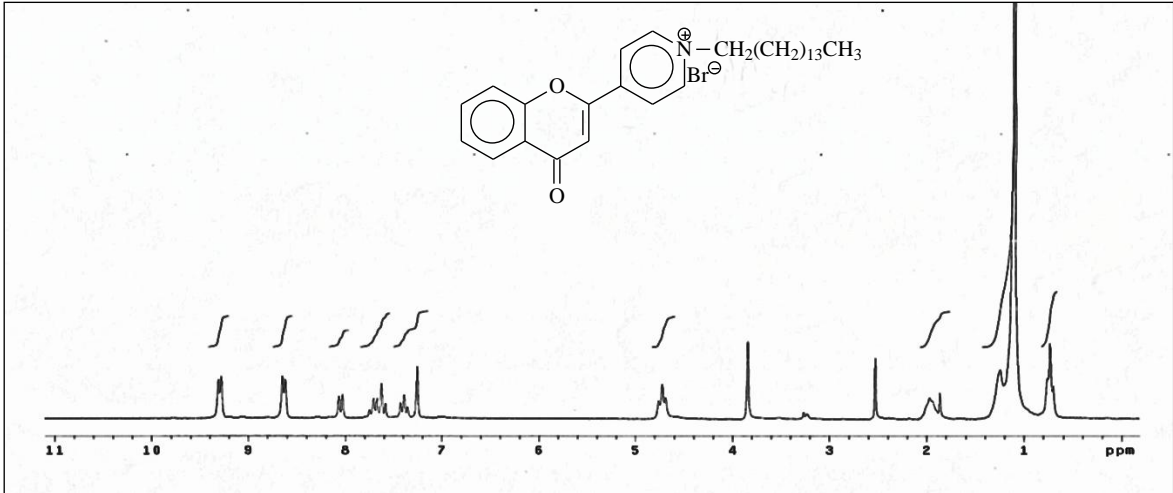
Ek Şekil 68. 14 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl_3



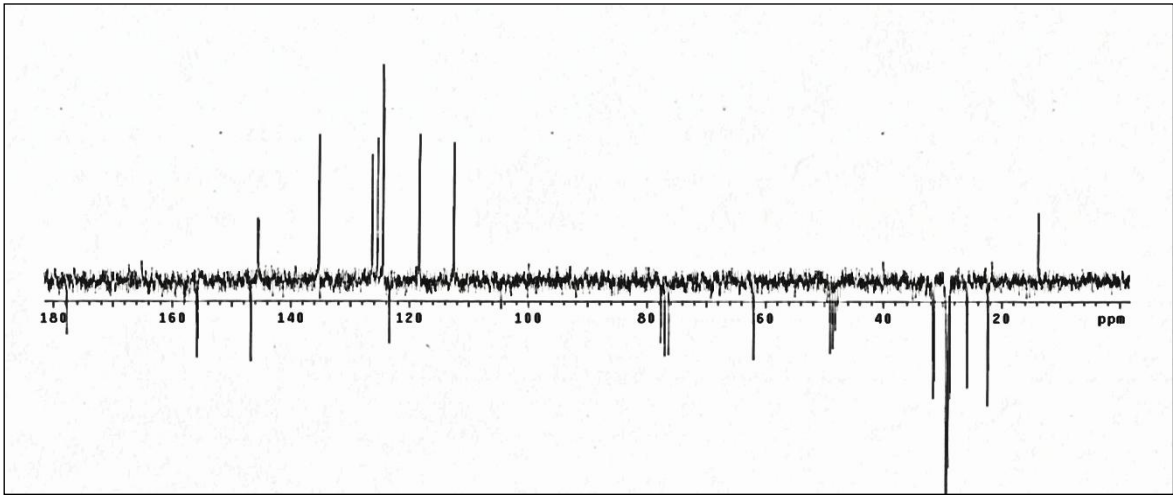
Ek Şekil 69. 14 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



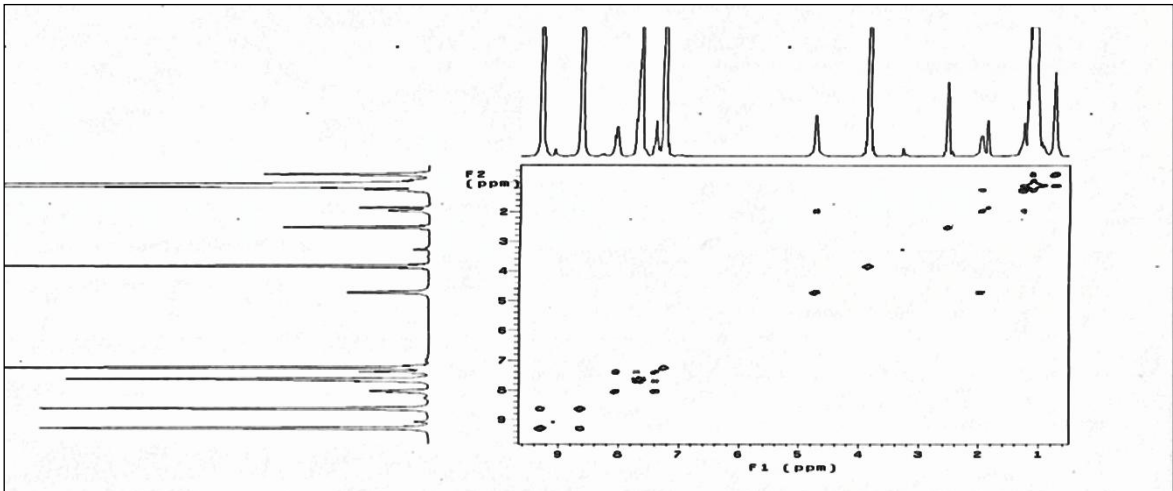
Ek Şekil 70. 14 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



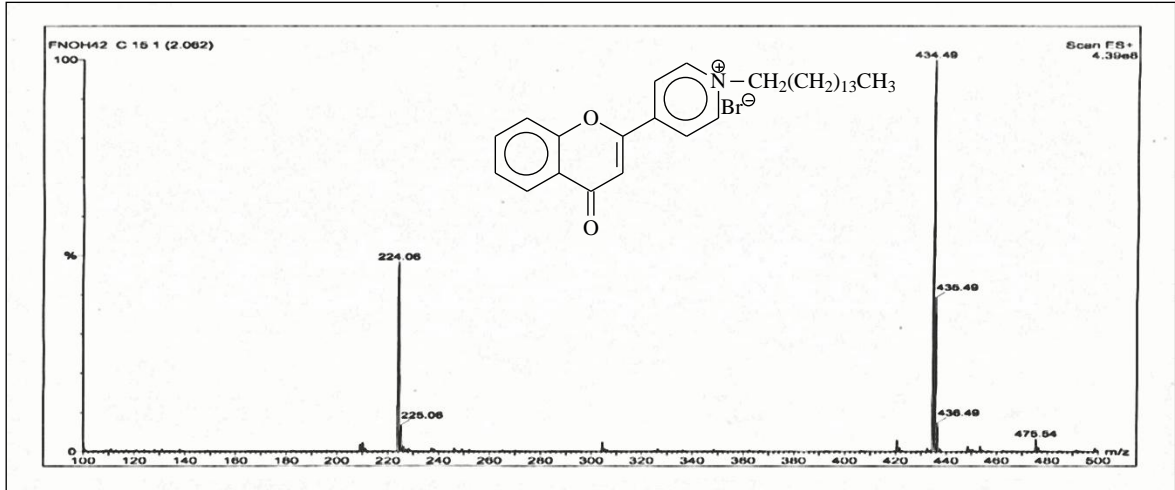
Ek Şekil 71. 15 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, CDCl_3



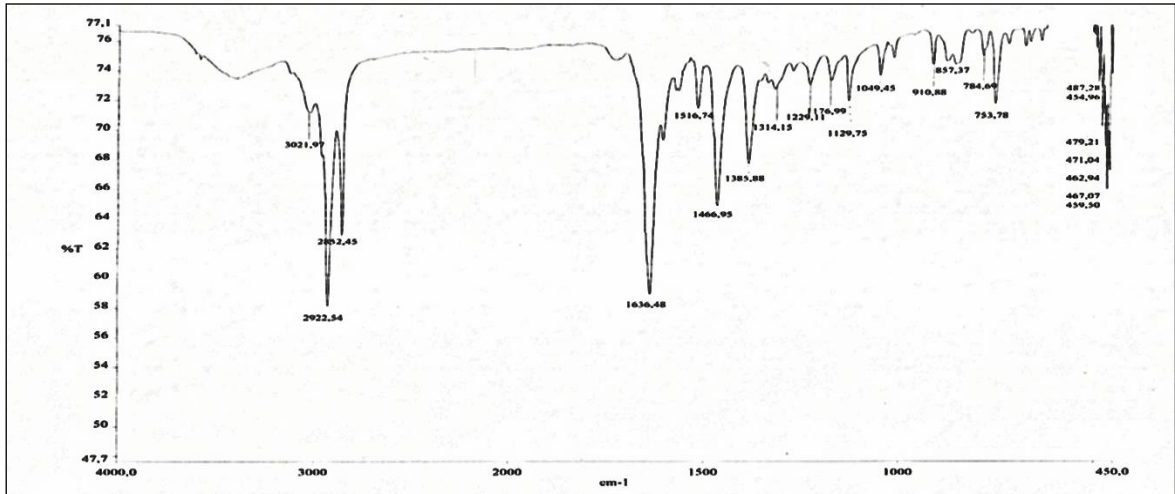
Ek Şekil 72. 15 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl_3



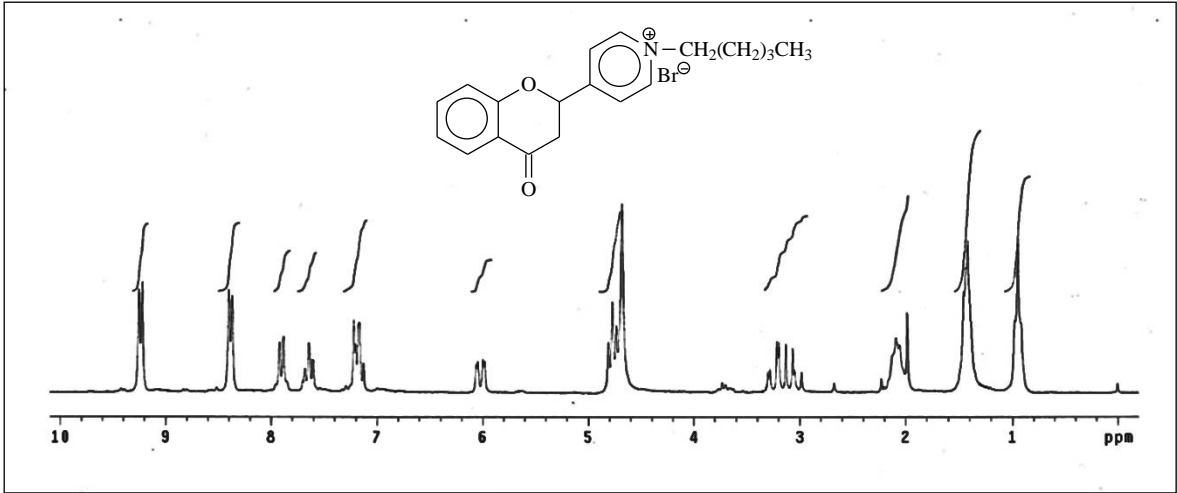
Ek Şekil 73. 15 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl_3



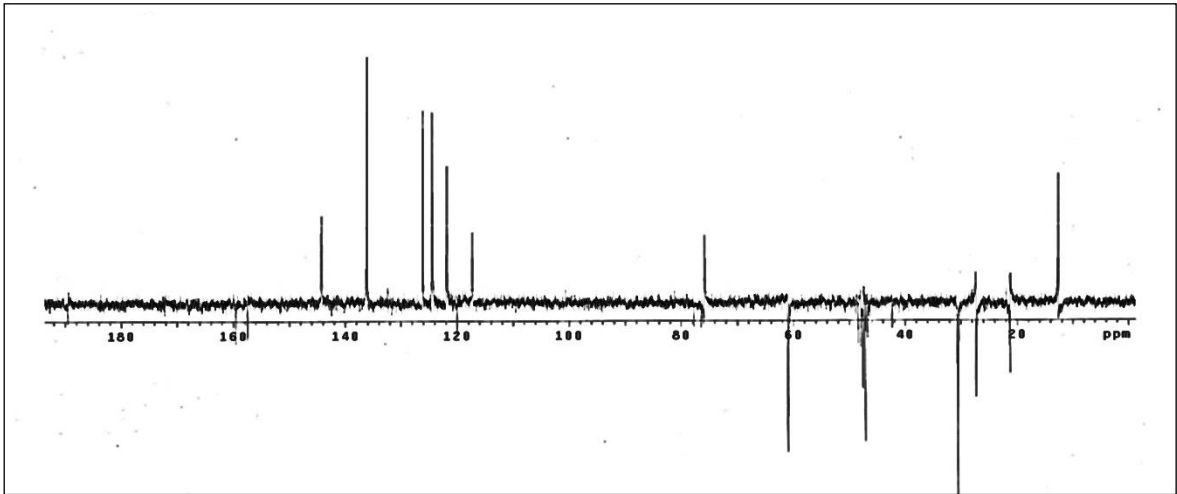
Ek Şekil 74. 15 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



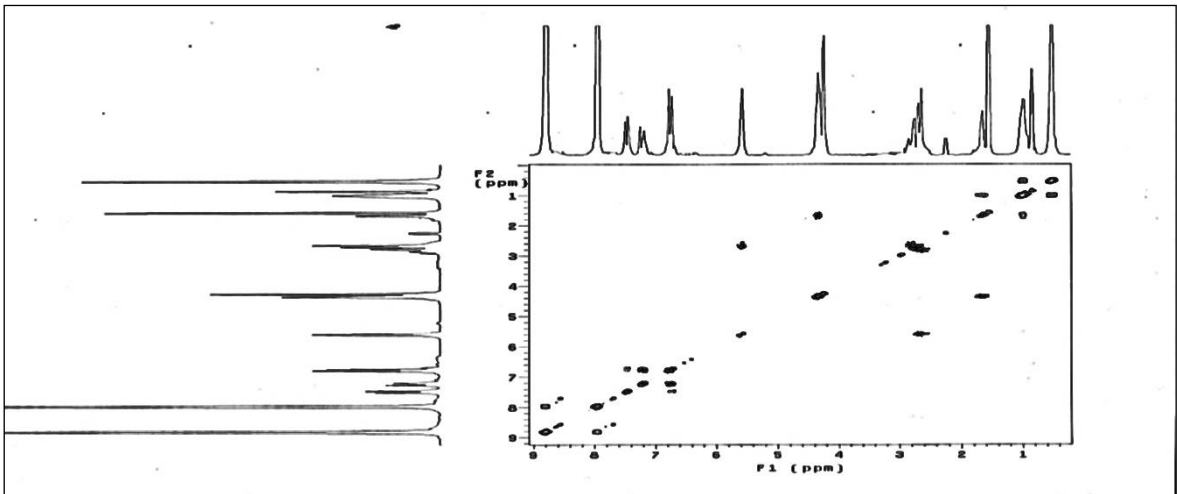
Ek Şekil 75. 15 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



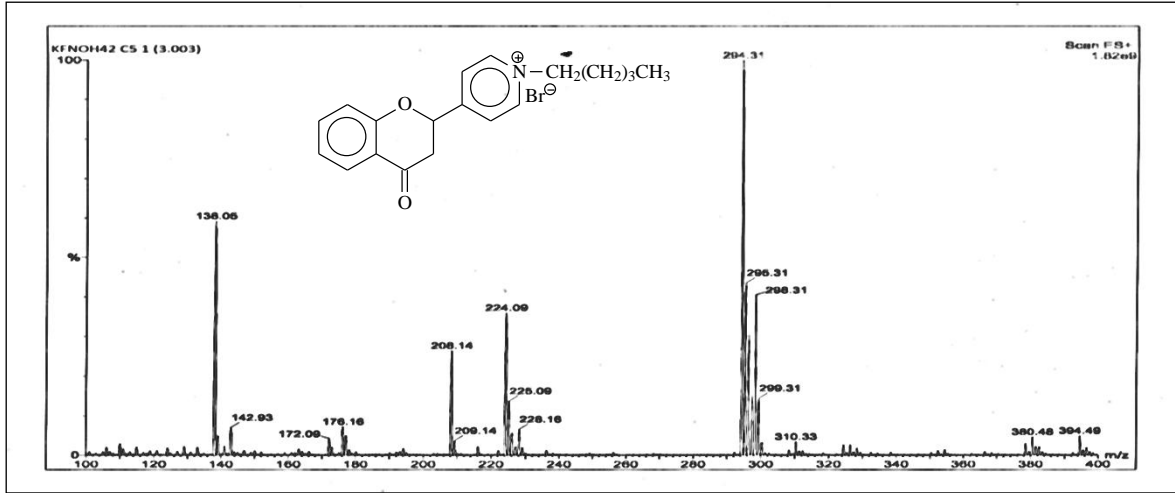
Ek Şekil 76. 16 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, CDCl_3



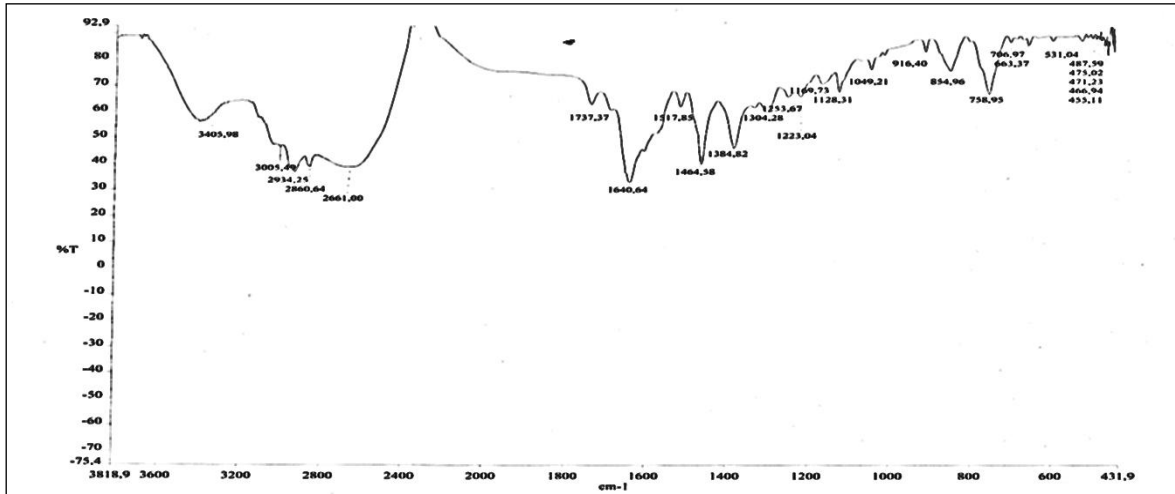
Ek Şekil 77. 16 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl_3



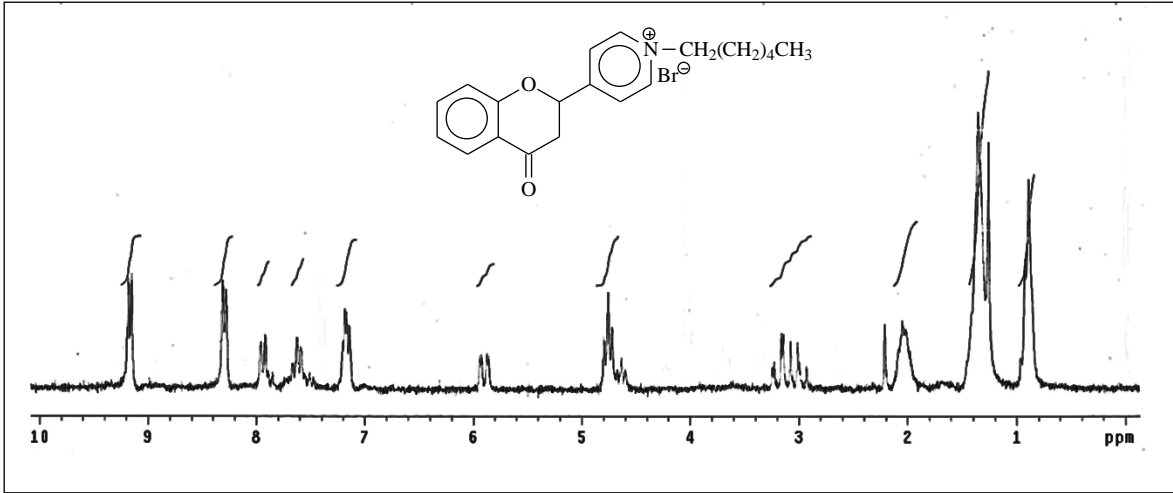
Ek Şekil 78. 16 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl_3



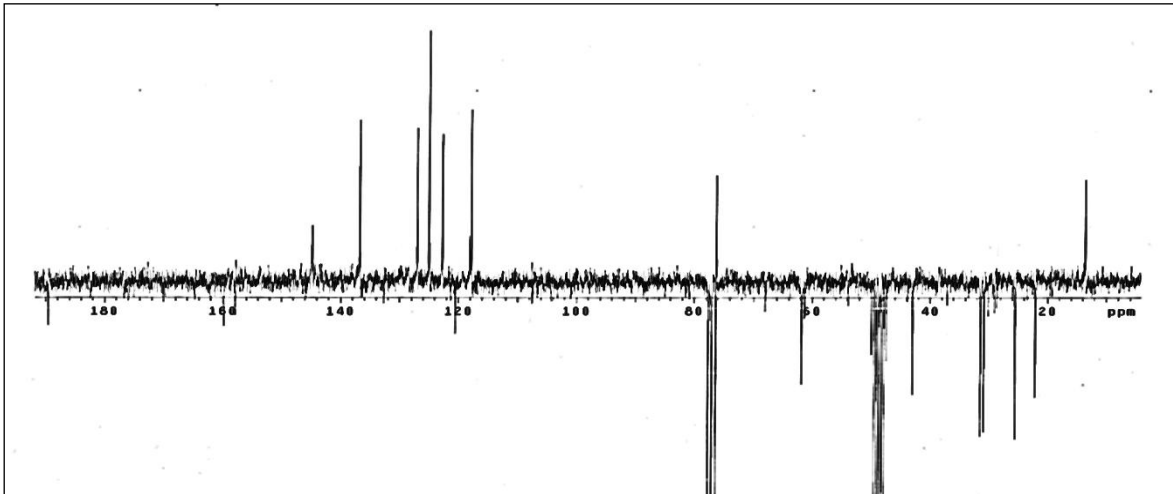
Ek Şekil 79. 16 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



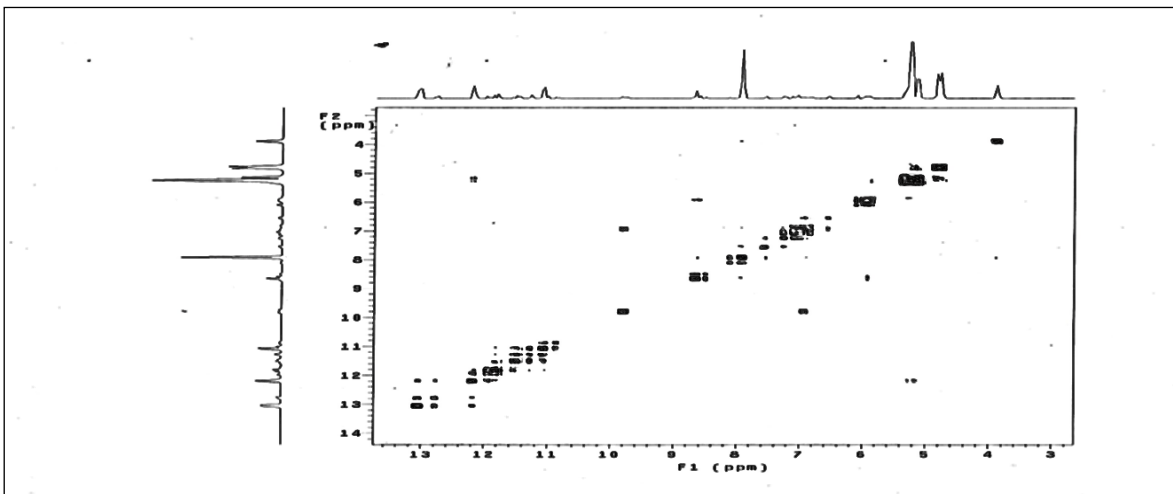
Ek Şekil 80. 16 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



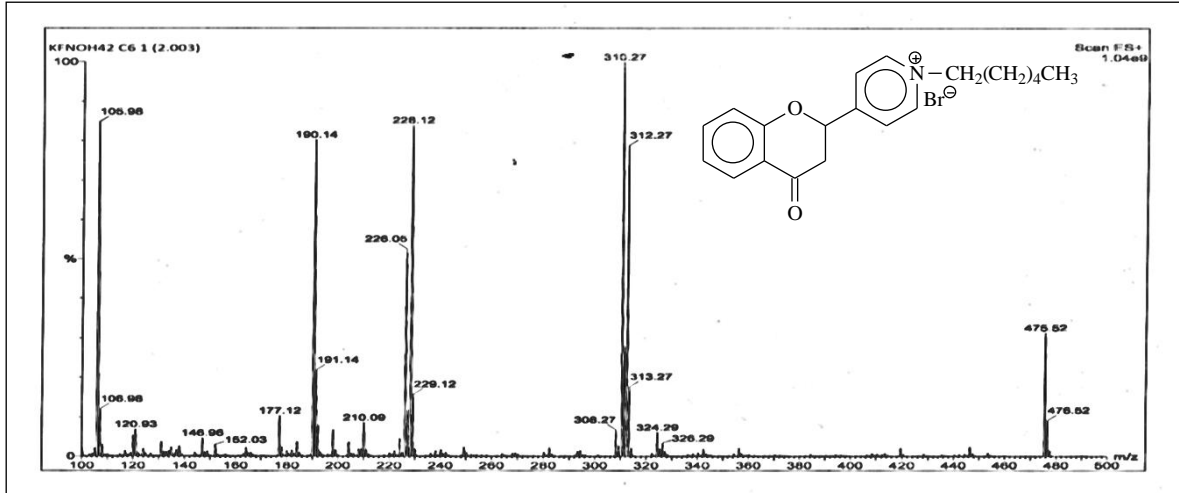
Ek Şekil 81. 17 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, CDCl_3



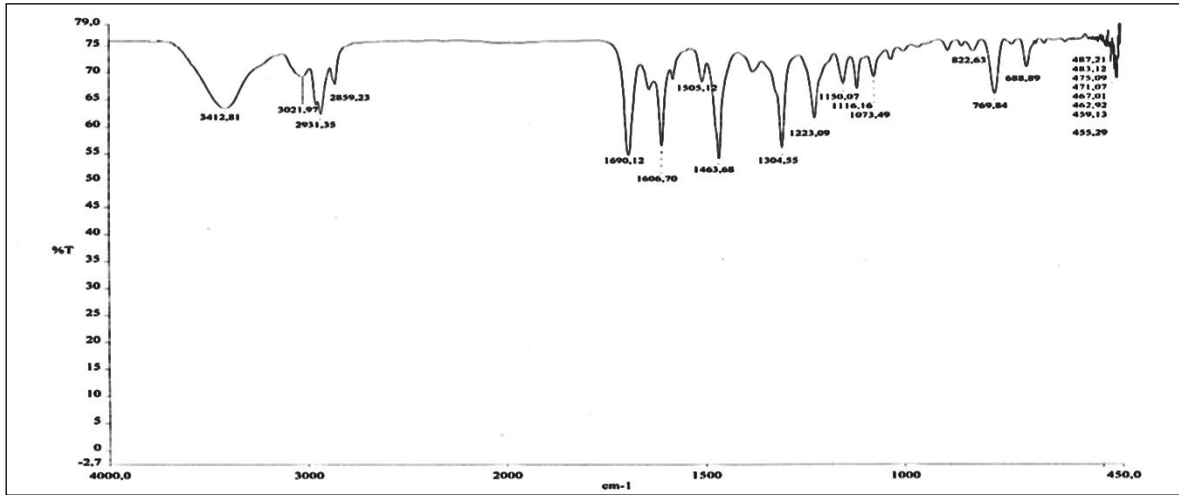
Ek Şekil 82. 17 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl_3



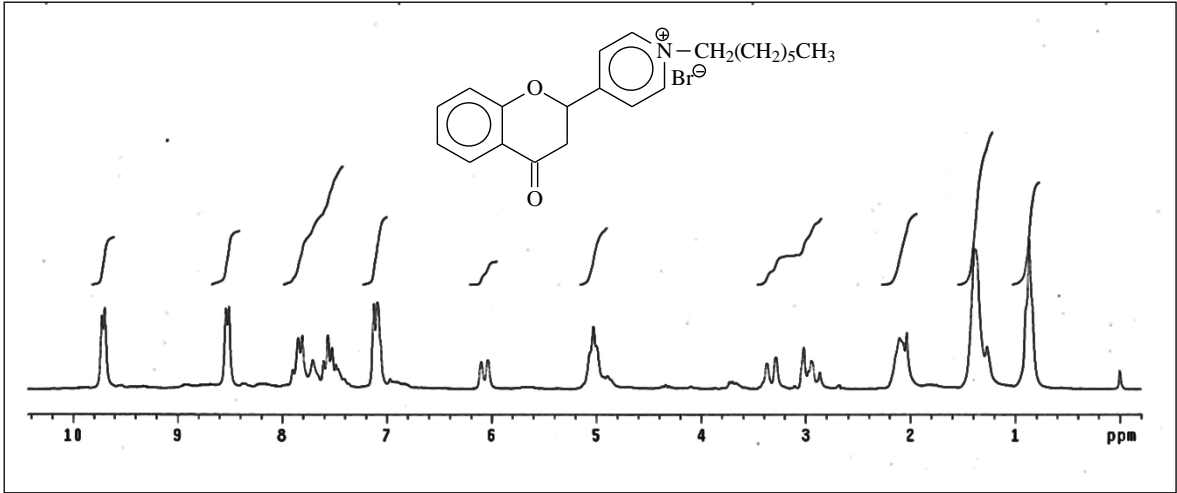
Ek Şekil 83. 17 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl_3



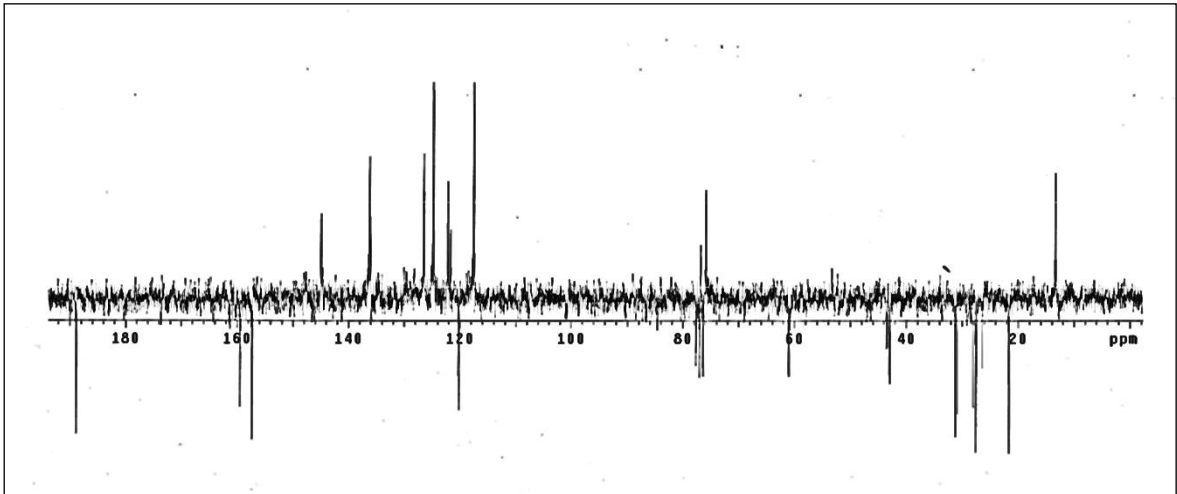
Ek Şekil 84. 17 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



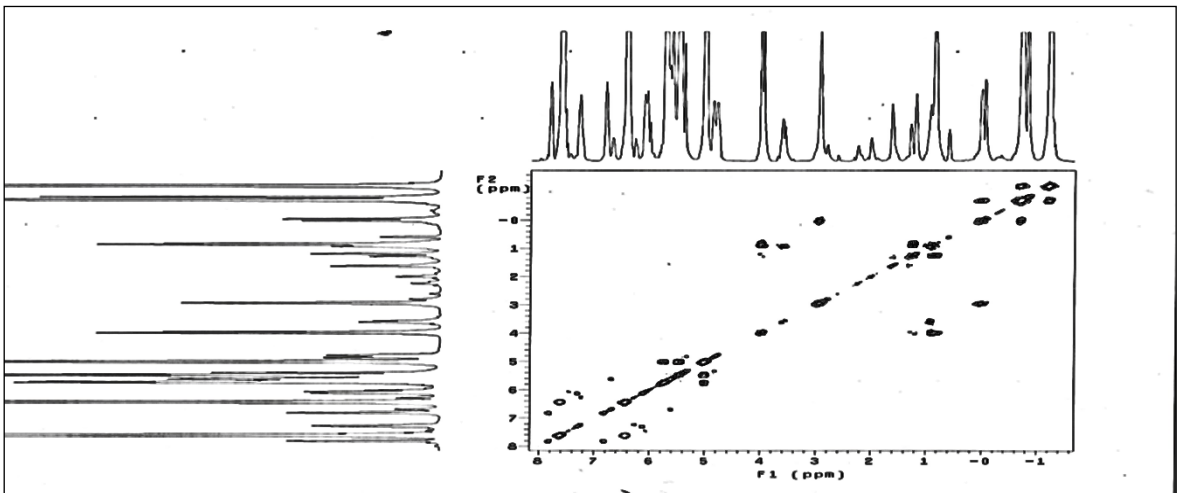
Ek Şekil 85. 17 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



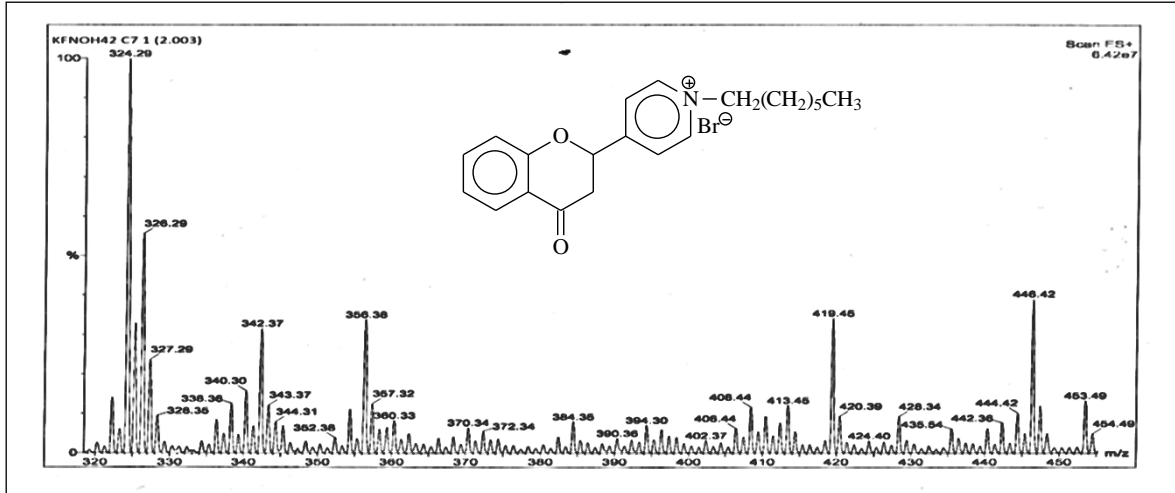
Ek Şekil 86. 18 Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu, CDCl₃



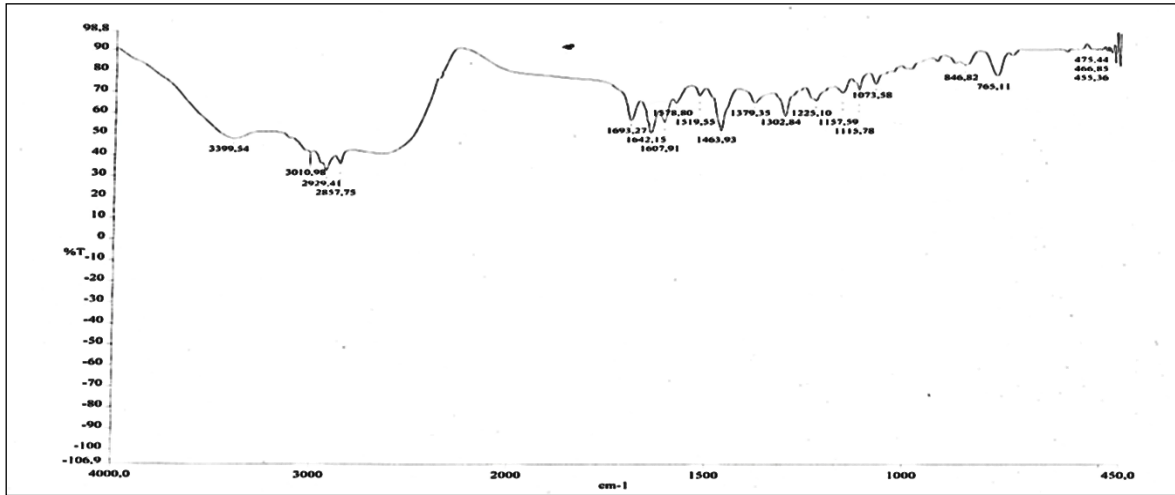
Ek Şekil 87. 18 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl₃

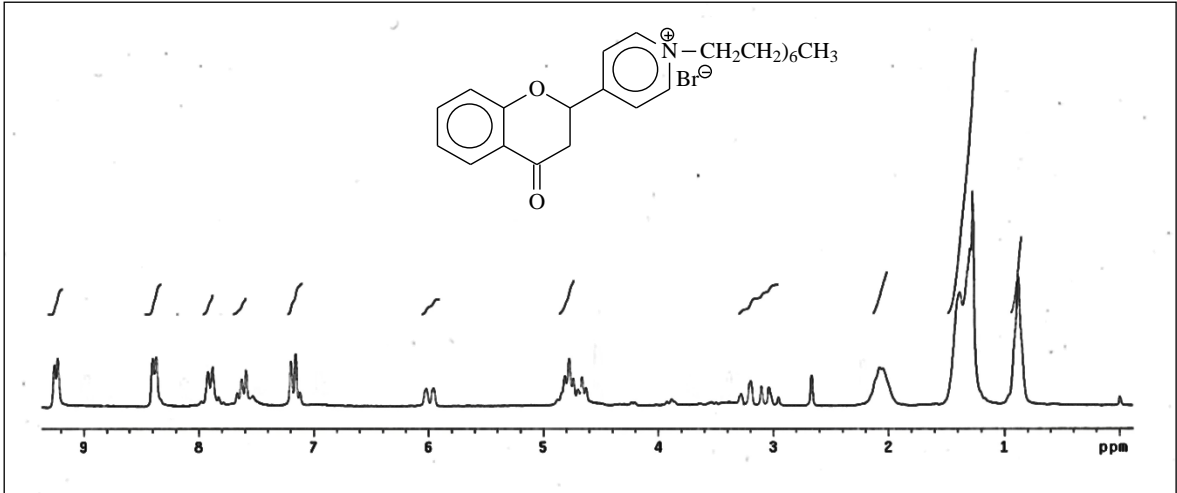
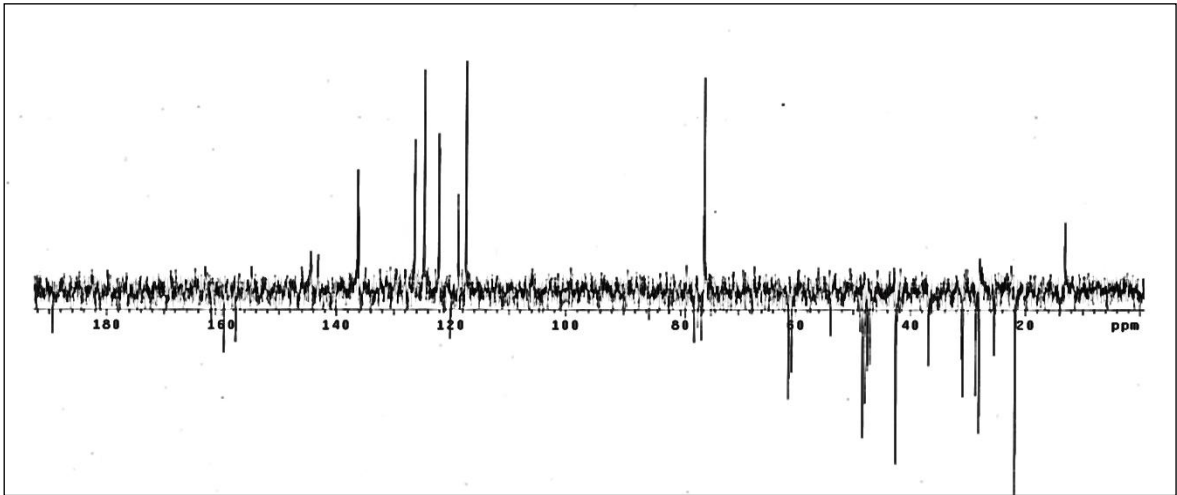
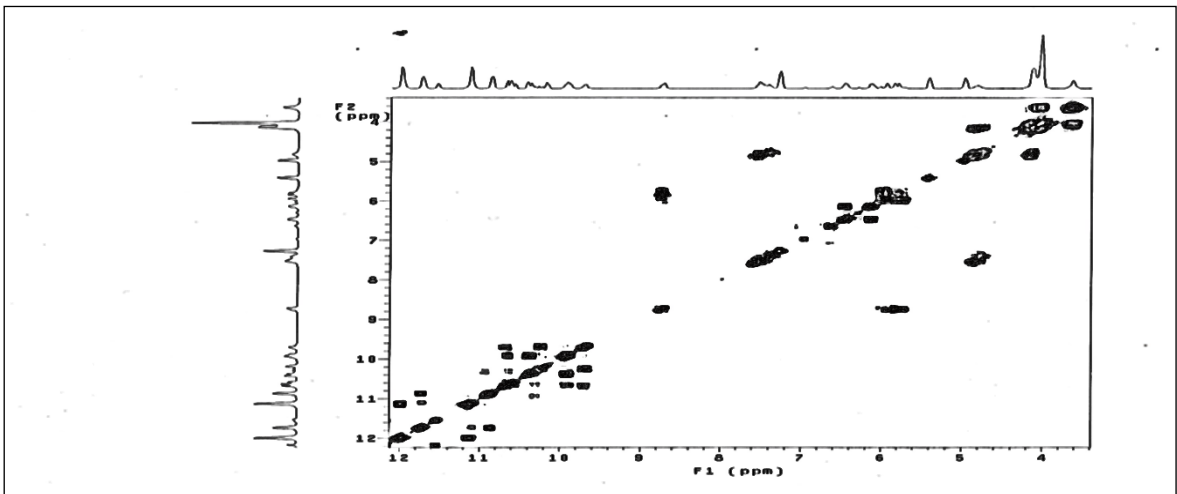


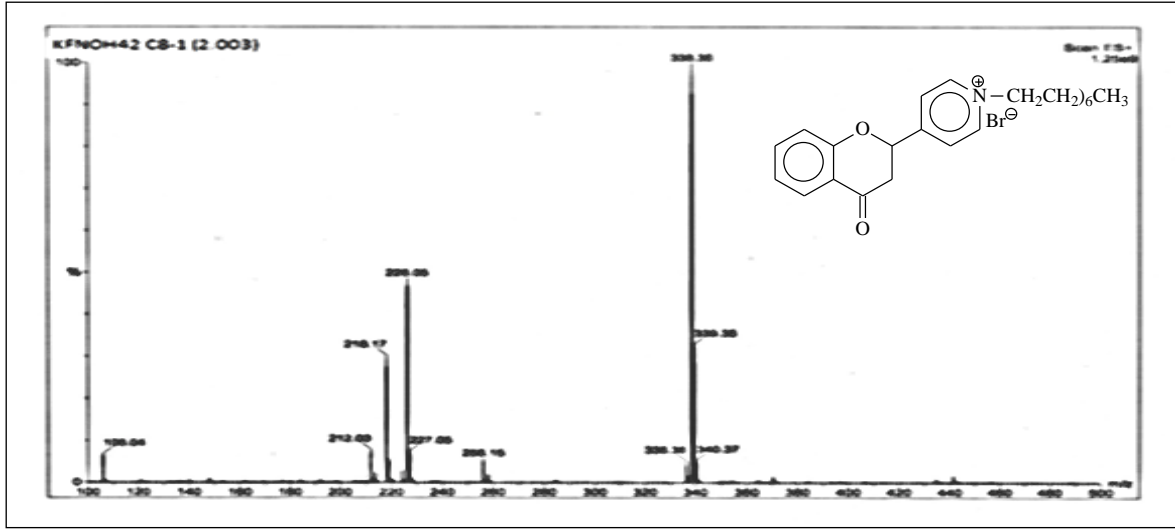
Ek Şekil 88. 18 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl₃



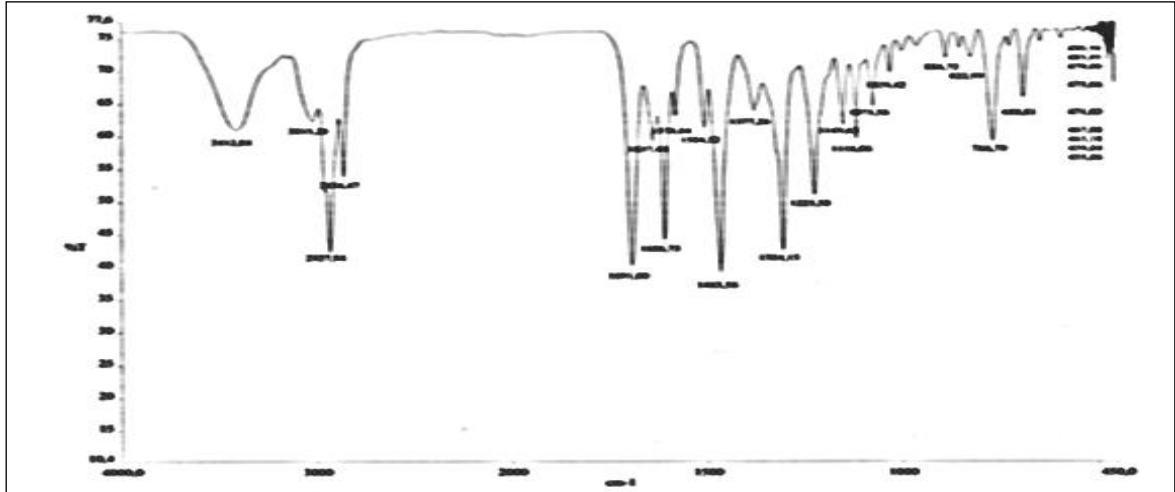
Ek Şekil 89. 18 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu

Ek Şekil 90. 18 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃

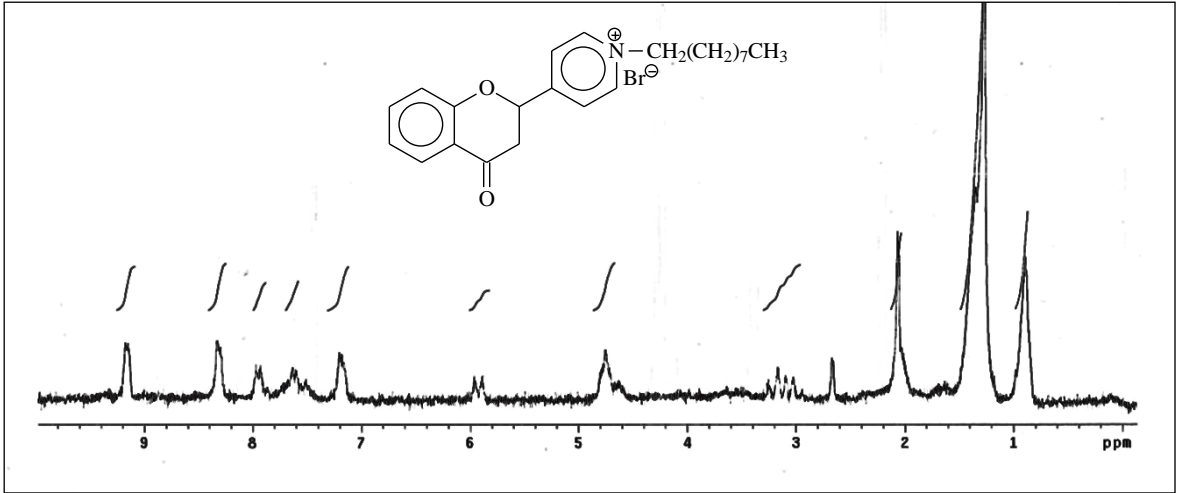
Ek Şekil 91. 19 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, CDCl_3 Ek Şekil 92. 19 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl_3 Ek Şekil 93. 18 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl_3



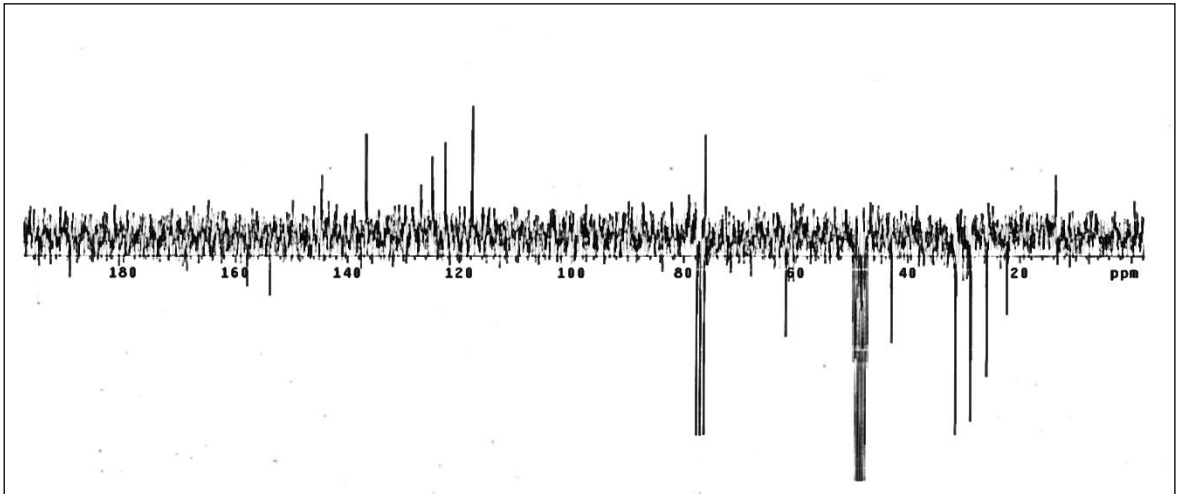
Ek Şekil 94. 19 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



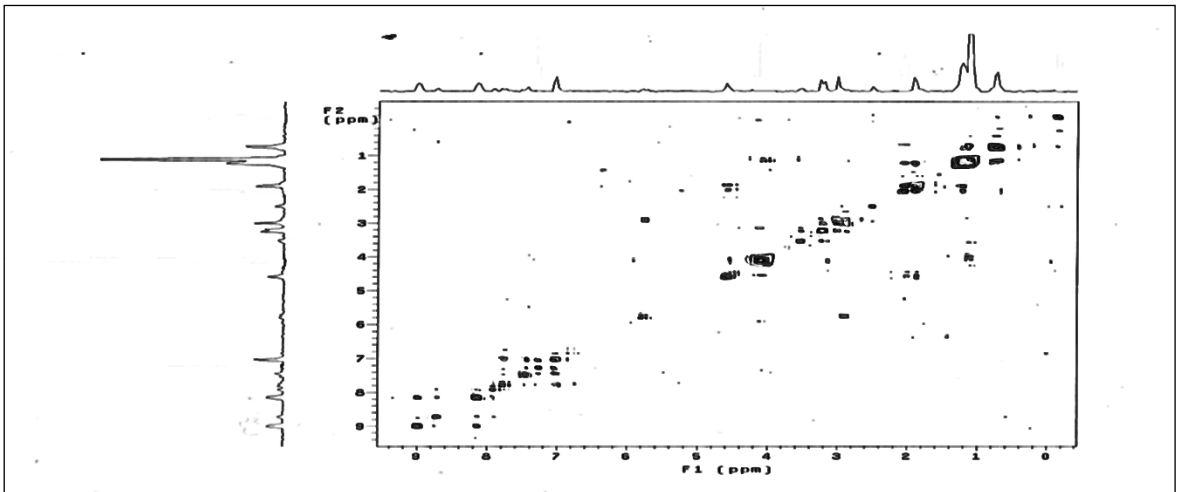
Ek Şekil 95. 19 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



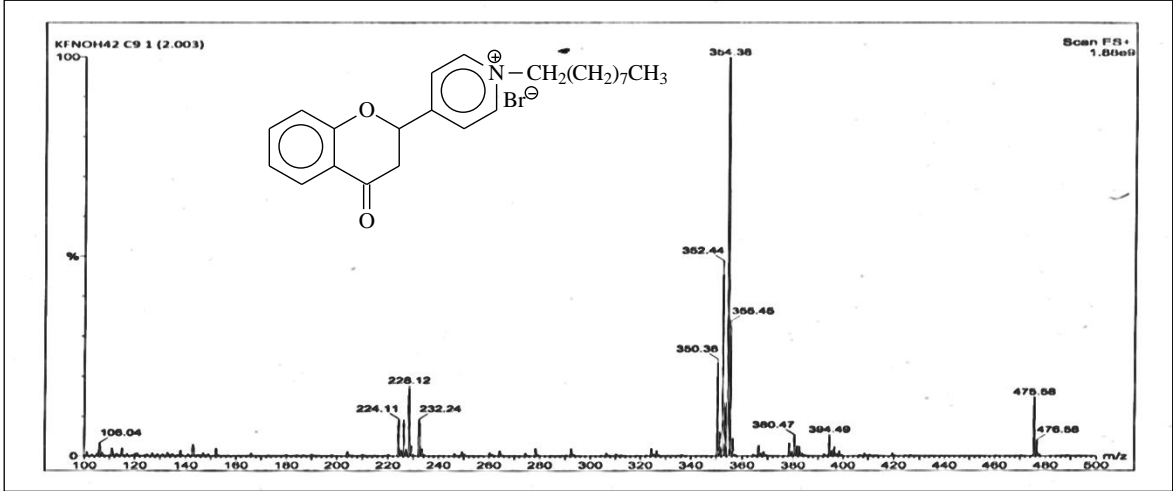
Ek Şekil 96. 20 Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu, CDCl₃



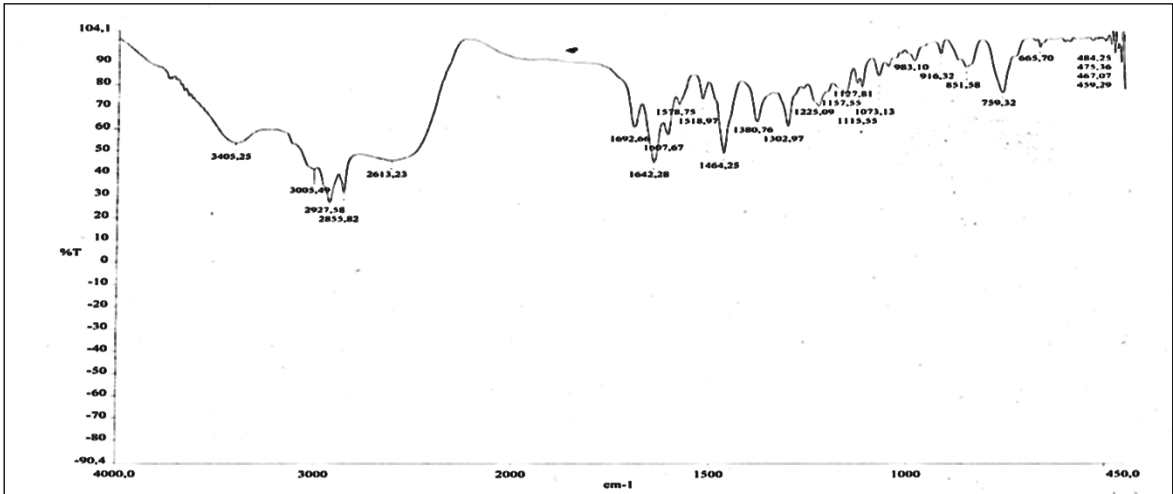
Ek Şekil 97. 20 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl₃



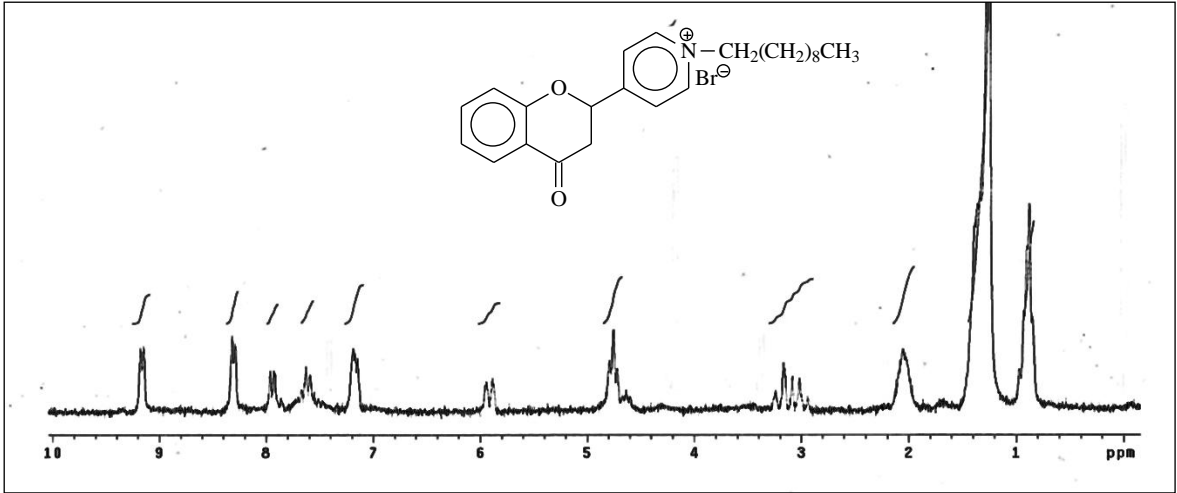
Ek Şekil 98. 20 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl₃



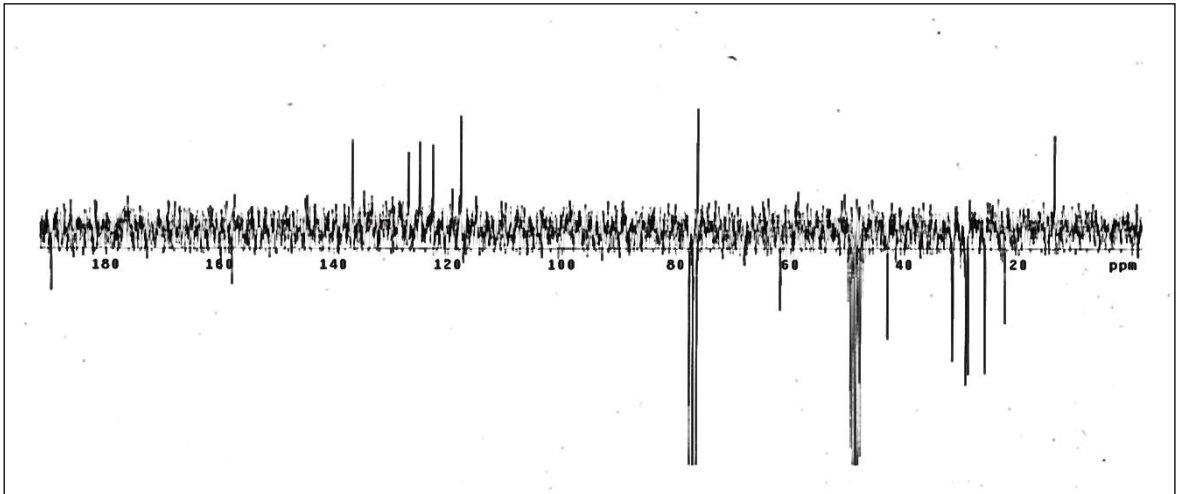
Ek Şekil 99. 20 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



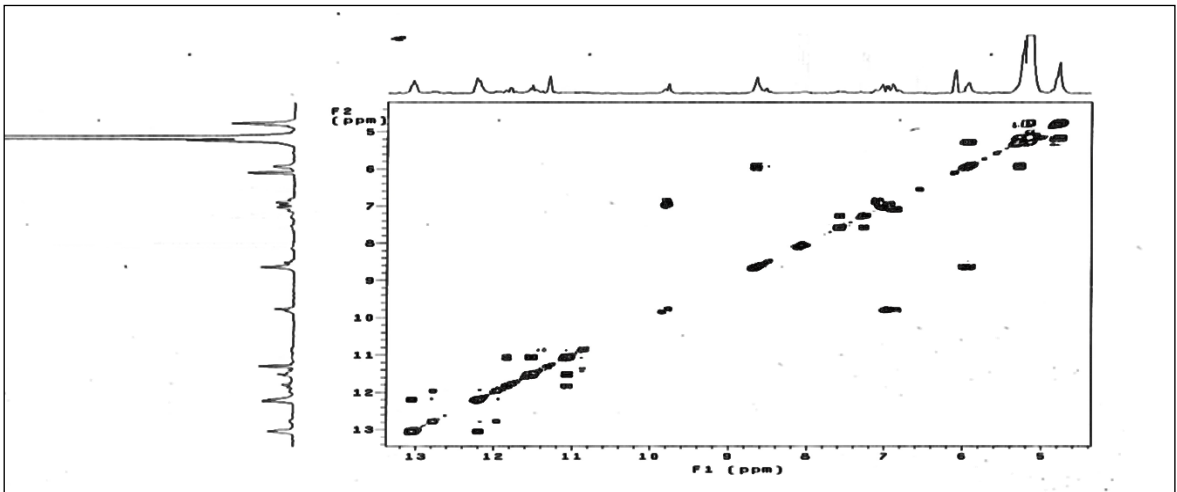
Ek Şekil 100. 20 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



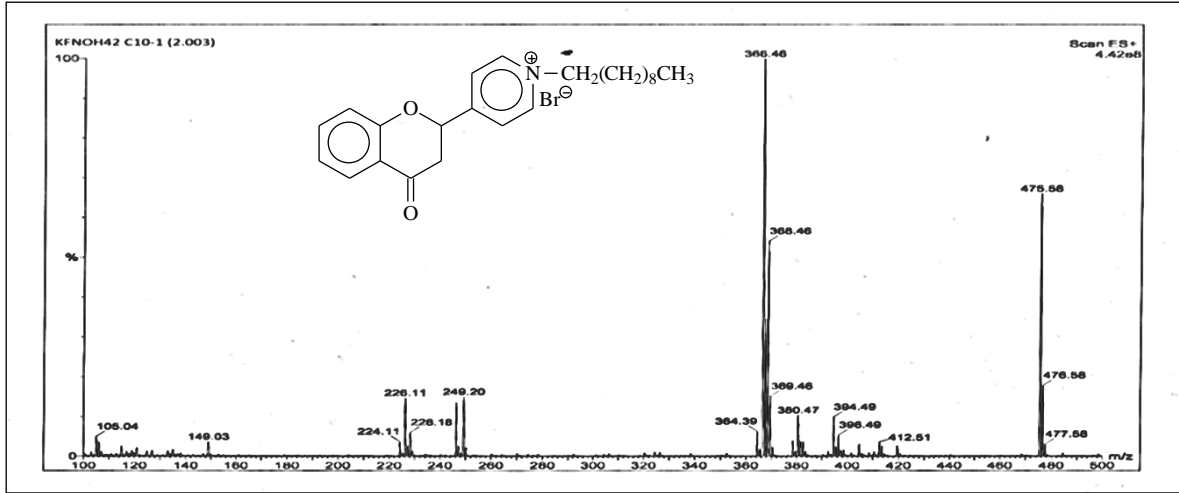
Ek Şekil 101. 21 Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu, CDCl₃



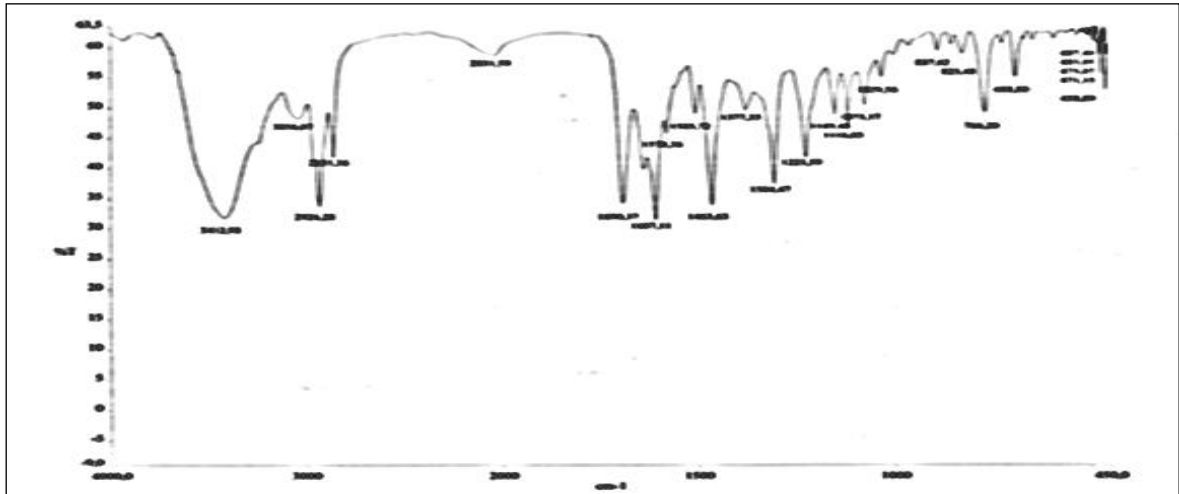
Ek Şekil 102. 21 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl₃



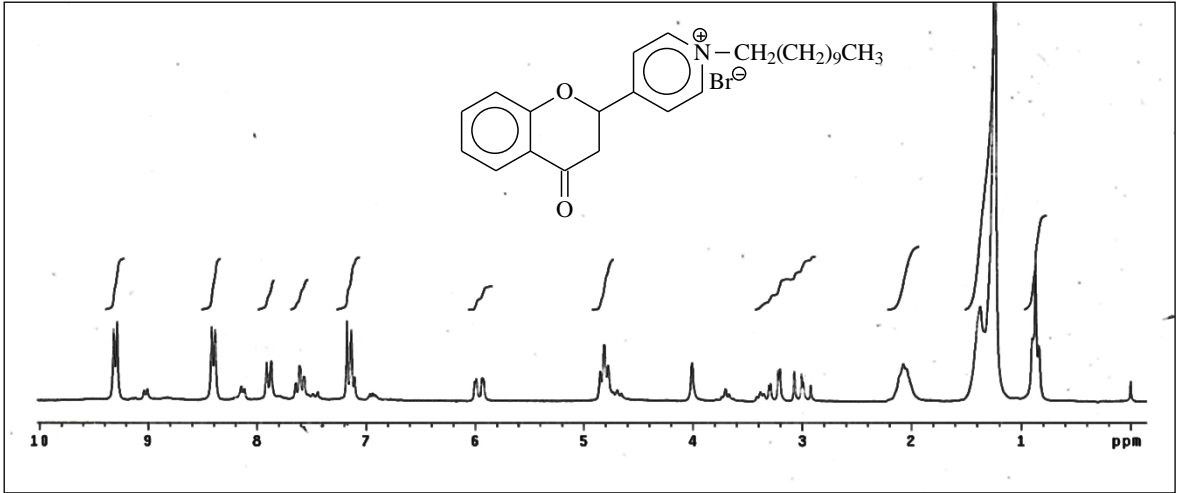
Ek Şekil 103. 21 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl₃



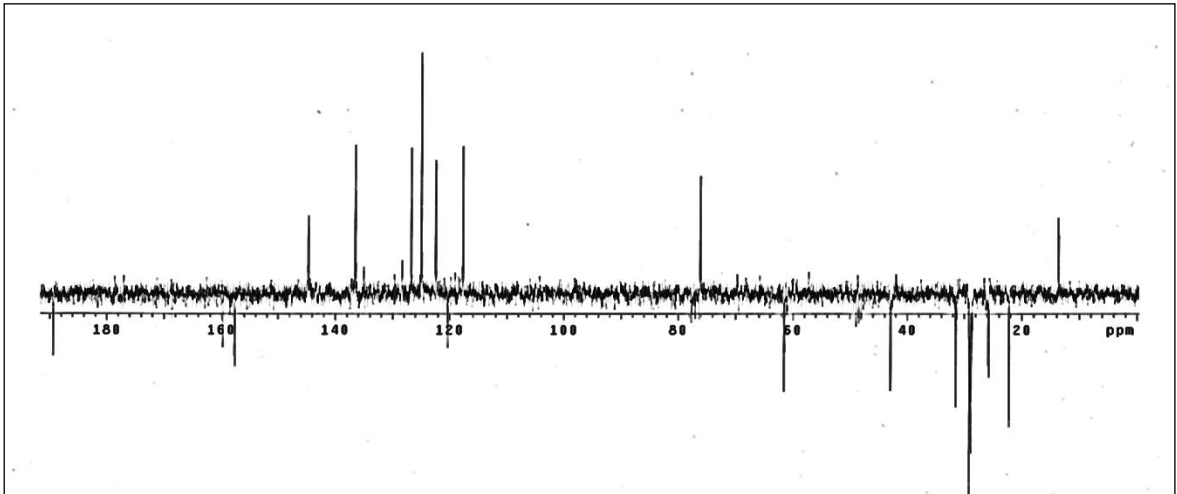
Ek Şekil 104. 21 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



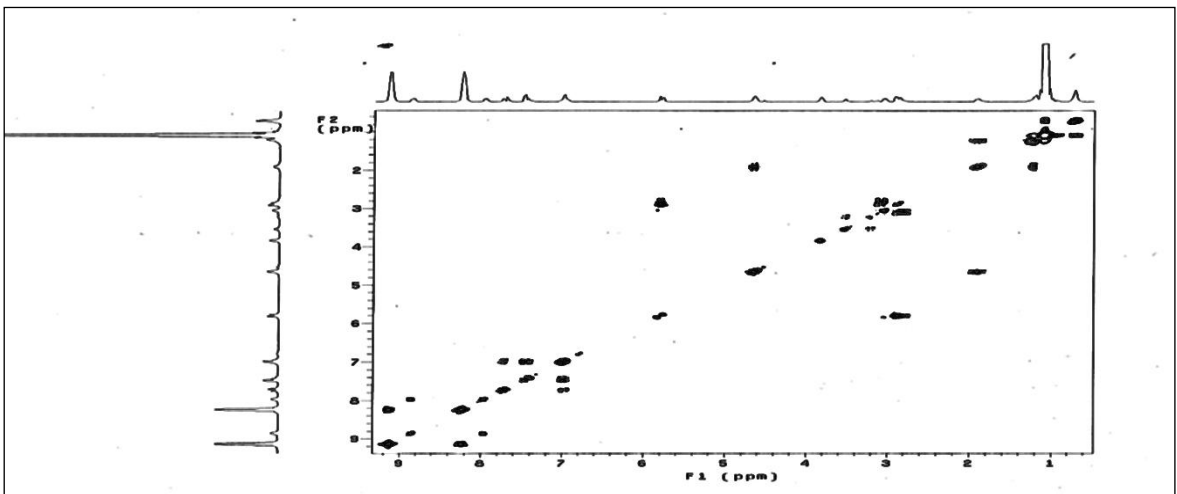
Ek Şekil 105. 21 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



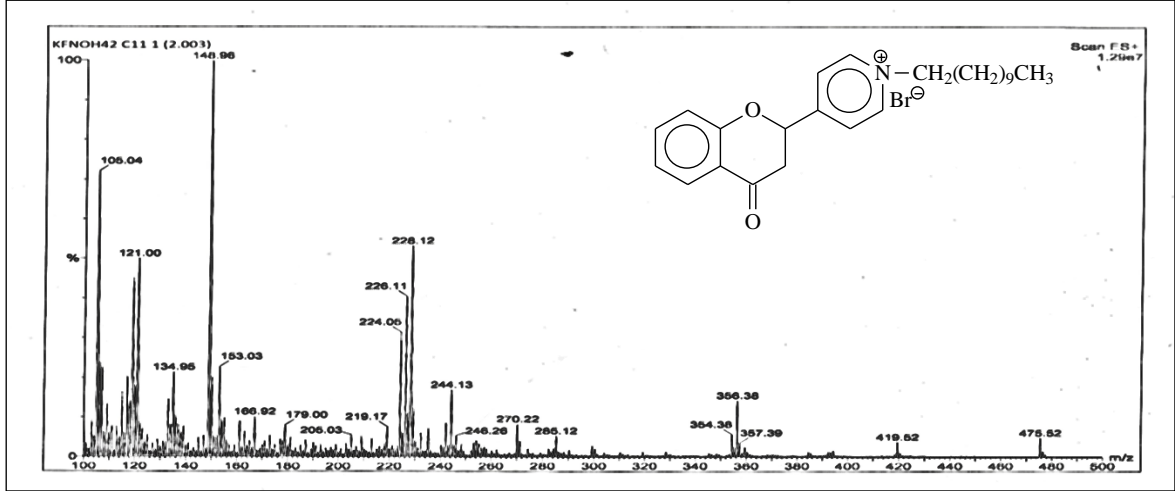
Ek Şekil 106. 22 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, CDCl_3



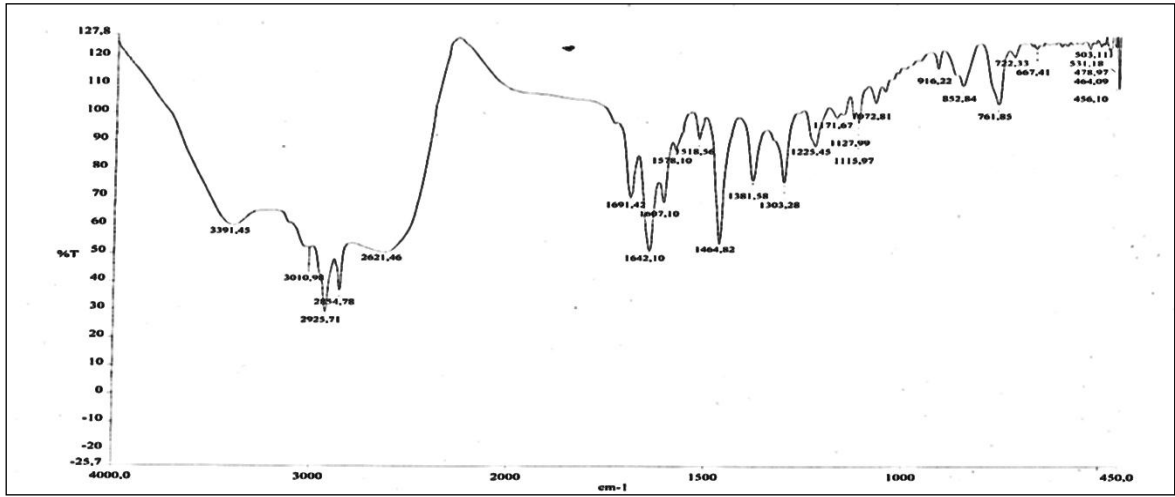
Ek Şekil 107. 22 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl_3



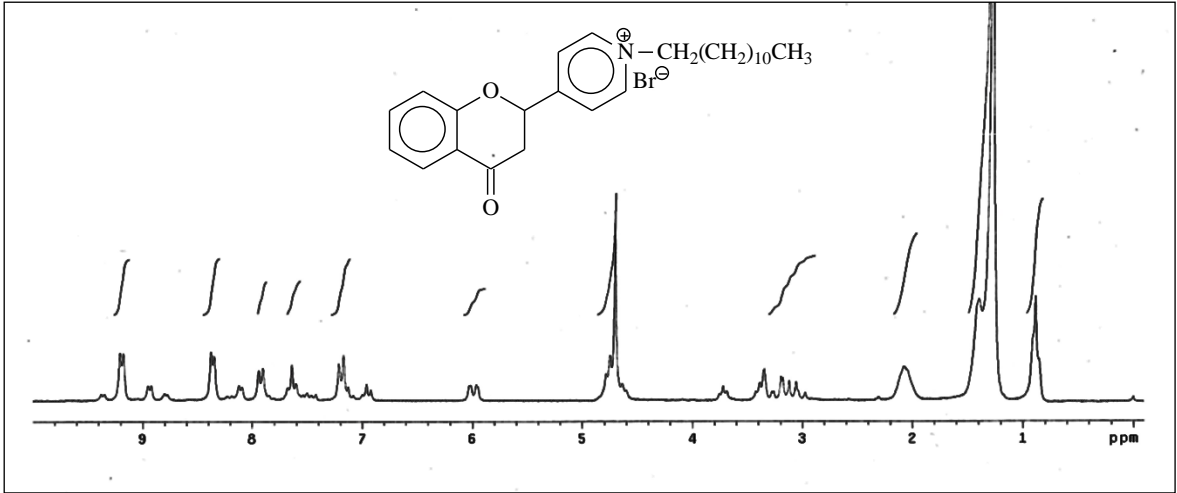
Ek Şekil 108. 22 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl_3



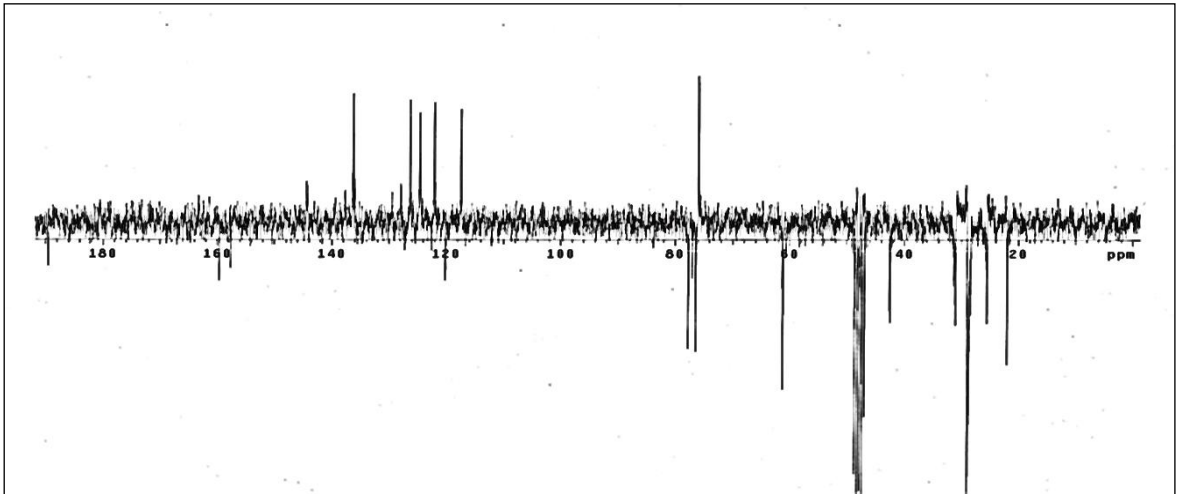
Ek Şekil 109. 22 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



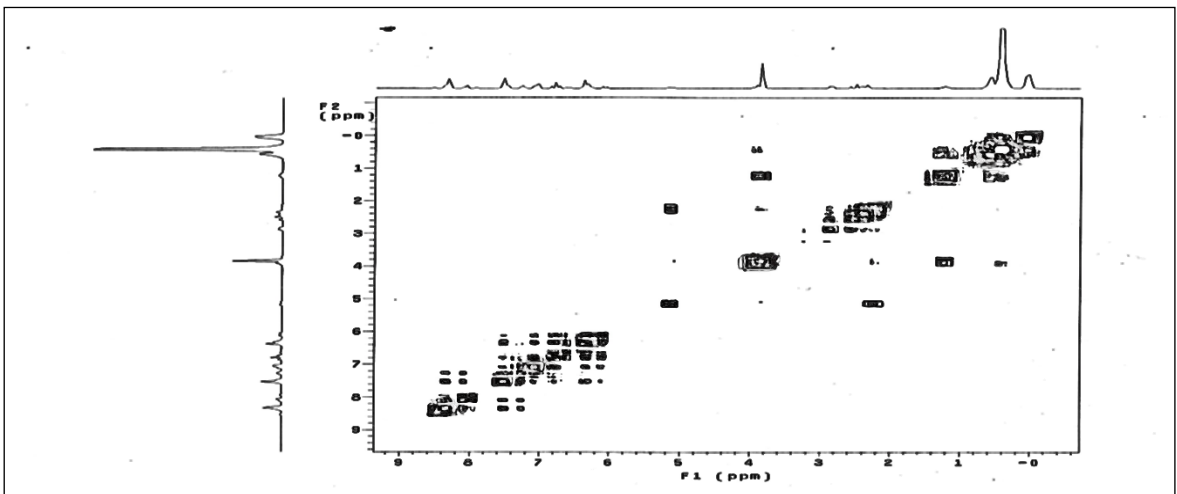
Ek Şekil 110. 22 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



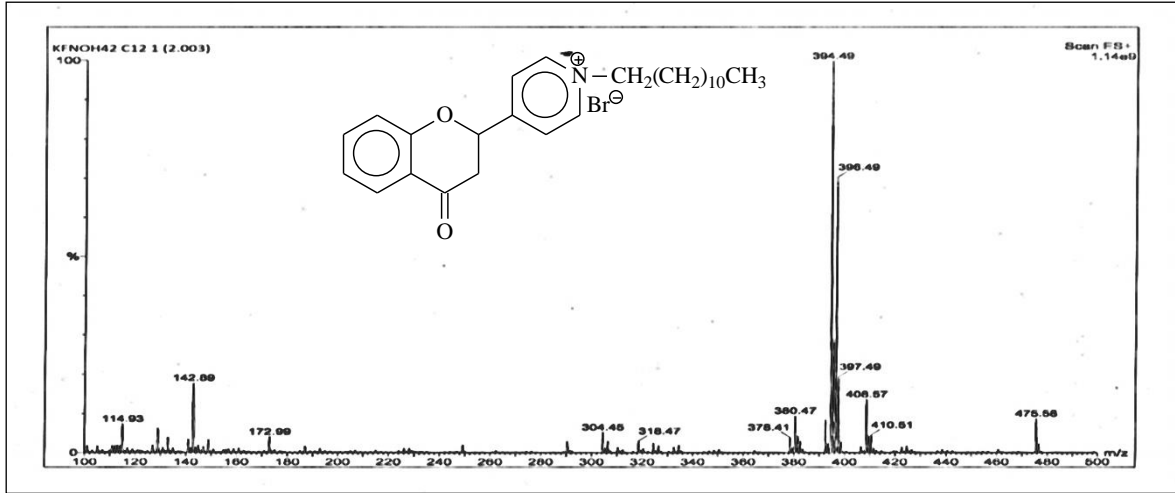
Ek Şekil 111. 23 Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu, CDCl₃



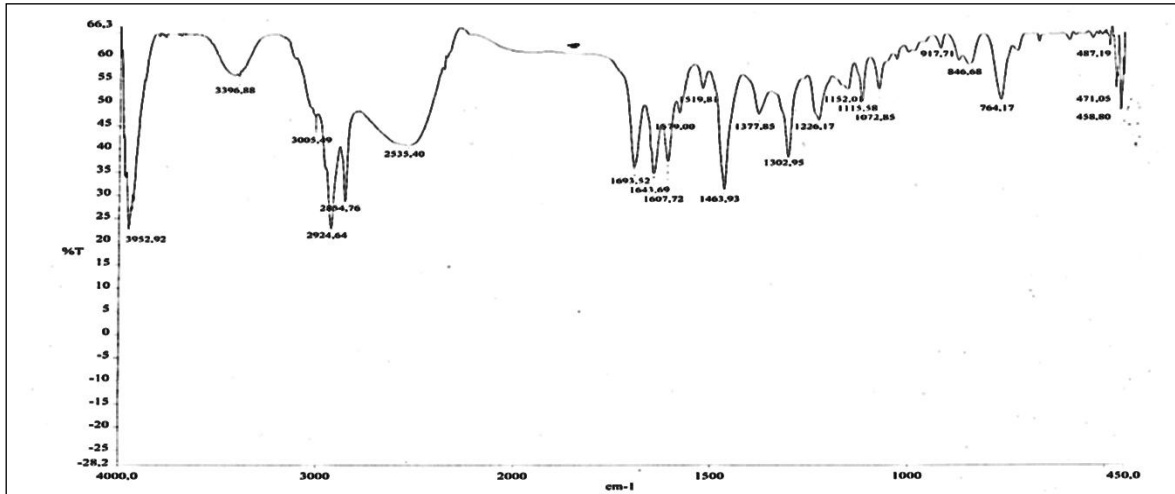
Ek Şekil 112. 23 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl₃



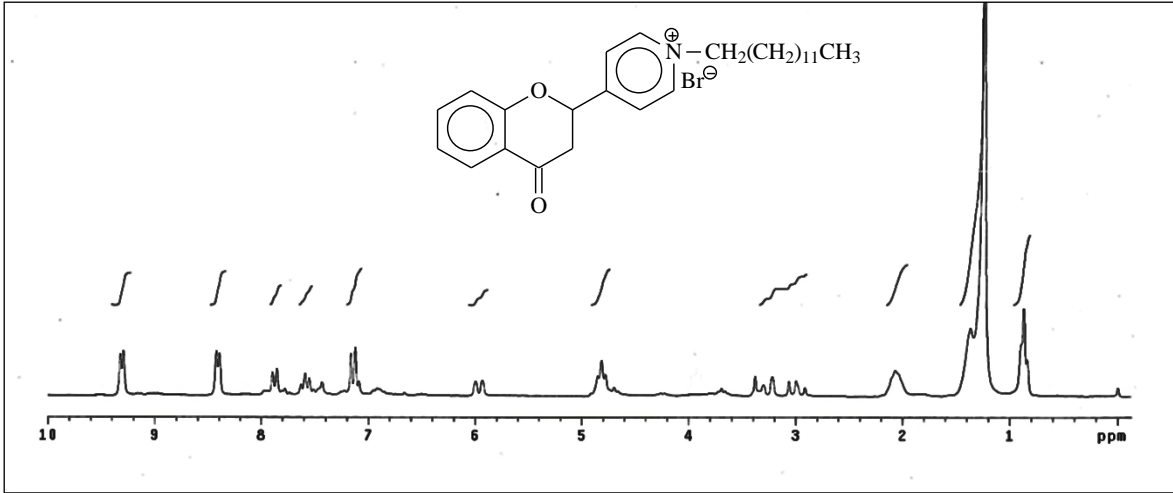
Ek Şekil 113. 23 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl₃



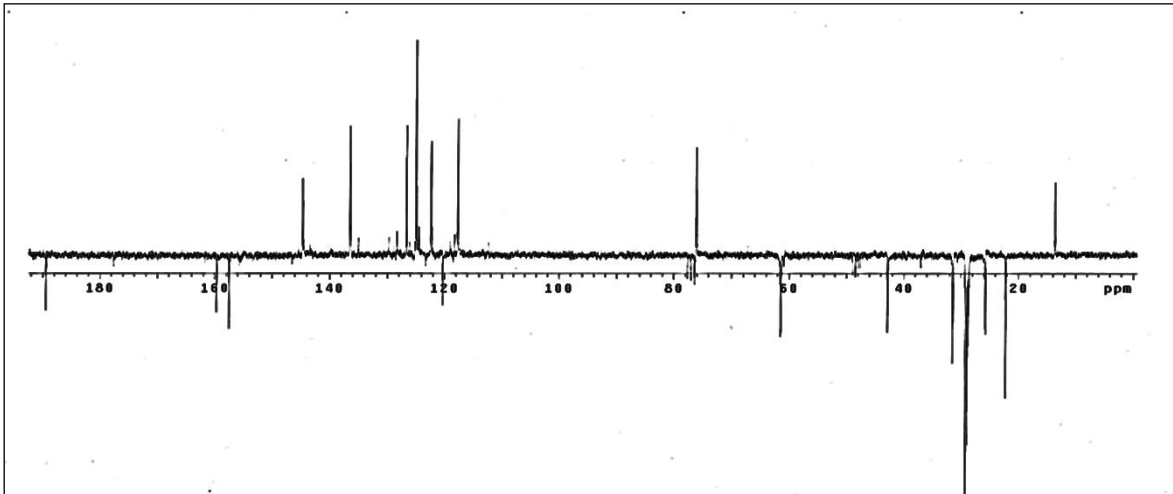
Ek Şekil 114. 23 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



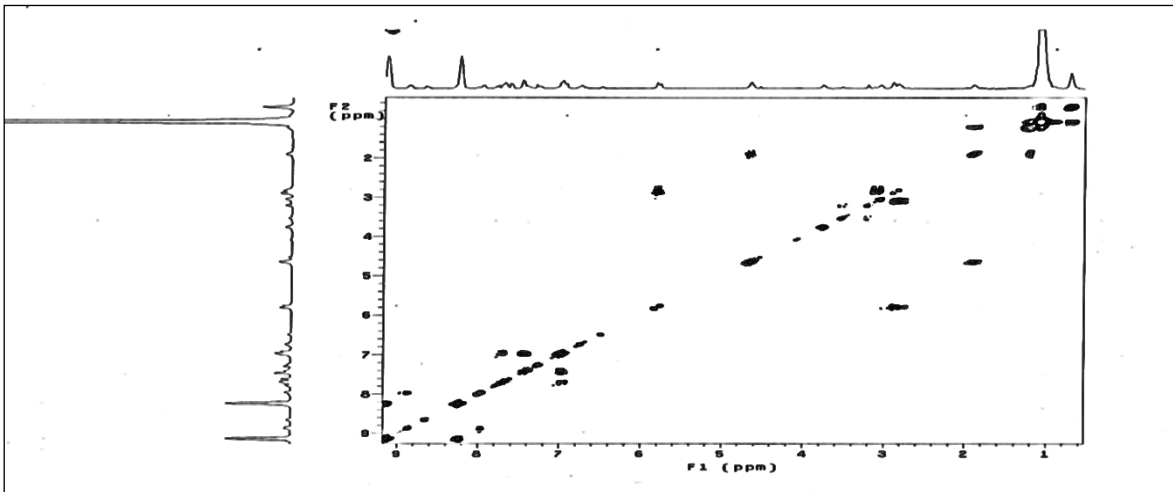
Ek Şekil 115. 23 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



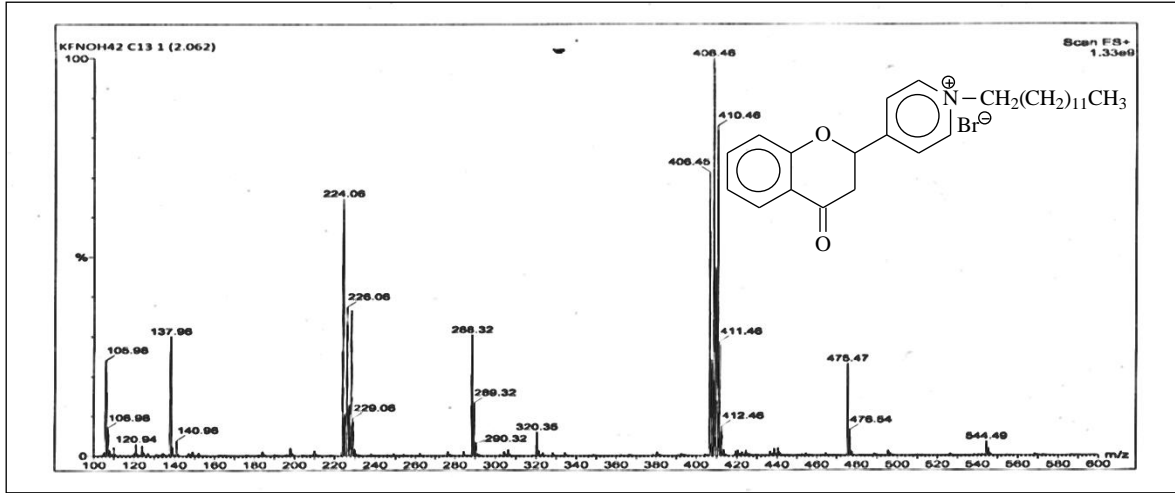
Ek Şekil 116. 24 Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu, CDCl₃



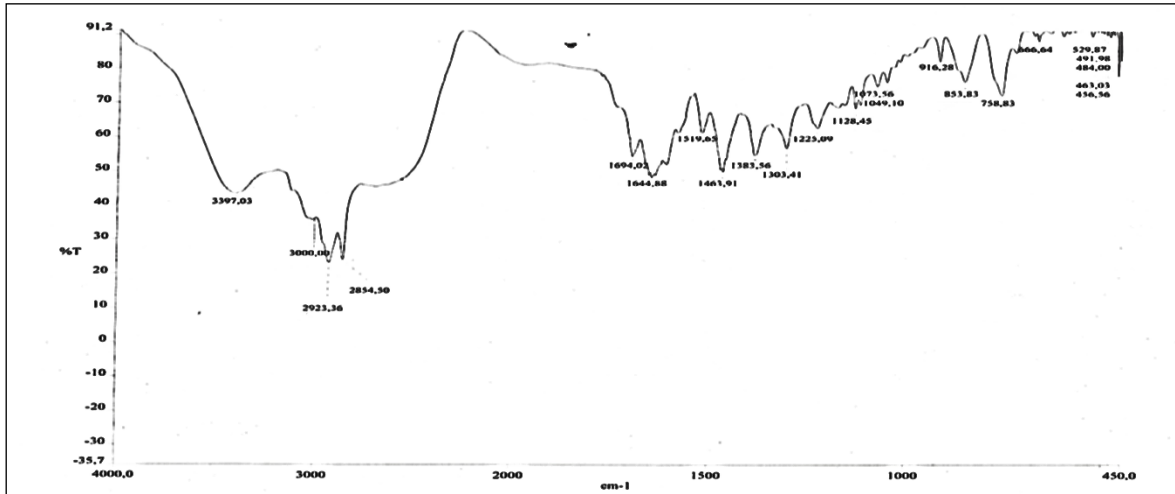
Ek Şekil 117. 24 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl₃



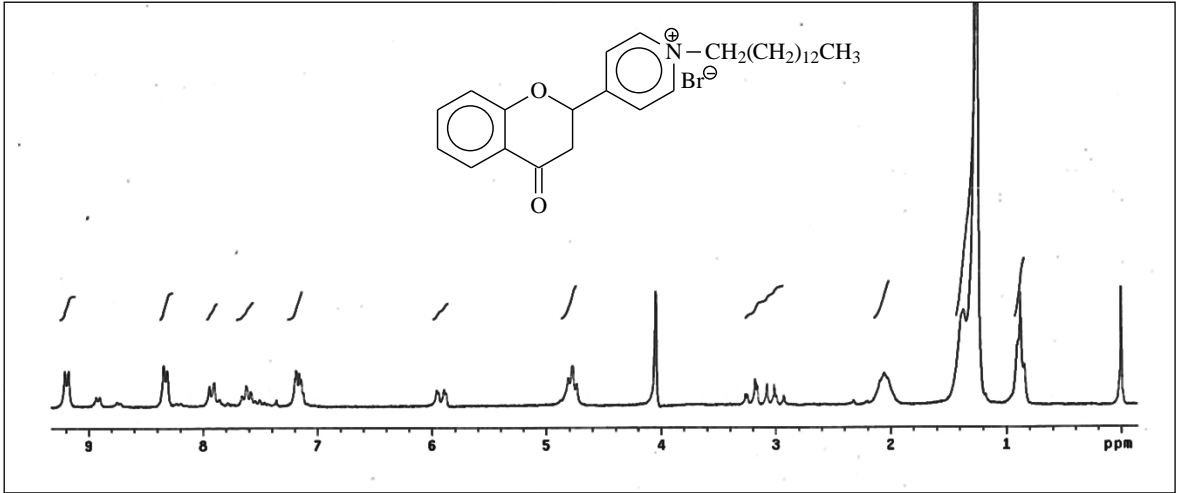
Ek Şekil 118. 24 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl₃



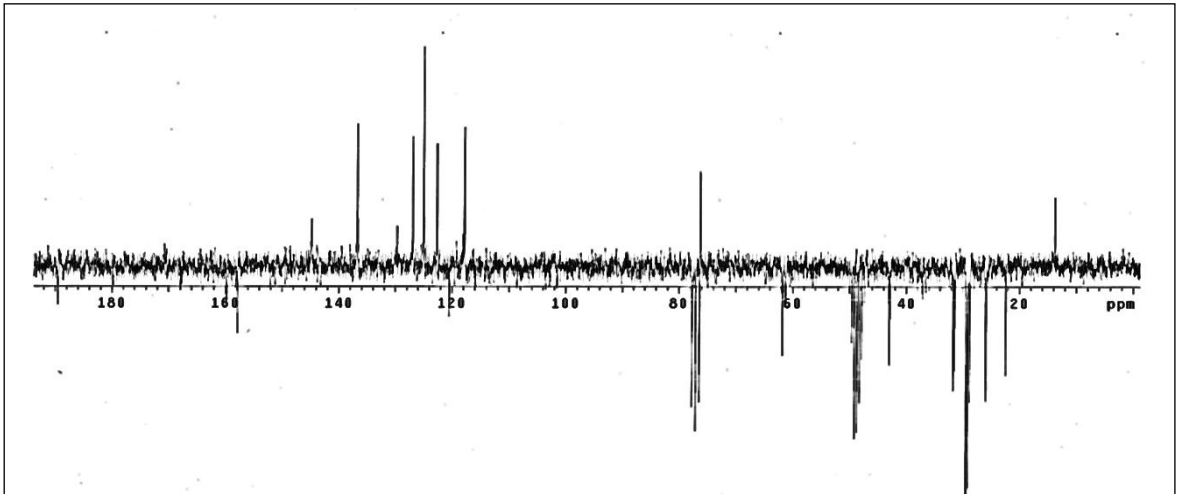
Ek Şekil 119. 24 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



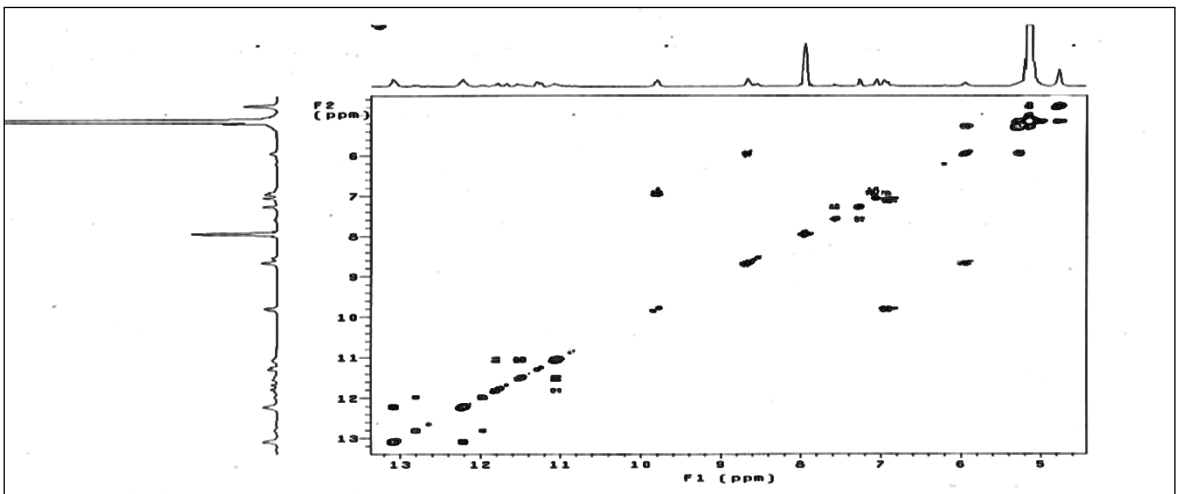
Ek Şekil 120. 24 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



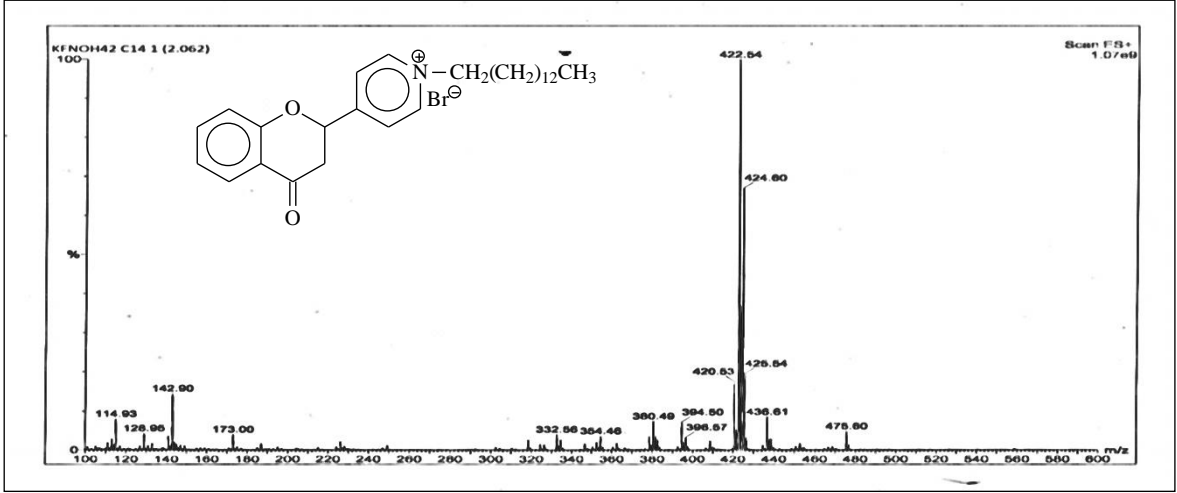
Ek Şekil 121. 25 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, CDCl₃



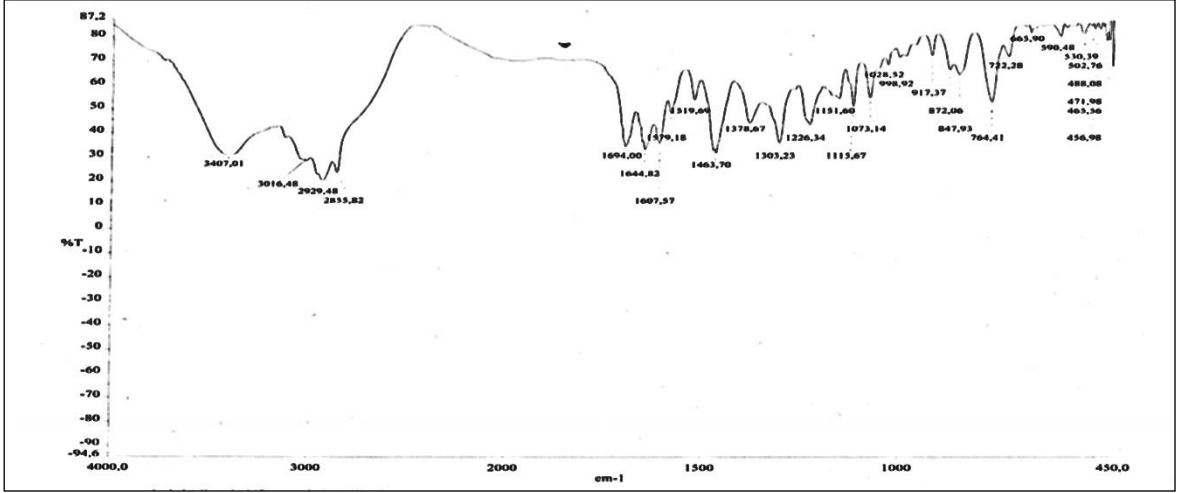
Ek Şekil 122. 25 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl₃



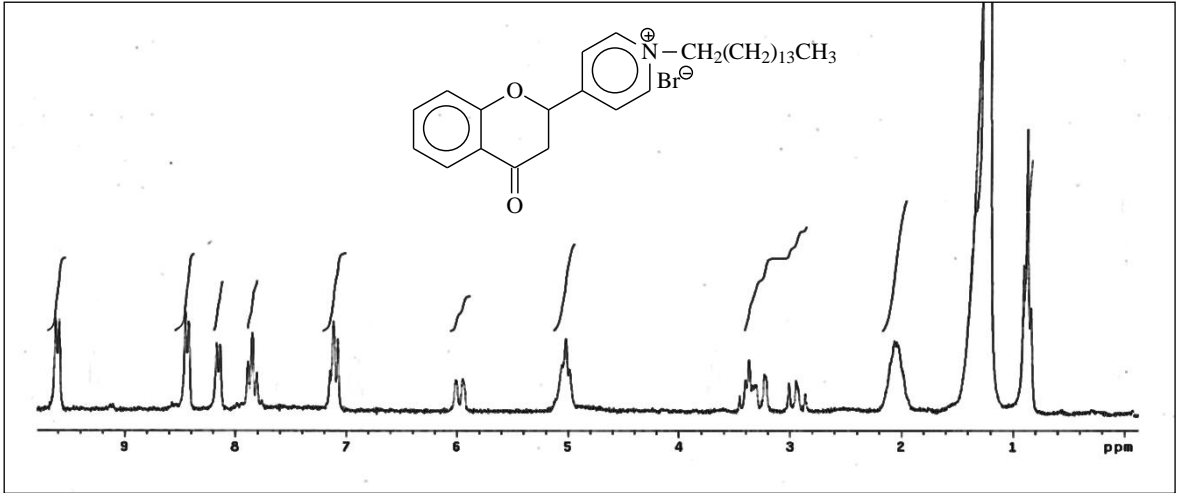
Ek Şekil 123. 25 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl₃



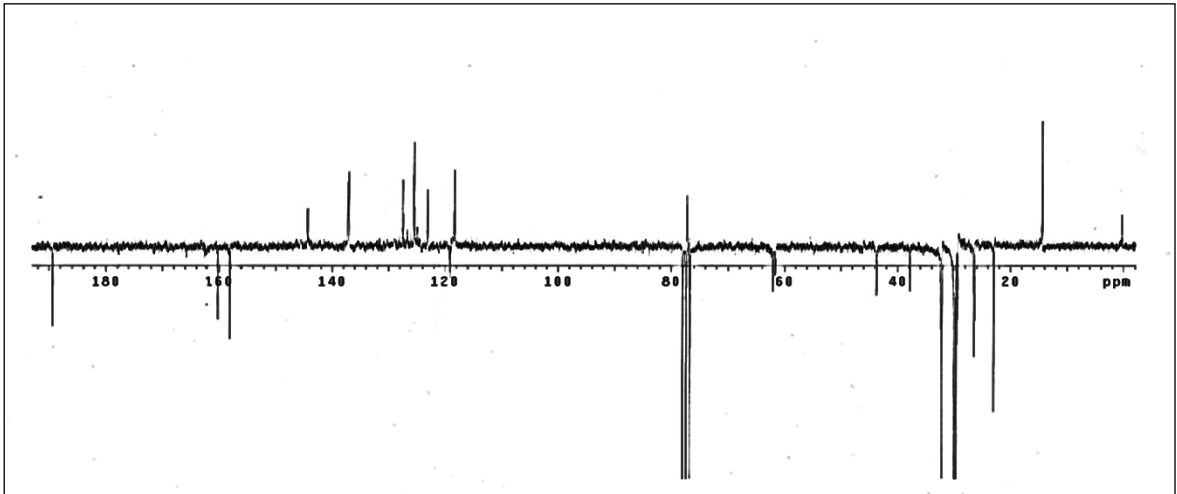
Ek Şekil 124. 25 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



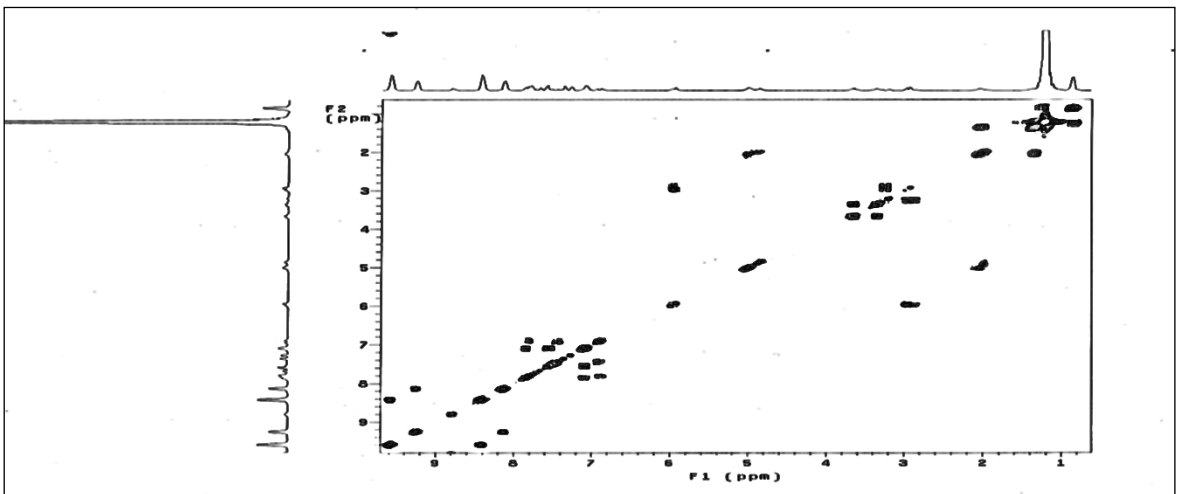
Ek Şekil 125. 25 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



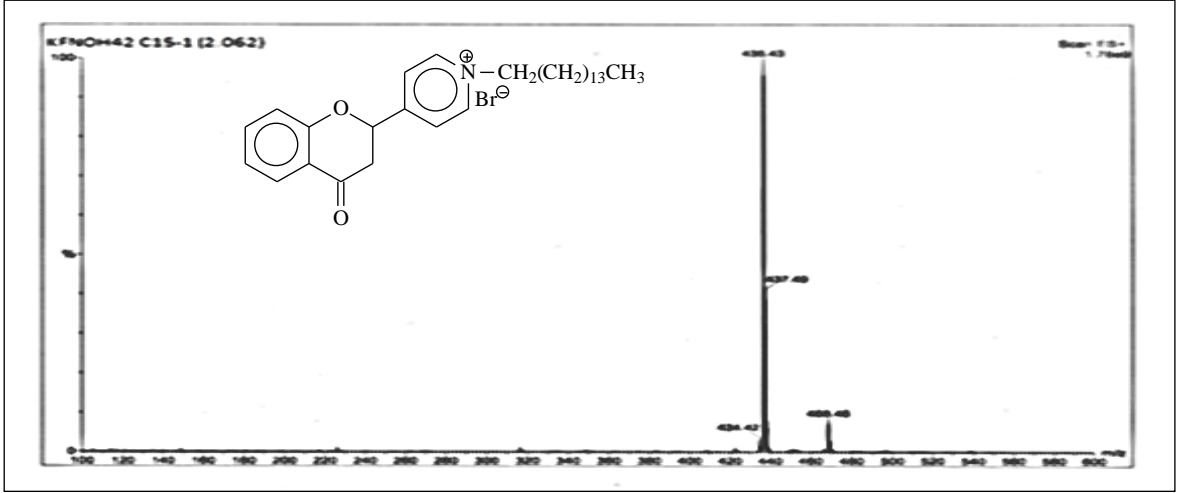
Ek Şekil 126. 26 Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu, CDCl₃



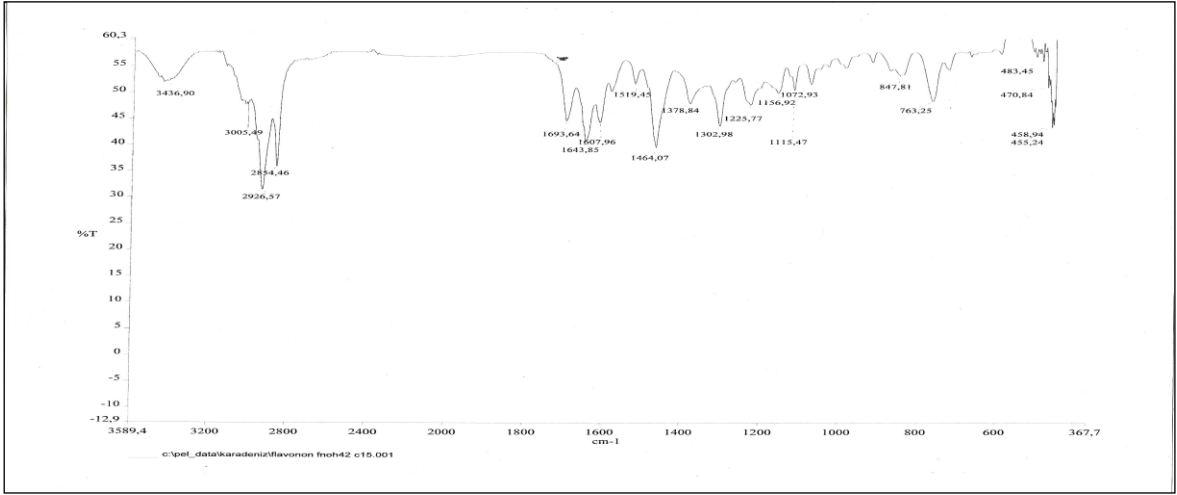
Ek Şekil 127. 26 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl₃



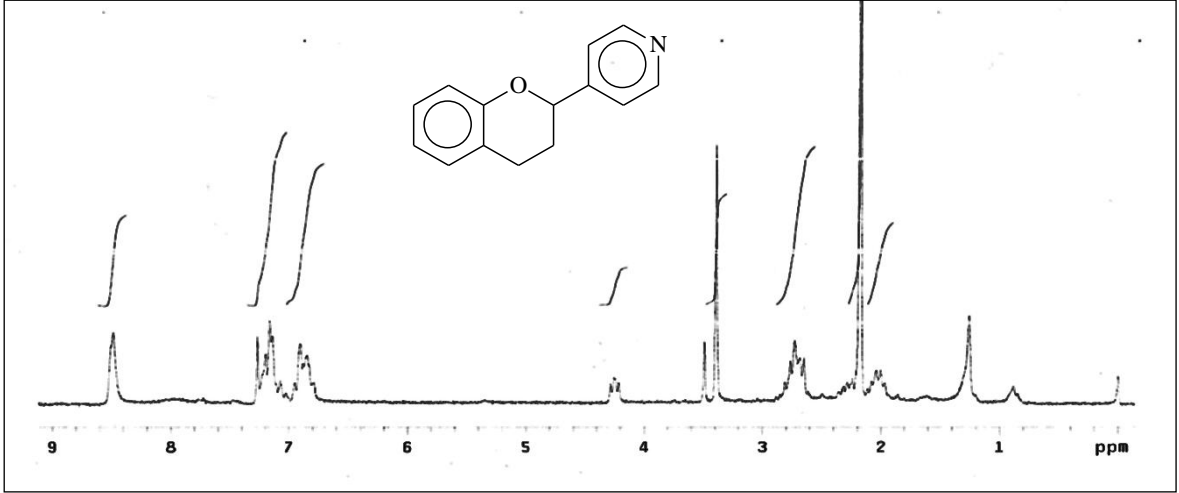
Ek Şekil 128. 26 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl₃



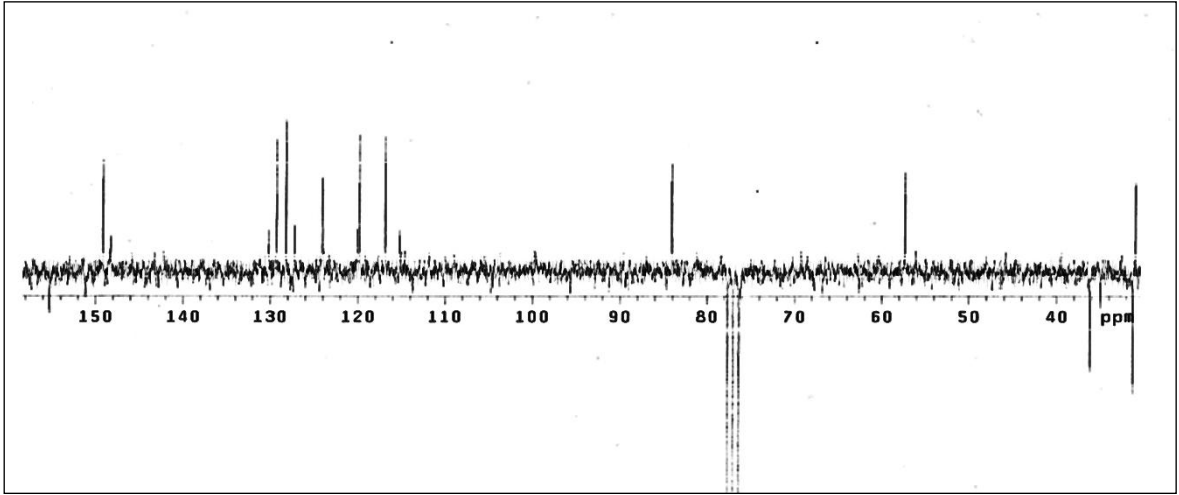
Ek Şekil 129. 26 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



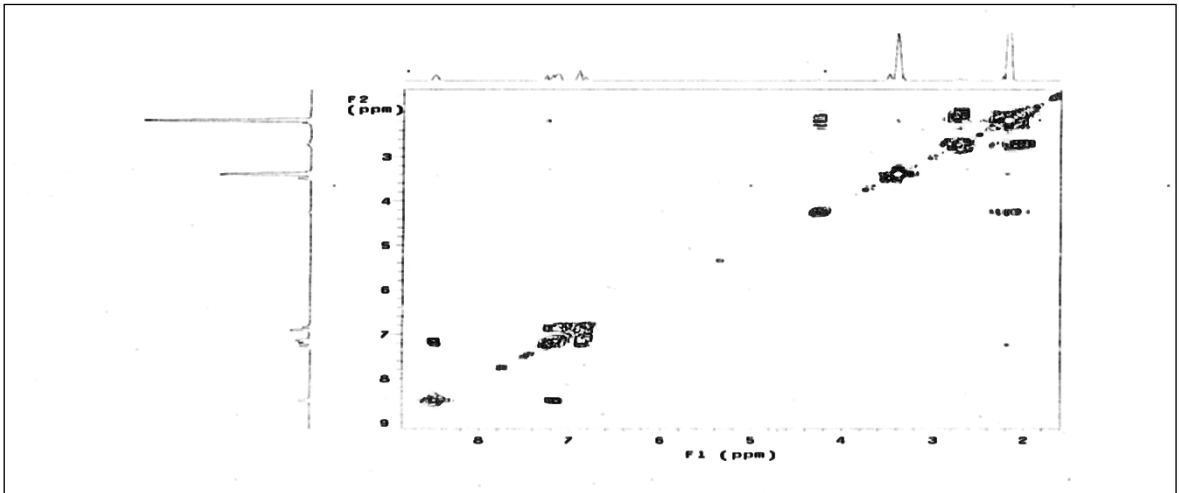
Ek Şekil 130. 26 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



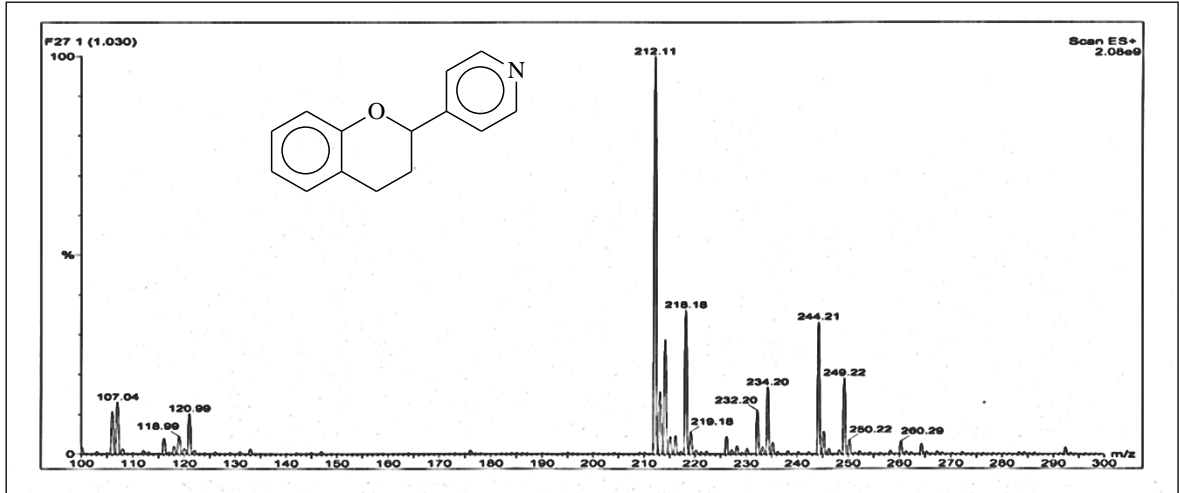
Ek Şekil 131. 27 Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu, CDCl₃



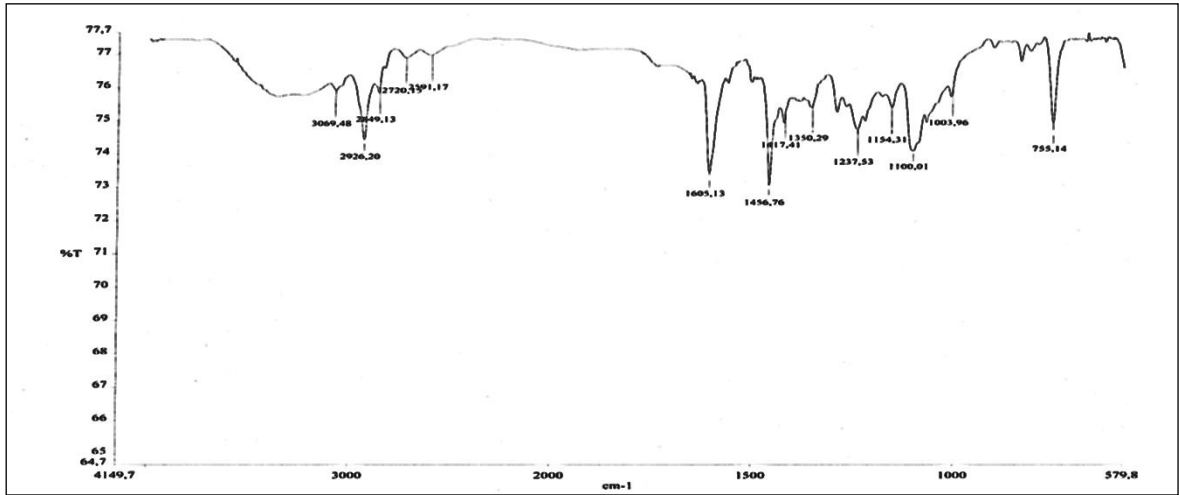
Ek Şekil 132. 27 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl₃



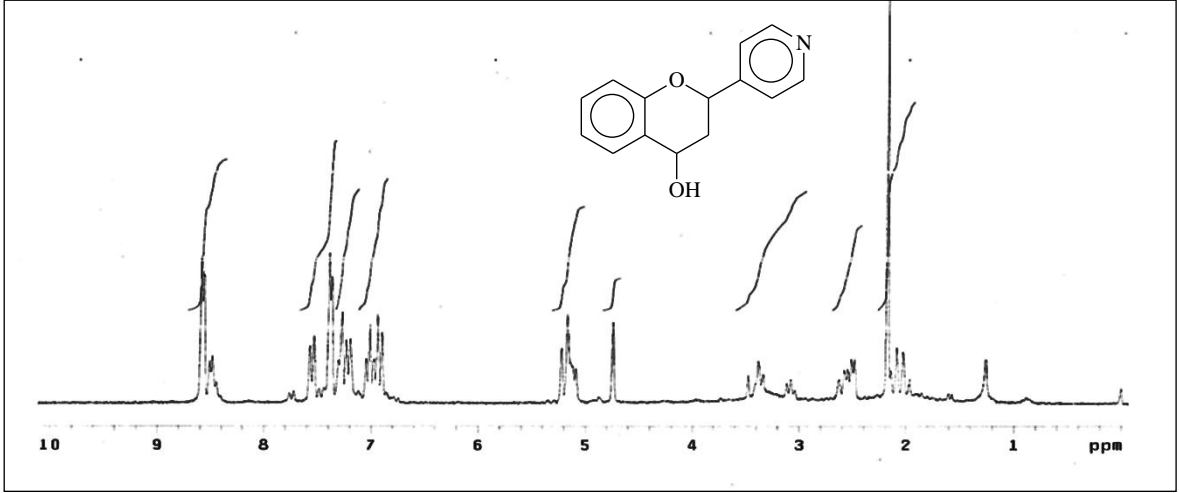
Ek Şekil 133. 27 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl₃



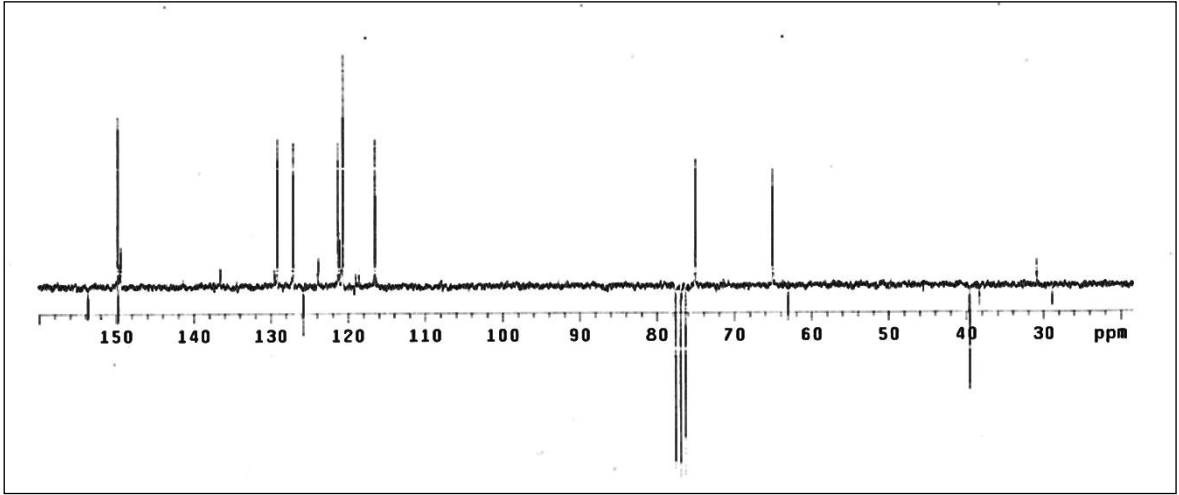
Ek Şekil 134. 27 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



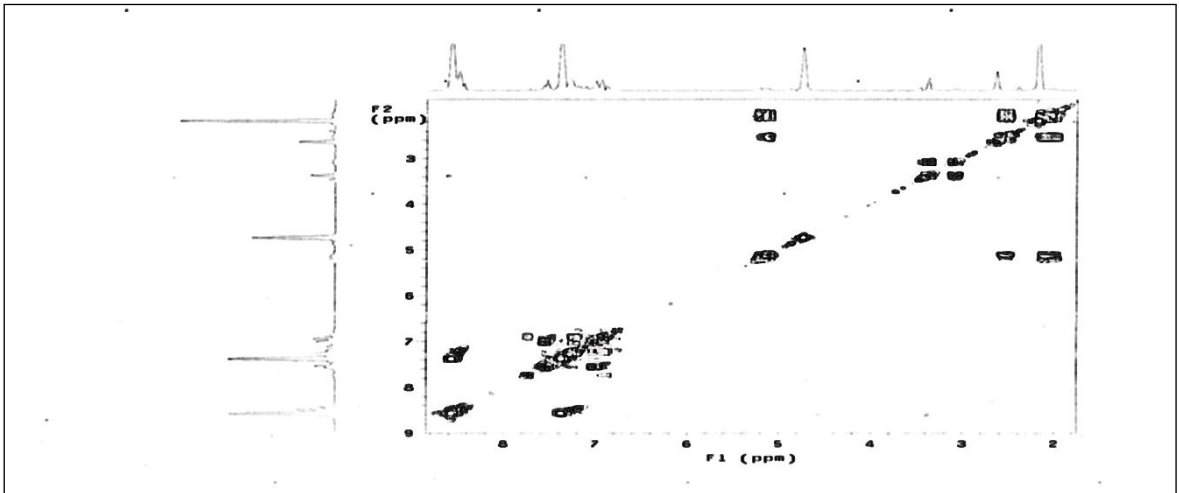
Ek Şekil 135. 27 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



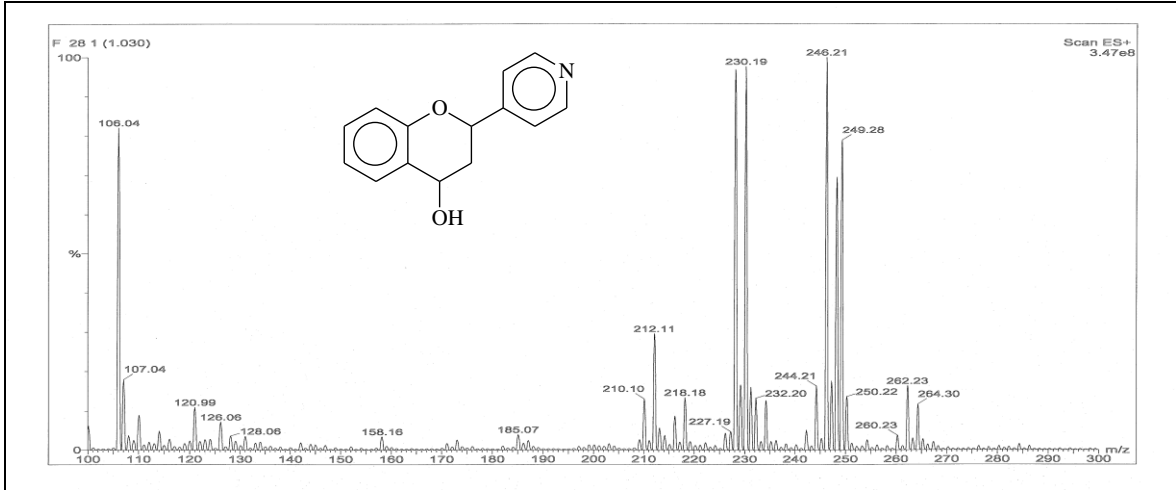
Ek Şekil 136. 28 Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu, CDCl₃



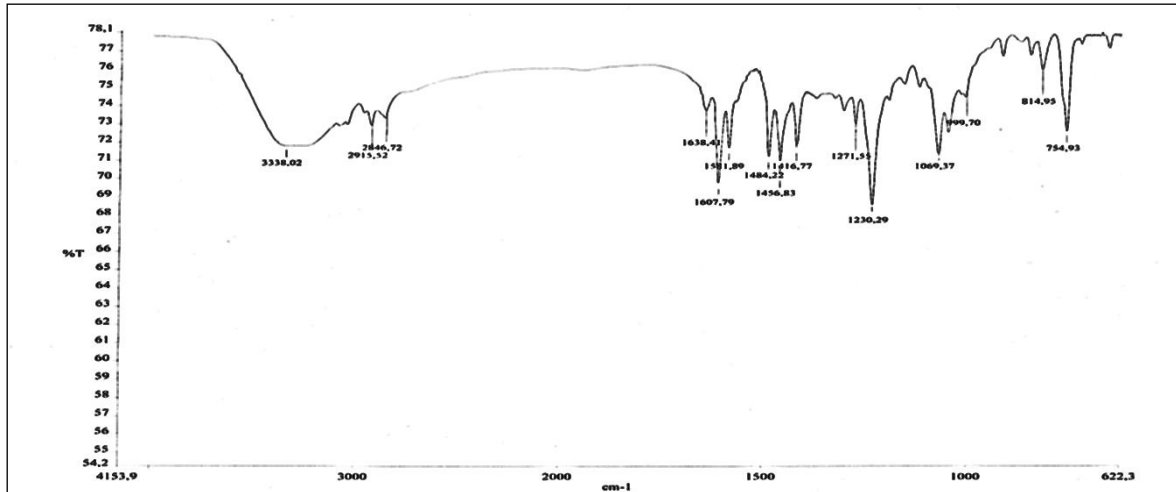
Ek Şekil 137. 28 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl₃



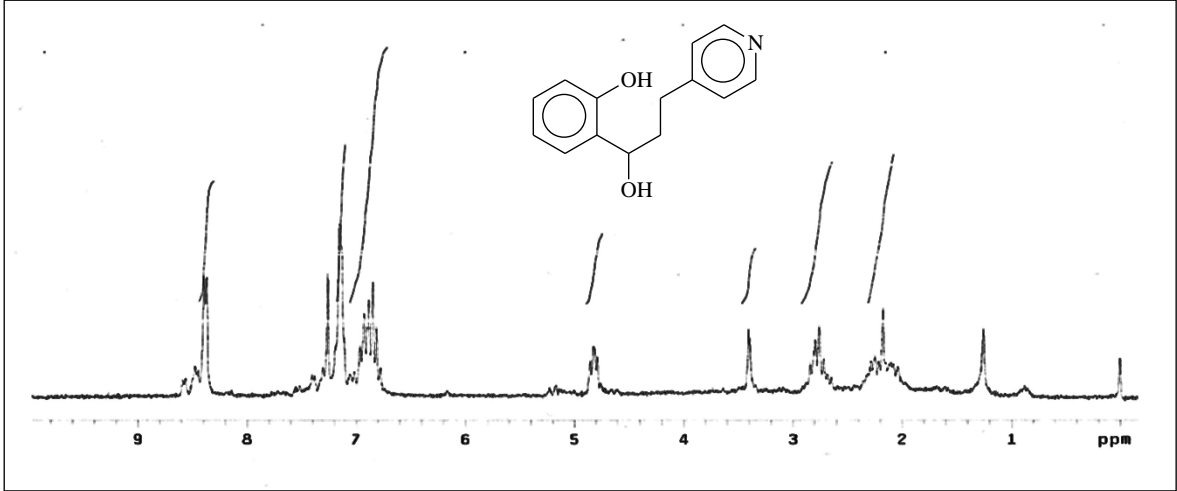
Ek Şekil 138. 28 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl₃



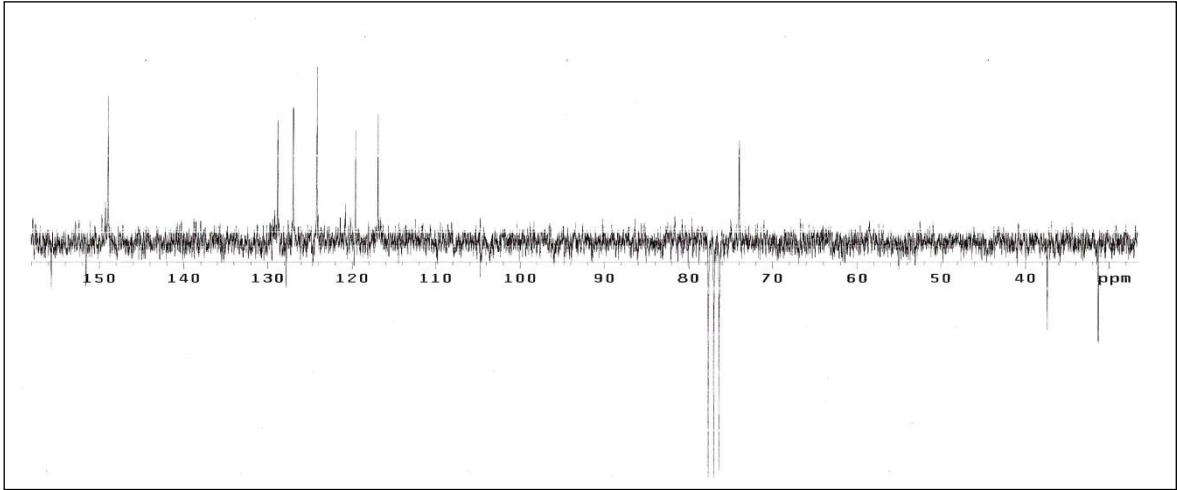
Ek Şekil 139. 28 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



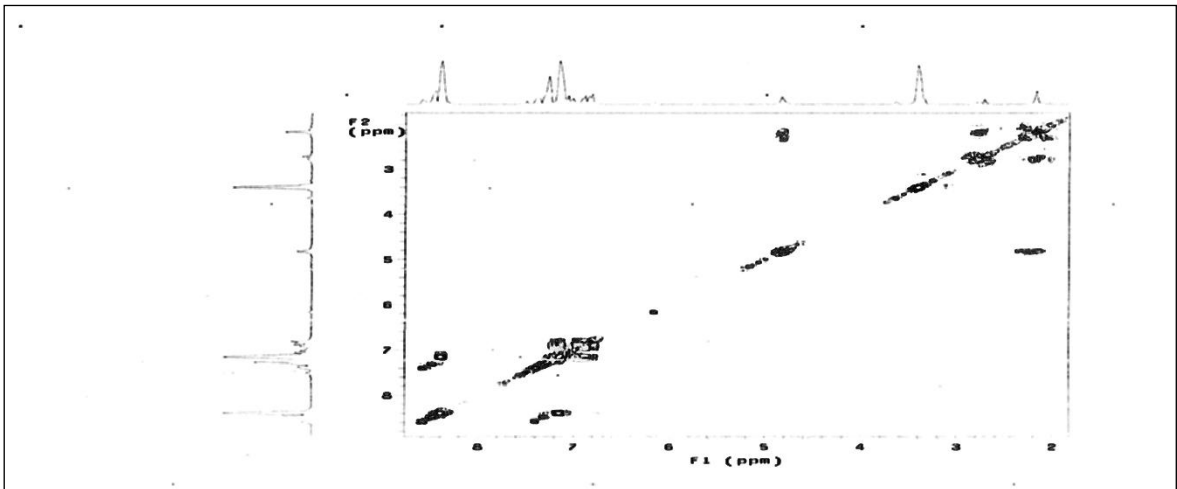
Ek Şekil 140. 28 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



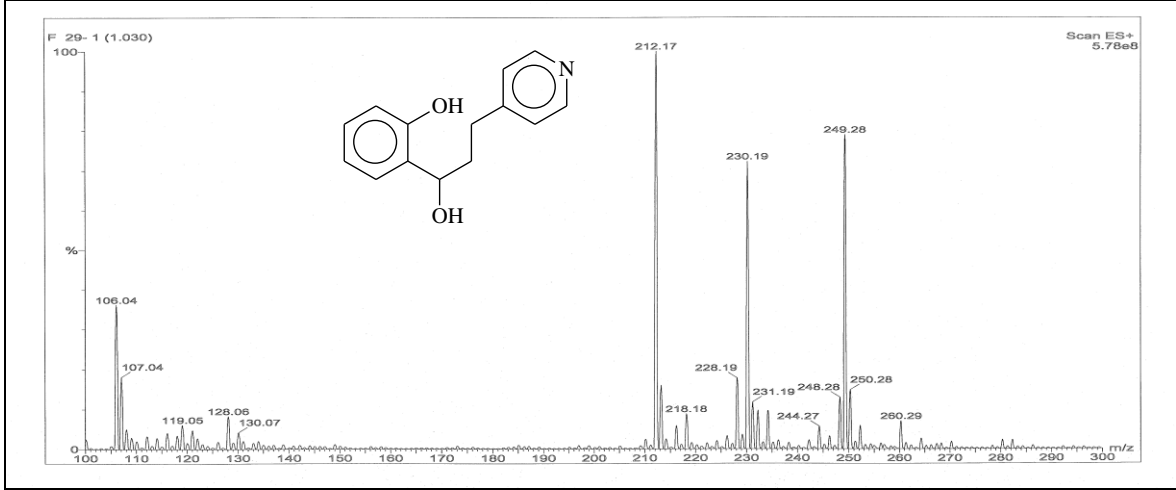
Ek Şekil 141. 29 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, CDCl_3



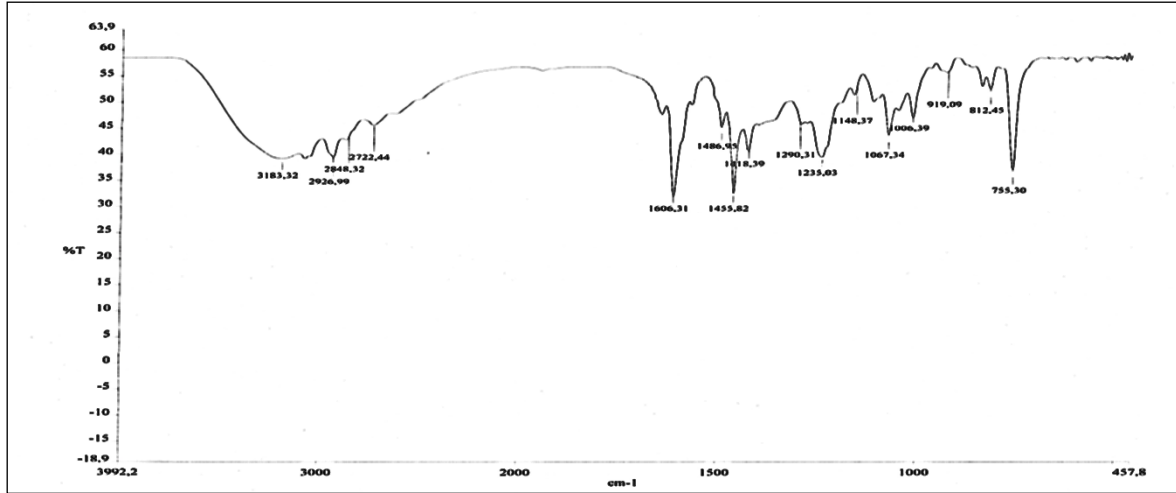
Ek Şekil 142. 29 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl_3



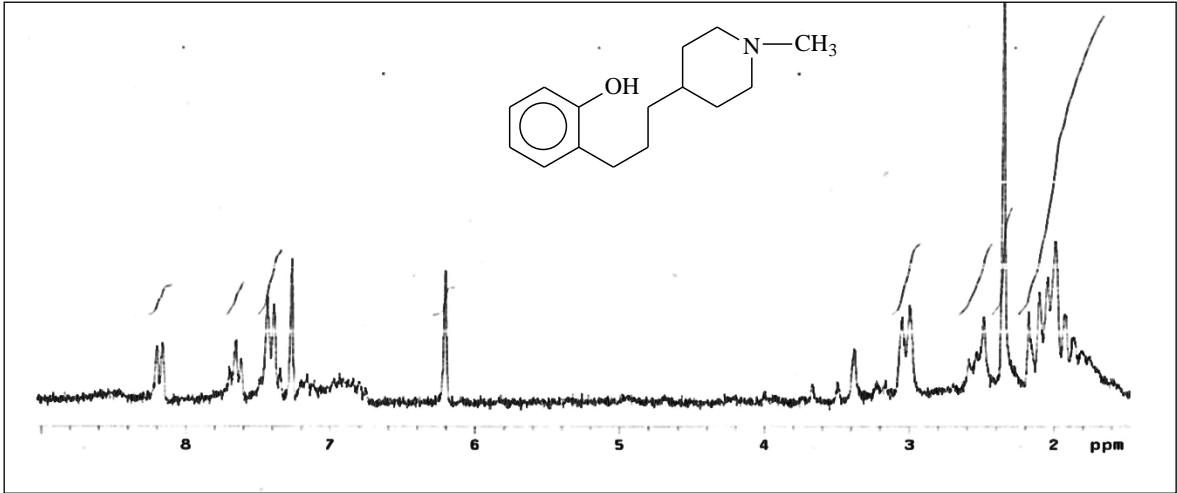
Ek Şekil 143. 29 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl_3



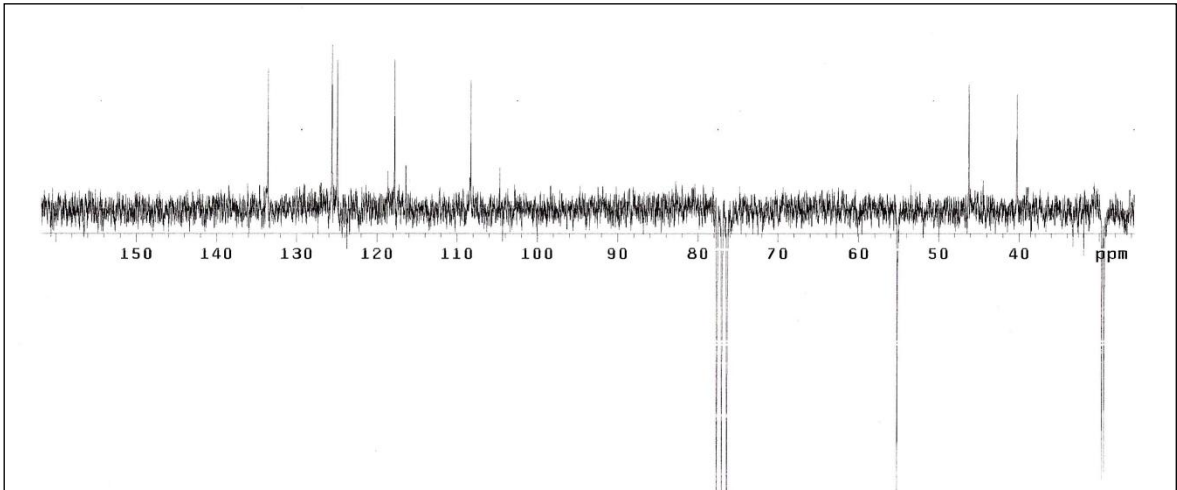
Ek Şekil 144. 29 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



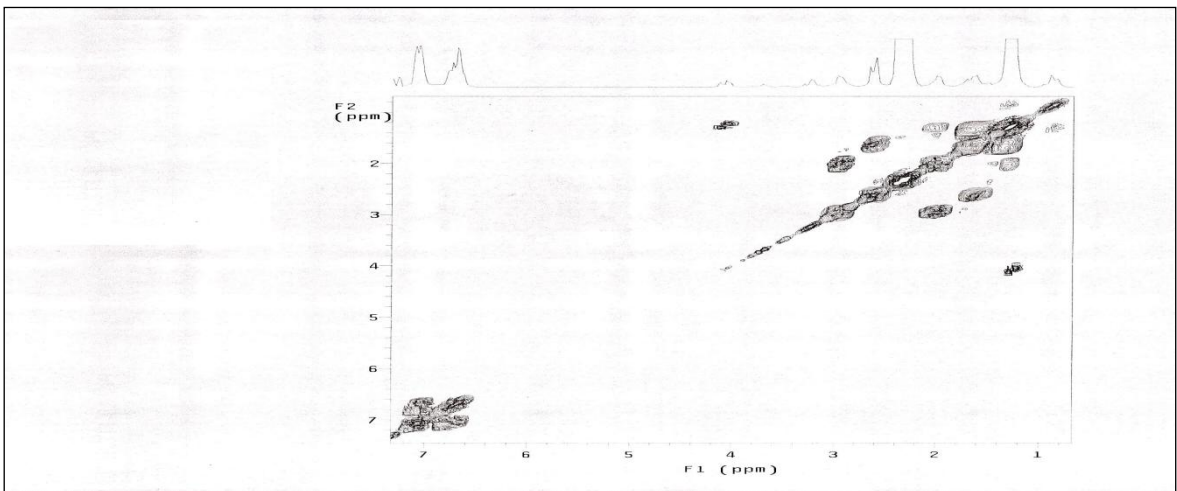
Ek Şekil 145. 29 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



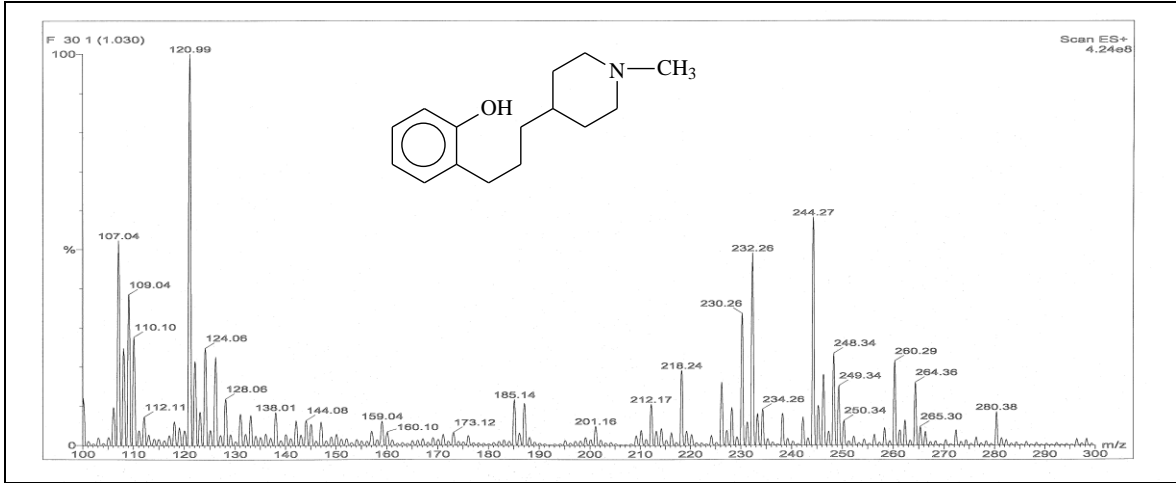
Ek Şekil 146. 30 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, CDCl_3



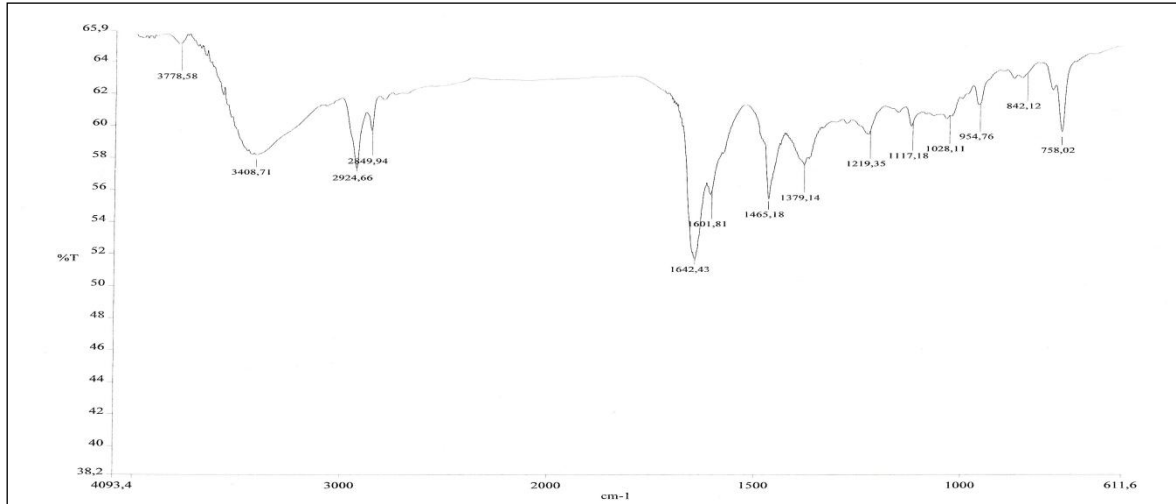
Ek Şekil 147. 30 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl_3



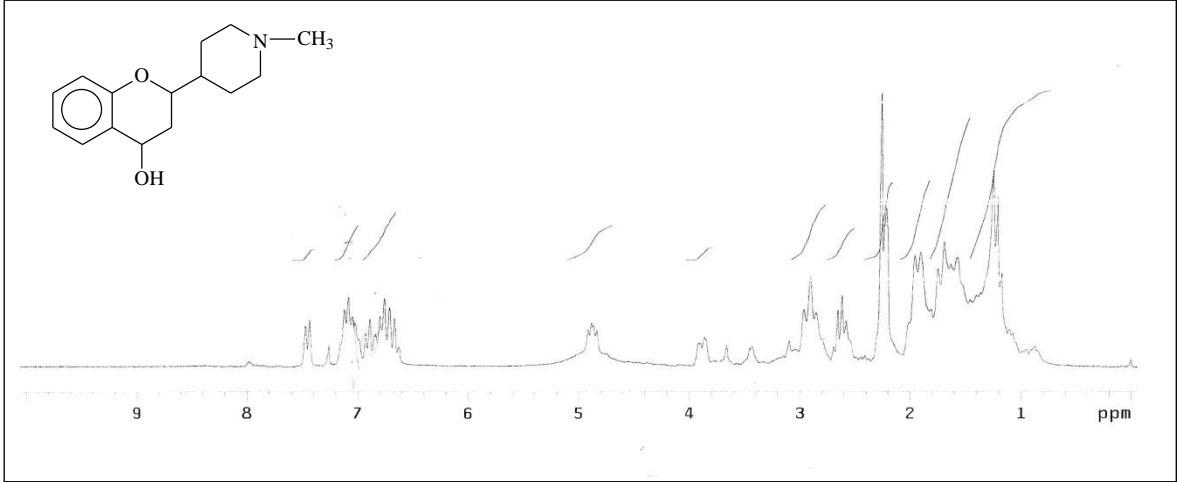
Ek Şekil 148. 30 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl_3



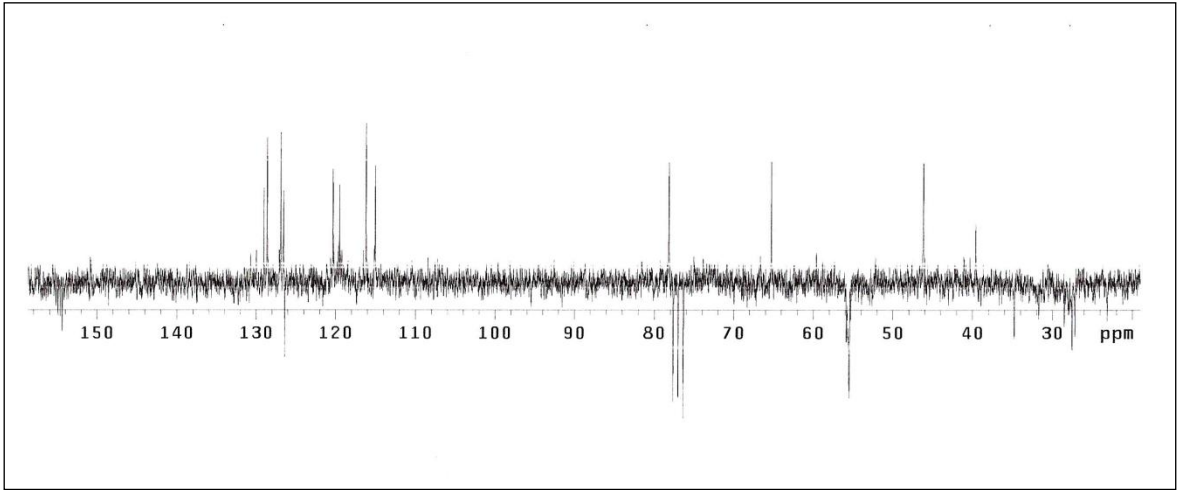
Ek Şekil 149. 30 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



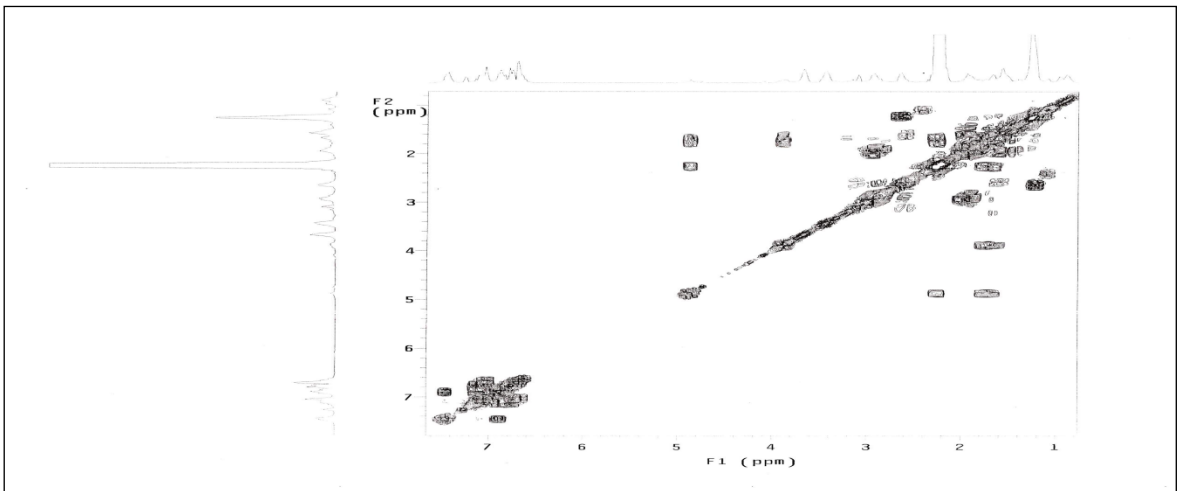
Ek Şekil 150. 30 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



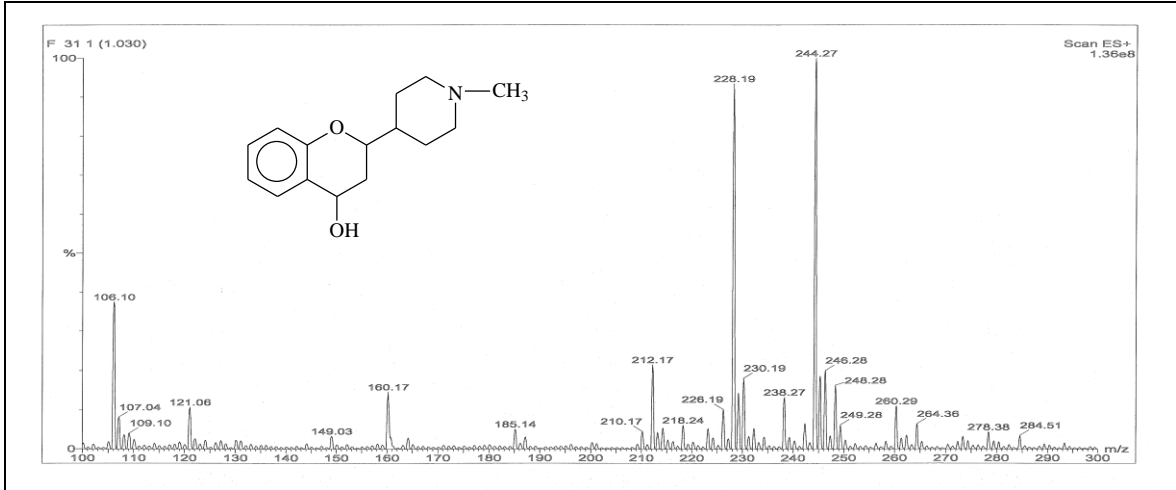
Ek Şekil 151. 31 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, CDCl_3



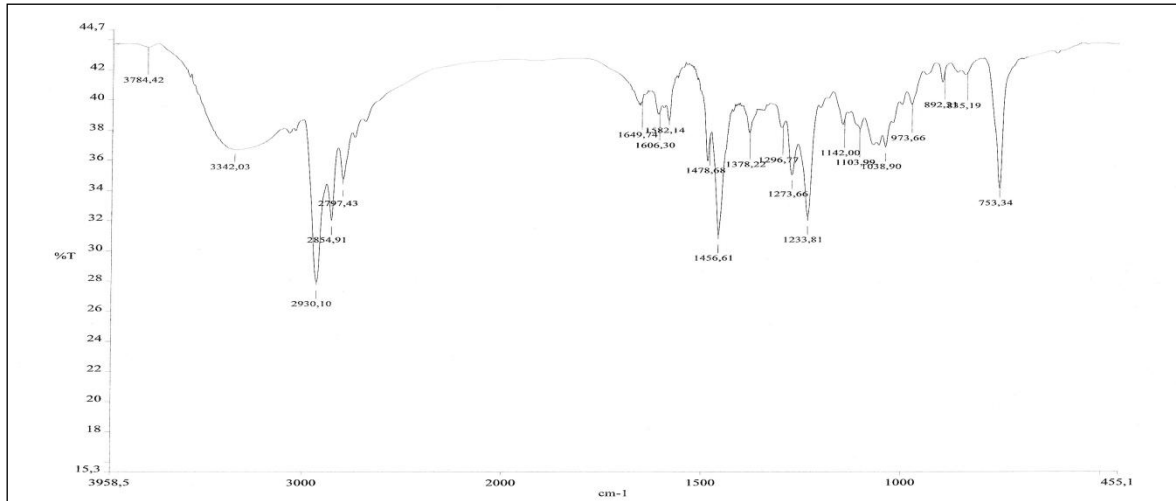
Ek Şekil 152. 31 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl_3



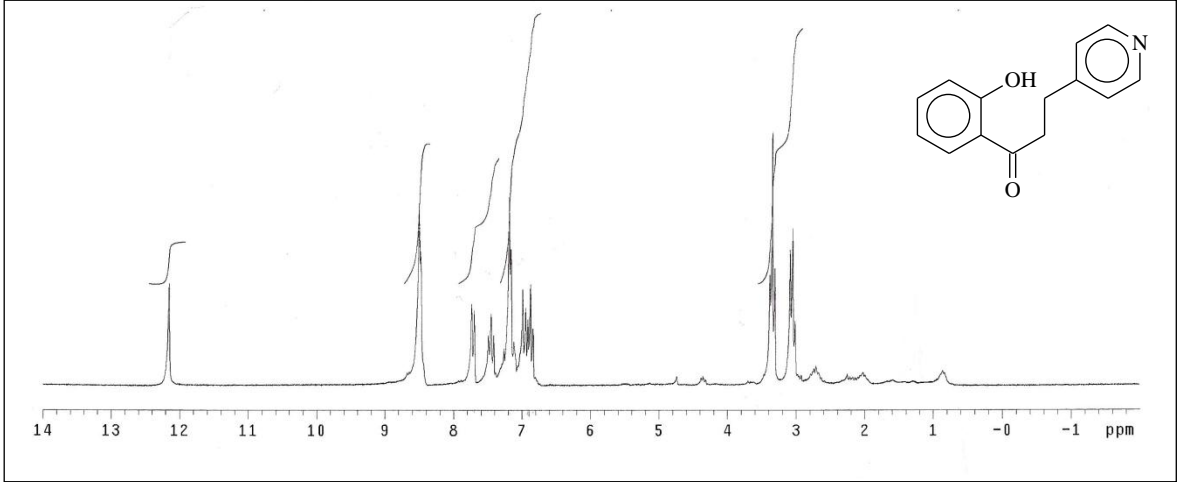
Ek Şekil 153. 31 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl_3



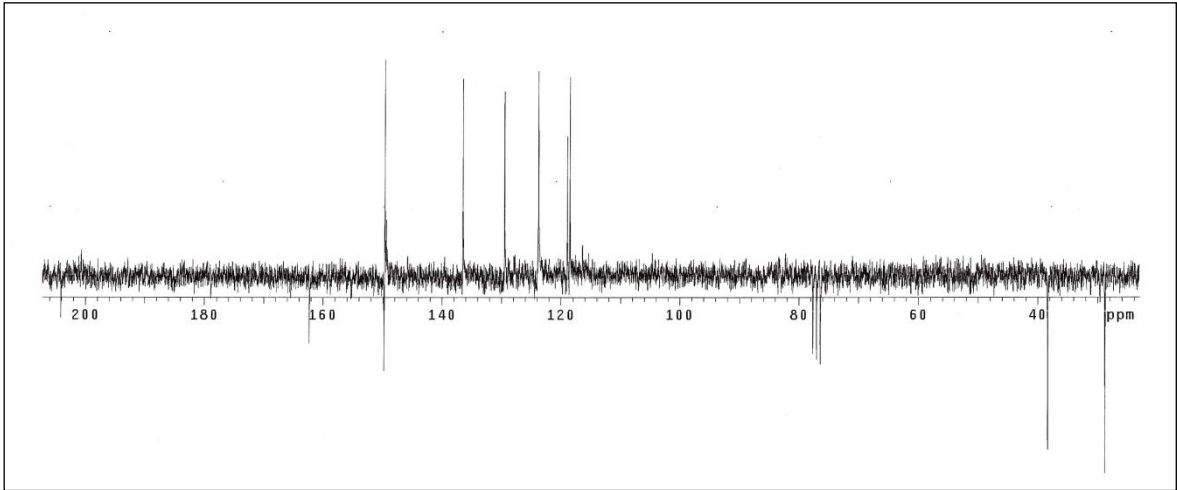
Ek Şekil 154. 31 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



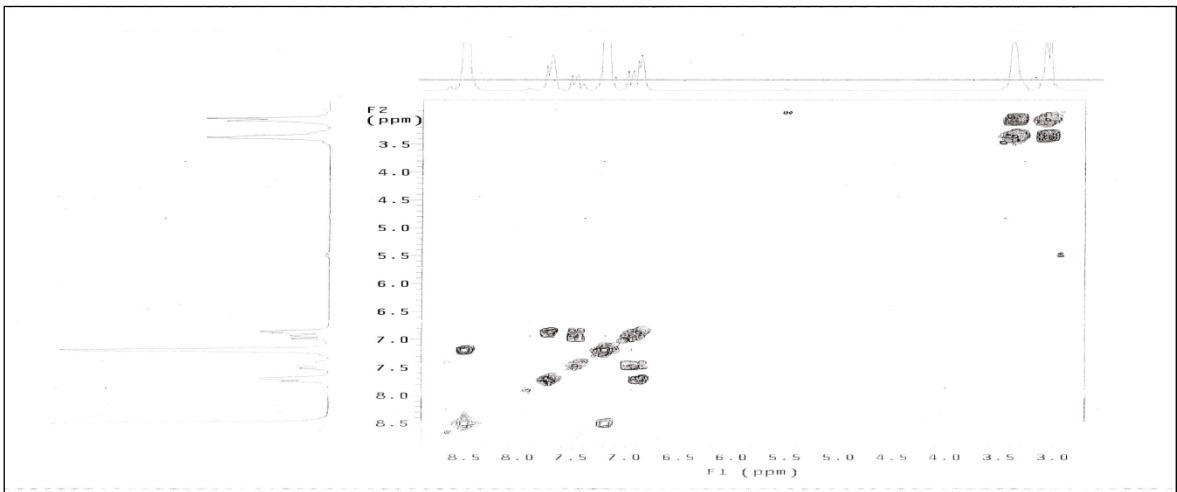
Ek Şekil 155. 31 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



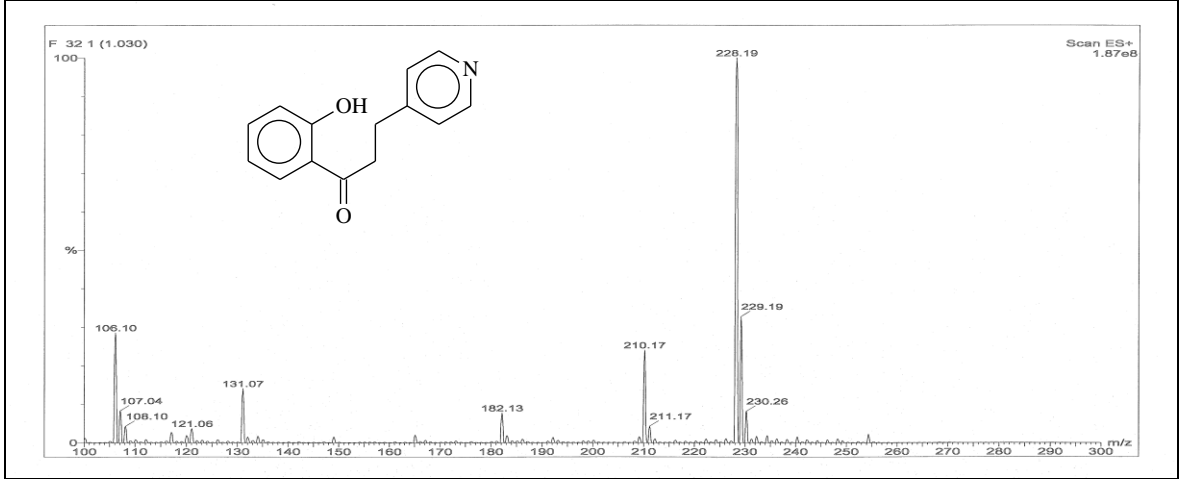
Ek Şekil 156. 32 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, CDCl_3



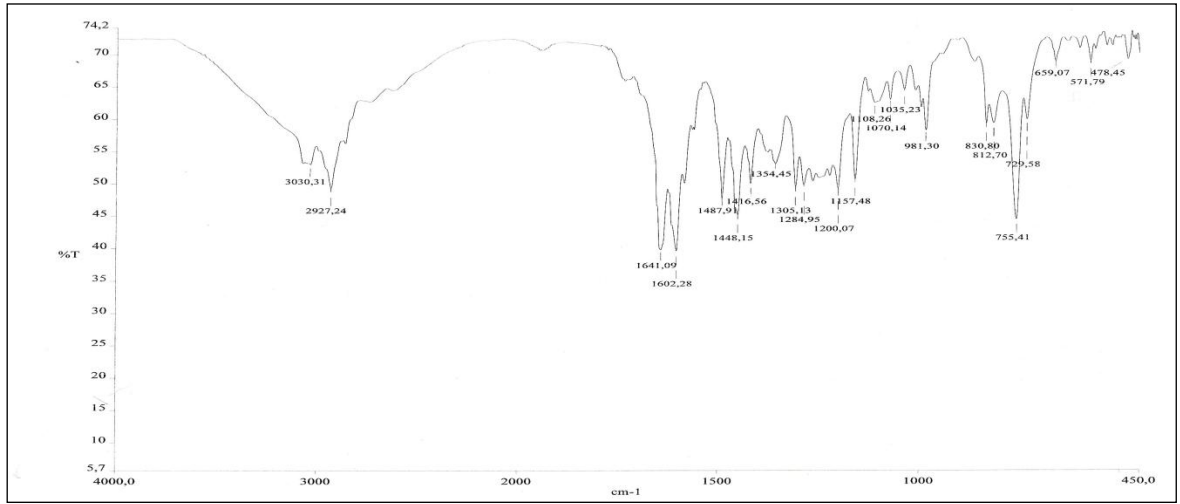
Ek Şekil 157. 32 Nolu bileşiğin APT spektrumu, CDCl_3



Ek Şekil 158. 32 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, CDCl_3



Ek Şekil 159. 32 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Ek Şekil 160. 32 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃

ÖZGEÇMİŞ

15.01.1985 yılında Denizli’de doğdu. İlk öğreniminin bir kısmını Denizli Ressam İbrahim Çallı İlköğretim Okulu’nda, bir kısmını da Turgutreis Zeyyat Mandalinci İlköğretim Okulu’nda ve orta öğrenimini İzmir Piri Reis İlköğretim Okulu’nda, lise öğrenimini ise İzmir Çimentaş Lisesi’nde tamamladı. 2003 yılında K.T.Ü. Fatih Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği Bölümünü kazandı. 2008 yılında bu bölümü tezsiz yüksek lisans mezunu olarak bitirdi ve aynı yıl K.T.Ü. Kimya Bölümü Organik Kimya Ana Bilim Dalı’nda yüksek lisans öğrenimine başladı. Yabancı dili İngilizce’dir.

Makaleler

1. Tayyibe Beyza Cansu, Murat Yücel, **Kadriye Sinek**, Cemalettin Baltacı, Şengül Alpay Karaoğlu, Nurettin Yaylı, Microwave Assisted Essential Oil Analysis and Antimicrobial Activity of *Myosotis alpestris* subsp. *alpestris*, Asian Journal of Chemistry, (2011).
2. Nagihan Yılmaz İskender, Canan Albay Güleç, Murat Yücel, **Kadriye Sinek**, Nurettin Yaylı, Analysis of the Essential Oil from the Flower of *Polygonum bistorta* L. subsp. *carneum* (Koch) Coode & Cull, Asian Journal of Chemistry, (2011).
3. **Kadriye Sinek**, Nagihan Yılmaz İskender, Büşra Yaylı, Şengül Alpay Karaoğlu, Nurettin Yaylı, Microwave Assisted Essential Oil Analysis and Antimicrobial Activity of *Campanula glomerata* L. Subsp. *hispida* (Witasek) Hayek, Asian Journal of Chemistry, Baskıda (2012).

Bildiriler

1. **Kadriye Sinek**, Nuran Kahrıman, Murat Yücel, Emine Sönmez, Nurettin Yaylı, 4'-Azaflavon Bileşiğinin Mikrodalga Yöntemi ile Sentezi, N-alkil Türevlerinin Eldesi ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Tayini, XXV. Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresi, Atatürk Üniversitesi, 27 Haziran-2 Temmuz, Erzurum, 2011.
2. **Kadriye Sinek**, Nagihan Yılmaz İskender, Büşra Yaylı, Şengül Alpay Karaoğlu, Nurettin Yaylı, *Campanula glomerata* L. Subsp. *hispida* (Witasek) Hayek Bitkisinin Uçucu Yağının Kimyasal Bileşimi ve Antimikrobiyal Aktivitesi, XXV. Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresi, Atatürk Üniversitesi, 27 Haziran-2 Temmuz, Erzurum, 2011.
3.

Görev Aldığı Projeler

Nurettin Yaylı, Murat Küçük, Okutman Nuran Yaylı, Murat Yücel, **Kadriye Sinek**, Mikrodalga Yöntemiyle Aza(Diaza)Flavon/Flavanon Bileşiklerinin Sentezi, N-Alkil, Katalitik Hidrojenasyon Türevleri ve Biyolojik Aktiviteleri, TÜBİTAK, 109T388.